

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Stivarga 40 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg regorafeniba.

Pomožne snovi z znanim učinkom

En dnevni odmerek 160 mg vsebuje 2,427 mmol (ali 55,8 mg) natrija (glejte poglavje 4.4).

En dnevni odmerek 160 mg vsebuje 1,68 mg lecitina (pridobljenega iz soje) (glejte poglavje 4.4).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

svetlo rožnate filmsko obložene tablete, ovalne oblike, dolžine 16 mm in širine 7 mm, z oznako "BAYER" na eni in "40" na drugi strani

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Stivarga je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z:

- metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, zdravljenje z zaviralci VEGF in zdravljenje z zaviralci EGFR (glejte poglavje 5.1);
- neoperabilnimi ali metastatskimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST), pri katerih je bolezen napredovala ali niso prenašali predhodnega zdravljenja z imatinibom in sunitinibom;
- rakom jetrnih celic (*hepatocelularni karcinom - HCC*), ki so bili predhodno zdravljeni s sorafenibom.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Stivarga mora predpisati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje raka.

Odmerjanje

Priporočeni odmerek regorafeniba je 160 mg (4 tablete po 40 mg) enkrat na dan 3 tedne, ki jim sledi 1 teden brez zdravljenja. To 4-tedensko obdobje je en cikel zdravljenja.

Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti še isti dan, takoj ko se spomni. Bolnik ne sme vzeti dveh odmerkov isti dan, da nadomesti izpuščen odmerek. Če bolnik po zaužitju regorafeniba bruha, ne sme vzeti dodatnih tablet.

Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler so opazne koristi ali do pojava nesprejemljivih škodljivih učinkov (glejte poglavje 4.4).

Bolniki s statusom zmogljivosti (PS - *Performance Status*) 2 ali več so bili izključeni iz kliničnih študij. Podatkov o bolnikih s $PS \geq 2$ je malo.

Prilagajanje odmerkov

Glede na varnost in prenašanje zdravila bo morda treba odmerjanje pri posameznih bolnikih prekinjati in/ali zmanjševati odmerke. Odmerke je treba prilagajati postopoma po 40 mg (ena tableta). Najmanjši priporočeni dnevni odmerek je 80 mg. Največji dnevni odmerek je 160 mg.

Glede priporočenih sprememb odmerkov in ukrepov v primeru kožnih reakcij na dlaneh in podplatih / sindroma palmarno-plantarne eritrodisestezije glejte preglednico 1.

Preglednica 1: Priporočene spremembe odmerkov in ukrepi v primeru kožnih reakcij na dlaneh in podplatih

Stopnja kožne toksičnosti	Pojav	Priporočena sprememba odmerka in ukrepi
stopnja 1	vsi	Velikost odmerka je treba ohraniti in takoj uvesti podporne ukrepe za lajšanje simptomov.
stopnja 2	1. pojav	Odmerek je treba zmanjšati za 40 mg (ena tableta) in takoj uvesti podporne ukrepe. Če kljub zmanjšanju odmerka ni izboljšanja, je treba zdravljenje prekiniti za vsaj 7 dni, dokler ni stopnja toksičnosti ponovno med 0 in 1. Po presoji zdravnika se lahko odmerek ponovno poveča.
	brez izboljšanja v 7 dneh ali 2. pojav	Zdravljenje je treba prekiniti, dokler ni stopnja toksičnosti ponovno med 0 in 1. Pri ponovni uvedbi zdravljenja je treba odmerek zmanjšati za 40 mg (ena tableta). Po presoji zdravnika se lahko odmerek ponovno poveča.
	3. pojav	Zdravljenje je treba prekiniti, dokler ni stopnja toksičnosti ponovno med 0 in 1. Pri ponovni uvedbi zdravljenja je treba odmerek zmanjšati za 40 mg (ena tableta). Po presoji zdravnika se lahko odmerek ponovno poveča.
	4. pojav	Trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga.
stopnja 3	1. pojav	Takoj je treba uvesti podporne ukrepe. Zdravljenje je treba prekiniti za vsaj 7 dni, dokler ni stopnja toksičnosti ponovno med 0 in 1. Pri ponovni uvedbi zdravljenja je treba odmerek zmanjšati za 40 mg (ena tableta). Po presoji zdravnika se lahko odmerek ponovno poveča.

Stopnja kožne toksičnosti	Pojav	Priporočena sprememba odmerka in ukrepi
	2. pojav	Takoj je treba uvesti podporne ukrepe. Zdravljenje je treba prekiniti vsaj za 7 dni, dokler ni stopnja toksičnosti ponovno med 0 in 1. Pri ponovni uvedbi zdravljenja je treba odmerek zmanjšati za 40 mg (ena tableta).
	3. pojav	Trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga.

Za priporočene ukrepe in spremembe odmerkov v primeru poslabšanja izvidov preiskav delovanja jeter, za katere se meni, da so posledica zdravljenja z zdravilom Stivarga, glejte preglednico 2 (glejte tudi poglavje 4.4).

Preglednica 2: Priporočeni ukrepi in spremembe odmerkov v primeru odstopanj v izvidih preiskav delovanja jeter, ki so povezani z zdravilom

Opazeno povečanje vrednosti ALT in/ali AST	Pojavnost	Priporočeni ukrepi in spremembe odmerka
≤ 5-kratnik zgornje normalne vrednosti (ULN - <i>Upper Limit of Normal</i>) (največ stopnja 2)	vsak pojav	Nadaljevanje zdravljenja z zdravilom Stivarga. Delovanje jeter je treba spremljati vsak teden, dokler se vrednosti transaminaz ne vrnejo na < 3-kratnik ULN (stopnja 1) ali na izhodiščne vrednosti.
> 5-kratnik ULN do ≤ 20-kratnik ULN (stopnja 3)	1. pojav	Zdravljenje z zdravilom Stivarga je treba prekiniti. Vrednosti transaminaz je treba spremljati vsak teden, dokler se vrednosti transaminaz ne vrnejo na < 3-kratnik ULN ali na izhodiščne vrednosti. Ponovna uvedba zdravljenja: Če so možne koristi večje od tveganja za hepatotoksičnost, se ponovno uvede zdravljenje z zdravilom Stivarga, odmerek je treba zmanjšati za 40 mg (ena tableta) in vsaj 4 tedne vsak teden spremljati delovanje jeter.
	ponovni pojav	Trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga.
> 20-kratnik ULN (stopnja 4)	vsak pojav	Trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga.
> 3-kratnik ULN (stopnja 2 ali več) s sočasnimi vrednostmi bilirubina > 2-kratnik ULN	vsak pojav	Trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga. Delovanje jeter je treba spremljati vsak teden do izboljšanja ali dokler se delovanje jeter ne vrne na izhodiščno stanje. <u>Izjema</u> : bolnike z Gilbertovim sindromom, pri katerih so se povečale vrednosti transaminaz, je treba zdraviti po zgornjih priporočilih glede na opaženo povečanje vrednosti ALT in/ali AST.

Okvara jeter

Regorafenib se izloča predvsem skozi jetra.

V kliničnih študijah niso opazili klinično pomembnih razlik v izpostavljenosti, varnosti in učinkovitosti med bolniki z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) in bolniki z normalnim delovanjem jeter. Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Ker je za bolnike z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) na voljo le malo podatkov, priporočil za odmerjanje ni na voljo. Pri teh bolnikih se priporoča skrbno spremljanje splošne varnosti (glejte tudi poglavji 4.4 in 5.2).

Zdravilo Stivarga se ne priporoča za uporabo pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C), ker zdravila Stivarga pri teh bolnikih niso preučevali.

Okvara ledvic

Klinični podatki, ki so na voljo, kažejo podobno izpostavljenost regorafenibu in njegovima presnovkoma M-2 in M-5 pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati (glejte tudi poglavje 5.2).

Starejši

V kliničnih študijah niso opazili pomembnih razlik v izpostavljenosti, varnosti ali učinkovitosti med starejšimi (starost 65 let in več) in mlajšimi bolniki (glejte tudi poglavje 5.2).

Spol

V kliničnih študijah niso opazili pomembnih razlik v izpostavljenosti, varnosti ali učinkovitosti med bolniki in bolnicami. Odmerka ni treba prilagajati glede na spol (glejte tudi poglavje 5.2).

Razlike med etničnimi skupinami

V kliničnih študijah niso opazili pomembnih razlik v izpostavljenosti ali učinkovitosti med bolniki iz različnih etničnih skupin. Večjo incidenco kožne reakcije na dlaneh in podplatih (HFSR - *hand-foot skin reaction*) ali sindroma palmarno-plantarne eritrodisestezije, huda odstopanja v izvidih preiskav delovanja jeter in moteno delovanje jeter so opazili pri bolnikih azijske rase (predvsem pri Japoncih), zdravljenih z zdravilom Stivarga v primerjavi z belci. V kliničnih študijah je bila večina bolnikov azijske rase, zdravljenih z zdravilom Stivarga, iz vzhodne Azije (~ 90 %). Na voljo je malo podatkov za populacijo bolnikov črne rase. Odmerka ni treba prilagajati glede na etnično skupino (glejte poglavje 5.2).

Pediatrična populacija

Zdravilo Stivarga ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo metastatskega kolorektalnega raka.

Varnost in učinkovitost regorafeniba pri bolnikih, starih do 18 let, za indikacijo gastrointestinalnih stromalnih tumorjev (GIST), nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Zdravilo Stivarga ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo raka jetrnih celic.

Način uporabe

Zdravilo Stivarga je za peroralno uporabo.

Zdravilo Stivarga je treba vzeti vsak dan ob istem času. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo po lahkem obroku, ki vsebuje manj kot 30 % maščob (npr. lahek obrok (z malo maščob) naj bi vključeval 1 obrok kosmičev (približno 30 g), 1 kozarec posnetega mleka, 1 rezino opečenca z marmelado, 1 kozarec jabolčnega soka in 1 skodelico kave ali čaja (520 kalorij, 2 g maščob)).

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli sestavino, navedeno v poglavju 6.1.

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Učinki na jetra

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga, so pogosto opazili odstopanja v izvidih preiskav delovanja jeter (alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST] in bilirubina). Pri majhnem deležu bolnikov so poročali o hudih odstopanjih v izvidih preiskav delovanja jeter (stopnje 3 do 4) in motenem delovanju jeter s kliničnimi znaki (vključno s smrtnimi izidi) (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so večjo incidenco hudih odstopanj v izvidih preiskav delovanja jeter in moteno delovanje jeter opazili pri bolnikih azijske rase (predvsem pri Japoncih) zdravljenih z zdravilom Stivarga, v primerjavi z belci (glejte poglavje 4.2).

Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Stivarga je priporočljivo opraviti preiskave delovanja jeter (ALT, AST in bilirubin) ter v prvih dveh mesecih zdravljenja skrbno nadzorovati delovanje jeter (vsaj vsaka dva tedna). Nato je treba z rednim spremljanjem nadaljevati vsaj enkrat na mesec in ko je klinično indicirano.

Regorafenib je zaviralec uridindifosfat-glukuroniltransferaze (UGT) 1A1 (glejte poglavje 4.5). Pri bolnikih z Gilbertovim sindromom se lahko pojavi blaga, indirektna (nekonjugirana) hiperbilirubinemija.

Pri bolnikih z opaženim poslabšanjem izvidov preiskav delovanja jeter, za katera se meni, da so posledica zdravljenja z zdravilom Stivarga (tj. ko ni očitnega drugega vzroka, npr. posthepatična holestaza ali napredovanje bolezni), je treba upoštevati priporočila za spremembe odmerka in spremljanje v preglednici 2 (glejte poglavje 4.2).

Regorafenib se izloča predvsem skozi jetra.

Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter se priporoča skrbno spremljanje splošne varnosti (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.2). Zdravila Stivarga se ne priporoča za uporabo pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C), ker zdravila Stivarga niso preučevali pri tej populaciji in je lahko izpostavljenost pri teh bolnikih povečana.

Okužbe

Zdravilo Stivarga je bilo povezano s povečano pogostnostjo okužb, od katerih so bile nekatere smrtne (glejte poglavje 4.8).

V primerih poslabšanja okužb je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Stivarga.

Krvavitve

Zdravilo Stivarga je povezano s povečano incidenco krvavitv, od katerih so bile nekatere smrtne (glejte poglavje 4.8). Pri bolnikih, ki so nagnjeni h krvavitvam, in tistih, ki se zdravijo z antikoagulantmi (npr. varfarin in fenpropakumon) ali drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, ki povečajo tveganje za krvavitve, je treba spremljati število krvnih celic in kazalce koagulacije. Kot standardni postopek je treba pri bolnikih s cirozo jeter pred začetkom zdravljenja z zdravilom Stivarga izvesti preiskave za odkrivanje varic požiralnika in ter jih nato zdraviti. V primeru hude krvavitve, zaradi katere je potrebna nujna medicinska pomoč, je treba razmisliti o trajnem prenehanju zdravljenja z zdravilom Stivarga.

Gastrointestinalna perforacija in fistula

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga, so poročali o gastrointestinalnih perforacijah (vključno s smrtnimi izidi) in fistulah (glejte poglavje 4.8). Znano je, da so to pogosti zapleti, povezani z boleznijo, pri bolnikih z intraabdominalnimi malignimi tumorji. Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do gastrointestinalne perforacije ali fistule, se priporoča prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga.

Ishemija srca in srčni infarkt

Zdravilo Stivarga je povezano z večjo incidenco miokardne ishemije in infarkta (glejte poglavje 4.8). Bolniki z nestabilno angino pectoris ali na novo nastalo angino pectoris (v treh mesecih po začetku zdravljenja z zdravilom Stivarga), nedavno prebolelim miokardnim infarktom (v šestih mesecih po začetku zdravljenja z zdravilom Stivarga) in tisti s srčnim popuščanjem 2. stopnje ali več po funkcijski razvrstitvi Newyorškega društva za srce (NYHA - *New York Heart Association*) so bili izključeni iz kliničnih študij.

Bolnike z ishemično boleznijo srca v anamnezi je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov miokardne ishemije. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi miokardna ishemija in/ali infarkt, se priporoča prekinitve zdravljenja z zdravilom Stivarga, dokler se stanje ne izboljša. Odločitev o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Stivarga mora temeljiti na skrbni oceni o možnih koristih in tveganjih za posameznega bolnika. Zdravljenje z zdravilom Stivarga je treba trajno prenehati, če se stanje ne izboljša.

Sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije (PRES - *Posterior reversible encephalopathy syndrome*)

V povezavi z zdravljenjem z zdravilom Stivarga so poročali o PRES (glejte poglavje 4.8). Znaki in simptomi PRES vključujejo epileptične napade, glavobol, spremenjeno duševno stanje, motnje vida ali kortikalno slepoto,

povezano s hipertenzijo ali brez nje. Diagnozo PRES je treba potrditi s slikanjem možganov. Pri bolnikih, pri katerih se razvije PRES, se priporoča prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga in hkrati nadzor hipertenzije ter podporno simptomatsko zdravljenje drugih simptomov.

Arterijska hipertenzija

Zdravilo Stivarga je povezano s povečano incidenco arterijske hipertenzije (glejte poglavje 4.8). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Stivarga je treba izmeriti krvni tlak. Priporoča se spremljanje krvnega tlaka in zdravljenje hipertenzije v skladu s standardno klinično prakso. V primerih hude ali vztrajne hipertenzije, kljub ustreznim medicinskim ukrepom, je treba po presoji zdravnika zdravljenje začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek (glejte poglavje 4.2). V primeru hipertenzivne krize je treba zdravljenje z zdravilom Stivarga prekiniti.

Zapleti pri celjenju ran

Ker lahko zdravila z antiangiogenimi lastnostmi zavirajo ali ovirajo celjenje ran, se kot previdnostni ukrep pri bolnikih, pri katerih je načrtovan velik kirurški poseg, priporoča začasna prekinitve zdravljenja z zdravilom Stivarga. Odločitev o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Stivarga po velikem kirurškem posegu mora temeljiti na klinični presoji ustreznosti celjenja ran.

Škodljivi učinki na kožo

Kožne reakcije na dlaneh in podplatih (HFSR - *hand-foot skin reaction*) ali sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije in izpuščaj sta najpogostejša neželena učinka na koži pri uporabi zdravila Stivarga (glejte poglavje 4.8). V kliničnih preskušanjih so opazili večjo incidenco HFSR pri bolnikih azijske rase (predvsem Japoncih), zdravljenih z zdravilom Stivarga, v primerjavi z belci (glejte poglavje 4.2). Ukrepi za preprečevanje HFSR vključujejo spremljanje kalusov in uporabo vložkov za čevlje ter rokavic za preprečevanje poškodb zaradi pritiska na podplate in dlani. Pri oskrbi kožnih reakcij na dlaneh in podplatih se lahko uporabi keratolitične kreme (npr. kreme na osnovi sečnine, salicilne kisline ali alfa-hidroksilne kisline, nanesenih v tankem sloju samo na prizadete predele), in vlažilnih krem (nanesenih v poljubnih količinah) za lajšanje simptomov. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka in/ali začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Stivarga, v hudih ali trdovratnih primerih pa tudi o trajnem prenehanju zdravljenja z zdravilom Stivarga (glejte poglavje 4.2).

Odstopanja v izvidih laboratorijskih biokemičnih preiskav in preiskav presnove

Zdravilo Stivarga povezujejo z večjo incidenco nenormalnih vrednosti elektrolitov (vključno s hipofosfatemijo, hipokalcemijo, hiponatriemijo in hipokaliemijo) in presnovnimi motnjami (vključno s povečanjem vrednosti tiroideo stimulirajočega hormona, lipaze in amilaze). Odstopanja od normalnih vrednosti so običajno majhna do zmerna in niso klinično izražena ter običajno zaradi tega ni treba prekiniti zdravljenja ali zmanjšati odmerka. Med zdravljenjem z zdravilom Stivarga se priporoča spremljanje biokemičnih kazalcev in kazalcev presnove ter uvedba ustreznega nadomestnega zdravljenja v skladu s standardno klinično prakso, če je potrebno. Pri dolgotrajnih ali ponavljajočih se pomembnih odstopanjih od normalnih vrednosti se priporoča prekinitve zdravljenja, zmanjšanje odmerka ali trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga (glejte poglavje 4.2).

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah

To zdravilo vsebuje 55,8 mg natrija na dnevni odmerek (160 mg), kar je enako 3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To zdravilo vsebuje 1,68 mg lecitina (pridobljenega iz soje) na dnevni odmerek (160 mg).

Previdnostni ukrepi, povezani z boleznijo – rak jetrnih celic

V ključni, s placebom nadzorovani študiji III. faze so bili bolniki predhodno zdravljeni s sorafenibom. Podatkov o bolnikih, ki so prenehali zdravljenje s sorafenibom zaradi s sorafenibom povezane toksičnosti, ali so prenašali le nizek odmerek (< 400 mg na dan) sorafeniba, ni dovolj. Prenašanja zdravila Stivarga pri teh bolnikih niso dokazali.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Zaviralci CYP3A4 in UGT1A9/induktorji CYP3A4

Podatki *in vitro* kažejo, da se regorafenib presnavlja s citokromom CYP3A4 in uridindifosfat-glukuroniltransferazo UGT1A9.

Uporaba ketokonazola (400 mg, 18 dni), močnega zaviralca CYP3A4, z enkratnim odmerkom regorafeniba (160 mg peti dan), je povzročila povečanje povprečne izpostavljenosti (AUC) regorafenibu za približno 33 % in zmanjšanje povprečne izpostavljenosti aktivnima presnovkoma, M-2 (N-oksidi) in M-5 (N-oksidi in N-desmetil), za približno 90 %. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. klaritromicin, sok grenivke, itrakonazol, ketokonazol, posakonazol, telitromicin in vorikonazol) se je priporočljivo izogibati, saj njihovega vpliva na izpostavljenost regorafenibu in njegovim presnovkom v stanju dinamičnega ravnovesja niso preučevali.

Sočasni uporabi močnih zaviralcev UGT1A9 (npr. mefenaminska kislina, diflunisal in niflumska kislina) med zdravljenjem z regorafenibom se je treba izogibati, saj njihovega vpliva na izpostavljenost regorafenibu in njegovim presnovkom v stanju dinamičnega ravnovesja niso preučevali.

Uporaba rifampicina (600 mg, 9 dni), močnega induktorja CYP3A4, z enkratnim odmerkom regorafeniba (160 mg sedmi dan), je povzročila zmanjšanje AUC regorafeniba za približno 50 %, kar je 3- do 4-kratno povečanje povprečne izpostavljenosti aktivnemu presnovku M-5; izpostavljenost aktivnemu presnovku M-2 se ni spremenila. Tudi drugi močni zaviralci CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital in šentjanževka) lahko povečajo presnovo regorafeniba. Uporabi močnih induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati ali za sočasno uporabo izbrati drugo zdravilo, ki ne inducira ali blago inducira CYP3A4.

Substrata UGT1A1 in UGT1A9

Podatki *in vitro* kažejo, da regorafenib in njegov aktivni presnovek M-2 zavirata glukuronidacijo z uridindifosfat-glukuroniltransferazama UGT1A1 in UGT1A9, medtem ko M-5 zavira samo UGT1A1 v koncentracijah, ki so dosežene *in vivo* v stanju dinamičnega ravnovesja. Uporaba regorafeniba s 5-dnevnim premorom pred uporabo irinotekana je povzročila približno 44-odstotno povečanje AUC SN-38, ki je substrat UGT1A1 in aktivni presnovek irinotekana. Opazili so tudi povečanje AUC irinotekana za približno 28 %. To kaže, da lahko sočasna uporaba regorafeniba poveča sistemsko izpostavljenost substratoma UGT1A1 in UGT1A9.

Protein odpornosti za raka dojke (BCRP – Breast Cancer Resistance Protein) in substrati glikoproteina P

Uporaba regorafeniba (160 mg 14 dni) pred administracijo enkratnega odmerka rosuvastatina (5 mg), substrata BCRP, povzroči 3,8-kratno povečanje povprečne izpostavljenosti (AUC) rosuvastatina in 4,6-kratno povečanje C_{max} .

To kaže, da sočasna uporaba regorafeniba lahko poveča plazemske koncentracije drugih sočasno uporabljenih substratov BCRP (npr. metotreksat, fluvastatin, atorvastatin). Zato je priporočljivo skrbno spremljanje bolnikov glede znakov in simptomov povečane izpostavljenosti substratom BCRP.

Klinični podatki kažejo, da regorafenib ne vpliva na farmakokinetiko digoksina, zato se ga lahko daje sočasno s substrati glikoproteina P, npr. digoksin, ne da bi prišlo do klinično pomembnega medsebojnega delovanja.

Zaviralci glikoproteina P in BCRP / induktorji glikoproteina P in BCRP

Študije *in vitro* kažejo, da sta aktivna presnovka M-2 in M-5 substrata glikoproteina P in BCRP. Zaviralci in induktorji BCRP in glikoproteina P lahko vplivajo na izpostavljenost presnovkoma M-2 in M-5. Klinični pomen teh izsledkov ni znan (glejte tudi poglavje 5.2).

Selektivni substrati izooblik CYP

Podatki *in vitro* kažejo, da je regorafenib kompetitivni zaviralec citokroma CYP2C8 (vrednost K_i 0,6 mikromolarna), CYP2C9 (vrednost K_i 4,7 mikromolarna), CYP2B6 (vrednost K_i 5,2 mikromolarna) pri koncentracijah, ki so dosežene *in vivo* v stanju dinamičnega ravnovesja (največja plazemska koncentracija

8,1 mikromolarna). Učinkovitost zaviranja *in vitro* proti CYP3A4 (vrednost K_i 11,1 mikromolarna) in CYP2C19 (vrednost K_i 16,4 mikromolarna) je bila manj izrazita.

Izvedena je bila klinična študija preskušane substrata za oceno učinka 14-dnevne uporabe 160 mg regorafeniba na farmakokinetiko preskušanih substratov CYP2C8 (rosiglitazon), CYP2C9 (S-varfarin), CYP2C19 (omeprazol) in CYP3A4 (midazolam).

Farmakokinetični podatki kažejo, da se lahko regorafenib sočasno uporablja s substrati CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 in CYP2C19 brez klinično pomembnih interakcij med zdravili (glejte tudi poglavje 4.4).

Antibiotiki

Profil koncentracije v odvisnosti od časa kaže, da lahko regorafenib in njegovi presnovki prehajajo v enterohepatični obtok (glejte poglavje 5.2). Sočasna uporaba z neomicinom, protimikrobno učinkovino, za katero je značilna slaba absorpcija in se uporablja za uničenje črevesne mikroflore (kar lahko vpliva na regorafenib v enterohepatičnem obtoku), ni vplivala na izpostavljenost regorafenibu. Vendar pa se je za približno 80 % zmanjšala izpostavljenost dvema aktivnima presnovkoma, M-2 in M-5, ki sta *in vivo* ter *in vitro* pokazala farmakološko aktivnost, primerljivo z regorafenibom. Klinični pomen te interakcije z neomicinom ni znan, vendar je posledično lahko zmanjšana učinkovitost regorafeniba. Farmakokinetičnih interakcij z drugimi antibiotiki niso preučevali.

Adsorbenti žolčnih kislin

Regorafenib, presnovka M-2 in M-5 običajno prehajajo v enterohepatični obtok (glejte poglavje 5.2). Adsorbenti žolčnih kislin, kot sta npr. holestiramin in holestagel, lahko medsebojno delujejo z regorafenibom tako, da tvorijo netopne komplekse, ki lahko vplivajo na absorpcijo (ali reabsorpcijo), in posledično zmanjšajo izpostavljenost regorafenibu. Klinični pomen teh možnih interakcij je neznan, vendar lahko privede do zmanjšane učinkovitosti regorafeniba.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi / kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi je treba obvestiti, da lahko regorafenib škoduje plodu.

Ženske v rodni dobi in moški morajo med zdravljenjem in še 8 tednov po končanem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Nosečnost

Podatkov o uporabi regorafeniba pri nosečnicah ni.

Glede na mehanizem delovanja regorafeniba obstaja sum, da njegova uporaba pri nosečnicah škoduje plodu. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Stivarga se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen kadar je to nujno potrebno in po skrbni oceni koristi za mater in tveganja za plod.

Dojenje

Ni znano, ali se regorafenib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Pri podganah se regorafenib ali njegovi presnovki izločajo v mleko. Tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Regorafenib lahko škoduje rasti in razvoju dojenčka (glejte poglavje 5.3).

Med zdravljenjem z zdravilom Stivarga je treba prenehati z dojenjem.

Plodnost

Ni podatkov o vplivu zdravila Stivarga na plodnost pri ljudeh. Rezultati študij na živalih kažejo, da lahko regorafenib škodljivo vpliva na plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu zdravila Stivarga na sposobnost vožnje ali upravljanja strojev niso izvedli. Če bolnik med zdravljenjem z zdravilom Stivarga občuti simptome, ki vplivajo na njegovo zbranost in odzivnost je priporočljivo, da ne vozi in ne upravlja strojev, dokler učinki ne izzvenijo.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Splošni varnostni profil zdravila Stivarga temelji na podatkih zbranih pri več kot 4.800 zdravljenih bolnikih v kliničnih preskušanjih, vključno s podatki iz s placebom nadzorovane III. faze študije pri 636 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, 132 bolnikih z gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST) in 374 bolnikih z rakom jetrnih celic (HCC).

Varnostni profilregorafeniba v teh študijah je bil v skladu z izsledki glede varnosti v III. fazi študije B pri 2872 bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, pri katerih je bolezen napredovala po zdravljenju s standardnimi oblikami zdravljenj.

Najbolj resni neželeni učinki pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Stivarga, so hude okvare jeter, krvavitve, perforacija v prebavilih in okužba.

Najpogosteje opaženi neželeni učinki ($\geq 30\%$) pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Stivarga, so bolečina, kožna reakcija na dlaneh in podplatih, astenija/utrujenost, driska, zmanjšan apetit in vnos hrane, hipertenzija in okužba.

Tabelarični pregled neželenih učinkov

Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga, so navedeni v preglednici 3. Razvrščeni so po organskih sistemih. Za opis določenega učinka, njegovih sinonimov in sorodnih stanj so uporabljeni najustreznejši izrazi po klasifikaciji MedDRA.

Neželeni učinki zdravila so razvrščeni po pogostnostih. Pogostnosti so opredeljene kot sledi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$) in redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

V razvrstitvah pogostosti so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

Preglednica 3: Neželeni učinki, o katerih so poročali v kliničnih preskušanjih pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga

Organski sistem (po MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
Infekcijske in parazitske bolezni	okužbe*			
Benigne, maligne in neopredeljene novotvorbe (vključno s cistami in polipi)				keratoakantom/ ploščatocelični karcinom kože
Bolezni krvi in limfatičnega sistema	trombocitopenija anemija	levkopenija		
Bolezni imunskega sistema			preobčutljivostna reakcija	
Bolezni endokrinega sistema		hipotiroidizem		
Presnovne in prehranske motnje	zmanjšan apetit in vnos hrane	hipokaliemija hipofosfatemija hipokalciemija		

Organski sistem (po MedDRA)	Zelo pogosti	Pogosti	Občasni	Redki
		hiponatriemija hipomagneziemija hiperurikemija dehidracija		
Bolezni živčevja		glavobol tremor periferna nevropatija		sindrom posterioorne reverzibilne encefalopatije (PRES)
Srčne bolezni			miokardni infarkt miokardna ishemija	
Žilne bolezni	krvavitev* hipertenzija		hipertenzivna kriza	
Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora	disfonija			
Bolezni prebavil	driska stomatitis bruhanje navzea	motnje okusa suha usta gastroezofagealna refluksna bolezen gastroenteritis	gastrointestinalna perforacija* gastrointestinalna fistula pankreatitis	
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	hiperbilirubinemija povečane vrednosti transaminaz		huda okvara jeter*#	
Bolezni kože in podkožja	kožna reakcija na dlaneh in podplatih** izpuščaj	alopecija suha koža eksfoliativni izpuščaj	bolezni nohtov multiformni eritem	Stevens- Johnsonov sindrom toksična epidermalna nekroliza
Bolezni mišično- skeletnega sistema in vezivnega tkiva		mišični spazmi		
Bolezni sečil		proteinurija		
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	astenija/utrujenost bolečina zvišana telesna temperatura vnetje sluznice			
Preiskave	izguba telesne mase	povečane vrednosti amilaze povečane vrednosti lipaze nenormalna vrednost INR (mednarodno umerjeno razmerje)		

* poročali so o smrtnih primerih

** sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske po terminologiji MedDRA

glede na kriterije za okvaro jeter zaradi zdravil (DILI - *drug-induced liver injury*) mednarodne delovne skupine DILI

Opis izbranih neželenih učinkov

V večini primerov hude okvare jeter, se je moteno delovanje jeter pojavilo v prvih dveh mesecih zdravljenja, in je bila zanj značilna poškodba jetrnih celic s povečanimi vrednostmi transaminaz > 20 x ULN, ki so mu sledile povečane vrednosti bilirubina. V kliničnih preskušanjih so večjo incidenco hude okvare jeter s smrtnim izidom opazili pri japonskih bolnikih (~1,5 %), zdravljenih z zdravilom Stivarga, v primerjavi z ne-japonskimi bolniki (< 0,1 %).

V s placebom nadzorovanih preskušanjih III. faze je bila celokupna incidenca hemoragij 18,2 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga in 9,5 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Večina krvavitev je bila pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga, blagih do zmernih (stopnje 1 in 2: 15,2 %), najpogosteje epistaksa (6,1 %). Smrtni izidi pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga, so bili občasni (0,7 %) in so vključevali zaplete v možganih, dihalih, prebavilih, sečilih in rodilih.

V s placebom nadzorovanih preskušanjih III. faze so okužbe pogosteje opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga, kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo (vse stopnje: 31,6 % v primerjavi s 17,2 %). Večina okužb pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga, je bilo blagih do zmernih (stopnje 1 in 2: 23,0 %), in so vključevale okužbe sečil (5,7 %), nazofaringitis (4,0 %), mukokutane in sistemske glivične okužbe (3,3 %) kot tudi pljučnico (2,6 %). Smrtni izidi, povezane z okužbami, so pogosteje opazili pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga (1,0 %) v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (0,3 %) in so imeli predvsem zaplete v dihalih.

V s placebom nadzorovanih preskušanjih III. faze je bila celokupna incidenca kožnih reakcij na dlaneh in podplatih večja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (vse stopnje: 51,4 % oziroma 6,5 % (CRC), 66,7 % oziroma 15,2 % (GIST) in 51,6 % oziroma 7,3 % (HCC)). V večini primerov so se kožne reakcije na dlaneh in podplatih pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga, pojavile v prvem ciklu zdravljenja in so bile blage do zmerno (stopnje 1 in 2: 34,3 % (CRC), 44,7 % (GIST) oziroma 39,3 % (HCC)). Incidenca kožnih reakcij na dlaneh in podplatih stopnje 3 je bila 17,1 % (CRC), 22,0 % (GIST) in 12,3 % (HCC). Celokupna incidenca kožnih reakcij na dlaneh in podplatih (74,8 % (CRC), 88,2 % (GIST) in 67,1 % (HCC)) je bila večja pri bolnikih azijske rase, ki so bili zdravljeni z zdravilom Stivarga, v primerjavi z drugimi etničnimi skupinami bolnikov. Incidenca kožnih reakcij na dlaneh in podplatih stopnje 3 pri bolnikih azijske rase je bila 20,5 % (CRC), 23,5 % (GIST) in 13,5 % (HCC) (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

V s placebom nadzorovanih preskušanjih III. faze je bila celokupna incidenca hipertenzije večja pri bolnikih zdravljenih z zdravilom Stivarga v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (29,6 % oziroma 7,5 % (CRC), 60,6 % oziroma 25,8 % (GIST) in 31,0 % oziroma 6,2 % (HCC)). Večina primerov hipertenzije pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga, se je pojavila v prvem ciklu zdravljenja, in so bili blagi do zmerno (stopnje 1 in 2: 20,9 % (CRC), 31,8 % (GIST) in 15,8 % (HCC)). Incidenca hipertenzije stopnje 3 je bila 8,7 % (CRC), 28,0 % (GIST) in 15,2 % (HCC). V preskušanju pri bolnikih z GIST so poročali o enem primeru hipertenzije stopnje 4.

V s placebom nadzorovanih preskušanjih III. faze je bila celokupna incidenca proteinurije, ki se je pojavila med zdravljenjem, 9,1 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga, v primerjavi z 1,9 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Za 35,6 % teh dogodkov v skupini bolnikov, zdravljenih z zdravilom Stivarga, in 54,5 % v skupini bolnikov, ki so prejeli placebo, so poročali, da bolniki niso okrevali/učinki niso izzveneli.

V vseh kliničnih preskušanjih so o motnjah delovanja srca (vseh stopenj) pogosteje (13,7 % v primerjavi z 6,5 %) poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga, starih 75 let ali več (N = 410) v primerjavi z bolniki, zdravljenimi z zdravilom Stivarga, mlajših od 75 let (N = 4.108).

Odstopanja v izvidih laboratorijskih preiskav

Odstopanja v izvidih laboratorijskih preiskav, ki so se pojavila med zdravljenjem, in so jih opazili v s placebom nadzorovanih preskušanjih III. faze so navedeni v preglednicah 4 in 4a (glejte tudi poglavje 4.4).

Preglednica 4: Odstopanja v izvidih laboratorijskih preiskav, ki so se pojavila med zdravljenjem, in o katerih so poročali v s placebom nadzorovanem preskušanju III. faze pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom (CORRECT), GIST (GRID) in HCC (RESORCE)

Laboratorijski kazalec (v % preučevanih vzorcev)	mCRC (CORRECT)				GIST (GRID)				HCC (RESORCE)			
	zdravilo Stivarga in najboljša podporna oskrba (N = 500)	placebo in najboljša podporna oskrba (N = 253)	zdravilo Stivarga in najboljša podporna oskrba (N = 500)	placebo in najboljša podporna oskrba (N = 253)	zdravilo Stivarga in najboljša podporna oskrba (N = 132)	placebo in najboljša podporna oskrba (N = 66)	zdravilo Stivarga in najboljša podporna oskrba (N = 132)	placebo in najboljša podporna oskrba (N = 66)	zdravilo Stivarga in najboljša podporna oskrba (N = 374)	placebo in najboljša podporna oskrba (N = 193)	zdravilo Stivarga in najboljša podporna oskrba (N = 374)	placebo in najboljša podporna oskrba (N = 193)
	stopnja ^a				stopnja ^b				stopnja ^b			
	vse stopnje %		stopnja 3/4 %		vse stopnje %		stopnja 3/4 %		vse stopnje %		stopnja 3/4 %	
Bolezni krvi in limfatičnega sistema												
zmanjšana vrednost hemoglobina	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
trombocitopenija	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
nevtropenija	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
limfopenija	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
Presnovne in prehranske motnje												
hipokalcemija	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
hipokaliemija	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
hipofosfatemija	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov												
hiperbilirubinemija	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
povečana vrednost AST	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
povečana vrednost ALT	45,2	29,8	5,5	3,2	39,4	39,4	4,6	1,5	70,4	58,6	6,2	4,7
Bolezni sečil												
proteinurija	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
Preiskave												
povečana vrednost 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
povečana vrednost lipaze	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
povečana vrednost amilaze	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

^a skupni kriteriji za terminologijo neželenih učinkov (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), različica 3.0

^b skupni kriteriji za terminologijo neželenih učinkov (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), različica 4.0

* Mednarodno umerjeno razmerje (INR – *international normalized ratio*)

najboljša podporna oskrba (BSC – *Best Supportive Care*)

V primerjavi z globalnim preskušanjem III. faze (CORRECT) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, v katerega so bili vključeni pretežno belci (~ 80 %), so v preskušanjih III. faze (CONCUR) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, zdravljenih z zdravilom Stivarga, v katerega so bili vključeni bolniki azijske rase, pretežno (> 90 %) bolniki iz vzhodne Azije, opazili večjo incidenco povečanja vrednosti jetrnega encima.

Preglednica 4a: Odstopanja v izvidih laboratorijskih preiskav, ki so se pojavila med zdravljenjem, in o katerih so poročali v s placebom nadzorovanem preskušanju III. faze pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom (CONCUR)

Laboratorijski kazalec (v % preučevanih vzorcev)	Zdravilo Stivarga in najboljša podporna oskrba [§] (N = 136)			Placebo in najboljša podporna oskrba [§] (N = 68)		
	vse stopnje*	stopnja 3*	stopnja 4*	vse stopnje*	stopnja 3*	stopnja 4*
povečana vrednost bilirubina	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
povečana vrednost AST	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
povečana vrednost ALT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] najboljša podporna oskrba (BSC – *Best Supportive Care*)

* skupni kriteriji za terminologijo neželenih učinkov (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), različica 4.0

V s placebom nadzorovanih preskušanjih III. faze so preiskave glede vrednosti tiroideo stimulirajočega hormona (TSH) pokazale > ULN glede na izhodiščne vrednosti pri 34,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Stivarga, in 17,2 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Poročali so, da je bil TSH glede na izhodiščno vrednost več kot štirikrat večji od zgornje normalne vrednosti pri 6,5 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Stivarga, in 1,3 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Koncentracija prostega trijodtironina (FT3) je bila glede na izhodiščno vrednost manjša od spodnje normalne vrednosti (< LLN) pri 29,2 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Stivarga, in pri 20,4 % bolnikov, ki so prejeli placebo. O koncentracijah prostega tiroksina (FT4), manjših od spodnje normalne vrednosti (< LLN) glede na izhodiščne vrednosti, so poročali pri 8,1 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Stivarga, in pri 5,6 % bolnikov, ki so prejeli placebo. Na splošno se je pri približno 4,6 % bolnikov, zdravljenih z zdravilom Stivarga, razvil hipotiroidizem, zaradi katerega je bilo potrebno hormonsko nadomestno zdravljenje.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Največji odmerek zdravila Stivarga, ki so ga klinično preučevali, je bil 220 mg na dan. Najpogosteje zabeleženi neželeni učinki pri tem odmerku so bile kožne reakcije, disfonija, driska, vnetje sluznice, suha usta, zmanjšan apetit, hipertenzija in utrujenost.

Specifičnega antidota za preveliko odmerjanje zdravila Stivarga ni na voljo. Ob sumu na preveliko odmerjanje je treba takoj prekiniti zdravljenje z zdravilom Stivarga, zdravstveno osebje pa mora začeti z najboljšo podporno oskrbo. Bolnika je treba opazovati, dokler se klinično stanje ne stabilizira.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, zaviralci proteinskih kinaz; oznaka ATC: L01XE21

Mehanizem delovanja in farmakodinamični učinki

Regorafenib je peroralno zdravilo za zaviranje rasti tumorjev, ki močno zavira multiple proteinkinaze, vključno s kinazami, ki sodelujejo pri angiogenezi (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogenezi (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), razsoju rakavega tkiva (VEGFR3, PDGFR, FGFR) in tumorski imunosti (CSF1R). Regorafenib še zlasti zavira mutirani KIT, ki ima ključno vlogo v razvoju gastrointestinalnih stromalnih tumorjih, in s tem zavira proliferacijo tumorskih celic. V predkliničnih študijah je regorafenib pokazal močno protitumorno delovanje pri širokem spektru tumorskih modelov, vključno z modelom kolorektalnega, gastrointestinalnega stromalnega in hepatocelularnega tumorja, verjetno zaradi antiangiogenih in antiproliferativnih učinkov. Poleg tega je regorafenib zmanjšal ravni s tumorjem povezanih makrofagov in *in vivo* pokazal tudi učinke proti metastazam. Glavni presnovki pri ljudeh (M-2 in M-5) so, v primerjavi z regorafenibom, kazali podobne učinke v *in vitro* ter *in vivo* modelih.

Klinična učinkovitost in varnost

Metastatski kolorektalni rak (CRC)

Klinično učinkovitost in varnost zdravila Stivarga so ovrednotili v mednarodnem, multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju III. faze (CORRECT) pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom, ki je po neuspešnem standardnem zdravljenju napredoval.

Primarni cilj učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS - *Overall Survival*). Sekundarni cilji učinkovitosti so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - *Progression Free Survival*), objektivna stopnja tumorskega odziva (ORR – *Objective Tumour Response Rate*) in stopnja nadzora nad boleznijo (DCR – *Disease Control Rate*).

Skupaj je bilo 760 bolnikov randomiziranih 2:1 v skupino, ki je prejela 160 mg regorafeniba (4 tablete zdravila Stivarga; ena tableta vsebuje 40 mg regorafeniba) peroralno enkrat na dan (N = 505) in najboljšo podporno oskrbo (BSC) ali ustrezen placebo (N = 255) in najboljšo podporno oskrbo 3 tedne zdravljenja, ki jim je sledil 1 teden brez zdravljenja. Povprečni dnevni odmerek regorafeniba je bil 147 mg.

Bolniki so z zdravljenjem nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih škodljivih učinkov. Vnaprej načrtovana vmesna analiza učinkovitosti je bila narejena, ko je umrlo 432 bolnikov. Študija je bila razkrita potem, ko je ta načrtovana vmesna analiza učinkovitosti celokupnega preživetja preseгла vnaprej določeno mejo učinkovitosti.

Med 760 randomiziranimi bolniki je bila mediana starosti 61 let, 61 % je bilo moških, 78 % je bilo belcev in vsi bolniki so imeli izhodiščni status zmogljivosti (PS - *Performance Status*) po ECOG 0 ali 1. Med zdravljenjem z zdravilom Stivarga so pri 11,4 % bolnikov poročali o PS \geq 2. Mediana trajanja zdravljenja in dnevni odmerek ter stopnja prilagoditve odmerka in zmanjšanja odmerka so bili podobni kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo in pri katerih je bil PS \geq 2 (8,3 %). Večina bolnikov s PS \geq 2 je zdravljenje prekinila zaradi napredovanja bolezni. Primarno mesto bolezni je bilo debelo črevo (65 %), danka (29 %) ali oboje (6 %). Ob vključitvi v študijo so o mutaciji gena KRAS poročali pri 57 % bolnikov.

Večina bolnikov (52 %) je prejela 3 ali manj predhodnih linij zdravljenja metastatske bolezni. Zdravljenja so vključevala zdravljenje s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, zdravljenje z zaviralci VEGF in, pri bolnikih z divjim tipom gena KRAS, zdravljenje z zaviralci EGFR.

Zdravljenje z zdravilom Stivarga in najboljša podporna oskrba sta pomembno podaljšala preživetje v primerjavi s placebom in najboljšo podporno oskrbo ($p = 0,005178$ stratificiran log-rank test), razmerjem ogroženosti 0,774 [95 % IZ 0,636; 0,942]) in mediano celokupnega preživetja 6,4 mesecev v primerjavi s 5,0 (glejte preglednico 5 in sliko 1). Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo pomembno daljše pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Stivarga in najboljšo podporno oskrbo (razmerje ogroženosti: 0,494; $p < 0,000001$, glejte preglednico 5). Stopnja odziva na zdravljenje (popolni ali delni odziv) je bila 1 % pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga oziroma 0,4 % pri bolnikih, ki so prejeli placebo ($p = 0,188432$, 1-stransko). Stopnja nadzora nad boleznijo (popolni ali delni odgovor ali stabilna bolezen) je bila pomembno višja pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Stivarga (41,0 % v primerjavi s 14,9 %, $p < 0,000001$, 1-stransko).

Preglednica 5: Rezultati študije CORRECT glede učinkovitosti

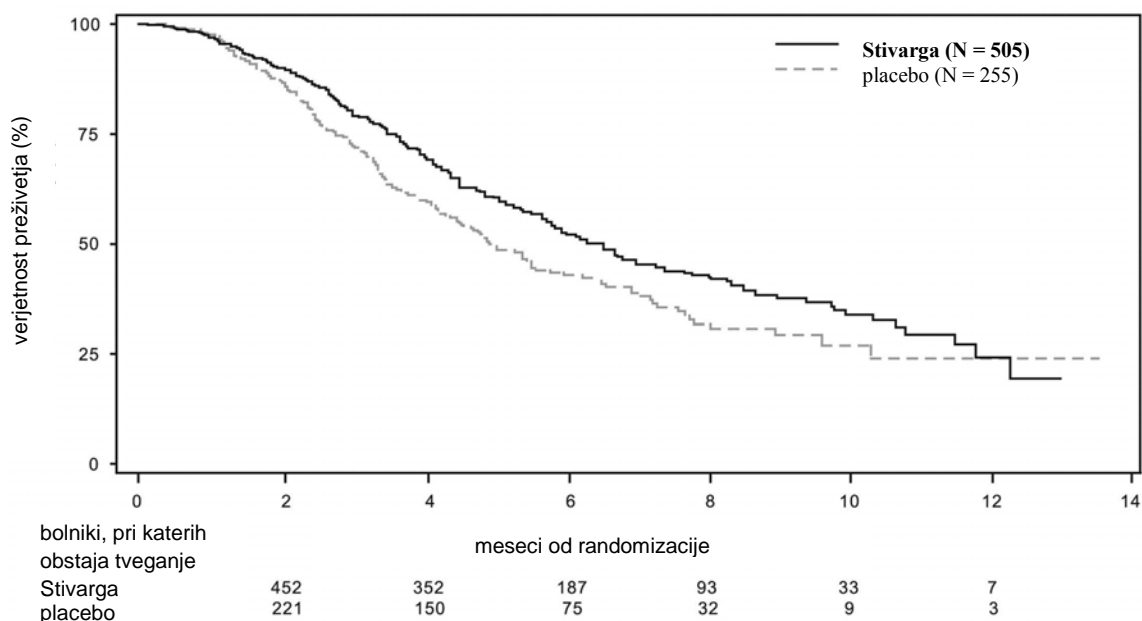
Kazalci učinkovitosti	Razmerje ogroženosti* (95 % IZ)	Vrednost p (enostranska)	Mediana (95 % IZ)	
			zdravilo Stivarga in najboljša podporna oskrba [§] (N = 505)	placebo in najboljša podporna oskrba [§] (N = 255)
celokupno preživetje	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 mesecev (5,9; 7,3)	5,0 mesecev (4,4; 5,8)
preživetje brez napredovanja bolezni**	0,494 (0,419; 0,582)	< 0,000001	1,9 mesecev (1,9; 2,1)	1,7 mesecev (1,7; 1,7)

[§] najboljša podporna oskrba (BSC – *Best Supportive Care*)

* razmerje ogroženosti < 1 v korist zdravila Stivarga

** temelji na oceni raziskovalca glede odziva tumorja na zdravljenje

Slika 1: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja



Analize podskupin glede celokupnega preživetja in preživetja brez napredovanja bolezni glede na starost (< 65 let; ≥ 65 let), spol, ECOG PS, primarno mesto bolezni, čas od prve diagnoze metastatske bolezni, predhodno protitumorno zdravljenje, predhodne linije zdravljenja metastatske bolezni in status mutacije gena KRAS so pokazale terapevtski učinek v korist zdravljenja z regorafenibom v primerjavi s prejemanjem placeba.

Rezultati analize podskupin z mutacijo gena KRAS v anamnezi so pokazali terapevtski učinek za celokupno preživetje v korist regorafeniba v primerjavi s placebom za bolnike s tumorji z divjim tipom gena KRAS, medtem ko so poročali o numerično manjšem učinku pri bolnikih s tumorji z mutacijo gena KRAS; terapevtski učinek za preživetje brez napredovanja bolezni je bil v korist regorafeniba ne glede na status mutacije gena KRAS. Razmerje ogroženosti (95 % IZ) celokupnega preživetja je bilo 0,653 (0,476 do 0,895) pri bolnikih s tumorjem z divjim tipom gena KRAS in 0,867 (0,670 do 1,123) pri bolnikih s tumorjem z mutacijo gena KRAS, brez dokaza heterogenosti v terapevtskem učinku (nesignifikanten interakcijski test). Razmerje ogroženosti (95 % IZ) preživetja brez napredovanja bolezni je bilo 0,475 (0,362 do 0,623) pri bolnikih s tumorjem z divjim tipom gena KRAS in 0,525 (0,425 do 0,649) pri bolnikih s tumorjem z mutacijo gena KRAS.

V drugi mednarodni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji III. faze (CONCUR) so ocenjevali učinkovitost in varnost zdravila Stivarga pri 204 bolnikih azijske rase (> 90 % iz vzhodne Azije) z metastatskim kolorektalnim rakom, ki je napredoval po neuspeli kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina. Le 59,5 % bolnikov, vključenih v študijo CONCUR, je bilo predhodno zdravljenih tudi z zaviralci VEGF ali EGFR. Primarni cilj učinkovitosti je bilo celokupno preživetje. Dodatno zdravljenje z zdravilom Stivarga in najboljša podporna oskrba sta pomembno podaljšala preživetje v primerjavi s placebom in najboljšo podporno oskrbo z razmerjem ogroženosti 0,550 ($p = 0,000159$ stratificiran log-rank test) in mediano celokupnega preživetja 8,8 mesecev v primerjavi s 6,3 meseci [95 % IZ 0,395; 0,765]. Preživetje brez napredovanja bolezni je bilo pomembno daljše pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Stivarga in najboljšo podporno oskrbo (razmerje ogroženosti: 0,311; $p < 0,000001$), mediana preživetja brez napredovanja bolezni 3,2 meseca z zdravilom Stivarga v primerjavi z 1,7 meseci pri bolnikih, ki so prejeli placebo. Profil varnosti zdravila Stivarga in najboljša podporna oskrba v študiji CONCUR je bil skladen s profilom varnosti, ki so ga opazili v študiji CORRECT.

Gastrointestinalni stromalni tumorji (GIST)

Klinično učinkovitost in varnost zdravila Stivarga so ovrednotili v mednarodnem, multicentričnem, randomiziranem, dvojno slepem, s placebom nadzorovanem kliničnem preskušanju III. faze (GRID) pri bolnikih z gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST), ki so jih predhodno zdravili z dvema zaviralcema tirozin kinaze (imatinibom in sunitinibom).

Analizo primarnega cilja učinkovitosti, preživetja brez napredovanja bolezni (PFS, *Progression-Free Survival*), so izvedli po 144 dogodkih PFS (osrednja ocena na slepo). Ocenili so tudi sekundarne cilje učinkovitosti, kot so čas do napredovanja bolezni (TTP - *Time To Progression*) in celokupno preživetje (OS -- *Overall Survival*) (vmesna analiza).

Skupaj je bilo 199 bolnikov z GIST randomiziranih 2:1 v skupino, ki je prejela 160 mg regorafeniba peroralno enkrat na dan in najboljšo podporno oskrbo (BSC; $N = 133$) ali ustrezen placebo ($N = 66$) in najboljšo podporno oskrbo, 3 tedne zdravljenja, ki jim je sledil 1 teden brez zdravljenja. Povprečni dnevni odmerek regorafeniba je bil 140 mg.

Bolniki so z zdravljenjem nadaljevali do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih škodljivih učinkov. Bolnikom, ki so prejeli placebo, in pri katerih je bolezen napredovala, so ponudili možnost prehoda na zdravljenje z regorafenibom. Bolniki, ki so prejeli regorafenib, pri katerih je bolezen napredovala in katerim je, po oceni raziskovalca, zdravljenje z regorafenibom klinično koristilo, je bila ponujena možnost, da nadaljujejo zdravljenje z regorafenibom.

Med 199 randomiziranimi bolniki je bila povprečna starost 58 let, 64 % je bilo moških, 68 % je bilo belcev in vsi bolniki so imeli izhodiščni status zmogljivosti (PS – *Performance status*) po ECOG 0 ali 1. Mediana trajanja zdravljenja od zadnjega napredovanja ali ponovitve bolezni do randomizacije je bila 6 tednov.

Regorafenib in najboljša podporna oskrba sta pomembno podaljšala PFS v primerjavi s placebom in najboljšo podporno oskrbo z razmerjem ogroženosti 0,268 [95 % IZ 0,185; 0,388] in mediano preživetja brez napredovanja bolezni 4,8 meseca v primerjavi z 0,9 meseca ($p < 0,000001$). Relativno tveganje za napredovanje bolezni ali smrt se je pri bolnikih, zdravljenih z regorafenibom, zmanjšalo za približno 73,2 %, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo (glejte preglednico 6, sliko 2). Podaljšanje PFS je bilo dosledno neodvisno od starosti, spola, geografskega območja, predhodnih vrst zdravljenja in statusa zmogljivosti po ECOG PS.

Čas do napredovanja bolezni (TTP - *Time To Progression*) je bil pri bolnikih, ki so prejeli regorafenib in najboljšo podporno oskrbo, značilno daljši kot pri bolnikih, ki so prejeli placebo in najboljšo podporno oskrbo, z razmerjem ogroženosti 0,248 [95 % IZ 0,170; 0,364] in mediano TTP 5,4 meseca v primerjavi z 0,9 meseci ($p < 0,000001$) (glejte preglednico 6).

Razmerje ogroženosti v analizi celokupnega preživetja je bilo 0,772 (95 % IZ, 0,423; 1,408; $p = 0,199$; mediana celokupnega preživetja ni bila dosežena v nobeni od skupin); 85 % bolnikov, ki so bili najprej randomizirani v skupino, ki je prejela placebo, je bilo po napredovanju bolezni zdravljenih z regorafenibom (glejte preglednico 6, sliko 3).

Preglednica 6: Rezultati študije GRID glede učinkovitosti

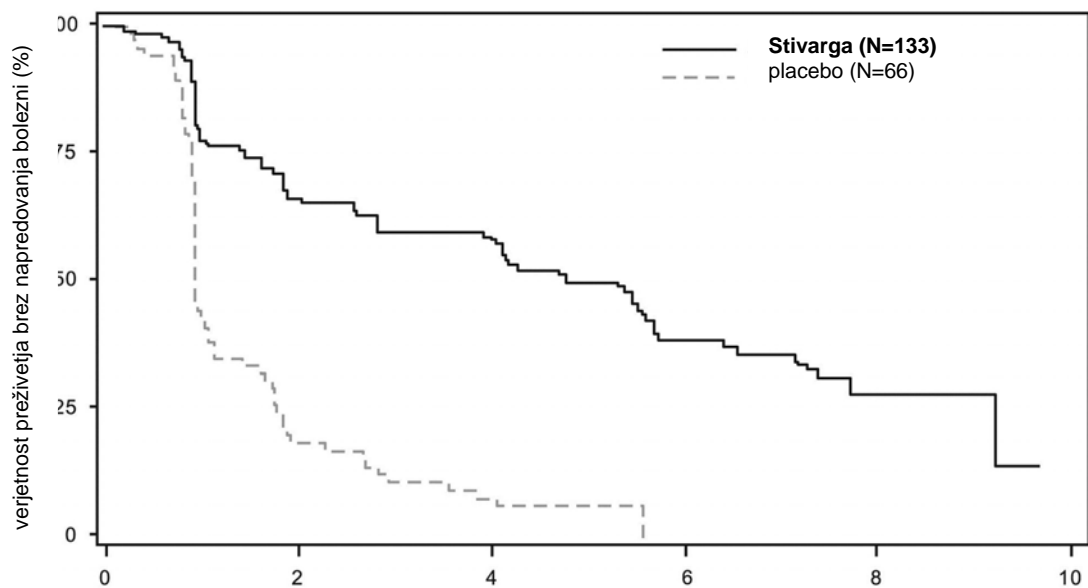
Učinkovitost	Razmerje ogroženosti* (95 % IZ)	Vrednost p (enostranska)	Mediana (95 % IZ)	
			Zdravilo Stivarga in najboljša podporna oskrba [§] (N = 133)	Placebo in najboljša podporna oskrba [§] (N = 66)
preživetje brez napredovanja bolezni	0,268 (0,185; 0,388)	<0,000001	4,8 mesecev (4,0; 5,7)	0,9 mesecev (0,9; 1,1)
čas do napredovanja bolezni	0,248 (0,170; 0,364)	<0,000001	5,4 mesecev (4,1; 5,7)	0,9 mesecev (0,9; 1,1)
celokupno preživetje	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	ND**	ND**

[§] najboljša podporna oskrba (BSC – *Best Supportive Care*)

* razmerje ogroženosti < 1 v korist zdravila Stivarga

** ND: ni dosežena

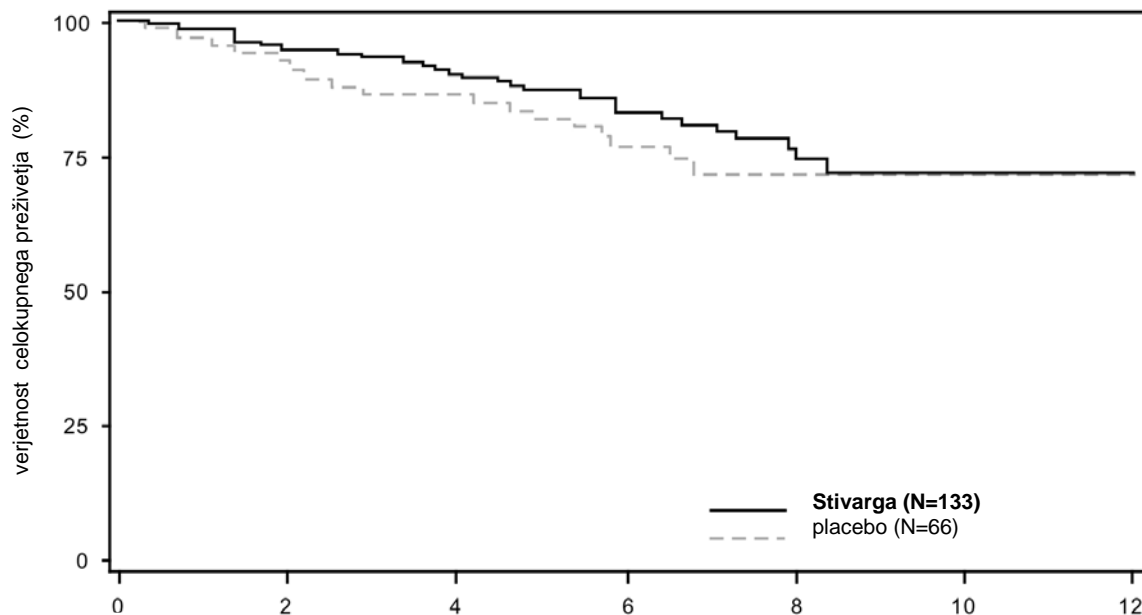
Slika 2: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni



Bolniki, pri katerih
obstaja tveganje

	0	2	4	6	8	10
Stivarga	82	72	27	9		
placebo	12	5	0	0		

Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja



bolniki, pri
katerih obstaja
tveganje

	0	2	4	6	8	10	12
Stivarga	126	119	94	39	10	1	
placebo	61	57	41	16	3	1	

Poleg tega je 56 bolnikov, ki so prejeli placebo in najboljšo podporno oskrbo, zaradi napredovanja bolezni prešli na zdravljenje z zdravilom Stivarga, 41 bolnikov, ki so prejeli zdravilo Stivarga in najboljšo podporno oskrbo, pa je zdravljenje z zdravilom Stivarga nadaljevalo po napredovanju bolezni. Mediani sekundarnega preživetja brez napredovanja bolezni (izmerjenega po oceni raziskovalca) sta bili 5,0 oziroma 4,5 mesecev.

Rak jetrnih celic (HCC – hepatocelularni karcinom)

Klinična učinkovitost in varnost zdravila Stivarga sta bili ocenjeni v mednarodni, multicentrični, randomizirani, dvojno slepi, s placebom nadzorovani študiji III. faze (RESORCE) pri bolnikih z rakom jetrnih celic, ki so bili predhodno zdravljeni s sorafenibom.

Primarni cilj učinkovitosti je bilo celokupno preživetje (OS - *Overall Survival*). Sekundarni cilji učinkovitosti so bili preživetje brez napredovanja bolezni (PFS - *Progression Free Survival*), čas do napredovanja bolezni (TTP - *Time To Progression*), objektivna stopnja tumorskega odziva (ORR - *Objective Tumour Response Rate*) in stopnja nadzora nad boleznijo (DCR – *Disease Control Rate*).

Skupaj je bilo 573 bolnikov z rakom jetrnih celic randomiziranih 2:1 v skupino, ki je prejela peroralno 160 mg regorafeniba enkrat na dan (N = 379) in najboljšo podporno oskrbo (BSC) ali ustrezen placebo (N = 194) in najboljšo podporno oskrbo 3 tedne, nato pa je sledil 1 teden brez zdravljenja. Povprečni dnevni odmerek regorafeniba je bil 144 mg. Bolniki so bili primerni za vključitev v študijo, če je pri njih prišlo do radiološko potrjenega napredovanja bolezni med zdravljenjem s sorafenibom in če so imeli okvaro jeter opredeljeno kot Child-Pugh A. Bolniki, ki so trajno prenehali zdravljenje s sorafenibom zaradi s sorafenibom povezane toksičnosti, ali so bili pred prenehanjem zdravljenja odmerki sorafeniba, ki so jih prenašali manjši kot 400 mg enkrat na dan, so bili izključeni iz študije. Randomizacija je bila izvedena v 10 tednih po zadnjem zdravljenju s sorafenibom. Bolniki so nadaljevali zdravljenje z zdravilom Stivarga do kliničnega ali radiološko potrjenega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Po presoji raziskovalca so bolniki lahko nadaljevali zdravljenje z zdravilom Stivarga tudi po napredovanju bolezni.

Demografski podatki in osnovne značilnosti bolezni so bili primerljivi med skupino bolnikov, ki so bili zdravljeni z zdravilom Stivarga in skupino, ki je prejela placebo in so prikazani spodaj za vseh 573 randomiziranih bolnikov:

- srednja starost: 63 let
- moški: 88 %
- belci: 36 %, azijski: 41 %
- status zmogljivosti 0 po ECOG: 66 % ali status zmogljivost 1 po ECOG: 34 %
- Child-Pugh A: 98 %, Child-Pugh B: 2 %
- glede na etiologijo so bili vključeni bolniki s hepatitisom B (38 %), hepatitisom C (21 %), nealkoholnim steatohepatitisom (NASH, 7 %)
- odsotnost obeh makroskopskih vaskularnih invazij in razsoj tumorja zunaj jeter: 19 %
- stopnja B po BCLC (*Barcelona Clinic Liver Cancer*): 13 %; stopnja C po BCLC: 87 %
- regionalna transarterijska embolizacija ali postopek kemoinfuzije: 61 %
- radioterapija pred zdravljenjem z regorafenibom: 15 %
- srednje trajanje zdravljenja s sorafenibom: 7,8 mesecev

Dodatna uporaba zdravila Stivarga k najboljši podporni oskrbi kaže statistično značilno izboljšanje celokupnega preživetja (OS - *Overall Survival*) v primerjavi s kombinacijo placeba in najboljše podporne oskrbe z razmerjem ogroženosti 0,624 [95 % IZ 0,498, 0,782], $p = 0,000017$ stratificiran log-rank test, in mediana celokupnega preživetja (OS - *Overall Survival*) 10,6 mesecev oziroma 7,8 mesecev (glejte preglednico 7 in sliko 4).

Preglednica 7: Rezultati študije RESORCE glede učinkovitosti

Učinkovitost	Razmerje ogroženosti* (95 % IZ)	Vrednost p (enostransko)	Mediana (95 % IZ)	
			Zdravilo Stivarga in najboljša podporna oskrba [§] (N = 379)	placebo in najboljša podporna oskrba [§] (N = 194)
celokupno preživetje	0,624 (0,498; 0,782)	0,000017	10,6 mesecev (9,1, 12,1)	7,8 mesecev (6,3; 8,8)
preživetje brez napredovanja bolezni**	0,453 (0,369; 0,555)	< 0,000001	3,1 mesec (2,8, 4,2)	1,5 mesecev (1,4; 1,6)
čas do napredovanja bolezni **	0,439 (0,355; 0,542)	< 0,000001	3,2 meseca (2,9, 4,2)	1,5 mesecev (1,4; 1,6)
			odstotki	
objektivna stopnja odziva***#	NA	0,003650	11 %	4 %
stopnja nadzora nad bolezni#	NA	< 0,000001	65 %	36 %

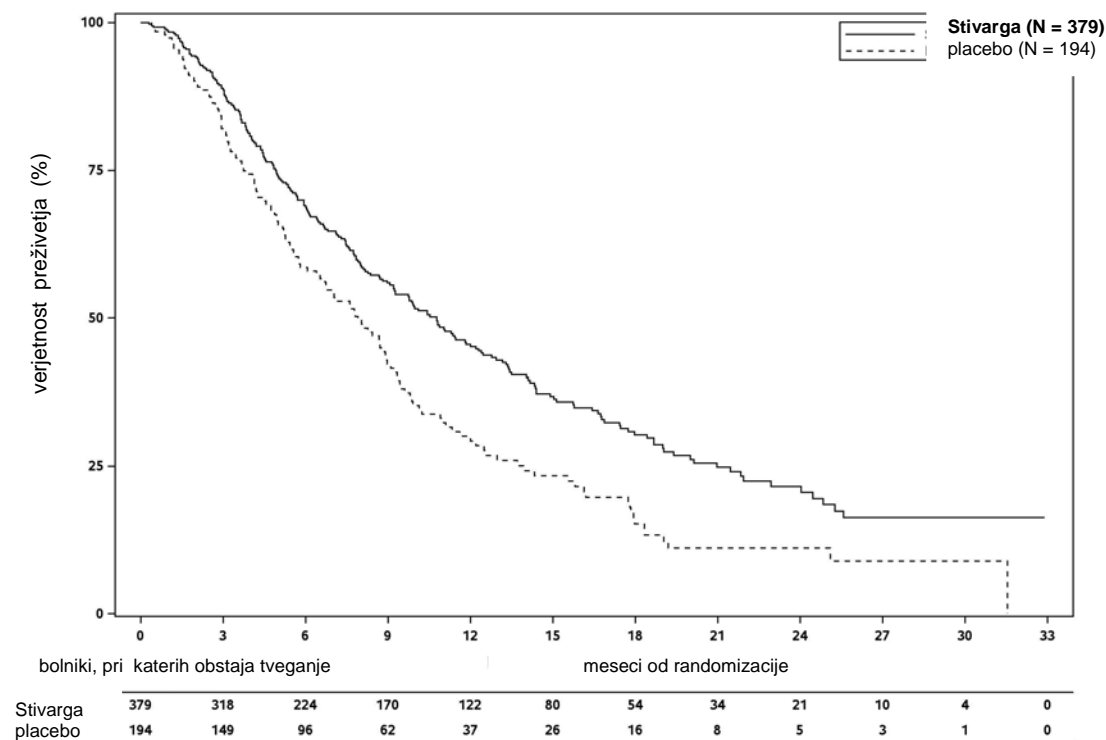
[§] najboljša podporna oskrba

* razmerje ogroženosti < 1 v prid zdravila Stivarga

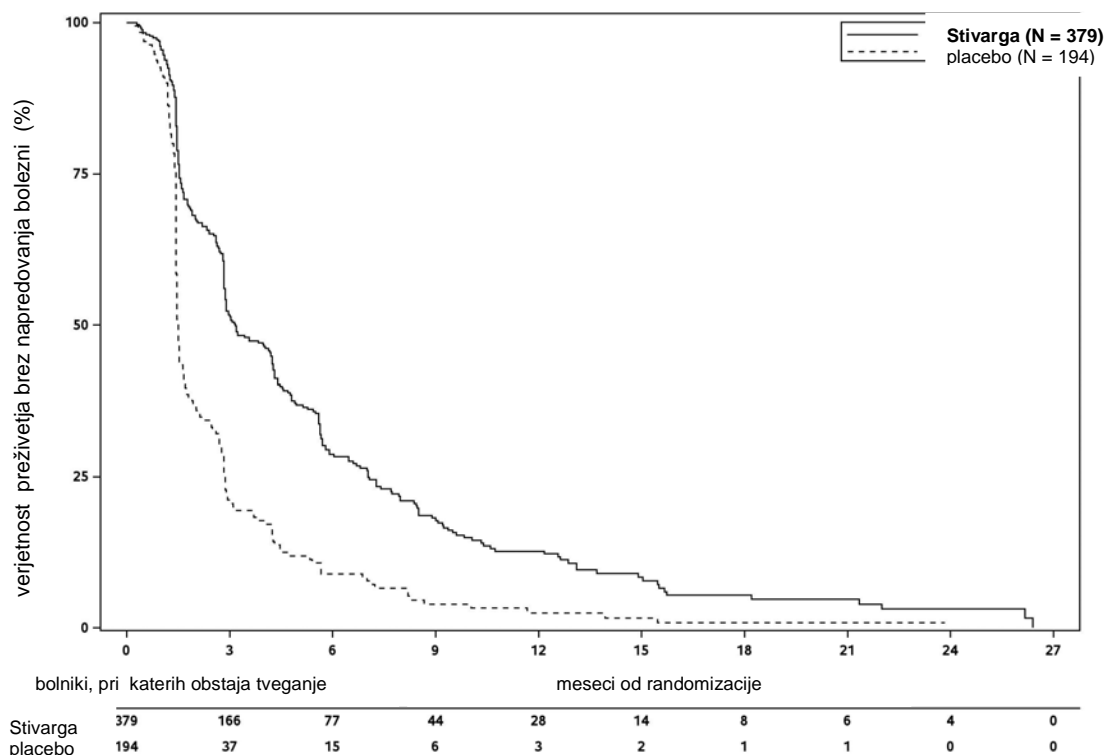
** tumorski odziv po modifikaciji RECIST glede na oceno

stopnja odziva (popolni ali delni odgovor), stopnja nadzora nad boleznijo (popolni odgovor, delni odgovor in stabilna bolezen 6 tednov)

Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja



Slika 5: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja brez napredovanja bolezni (mRECIST)



Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Stivarga za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje adenokarcinoma debelega črevesa in danke (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom Stivarga za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje čvrstih malignih tumorjev (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Evropska agencija za zdravila je odstopila od obveze za predložitev rezultatov študij z zdravilom Stivarga za vse podskupine pediatrične populacije za zdravljenje raka jetrnih celic (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija

Regorafenib doseže povprečne največje plazemske koncentracije, ki so približno 2,5 mg/l približno 3 do 4 ure po enkratnem peroralnem odmerku 160 mg (4 tablete; ena tableta vsebuje 40 mg). Po enkratnem odmerku 60 mg oziroma 100 mg je bila povprečna relativna biološka uporabnost tablet v primerjavi s peroralno raztopino 69 % oziroma 83 %.

Koncentracije regorafeniba in njegovih glavnih farmakološko aktivnih presnovkov (M-2 in M-5) so bile največje, če je bilo zdravilo zaužito po zajtrku z majhno vsebnostjo maščob (lahkem zajtrku) v primerjavi z zajtrkom z veliko vsebnostjo maščob ali na tešče. Izpostavljenost regorafenibu se je povečala za 48 %, ko je bil zaužit z zajtrkom, ki je vseboval veliko maščob in za 36 %, ko je bil zaužit z zajtrkom, ki je vseboval malo maščob, v primerjavi z izpostavljenostjo, ko je bil zaužit na tešče. Izpostavljenost presnovkoma M-2 (N-oksidi) in M-5 (N-oksidi in N-dezmetil) je večja, kadar je regorafenib zaužit z zajtrkom, ki vsebuje malo maščob v primerjavi z zaužitjem na tešče, in manjša kadar je zaužit z obrokom, ki vsebuje veliko maščob v primerjavi z zaužitjem na tešče.

Porazdelitev

Profil plazemske koncentracije v odvisnosti od časa je za regorafenib in glavne presnovke, ki krožijo v krvnem obtoku, pokazal več vrhov v 24-urnem intervalu odmerjanja, pri čemer se vsi pripisujejo enterohepatičnemu obtoku. *In vitro* je vezava regorafeniba na humane plazemske proteine velika (99,5 %). *In vitro* je vezava M-2 in M-5 na proteine večja (99,8 % oz. 99,95 %) kot vezava regorafeniba. Presnovka M-2 in M-5 sta šibka substrata P-gp. Presnovek M-5 je šibek substrat BCRP.

Biotransformacija

Regorafenib se primarno presnavlja v jetrih z oksidacijo preko CYP3A4 ter z glukuronidacijo preko UGT1A9. V plazmi so ugotovili dva glavna in šest manj pomembnih presnovkov. Glavna presnovka regorafeniba v humani plazmi sta M-2 (N-oksidi) in M-5 (N-oksidi in N-dezmetil), ki sta farmakološko aktivna in imata podobne koncentracije kot regorafenib v stanju dinamičnega ravnovesja. M-2 se nadalje oksidativno presnovi preko CYP3A4, kot tudi z glukuronidacijo preko UGT1A9.

Presnovke lahko mikrobna flora v prebavilih reducira ali hidrolizira, kar omogoči ponovno absorpcijo nekonjugirane učinkovine in presnovkov (enterohepatični obtok).

Izločanje

Po peroralni uporabi je bil v različnih študijah povprečni razpolovni čas izločanja regorafeniba in njegovega presnovka M-2 v plazmi od 20 do 30 ur. Povprečni razpolovni čas izločanja za presnovek M-5 je približno 60 ur (razpon od 40 do 100 ur).

Približno 90 % radioaktivnega odmerka se je izločilo v 12 dneh po uporabi, pri čemer se je približno 71 % odmerka izločilo v blatu (47 % kot izhodna spojina, 24 % kot presnovki) in približno 19 % odmerka se je izločilo v seču v obliki glukuronidov. V stanju dinamičnega ravnovesja se je izločanje glukuronidov s sečem zmanjšalo pod 10 %. Izhodna spojina v blatu je lahko posledica razgradnje glukuronidov ali redukcije presnovka M-2 (N-oksidi) kot tudi neabsorbiranega zdravila.

M-5 lahko mikrobna flora v prebavilih reducira v M-4, kar omogoča ponovno absorpcijo M-4 (enterohepatični obtok). M-5 se na koncu izloči preko M-4 kot M-6 (karboksilna kislina) v blatu.

Linearnost/Nelinearnost

Sistemska izpostavljenost regorafenibu v stanju dinamičnega ravnovesja narašča sorazmerno z odmerkom do 60 mg in manj kot sorazmerno pri odmerkih večjih od 60 mg. Kopičenje regorafeniba v stanju dinamičnega ravnovesja povzroči približno 2-kratno povečanje plazemskih koncentracij, kar je v skladu z razpolovnim časom izločanja in pogostnostjo odmerjanja. V stanju dinamičnega ravnovesja doseže regorafenib povprečne največje vrednosti v plazmi približno 3,9 mg/l (8,1 mikromola) po peroralni uporabi 160 mg regorafeniba; razmerje med največjimi in najmanjšimi povprečnimi plazemskimi koncentracijami je manj kot 2.

Oba presnovka, M-2 in M-5, se kopičita nelinearno, kar je lahko posledica enterohepatičnega kroženja ali nasičenja presnovne poti UGT1A9. Medtem ko so plazemske koncentracije M-2 in M-5 po enkratnem odmerku regorafeniba precej manjše kot koncentracije izhodne spojine, so plazemske koncentracije M-2 in M-5 v stanju dinamičnega ravnovesja primerljive s koncentracijami regorafeniba.

Okvara jeter

Izpostavljenost regorafenibu in njegovima presnovkoma M-2 in M-5 je podobna pri bolnikih z blago okvaro jeter (Child-Pugh A) in pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter.

Omejeni podatki po uporabi enkratnega odmerka 100 mg regorafeniba pri bolnikih z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) kažejo podobno izpostavljenost kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter. Na voljo ni podatkov za bolnike s Child-Pugh C (hudo) okvaro jeter. Regorafenib se pretežno izloča skozi jetra, zato je lahko pri teh bolnikih izpostavljenost povečana.

Okvara ledvic

Podatki, ki so na voljo, in farmakokinetično modeliranje na osnovi fiziologije kažejo podobno izpostavljenost regorafenibu in njegovima presnovkoma M-2 in M-5 v stanju dinamičnega ravnovesja pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je v stanju dinamičnega ravnovesja izpostavljenost regorafenibu podobna kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic, medtem ko je izpostavljenost presnovkoma M-2 in M-5 približno 30 % manjša, kar pa se ne šteje za klinično pomembno.

Farmakokinetike regorafeniba pri bolnikih s končno odpovedjo ledvic niso preučevali. Kljub temu pa farmakokinetično modeliranje na osnovi fiziologije pri teh bolnikih ne napoveduje pomembnih sprememb v izpostavljenosti.

Starejši

Starost ni vplivala na farmakokinetiko regorafeniba v preučevani starostni skupini (29 - 85 let).

Spol

Spol ne vpliva na farmakokinetiko regorafeniba.

Razlike med etničnimi skupinami

Izpostavljenost regorafenibu v različnih azijskih populacijah (Kitajci, Japonci, Korejci) je v enakem razponu, kot so ga opazili pri belcih.

Elektrofiziologija srca/podaljšanje QT intervala

Po uporabi 160 mg regorafeniba v stanju dinamičnega ravnovesja v klinični študiji za preučevanje QT intervala pri bolnikih in bolnicah z rakom niso opazili podaljšanja QTc intervala.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Sistemska toksičnost

Po ponavljajočem odmerjanju mišim, podganam in psom so neželene učinke opazili na številnih organih, predvsem na ledvicah, jetrih, prebavilih, ščitnici, limfopoetskem/hematopoetskem sistemu, endokrinem sistemu, reproduktivnem sistemu in koži. Nekoliko večjo incidenco zadebelitve atrioventrikularnih srčnih zaklopk so opazili v 26-tedenski študiji toksičnosti ponavljajočih odmerkov pri podganah. To je lahko posledica pospešenega fiziološkega procesa, povezanega s starostjo. Ti učinki so se pojavili pri sistemski izpostavljenosti, v razponu, ki je bil enak ali manjši od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh (glede na primerjavo AUC).

Pri mladih, rastočih in juvenilnih podganah so bile bolj izražene spremembe na zobeh in kosteh ter neželeni učinki na reproduktivni sistem, kar kaže na možno tveganje pri otrocih in mladostnikih.

Vpliv na sposobnost razmnoževanja in razvoja

Specifičnih študij plodnosti niso izvedli. Vendar pa je treba upoštevati, da lahko regorafenib škodljivo vpliva na plodnost pri moških in ženskah zaradi morfoloških sprememb mod, jajčnikov in maternice, ki so jih opazili po ponavljajočem odmerjanju pri podganah in psih pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh (glede na primerjavo AUC). Opazovane spremembe so le delno reverzibilne.

Pri kuncih je regorafenib pokazal vpliv na intrauterini razvoj pri izpostavljenosti, ki je bila manjša od pričakovane izpostavljenosti pri ljudeh (glede na primerjavo AUC). Glavni izsledki so bili deformacije sečil, srca in velikih žil ter okostja.

Genotoksičnost in kancerogenost

Standardni preskusi *in vitro* ter *in vivo* pri miših niso pokazali genotoksičnega potenciala regorafeniba.

Študij kancerogenega potenciala regorafeniba niso izvedli.

Ocena tveganja za okolje

Študije ocene tveganja za okolje so pokazale da se regorafenib lahko trajno kopiči in je toksičen za okolje ter da lahko predstavlja tveganje za površinske vode in usedline (glejte poglavje 6.6).

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

mikrokristalna celuloza
premrežen natrijev karmelozat
magnezijev stearat
povidon (K-25)
brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga:

rdeči železov oksid (E 172)
rumeni železov oksid (E 172)
lecitin (pridobljen iz soje)
makrogol 3350
delno hidroliziran polivinilalkohol
smukec
titanov dioksid (E 171)

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Po prvem odprtju plastenke je zdravilo stabilno 7 tednov. Nato je treba zdravilo zavreči.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.
Plastenko shranjujte tesno zaprto.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Bela, motna HDPE plastenka, zaprta s PP/PP (polipropilen) navojno zaporko s tesnilnim vložkom in sušilnim sredstvom (molekularno sito).

Ena plastenka vsebuje 28 filmsko obloženih tablet.

Velikosti pakiranj

pakiranje z 28 filmsko obloženimi tabletami
pakiranje s 84 (3 plastenke z 28) filmsko obloženimi tabletami

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Sušilno sredstvo pustite v plastenki.

To zdravilo lahko predstavlja tveganje za okolje (glejte poglavje 5.3).

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

8. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 26. avgust 2013
Datum zadnjega podaljšanja: 22. maj 2018

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.

PRILOGA II

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm Allee
51368 Leverkusen
Nemčija

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Stivarga 40 mg filmsko obložene tablete
regorafenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg regorafeniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij in lecitin (pridobljen iz soje). Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet
84 (3 x 28) filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA

Sušilno sredstvo pustite v plastenki.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Platenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

stivarga 40 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC:
SN:
NN:

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI

NALEPKA ZA PLASTENKO

1. IME ZDRAVILA

Stivarga 40 mg filmsko obložene tablete
regorafenib

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg regorafeniba.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje natrij in lecitin (pridobljen iz soje).
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

28 filmsko obloženih tablet

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

peroralna uporaba
Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA

Sušilno sredstvo pustite v plastenki.

8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

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

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Stivarga 40 mg filmsko obložene tablete regorafenib

Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Stivarga in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stivarga
3. Kako jemati zdravilo Stivarga
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Stivarga
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

1. Kaj je zdravilo Stivarga in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Stivarga vsebuje učinkovino regorafenib in se uporablja za zdravljenje raka, saj upočasni rast in razširjanje rakavih celic ter prekine oskrbo s krvjo, ki je potrebna za rast rakavih celic.

Zdravilo Stivarga se uporablja za zdravljenje:

- raka debelega črevesa ali danke, ki se je razširil na druge dele telesa, pri odraslih bolnikih, ki so že prejeli druge oblike zdravljenja, ali jih ni mogoče zdraviti z drugimi zdravili (kemoterapija na osnovi fluoropirimidina, zaviralci VEGF in zaviralci EGFR);
- gastrointestinalnih stromalnih tumorjev (GIST), vrsto raka želodca in črevesja, ki se je razširil na druge dele telesa ali ga ni mogoče operirati, pri odraslih bolnikih, ki so se pred tem zdravili z drugimi zdravili proti raku (imatinib in sunitinib);
- rak jeter pri odraslih bolnikih, ki so se pred tem zdravili z drugimi zdravili proti raku (sorafenib).

Če imate kakršna koli vprašanja o delovanju zdravila Stivarga ali zakaj vam je bilo to zdravilo predpisano, se posvetujte z zdravnikom.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Stivarga

Ne jemljite zdravila Stivarga

- če ste alergični na regorafenib ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Stivarga se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Bodite posebno pozorni pri jemanju zdravila Stivarga

- **če imate težave z jetri**, vključno z Gilbertovim sindromom z znaki kot so: porumenelost kože ali beločnic, temen seč in zmedenost in/ali dezorientacija. Zdravljenje z zdravilom Stivarga lahko poveča tveganje za težave z jetri. Pred in med zdravljenjem z zdravilom Stivarga bo zdravnik opravil krvne preiskave za spremljanje delovanja vaših jeter. Če imate hudo okvaro jeter, se ne smete zdraviti z zdravilom Stivarga, ker ni na voljo podatkov o uporabi zdravila Stivarga pri bolnikih s hudo okvaro jeter.
- **če imate okužbo** z znaki kot so visoka telesna temperatura, hud kašelj z ali brez povečanega nastajanja sluzi (sputum), hudo vnetje grla, kratka sapa, pekoča bolečina/bolečine pri uriniranju, neobičajen izcedek iz nožnice ali draženje, rdečina, otekanje in/ali bolečina v katerem koli delu telesa. Zdravnik lahko začasno prekine zdravljenje.
- **če ste imeli ali imate težave s krvavitvami** in če jemljete varfarin, fenprokumon ali kakšno drugo zdravilo za redčenje ali preprečevanje strjevanja krvi. Zdravljenje z zdravilom Stivarga lahko poveča tveganje za krvavitve. Pred začetkom jemanja zdravila Stivarga, se bo zdravnik morda odločil za krvne preiskave. Zdravilo Stivarga lahko povzroči hude krvavitve v prebavilih, npr. v želodcu, požiralniku, danki ali črevesju, ali v pljučih, ledvicah, ustih, nožnici in/ali možganih. Takoj poiščite medicinsko pomoč, če se vam pojavijo naslednji simptomi: kri v blatu ali črno blato, kri v seču, bolečine v trebuhu, izkašljevanje/bruhanje krvi.
- **če imate želodčne ali črevesne težave** (gastrointestinalna perforacija ali fistula), se bo zdravnik odločil za prekinitve zdravljenja z zdravilom Stivarga. Takoj poiščite medicinsko pomoč, če se vam pojavijo naslednji simptomi: hude bolečine v trebuhu ali želodcu, ki ne izginejo, bruhanje krvi, rdeče ali črno blato.
- **če se vam pojavi bolečina v prsnem košu ali imate kakršne koli težave s srcem.** Preden začnete jemati zdravilo Stivarga in med zdravljenjem, bo zdravnik preverjal, kako deluje vaše srce. Takoj poiščite medicinsko pomoč, če se vam pojavijo naslednji simptomi, ker so lahko znak srčnega napada ali zmanjšane preskrbe srca s krvjo: neprijeten občutek v prsnem košu ali bolečina, ki se lahko širi od prsnega koša v ramo, roko, hrbet, vrat, zobe, čeljusti ali želodec in se lahko pojavi ter izgine, kratka sapa, nenadno znojenje z mrzlico, vlažna koža, občutek omotičnosti ali omedlevice.
- **če se pojavijo hud ali dolgotrajen glavobol, motnje vida, epileptični napadi ali spremembe duševnega stanja** (kot je zmedenost, izguba spomina ali izguba orientacije), se takoj posvetujte z zdravnikom.
- **če imate visok krvni tlak.** Zdravilo Stivarga lahko zviša krvni tlak. Zdravnik vam bo spremljal krvni tlak pred in med zdravljenjem ter vam po potrebi predpisal zdravilo za zdravljenje visokega krvnega tlaka.
- **če ste pred kratkim imeli ali je pri vas načrtovan kirurški poseg.** Zdravilo Stivarga lahko vpliva na celjenje ran, zato bo morda treba prekiniti zdravljenje, dokler se rana ne zaceli.

- **če se pojavijo težave s kožo.** Zdravilo Stivarga lahko povzroči rdečino, bolečino, oteklino ali mehurje na dlaneh ali podplatih. Če opazite kakršne koli spremembe, se posvetujte z zdravnikom. Zdravnik vam lahko za lajšanje vaših simptomov priporoči uporabo krem in/ali uporabo vložkov za čevlje in rokavic. Če se vam pojavijo ti neželeni učinki, vam bo zdravnik morda spremenil odmerke ali prekinil zdravljenje, dokler se stanje ne izboljša.

Pred začetkom jemanja zdravila Stivarga, **se posvetujte z zdravnikom, če se katero koli od teh stanj nanaša na vas.** Morda bo potrebno zdravljenje ali pa bo treba opraviti dodatne preiskave (glejte tudi poglavje 4 »Možni neželeni učinki«).

Otroci in mladostniki

Zdravilo Stivarga ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih za indikacijo raka debelega črevesa ali danke, ki se je razširil na druge dele telesa.

Varnost in učinkovitost regorafeniba pri bolnikih, starih do 18 let, z gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST), nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Zdravilo Stivarga ni namenjeno za uporabo pri otrocih in mladostnikih za indikacijo raka jeter.

Druga zdravila in zdravilo Stivarga

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete ali ste pred kratkim jemali katero koli zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta ali v prosti prodaji, kot so npr. vitamini, prehranska dopolnila ali zdravila rastlinskega izvora. Nekatera zdravila lahko vplivajo na delovanje zdravila Stivarga, zdravilo Stivarga pa lahko vpliva na delovanje nekaterih drugih zdravil in povzroči resne neželene učinke. Pomembno je, da obvestite zdravnika, če uporabljate katero od naslednjih zdravil.

- nekatera zdravila za zdravljenje glivičnih okužb (npr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol in vorikonazol)
- nekatera zdravila za lajšanje bolečin (npr. mefenaminska kislina, diflunizal in niflumska kislina)
- nekatera zdravila za zdravljenje bakterijskih okužb (npr. rifampicin, klaritromicin, telitromicin)
- zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje epilepsije (epileptičnih napadov) (npr. fenitoin, karbamazepin ali fenobarbital)
- metotreksat, zdravilo, ki se običajno uporablja za zdravljenje raka
- rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, zdravila, ki se običajno uporabljajo za zdravljenje visokih vrednosti holesterola
- varfarin ali fenpropukumon – zdravili, ki se običajno uporabljata za redčenje krvi
- šentjanževka, zdravilo rastlinskega izvora za zdravljenje depresije (na voljo tudi brez recepta)

Posvetujte se z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete katero koli zdravilo.

Zdravilo Stivarga skupaj s hrano in pijačo

Med jemanjem zdravila Stivarga ne pijte soka grenivke, ker lahko vpliva na delovanje zdravila Stivarga.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom, saj zdravila Stivarga med nosečnostjo ne smete uporabljati, če ni nujno potrebno. Zdravnik se bo z vami posvetoval o možnih tveganjih jemanja zdravila Stivarga med nosečnostjo.

Med zdravljenjem z zdravilom Stivarga ne smete zanositi, ker to zdravilo lahko škoduje vašemu nerojenemu otroku.

Ženske v rodni dobi in moški morajo med zdravljenjem in še vsaj osem tednov po zaključenem zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijsko metodo.

Med zdravljenjem z zdravilom Stivarga ne smete dojiti, saj lahko to zdravilo vpliva na rast in razvoj vašega otroka. **Obvestite zdravnika, če dojite ali nameravate dojiti.**

Zdravilo Stivarga lahko zmanjša plodnost pri moških in ženskah. Pred začetkom jemanja zdravila Stivarga se posvetujte z zdravnikom.

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Ni znano, ali zdravilo Stivarga vpliva na sposobnost vožnje ali upravljanje strojev. Ne vozite ali upravljajte strojev, če občutite z zdravljenjem povezane simptome, ki vplivajo na vašo zbranost in odzivnost.

Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Stivarga

To zdravilo vsebuje ali 55,8 mg **natrija** (glavne sestavine kuhinjske soli) na dnevni odmerek (4 tablete). To je enako 3 % priporočenega največjega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

To zdravilo vsebuje 1,68 mg **lecitina** (pridobljenega iz soje) na dnevni odmerek (4 tablete).

3. Kako jemati zdravilo Stivarga

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Priporočeni dnevni odmerek pri odraslih je 4 tablete zdravila Stivarga 40 mg (160 mg regorafeniba). Zdravnik lahko spremeni vaš odmerek. Jemljite odmerek zdravila Stivarga, ki vam ga je predpisal zdravnik. Običajno vam bo zdravnik svetoval, da jemljete zdravilo Stivarga 3 tedne in nato za 1 teden prekinete zdravljenje. To je 1 cikel zdravljenja.

Zdravilo Stivarga vzemite vsak dan ob istem času po lahkem obroku (z majhno vsebnostjo maščob). Tablete pogoltnite cele z vodo po lahkem obroku, ki vsebuje manj kot 30 % maščob. Lahek obrok (z majhno vsebnostjo maščob) naj bi na primer vseboval 1 obrok kosmičev (približno 30 g), 1 kozarec posnetega mleka, 1 rezino opečenca z marmelado, 1 kozarec jabolčnega soka in 1 skodelico kave ali čaja (520 kalorij, 2 g maščobe). Zdravila Stivarga ne smete zaužiti skupaj s sokom grenivke (glejte tudi poglavje »Zdravilo Stivarga skupaj s hrano in pijačo«).

Če po zaužitju regorafeniba bruhate, ne smete vzeti dodatnih tablet ampak morate obvestiti zdravnika.

Zdravnik vam bo morda moral zmanjšati odmerek ali se bo odločil za začasno prekinitvev ali trajno prenehanje zdravljenja, če bo potrebno. Običajno se zdravilo Stivarga jemlje tako dolgo, dokler vam koristi in se vam ne pojavijo nesprejemljivi neželeni učinki.

Pri blagi okvari jeter odmerka ni treba prilagajati. Če imate blago ali zmerno okvaro jeter vas bo zdravnik med zdravljenjem z zdravilom Stivarga skrbno spremljal. Če imate hudo okvaro jeter, se ne smete zdraviti z zdravilom Stivarga, ker ni na voljo podatkov o uporabi zdravila Stivarga pri bolnikih s hudo okvaro jeter.

Pri blagi, zmerni ali hudi okvari ledvic odmerka ni treba prilagajati.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Stivarga, kot bi smeli

Takoj obvestite zdravnika, če ste vzeli odmerek, večji od predpisanega. Morda boste potrebovali medicinsko pomoč, zdravnik pa vam bo morda svetoval, da prenehate jemati zdravilo Stivarga.

Pri prevelikem odmerjanju zdravila Stivarga so nekateri neželeni učinki bolj verjetni ali se pojavijo v hujši obliki, predvsem:

- kožne reakcije (izpuščaj, mehurji, rdečina, bolečina, oteklina, srbenje ali luščenje kože),
- spremenjen glas ali hripavost (*disfonija*),
- pogostejše odvajanje blata ali tekoče blato (*driska*),
- sor v ustih (*vnetje sluznice*),
- suha usta,
- zmanjšan apetit,
- visok krvni tlak (*hipertenzija*),
- pretirana utrujenost (*izčrpanost*).

Če ste pozabili vzeti zdravilo Stivarga

Če pozabite vzeti odmerek, ga vzemite takoj, ko se spomnite. Ne vzemite dveh odmerkov zdravila Stivarga na isti dan, da bi nadomestili izpuščen odmerek prejšnjega dne. Zdravnika obvestite o vsakem izpuščenem odmerku.

4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. To zdravilo lahko vpliva tudi na izvide nekaterih krvnih preiskav.

Najbolj resni neželeni učinki, pri katerih so poročali o smrtnih primerih, so

- hude okvare jeter, krvavitve, predrtje prebavil in okužbe.

Takoj obvestite zdravnika, če imate katerega od naslednjih simptomov:

Okvare jeter

Zdravljenje z zdravilom Stivarga lahko poveča tveganje za hudo okvaro jeter. Takoj poiščite medicinsko pomoč, če opazite naslednje simptome:

- porumenelost kože in beločnic,
- temen seč,
- zmedenost in/ali dezorientacija.

To so lahko znaki hude okvare jeter.

Krvavitve

Zdravilo Stivarga lahko povzroči hude krvavitve v prebavilih, npr. želodcu, požiralniku, danki ali črevesju, ali v pljučih, ledvicah, ustih, nožnici in/ali možganih. Takoj poiščite medicinsko pomoč, če opazite naslednje simptome:

- kri v blatu ali črno blato,
- kri v seču,
- bolečine v trebuhu,
- izkašljevanje/bruhanje krvi.

To so lahko znaki krvavitve.

Hude želodčne in črevesne težave (predrtje prebavil ali fistula)

Takoj poiščite medicinsko pomoč, če opazite naslednje simptome:

- hude bolečine v trebuhu (abdominalne bolečine) ali bolečine v trebuhu, ki ne minejo,
- bruhanje krvi,
- rdeče ali črno blato.

To so lahko znaki hudih težav v želodcu ali črevesju.

Okužbe

Zdravljenje z zdravilom Stivarga lahko poveča tveganje za okužbe, predvsem sečil, nosu, grla ali pljuč. Zdravljenje z zdravilom Stivarga lahko poveča tveganje za glivične okužbe sluznic, kože ali telesa. Takoj poiščite medicinsko pomoč, če opazite naslednje simptome:

- zvišana telesna temperatura
- hud kašelj z ali brez povečanega nastajanja sluzi (sputum)
- hudo vnetje grla
- kratka sapa
- pekoča bolečina/bolečina pri uriniranju
- neobičajen izcedek iz nožnice ali draženje
- rdečina, otekanje in/ali bolečina v katerem koli delu telesa

To so lahko znaki okužbe.

Drugi neželeni učinki zdravila Stivarga so navedeni po pogostnosti.

Zelo pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število krvnih ploščic s simptomi, za katere je značilno hitro nastajanje podplutb ali krvavitve (*trombocitopenija*)
- zmanjšano število rdečih krvnih celic (*anemija*)
- zmanjšan apetit in vnos hrane
- visok krvni tlak (*hipertenzija*)
- spremembe glasu ali hripavost (*disfonija*)
- pogosto ali tekoče blato (*driska*)
- boleča ali suha usta, boleč jezik, sor v ustih (*stomatitis in/ali vnetje sluznice*)
- občutek siljenja na bruhanje (*navzea*)
- bruhanje
- velike vrednosti bilirubina v krvi, snovi, ki nastaja v jetrih (*hiperbilirubinemija*)
- spremenjene vrednosti encimov, ki nastajajo v jetrih, kar lahko kaže, da je nekaj narobe z jetri (povečane vrednosti transaminaz)
- rdečina, bolečina, mehurji in oteklost dlani in podplatov (*kožne reakcije na dlaneh in podplatih*)
- izpuščaji
- oslabelost, pomanjkanje moči in energije, pretirana utrujenost in neobičajna zaspanost (*astenija/izčrpanost*)
- bolečina
- zvišana telesna temperatura
- izguba telesne mase

Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšano število belih krvnih celic (*levkopenija*)
- zmanjšano delovanje ščitnice (*hipotiroidizem*)
- majhne vrednosti kalija, fosfatov, kalcija, natrija ali magnezija v vaši krvi (*hipokaliemija, hipofosfatemija, hipokalcemija, hiponatriemija in hipomagneziemija*)
- velike vrednosti sečne kisline v krvi (*hiperurikemija*)
- izguba telesnih tekočin (*dehidracija*)
- glavobol
- tresenje (*tremor*)
- okvare živcev, ki lahko povzročijo spremembe v občutljivosti kot so občutek otrplosti, mravljinčenja, šibkosti ali bolečine (*periferna nevropatija*)
- motnje okušanja
- suha usta
- zgaga (*gastroezofagealni refluks*)
- okužba ali draženje v želodcu in črevesju (*gastroenteritis*)

- izpadanje las (*alopecija*)
- suha koža
- izpuščaj z odstopanjem vrhnjih plasti kože ali luščenjem kože (*eksfoliativni izpuščaj*)
- nenadno, nenamerno krčenje mišic (*mišični spazmi*)
- beljakovine v seču (*proteinurija*)
- velike vrednosti določenih encimov, ki sodelujejo pri prebavi (*povečane vrednosti amilaze in lipaze*)
- motnje v strjevanju krvi (*nenormalno mednarodno umerjeno razmerje*)

Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- znaki/simptomi alergijske reakcije, ki lahko vključujejo obsežen hud izpuščaj, občutek slabosti, zvišano telesno temperaturo, zasoplost, zlatenico, spremembe v snoveh, ki jih izdelujejo jetra (*preobčutljivostna reakcija*)
- srčni napad, bolečina v prsnem košu (*srčni infarkt in ishemija srca*)
- izrazito zvišan krvni tlak, ki povzroči glavobol, zmedenost, zamegljen vid, siljenje na bruhanje (*navzea*), bruhanje in krče (*hipertenzivna kriza*)
- vnetje trebušne slinavke, ki se kaže kot bolečina v predelu trebuha, občutek siljenja na bruhanje, bruhanje in zvišana telesna temperatura (*pankreatitis*)
- spremembe na nohtih, kot so brazde in/ali razcepljeni nohti
- izpuščaji različnih oblik (*multiformni eritem*)

Redki neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov)

- določene vrste kožnega raka (*keratoakantom/ploščatocelični karcinom kože*)
- glavobol, zmedenost, epileptični napadi in izguba vida, povezana z visokim krvnim tlakom ali brez njega (*sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)*)
- resne reakcije na koži in/ali sluznicah, ki lahko vključujejo boleče mehurje in zvišano telesno temperaturo, tudi obsežno odstopanje kože (*Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza*)

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Stivarga

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred vlago.

Plastenko shranjujte tesno zaprto.

Zdravilo je treba zavreči 7 tednov po prvem odprtju plastenke.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Stivarga

- **Učinkovina** je regorafenib. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg regorafeniba.
- **Druge** sestavine zdravila so: mikrokristalna celuloza, premrežen natrijev karmelozat, magnezijev stearat, povidon (K-25) in brezvodni koloidni silicijev dioksid, rdeči železov oksid (E 172), rumeni železov oksid (E 172), lecitin (pridobljen iz soje), makrogol 3350, delno hidroliziran polivinilalkohol, smukec in titanov dioksid (E 171) (glejte tudi poglavje »Pomembne informacije o nekaterih sestavinah zdravila Stivarga«).

Izgled zdravila Stivarga in vsebina pakiranja

Zdravilo Stivarga 40 mg so svetlo rožnate ovalne tablete, z oznako "BAYER" na eni in "40" na drugi strani.

Ena platenka vsebuje 28 filmsko obloženih tablet.

Zdravilo Stivarga 40 mg je na voljo v pakiranju, ki vsebuje 1 platenko ali 3 platenke

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

Sušilno sredstvo pustite v plastenki. Sušilno sredstvo, ki veže vodo, se nahaja v majhnem vsebniku in ščiti tablete pred vlago.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemčija

Izdelovalec

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm Allee
51368 Leverkusen
Nemčija

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne

Drugi viri informacij

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.