

I LISA

RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Stivarga 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg regorafeniibi (*regorafenibum*).

Teadaolevat toimet omavad abiained

Ööpäevane annus (160 mg) sisaldab 2,438 mmol (56,06 mg) naatriumi (vt lõik 4.4).

Ööpäevane annus (160 mg) sisaldab 1,68 mg letsitiini (saadud sojast) (vt lõik 4.4).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Õhukese polümeerikattega tablett.

Heleroosad, ovaalsed õhukese polümeerikattega tabletid pikkusega 16 mm ja laiusel 7 mm, tableti ühel küljel on märgistus „BAYER“ ja teisel küljel „40“.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Stivarga monoterapia on näidustatud:

- metastaatilise kolorektaalvähiga täiskasvanud patsientide raviks, keda on eelnevalt ravitud olemasolevate ravimeetoditega või keda ei peeta nende ravide jaoks sobivaks. Nimetatud ravimeetodite hulka kuuluvad fluoropürimidiinipõhine kemoterapia, anti-VEGF ravi, ja anti-EGFR ravi (vt lõik 5.1);
- mitteopereeritava või metastaatilise gastrointestinaalse stromaaltuumoriga täiskasvanud patsientide raviks, kelle haigus on progresseerunud eelnenud imatiniibi ja sunitiniibi ravi ajal või kes ei talunud seda ravi;
- hepatotsellulaarse kartsinoomiga täiskasvanud patsientide raviks, keda on eelnevalt ravitud sorafeniibiga.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Stivarga-ravi peab määrama vähivastases ravis kogenud arst.

Annustamine

Regorafeniibi soovitatav annus on 160 mg (4 tabletti, igaüks 40 mg) üks kord ööpäevas 3 nädala vältel, millele järgneb 1 ravivaba nädal. See 4-nädalane periood moodustab ühe ravitsükli.

Kui annus ununeb võtta, tuleb see võtta samal päeval niipea, kui patsiendile meenub. Patsient ei tohi ununenud annuse korvamiseks võtta samal päeval kahekordset annust. Juhul, kui patsient oksendab pärast regorafeniibi manustamist, ei tohi ta lisatablette võtta.

Ravi tuleb jätkata, kuni kasu on täheldatav või kuni tekib talumatu toksilisus (vt lõik 4.4).

Patsiente, kelle üldseisundi näitaja (*Performance Status*, PS) oli 2 või kõrgem, uuringusse ei kaasatud. PS $\geq$ 2 patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal.

Annuse kohandamine

Sõltuvalt individuaalsest ohutusest ja taluvusest võib olla vajalik manustamise katkestamine ja/või annuse vähendamine. Annust tuleb kohandada 40 mg (üks tablett) sammuga. Madalaim soovitatav ööpäevane annus on 80 mg. Maksimaalne ööpäevane annus on 160 mg.

Teavet annuse kohandamise soovitude ja meetmete kohta käe-jala nahareaktsiooni (*Hand-Foot Skin Reaction*, HFSR)/palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroomi esinemise korral vt tabelist 1.

Tabel 1. Soovitatavad annuse kohandamised ja meetmed HFSRi korral

Naha toksilisuse aste	Ilmnemine	Soovitatavad annuse kohandamised ja meetmed
1. aste	Ükskõik mitmes	Säilitage annuse tase ja rakendage kohe toetavaid meetmeid sümptomite leevendamiseks.
2. aste	1. ilmnemine	Vähendage annust 40 mg võrra (üks tablett) ja rakendage kohe toetavaid meetmeid. Kui vaatamata annuse vähendamisele paranemist ei toimu, katkestage ravi vähemalt 7 päevaks, kuni toksilisus taandub astmeni 0...1. Annuse uuesti suurendamise üle otsustab arst.
	7 päeva jooksul paranemist ei toimu või tekib 2. ilmnemine	Katkestage ravi, kuni toksilisus taandub astmeni 0...1. Ravi taasalustades vähendage annust 40 mg võrra (üks tablett). Annuse uuesti suurendamise üle otsustab arst.
	3. ilmnemine	Katkestage ravi, kuni toksilisus taandub astmeni 0...1. Ravi taasalustades vähendage annust 40 mg võrra (üks tablett). Annuse uuesti suurendamise üle otsustab arst.
	4. ilmnemine	Lõpetage Stivarga-ravi.
3. aste	1. ilmnemine	Rakendage kohe toetavaid meetmeid. Katkestage ravi vähemalt 7 päevaks, kuni toksilisus taandub astmeni 0...1. Ravi taasalustades vähendage annust 40 mg võrra (üks tablett). Annuse uuesti suurendamise üle otsustab arst.
	2. ilmnemine	Rakendage kohe toetavaid meetmeid. Katkestage ravi vähemalt 7 päevaks, kuni toksilisus taandub astmeni 0...1. Ravi taasalustades vähendage annust 40 mg võrra (üks tablett).
	3. ilmnemine	Lõpetage Stivarga-ravi.

Teavet Stivarga-raviga seotud maksafunktsiooni näitajate halvenemise korral soovitatavate meetmete rakendamise ja annuse kohandamise kohta leiate tabelist 2 (vt ka lõik 4.4).

Tabel 2. Soovitatavad meetmed ja annuse kohandamine ravimiga seotud normist kõrvale kalduvate maksafunktsiooni näitajate korral

ALATi ja/või ASATi täheldatud suurenemine	Ilmnemine	Soovitatavad meetmed ja annuse kohandamine
≤ 5-kordne normi ülemine piir (<i>upper limit of normal</i> , ULN) (maksimaalselt 2. aste)	Ükskõik mitmes ilmnemine	Jätkake Stivarga-ravi. Jälgige maksafunktsiooni kord nädalas, kuni transaminaaside aktiivsus on < 3-kordne ULN (1. aste) või sama suur kui oli algnäitaja.
> 5-kordne ULN ≤ 20-kordne ULN (3. aste)	1. ilmnemine	Katkestage Stivarga-ravi. Jälgige transaminaaside aktiivsust kord nädalas, kuni see on < 3-kordne ULN või sama suur kui oli algnäitaja. Taasalustamine: kui võimalik kasu kaalub üles maksatoksilisuse ohu, alustage Stivarga-ravi, vähendage annust 40 mg võrra (üks tablett) ja jälgige maksafunktsiooni kord nädalas vähemalt 4 nädala vältel.
	Taasilmnemine	Lõpetage Stivarga-ravi.
> 20-kordne ULN (4. aste)	Ükskõik mitmes ilmnemine	Lõpetage Stivarga-ravi.
> 3-kordne ULN (2. või kõrgem aste) koos kaasuva bilirubiini sisaldusega > 2-kordne ULN	Ükskõik mitmes ilmnemine	Lõpetage Stivarga-ravi. Jälgige maksafunktsiooni kord nädalas, kuni näitajad taanduvad või jõuavad tagasi algnäitajateni. <u>Erand:</u> Gilberti sündroomiga patsiente, kellel tekib transaminaaside aktiivsuse suurenemine, tuleb ravida vastavalt ülalnimetatud soovistele, mis puudutavad vastavalt ALATi ja/või ASATi suurenenud näitajaid.

Maksafunktsiooni kahjustus

Regorafeniib elimineeritakse peamiselt maksa kaudu.

Kliinilistes uuringutes ei ilmnenu olulisi erinevusi plasmakontsentratsioonis, ohutuses või efektiivsuses kerge maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh A) ja normaalse maksafunktsiooniga patsientide vahel. Kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik. Kuna mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh B) patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal, ei ole neile patsientidele võimalik annustamissoovitusi anda. Nendel patsientidel on soovitatav üldise ohutuse hoolikas jälgimine (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Stivarga kasutamine raske maksafunktsiooni kahjustusega (Child-Pugh C) patsientidel ei ole soovitatav, kuna selles populatsioonis ei ole Stivarga toimet uuritud.

Neerufunktsiooni kahjustus

Olemasolevate kliiniliste andmete alusel on kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjutuse korral regorafeniibi ja selle metaboliitide M-2 ja M-5 plasmakontsentratsioonid sarnased normaalse neerufunktsiooniga patsientidega. Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole annuse kohandamine vajalik (vt ka lõik 5.2).

Eakad

Kliinilistes uuringutes ei ilmnenu olulisi erinevusi plasmakontsentratsioonis, ohutuses või efektiivsuses eakate (vanuses 65 aastat ja vanemad) ja nooremate patsientide vahel (vt ka lõik 5.2).

Sugu

Kliinilistes uuringutes ei ilmnenu olulisi erinevusi plasmakontsentratsioonis, ohutuses või efektiivsuses mees- ja naissoost patsientide vahel. Annuse kohandamine soopõhiselt ei ole vajalik (vt ka lõik 5.2).

Etnilised erinevused

Kliinilistes uuringutes ei ilmnunud olulisi erinevusi plasmakontsentratsioonis või efektiivsuses erinevatesse etnilistesse rühmadesse kuuluvate patsientide vahel. Stivarga-ravi saanud asiaatidel (eriti jaapanlastel) esines europiididega võrreldes sagedamini käe-jala nahareaktsiooni (HFSR)/palmaar-plantaarse erütrodüsesteesia sündroomi, tõsiseid kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides ning maksafunktsiooni häireid. Kliinilistes uuringutes Stivarga-ravi saanud asiaatidest patsiendid pärinesid valdavalt (~90%) Ida-Aasiast.

Regorafeniibi kasutamise kohta mustanahalistel patsientidel on andmeid piiratud hulgal.

Annuse kohandamine etnilisuse alusel ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

Lapsed

Lastel ei ole Stivarga kasutamine metastaatilise kolorektaalvähi (KRV) näidustusel asjakohane.

Regorafeniibi kasutamise ohutust ja efektiivsust alla 18-aastastel patsientidel gastrointestinaalsete stromaaltuumorite (GIST) näidustusel ei ole tõestatud, vastavad andmed puuduvad.

Lastel ei ole Stivarga kasutamine hepatotsellulaarse kartsinoomi (HTK) näidustusel asjakohane.

Manustamisviis

Stivarga on suukaudseks manustamiseks.

Stivarga't tuleb võtta iga päev samal kellaajal. Tabletid tuleb pärast kerget einet (rasvasisaldus < 30%) koos veega tervelt alla neelata. Kerge (madala rasvasisaldusega) eine võib moodustada näiteks 1 portsjon (ligikaudu 30 g) teraviljahelbeid, 1 klaas rasvavaba piima, 1 viil röstsaiat koos moosiga, 1 klaas õunamahla ja 1 tass kohvi või teed (520 kalorit, 2 grammi rasva).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Toimed maksale

Stivarga'ga ravitavatel patsientidel on sageli täheldatud kõrvalekaldeid maksafunktsiooni näitajates (alaniinaminotransferaas – ALAT, aspartaaminotransferaas – ASAT ja bilirubiin). Mõnedel patsientidel on esinenud raskeid kõrvalekaldeid maksafunktsiooni näitajates (3. kuni 4. aste) ja kliiniliselt väljendunud maksafunktsiooni häireid (sh maksapuudulikkus ja surmaga lõppenud juhud) (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes esines Stivarga-ravi saanud asiaatidel (eriti jaapanlastel) europiididega võrreldes sagedamini tõsiseid kõrvalekaldeid maksafunktsiooni analüüsides ning maksafunktsiooni häireid (vt lõik 4.2).

Enne ravi alustamist Stivarga'ga on soovitatav teha maksafunktsiooni näitajate analüüsid (ALAT, ASAT ja bilirubiin) ja jälgida neid näitajaid hoolikalt (vähemalt iga kahe nädala järel) esimese kahe ravikuu vältel. Seejärel tuleb regulaarset jälgimist jätkata vähemalt kord kuus ja vastavalt kliinilistele näidustustele.

Regorafeniib on uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaasi (UGT) 1A1 inhibiitor (vt lõik 4.5). Gilberti sündroomiga patsientidel võib esineda kerge, kaudne (mittekonjugeeritud) hüperbilirubineemia.

Patsientidel, kellel esineb oletatavalt Stivarga-raviga seotud maksafunktsiooni näitajate halvenemine (st kui ei ilmne muud võimalikku põhjust, nt posthepaatiline kolestaas või haiguse progresseerumine), tuleb järgida tabelis 2 antud soovitusi annuse kohandamise ja patsiendi jälgimise kohta (vt lõik 4.2).

Regorafeniib elimineeritakse peamiselt maksa kaudu.

Kerge või mõõduka maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel on soovitatav hoolikalt jälgida üldist ohutust (vt ka lõigud 4.2 ja 5.2). Stivarga kasutamine raske maksafunktsiooni kahjustusega

patsientidel (Child-Pugh C) ei ole soovitatav, kuna selles populatsioonis ei ole Stivarga't uuritud ja neil patsientidel võib ravimi plasmakontsentratsioon olla suurenenud.

Infektsioonid

Stivarga-ravi on seostatud infektsioonide esinemissageduse suurenemisega, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8).

Infektsioonide ägenemisel tuleb kaaluda Stivarga-ravi katkestamist.

Verejooks

Stivarga-ravi on seostatud hemorraagiade esinemissageduse suurenemisega, millest mõned on lõppenud surmaga (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel on eelsoodumus verejooksude tekkeks või kes saavad ravi antikoagulantidega (nt varfariin ja fenprokumoon) või teiste ravimpreparaatidega, mis suurendavad verejooksu tekkeriski, tuleb jälgida verepilti ja koagulatsiooninäitajaid. Standardravi kohaselt tuleb maksatsirroosiga patsientidel enne Stivarga-ravi alustamist kontrollida (ja vajadusel ravida) söögitoru veenikomusid. Raske verejooksu korral, mis nõuab kiireloomulist meditsiinilist sekkumist, tuleb kaaluda Stivarga-ravi lõpetamist.

Seedetrakti perforatsioon ja fistul

Stivarga-ravi saanud patsientidel on teatatud seedetrakti perforatsiooni (sh surmaga lõppenud juhud) ja fistuli tekkest (vt lõik 4.8). Need on kõhuõõne pahaloomulise kasvajaga patsientidel ka teadaolevalt sagedased haigusega seotud tüsistused. Kui patsientidel tekib seedetrakti perforatsioon või fistul, on soovitatav Stivarga-ravi lõpetada.

Südameisheemia ja infarkt

Stivarga-ravi on seostatud müokardi isheemia ja infarkti esinemissageduse suurenemisega (vt lõik 4.8). Kliinilistesse uuringutesse ei kaasatud patsiente, kellel oli ebastabiilne stenokardia või uuesti tekkinud stenokardia (3 kuu jooksul Stivarga-ravi alustamisest), hiljutine südamelihase infarkt (6 kuu jooksul Stivarga-ravi alustamisest) ja neid, kelle südamepuudulikkus oli vastavalt New Yorgi Südameassotsiatsiooni (*New York Heart Association*, NYHA) klassifikatsioonile 2 või kõrgem.

Patsiente, kelle anamneesis on isheemiline südamehaigus, tuleb jälgida müokardi isheemia kliiniliste nähtude ja sümptomite suhtes. Patsientidel, kellel tekib südameisheemia ja/või infarkt, on soovitatav katkestada Stivarga-ravi kuni haiguse taandumiseni. Stivarga-ravi taasalustamise üle otsustamisel tuleb iga patsiendi puhul hoolikalt kaaluda võimalikku kasu ja riske. Kui haigus ei taandu, tuleb Stivarga-ravi lõpetada.

Hüperammoneemiline entsefalopaatia

Regorafeniibi kasutamisel on täheldatud hüperammoneemilist entsefalopaatiat, sealhulgas surmlõppega juhtumeid (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel tekib seletamatu letargia või vaimse seisundi muutus, tuleb mõõta ammoniaagisisaldust ja alustada asjakohast kliinilist ravi. Kui hüperammoneemiline entsefalopaatia kinnitatakse, tuleb kaaluda regorafeniibi kasutamise lõpetamist.

Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (Posterior Reversible Encephalopathy Syndrome, PRES)

Seoses Stivarga-raviga on teatatud PRESi esinemisest (vt lõik 4.8). PRESi nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad krambid, peavalu, muutused vaimses seisundis, nägemishäired või kortikaalne nägemiskadu koos kaasuva hüpertensiooniga või ilma selleta. PRESi diagnoos tuleb kinnitada radioloogiliste uuringutega. Patsientidele, kellel tekib PRES, soovitatakse Stivarga-ravi katkestamist koos hüpertensiooni kontrollimise ja teiste sümptomite toetava raviga.

Arteriaalne hüpertensioon

Stivarga-ravi on seostatud arteriaalse hüpertensiooni esinemissageduse suurenemisega (vt lõik 4.8). Enne ravi alustamist Stivarga'ga tuleb kontrollida vererõhku. Soovitatav on kontrollida vererõhku ja ravida hüpertensiooni meditsiinilise tavapraktika kohaselt. Tugeva või püsiva hüpertensiooni korral, mis ei allu asjakohasele ravile, tuleb ravi ajutiselt katkestada ja/või vähendada annust arsti otsuse kohaselt (vt lõik 4.2). Hüpertensiivse kriisi korral tuleb Stivarga-ravi lõpetada.

Aneurüsmid ja arteridissektsioonid

VEGF-raja inhibiitorite kasutamine hüpertensiooniga või hüpertensioonita patsientidel võib soodustada aneurüsmide ja arteridissektsioonide teket. Enne Stivarga kasutamist tuleb riskiteguritega patsientidel (nt hüpertensioon või anamneesis aneurüsm) seda riski hoolikalt hinnata.

Trombootiline mikroangiopaatia (TMA)

Regorafeniibi kasutamisega on seostatud trombootilist mikroangiopaatiat, sealhulgas trombootilist trombotsütopeenilist purpurit (TTP) (vt lõik 4.8). Patsientidel, kellel esinevad hemolüütiline aneemia, trombotsütopeenia, väsimus, varieeruvad neuroloogilised nähud, neerukahjustus ja palavik, tuleb kaaluda trombootilise mikroangiopaatia diagnoosi. Ravi regorafeniibiga tuleb katkestada patsientidel, kellel tekib trombootiline mikroangiopaatia; vajalik on kohene ravi. Ravi lõpetamisel on täheldatud trombootilise mikroangiopaatia toime pöördumist.

Haava paranemisega seotud tüsistused

Kuna antiangiogeensete omadustega ravimid võivad pärssida või mõjutada haavade paranemist, on ettevaatusabinõuna soovitatav Stivarga-ravi ajutiselt katkestada patsientidel, kellele tehakse suuri kirurgilisi protseduure. Otsus Stivarga-ravi taasalgustamise kohta suure kirurgilise sekkumise järgselt peab põhinema haava paranemise kliinilisel hindamisel.

Dermatoloogiline toksilisus

Käe-jala nahareaktsioon (HFSR) või palmaar-plantaarne erütrodüsesteesia sündroom ja lööve on kõige sagedamad Stivarga raviga kaasnevad dermatoloogilised kõrvaltoimed (vt lõik 4.8). Kliinilistes uuringutes esines Stivarga-ravi saanud asiaatidel (eriti jaapanlastel) europiididega võrreldes sagedamini HFSRi (vt lõik 4.2). HFSRi ennetamise meetmete hulka kuuluvad kalluse kontrollimine ja jalatsipihmenduste ning kinnaste kasutamine surve vähendamiseks jalataldadele ja peopesadele. HFSRi kontrollimine võib hõlmata keratolüütiliste kreemide (nt ureat, salitsüülhapet või alfa-hüdroksüülhapet sisaldavad kreemid, mida kantakse õhukese kihina kahjustatud alale) kasutamist ja sümptomite leevendamiseks niisutavate kreemide (rohket) peale määrimist. Kaaluda tuleb Stivarga annuse vähendamist ja/või ravi ajutist katkestamist, või rasketel/püsivatel juhtudel Stivarga-ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

Kõrvalekalded biokeemilistes ja metabolismi laboratoorsetes analüüsides

Stivarga't on seostatud elektrolüütide kõrvalekallete (sh hüpofosfateemia, hüpokaltseemia, hüponatreemia ja hüpokaleemia) ja metaboolsete kõrvalekallete (sh türeotropiini, lipaasi ja amülaasi sisalduse suurenemine) esinemissageduse suurenemisega. Kõrvalekalded on tavaliselt kerged kuni mõõdukad, ei seostu kliiniliste manifestatsioonidega ega nõua tavaliselt manustamise katkestamist või annuse vähendamist. Stivarga-ravi ajal on soovitatav jälgida biokeemilisi ja metaboolseid näitajaid ning vajadusel alustada sobivat asendusravi kliinilise tavapraktika kohaselt. Püsivate või korduvate märkimisväärsede kõrvalekallete korral tuleb kaaluda Stivarga manustamise katkestamist või annuse vähendamist või ravi lõpetamist (vt lõik 4.2).

Oluline teave mõnede koostisosade suhtes

Ravimi ööpäevane annus (160 mg) sisaldab 56,06 mg naatriumi, mis on võrdne 3%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest kogusest (2 g) täiskasvanutel. Ööpäevane annus (160 mg) sisaldab 1,68 mg letsitiini (saadud sojast).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

CYP3A4 ja UGT1A9 inhibiitorid / CYP3A4 indutseerijad

In vitro andmed näitavad, et regorafeniibi metaboliseerivad tsütokroom CYP3A4 ja uridiindifosfaat-glükuronosültransferaas UGT1A9.

Tugeva CYP3A4 inhibiitori – ketokonasooli – manustamine (400 mg 18 päeva vältel) koos regorafeniibi üksikannusega (160 mg 5ndal päeval) põhjustas regorafeniibi keskmise plasmakontsentratsiooni (AUC) suurenemist ligikaudu 33% ning aktiivsete metaboliitide M-2 (N-oksiid) ja M-5 (N-oksiid ja N-desmetüül) keskmise plasmakontsentratsiooni vähenemist ligikaudu 90%. Tugevate CYP3A4 inhibiitorite (nt klaritromütsiin, greibimahl, itrakonasool, ketokonasool,

posakonasool, telitromütsiin ja vorikonasool) samaaegne kasutamine ei ole soovitatav, kuna nende toimet regorafeniibi ja selle metaboliitide plasmatasemele tasakaalukontsentratsiooni tingimustes ei ole uuritud.

Tugevate UGT1A9 inhibiitorite (nt mefenamiinhape, diflunisaal ja niflumhappe) koosmanustamist tuleb regorafeniib-ravi ajal vältida, kuna nende toimet regorafeniibi ja selle metaboliitide plasmatasemele tasakaalukontsentratsiooni tingimustes ei ole uuritud.

Tugeva CYP3A4 indutseerija – rifampitsiini – manustamine (600 mg 9 päeva vältel) koos regorafeniibi üksikannusega (160 mg 7ndal päeval) põhjustas regorafeniibi AUC vähenemist ligikaudu 50% ja aktiivse metaboliidi M-5 keskmise plasmakontsentratsiooni 3...4-kordset suurenemist, aktiivse metaboliidi M-2 plasmakontsentratsioon ei muutunud. Ka teised CYP3A4 tugevad indutseerijad (nt fenütoiin, karbamasepiin, fenobarbitaal ja naistepuna) võivad suurendada regorafeniibi metabolismi. CYP3A4 tugevaid indutseerijaid tuleb vältida või kaaluda alternatiivse samaaegselt manustatava ravimi kasutamist, mis ei indutseeriks CYP3A4 või millel see võime oleks minimaalne.

UGT1A1 ja UGT1A9 substraadid

In vitro andmed näitavad, et nii regorafeniib kui ka selle aktiivne metaboliit M-2 inhibeerib UGT1A1 ja UGT1A9 vahendatavat glükuroniseerimist, samas kui M-5 inhibeerib ainult UGT1A1 toimet *in vivo* tasakaalukontsentratsiooni tingimustes. Regorafeniibi manustamine 5-päevase katkestamisega enne irinotekaani manustamist põhjustas SN-38, UGT1A1 substraadi ja irinotekaani aktiivse metaboliidi AUC suurenemist ligikaudu 44%. Täheldati ka irinotekaani AUC suurenemist ligikaudu 28% võrra. See näitab, et manustamine koos regorafeniibiga võib suurendada UGT1A1 ja UGT1A9 substraatide süsteemset plasmakontsentratsiooni.

Rinnavähi resistentsusvalgu (Breast Cancer Resistance Protein, BCRP) ja P-glükoproteiini substraadid

Regorafeniibi manustamine (160 mg 14 päeva vältel) enne rosuvastatiini (BCRP substraat) üksikannuse (5 mg) manustamist, põhjustas rosuvastatiini keskmise plasmakontsentratsiooni (AUC) 3,8-kordset ja C_{max} -i 4,6-kordset suurenemist.

See näitab, et regorafeniibi kasutamine võib suurendada samaaegselt manustatavate BCRP substraatide (nt metotreksaat, fluvastatiin, atrovastatiin) plasmakontsentratsiooni. Seetõttu on soovitatav patsientide hoolikas jälgimine BCRP substraatide plasmakontsentratsioonide suurenemise nähtude ja sümptomite suhtes.

Kliiniliste andmete alusel ei mõjuta regorafeniib digoksiini farmakokineetikat, mistõttu võib regorafeniibi koos P-glükoproteiini substraatidega (nt digoksiin) samaaegselt kasutada, ilma et tekiks kliiniliselt olulisi koostoimeid.

P-glükoproteiini ja BCRP inhibiitorid ja indutseerijad

In vitro uuringud näitavad, et aktiivsed metaboliidid M-2 ja M-5 on P-glükoproteiini ja BCRP substraadid. P-glükoproteiini ja BCRP inhibiitorid ja indutseerijad võivad mõjutada M-2 ja M-5 plasmakontsentratsiooni. Nende leidude kliiniline tähtsus on teadmata (vt ka lõik 5.2).

CYPi isovorm-selektiivsed substraadid

In vitro andmed näitavad, et regorafeniib on tsütokroomide CYP2C8 (K_i väärtus 0,6 mikromolaari), CYP2C9 (K_i väärtus 4,7 mikromolaari), CYP2B6 (K_i väärtus 5,2 mikromolaari) konkureeriv inhibiitor kontsentratsioonide juures, mis saavutatakse *in vivo* taskaalukontsentratsioonil (maksimaalne plasmakontsentratsioon 8,1 mikromolaari). Inhibeeriv võime CYP3A4 (K_i väärtus 11,1 mikromolaari) ja CYP2C19 (K_i väärtus 16,4 mikromolaari) suhtes väljendus *in vitro* vähemal määral.

Viidi läbi uuring, kus hinnati 160 mg regorafeniibi 14-päevase manustamise toimet CYP2C8 (rosiglitason), CYP2C9 (S-varfariin), CYP2C19 (omeprasool) ja CYP3A4 (midasolaam) substraatide farmakokineetikale.

Farmakokineetilised andmed näitavad, et regorafeniibi ja CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 ja CYP2C19 substraate võib samaaegselt manustada, ilma et tekiks kliiniliselt olulisi koostoimeid (vt ka lõik 4.4).

Antibiootikumid

Kontsentratsiooni-aja profiil näitab, et regorafeniib ja selle metaboliidid võivad osaleda enterohepaatilises tsirkulatsioonis (vt lõik 5.2). Regorafeniibi manustamine koos halvasti imenduva antimikroobse aine neomütsiiniga, mida kasutatakse seedetrakti mikrofloora eradikatsiooniks (see võib mõjutada regorafeniibi enterohepaatilist tsirkulatsiooni) ei mõjutanud regorafeniibi plasmakontsentratsiooni, kuid aktiivsete metaboliitide M-2 ja M-5 (*in vitro* ja *in vivo* regorafeniibile sarnase farmakoloogilise aktiivsusega) plasmakontsentratsioonid vähenesid ligikaudu 80%. Neomütsiiniga esineva võimaliku koostoime kliiniline tähendus ei ole teada, kuid võimalik on regorafeniibi efektiivsuse vähenemine. Teiste antibiootikumidega esinevaid farmakokineetilisi koostoimeid ei ole uuritud.

Sapisoolade sekvestrandid

Nii regorafeniib, kui ka M-2 ja M-5 osalevad tõenäoliselt enterohepaatilises tsirkulatsioonis (vt lõik 5.2). Sapisoolade sekvestrandid (nt kolestüramiin ja kolestageel) võivad seonduda regorafeniibiga ning moodustuda lahustumatuid komplekse. See võib mõjutada ravimi imendumist (või tagasiimendumist) ja viia regorafeniibi vähenenud plasmakontsentratsioonini. Nende võimalike koostoimete kliiniline tähendus ei ole teada, kuid see võib põhjustada regorafeniibi efektiivsuse vähenemist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised / kontratseptsioon meestel ja naistel

Rasestuda võivaid naisi tuleb teavitada sellest, et regorafeniib võib loodet kahjustada. Fertiilses eas naised ja mehed peavad ravi ajal ja kuni 8 nädalat pärast ravi lõpetamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Regorafeniibi kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad.

Toimemehhanismi alusel võib arvata, et regorafeniib põhjustab raseduse ajal manustatuna lootekahjustusi. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Stivarga't ei tohi kasutada raseduse ajal, v.a vältimatu vajaduse korral ja pärast hoolikat kasu hindamist emale ja riski hindamist lootele.

Imetamine

Ei ole teada, kas regorafeniib või selle metaboliidid erituvad rinnapiima.

Rottidel erituvad regorafeniib või selle metaboliidid rinnapiima. Riski imetatavale lapsele ei saa välistada. Regorafeniib võib kahjustada imiku kasvu ja arengut (vt lõik 5.3).

Stivarga-ravi ajal tuleb rinnaga toitmine lõpetada.

Fertiilsus

Andmed Stivarga toime kohta inimese fertiilsusele puuduvad. Loomkatsete tulemused viitavad sellele, et regorafeniib võib kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Stivarga toime kohta autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele ei ole uuringuid läbi viidud. Kui patsientidel ilmnevad Stivarga-ravi ajal sümptomid, mis mõjutavad keskendumis- või reaktsioonivõimet, soovitatakse neil mõju möödumiseni autojuhtimisest ja masinate käsitlemisest hoiduda.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Stivarga üldine ohutusprofiil põhineb kliinilistes uuringutes osalenud rohkem kui 4800 ravitud patsiendilt saadud andmetel, sh platseebokontrolliga III faasi uuringus kogutud 636-lt metastaatilise

kolorektaalvähiga (KRV), 132-lt gastrointestinaalse stromaaltuumoriga (GIST) ja 374-lt hepatotsellulaarse kartsinoomiga (HTK) patsiendilt.

Regorafeniibi ohutusprofiil oli nendes uuringutes sarnane ohutuslaste andmetega, mis saadi III faasi B uuringust, kus osales 2872 metastaatilise kolorektaalvähiga patsienti, kelle haigus oli progresseerunud pärast standardravi.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed Stivarga't saanud patsientidel olid raske maksakahjustus, verejooks, seedetrakti perforatsioon ja infektsioon.

Kõige sagedamini täheldatud kõrvaltoimed ($\geq 30\%$) Stivarga't saanud patsientidel olid valu, käe-jala nahareaktsioon, astenia/väsimus, kõhulahtisus, söögiisu vähenemine ja isutus, hüpertensioon ja infektsioon.

Kõrvaltoimete loetelu tabelina

Kliinilistes uuringutes esinenud kõrvaltoimed Stivarga'ga ravitud patsientidel on toodud tabelis 3. Need on liigitatud organsüsteemi klasside alusel ja teatud reaktsiooni, selle sünonüümide ning seotud seisundite kirjeldamisel on kasutatud kõige sobivamaid MedDRA termineid.

Kõrvaltoimed on rühmitatud nende esinemissageduse järgi. Esinemissagedused on määratletud järgmiselt: väga sage ($\geq 1/10$); sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$); aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$); harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$) ja teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Igas esinemissageduse grupis on kõrvaltoimed toodud raskusastme vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgselt Stivarga'ga ravitud patsientidel teatatud kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
Infektsioonid ja infestatsioonid	infektsioon*				
Hea-, pahaloomulised ja täpsustamata kasvaja (sealhulgas tsüstid ja polüübid)				Kerato-akantoom/ naha lamerakk-kartsinoom	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Trombotsütopeenia, aneemia	leukopeenia		trombootiline mikroangiopaatia	
Immuunsüsteemi häired			ülitundlikkusreaktsioon		
Endokriinsüsteemi häired		hüpotüreoidism			
Ainevahetus- ja toitumishäired	söögiisu ja söödava toidukoguse vähenemine	hüpokaleemia, hüpofosfateemia, hüpokaltseemia, hüponatreemia, hüpomagneesemia, hüperurikeemia, dehüdratsioon			
Närvisüsteemi häired		peavalu, treemor, perifeerne neuropaatia		Posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom (PRES)	hüperammoonemiline entsefalopaatia
Südame häired			müokardiinfarkt,		

Organsüsteemi klass (MedDRA)	Väga sage	Sage	Aeg-ajalt	Harv	Teadmata
			müokardi isheemia		
Vaskulaarsed häired	verejooks*, hüpertensioon		hüpertensiivne kriis		aneurüsmid ja arteri dissektsioonid
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	düsfoonia				
Seedetrakti häired	Kõhu-lahtisus, stomatiit, oksendamine, iiveldus, kõhukinnisus	maitsetundlikkuse häired, suukuivus, gastroösofageaalne refluks, gastroenteriit	seedetrakti perforatsioon*, seedetrakti fistul, pankreatiit		
Maksa ja sapiteede häired	Hüperbilirubineemia, transaminaaside aktiivsuse suurenemine		raske maksa-kahjustus (sh maksa-puudulikkus)*#		
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	käe-jala nahareaktsioon**, lööve	alopecia, kuiv nahk, eksfoliatiivne lööve	küünte kahjustus, multiformne erüteem	Stevensi Johnsoni sündroom, toksiline epidermaalne nekrolüüs	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		lihasspasmid			
Neerude ja kuseteede häired		proteinuuria			
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	asteenia/väsimus, valu***, palavik, limaskestapõletik				
Uuringud	kehakaalu langus	suurenenud amülaasi sisaldus, suurenenud lipaasi sisaldus, kõrvalekalle rahvusvahelisest normaliseeritud suhtest (INR)			

* teatatud on surmaga lõppenud juhtudest

** MedDRA terminoloogias palmar-plantaarne erütrodüesteesia sündroom

*** Kõige sagedamini ($\geq 10\%$) teatatud valu tüübid on kõhuvalu ja seljavalu

vastavalt DILI rahvusvahelise spetsialistide töörühma kriteeriumidele ravimist põhjustatud maksakahjustuste kohta (*Drug-Induced Liver Injury*, DILI)

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Tõsise maksakahjustuse korral algasid maksafunktsiooni häired enamikel juhtudel kahe esimese ravikuu jooksul. Seda iseloomustasid hepatotsellulaarne kahjustus koos transaminaaside aktiivsuse suurenemisega > 20xULN, millele järgnes bilirubiini sisalduse tõus. Kliinilistes uuringutes esines surmaga lõppenud maksakahjustust sagedamini Stivarga-ravi saanud jaapanlastest patsientidel (~1,5%), võrrelduna mitte-jaapanlastega (< 0,1%).

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes oli verejooksude üldine esinemissagedus Stivarga-ravi saanud patsientidel 18,2% ja platseebot saanud patsientidel 9,5%. Enamik Stivarga-ravi saavatel patsientidel esinenud veritsuse juhtudest olid raskusastmelt kerged kuni mõõdukad (1. ja 2. aste: 15,2%), kõige enam esines epistaksist (6,1%). Surmaga lõppenud juhtusid esines Stivarga-ravi saavatel patsientidel aeg-ajalt (0,7%), need tulenesid aju-, hingamisteede-, seedetrakti- ja urogenitaaltrakti verejooksudest.

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes täheldati infektsioone sagedamini Stivarga-ravi saanud patsientidel, võrreldes platseebot saanud patsientidega (kõik astmed: 31,6% vs. 17,2%). Stivarga-ravi saanud patsientidel olid enamik infektsioone raskusastmelt kerged või mõõdukad (1. ja 2. aste: 23,0%) ja hõlmasid kuseteede infektsioone (5,7%), nasofarüngiiti (4,0%), mukokutaanseid ja süsteemseid seeninfektsioone (3,3%), kui ka pneumooniat (2,6%). Infektsiooniga seotud surmajuhtusid esines sagedamini Stivarga-rühmas (1,0%) kui platseeborühmas (0,3%), enamasti oli tegemist hingamisteede infektsioonidega.

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes oli käe-jala nahareaktsiooni üldine esinemissagedus Stivarga-ravi saanud patsientidel kõrgem kui platseebot saanud patsientidel (kõik astmed: 51,4% vs. 6,5% KRV; 66,7% vs. 15,2% GIST-i ja 51,6% vs. 7,3% HTK puhul). Enamik käe-jala nahareaktsiooni juhtudest ilmnemise Stivarga-ravi saanud patsientidel esimese ravitsükli ajal ja olid raskusastmelt kerged või mõõdukad (1. ja 2. aste: 34,3% KRV; 44,7% GIST-i ja 39,3% HTK puhul). 3. astme käe-jala nahareaktsiooni esinemissagedus oli 17,1% (KRV), 22,0% (GIST) ja 12,3% (HTK). Käe-jala nahareaktsiooni üldine esinemissagedus (74,8% KRV; 88,2% GIST-i ja 67,1% HTK puhul) oli Stivarga'ga ravitud asiaatidel kõrgem, kui mõne teise etnilise päritoluga patsientidel. Kolmanda astme käe-jala nahareaktsiooni esines 20,5% (KRV), 23,5% (GIST) ja 13,5% (HTK) asiaatidest (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes oli hüpertensiooni üldine esinemissagedus Stivarga-ravi saanud patsientidel kõrgem kui platseebot saanud patsientidel (29,6% vs. 7,5% KRV, 60,6% vs. 25,8% GIST-i ja 31,0% vs. 6,2% HTK puhul). Enamik hüpertensiooni juhtudest ilmnemise Stivarga-ravi saanud patsientidel esimese ravitsükli ajal ja olid raskusastmelt kerged või mõõdukad (1. ja 2. aste: 20,9% KRV, 31,8% GIST-i ja 15,8% HTK puhul). 3. astme hüpertensiooni esinemissagedus oli 8,7% (KRV), 28,0% (GIST) ja 15,2% (HTK). GIST-i uuringus teatati ühest 4. astme hüpertensiooni juhust.

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes oli ravist tingitud proteinuuria üldine esinemissagedus Stivarga-ravi saanud patsientidel 9,1% vs. 1,9% platseebot saanud patsientidel. Stivarga ravirühmas ei paranenud/lahenenud 35,6% neist juhtudest ja platseebo ravirühmas 54,5% juhtudest. Kõigi kliiniliste uuringute lõikes esines südame häireid (kõik astmed) sagedamini (13,7% vs. 6,5%) üle 75-aastastel Stivarga't saanud patsientidel (N=410), võrrelduna alla 75-aastaste patsientidega (N=4108).

Kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes ravi ajal ilmnemise kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides on ära toodud tabelites 4 ja 4a (vt ka lõik 4.4).

Tabel 4. Metastaatilise KRV-ga (uuring CORRECT), GIST-iga (uuring GRID) ja HTK-ga (uuring RESORCE) patsientidel platseebokontrolliga III faasi uuringustes ravi ajal teada antud kõrvalekalded laboratoorsetes analüüsides

Laboratoorne näitaja (uuritud analüüside %)	mKRV (CORRECT)				GIST (GRID)				HTK (RESORCE)			
	Stivarga koos BSC-ga (N=500)	Platseebo koos BSC-ga (N=253)	Stivarga koos BSC-ga (N=500)	Platseebo koos BSC-ga (N=253)	Stivarga koos BSC-ga (N=132)	Platseebo koos BSC-ga (N=66)	Stivarga koos BSC-ga (N=132)	Platseebo koos BSC-ga (N=66)	Stivarga koos BSC-ga (N=374)	Platseebo koos BSC-ga (N=193)	Stivarga koos BSC-ga (N=374)	Platseebo koos BSC-ga (N=193)
	Aste ^a				Aste ^b				Aste ^b			
	Kõik astmed %		3. või 4. aste %		Kõik astmed %		3. või 4. aste %		Kõik astmed %		3. või 4. aste %	
Vere ja lümfisüsteemi häired												
Hemoglobiini langus	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
Trombotsütopeenia	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
Neutropeenia	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
Lümfopenia	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
Ainevahetus- ja toitumishäired												
Hüpokaltseemia	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Hüpokaleemia	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Hüpfosfateemia	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
Maksa ja sapiteede häired												
Hüperbilirubineemia	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
Suurenenud ASAT	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
Suurenenud ALAT	45,2	29,8	5,5	3,2	39,4	39,4	4,6	1,5	70,4	58,6	6,2	4,7
Neeru ja kuseteede häired												
Proteинуuria	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
Uuringud												
Suurenenud 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
Suurenenud lipaasi sisaldus	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Suurenenud amülaasi sisaldus	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

^a kõrvaltoimete terminoloogia ühtsed kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), versioon 3.0

^b kõrvaltoimete terminoloogia ühtsed kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), versioon 4.0

* rahvusvaheline normaliseeritud suhe

BSC (*Best Supportive Care*): parim toetav ravi

Võrreldes globaalse III faasi KRV uuringuga CORRECT, kus osalesid valdavalt (~80%) euroopiididest patsiendid, täheldati Aasias läbi viidud III faasi KRV uuringus CONCUR (hõlmas enamjaolt (> 90%) Ida-Aasiast pärit patsiente) Stivarga-ravi saanud patsientidel sagedamini maksaensüümide aktiivsuse suurenemist.

Tabel 4a. Metastaatilise KRV-ga Aasia patsientidel läbi viidud platseebokontrolliga III faasi uuringus (CONCUR) ravi ajal teada antud kõrvalekalded maksaensüümide analüüsides

Laboratoorne näitaja (uuritud analüüsides %)	Stivarga koos BSC-ga [§] (N=136)			Platseebo koos BSC-ga [§] (N=68)		
	Kõik astmed*	3. aste*	4. aste*	Kõik astmed*	3. aste*	4. aste*
Suurenenud bilirubiini sisaldus	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Suurenenud ASAT	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Suurenenud ALAT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] parim toetav ravi (*Best Supportive Care*, BSC)

* kõrvaltoimete terminoloogia ühtsed kriteeriumid (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), versioon 4.0

Platseebokontrolliga III faasi uuringutes olid türeotropiini (TSH) analüüsid algväärtuse järgselt üle normväärtuse ülemise piiri (> ULN) 34,6% Stivarga-ravi saanud patsientidest ja 17,2% platseebot saanud patsientidest. TSH algväärtuse järgne > 4-kordne ULN esines 6,5% Stivarga-ravi saanud patsientidest ja 1,3% platseebot saanud patsientidest. Vaba trijoodtüroniini (FT3) algväärtuse järgselt alla normi jäävat sisaldust (< LLN) esines 29,2% Stivarga-ravi saanud patsientidest ja 20,4% platseebot saanud patsientidest. Vaba türoksiini (FT4) algväärtuse järgselt alla normi jäävat sisaldust (< LLN) esines 8,1% Stivarga-ravi saanud patsientidest ja 5,6% platseebot saanud patsientidest. Ligikaudu 4,6% kõigist Stivarga'ga ravitud patsientidest tekkis hormoonasendusravi vajav hüpötüreoidism.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloo väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Stivarga suurim annus, mida kliiniliselt uuriti, oli 220 mg ööpäevas. Selle annusega kõige sagedamini ilmnenud kõrvaltoimed olid dermatoloogilised nähud, düsfoonia, kõhulahtisus, limaskestapõletik, suukuivus, isu vähenemine, hüpertensioon ja väsimus.

Stivarga üleannustamise korral spetsiifiline antidoot puudub. Üleannustamise kahtluse korral tuleb Stivarga-ravi kohe katkestada, meditsiinipersonal peab alustama parimat toetavat ravi ja patsienti tuleb jälgida kliinilise seisundi stabiliseerumiseni.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, proteiini kinaasi inhibiitor; ATC-kood: L01EX05

Toimemehhanism ja farmakodünaamilised toimed

Regorafeniib on suukaudselt manustatav kasvajat deaktiveeriv aine, mis blokeerib tugevalt mitmeid proteiini kinaase, sh neid, mis on seotud kasvaja angiogeneesi (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogeneesi (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), metastaseerumisega (VEGFR3, PDGFR, FGFR) ja kasvaja

immunogeensusega (CSF1R). Eriti inhibeerib regorafeniib muteerunud KIT-i (oluline seedetrakti stromaalkasvajate onkogeneesi käivitaja), blokeerides seeläbi kasvajakude proliferatsiooni. Prekliinilistes uuringutes on ilmnud regorafeniibi tugev kasvavastane toime paljudes kasvajamudelites, sh kolorektaalse, gastrointestinaalse stromaalkasvaja ja hepatotsellulaarse kasvaja mudelites, mida vahendavad tõenäoliselt aine antiangiogeensed ja proliferatsioonivastased toimed. Lisaks vähendas regorafeniib kasvajaga seotud makrofaagide tasemeid ning *in vivo* on ilmnud selle metastaasivastased toimed. Peamised inimese metaboliidid (M-2 ja M-5) näitasid *in vitro* ja *in vivo* mudelites võrrelduna regorafeniibiga sarnast efektiivsust.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Metastaatiline kolorektaalvähk (KRV)

Stivarga kliinilist efektiivsust ja ohutust on hinnatud rahvusvahelises, mitmekeskuselises, randomiseeritud, topeltpimedas, platseebokontrolliga III faasi uuringus CORRECT metastaatilise kolorektaalvähiga patsientidel, kelle haigus oli progresseerunud pärast standardravi ebaõnnestumist.

Esmane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*Overall Survival*, OS). Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (*Progression Free Survival*, PFS), kasvaja objektiivne ravivastus ja haiguse kontrollimäär.

Kokku randomiseeriti 760 patsienti suhtega 2:1 saama suukaudselt 160 mg regorafeniibi (4 tabletti Stivarga't, iga tablett sisaldab 40 mg regorafeniibi) manustatuna üks kord ööpäevas (N=505) koos primaarsete ravivastustega (*Best Supportive Care*, BSC) või vastavat platseebot (N=255) koos BSC-ga 3 ravinädalal, millele järgnes 1 ravivaba nädal. Ööpäevane keskmine regorafeniibi annus oli 147 mg.

Patsiendid jätkasid ravi haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkimiseni. Eelnevalt planeeritud vaheanalüüs efektiivsuse hindamiseks tehti pärast 432 surmajuhtumit. Uuringu pimemenetlus lõpetati pärast seda planeeritud üldise elulemuse vaheanalüüsi, mis ületas eel määratletud efektiivsuse piiritingimuse.

760 randomiseeritud patsiendi keskmine vanus oli 61 aastat, mehi oli 61%, heledanahalisi 78% ja kõigil patsientidel oli ECOG skoori alusel algne üldseisund (*Performance Status*, PS) 0 või 1. Seisundist PS ≥ 2 teatati Stivarga-ravi ajal 11,4% patsientidest. Keskmine ravikestus ja ööpäevane annus, nagu ka annuse kohandamise ja vähendamise määr, sarnanes nende platseebot saanud patsientide andmetega (8,3%) kelle PS oli samuti ≥ 2 . Enamik PS ≥ 2 patsientidest katkestas ravi haiguse progresseerumise tõttu. Haiguse esmane esinemiskolle oli käärsooles (65%), pärasooles (29%) või neis mõlemas (6%). Uuringusse kaasamise hetkel esines KRAS-i mutatsioon 57% patsientidest.

Enamik patsientidest (52%) olid eelnevalt saanud kolm või vähem metastaatilise haiguse vastast ravikuuri. Ravide hulka kuulusid fluoropürimidiini-põhine kemoterapia, anti-VEGF ravi ja metsikut tüüpi KRAS-i korral anti-EGFR ravi.

Stivarga lisamine BSC-le andis tulemuseks märkimisväärselt pikema elulemuse võrreldes platseeboga BSC-ga; p-väärtuseks oli 0,005178 stratifitseeritud *log-rank* analüüsist, riskitiheduste suhe 0,774 [95% CI 0,636; 0,942] ja üldise elulemuse mediaanväärtus 6,4 kuud vs. 5,0 kuud (vt tabel 5 ja joonis 1). Progressioonivaba elulemus oli oluliselt pikem Stivarga't koos BSC-ga saavatel patsientidel (riskitiheduste suhe: 0,494; $p < 0,000001$, vt tabel 5). Ravivastuse määr (täielik või osaline ravivastus) oli Stivarga ja platseeboga ravitud patsientidel vastavalt 1% ja 0,4% ($p = 0,188432$, ühepoolne). Haiguse kontrollimäär (täielik või osaline ravivastus või haiguse stabiliseerumine) oli Stivarga-ravi saanud patsientidel märgatavalt kõrgem (41,0% vs. 14,9%, $p < 0,000001$, ühepoolne).

Tabel 5. CORRECT-uuringu efektiivsusandmed

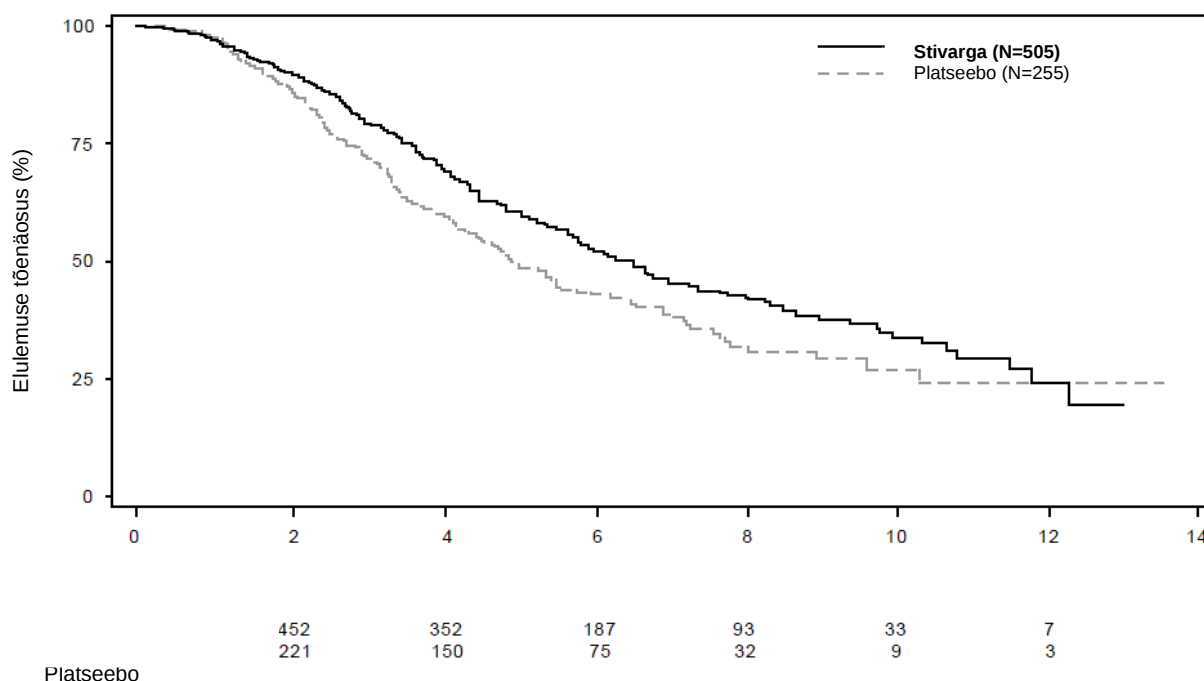
Efektiivsuse näitaja	Riskitiheduste suhe* (95% CI)	P-väärtus (ühepoolne)	Mediaan (95% CI)	
			Stivarga koos BSC-ga [§] (N=505)	Platseebo koos BSC-ga [§] (N=255)
Üldine elulemus	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 kuud (5,9; 7,3)	5,0 kuud (4,4; 5,8)
Progressioonivaba elulemus**	0,494 (0,419; 0,582)	< 0,000001	1,9 kuud (1,9; 2,1)	1,7 kuud (1,7; 1,7)

[§] parim toetav ravi (*Best Supportive Care*, BSC)

* riskitiheduste suhe (*Hazard Ratio*, HR) < 1 Stivarga kasuks

** põhineb uurija hinnangul kasvaja ravivastuse kohta

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver



Alamrühma analüüsid üldise elulemuse ja progressioonivaba elulemuse kohta näitasid regorafeniibi paremust võrrelduna platseeboga nii ea (< 65; ≥ 65), soo, üldseisundi (ECOG), haiguse esmase esinemiskoha, metastaatilise haiguse esmasest diagnoosist möödunud aja, eelneva vähivastase ravi, eelneva metastaatilise haiguse ravi, kui ka KRAS mutatsiooni alusel.

Eelneva KRAS-i mutatsiooni alusel jaotatud alamrühmade analüüsi tulemustes oli regorafeniibi üldise elulemuse raviefekt võrreldes platseeboga metsikut tüüpi KRAS-iga patsientidel kõrgem kui KRAS-i mutatsiooniga kasvajaga patsientidel (neil täheldati arvuliselt madalamat toimet). Regorafeniibi parem progressioonivaba elulemuse raviefekt ilmnas olenemata KRAS-i mutatsioonist. Üldise elulemuse riskitiheduste suhe (95% CI) oli metsikut tüüpi KRAS-iga kasvaja korral 0,653 (0,476...0,895) ja KRAS-i mutatsiooni korral 0,867 (0,670...1,123), mis ei viita erinevusele ravirühmades (mitte-oluline koostoimetest). Progressioonivaba elulemuse riskitiheduste suhe HR (95% CI) oli metsikut tüüpi KRAS-iga patsientidel 0,475 (0,362...0,623) ja KRAS-i mutatsiooniga kasvaja korral 0,525 (0,425...0,649).

Teises rahvusvahelises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus CONCUR hinnati Stivarga ohutust ja efektiivsust 204-l eelnevalt ravitud, metastaatilise kolorektaalvähiga asiaatidel (> 90% ida-asiaadid), kelle haigus progresseerus pärast fluoropürimidiinipõhise kemoterapia ebaõnnestumist. Vaid 59,5% CONCUR-uuringusse registreerunud patsientidest olid saanud eelnevalt anti-VEGF või anti-EGFR ravi. Esmane

tulemusnäitaja oli üldine elulemus. Stivarga lisamine BSC-le andis tulemuseks märkimisväärselt pikema elulemuse võrreldes platseebo ja BSC kooskasutamisega; riskitiheduste suhe oli 0,550 ($p = 0,000159$ stratifitseeritud *log-rank* analüüsist) ja üldise elulemuse mediaan 8,8 kuud vs. 6,3 kuud (95% CI 0,395; 0,765). Progressioonivaba elulemus (PFS) oli samuti märkimisväärselt pikem patsientidel, kes said Stivargat koos BSC-ga (riskitiheduste suhe: 0,311; $p < 0,000001$), progressioonivaba elulemuse mediaan 3,2 kuud Stivarga puhul vs. 1,7 kuud platseebo puhul. Stivarga koos BSC-ga raviskeemi ohutusprofiil oli CONCUR-uuringus vastavuses CORRECT-uuringus täheldatud ohutusprofiiliga.

Gastrointestinaalsed stromaaltuumorid (GIST)

Stivarga kliinilist efektiivsust ja ohutust on hinnatud rahvusvahelises mitmekeskeskelises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus GRID gastrointestinaalse stromaaltuumoriga (GIST) patsientidel, keda oli varem ravitud kahe türosiinkinaasi inhibiitoriga (imatinibi ja sunitinibi).

Esmase tulemusnäitaja (progressioonivaba elulemus - PFS) analüüs viidi läbi pärast 144 PFS-i juhtu (määratuna keskselt pimehinnangu alusel). Hinnati ka teiseseid tulemusnäitajaid, sh aega haiguse progresseerumiseni (*Time To Progression*, TTP) ja üldist elulemust (vaheanalüüs).

Kokku randomiseeriti 199 GIST-iga patsienti suhtega 2:1 saama 3 ravinädala vältel suukaudselt kas 160 mg regorafeniibi, manustatuna üks kord ööpäevas koos parima toetava raviga (BSC; N=133) või vastavat platseebot koos BSC-ga (N=66). Kolmele ravinädalale järgnes 1 ravivaba nädal. Keskmine regorafeniibi ööpäevane manustatud annus oli 140 mg.

Patsiendid jätkasid ravi kuni haiguse progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkimiseni. Platseebot saavatele patsientidele, kelle haigus progresseerus, pakuti võimalust minna üle avatud regorafeniibi rühma. Regorafeniibi saavatele patsientidele, kelle haigus progresseerus, kuid kelle uurija hinnangul oli regorafeniib-ravi kliiniliselt kasulik, pakuti võimalust jätkata ravi avatud regorafeniibi ravirühmas.

199 randomiseeritud patsiendi keskmine vanus oli 58 aastat, mehi oli 64%, heledanahalisi 68% ja kõigil patsientidel oli ECOG skoori alusel algne üldseisund 0 või 1. Üldine keskmine aeg haiguse viimasest progresseerumisest/retsidiivist kuni randomiseerimiseni oli 6 nädalat.

Regorafeniibi lisamine BSC-le andis tulemuseks märkimisväärselt pikema PFS-i võrreldes platseebo ja BSC-ga; riskitiheduste suhe 0,268 [95% CI 0,185; 0,388]; keskmine PFS 4,8 kuud vs. 0,9 kuud ($p < 0,000001$). Haiguse progresseerumise või surma suhteline risk vähenes regorafeniib-ravi saanud patsientidel võrreldes platseebot saanud patsientidega ligikaudu 73,2% võrra (vt tabel 6, joonis 2). PFS-i tõus esines sõltumata vanusest, soost, geograafilisest piirkonnast, eelnevatest raviskeemidest ja ECOG-i üldseisundist.

TTP oli märkimisväärselt pikem regorafeniibi koos BSC-ga saavatel patsientidel kui platseebot koos BSC-ga saavatel patsientidel; riskitiheduste suhe 0,248 [95% CI 0,170; 0,364]; keskmine TTP 5,4 kuud vs. 0,9 kuud ($p < 0,000001$) (vt tabel 6).

Üldise elulemuse riskitiheduste suhe oli 0,772 (95% CI 0,423; 1,408; $p = 0,199$; keskmine üldine elulemus jäi mõlemas ravirühmas saavutamata), 85% platseeborühma patsientidest said progresseerumise järgselt regorafeniib-ravi (vt tabel 6, joonis 3).

Tabel 6. GRID-uuringu efektiivsuse tulemused

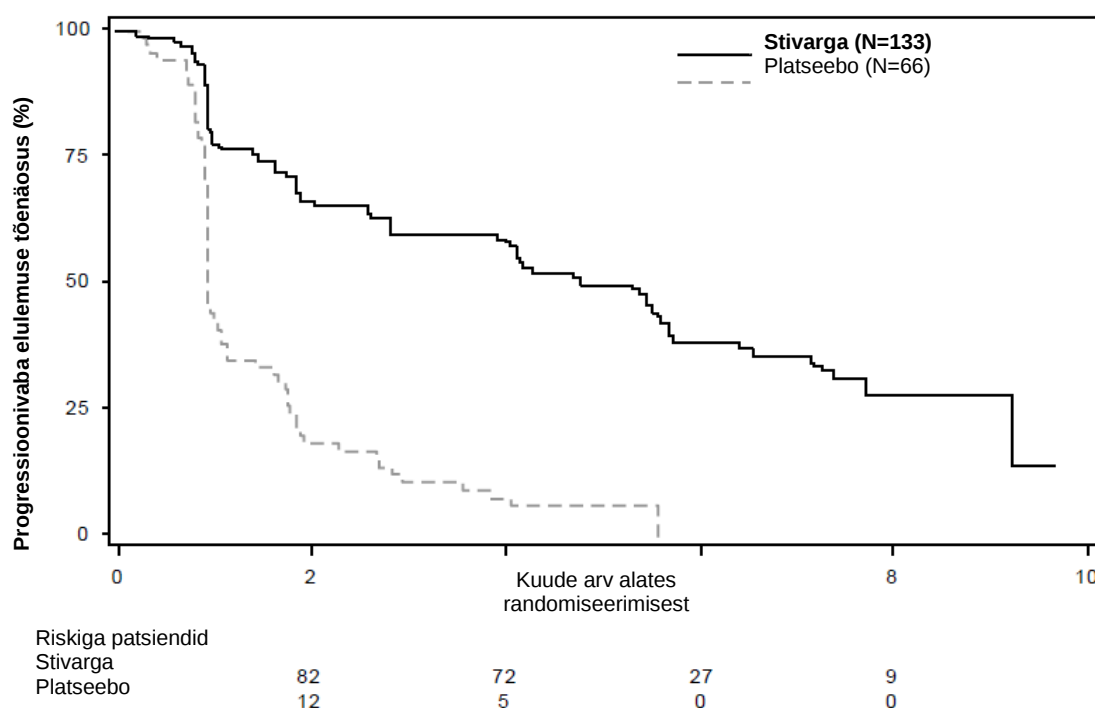
Efektiivsuse näitaja	Riskitiheduste suhe* (95% CI)	P-väärtus (ühepoolne)	Mediaan (95% CI)	
			Stivarga koos BSC-ga [§] (N=133)	Platseebo koos BSC-ga [§] (N=66)
Progressioonivaba elulemus	0,268 (0,185; 0,388)	<0,000001	4,8 kuud (4,0; 5,7)	0,9 kuud (0,9; 1,1)
Aeg haiguse progresseerumiseni	0,248 (0,170; 0,364)	< 0,000001	5,4 kuud (4,1; 5,7)	0,9 kuud (0,9; 1,1)
Üldine elulemus	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NR**	NR**

[§] parim toetav ravi (*Best Supportive Care*, BSC)

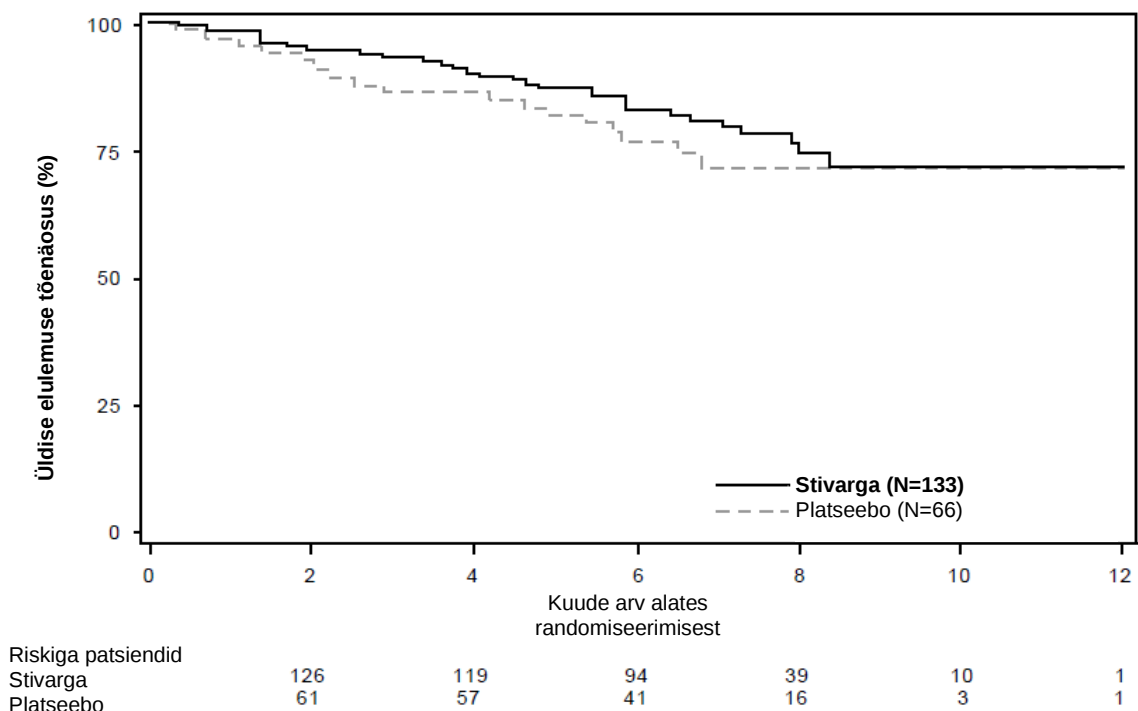
* riskitiheduste suhe (HR) < 1 Stivarga kasuks

** NR (*not reached*): saavutamata

Joonis 2. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõverad



Joonis 3. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõverad



56 patsienti, kes said platseebot koos BSC-ga, läksid pärast haiguse progresseerumist üle avatud Stivarga ravirühma. 41 Stivargat koos BSC-ga saanud patsienti jätkasid haiguse progresseerumise järgselt Stivarga-ravi. Keskmised teised PFS-id (määratuna uurija hinnangu alusel) olid nendes rühmades vastavalt 5,0 ja 4,5 kuud.

Hepatotsellulaarne kartsinoom (HTK)

Stivarga kliinilist efektiivsust ja ohutust hepatotsellulaarse kartsinoomiga patsientidel, keda oli eelnevalt ravitud sorafeniibiga, on hinnatud rahvusvahelises mitmekeskuselises randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga III faasi uuringus RESORCE.

Esmane efektiivsusalaane tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*Overall Survival*, OS). Teised tulemusnäitajad olid progressioonivaba elulemus (*Progression-Free Survival*, PFS), aeg haiguse progresseerumiseni (*Time To Progression*, TTP), kasvaja objektiivne ravivastus (*Objective Tumour Response Rate*, ORR) ja haiguse kontrollimäär (*Disease Control Rate*, DCR).

Kokku randomiseeriti 573 HTK-ga patsienti suhtega 2:1 saama kolmel ravinädalal suukaudselt kas 160 mg regorafeniibi üks kord ööpäevas (N=379) koos parima toetava raviga (*Best Supportive Care*, BSC) või platseebot (N=194) koos BSC-ga. Kolmele ravinädalale järgnes üks ravivaba nädal. Ööpäevane keskmine regorafeniibi annus oli 144 mg. Uuringusse kaasati ainult patsiendid, kes olid saanud eelnevalt ravi sorafeniibiga, kuid kellel tekkis haiguse radioloogiline progresseerumine ja nende maksafunktsiooni staatus oli Child-Pugh klass A. Uuringusse ei kaasatud patsiente, kes lõpetasid ravi sorafeniibiga selle toksilisuse tõttu või kes talusid sorafeniibi enne ravi lõpetamist annuses alla 400 mg üks kord ööpäevas. Randomiseerimine teostati 10 nädala jooksul pärast viimast sorafeniib-ravi. Patsiendid jätkasid ravi Stivarga'ga kuni haiguse kliinilise või radioloogilise progresseerumiseni või talumatu toksilisuse tekkimiseni. Patsiendid võisid pärast haiguse progresseerumist ravi Stivarga'ga uurija otsusel siiski jätkata.

Demograafiline kuuluvus ja uuringueelne haiguse staatus olid Stivarga- ja platseeborühmade puhul võrreldavad ning need on toodud allpool kõigi 573 randomiseeritud patsiendi kohta:

- vanuse mediaan: 63 aastat
- mehed: 88%

- europiidid: 36%, asiaadid: 41%
- ECOG-i üldseisund 0: 66% või ECOG-i üldseisund 1: 34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
- etioloogias B-hepatiit (38%), C-hepatiit (21%), mitte-alkohoolne steatohepatiit (NASH, 7%)
- makroskoopilise vaskulaarse invasiooni ja tuumori ekstrahepaatilise leviku puudumine: 19%
- *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) staadium B: 13%; BCLC staadium C: 87%
- lokoregionaalne transarteriaalse embolisatsiooni või kemoinfusiooni protseduurid: 61%
- radioterapia enne regorafeniib-ravi: 15%
- sorafeniib-ravi kestuse mediaanaeg: 7,8 kuud.

Stivarga lisamine BSC-le andis statistiliselt oluliselt pikema elulemuse võrreldes platseebo ja BSC-ga; riskitiheduste suhe oli 0,624 [95% CI 0,498; 0,782], $p = 0,000017$ stratifitseeritud *log-rank* analüüsist ja üldise elulemuse mediaan 10,6 kuud vs. 7,8 kuud (vt tabel 7 ja joonis 4).

Tabel 7. RESORCE-uuringu efektiivsusandmed

Efektiivsuse näitaja	Riskitiheduste suhe* (95% CI)	P-väärtus (ühepoolne)	Mediaan (95% CI)	
			Stivarga koos BSC-ga [§] (N=379)	Platseebo koos BSC-ga [§] (N=194)
Üldine elulemus	0,624 (0,498; 0,782)	0,000017	10,6 kuud (9,1; 12,1)	7,8 kuud (6,3; 8,8)
Progressioonivaba elulemus**	0,453 (0,369; 0,555)	< 0,000001	3,1 kuud (2,8; 4,2)	1,5 kuud (1,4; 1,6)
Aeg haiguse progresseerumiseni**	0,439 (0,355; 0,542)	< 0,000001	3,2 kuud (2,9; 4,2)	1,5 kuud (1,4; 1,6)
			Protsendid	
Objektiivne ravivastus**#	Ei ole asjakohane	0,003650	11%	4%
Haiguse kontrollimäär**#	Ei ole asjakohane	< 0,000001	65%	36%

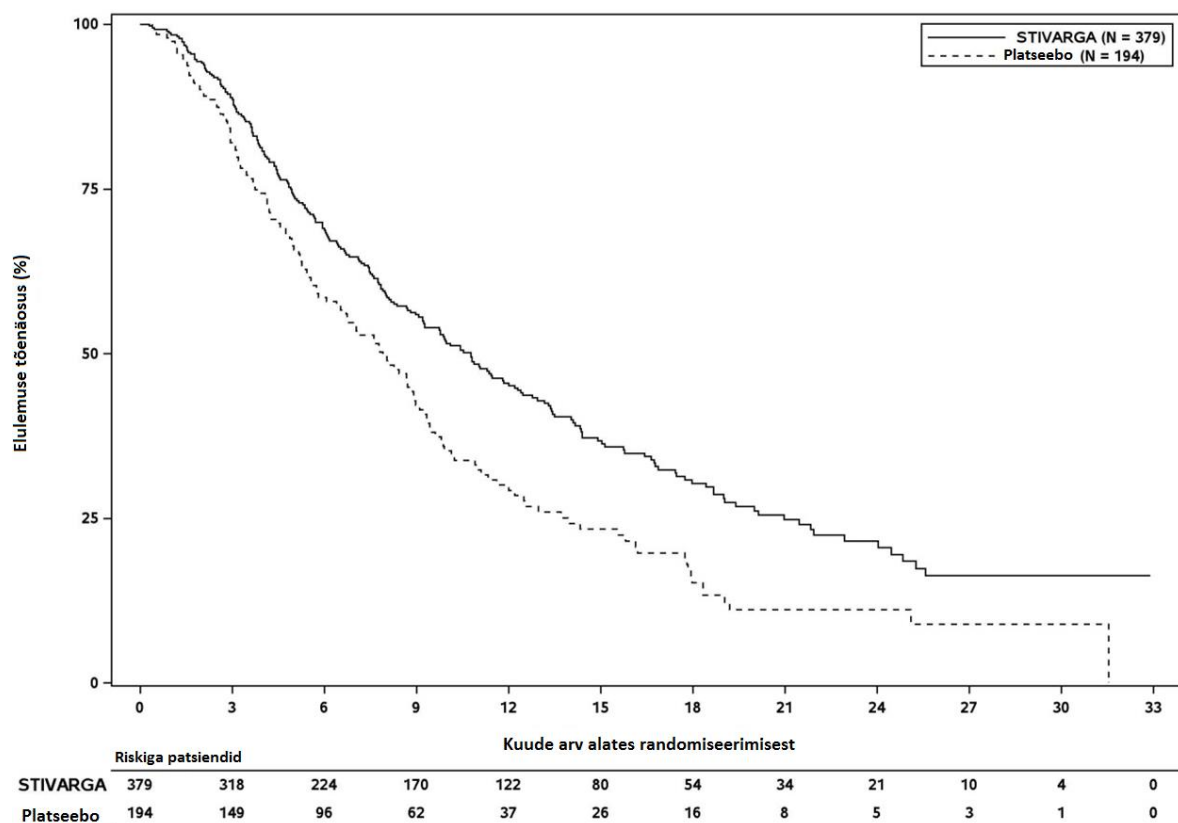
[§] parim toetav ravi (*Best Supportive Care*, BSC)

* riskitiheduste suhe (HR) < 1 Stivarga kasuks

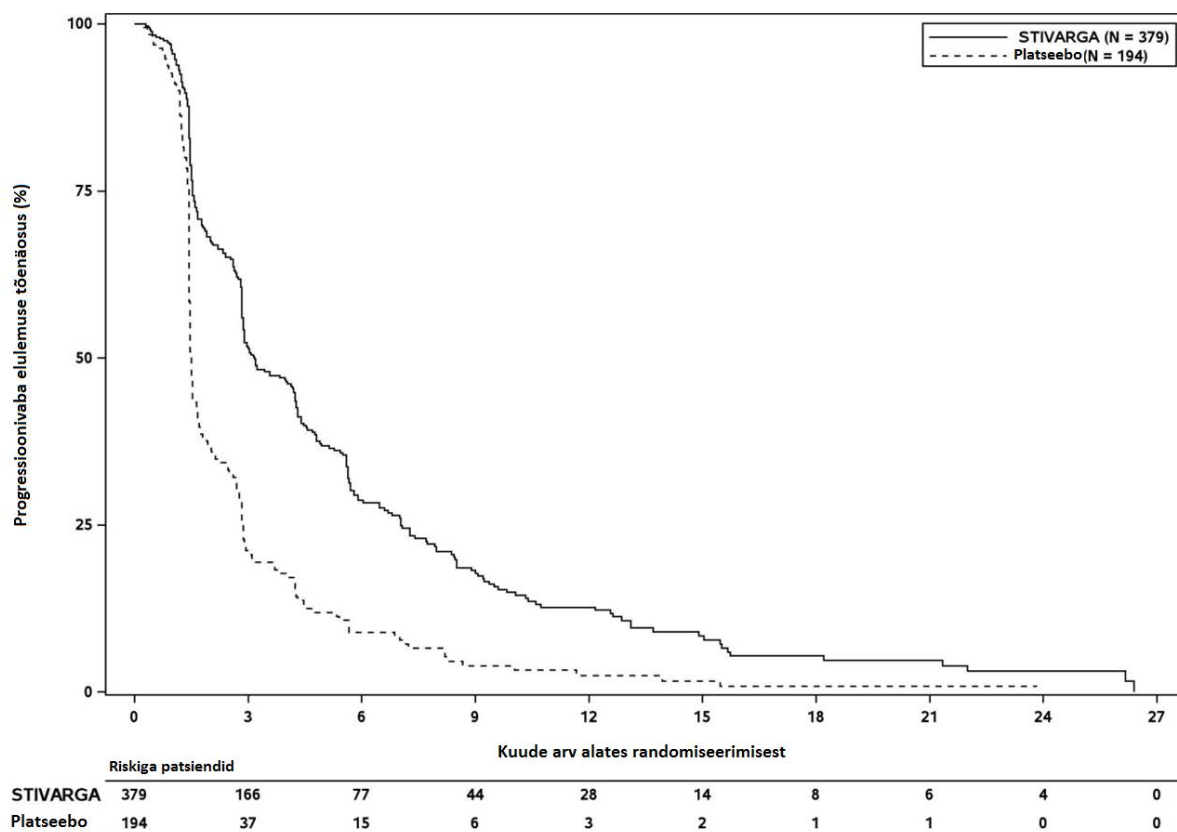
** põhineb uurija hinnangul kasvaja ravivastuse kohta modifitseeritud RECIST-i põhjal

ravivastus (täielik või osaline), haiguse kontrollimäär (täielik ravivastus, osaline ravivastus ja stabiilne haigus 6 nädala jooksul)

Joonis 4. Üldise elulemuse Kaplan-Meieri kõver



Joonis 5. Progressioonivaba elulemuse Kaplan-Meieri kõver (mRECIST)



Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Stivarga'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta käär-ja pärasoole adenokartsinoomi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet on peatanud kohustuse esitada Stivarga'ga läbi viidud uuringute tulemused laste ühe või mitme alarühma kohta pahaloomuliste soliidtuumorite ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama Stivarga'ga läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta hepatotsellulaarse kartsinoomi ravis (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Ligikaudu 3 kuni 4 tundi pärast ühekordse annuse 160 mg (4 tabletti, igaüks 40 mg) suukaudset manustamist saavutab regorafeniib keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni, ligikaudu 2,5 mg/l. Tablettide keskmine suhteline biosaadavus pärast 60 mg või 100 mg ühekordse annuse manustamist võrreldes suukaudse lahusega oli vastavalt 69% ja 83%.

Regorafeniibi ja selle peamiste farmakoloogiliselt aktiivsete metaboliitide (M-2 ja M-5) sisaldus oli suurim, kui ravimit manustati pärast vähese rasvasisaldusega (kerget) hommikusööki, võrrelduna suure rasvasisaldusega hommikusöögi või tühja kõhuga. Võrreldes tühja kõhuga, suurenes regorafeniibi plasmakontsentratsioon manustatuna koos suure rasvasisaldusega hommikusöögi 48% ja manustatuna koos vähese rasvasisaldusega hommikusöögi 36%. Metaboliitide M-2 (N-oksiid) ja M-5 (N-oksiid ja N-desmetüül) plasmakontsentratsioonid on suuremad, kui regorafeniibi manustatakse vähese rasvasisaldusega hommikusöögi järgselt, võrreldes manustatuna tühja kõhuga. Metaboliitide plasmakontsentratsioonid on väiksemad, kui regorafeniibi manustatakse suure rasvasisaldusega eine järgselt, võrreldes manustatuna tühja kõhuga.

Jaotumine

Nii regorafeniibi kui ka peamiste tsirkuleerivate metaboliitide kontsentratsiooni-aja profiil näitas 24-tunnise annustamisvahemiku vältel mitut tippväärtust, mis on tingitud enterohepaatilisest tsirkulatsioonist. Regorafeniibi *in vitro* seondumine inimese plasmavalkudega on ulatuslik (99,5%). M-2 ja M-5 *in vitro* seondumine valkudega on suurem (vastavalt 99,8% ja 99,95%) kui regorafeniibil. Metaboliidid M-2 ja M-5 on nõrgad P-gp substraadid. Metaboliit M-5 on nõrk BCRP-substraat.

Biotransformatsioon

Regorafeniib metaboliseerub peamiselt maksas oksüdatiivse ainevahetuse kaudu, mida vahendab CYP3A4 ja ka glükuronisatsiooni kaudu, mida vahendab UGT1A9. Plasmas on tuvastatud kaks peamist ja kuus vähemolulist regoranefiibi metaboliiti. Peamised inimese vereplasmas tsirkuleerivad regoranefiibi metaboliidid on M-2 (N-oksiid) ja M-5 (N-oksiid ja N-desmetüül). Nende farmakoloogiliselt aktiivsete metaboliitide plasmakontsentratsioon on sarnane regorafeniibi sisaldusega tasakaalukontsentratsiooni tingimustes. M-2 metaboliseerub edasi CYP3A4 vahendatud oksüdatiivse ainevahetuse kaudu ning samas ka UGT1A9 vahendatud glükuronisatsiooni teel.

Mikroobne floora võib seedetraktis metaboliitide hulka vähendada või neid hüdrolyüsida, võimaldades konjugeerimata toimeaine ja metaboliitide tagasiimendumist (enterohepaatiline tsirkulatsioon).

Eritumine

Suukaudse manustamise järgselt on regorafeniibi ja selle metaboliidi M-2 keskmine eritumise poolväärtusaeg plasmas erinevate uuringute andmetel vahemikus 20 kuni 30 tundi. Metaboliidi M-5 keskmine eritumise poolväärtusaeg on ligikaudu 60 tundi (vahemikus 40 kuni 100 tundi). Ligikaudu 90% radioaktiivsest annusest väljus 12 päeva jooksul pärast manustamist; ligikaudu 71% annusest väljutati roojaga (47% lähteainena, 24% metaboliitidena) ja ligikaudu 19% annusest väljutati glükuroniididena koos uriiniga. Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes langes glükuroniidide eritumine uriiniga alla 10%. Roojast leitud lähteaine võis pärineda nii glükuroniidide lagunemisest soolestikus, või metaboliidi M-2 (N-oksiid) reduktsioonist, kui ka imendumata regorafeniibist.

M-5 võib soolestikus mikrofloora vahendusel redutseeruda M-4ks, võimaldades seega M-4 tagasiimendumist (enterohepaatiline tsirkulatsioon). M-5 eritub lõpuks M-4 vahendusel M-6na (karboksüülhape) koos roojaga.

Lineaarsus/mittelineaarsus

Regorafeniibi süsteemne plasmakontsentratsioon tasakaalukontsentratsiooni tingimustes suureneb annusega proportsionaalselt kuni annuseni 60 mg ja vähem proportsionaalselt annuste korral, mis on suuremad kui 60 mg. Regorafeniibi kumuleerumine tasakaalukontsentratsiooni tingimustes põhjustab plasmakontsentratsiooni ligikaudu 2-kordset suurenemist, mis on kooskõlas eritumise poolväärtusaja ja manustamissagedusega. Tasakaalukontsentratsiooni tingimustes saavutab regorafeniib keskmise maksimaalse plasmakontsentratsiooni 3,9 mg/l (8,1 mikromolaari) pärast 160 mg regorafeniibi suukaudset manustamist; keskmise plasmakontsentratsiooni maksimaalse/minimaalse plasmakontsentratsiooni suhe on väiksem kui 2.

Mõlemad metaboliidid - M-2 ja M-5 kumuleeruvad mittelineaarselt, mille põhjuseks võib olla enterohepaatiline ümbertöötlemine või UGT1A9 tee küllastumine. Kuigi M-2 ja M-5 plasmakontsentratsioonid on pärast ühekordset regorafeniibi annust märgatavalt madalamad kui algaine omad, on M-2 ja M-5 plasmakontsentratsioonid tasakaalukontsentratsiooni tingimustes võrreldavad regorafeniibi omadega.

Maksafunktsiooni kahjustus

Regorafeniibi ja selle metaboliitide M-2 ja M-5 plasmakontsentratsioon on kerge maksakahjustusega (Child-Pugh A) ja normaalse maksafunktsiooniga patsientidel sarnane.

Piiratud andmed mõõduka maksakahjustusega (Child-Pugh B) patsientide kohta näitavad, et pärast 100 mg regorafeniibi ühekordse annuse manustamist on neil plasmakontsentratsioon sarnane normaalse maksafunktsiooniga patsientide omaga. Child-Pugh C (raske maksakahjustusega) patsientide kohta andmed puuduvad. Neil patsientidel võib regorafeniibi plasmakontsentratsioon olla suurenenud, kuna regorafeniib eritub peamiselt maksa kaudu.

Neerufunktsiooni kahjustus

Olemasolevad kliinilised andmed ja füsioloogiapõhine farmakokineetiline modelleerimine näitavad, et regorafeniibi ja selle metaboliitide M-2 ja M-5 plasmataase tasakaalukontsentratsiooni tingimustes on kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ning normaalse neerufunktsiooniga patsientidel sarnane. Raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel oli regorafeniibi plasmakontsentratsioon sarnane normaalse neerufunktsiooniga patsientidega, samas kui M-2 ja M-5 kontsentratsioonid vähenesid tasakaalukontsentratsiooni tingimustes ligikaudu 30% võrra, mida ei peeta kliiniliselt oluliseks.

Regorafeniibi farmakokineetikat ei ole uuritud lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel.

Füsioloogiapõhine farmakokineetiline modelleerimine ei ennusta nendel patsientidel siiski olulisi muutusi plasmakontsentratsioonis.

Eakad

Uuritud vanusevahemikus (29...85 aastat) ei mõjutanud vanus regorafeniibi farmakokineetikat.

Sugu

Sugu ei mõjuta regorafeniibi farmakokineetikat.

Etnilised erinevused

Regorafeniibi plasmakontsentratsioon erinevates asiaatide rühmades (hiinlased, jaapanlased, korealased) on samas vahemikus europiididega.

Südame elektrofüsioloogia/QT pikenemine

Vähihaigete mees- ja naissoost patsientidega läbi viidud spetsiaalses QT uuringus ei täheldatud 160 mg regorafeniibi manustamise järgselt tasakaalukontsentratsiooni tingimustes QTc pikenemist.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Süsteemne toksilisus

Pärast ravimi korduvat manustamist hiirtele, rottidele ja koertele täheldati kõrvaltoimeid mitmetes elundites, eelkõige neerudes, maksas, seedetraktis, kilpnäärmes, lümfi-/vereloomesüsteemis, endokriinsüsteemis, reproduktiivses süsteemis ja nahal. 26-nädalases korduvtoksilisuse uuringus ilmnas rottidel veidi sagedamini südame atrioventrikulaarsete klappide paksenemist. See võib olla tingitud vanusest sõltuvate füsioloogiliste protsesside kiirenemisest. Need toimed ilmnesisid süsteemsel kontsentratsioonil vahemikus, mis on eeldatav või sellest madalam kui inimestel (AUC võrdluse põhjal).

Muudatused hammastes ja luudes ning reproduktiivsüsteemi kõrvaltoimed olid rohkem väljendunud noortel ja kasvavatel loomadel, nagu ka noortel rottidel, mis viitab võimalikule ohule lastel ja noorukitel.

Reproduktiooni- ja arengutoksilisus

Konkreetsed uuringud fertiilsuse kohta läbi viidud ei ole. Siiski tuleb arvesse võtta regorafeniibi võimalikku negatiivset mõju meeste ja naiste reproduktiivsele, kuna pärast ravimi korduvat manustamist rottidele ja koertele kontsentratsioonides, mis on väiksem kui oodatav plasmakontsentratsioon inimestel (AUC võrdluse põhjal) esines neil morfoloogilisi muutusi munandites, munasarjades ja emakas. Täheldatud muutused olid ainult osaliselt pöörduvad.

Küülikutel avaldus regorafeniibi toime emakasisesele arengule kontsentratsioonides, mis oli väiksem kui oodatav tase inimestel (AUC võrdluse põhjal). Peamised leiud olid kuseteede, südame ja suurte veresoonte ning skeleti väärarengud.

Genotoksilisus ja kartsinogeensus

Hiirtega läbi viidud standardsed analüüsid *in vitro* ja *in vivo* ei näidanud regorafeniibi genotoksilist potentsiaali.

Uuringuid regorafeniibi kartsinogeense potentsiaali kohta ei ole läbi viidud.

Keskkonnamisohu hindamine

Keskkonnamisohu hindamise uuringud on näidanud, et regorafeniib võib olla keskkonnas püsiv, bioakumuleeruv ja toksiline ning ohustada pinnavett ja põhjasette keskkonda (vt lõik 6.6).

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Tableti sisu

mikrokristalliline tselluloos
naatriumkroscarmelloos
magneesiumstearaat
povidoon (K-25)
koloidne veevaba ränidioksiid

Polümeerikate

punane raudoksiid (E172)
kollane raudoksiid (E172)
letsitiin (saadud sojast)
makrogool 3350
osaliselt hüdrolyüsitud polüvinüülalkohol
talk
titaandioksiid (E171)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

3 aastat.

Pärast pudeli avamist on ravimi stabiilsus tõestatud 7 nädala jooksul. Seejärel tuleb ravimpreparaat hävitada.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.
Hoidke pudel tihedalt suletuna.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Valge, läbipaistmatu HDPE-st pudel, mis on suletud keeratava PP/PP (polüpropüleen) korgiga, millel on tihend ja molekulaarsõeltega desikant.

Iga pudel sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakendi suurused

Pakend sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Pakend sisaldab 84 (3 pudelit, igaühes 28 tabletti) õhukese polümeerikattega tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Hoida desikant pudelis.

See ravim võib ohustada keskkonda (vt lõik 5.3).

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/858/001

EU/1/13/858/002

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 26. august 2013

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 22. mai 2018

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel
<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Ravimiameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA

PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**VÄLISKARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Stivarga 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
regorafenibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg regorafeniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi ja letsitiini (saadud sojast), lisateavet vt pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 õhukese polümeerikattega tabletti
84 (3 x 28) õhukese polümeerikattega tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoida desikant pudelis.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

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

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

stivarga 40 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

SISEPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**PUDELI ETIKETT****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Stivarga 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid
regorafenibum

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg regorafeniibi.

3. ABIAINED

Sisaldab naatriumi ja letsitiini (saadud sojast).
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Suukaudne
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Hoida desikant pudelis.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult. Hoida pudel tihedalt suletuna.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/13/858/001

EU/1/13/858/002

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave kasutajale

Stivarga 40 mg õhukese polümeerikattega tabletid regorafeniib (*regorafenibum*)

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või apteekriga.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Stivarga ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Stivarga võtmist
3. Kuidas Stivarga't võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Stivarga't säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Stivarga ja milleks seda kasutatakse

Stivarga sisaldab toimeainena regorafeniibi. See on kasvjavastane ravim, mis aeglustab kasvajarakkude kasvu ja levikut ning lõikab ära kasvajarakkude arenemiseks vajaliku verevarustuse.

Stivarga't kasutatakse:

- Käärsoole- või pärasoolevähki, mis on levinud keha teistesse piirkondadesse, raviks neil täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud muud ravi, või keda ei saa ravida teiste ravimitega (fluoropürimidiini-põhine kemoterapia, anti-VEGF ravi ja anti-EGFR ravi);
- mitteopereeritava või keha teistesse piirkondadesse levinud seedetrakti stromaalkasvajaga (teatud tüüpi mao- ja soolevähk) täiskasvanud patsientide raviks, keda on eelnevalt ravitud teiste vähivastaste ravimitega (imatiniib ja sunitiniib);
- maksavähki raviks neil täiskasvanud patsientidel, keda on eelnevalt ravitud teise vähivastase ravimiga (sorafeniib).

Kui teil on küsimusi selle kohta, kuidas Stivarga toimib, või miks see ravim on teile määratud, pöörduge oma arsti poole.

2. Mida on vaja teada enne Stivarga võtmist

Stivarga't ei tohi võtta

- kui olete regorafeniibi või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Stivarga võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Eriline ettevaatus on vajalik ravimiga Stivarga

- **Kui teil on probleeme maksaga** sh Gilberti sündroom, mille sümptomid on nt naha ja silmavalgete kollasus, tume uriin ja segasusseisund ja/või desorientatsioon. Stivarga-ravi võib

suurendada maksaprobleemide tekkeriski. Enne Stivarga-ravi alustamist ja ravi ajal teeb arst teile maksafunktsiooni jälgimiseks vereanalüüse. Kui teil on raske maksafunktsiooni kahjustus, ei tohi teid Stivarga'ga ravida, kuna puuduvad andmed Stivarga kasutamise kohta raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel.

- **Kui teil tekib infektsioon**, mille sümptomiteks võivad olla kõrge palavik, äge köha koos suurenenud rögaeritusega või ilma, tugev kurguvalu, hingeldus, kipitus/valu urineerimisel, ebatavaline tupevoolus või ärritustunne tupes, punetus, paistetus ja/või valu mistahes kehapiirkonnas. Sellisel juhul võib arst teie ravi ajutiselt katkestada.
- **Kui teil on esinenud või esinevad veritsemisega seotud probleemid** ja kui te võtate varfariini, fenprokumooni või mõnda muud ravimit, mis vedeldab verd trombide moodustumise ärahoidmiseks. Stivarga-ravi võib suurendada veritsuse tekkeriski. Enne Stivarga võtmise alustamist võib arst otsustada teha teile vastavad vereanalüüsid. Stivarga võib põhjustada tõsist verejooksu seedetraktis, nt maos, kõris, pärasooles või soolestikus, või kopsudes, neerudes, suus, tupes ja/või ajus. Järgmiste sümptomite ilmnemisel pöörduge kohe arsti poole: veri väljaheites või must roe, veri uriinis, kõhuvalu, veriköha/veriohkse.
- **Kui teil tekivad tõsised mao- ja soolehäired** (seedetrakti perforatsioon või fistul), peab teie arst Stivarga-ravi lõpetama. Järgmiste sümptomite ilmnemisel pöörduge kohe arsti poole: tugev või püsiv kõhuvalu, veriohkse, veri väljaheites või must roe.
- **Kui teil esineb valu rindkeres või teil on probleeme südamega**. Enne Stivarga võtmise alustamist ja ravi ajal kontrollib arst teie südametööd. Järgmiste sümptomite ilmnemisel pöörduge viivitamatult arsti poole, kuna need võivad olla südameinfarkti või südame vähenenud verevarustuse nähud: ebamugavustunne või valu rinnus, mis võib levida rindkerest õlgadesse, kätesse, selga, kaela, hammastesse, lõualuusse või makku ning mis võib vaheldumisi tekkida ja mööduda; õhupuudus; äkiline külma higi teke, millega kaasneb niiske nahk, peapööritus või minestamistunne.
- **Kui teil tekivad tugev ja püsiv peavalu, nägemishäired, krambid, energiapuudus, unisus, teadvusehäired või muutused vaimses seisundis** (nt segasusseisund, mälukaotus või suunataju häirumine) pöörduge kohe oma arsti poole.
- **Kui teil on kõrge vererõhk**. Stivarga võib teie vererõhku tõsta. Enne ravi alustamist ja ravi ajal kontrollib arst teie vererõhku ning võib teile määrata selle kontrollimiseks ravimeid.
- **Kui teil on praegu või on varem olnud aneurüsm** (veresoone sein laienemine ja nõrgenemine) **või veresoone sein rebend**.
- **Kui teil on või on olnud kõige väiksemate veresoonte kahjustusi (trombootiline mikroangiopaatia (TMA))**. Teatage oma arstile, kui teil tekivad palavik, väsimus, verevalumid, verejooks, turse, segasus, nägemise kaotus ja epilepsiahood.
- **Kui teil oli hiljuti, või teile planeeritakse teha mõnda kirurgilist protseduuri**. Stivarga võib mõjutada haavade paranemist, vajalikuks võib osutuda ravi peatamine, kuni teie haav on paranenud.
- **Kui teil tekivad nahaprobleemid**. Stivarga võib põhjustada käelabadel või jalataldadel punetust, valu, turset või villid. Kui te märkate mis tahes muutusi, pöörduge oma arsti poole. Arst võib soovitada teil sümptomite leevendamiseks kasutada kreeme ja/või jalatsite sisetaldude ning kindaid. Kui teil tekib selline kõrvaltoime, võib arst muuta teie ravimi annust või peatada ravi, kuni teie seisund on paranenud.

Enne Stivarga võtmise alustamist **rääkige oma arstile, kui teil esineb ükskõik milline nendest seisunditest**. Vajalikuks võib osutuda nende seisundite ravi ja täiendavate analüüside tegemine (vt ka lõik 4 „Võimalikud kõrvaltoimed“).

Lapsed ja noorukid

Stivarga kasutamiseks lastel või noorukitel puudub asjakohane näidustus käär- või pärasoolevähi raviks, mis on levinud teistesse kehaosadesse.

Lastel ja noorukitel ei ole Stivarga kasutamise ohutust ja efektiivsust seedetrakti stromaalkasvajate näidustusel tõestatud. Vastavad andmed puuduvad.

Stivarga kasutamiseks lastel või noorukitel maksavähi raviks puudub asjakohane näidustus.

Muud ravimid ja Stivarga

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate või olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, kaasa arvatud ilma retseptita ostetud ravimeid või vitamiine, toidulisandeid või taimseid preparaate. Mõned ravimid võivad mõjutada Stivarga toimet või võib Stivarga mõjutada teiste ravimite toimet ning põhjustada seetõttu raskeid kõrvaltoimeid. Informeerige tingimata oma arsti, kui te kasutate mõnda allpool loetletud ravimitest või mis tahes teisi ravimeid:

- mõned seeninfektsioonide ravimid (nt ketokonasool, itrakonasool, posakonasool ja vorikonasool);
- mõned valuvaigistid (nt mefenamiinhape, diflunisaal ja nifluumhape);
- mõned bakteriaalsete infektsioonide ravimid (nt rifampitsiin, klaritromütsiin, telitromütsiin);
- ravimid, mida kasutatakse tavaliselt epilepsia (krambid) raviks (nt fenütoiin, karbamasepiin või fenobarbitaal);
- metotreksaat – ravim, mida kasutatakse tavaliselt kasvaja raviks;
- rosvastatiin, fluvastatiin, atrovastatiin – ravimid, mida kasutatakse tavaliselt kõrge kolesteroolitaseme raviks;
- varfariin või fenprokumoon – ravimid, mida kasutatakse tavaliselt vere vedeldamiseks;
- naistepuna (saadaval ka käsimüügiravimina) – taimne preparaat, mida kasutatakse depressiooni raviks.

Enne mis tahes ravimi kasutamist pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Stivarga koos toidu ja joogiga

Stivarga võtmise ajal tuleb vältida greibimahla joomist. See võib mõjutada Stivarga toimet.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Öelge oma arstile, kui arvate end olevat rase, võite olla rase või kavatsete rasestuda, sest Stivarga't ei tohi kasutada raseduse ajal, v.a juhul kui see on hädavajalik. Arst arutab koos teiega raseduse ajal Stivarga kasutamisega seotud võimalikke riske.

Stivarga-ravi ajal tuleb rasestumisest hoiduda, kuna see ravim võib teie sündimata last kahjustada.

Fertiilses eas naised ja mehed peavad ravi ajal ning vähemalt kuni kaheksa nädalat pärast ravi kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Te ei tohi oma last Stivarga-ravi ajal imetada, sest see ravim võib kahjustada teie lapse kasvu ja arengut. **Teavitage oma arsti, kui te imetate last või kavatsete seda teha.**

Stivarga võib vähendada nii meeste kui ka naiste fertiilsust. Enne Stivarga kasutamist pidage nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Ei ole teada, kas Stivarga omab toimet autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele. Ärge juhtige autot ega käsitsege tööriistu või masinaid, kui teil esineb ravist põhjustatud sümptomeid, mis mõjutavad teie keskendumisvõimet ja reaktsioonikiirust.

Oluline teave mõningate Stivarga koostisainete suhtes

Ravim sisaldab ööpäevase annuse (4 tabletti) kohta 56,06 mg **naatriumi** (söögisoola peamine koostisosa). See on võrdne 3%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

See ravim sisaldab ööpäevase annuse (4 tabletti) kohta 1,68 mg **letsitiini** (saadud sojast).

3. Kuidas Stivarga't võtta

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Täiskasvanutel on **soovitatav ööpäevane annus** neli Stivarga 40 mg tabletti (160 mg regorafeniibi).

Arst võib teie annust muuta. Võtke teile arsti poolt määratud Stivarga annus.

Arst palub teil Stivarga't tavaliselt võtta kolme nädala vältel, millele järgneb ühenädalane paus. See moodustab ühe ravitsükli.

Võtke Stivarga't iga päev samal kellaajal pärast kerget (vähese rasvasisaldusega) einet. Neelake tablett alla tervelt, koos veega, pärast kerget einet, mille rasvasisaldus on väiksem kui 30%. Kerge (madala rasvasisaldusega) eine võib koosneda näiteks järgnevast: 1 portsjon (ligikaudu 30 g) teraviljahelbeid, 1 klaas rasvavaba piima, 1 röstsaiaviil moosiga, 1 klaas õunamahla ja 1 tass kohvi või teed (520 kalorit, 2 grammi rasva). Stivarga't ei tohi võtta koos greibimahla (vt ka lõik „Stivarga koos toidu ja joogiga”).

Kui te oksendate pärast regorafeniibi võtmist, ärge võtke lisatablette, vaid konsulteerige oma arstiga.

Arst võib vähendada teie annust või vajadusel otsustada ravi katkestada või püsivalt lõpetada.

Tavaliselt võtate te Stivarga't seni, kuni kestab ravimi kasulik toime ja te ei kannata talumatute kõrvaltoimete all.

Maksafunktsiooni kerge kahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik. Kui teil on Stivarga-ravi ajal kerge või mõõdukas maksafunktsiooni kahjustus, peab arst teid hoolikalt jälgima. Tõsise maksafunktsiooni kahjustuse korral ei tohi teid Stivarga'ga ravida, kuna andmed Stivarga kasutamise kohta tõsise maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel puuduvad.

Neerufunktsiooni kerge, mõõduka või raske kahjustuse korral ei ole annuse kohandamine vajalik.

Kui te võtate Stivarga't rohkem, kui ette nähtud

Öelge oma arstile kohe, kui olete võtnud teile määratud suurema annuse. Te võite vajada meditsiinilist järelevalvet ja arst võib paluda teil Stivarga võtmine lõpetada.

Stivarga liiga suure annuse võtmine võib suurendada mõnede allpool loetletud kõrvaltoimete tekkimise tõenäosust või nende raskust:

- nahareaktsioonid (lööve, villid, punetus, valu, turse, naha sügelus või maha koorumine);
- hääle muutumine või häälekähedus (düsfoonia);
- sage roojamine või vedel roe (kõhulahtisus);
- suuhaavandid (limaskestapõletik);
- suukuivus;
- söögiisu vähenemine;
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- ülemäärane väsimus.

Kui te unustate Stivarga't võtta

Kui teil ununeb annus võtta, võtke see samal päeval niipea, kui see teile meenub. Eelneval päeval ununenud annuse korvamiseks ärge võtke samal päeval kahekordset Stivarga annust. Rääkige arstile igast ununenud annusest.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. See ravim võib mõjutada ka mõnede vereanalüüside tulemusi.

Kõige tõsisemad kõrvaltoimed, mille korral on esinenud surmajuhtumeid, on:

- rasked maksakahjustused (sh maksapuudulikkus), verejooks, seedetrakti perforatsioon ja infektsioon.

Teavitage oma arsti kohe, kui teil tekib ükskõik milline järgmistest sümptomitest.

Maksahäired

Stivarga-ravi võib suurendada raskete maksafunktsiooni häirete tekkeriski. Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekivad järgmised sümptomid:

- naha ja silmavalgete kollakaks värvumine;
- tume uriin;
- segasus seisund ja/või desorientatsioon.

Need võivad olla raske maksakahjustuse sümptomid.

Verejooks

Stivarga võib põhjustada seedetraktis (nt magu, neel, pärasool, soolestik), kopsudes, neerudes, suus, tupes ja/või ajus rasket verejooksu. Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekivad järgmised sümptomid:

- veri roojas või must roe;
- veri uriinis;
- kõhuvalu;
- veriköha/veriokse.

Need võivad olla verejooksu sümptomid.

Rasked mao ja soolestiku häired (seedetrakti perforatsioon või fistul)

Pöörduge viivitamatult arsti poole, kui teil tekivad järgmised sümptomid:

- tugev mao (köhu) valu või kõhuvalu, mis ei möödu;
- veriokse;
- punane või must väljaheide.

Need võivad olla tõsiste mao või soolestikuga seotud häirete sümptomid.

Infektsioon

Stivarga-ravi võib suurendada riski infektsioonide tekkeks – eriti kuseteedes, ninas, kurgus ja kopsudes. Stivarga-ravi võib suurendada ka seeninfektsioonide tekkeriski limaskestadel, nahal või kehas. Võtke viivitamatult ühendust oma arstiga, kui teil tekib:

- kõrge palavik;
- äge köha koos suurenenud rögaeritusega või ilma;
- tugev kurguvalu;
- hingeldus;
- kipitus/valu urineerimisel;
- ebatavaline tupevoolus või ärritustunne tupes;
- punetus, paistetus ja/või valu mistahes kehapiirkonnas.

Need võivad olla infektsiooni sümptomid.

Teised Stivarga kõrvaltoimed on loetletud vastavalt nende esinemissagedusele.

Väga sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda enam kui ühel kasutajal 10-st)

- trombotsüütide arvu vähenemine, mida iseloomustab verevalumite või verejooksude kerge tekkimine (*trombotsütopeenia*);
- vere punaliblede arvu vähenemine (*aneemia*);

- söögiisu ja söödava toidukoguse vähenemine;
- kõrge vererõhk (*hüpertensioon*);
- hääle muutumine või häälekähedus (*düsfoonia*);
- sage roojamine või kõhulahtisus (*diarröa*);
- suu valulikkus või kuivus, keele valulikkus, suuhaavandid (*stomatiit ja/või limaskestapõletik*);
- halb enesetunne (*iiveldus*);
- oksendamine;
- vere kõrge bilirubiini (maksas toodetav aine) sisaldus (*hüperbilirubineemia*);
- muutused maksaensüümide tasemetes, mis võib viidata maksaprobleemidele (*transaminaaside aktiivsuse suurenemine*);
- peopesade või jalataldade punetus, valu, villid ja turse (*käe-jala nahareaktsioon*);
- lööve;
- nõrkus, jõu ja energia puudumine, ülemäärane väsimus ja tavatu unisus (*asteenia/väsimus*);
- valu (sh kõhuvalu ja seljavalu);
- kõhukinnisus;
- palavik;
- kehakaalu langus.

Sageli esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel kasutajal 10-st)

- väike vere valgeliblede arv (*leukopeenia*);
- kilpnäärme talitluse vähenemine (*hüpotüreoidism*);
- madal vere kaaliumi-, fosfaadi-, kaltsiumi-, naatriumi- või magneesiumisisaldus (*hüpokaleemia, hüpopofateemia, hüpokaltseemia, hüponatreemia ja hüpomagneeseemia*);
- vere kõrge kusihahe sisaldus (*hüperurikeemia*);
- vedelikukadu (*dehüdratsioon*);
- peavalu;
- värisemine (*treemor*);
- närvide talitlushäire, mis võib põhjustada tundlikkuse muutusi nagu tuimus, torkimise tunne, nõrkus või valu (*perifeerne neuropaatia*);
- maitsetundlikkuse häired;
- suukuivus;
- kõrvetised (*mao-söögitoru refluks*);
- mao ja soolte infektsioon või ärritus (*gastroenteriit*);
- juuste väljalangemine (*alopeetsia*);
- naha kuivus;
- lööve millega kaasneb ketendus või naha mahakoorumine (*eksfoliativne lööve*);
- äkiline tahtmatu lihase kokkutõmbumine (*lihaskramp*);
- valk uriinis (*proteinuuria*);
- teatud seedimises osalevate ensüümide kõrge sisaldus (*amülaasi- ja lipaasisalduse suurenemine*);
- muutused vere hüübivuses (*kõrvalekalle rahvusvahelisest normaliseeritud suhtest - INR*).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel kasutajal 100-st)

- allergilise reaktsiooni nähud/sümptomid, sh nt tõsine ulatuslik lööve, iiveldus, palavik, hingeldus, kollatõbi, muutused maksa poolt toodetud ainetes (*ülitundlikkusreaktsioon*);
- südameinfarkt, valu rindkeres (*müokardi infarkt ja isheemia*);
- väga kõrge vererõhk, mis põhjustab peavalu, segasusseisundit, hägustunud nägemist, iiveldust, oksendamist ja atakke (*hüpertensiivne kriis*);
- kõhunäärme põletik (*pankreatiit*), mille sümptomiteks on kõhuvalu, iiveldus, oksendamine ja palavik;
- küünekahjustused (muutused küüntes, nt küünevaod ja/või küünte lõhenemine);
- nahalööbed (*multiformne erüteem*).

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel kasutajal 1000-st)

- väikeste veresoonte trombid (*trombootiline mikroangiopaatia*);
- teatud nahavähi vormid (*keratoakantoom/naha lamerakk-kartsinoom*);
- peavalu, segasus, krambid ja nägemise kadumine koos kõrge vererõhuga või ilma selleta (*posterioorse pöörduva entsefalopaatia sündroom/PRES*);
- tõsised naha- ja/või limaskestade reaktsioonid, millega võivad kaasneda valulikud villid ja palavik, koos ulatusliku naha irdumisega (*Stevensi Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalne nekrolüüs*).

Teadmata (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- veresoone seinade laienemine ja nõrgenemine või rebend (*aneurüsmid ja arteridissektsioonid*);
- energiapuudus, segasus, unisus, värim, teadvusehäired – need sümptomid võivad olla ajutoksilisuse nähud, mida põhjustab vere suur ammoniaagisisaldus (*hüperammoneemiline entsefalopaatia*).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Stivarga't säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja pudeli sildil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Hoida originaalpakendis, niiskuse eest kaitstult.

Hoida pudel tihedalt suletuna.

Pärast pudeli avamist tuleb 7 nädala möödudes ravim ära visata.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Stivarga sisaldab

- **Toimeaine** on regorafeniib. Iga õhukese polümeerikattega tablett sisaldab 40 mg regorafeniibi.
- **Teised koostisosad** on: mikrokristalliline tselluloos, naatriumkroskarmelloos, magneesiumstearaat, povidoon (K-25), kolloidne veevaba ränidioksiid, punane raudoksiid (E172), kollane raudoksiid (E172), letsitiin (saadud sojaõldest), makrogool 3350, osaliselt hüdroülusitud polüvinüülalkohol, talk ja titaandioksiid (E171) (vt ka lõik „Oluline teave mõningate Stivarga koostisainete suhtes“).

Kuidas Stivarga välja näeb ja pakendi sisu

Stivarga 40 mg tabletid on heleroosad ja ovaalsed, tableti ühel küljel on märgistus „BAYER“ ja teisel küljel „40“.

Iga pudel sisaldab 28 õhukese polümeerikattega tabletti.

Stivarga 40 mg tabletid on saadaval pakendites, milles on üks või 3 pudelit.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

Hoida desikant pudelis. Desikant on väikeses mahutis olev niiskust imav aine, mis kaitseb tablette niiskuse eest.

Müügiloa hoidja

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksamaa

Tootja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole.

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 ABEE

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 1 216 3300

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)23 799 1000

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 21 529 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

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel <https://www.ema.europa.eu>.