I PIELIKUMS

ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Stivarga 40 mg apvalkotās tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg regorafeniba (*Regorafenibum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību
Katra 160 mg dienas deva satur 2,438 mmol (vai 56,06 mg) nātrija (skatīt 4.4. apakšpunktā).
Katra 160 mg dienas deva satur 1,68 mg lecitīna (iegūts no sojas) (skatīt 4.4. apakšpunktā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Apvalkotā tablete.

Gaiši rozā, ovālas formas apvalkotās tabletes, 16 mm garas un 7 mm platas ar uzrakstu „BAYER” vienā pusē un „40” - otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Stivarga ir paredzētas kā monoterapija pieaugušu pacientu ar:

- metastātisku kolorektālo vēzi (KRV) ārstēšanai, kuri iepriekš ārstēti ar pieejamām terapijām, vai arī viņiem nav piemērotas pieejamās terapijas. To skaitā ir fluorpirimidīnu saturoša ķīmijterapija, anti-VEGF terapija un anti-EGFR terapija (skatīt 5.1. apakšpunktu),

- neoperējamu vai metastātisku kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (*gastrointestinal stromal tumors, GIST*), kas progresējuši, ārstēšanai vai tādu pacientu ārstēšanai, kas nepanesa iepriekšēju terapiju ar imatinibu un sunitinibu,

- hepatocelulāru karcinomu (*hepatocellular carcinoma, HCC*), kuri iepriekš saņēmuši sorafenibu, ārstēšanai.

4.2. Devas un lietošanas veids

Stivarga drīkst nozīmēt ārsti ar pieredzi pretvēža terapijas nozīmēšanā.

Devas
Ieteicamā regorafeniba deva ir 160 mg (4 tabletes, kas katra satur 40 mg), ko lieto vienu reizi dienā 3 nedēļas, pēc tam 1 nedēļu terapiju nelieto. Šis 4 nedēļu periods tiek uzskatīts par terapijas ciklu.

Ja deva tiek izlaista, tā jālieto tajā pašā dienā, tiklīdz pacients par to atceras. Pacients nedrīkst vienā dienā lietot divas devas, lai kompensētu izlaisto devu. Ja gadījumā pēc regorafeniba lietošanas rodas vemšana, pacients nedrīkst lietot papildu tabletes.

Ārstēšana jāturpina, kamēr saglabājas ieguvums vai attīstās nepieņemama toksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti, kuru vispārējais stāvoklis (VS) tika novērtēts kā 2 vai augstāks, tika izslēgti no klīniskajiem pētījumiem. Dati par pacientiem ar VS ≥ 2 ir ierobežoti.

Devas pielāgošana
Atkarībā no zāļu individuālās drošības un panesamības var būt nepieciešami zāļu lietošanas pārtraukumi un/vai devas samazināšana. Deva jāpielāgo ar 40 mg (viena tablete) soli. Mazākā ieteicamā dienas deva ir 80 mg. Maksimālā dienas deva ir 160 mg.

Ieteicamo devas pielāgošanu un rīcību plaukstu-pēdu ādas reakcijas (*hand-foot skin reaction – HFSR)*/palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroma gadījumā skatīt 1. tabulā.

1. tabula. Ieteicamā devas pielāgošana un rīcība HFSR gadījumā

Ādas toksicitātes pakāpe	**Sastopamība**	**Ieteicamā devas pielāgošana un rīcība**
1. pakāpe	Jebkāda	Saglabājiet devas lielumu un nekavējoties uzsāciet simptomātisku terapiju.
2. pakāpe	1. reize	Samaziniet devu par 40 mg (viena tablete) un nekavējoties uzsāciet balstterapiju. Ja, neskatoties uz devas samazināšanu, nenovēro uzlabošanos, pārtrauciet terapiju vismaz 7 dienas, kamēr toksicitāte samazinās līdz 0.-1. pakāpei. Devu atkārtoti var palielināt pēc ārsta ieskatiem.
	7 dienu laikā nenovēro uzlabošanos vai novēro 2. reizi	Pārtrauciet terapiju, kamēr toksicitāte samazinās līdz 0.-1. pakāpei. Atsākot ārstēšanu, samaziniet devu par 40 mg (viena tablete). Devu atkārtoti var palielināt pēc ārsta ieskatiem.
	3. reize	Pārtrauciet terapiju, kamēr toksicitāte samazinās līdz 0.-1. pakāpei. Atsākot ārstēšanu, samaziniet devu par 40 mg (viena tablete). Devu atkārtoti var palielināt pēc ārsta ieskatiem.
	4. reize	Pilnībā pārtrauciet Stivarga terapiju.
3. pakāpe	1. reize	Nekavējoties uzsāciet balstterapiju. Pārtrauciet terapiju vismaz 7 dienas, kamēr toksicitāte samazinās līdz 0.-1. pakāpei. Atsākot ārstēšanu, samaziniet devu par 40 mg (viena tablete). Devu atkārtoti var palielināt pēc ārsta ieskatiem.
	2. reize	Nekavējoties uzsāciet balstterapiju. Pārtrauciet terapiju vismaz 7 dienas, kamēr toksicitāte samazinās līdz 0.-1. pakāpei. Atsākot ārstēšanu, samaziniet devu par 40 mg (viena tablete).
	3. reize	Pilnībā pārtrauciet Stivarga terapiju.

Ieteikumus par rīcību un devas pielāgošanu aknu funkcionālo testu pasliktināšanās gadījumā, kas tiek saistīta ar Stivarga terapiju, skatīt 2. tabulā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

2. tabula. Ieteicamā rīcība un devas pielāgošana ar zāļu lietošanu saistītu aknu funkcionālo testu izmaiņu gadījumā

Novērotā AlAT un/vai AsAT paaugstināšanās	**Sastopamība**	**Ieteicamā rīcība un devas pielāgošana**
≤ 5 reizes attiecībā pret normas augšējo robežu (NAR) (maksimāli 2. pakāpe)	Jebkāda	Turpiniet Stivarga terapiju. Reizi nedēļā kontrolējiet aknu darbību, kamēr transamināžu rādītāji samazinās līdz < 3 reizēm attiecībā pret NAR (1. pakāpe) vai līdz sākotnējiem rādītājiem.
> 5 reizes attiecībā pret NAR ≤ 20 reizes attiecībā pret NAR (3. pakāpe)	1. reize	Pārtrauciet Stivarga terapiju. Reizi nedēļā kontrolējiet transamināžu rādītājus, kamēr tie samazinās līdz < 3 reizēm attiecībā pret NAR vai līdz sākotnējiem rādītājiem. Terapijas atsākšana: ja iespējamais ieguvums atsver hepatotoksicitātes risku, atsāciet Stivarga terapiju, samaziniet devu par 40 mg (viena tablete) un vismaz 4 nedēļas reizi nedēļā kontrolējiet aknu darbību.
	Atkārtošanās	Pilnībā pārtrauciet Stivarga terapiju.
> 20 reizes attiecībā pret NAR (4. pakāpe)	Jebkāda	Pilnībā pārtrauciet Stivarga terapiju.
> 3 reizes attiecībā pret NAR (2. pakāpe vai lielāka) un vienlaicīgi bilirubīna koncentrācija > 2 reizes attiecībā pret NAR	Jebkāda	Pilnībā pārtrauciet Stivarga terapiju. Reizi nedēļā kontrolējiet aknu darbību, kamēr rādītāji normalizējas vai atgriežas sākotnējā līmenī. Izņēmums: pacienti ar Žilbēra sindromu, kuriem paaugstinās transamināžu koncentrācija, jāārstē atbilstoši iepriekš aprakstītajiem ieteikumiem par attiecīgo novēroto AlAT un/vai AsAT paaugstināšanos.

Aknu darbības traucējumi
Regorafenibs eliminējas galvenokārt caur aknām.
Klīniskajos pētījumos netika novērotas būtiskas iedarbības, drošuma vai efektivitātes atšķirības pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un pacientiem ar normālu aknu darbību. Pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama. Tā kā pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) ir pieejami tikai ierobežoti dati, ieteikumus par devām nevar sniegt. Šiem pacientiem ieteicama stingra vispārējā drošuma uzraudzība (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Stivarga nav ieteicama lietošanai pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), jo Stivarga nav pētīta šajā populācijā.

Nieru darbības traucējumi
Pieejamie klīniskie dati parāda līdzīgu regorafeniba un tā metabolītu M-2 un M-5 iedarbību pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar

pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

Gados vecāki pacienti
Klīniskajos pētījumos netika novērotas būtiskas iedarbības, drošuma vai efektivitātes atšķirības gados vecākiem pacientiem (vecumā no 65 gadiem) salīdzinājumā ar jaunākiem pacientiem (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Dzimums
Klīniskajos pētījumos netika novērotas būtiskas iedarbības, drošuma vai efektivitātes atšķirības vīriešiem un sievietēm. Devas pielāgošana, pamatojoties uz dzimumu, nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Atšķirības dažādām etniskām grupām
Klīniskajos pētījumos netika novērotas būtiskas iedarbības, drošuma vai efektivitātes atšķirības dažādu etnisko grupu pacientiem. Aziātu (īpaši japāņu) pacientiem, kurus ārstēja ar Stivarga, biežāk novēroja plaukstu-pēdu ādas reakciju (*HFSR-hand foot skin reaction*) / palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindromu, smagas izmaiņas aknu funkcionālajos testos un aknu darbības traucējumus, salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem. Aziātu pacienti, kurus klīniskajos pētījumos ārstēja ar Stivarga, pārsvarā bija no Austrumāzijas (apmēram 90%). Dati par regorafeniba lietošanu melnādainajiem pacientiem ir ierobežoti.
Devas pielāgošana, pamatojoties uz etnisko piederību, nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija
Stivarga nav piemērotas lietošanai pediatriskajā populācijā metastātiska kolorektālā vēža ārstēšanā. Regorafeniba drošums un efektivitāte, lietojot pacientiem vecumā līdz 18 gadiem kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (*GIST*) indikācijai, nav pierādīta. Dati nav pieejami.
Stivarga nav piemērotas lietošanai pediatriskajā populācijā hepatocelulāras karcinomas ārstēšanā.

Lietošanas veids
Stivarga paredzēts iekšķīgai lietošanai.

Stivarga jālieto katru dienu vienā un tajā pašā laikā. Tabletes jānorij veselas, uzdzerot ūdeni, pēc vieglas maltītes, kas satur mazāk nekā 30% tauku. Vieglas maltītes (ar zemu tauku saturu) piemērs varētu iekļaut 1 porciju graudaugu (apmēram 30 g), 1 glāzi vājpiena, 1 grauzdiņa šķēli ar ievārījumu, 1 glāzi ābolu sulas un 1 tasi kafijas vai tējas (520 kalorijas, 2 g tauku).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu un/vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Ietekme uz aknu darbību
Pacientiem, kuri lieto Stivarga, bieži novērotas izmaiņas aknu funkcionālajos testos (alanīna aminotransferāze [AlAT], aspartāta aminotransferāze [AsAT] un bilirubīns). Nelielai pacientu daļai ziņots par smagām izmaiņām aknu funkcionālajos testos (3. līdz 4. pakāpe) un aknu darbības traucējumiem ar klīnisko manifestāciju (tai skaitā aknu mazspēju un letāliem iznākumiem) (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos aziātu (īpaši japāņu) pacientiem, kurus ārstēja ar Stivarga, biežāk novēroja smagas izmaiņas aknu funkcionālajos testos un aknu darbības traucējumus, salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Aknu funkcionālos testus (AlAT, AsAT un bilirubīns) ieteicams veikt pirms Stivarga terapijas uzsākšanas un pēc tam pirmos 2 ārstēšanas mēnešos nodrošināt to stingru kontroli (vismaz reizi divās

nedēļās). Pēc tam jāveic periodiska kontrole vismaz vienu reizi mēnesī un atbilstoši klīniskajām indikācijām.

Regorafenibs ir uridīna difosfātglikuronoziltransferāzes (UGT) 1A1 inhibitors (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem ar Žilbēra sindromu var parādīties viegla hiperbilirubinēmija uz netiešā (nekonjugētā) bilirubīna rēķina.

Pacientiem, kuriem aknu funkcionālo testu pasliktināšanās tiek saistīta ar Stivarga terapiju (t.i., ja nav acīmredzama cita iemesla, piemēram, posthepātiskās holestāzes vai slimības progresēšanas), jāievēro 2. tabulā norādītie devas pielāgošanas un kontroles ieteikumi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Regorafenibs eliminējas galvenokārt caur aknām.
Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ieteicama stingra vispārējā drošuma uzraudzība (skatīt arī 4.2. un 5.2. apakšpunktu). Stivarga nav ieteicama lietošanai pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem (C klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas), jo Stivarga nav pētīta šajā populācijā un iedarbība šiem pacientiem var būt pastiprināta.

Infekcijas
Stivarga var tikt saistīta ar palielinātu infekcijas gadījumu biežumu, no kuriem daži var būt dzīvībai bīstami (skatīt 4.8. apakšpunktā).
Infekcijas pasliktināšanās gadījumos jāapsver Stivarga terapijas pārtraukšana.

Asiņošana
Stivarga lietošanas laikā pieauga asiņošanas epizožu sastopamība, no kurām dažas beidzās letāli (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ir asiņošanas risks, kā arī pacientiem, kuri ārstēšanā vienlaicīgi lieto antikoagulantus (piemēram, varfarīnu un fenprokumonu) vai citas asiņošanas risku paaugstinošas zāles, jākontrolē asins aina un asinsreces rādītāji. Pirms Stivarga terapijas uzsākšanas pacientiem ar aknu cirozi kā standarta aprūpe jāveic barības vada vēnu skrīninga izmeklēšana un sekojoša ārstēšana. Ja rodas smaga asiņošana, kuras novēršanai nepieciešama neatliekama medicīniska iejaukšanās, jāapsver pilnīga Stivarga terapijas pārtraukšana.

Perforācija un fistula kuņģa-zarnu traktā
Ir ziņots par perforāciju kuņģa-zarnu traktā (tai skaitā ar letālu iznākumu) un fistulu pacientiem, kuri tika ārstēti ar Stivarga (skatīt 4.8. apakšpunktu). Šie notikumi ir arī zināmi kā vispārējas ar slimību saistītas komplikācijas pacientiem ar intraabdomināliem ļaundabīgiem audzējiem. Pacientiem, kuriem attīstās perforācija kuņģa-zarnu traktā vai fistula, rekomendē pārtraukt Stivarga terapiju.

Miokarda išēmija un miokarda infarkts
Stivarga ir saistīta ar lielāku miokarda išēmijas un miokarda infarkta sastopamību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti ar nestabilu stenokardiju vai jaunu stenokardijas epizodi (3 mēnešu laikā no Stivarga terapijas sākšanas), nesenu miokarda infarktu (6 mēnešu laikā no Stivarga terapijas sākšanas) un tie, kuru sirds mazspēja atbilst Ņujorkas Sirds asociācijas (*New York Heart Association, NYHA*) klasifikācijas 2. vai augstākai pakāpei, tika izslēgti no klīniskiem pētījumiem.

Pacienti, kuriem anamnēzē ir sirds išēmiskā slimība, jānovēro, vai viņiem nerodas miokarda išēmijas klīniskās pazīmes un simptomi. Ja pacientam rodas miokarda išēmija un/vai infarkts, līdz stāvokļa normalizācijai ieteicams pārtraukt Stivarga terapiju. Lēmums par Stivarga terapijas atsākšanu jāpieņem, rūpīgi izvērtējot iespējamos ieguvumus un riskus katram pacientam individuāli. Ja stāvoklis nenormalizējas, Stivarga lietošana pilnībā jāpārtrauc.

Atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (RPLS)
Stivarga terapijas laikā ziņots par RPLS (skatīt 4.8. apakšpunktu). RPLS pazīmes un simptomi ir šādi: krampju lēkmes, galvassāpes, psihiskā stāvokļa izmaiņas, redzes traucējumi vai kortikāls aklums ar vai bez pavadošas hipertensijas. RPLS diagnozi jāapstiprina galvas smadzeņu attēlveidošanā.

Pacientiem, kuriem attīstās RPLS, ieteicams pārtraukt Stivarga terapiju, kā arī ārstēt hipertensiju un uzsākt citu simptomātisku balstterapiju.

Arteriālā hipertensija
Stivarga ir saistīta ar lielāku arteriālās hipertensijas sastopamību (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pirms Stivarga terapijas uzsākšanas jānormalizē asinsspiediens. Asinsspiedienu ieteicams kontrolēt un hipertensiju ieteicams ārstēt atbilstoši standarta praksei. Ja, neskatoties uz atbilstošu terapiju, saglabājas smaga vai noturīga hipertensija, pēc ārsta ieskatiem terapija uz laiku jāpārtrauc un/vai jāsamazina deva (skatīt 4.2. apakšpunktu). Hipertensīvās krīzes gadījumā Stivarga jāpārtrauc.

Aneirismas un artēriju disekcijas
VEGF inhibitoru lietošana pacientiem ar hipertensiju vai bez tās var veicināt aneirismu un/vai artēriju disekciju veidošanos. Pirms uzsākt Stivarga lietošanu, šis risks ir rūpīgi jāapsver pacientiem ar riska faktoriem, piemēram, hipertensiju vai aneirismu anamnēzē.

Trombotiska mikroangiopātija (TMA)
Ar regorafeniba lietošanu ir bijusi saistīta trombotiska mikroangiopātija (TMA), tostarp trombotiska trombocitopēniskā purpura (TTP) (skatīt 4.8. apakšpunktu). TMA diagnoze ir jāapsver pacientiem ar hemolītisku anēmiju, trombocitopēniju, nogurumu, svārstīgām neiroloģiskām izpausmēm, nieru darbības traucējumiem un drudzi. Regorafeniba terapija jāpārtrauc pacientiem, kuriem rodas TMA un ir nepieciešama tūlītēja ārstēšana. Pēc ārstēšanas pārtraukšanas tika novērota TMA ietekmes izzušana.

Brūces dzīšanas komplikācijas
Tā kā zāles ar antiangiogēnām īpašībām var nomākt vai traucēt brūces dzīšanu, pacientiem, kuriem tiek veiktas plašas ķirurģiskas operācijas, piesardzības nolūkos ieteicams uz laiku pārtraukt Stivarga terapiju. Lēmums par Stivarga terapijas atsākšanu pēc plašām ķirurģiskām operācijām jāpieņem, pamatojoties uz klīnisko slēdzienu par apmierinošu brūces dzīšanu.

Dermatoloģiskā toksicitāte
Plaukstu-pēdu ādas reakcija (*HFSR* vai palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms) un izsitumi ir visbiežāk novērotās dermatoloģiskās nevēlamās zāļu blakusparādības Stivarga terapijas laikā (skatīt 4.8. apakšpunktu). Klīniskajos pētījumos aziātu (īpaši japāņu) pacientiem, kurus ārstēja ar Stivarga, biežāk novēroja *HFSR*, salīdzinot ar baltās rases pārstāvjiem (skatīt 4.2. apakšpunktu). *HFSR* profilakses pasākumi ietver tulznu kontroli un kurpju polsterējuma un cimdu izmantošanu, lai novērstu spiediena radītu slodzi pēdām un plaukstām. *HFSR* ārstēšana var ietver keratolītisku krēmu izmantošanu (piemēram, urīnvielu, salicilskābi vai alfa hidroksiskābi saturošu krēmu lietošanu, ko nedaudz uzklāj tikai skartajām zonām) un mitrinošu krēmu (bagātīgi uzklātu) lietošanu simptomātiskas terapijas nolūkos. Jāapsver Stivarga devas samazināšana un/vai īslaicīga terapijas pārtraukšana, vai smagos vai ilgstošos gadījumos - pilnīga Stivarga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Novirzes bioķīmijas un metabolisma rādītāju laboratoriskajos testos
Stivarga ir saistīta ar lielāku noviržu sastopamību elektrolītu testos (tai skaitā hipofosfatēmiju, hipokalcēmiju, hiponatriēmiju un hipokaliēmiju), kā arī metabolisma rādītāju testos (tai skaitā vairogdziedzeri stimulējošā hormona, lipāzes un amilāzes koncentrācijas paaugstināšanos). Novirzes parasti ir vieglas vai vidēji smagas, tās nav saistītas ar klīnisku manifestāciju un parasti nav nepieciešama zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana. Stivarga terapijas laikā ieteicams kontrolēt bioķīmijas un metabolisma rādītājus un nepieciešamības gadījumā uzsākt piemērotu aizstājterapiju atbilstoši standarta praksei. Ilgstošu vai atkārtotu būtisku noviržu gadījumā jāapsver zāļu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana, vai pilnīga Stivarga terapijas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Svarīga informācija par kādu no sastāvdaļām
Šo zāļu 160 mg dienas deva satur 56,06 mg nātrija, kas atbilst 3% PVO rekomendētajai maksimālajai nātrija dienas devai pieaugušajiem, kas ir 2 g. Katra 160 mg dienas deva satur 1,68 mg lecitīna (iegūts no sojas).

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

CYP3A4 un UGT1A9 inhibitori/CYP3A4 induktori
In vitro dati liecina, ka regorafenibu metabolizē citohroms CYP3A4 un uridīna difosfātglikuronoziltransferāze UGT1A9.

Lietojot ketokonazolu (400 mg 18 dienas) - spēcīgu CYP3A4 inhibitoru - kopā ar vienreizēju regorafeniba devu (160 mg 5. dienā), vidējā regorafeniba iedarbība (AUC) palielinājās par aptuveni 33% un vidējā aktīvo metabolītu - M-2 (N-oksīds) un M-5 (N-oksīds un N-desmetil) iedarbība samazinājās par aptuveni 90%. Ieteicams izvairīties no zāļu vienlaicīgas lietošanas ar spēcīgiem CYP3A4 inhibitoriem (piemēram, klaritromicīnu, greipfrūtu sulu, itrakonazolu, ketokonazolu, posakonazolu, telitromicīnu un vorikonazolu), jo nav pētīta to ietekme uz regorafeniba un tā metabolītu iedarbību līdzsvara stāvoklī.

Regorafeniba terapijas laikā jāizvairās no spēcīgu UGT1A9 inhibitoru (piemēram, mefenamskābes, diflunizāla un niflumskābes) vienlaicīgas lietošanas, jo to iedarbība uz regorafenibu un tā metabolītiem nav pētīta.

Lietojot rifampicīnu (600 mg 9 dienas) - spēcīgu CYP3A4 induktoru - kopā ar vienreizēju regorafeniba devu (160 mg 7. dienā), regorafeniba AUC samazinājās par aptuveni 50%, aktīvā metabolīta M-5 vidējā iedarbība palielinājās 3-4 reizes un aktīvā metabolīta M-2 iedarbība nemainījās. Regorafeniba metabolismu var pastiprināt arī citi spēcīgi CYP3A4 induktori (piemēram, fenitoīns, karbamazepīns, fenobarbitāls un divšķautņu asinszāle). Jāizvairās no spēcīgu CYP3A4 induktoru lietošanas vai vienlaicīgai lietošanai jāizvēlas alternatīvas zāles, kurām nepiemīt CYP3A4 induktora īpašības vai arī tās ir minimālas.

UGT1A1 un UGT1A9 substrāti
In vitro dati liecina, ka regorafenibs un tā aktīvais metabolīts M-2 inhibē glikuronizāciju, ko nodrošina UGT1A1 un UGT1A9, bet M-5 inhibē tikai UGT1A1 pie koncentrācijām, kādas tiek sasniegtas *in vivo* līdzsvara stāvoklī. Lietojot regorafenibu ar 5 dienu pārtraukumu pirms irinotekāna lietošanas, par aptuveni 44% palielinājās SN-38 - UGT1A1 substrāta un irinotekāna aktīvā metabolīta - AUC. Konstatēja arī irinotekāna AUC palielināšanos par aptuveni 28%. Tas liecina, ka vienlaicīga regorafeniba lietošana var palielināt UGT1A1 un UGT1A9 substrātu sistēmisko iedarbību.

Krūts vēža rezistences proteīna *(BCRP)* un P-glikoproteīna substrāti
Lietojot regorafenibu (160 mg 14 dienas) pirms vienreizējas devas rosuvastatīna (5 mg) lietošanas, BCRP substrāts izraisīja rosuvastatīna vidējās iedarbības (AUC) palielināšanos par 3,8 reizēm un C_{max} palielināšanos par 4,6 reizēm.

Tas norāda, ka vienlaicīga lietošana ar regorafenibu var palielināt plazmas koncentrāciju citiem paralēli lietotiem BCRP substrātiem (piemēram, metotreksāts, fluvastatīns, atorvastatīns). Tāpēc tiek rekomendēts rūpīgi novērot pacientiem paaugstināta BCRP substrāta iedarbības pazīmes un simptomus.

Klīniskie dati norāda, ka regorafenibs neietekmē digoksīna farmakokinētiku, tāpēc to var lietot vienlaicīgi ar p-glikoproteīna substrātiem, tādiem kā digoksīns, bez klīniski nozīmīgas zāļu mijiedarbības.

P-glikoproteīna inhibitori un *BCRP* /P-glikoproteīna induktori un *BCRP*
In vitro pētījumi liecina, ka aktīvie metabolīti M-2 un M-5 ir P-glikoproteīna un *BCRP* substrāti. *BCRP* un P-glikoproteīna inhibitori un induktori var traucēt M-2 un M-5 iedarbībai. Klīniskā nozīme šiem atklājumiem nav zināma (skatīt arī 5.2. apakšpunktu).

CYP izoformas selektīvie substrāti
In vitro dati liecina, ka regorafenibs koncentrācijās, kādas tiek sasniegtas *in vivo* līdzsvara stāvoklī (maksimālā plazmas koncentrācija 8,1 mikromoli), ir konkurējošs šādu citohromu inhibitors: CYP2C8 (K_i vērtība 0,6 mikromoli), CYP2C9 (K_i vērtība 4,7 mikromoli) un CYP2B6 (K_i vērtība 5,2 mikromoli). Inhibējošās īpašības *in vitro* attiecībā uz CYP3A4 (K_i vērtība 11,1 mikromols) un CYP2C19 (K_i vērtība 16,4 mikromoli) bija vājāk izteiktas.

Tika veikts klīnisks eksperimentālu substrātu pētījums, kurā izvērtēja 14 dienas ilgu 160 mg regorafeniba lietošanas ietekmi uz eksperimentālu CYP2C8 (rosiglitazons), CYP2C9 (S-varfarīns), CYP2C19 (omeprazols) un CYP3A4 (midazolāms) substrātu farmakokinētiku.

Farmakokinētiskie dati liecina, ka regorafenibu var lietot vienlaicīgi ar CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 un CYP3A4 un CYP2C19 substrātiem, jo nepastāv klīniski nozīmīga zāļu mijiedarbība (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

Antibiotiskie līdzekļi
Koncentrācijas-laika līkne liecina, ka regorafenibs un tā metabolīti var iesaistīties enterohepātiskā cirkulācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Vienlaicīga lietošana ar neomicīnu, antibiotisko līdzekli ar zemu absorbcijas līmeni, ko lieto kuņģa-zarnu trakta mikrofloras eradikācijai (kas var ietekmēt regorafeniba enterohepātisko cirkulāciju), neietekmē regorafeniba iedarbību, bet samazina par apmēram 80% aktīvo metabolītu M-2 un M-5 iedarbību, kas tika parādīts regorafeniba salīdzinošos farmakoloģiskās aktivitātes pētījumos *in vitro* un *in vivo*. Šīs mijiedarbības ar neomicīnu klīniskā nozīme nav zināma, bet tā var samazināt regorafeniba efektivitāti. Farmakokinētiskie pētījumi par mijiedarbību ar citām antibiotikām nav veikti.

Žultsskābju sekvestranti
Iespējams, ka regorafenibs, M-2 un M-5 var iesaistīties enterohepātiskā cirkulācijā (skatīt 5.2. apakšpunktu). Žultsskābju sekvestranti, piemēram, holestiramīns un holestagels, var mijiedarboties ar regorafenibu, veidojot nešķīstošus kompleksus, kas var ietekmēt uzsūkšanos (vai reabsobrciju), tādējādi samazināt regorafeniba iedarbību. Šīs iespējamās mijiedarbības klīniskā nozīme nav zināma, bet tā var samazināt regorafeniba efektivitāti.

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm
Sievietes reproduktīvā vecumā jābrīdina, ka regorafenibs var kaitēt auglim.
Sievietēm reproduktīvā vecumā un vīriešiem ārstēšanās laikā un līdz 8 nedēļas pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Grūtniecība
Dati par regorafeniba lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami.
Pamatojoties uz darbības mehānismu, regorafenibs, ja to lieto grūtniecības laikā, iespējams, izraisa kaitējumu auglim. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Stivarga grūtniecības laikā nevajadzētu lietot, ja vien tas nav absolūti nepieciešams, un ir veikta rūpīga mātes ieguvumu un augļa riska izvērtēšana.

Barošana ar krūti
Nav zināms, vai regorafenibs vai tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Žurkām regorafenibs vai tā metabolīti izdalās pienā. Nevar izslēgt risku bērnam, kas tiek barots ar krūti. Regorafenibs var nelabvēlīgi ietekmēt jaundzimušā augšanu un attīstību (skatīt 5.3. apakšpunktu).
Terapijas laikā ar Stivarga bērna barošana ar krūti jāpārtrauc.

Fertilitāte
Dati par Stivarga ietekmi uz cilvēka fertilitāti nav pieejami. Pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie rezultāti liecina, ka regorafenibs var pasliktināt vīrieša un sievietes fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Nav veikti pētījumi, lai novērtētu Stivarga ietekmi uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ja pacientiem rodas simptomi, kas ārstēšanas laikā ar Stivarga ietekmē viņu spēju koncentrēties un reaģēt, ieteicams nevadīt transportlīdzekli un neapkalpot mehānismus, kamēr ietekme nemazinās.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums
Stivarga vispārējais drošuma profils pamatojas uz datiem, kas iegūti klīniskajos pētījumos no vairāk nekā no 4800 ārstētiem pacientiem, tai skaitā placebo kontrolētās III fāzes datiem par 636 pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi (KRV), 132 pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta stromas audzējiem (*GIST*) un 374 pacientiem ar hepatocelulāro karcinomu (*HCC)*.

Regorafeniba drošuma profils šajos pētījumos bija atbilstošs drošuma rezultātiem III B fāzes pētījumā, kas veikts 2872 pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi, kuru slimība progresēja pēc ārstēšanas ar standarta terapijām.

Visnopietnākās nevēlamās zāļu izraisītās blakusparādības pacientiem, kuri lieto Stivarga, ir smags aknu bojājums, asiņošana, kuņģa-zarnu trakta perforācija un infekcija.
Pacientiem, kuri lieto Stivarga, **visbiežāk** novēro šādas nevēlamas zāļu izraisītas blakusparādības (≥ 30%): sāpes, plaukstu-pēdu ādas reakcija, astēnija/nogurums, caureja, samazināta ēstgriba un uztura uzņemšana, hipertensija un infekcija.

Nevēlamo blakusparādību uzskaitījums tabulas veidā
Nevēlamās zāļu blakusparādības, par kurām ziņots klīniskajos pētījumos par pacientiem, kurus ārstēja ar Stivarga, ir norādītas 3. tabulā. Tās klasificētas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai, un konkrētas reakcijas, tās sinonīmu un saistīto stāvokļu apzīmēšanai izmantots vispiemērotākais MedDRA termins.
Novērotās nevēlamās zāļu blakusparādības sagrupētas atbilstoši to biežumam. Biežuma grupas definētas atbilstoši šādiem nosacījumiem: ļoti bieži: (≥ 1/10); bieži:(≥ 1/100 līdz < 1/10); retāk: (≥ 1/1 000 līdz < 1/100); reti: (≥1/10 000 līdz < 1/1 000) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazinājuma secībā.

3. tabula. Klīniskajos pētījumos novērotās nevēlamās zāļu blakusparādības (ZB) pacientiem, kuri lietoja Stivarga

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
Infekcijas un infestācijas	Infekcija*				
Labdabīgi, ļaundabīgi un neprecizēti audzēji (ieskaitot cistas un polipus)				Kerato akantoma/ādas plakanšūnu vēzis	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Trombo-citopēnija Anēmija	Leikopēnija		Tombotiska mikroangiopātija	
Imūnās sistēmas traucējumi			Paaugstinātas jutības reakcijas		
Endokrīnās sistēmas traucējumi		Hipotireoze			
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Sama-zināta apetīte un pārtikas uzņemšana	Hipokaliēmija Hipo-fosfatēmija Hipokalcēmija Hiponatriēmija Hipo-magniēmija Hiperurikēmija Dehidratācija			
Nervu sistēmas traucējumi		Galvassāpes Trīce Perifēriska neiropātija		Atgriezeniskas mugurējās leikoencefalopātijas sindroms (APLS)	
Sirds funkcijas traucējumi			Miokarda infarkts Miokarda išēmija		
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Asiņošana* Hipertensija		Hipertensīvā krīze		Aneirismas un artēriju disekcijas
Elpošanas sistēmas traucējumi,	Disfonija				

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
krūšu kurvja un videnes slimības					
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Caureja Stomatīts Vemšana Slikta dūša Aizcietējums	Garšas sajūtas traucējumi Sausums mutē Gastroezofagēlais reflukss Gastroenterīts	Perforācija kuņģa-zarnu traktā* Fistula kuņģa-zarnu traktā Pankreatīts		
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hiperbilirubinēmija Transamināžu koncentrācijas paaugstināšanās		Smags aknu bojājums (tai skaitā aknu mazspēja)*#		
Ādas un zemādas audu bojājumi	Plaukstupēdu ādas reakcija** Izsitumi	Alopēcija Sausa āda Eksfoliatīvi izsitumi	Nagu bojājumi *Erythema multiforme*	Stīvensa-Džonsona sindroms Toksiska epidermas nekrolīze	
Skeletamuskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		Muskuļu spazmas			
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi		Proteīnūrija			
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Astēnija/ nogurums Sāpes*** Drudzis Gļotādu iekaisums				
Izmeklējumi	Svara zudums	Amilāzes koncentrācijas paaugstināšanās Lipāzes koncentrācijas paaugstināšanās Starptautiskā standartizētā			

Orgānu sistēmu klasifikācija (MedDRA)	Ļoti bieži	Bieži	Retāk	Reti	Nav zināmi
		koeficienta (INR) novirzes no normas			

* ziņots par nāves gadījumiem
** palmāri-plantārās eritrodizestēzijas sindroms pēc MedDRA terminoloģijas
*** biežāk ziņotie sāpju veidi (≥10%) ir sāpes vēderā un muguras sāpes
# atbilstoši starptautiskās *DILI* ekspertu darba grupas zāļu izraisīta aknu bojājuma (*drug-induced liver injury - DILI*) kritērijiem

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību raksturojums

Galvenokārt smagu aknu bojājumu gadījumos aknu funkcijas traucējumi sākas pirmo 2 terapijas mēnešu laikā un to pamatā ir hepatocellulārs bojājums ar transamināžu līmeņa paaugstināšanos >20xNĀR un sekojošu bilirubīna līmeņa palielināšanos. Klīniskajos pētījumos smagus aknu bojājumus ar letālu iznākumu biežāk novēroja japāņu tautības pacientiem (~1,5%), kuri tika ārstēti ar Stivarga, salīdzinot ar ne-japāņu tautības pacientiem (<0,1%).

Placebo kontrolētos III fāzes pētījumos kopējais asiņošanas sastopamības biežums Stivarga terapijas grupā bija 18,2% un placebo grupā bija 9,5%. Vairums asiņošanas epizožu pacientiem, kurus ārstēja ar Stivarga, bija vieglas vai vidēji smagas (1. un 2. pakāpe: 15,2%), it īpaši deguna asiņošana (6,1%). Letālus iznākumus pacientiem, kurus ārstēja ar Stivarga, novēroja retāk (0,7%), un tie bija saistīti ar smadzeņu, elpošanas sistēmas, kuņģa-zarnu trakta un uroģenitālās sistēmas darbības traucējumiem.

Placebo kontrolēos III fāzes pētījumos infekcijas biežāk novēroja Stivarga grupā salīdzinājumā ar pacientiem placebo grupā (visas pakāpes: 31,6% salīdzinājumā ar 17,2%). Vairums infekciju pacientiem Stivarga grupā bija vieglas vai vidēji smagas (1. un 2. pakāpe: 23,0%) un ietvēra urīnceļu infekcijas (5,7%), nazofaringītu (4,0%), ādas-gļotādu un sistēmiskas sēnīšu infekcijas (3,3%), kā arī pneimoniju (2,6%). Letālus iznākumus, kas saistīti ar infekciju, biežāk novēroja pacientiem, kurus ārstēja ar Stivarga (1,0%), salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (0,3%), un galvenokārt tie bija saistīti ar elpošanas sistēmu.

Placebo kontrolētā III fāzes pētījumā kopējais plaukstu-pēdu ādas reakciju sastopamības biežums Stivarga terapijas grupā bija augstāks, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (visas pakāpes: 51,4% salīdzinājumā ar 6,5% KRV, 66,7% salīdzinājumā ar 15,2% *GIST* un 51,6% salīdzinājumā ar 7,3% *HCC*). Vairums plaukstu-pēdu ādas reakciju pacientiem, kurus ārstēja ar Stivarga, parādījās pirmajā terapijas ciklā un bija vieglas vai vidēji smagas (1. un 2. pakāpe: 34,3% KRV, 44,7% *GIST* un 39,3% *HCC*). 3. pakāpes plaukstu-pēdu ādas reakciju sastopamības biežums bija 17,1% (KRV), 22,0% (*GIST*) un 12,3% (*HCC*). Plaukstu-pēdu ādas reakcijas kopējā sastopamība (74,8 % KRV, 88,2% *GIST* un 67,1% *HCC*) bija augstāka ar Stivarga ārstētiem aziātu grupas pārstāvjiem, salīdzinot ar citām etniskajām grupām. 3.pakāpes plauktu-pēdu reakcijas sastopamība aziātiem bija 20,5% (KRV), 23,5% (*GIST*) un 13,5% (*HCC*) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Placebo kontrolētā III fāzes pētījumā kopējais hipertensijas sastopamības biežums Stivarga terapijas grupā bija augstāks, salīdzinot ar pacientiem, kuri saņēma placebo (29,6% salīdzinot ar 7,5% KRV, 60,6% salīdzinot ar 25,8% *GIST* un 31,0% salīdzinot ar 6,2% *HCC*). Vairums hipertensijas reakciju pacientiem, kurus ārstēja ar Stivarga, parādījās pirmajā terapijas ciklā un bija vieglas vai vidēji smagas (1. un 2. pakāpe: 20,9% KRV, 31,8% *GIST* un 15,8% *HCC*). 3. pakāpes hipertensijas sastopamības biežums bija 8,7% (KRV), 28,0% (*GIST*) un 15,2% (*HCC)*. Ziņoja par vienu 4. pakāpes hipertensijas reakciju *GIST* pētījumā.

Placebo kontrolētā III fāzes pētījumā ārstēšanas izraisītas proteinūrijas kopējais biežums Stivarga terapijas grupā bija 9,1%, salīdzinot ar 1,9% pacientiem, kuri saņēma placebo. No šiem gadījumiem 35,6% pacientiem Stivarga grupā un 54,5% placebo grupā proteinūrija saglabājās/netika novērsta. Visos klīniskajos pētījumos par sirds funkcijas traucējumiem (visas pakāpes) biežāk (13,7%, salīdzinot ar 6,5%) ziņoja sakarā ar Stivarga ārstētiem pacientiem, vecākiem par 75 gadiem (N=410), salīdzinot ar Stivarga ārstētiem pacientiem, kuri bija jaunāki par 75 gadiem (N=4108).

Novirzes laboratoriskajos testos

Placebo kontrolētos III fāzes pētījumos ārstēšanas izraisītas novirzes laboratoriskajos testos attēlotas 4. tabulā un 4a. tabulā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

4. tabula. Ārstēšanas izraisītas novirzes laboratoriskajos testos placebo kontrolētā III fāzes pētījumā pacientiem ar metastātisku KRV (CORRECT), GIST (GRID) un HCC (RESORCE)

	mCRC (CORRECT)				GIST (GRID)				HCC (RESORCE)			
Laboratoriskais rādītājs (% no pārdaudītajiem paraugiem)	Stivarga plus VBT (n= 500)	Placebo plus VBT (n=253)	Stivarga plus VBT (n= 500)	Placebo plus VBT (n=253)	Stivarga plus VBT (n= 132)	Placebo plus VBT (n= 66)	Stivarga plus VBT (n=132)	Placebo plus VBT (n= 66)	Stivarga plus VBT (n= 374)	Placebo plus VBT (n=193)	Stivarga plus VBT (n= 374)	Placebo plus VBT (n=193)
	Pakāpe [a]				**Pakāpe [b]**				**Pakāpe [b]**			
	Visas pakāpes %		**Pakāpe 3/4 %**		**Visas pakāpes %**		**Pakāpe 3/4 %**		**Visas pakāpes %**		**Pakāpe 3/4 %**	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi												
Samazināta hemoglobīna koncentrācija	78.5	66.3	5.3	2.8	75.0	72.7	3.0	1.5	72.5	71.3	6.0	4.8
Trombocitopēnija	40.5	16.8	2.8	0.4	12.9	1.5	0.8	1.5	63.1	50.0	5.4	0
Neitropēnija	2.8	0	0.6	0	15.9	12.1	3.1	3.0	13.6	14.9	3.0	1.0
Limfopēnija	54.1	34.8	9.3	4.0	29.9	24.2	7.6	3.0	67.8	58.5	17.4	11.7
Vielmaiņas un uztures traucējumi												
Hipokalcēmija	59.3	18.3	1.2	1.2	16.7	4.5	1.5	0	23.4	10.1	0.3	0
Hipokalēmija	25.7	8.3	4.3	0.4	20.5	3.0	3.0	0	30.7	9.0	4.3	2.1
Hipofosfatēmija	57.4	11.1	31.1	3.6	54.5	3.1	21.2	1.5	70.4	31.4	33.9	6.9
Aknu un /vai žults izvades sistēmas traucējumi	44.6	17.1	12.2	8.4	33.3	12.1	3.8	1.5	78.2	54.5	15.9	15.7
Hiperbilirubinēmija	65.0	45.6	5.9	5.2	58.3	47.0	3.8	3.0	92.7	84.3	17.8	19.9
Paaugstināta AsAT koncentrācija	45.2	29.8	5.5	3.2	39.4	39.4	4.6	1.5	70.4	58.6	6.2	4.7
Paaugstināta AlAT koncentrācija												
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi												
Proteīnūrija	83.6	61.0	1.8	0.8	59.2	52.5	3.1	3.4	51.0	36.5	16.7	3.1
Izmeklējumi												
Paaugstināts 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
Paaugstināta lipāzes koncentrācija	46.0	18.7	11.4	4.4	14.4	4.6	0.8	0	40.5	27.0	14.2	8.7
Paaugstināta amilāzes koncentrācija	25.5	16.7	2.6	2.4	-	-	-	-	23.0	19.0	2.8	2.7

[a] Vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), versija 3.0

[b] Vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji (*Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), versija 4.0

[*] Starptautiskais standartizētais koeficients (*International normalized ratio*)

VBT = Vislabākā balstterapija

Salīdzinot ar globālo III fāzes KRV pētījumu (CORRECT) ar pārsvarā iesaistītiem baltās rases pacientiem (~ 80%), kurus ārstēja ar Stivarga, aknu enzīmu līmeņa paaugstināšanos biežāk novēroja Āzijas III fāzes KRV pētījumā (CONCUR) ar pārsvarā iesaistītiem austrumaziātu pacientiem (>90%).

4a. tabula. Ārstēšanas izraisītas novirzes aknu enzīmu testos placebo kontrolētā III fāzes pētījumā aziātu pacientiem ar metastātisku KRV (CONCUR)

Laboratoriskais rādītājs (% no testētajiem) paraugiem)	Stivarga plus VBT[§] (N=136)			Placebo plus VBT[§] (N=68)		
	Visas pakāpes*	3. pakāpe*	4. pakāpe*	Visas pakāpes*	3. pakāpe*	4. pakāpe*
Paaugstināta bilirubīna koncentrācija	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Paaugstināta AsAT koncentrācija	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Paaugstināta AlAT koncentrācija	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

§ Vislabākā balstterapija

* Vispārējie blakusparādību terminoloģijas kritēriji *(Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), versija 4.0

Placebo kontrolētos III fāzes pētījumos testi par vairogdziedzeri stimulējošā hormona (*thyroid-stimulating hormone, TSH*) līmeni pēc sākotnējā stāvokļa noteikšanas norādīja uz > NAR 34,6% pacientu, kuri lietoja Stivarga un 17,2% pacientu, kuri saņēma placebo. Pēc sākotnējā stāvokļa par *TSH* līmeni, kas bija > 4 x NAR tika ziņots 6,5% pacientu, kuri lietoja Stivarga un 1,3% pacientu, kuri saņēma placebo. Pēc sākotnējā stāvokļa brīvā trijodtironīna (FT3) koncentrācija zem normas apakšējās robežas (< NApR) tika ziņota 29,2% pacientu, kuri lietoja Stivarga un 20,4% pacientu, kuri saņēma placebo. Brīvā tiroksīna (FT4) koncentrācija pēc sākotnējā stāvokļa < NApR tika ziņota 8,1% pacientu, kuri lietoja Stivarga un 5,6% pacientu, kuri saņēma placebo. Kopumā apmēram 4,6% pacientu, kuri tika ārstēti ar Stivarga, novēroja hipotireoidisma attīstīšanos, kam nepieciešama hormonu aizstājterapija.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām
Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādām iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Augstākā klīniski pētītā Stivarga deva bija 220 mg dienā. Lietojot šo devu, visbiežāk novēroja šādas nevēlamas zāļu blakusparādības: dermatoloģiskas parādības, disfoniju, caureju, gļotādu iekaisumu, sausu muti, samazinātu ēstgribu, hipertensiju un nogurumu.

Stivarga nav specifiska antidota. Ja ir aizdomas par pārdozēšanu, nekavējoties jāpārtrauc Stivarga lietošana, un veselības aprūpes speciālistam jāuzsāk vislabākā balstterapija un pacients jānovēro līdz klīniskā stāvokļa stabilizācijai.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, proteīnkināžu inhibitori
ATĶ kods: L01EX05

Darbības mehānisms un farmakodinamiskā iedarbība
Regorafenibs ir iekšķīgi lietojams audzēja deaktivators, kas spēcīgi bloķē daudzas proteīnkināzes, tai skaitā audzēja angioģenēzē (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkoģenēzē (KIT, RET, RAF-1, BRAF, $BRAF^{V600E}$), metastāžu veidošanā (VEGFR3, PDGFR, FGFR) un audzēja imunitātes (CSF1R) veidošanā iesaistītās kināzes. It īpaši regorafenibs inhibē KIT mutācijas, nozīmīgu onkogēnu dzinējspēku kuņģa-zarnu trakta stromas audzējiem, un tādējādi bloķē audzēja šūnu proliferāciju. Preklīniskajos pētījumos regorafenibam konstatēta spēcīga pretaudzēju iedarbība daudzos audzēju modeļos, tai skaitā kolorektālo, kuņģa-zarnu trakta stromas un hepatocelulāro audzēju modeļos; to iespējams nodrošina angioģenēzi nomācošā un antiproliferatīvā iedarbība. Turklāt *in vivo* regorafenibam konstatēta spēja samazināt ar audzējiem saistītu makrofāgu daudzumu un metastazēšanos mazinoša iedarbība. Galvenajiem cilvēka metabolītiem (M-2 un M-5) novērota līdzīga iedarbība kā regorafenibam *in vitro* un *in vivo* modeļos.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Metastātisks kolorektālais vēzis (KRV)

Stivarga klīniskā efektivitāte un drošums ir izvērtēts starptautiskā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (CORRECT) pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi, kas progresējis pēc neveiksmīgas standartterapijas.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*Overall Survival - OS*). Sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*Progression Free Survival - PFS*), objektīvās audzēja atbildes reakcijas rādītājs *(Objective Tumour Response Rate – ORR)* un slimības kontroles rādītājs *(Disease Control Rate – DCR).*

Kopumā attiecībā 2:1 tika randomizēti 760 pacienti šādās terapijas grupās: 160 mg regorafenibs (4 tabletes Stivarga, kas katra satur 40 mg regorafeniba) iekšķīgi vienu reizi dienā (N=505) plus vislabākā balstterapija (VBT) vai atbilstošs placebo (N=255) plus VBT; terapija tika lietota 3 nedēļas, pēc tam 1 nedēļu bija terapijas pārtraukums. Regorafeniba vidējā dienas deva bija 147 mg.

Pacienti turpināja terapiju līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Iepriekš ieplānota starpposmu efektivitātes analīze tika veikta pēc 432 nāves gadījumiem. Pētījuma maskēšana tika atcelta, kad šajā ieplānotajā kopējās dzīvildzes starpposmu analīzē iegūtie rādītāji pārsniedza iepriekš noteikto efektivitātes slieksni.

Vidējais vecums 760 randomizēto pacientu grupā bija 61 gads, 61% bija vīrieši, 78% – baltās rases; visiem pacientiem sākotnējais vispārējais stāvoklis (VS) pēc *ECOG* bija 0 vai 1. Stivarga lietošanas laikā VS ≥ 2 tika konstatēts 11,4% pacientu. Vidējais ārstēšanas ilgums un dienas deva, kā arī devas pielāgošanas un samazināšanas biežums bija līdzīgs rādītājiem, kas novēroti pacientiem, kuriem VS bija ≥ 2 un kuri saņēma placebo (8,3%). Vairums pacientu ar VS ≥ 2 pārtrauca progresējošās slimības ārstēšanu. Primārā audzēja lokalizācija bija resnā zarna (65%), taisnā zarna (29%) vai abas lokalizācijas (6%). Pētījuma sākumā par KRAS mutāciju ziņoja 57% pacientu.

Vairums pacientu (52%) iepriekš bija saņēmuši 3 vai mazāk terapijas rindas metastātiskā audzēja ārstēšanai. Ārstēšana ietvēra fluorpirimidīnu saturošu ķīmijterapiju, anti-VEGF terapiju un, ja pacientam bija pirmatnējā (*wild*) tipa KRAS - anti-EGFR terapiju.

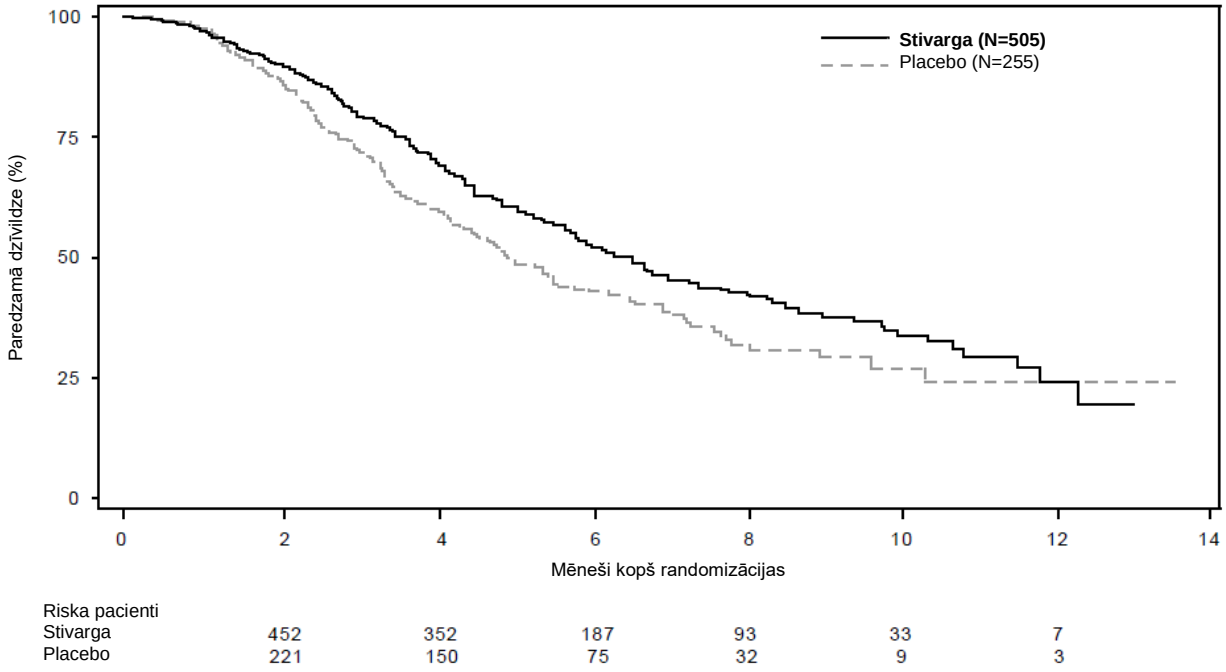
Stivarga pievienošana VBT būtiski pagarināja dzīvildzi salīdzinājumā ar placebo plus VBT ar p vērtību 0,005178 no stratificēta *log rank* testa, riska attiecību (*hazard ratio - HR*) 0,774 [95% TI 0,636, 0,942] un vidējo OS 6,4 mēnešiem salīdzinājumā ar 5,0 mēnešiem (skatīt 5. tabulu un 1. attēlu). PFS bija būtiski garāks pacientiem Stivarga plus VBT grupā (riska attiecība: 0,494, p< 0,000001, skatīt 5. tabulu). Ārstēšanas atbildes reakcija (pilnīga vai daļēja atbildes reakcija) tika novērota attiecīgi 1% Stivarga terapijas grupā un 0,4% placebo grupā (p=0,188432, vienpusēja). Slimības kontroles rādītājs (DCR) (pilnīga vai daļēja atbildes reakcija vai stabila slimības norise) Stivarga lietotājiem bija ievērojami augstāks (41,0%, salīdzinot ar 14,9%, p< 0,000001, vienpusēja).

5. tabula. Efektivitātes rezultāti CORRECT pētījumā

Efektivitātes rādītājs	Riska attiecība* (95% TI)	p vērtība (vienpusēja)	Mediāna (95% TI)	
			Stivarga plus vislabākā balstterapija (VBT[§]) (N=505)	Placebo plus VBT[§] (N=255)
OS	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 mēneši (5,9; 7,3)	5,0 mēneši (4,4; 5,8)
PFS**	0,494 (0,419; 0,582)	< 0,000001	1,9 mēneši (1,9; 2,1)	1,7 mēneši (1,7; 1,7)

[§]Vislabākā balstterapija
* riska attiecība < 1 liecina par Stivarga pārākumu
** pamatojoties uz pētnieka novērtējumu par audzēja atbildes reakciju

1. attēls. OS Kaplāna-Meijera līkne



Apakšgrupu analīze attiecībā uz OS un PFS, ņemot vērā vecumu (<65; ≥65), dzimumu, ECOG PS, slimības primāro vietu, laiku no metastātiskas slimības pirmās diagnozes, iepriekš saņemtu pretvēža terapiju un KRAS mutācijas statusu, parādīja augstāku regorafeniba terapijas efektivitāti nekā placebo.

KRAS mutāciju statusu apakšgrupu analīze liecināja par regorafeniba efektivitātes pārākumu attiecībā uz OS, salīdzinot ar placebo, pacientiem ar KRAS pirmatnējā tipa audzēju, turpretim par skaitliski

zemāku efektivitāti tika ziņots pacientiem ar KRAS mutāciju; regorafeniba efektivitātes pārākumu attiecībā uz PFS novēroja neatkarīgi no KRAS mutāciju statusa. OS attiecība (95% TI) bija 0,653 (no 0,476 līdz 0,895) pacientiem ar pirmatnējā tipa KRAS audzējiem un 0,867 (no 0,670 līdz 1,123) pacientiem ar KRAS mutāciju audzējiem, bez pierādījumiem par terapijas ietekmes (nenozīmīgs mijiedarbības tests) heterogenitāti. PFS riska attiecība (95% TI) bija 0,475 (no 0,362 līdz 0,623) pacientiem ar pirmatnējā tipa KRAS audzējiem un 0,525 (no 0,425 līdz 0,649) pacientiem ar KRAS mutācijas audzējiem.

Otrā III fāzes, starptautiskā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā pētījumā (CONCUR) izvērtēja Stivarga efektivitāti un drošumu 204 iepriekš ārstētiem aziātu (>90% austrumaziātu) pacientiem ar metastātisku kolorektālo vēzi, kas progresējis pēc neveiksmīgas fluoropirimidīnu saturošas ķīmijterapijas. Tikai 59,5% no CONCUR pētījumā iesaistītajiem pacientiem, bija iepriekš ārstēti ar līdzekļiem, kas vērsti uz VEGF- vai EGFR. Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija OS. Stivarga pievienošana VBT būtiski pagarināja dzīvildzi salīdzinājumā ar placebo plus VBT ar riska attiecību 0,550 (p=0,000159 stratificēts log-rank tests) un vidējo OS 8,8 mēnešiem salīdzinājumā ar 6,3 mēnešiem [95% TI 0,395; 0,765). PFS bija arī būtiski garāks pacientiem Stivarga plus VBT grupā (riska attiecība: 0,311, p<0,000001), vidējā PFS 3,2 mēneši ar Stivarga salīdzinājumā ar 1,7 mēneši ar placebo. Stivarga plus BSC drošuma profils CONCUR pētījumā saskanēja ar CORRECT pētījumā novēroto drošuma profilu.

Kuņģa-zarnu trakta stromas audzēji (GIST)

Stivarga klīniskā efektivitāte un drošums ir izvērtēts starptautiskā, daudzcentru, randomizētā, dubultmaskētā, placebo kontrolētā III fāzes pētījumā (GRID) pacientiem ar kuņģa-zarnu trakta stromas audzējiem (*GIST*), kuri iepriekš ārstēti ar 2 tirozīnkināzes inhibitoriem (imatinibu un sunitinibu).

Primārā efektivitātes mērķa kritērija - dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) - analīze tika veikta pēc 144 PFS epizodēm (centrālais maskētais novērtējums). Izvērtēja arī sekundāros mērķa kritērijus- laiku līdz slimības progresēšanai (*Time To Progression, TTP*) un kopējo dzīvildzi (OS) (starpposmu analīze).

Kopumā attiecībā 2:1 tika randomizēti 199 pacienti ar *GIST* šādās terapijas grupās: 160 mg regorafenibs plus vislabākā balstterapija (VBT; N=133) iekšķīgi vienu reizi dienā vai atbilstošs placebo plus VBT (N=66); terapija tika lietota 3 nedēļas, pēc tam 1 nedēļu bija terapijas pārtraukums. Regorafeniba vidējā dienas deva bija 140 mg.

Pacienti turpināja terapiju līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pacienti, kuri saņēma placebo un kuriem novēroja slimības progresēšanu, piedāvāja nemaskētu regorafenibu (pārejas iespēju). Pacienti, kuri saņēma regorafenibu un kuriem novēroja slimības progresēšanu, un kuriem pēc pētnieka domām, ārstēšana ar regorafenibu nodrošināja klīnisko ieguvumu, tika piedāvāta iespēja turpināt nemaskētā regorafeniba lietošanu.

Vidējais vecums 199 randomizēto pacientu grupā bija 58 gadi, 64% bija vīrieši, 68% bija baltās rases; visiem pacientiem sākotnējais vispārējais stāvoklis pēc ECOG bija 0 vai 1. Kopumā vidējais laika periods kopš pēdējās progresēšanas vai recidīva un randomizācijas bija 6 nedēļas.

Regorafenibs plus VBT būtiski pagarināja PFS, salīdzinājumā ar placebo plus VBT ar riska attiecību 0,268 [95% TI 0,185; 0,388] un vidējo PFS 4,8 mēneši salīdzinājumā ar 0,9 mēnešiem (p < 0,000001). Relatīvais risks slimības progresēšanai vai letālam iznākumam tika samazināts par aptuveni 73,2% ar regorafenibu ārstētiem pacientiem, salīdzinot ar placebo ārstētiem pacientiem (skatīt 6. tabulu, 2. attēlu). PFS pieaugums bija konstants, neatkarīgs no vecuma, dzimuma, ģeogrāfiskā reģiona, iepriekšējiem terapijas veidiem, vispārējā stāvokļa pēc ECOG.

TTP bija būtiski pagarināts pacientiem, kuri saņēma regorafenibu plus VBT nekā pacientiem, kuri saņēma placebo plus VBT ar riska attiecību 0,248 [95% TI 0,170; 0,364], un vidējo *TTP* 5,4 mēneši salīdzinājumā ar 0,9 mēnešiem (p < 0,000001) (skatīt 6. tabulu).

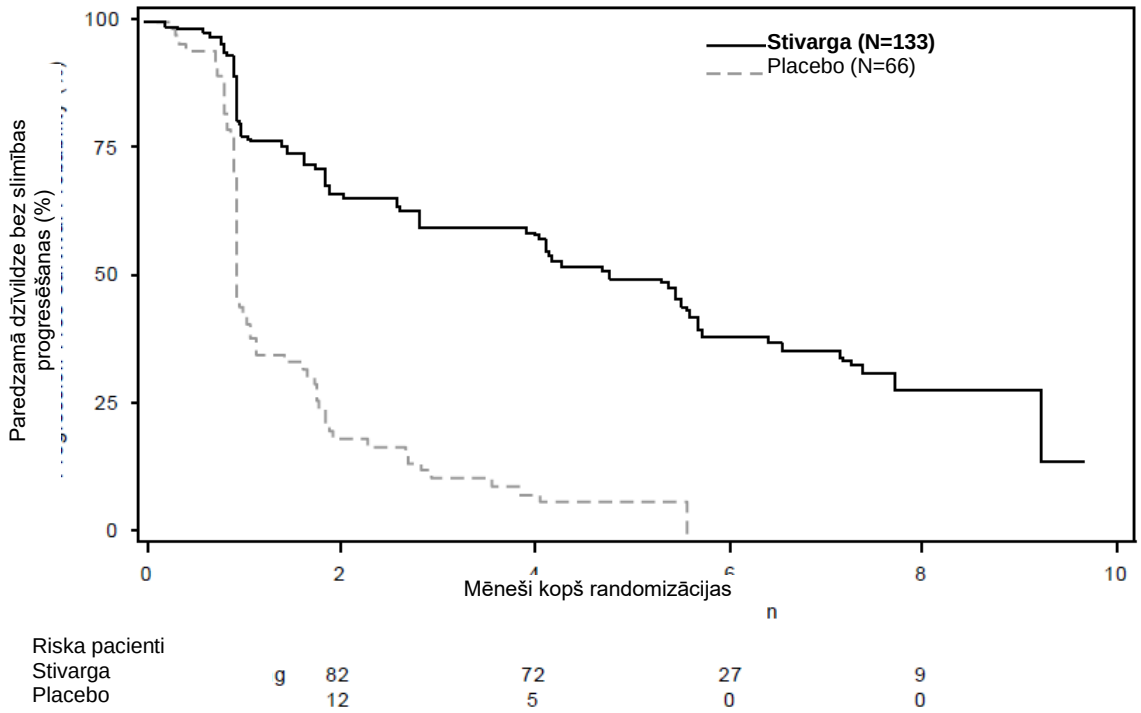
OS analīzē HR bija 0,772 (95% TI, 0,423, 1,408; p=0,199; vidējo OS nesasniedza nevienā grupā); 85% pacientu, kuri sākotnēji bija randomizēti placebo grupā, saņēma regorafeniba terapiju pēc progresēšanas (skatīt 6. tabulu, 3. attēlu).

6. tabula. Efektivitātes rezultāti GRID pētījumā

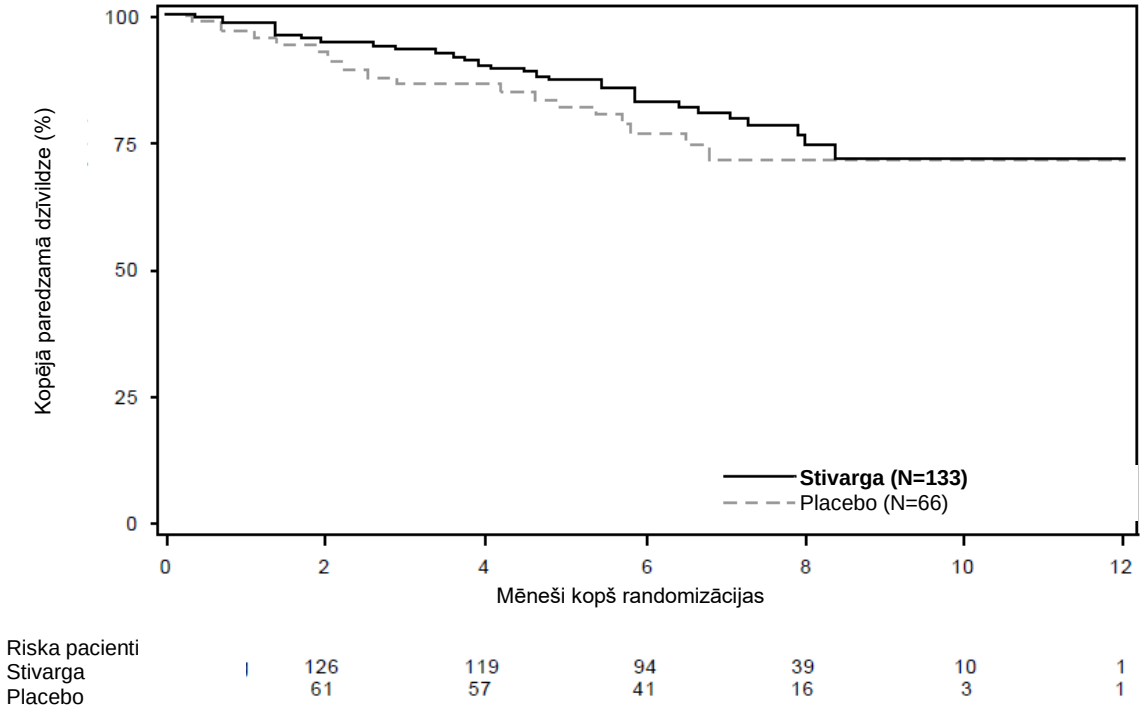
Efektivitātes rādītājs	**Riska attiecība* (95% TI)**	**p vērtība (vienpusēja)**	**Mediāna (95% TI)**	
			Stivarga plus VBT§ (N=133)	**Placebo plus VBT§ (N=66)**
PFS	0,268 (0,185; 0,388)	< 0,000001	4,8 mēneši (4,0; 5,7)	0,9 mēneši (0,9; 1,1)
TTP	0,248 (0,170; 0,364)	< 0,000001	5,4 mēneši (4,1; 5,7)	0,9 mēneši (0,9; 1,1)
OS	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	*NR***	*NR***

§Vislabākā balstterapija
* Riska attiecība < 1 liecina par Stivarga pārākumu
** Nav sasniegts (*not reached*, *NR*)

2. attēls. PFS Kaplāna-Meijera līkne



3. attēls. OS Kaplāna-Meijera līkne



Turklāt 56 placebo plus VBT pacienti saņēma nemaskētu Stivarga pēc pāriešanas pēc slimības progresēšanas un kopā 41 Stivarga plus VBT pacients turpināja Stivarga terapiju pēc slimības progresēšanas. Vidējais sekundārais PFS (pamatojoties uz pētnieka novērtējumu) bija attiecīgi 5,0 un 4,5 mēneši.

Hepatocelulāra karcinoma (HCC)

Stivarga klīniskā efektivitāte un drošums pacientiem ar hepatocelulāru karcinomu, kuri iepriekš ārstēti ar sorafenibu, tika pētīti starptautiskā, daudzcentru, randomizētā, dubultaklā, placebo-kontrolētā III fāzes pētījumā (RESORCE).

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija kopējā dzīvildze (*Overall Survival - OS*). Sekundārie mērķa kritēriji bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*Progression Free Survival - PFS*), laiks līdz progresēšanai *(Time To Progression – TTP),* objektīvs audzēja atbildes reakcijas ātrums *(Objective Tumor Response Rate – ORR)* un slimības kontroles ātrums *(Disease Control Rate – DCR)*

Kopumā tika randomizēti 573 pacienti ar HCC attiecībā 2:1, lai saņemtu 160 mg regorafeniba iekšķīgi vienu reizi dienā (n=379) un VBT vai placebo (n=194) un VBT trīs nedēļu terapija, kurai sekoja viena nedēļa bez ārstēšanas. Vidējā saņemtā regorafeniba dienas deva bija 144 mg. Pacienti varēja piedalīties pētījumā, ja radioloģiskajos izmeklējumos tika konstatēta slimības progresēšana pēc ārstēšanas ar sorafenibu, un ja viņu aknu funkciju statuss atbilda Child-Pugh A klasei. Pacienti, kuriem ilgstoši tika pārtraukta sorafeniba terapija, sakarā ar sorafeniba izraisītu toxicitāti vai, kuri spēja pieņemt mazāk nekā 400 mg sorafeniba vienu reizi dienā pirms tā lietošanas pārtraukšanas, tika izslēgti no pētījuma. Randomizācija tika veikta 10 nedēļu laikā pēc pēdējās ārstēšanas ar sorafenibu. Pacienti turpināja terapiju ar Stivarga līdz klīniskai vai radioloģiskai slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Tomēr pacienti varēja arī turpināt terapiju pēc slimības progresēšanas, atbilstoši pētnieka ieskatiem.

Demogrāfiskie rādītāji un slimības sākuma raksturlielumi bija salīdzināmi Stivarga un placebo grupām un ir parādīti zemāk visiem 573 randomizētajiem pacientiem:

- vidējais vecums: 63 gadi,
- vīrieši: 88%,
- baltā rase: 36%, aziāti: 41%,
- sākotnējais vispārējais stāvoklis (PS) pēc ECOG bija 0: 66% vai sākotnējais vispārējais stāvoklis PS pēc ECOG bija 1: 34%,
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%,
- etioloģija, tai skaitā B hepatīts (38%), C hepatīts (21%), ne-alkohola taukainā aknu slimība (NASH - *Non-Alcoholic Steato Hepatitis*, 7%),
- nav makroskopiskās asinsvadu invāzijas un ekstra-aknu audzēju izplatīšanās: 19%,
- *Barcelona Clinic Liver Cancer* (BCLC) B stadija: 13%; BCLC C stadija: 87%,
- lokoreģiona transarteriālā embolija vai hemoinfūzijas procedūras: 61%,
- staru terapija pirms regorafeniba terapijas: 15%,
- vidējais sorafeniba terapijas ilgums: 7,8 mēneši.

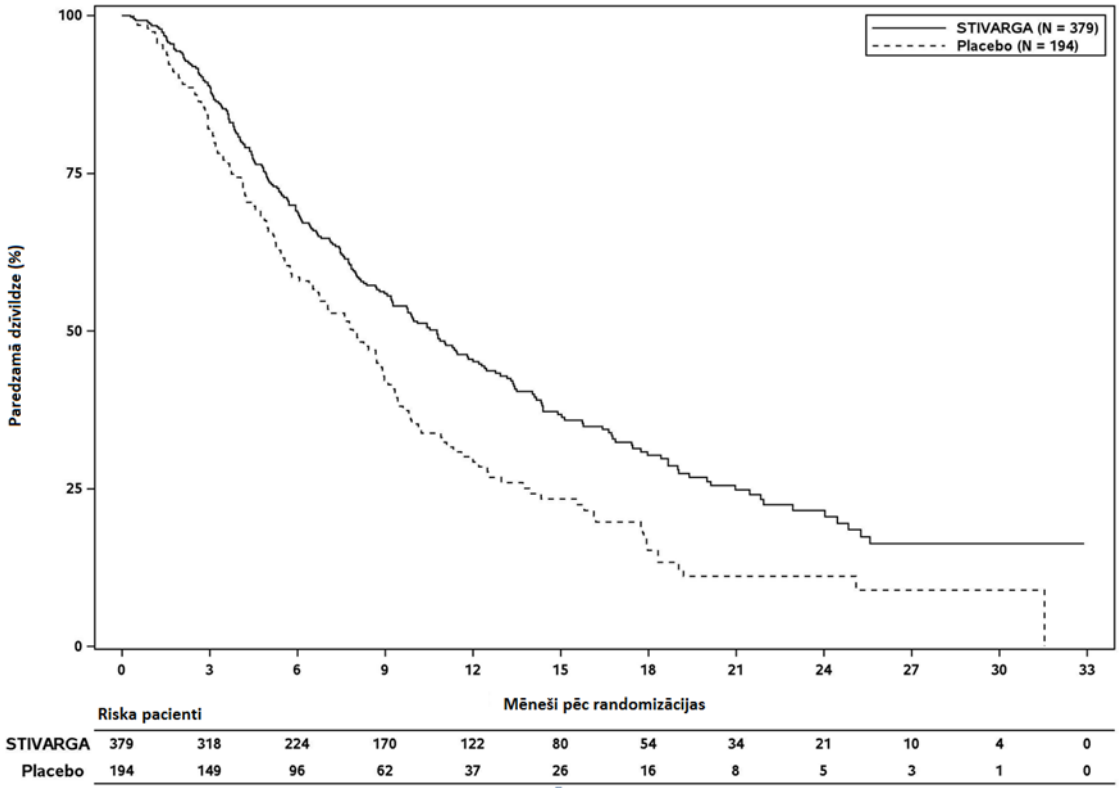
Stivarga pievienošana VBT būtiski pagarināja dzīvildzi salīdzinājumā ar placebo plus VBT ar riska attiecību 0,624 [95% TI 0,498, 0,782], p vērtību 0,000017 no stratificēta *log rank* testa un vidējo OS 10,6 mēnešiem salīdzinājumā ar 7,8 mēnešiem (skatīt 7. tabulu un 4. attēlu).

7.tabula: Efektivitātes rezultāti RESORCE pētījumā

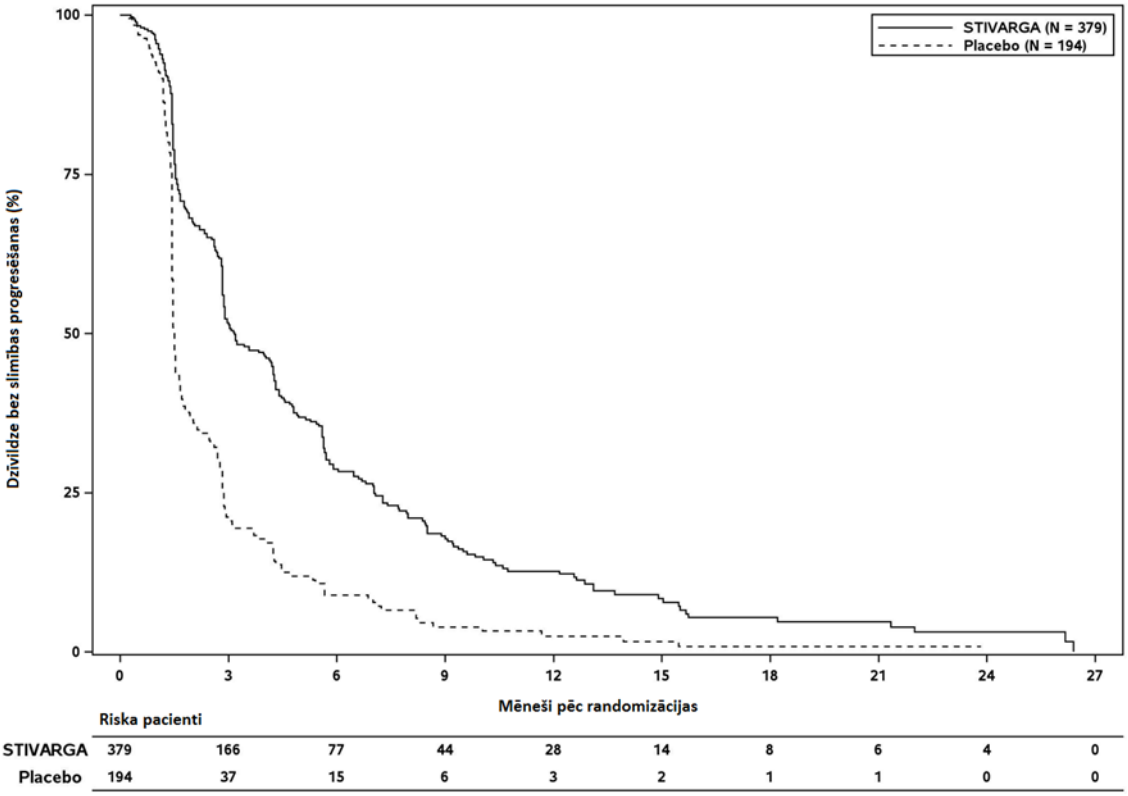
Efektivitātes rādītājs	Riska attiecība* (95% TI)	p vērtība (vienpusēja)	Medāna (95% TI)	
			Stivarga plus VBT§ (N=379)	Placebo plus VBT§ (N=194)
OS	0,624 (0,498,0,782)	0,000017	10,6 mēneši (9,1, 12,1)	7.8 mēneši (6,3, 8,8)
PFS **	0,453 (0,369, 0,555)	<0,000001	3,1 mēneši (2,8, 4,2)	1,5 mēneši (1.4, 1.6)
TTP **	0,439 (0,355,0,542)	<0,000001	3.2 mēneši (2,9, 4,2)	1,5 mēneši (1,4, 1,6)
			Procentuāli	
ORR**#	nav piemērojams	0,003650	11%	4%
DCR**#	nav piemērojams	<0,000001	65%	36%

§ Vislabākā balstterapija
* Riska attiecība < 1 liecina par Stivarga pārākumu
** Pamatojoties uz pētnieka novērtējumu par audzēja atbildi pēc modificētā RECIST
# Atbildes līmenis (pilnīga vai daļēja atbilde), DCR (pilnīga atbilde, daļēja atbilde un slimības stabilizēšanās uz 6 nedēļām)

4.attēls: OS Kaplāna-Meijera līkne



5.tabula: PFS Kaplāna-Meijera līkne (mRECIST)



Pediatriskā populācija
Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus Stivarga visās pediatriskās populācijas apakšgrupās resnās un taisnās zarnas adenokarcinomu ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).
Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus Stivarga vienā vai vairākās pediatriskās populācijas apakšgrupās viendabīgu ļaundabīgu audzēju ārstēšanai (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).
Eiropas Zāļu aģentūra ir atlikusi pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus par Stivarga visās pediatriskās populācijas apakšgrupās hepatocelulāras karcinomas ārstēšanai (informācija par lietošanu pediatriskajai populācijai skatīt 4.2. apakšpunktā).

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās
Regorafenibs sasniedz vidējo maksimālo koncentrāciju plazmā apmēram 2,5 mg/l aptuveni 3-4 stundas pēc vienreizējas iekšķīgas 160 mg regorafeniba devas (4 tabletes, kas katra satur 40 mg) lietošanas. Pēc 60 mg vai 100 mg vienreizējām devām vidējā relatīvā biopieejamība tabletēm, salīdzinājumā ar šķīdumu iekšķīgai lietošanai bija attiecīgi 69 un 83%.

Visaugstākās regorafeniba un tā galveno farmakoloģiski aktīvo metabolītu (M-2 un M-5) koncentrācijas tika iegūtas pēc brokastīm ar zemu tauku saturu (vieglām) salīdzinājumā ar brokastīm ar augstu tauku saturu vai zāļu lietošanu tukšā dūšā. Regorafeniba iedarbība pēc brokastīm ar augstu tauku saturu bija par 48% augstāka un pēc brokastīm ar zemu tauku saturu par 36% augstāka, salīdzinājumā ar zāļu lietošanu tukšā dūšā. Metabolītu M-2 (N-oksīds) un M-5 (N-oksīds un N-desmetil) iedarbība ir lielāka, ja regorafenibu lieto kopā ar brokastīm ar zemu tauku saturu, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, un mazāka, ja zāles lieto ar augsta tauku satura maltīti, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā.

Izkliede
24 stundu zāļu lietošanas perioda laikā regorafeniba un tā galveno cirkulējošo metabolītu plazmas koncentrācijas-laika līknēm novēroja vairākus pacēlumus, kas saistāmi ar zāļu enterohepātisko cirkulāciju. Regorafeniba saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām *in vitro* ir augsta (99,5%). M-2 un M-5 saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām *in vitro* ir augstāka (attiecīgi 99,8% un 99,95%) nekā regorafenibam. Metabolīti M-2 un M-5 ir vāji P-gp substrāti. Metabolīts M-5 ir vājš *BCRP* substrāts.

Biotransformācija
Regorafenibs galvenokārt metabolizējas aknās, tā oksidāciju nodrošina CYP3A4, bet glikuronizāciju – UGT1A9. Plazmā identificēti divi galvenie regorafeniba metabolīti un seši mazsvarīgāki metabolīti. Galvenais cirkulējošais regorafeniba metabolīts cilvēka plazmā ir M-2 (N-oksīds) un M-5 (N-oksīds un N-desmetil), tie ir farmakoloģiski aktīvi un to līdzsvara koncentrācijas ir līdzīgas regorafeniba līdzsvara koncentrācijām. Tālāk M-2 metabolizējoties oksidāciju nodrošina CYP3A4, bet glikuronizāciju - UGT1A9.

Metabolītus kuņģa-zarnu traktā var reducēt vai hidrolizēt zarnu mikroflora, ļaujot nekonjugētajai aktīvajai vielai un metabolītiem atkārtoti absorbēties (enterohepātiskā cirkulācija).

Eliminācija
Dažādos pētījumos regorafeniba un tā M-2 metabolīta vidējais eliminācijas pusperiods plazmā pēc iekšķīgas lietošanas ir diapazonā no 20 līdz 30 stundām. Vidējais eliminācijas pusperiods M-5 metabolītam ir aptuveni 60 stundas (diapazons no 40 līdz 100 stundām).
12 dienu laikā pēc lietošanas izdalījās aptuveni 90% no radioaktīvi iezīmētās devas, aptuveni 71% devas izdalījās ar fēcēm (47% neizmainītā veidā, 24% metabolītu veidā) un aptuveni 19% devas izdalījās ar urīnu glikuronīdu veidā. Līdzsvara stāvoklī glikuronīdu izdalīšanās ar urīnu samazinājās zem 10%. Fēcēs konstatēto neizmainīto zāļu avots varētu būt gan noārdītie glikuronīdi zarnās, gan metabolīta M-2 (N-oksīds) reducēšanās, gan neabsorbētais regorafenibs.
Kuņģa-zarnu traktā M-5 mikrofloras ietekmē var reducēties par M-4, pieļaujot M-4 atkārtotu absorbēšanu (enterohepātiskā cirkulācija). Visbeidzot, M-5 tiek izvadīts caur M-4 fēcēs kā M-6 (karbonskābe).

Linearitāte/nelinearitāte
Regorafeniba sistēmiskā iedarbība līdzsvara stāvoklī palielinās proporcionāli devai līdz 60 mg devai un mazāk nekā proporcionāli devai, lietojot devas, kas lielākas nekā 60 mg. Regorafeniba uzkrāšanās līdzsvara stāvoklī palielina plazmas koncentrāciju aptuveni 2 reizes, kas saskan ar eliminācijas pusperiodu un devas lietošanas biežumu. Līdzsvara stāvoklī regorafenibs sasniedz vidējo maksimālo koncentrāciju plazmā apmēram 3,9 mg/l (8,1 mikromols) pēc iekšķīgas 160 mg regorafeniba devas lietošanas, un maksimālās un minimālās vidējās plazmas koncentrācijas attiecība ir mazāka nekā 2. Abiem metabolītiem, M-2 un M-5, raksturīga nelineāra uzkrāšanās, kuras pamatā var būt enterohepātiska pārveidošanās vai UGT1A9 metaboliskā ceļa piesātinājums. Kaut arī M-2 un M-5 koncentrācija plazmā pēc vienas regorafeniba devas lietošanas ir daudz mazāka par sākotnējā savienojuma koncentrāciju, līdzsvara stāvoklī M-2 un M-5 koncentrācija plazmā ir pielīdzināma regorafeniba koncentrācijai.

Aknu darbības traucējumi
Regorafeniba un tā M-2 un M-5 metabolītu iedarbība ir līdzīga pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) un pacientiem ar normālu aknu darbību. Ierobežoti dati pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem (B klase pēc *Child-Pugh* klasifikācijas) liecina, ka pēc vienreizējas 100 mg regorafeniba devas lietošanas iedarbība šiem pacientiem ir līdzīga iedarbībai pacientiem ar normālu aknu darbību. Datu par pacientiem ar C klases pēc *Child-Pugh* klasifikācijas (smagiem) aknu darbības traucējumiem nav. Regorafenibs eliminējas galvenokārt caur aknām, un šajā pacientu populācijā iedarbība var palielināties.

Nieru darbības traucējumi
Pieejamie klīniskie dati un fizioloģiskās farmakokinētikas modelēšana liecina par līdzīgu regorafeniba un tā metabolītu M-2 un M-5 iedarbību līdzsvara stāvoklī pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem, salīdzinot ar pacientiem ar normālu nieru darbību, regorafeniba iedarbība bija līdzīga, bet M-2 un M-5 bija samazināta par 30% līdzsvara stāvoklī, kas netiek uzskatīts par klīniski nozīmīgu.
Regorafeniba farmakokinētika nav pētīta pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā. Tomēr, fizioloģiskās farmakokinētikas modelēšana neprognozē kādas būtiskas iedarbības izmaiņas šiem pacientiem.

Gados vecāki pacienti
Vecums neietekmēja regorafeniba farmakokinētiku pētītajā vecuma grupā (29-85 gadi).

Dzimums
Regorafeniba farmakokinētiku neietekmē dzimums.

Atšķirības dažādām etniskām grupām
Regorafeniba iedarbība dažādām aziātu populācijām (ķīniešiem, japāņiem, korejiešiem) atbilda baltajai rasei novērotajai iedarbībai.

Sirds elektrofizioloģija/QT intervāla pagarināšanās
Īpašā QT intervāla pētījumā sieviešu un vīriešu dzimuma vēža pacientiem nenovēroja QTc intervāla pagarināšanos pēc 160 mg regorafeniba lietošanas līdzsvara stāvoklī.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Sistēmiskā toksicitāte
Pēc atkārtotu devu lietošanas pelēm, žurkām un suņiem nevēlamu iedarbību novēroja vairākos orgānos, galvenokārt nierēs, aknās, kuņģa-zarnu traktā, vairogdziedzerī, limfātiskajā/asinsrades sistēmā, endokrīnajā sistēmā, reproduktīvajā sistēmā un ādā. 26 nedēļas ilgā atkārtotu devu toksicitātes pētījumā žurkām nedaudz biežāk novēroja sirds atrioventrikulāro vārstuļu sabiezināšanos. Tam pamatā varētu būt ar vecumu saistīta fizioloģiskā procesa paātrināšanās. Šo iedarbību novēroja sistēmiskās iedarbības, kas atbilda vai bija mazāka nekā paredzamā iedarbība cilvēkam (pamatojoties uz AUC salīdzinājumu), gadījumā. Jauniem un augošiem dzīvniekiem, kā arī juvenīlām žurkām visvairāk izteiktas bija zobu un kaulu izmaiņas un nevēlama iedarbība reproduktīvajā sistēmā, un tas liecina par iespējamo risku bērniem un pusaudžiem.

Toksiska ietekme uz reproduktivitāti un attīstību
Īpaši pētījumi par fertilitāti nav veikti. Tomēr jāņem vērā, ka regorafenibs var nelabvēlīgi ietekmēt vīriešu un sieviešu reproduktivitāti, pamatojoties uz morfoloģiskajām izmaiņām sēkliniekos, olnīcās un dzemdē, ko novēroja pēc atkārtotu devu lietošanas žurkām un suņiem, nodrošinot iedarbību, kas mazāka nekā cilvēkiem paredzamā iedarbība (pamatojoties uz AUC salīdzinājumu). Novērotās izmaiņas bija tikai daļēji atgriezeniskas.

Regorafeniba ietekmi uz intrauterīno attīstību novēroja trušiem tādas iedarbības gadījumā, kas bija mazāka nekā cilvēkiem paredzamā iedarbība (pamatojoties uz AUC salīdzinājumu). Galvenā atradne bija urīnizvades sistēmas, sirds un galveno asinsvadu, un kaulu malformācijas.

Genotoksicitāte un kancerogenitāte
Standarta testos *in vitro* un *in vivo* pelēm netika konstatētas norādes par regorafeniba genotoksicitāti.

Regorafeniba kancerogenitātes pētījumi nav veikti.

Vides riska novērtējums (VRN)
Vides riska novērtējuma pētījumi ir parādījuši, ka regorafenibs var būt potenciāli noturīgs, bioakumulatīvs un toksisks apkārtējai videi un var radīt risku virszemes ūdeņiem un nogulumiežu slāņiem (skatīt 6.6.apakšpunktu).

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Tabletes kodols
Mikrokristāliskā celuloze
Nātrija kroskarmeloze
Magnija stearāts
Povidons (K-25)
Bezūdens koloidālais silīcija dioksīds

Apvalks
Sarkanais dzelzs oksīds (E172)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E172)
Lecitīns (iegūts no sojas)
Makrogols 3350
Polivinilspirts, daļēji hidrolizēts
Talks
Titāna dioksīds (E171)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc pudeles atvēršanas zāles saglabā stabilitāti 7 nedēļas. Pēc tam zāles jāizmet.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.
Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Balta, necaurspīdīga ABPE pudele, noslēgta ar PP/PP (polipropilēna) aizskrūvējamu vāciņu un iekšēju hermētisku barjeru, un molekulāru poru desikantu.

Katrā pudelē ir 28 apvalkotās tabletes.

Iepakojuma lielumi
Iepakojums ar 28 apvalkotajām tabletēm.
Iepakojums ar 84 (3 pudeles pa 28) apvalkotajām tabletēm.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Desikantu uzglabāt pudelē.

Šīs zāles var radīt risku videi (skatīt 5.3.apakšpunktu).

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Pirmās reģistrācijas datums: 2013.gada 26.augusts
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2018.gada 22.maijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
http://www.ema.europa.eu

II PIELIKUMS

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vācija

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Speciālu recepšu zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjaunotajos apstiprinātajos RPP.

Papildināts RPP jāiesniedz vienlaicīgi ar nākamo periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu (PADZ).

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJĀ KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Stivarga 40 mg apvalkotās tabletes
regorafenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg regorafeniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju un lecitīnu (iegūts no sojas), sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes
84 (3 x 28) apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Desikantu uzglabāt pudelē.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

stivarga 40 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

ETIĶETE PUDELEI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Stivarga 40 mg apvalkotās tabletes
regorafenibum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra apvalkotā tablete satur 40 mg regorafeniba.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur nātriju un lecitīnu (iegūts no sojas).
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 apvalkotās tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Iekšķīgai lietošanai
Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

Desikantu uzglabāt pudelē.

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā. Sargāt no mitruma. Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

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

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Stivarga 40 mg apvalkotās tabletes
Regorafenibum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.
- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums ir jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas šajā instrukcijā nav minētas. Skatīt 4.punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Stivarga un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Stivarga lietošanas
3. Kā lietot Stivarga
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Stivarga
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Stivarga un kādam nolūkam tās lieto

Stivarga satur aktīvo vielu regorafenibu. Tās ir zāles, ko lieto vēža ārstēšanai; tās palēnina vēža šūnu augšanu un izplatīšanos, pārtraucot asins apgādi, kas nodrošina vēža šūnu augšanu.

Stivarga lieto, lai ārstētu:
- resnās vai taisnās zarnas vēzi, kas izplatījies uz citām ķermeņa daļām, pieaugušiem pacientiem, kuri jau saņēmuši cita veida terapiju vai kurus nav iespējams ārstēt ar citām zālēm (fluorpirimidīnu saturošu ķīmijterapiju, anti-VEGF terapiju un anti-EGFR terapiju)
- kuņģa-zarnu trakta stromas audzējus (*gastrointestinal stromal tumors, GIST*), kas ir kuņģa un zarnu vēža veids, kas izplatījies uz citām ķermeņa daļām, vai nav ārstējams ar operāciju, pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar citām pretvēža zālēm (imatinibu un sunitinibu)
- aknu vēzi pieaugušiem pacientiem, kuri iepriekš ir ārstēti ar citām pretvēža zālēm (sorafenibu).

Ja Jums ir jautājumi par Stivarga darbību vai par to, kāpēc Jums ir nozīmētas šīs zāles, lūdzu, vaicājiet savam ārstam.

2. Kas Jums jāzina pirms Stivarga lietošanas

Nelietojiet Stivarga šādos gadījumos:
- ja Jums ir alerģija pret regorafenibu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Stivarga lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Īpaša piesardzība, lietojot Stivarga, nepieciešama šādos gadījumos:

- **ja Jums ir jebkādi aknu darbības traucējumi**, tai skaitā Žilbēra sindroms, kas izpaužas kā ādas un acu baltumu iedzeltena nokrāsa, tumšs urīns un apjukums un/vai dezorientācija. Ārstēšana ar Stivarga var paaugstināt aknu darbības traucējumu risku. Pirms Stivarga terapijas un tās laikā ārsts veiks asins analīzes, lai kontrolētu aknu funkciju. Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, Jūs nedrīkst ārstēt ar Stivarga, jo nav datu par Stivarga lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem;

- **ja Jums ir infekcija,** kas norit ar tādiem simptomiem kā smags drudzis, stiprs klepus ar vai bez pastiprinātu krēpu izdalīšanos, izteikti sāpošs kakls, bieža elpošana, dedzinoša sajūta/sāpes urinējot, neparasti izdalījumi no maksts vai kairinājums, apsārtums, pietūkums un/vai sāpes kādā ķermeņa daļā. Jūsu ārsts var uz laiku pārtraukt terapiju.

- **ja Jums ir vai kādreiz ir bijuši asinsreces traucējumi** un ja lietojat varfarīnu, fenprokumonu vai citas zāles, kas šķidrina asinis un novērš trombu veidošanos. Ārstēšana ar Stivarga var paaugstināt asiņošanas risku. Pirms Stivarga terapijas uzsākšanas ārsts var Jums veikt asins analīzes. Stivarga var izraisīt smagu asiņošanu gremošanas sistēmā, piemēram, kuņģī, rīklē, taisnajā zarnā vai zarnās, vai plaušās, nierēs, mutē, makstī un/vai galvas smadzenēs. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir šādi simptomi: asins piejaukums izkārnījumiem vai melni izkārnījumi, asinis urīnā, sāpes vēderā, klepus/asins atvemšana;

- **ja Jums rodas smagas kuņģa un zarnu trakta traucējumi** (perforācija vai fistula kuņģa-zarnu traktā), Jūsu ārstam jāizlemj pārtraukt ārstēšanu ar Stivarga. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas šādi simptomi: stipras sāpes vēderā vai sāpes vēderā, kas nepāriet, asins atvemšana, sarkani vai melni izkārnījumi;

- **ja Jums parādās sāpes krūtīs vai jebkādi sirdsdarbības traucējumi.** Pirms Stivarga terapijas uzsākšanas un tās laikā ārsts pārbaudīs sirds funkciju. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums ir šādi simptomi, jo tie var būt sirdslēkmes vai samazinātas asins plūsmas uz sirdi pazīmes: diskomforts vai sāpes krūtīs, kas var izplatīties ārpus Jūsu krūšu zonas uz pleciem, rokām, muguru, kaklu, zobiem, žokli vai kuņģi un var parādīties un izzust; elpas trūkums; pēkšņa nosvīšana un auksta, mitra āda, reibonis vai ģībšanas sajūta;

- **ja Jums parādās smagas un ilgstošas galvassāpes, redzes traucējumi, epileptiskas lēkmes vai psihiskā stāvokļa izmaiņas** (piemēram, apjukums, atmiņas zudums vai orientācijas zudums), nekavējoties sazinieties ar savu ārstu;

- **ja Jums ir augsts asinsspiediens**. Stivarga var paaugstināt Jūsu asinsspiedienu. Jūsu ārsts pirms terapijas uzsākšanas un tās laikā uzraudzīs Jūsu asinsspiedienu, un viņš var nozīmēt Jums zāles augsta asinsspiediena ārstēšanai;

- **ja Jums ir vai ir bijusi aneirisma** (asinsvadu sieniņas paplašināšanās vai pavājināšanās) **vai plīsums asinsvada sieniņā;**

  ja Jums ir vai ir bijuši mazāko asinsvadu bojājumi (trombotiska mikroangiopātija (TMA)). Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas drudzis, nogurums, nespēks, zilumi, asiņošana, pietūkums, apjukums, redzes zudums un krampji;

- **ja Jums nesen veikta vai drīz ieplānota ķirurģiska operācija**. Stivarga var ietekmēt Jūsu brūces dzīšanu, un ārstēšanu var būt nepieciešams pārtraukt, līdz brūce sadzīst;

- **ja Jums rodas ādas bojājumi**. Stivarga var izraisīt apsārtumu, sāpes, pietūkumu vai pūšļus uz plaukstām vai kāju pēdām. Ja novērojat jebkādas no šīm izmaiņām, noteikti sazinieties ar ārstu. Lai atvieglotu simptomus, ārsts var ieteikt lietot krēmus un/vai izmantot kurpju polsterējumus un cimdus. Ja Jums rodas šī blakusparādība, ārsts var mainīt devu vai pārtraukt ārstēšanu līdz brīdim, kad Jūsu stāvoklis uzlabojas.

Ja kāds no šiem stāvokļiem attiecas uz Jums, pastāstiet par to ārstam pirms Stivarga lietošanas. Jums varētu būt nepieciešama ārstēšana vai var veikt papildu analīzes (skatīt arī 4. punktu „Iespējamās blakusparādības").

Bērni un pusaudži
Stivarga lietošana nav piemērota bērniem un pusaudžiem resnās vai taisnās zarnas vēža gadījumā, kad tas ir izplatījies uz citām ķermeņa daļām.
Stivarga drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem kuņģa-zarnu trakta stromas audzēju (*GIST*) indikācijai, nav pierādīta. Dati nav pieejami.
Stivarga lietošana nav piemērota bērniem un pusaudžiem aknu vēža ārstēšanā.

Citas zāles un Stivarga

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, vai pat bezrecepšu zālēm, piemēram, vitamīniem, uztura bagātinātājiem vai augu izcelsmes zālēm. Dažas zāles var ietekmēt Stivarga iedarbību vai Stivarga var ietekmēt citu zāļu iedarbību un izraisīt nopietnas blakusparādības. Īpaši pastāstiet ārstam, ja lietojat kādas no šajā sarakstā minētajām zālēm vai kādas citas zāles:
- zāles sēnīšu infekciju ārstēšanai (piemēram, ketokonazolu, itrakonazolu, posakonazolu un vorikonazolu);
- dažas zāles sāpju ārstēšanai (piemēram, mefenamskābi, diflunizālu un niflumskābi);
- dažas zāles bakteriālas infekcijas ārstēšanai (piemēram, rifampicīnu, klaritromicīnu, telitromicīnu);
- zāles, kuras parasti lieto epilepsijas (lēkmju) ārstēšanai (piemēram, fenitoīnu, karbamazepīnu vai fenobarbitālu);
- metotreksātu, zāles, ko parasti lieto vēža ārstēšanai;
- rosuvastatīnu, fluvastatīnu, atorvastatīnu, zāles, ko parasti lieto paaugstināta holesterīna līmeņa ārstēšanai;
- varfarīnu vai fenprokumonu, zāles, ko parasti lieto asins šķidrināšanai;
- divšķautņu asinszāli (zāles, kuras var iegādāties arī bez receptes), augu izcelsmes līdzekli depresijas ārstēšanai.

Pirms jebkuru zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Stivarga lietošana kopā ar uzturu
Stivarga lietošanas laikā izvairieties lietot greipfrūtu sulu. Tā var ietekmēt veidu, kādā Stivarga darbojas.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte
Pastāstiet ārstam, ja domājat, ka Jums ir grūtniecība, ja Jums varētu būt grūtniecība vai ja plānojat grūtniecību, jo Stivarga nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien tas nav absolūti nepieciešams. Ārsts pārrunās ar Jums iespējamos Stivarga lietošanas riskus grūtniecības laikā.

Izvairieties no grūtniecības Stivarga lietošanas laikā, jo šīs zāles var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam.

Gan sievietēm reproduktīvā vecumā, gan vīriešiem ārstēšanas laikā un vismaz astoņas nedēļas pēc ārstēšanas beigām jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Stivarga terapijas laikā Jūs nedrīkstat barot bērnu ar krūti, jo šīs zāles var traucēt bērna augšanu un attīstību. **Pastāstiet ārstam, ja barojat bērnu ar krūti vai plānojat barot bērnu ar krūti.**

Stivarga var samazināt fertilitāti gan vīriešiem, gan sievietēm. Pirms Stivarga lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana
Nav zināms, vai Stivarga ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Nevadiet transportlīdzekļus un nelietojiet instrumentus vai mehānismus, ja novērojat ar ārstēšanu saistītus simptomus, kas ietekmē Jūsu spēju koncentrēties un reaģēt.

Svarīga informācija par kādu no Stivarga sastāvdaļām
Šīs zāles satur 56,06 mg nātrija (galvenā ēdiena gatavošanas/galda sāls sastāvdaļa) katrā dienas devā (4 tabletes). Tas atbilst 3 % no rekomendētās maksimāli uzņemamās nātrija dienas devas pieaugušajiem.

Šīs zāles satur 1,68 mg **lecitīna** (iegūts no sojas) katrā dienas devā (4 tabletes).

3. Kā lietot Stivarga

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Ieteicamā dienas deva pieaugušajiem ir 4 Stivarga 40 mg tabletes (160 mg regorafeniba). Ārsts var mainīt zāļu devu. Lietojiet Stivarga devu, ko Jums izrakstījis ārsts.
Ārsts parasti noteiks lietot Stivarga 3 nedēļas un pēc tam 1 nedēļu pārtraukt ārstēšanu. Tas ir 1 ārstēšanas cikls.

Lietojiet Stivarga katru dienu vienā un tajā pašā laikā pēc vieglas (ar zemu tauku saturu) maltītes. Norijiet tabletes veselas, uzdzerot ūdeni, pēc vieglas maltītes, kas satur mazāk nekā 30% tauku. Vieglas maltītes (ar zemu tauku saturu) piemērs varētu būt 1 porcija graudaugu (apmēram 30 g), 1 glāze vājpiena, 1 grauzdiņa šķēle ar ievārījumu, 1 glāze ābolu sulas un 1 tase kafijas vai tējas (520 kalorijas, 2 g tauku). Jūs nedrīkstat lietot Stivarga kopā ar greipfrūtu sulu (skatīt arī punktu „Stivarga lietošana kopā ar uzturu”).

Vemšanas gadījumā pēc regorafeniba lietošanas Jūs nedrīkstat lietot papildu tabletes un Jums jāinformē savs ārsts.

Ja nepieciešams, ārsts var samazināt Jūsu devu, pārtraukt vai pilnībā izbeigt ārstēšanu. Stivarga lietošanu turpina, līdz pastāv ieguvumi no terapijas un neparādās izteiktas blakusparādības.

Ja Jums ir viegli aknu darbības traucējumi, devu pielāgošana nav nepieciešama. Ja Jums ir viegli vai vidēji smagi aknu darbības traucējumi Stivarga terapijas laikā, ārstam Jūs rūpīgi jāuzrauga. Ja Jums ir smagi aknu darbības traucējumi, Jūs nedrīkst ārstēt ar Stivarga, jo nav datu par Stivarga lietošanu pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem.

Ja Jums ir viegli, vidēji smagi vai smagi nieru darbības traucējumi, devu pielāgošana nav nepieciešama.

Ja esat lietojis Stivarga vairāk nekā noteikts
Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja esat lietojis lielāku devu nekā nozīmēts. Jums var būt nepieciešama medicīniska palīdzība, un ārsts var likt Jums pārtraukt Stivarga lietošanu.

Lietojot pārāk lielu Stivarga devu, palielinās dažu blakusparādību iespējamība un smagums, īpaši:
- ādas reakcijas (izsitumi, pūšļi, apsārtums, sāpes, pietūkums, nieze vai ādas lobīšanās);
- balss izmaiņas vai aizsmakums (*disfonija*);
- bieža vai šķidra vēdera izeja (*caureja*);
- sāpīgums mutē (*gļotādu iekaisums*);
- sausums mutē;
- samazināta ēstgriba;
- paaugstināts asinsspiediens (*hipertensija*);
- izteikts nogurums (*nogurums*).

Ja esat aizmirsis lietot Stivarga
Ja esat aizmirsis lietot devu, izdariet to tiklīdz atceraties tajā pašā dienā. Nelietojiet divas Stivarga devas vienā un tajā pašā dienā, lai aizvietotu iepriekšējā dienā aizmirsto devu. Pastāstiet ārstam par jebkuru aizmirsto devu.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Šīs zāles var ietekmēt arī dažu asins analīžu rezultātus.

Visnopietnākās blakusparādības, kuras ir beigušās arī letāli pacientiem:
- smagi aknu darbības traucējumi (tai skaitā aknu mazspēja), asiņošana, perforācija kuņģa-zarnu traktā un infekcija.

Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja Jums ir kādi no turpmāk minētajiem simptomiem.

Aknu darbības traucējumi
Ārstēšana ar Stivarga var paaugstināt smagu aknu darbības traucējumu risku. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas šādi simptomi:
- ādas un acu baltumu iedzeltena nokrāsa,
- tumšs urīns,
- apjukums un/vai dezorientācija.

Tās var būt smaga aknu bojājuma pazīmes.

Asiņošana
Stivarga var izraisīt smagu asiņošanu gremošanas sistēmā, piemēram, kuņģī, rīklē, taisnajā zarnā vai zarnās, vai plaušās, nierēs, mutē, makstī un/vai galvas smadzenēs. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas šādi simptomi:
- asins piejaukums izkārnījumiem vai melni izkārnījumi,
- asinis urīnā,
- sāpes vēderā,
- asins atklepošana/atvemšana.

Tās var būt asiņošanas pazīmes.

Nopietni kuņģa un zarnu trakta bojājumi (kuņģa-zarnu trakta perforācija vai fistula):
Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas šādi simptomi:
- stipras sāpes kuņģī (vēderā) vai sāpes kuņģī, kas nepāriet,
- asins atvemšana,
- sarkani vai melni izkārnījumi.

Tās var būt nopietna kuņģa vai zarnu bojājuma pazīmes.

Infekcija:
Ārstēšana ar Stivarga var veicināt augstāku infekcijas risku, īpaši urīnceļos, degunā, rīklē un plaušās. Ārstēšana ar Stivarga var veicināt arī augstāku sēnīšu infekcijas risku gļotādā, ādā un ķermenī. Nekavējoties meklējiet medicīnisko palīdzību, ja Jums rodas šādi simptomi:
- stiprs drudzis,
- stiprs klepus ar vai bez pastiprinātu krēpu izdalīšanos,
- izteikti sāpošs kakls,
- elpas trūkums,
- dedzinoša sajūta/sāpes urinējot,
- neparasti izdalījumi no maksts vai kairinājums,
- apsārtums, pietūkums un/vai sāpes kādā ķermeņa daļā.

Tās var būt infekcijas pazīmes.

Citas Stivarga lietošanas blakusparādības uzskaitītas atbilstoši to biežumam ir šādas.

Ļoti biežas blakusparādības (var novērot vairāk nekā 1 lietotājam no 10):

- trombocītu skaita samazināšanās asinīs, kurai raksturīgi tādi simptomi kā viegla zilumu veidošanās vai asiņošana (*trombocitopēnija*),
- sarkano asins šūnu skaita samazināšanās (*anēmija*),
- samazināta ēstgriba un uztura uzņemšana,
- augsts asinsspiediens (hipertensija),
- balss izmaiņas vai aizsmakums (disfonija),
- bieža vai šķidra vēdera izeja (*caureja*),
- sāpes mutē vai sausums mutē, sāpīga mēle, čūlas mutē (*stomatīts un/vai gļotādu iekaisums*),
- slikta pašsajūta (*slikta dūša),*
- vemšana,
- augsts bilirubīna – vielas, ko veido aknas, līmenis asinīs (*hiperbilirubinēmija*),
- enzīmu, kas veidojas aknās, izmaiņas, kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem (*transamināžu līmeņa paaugstināšanās*),
- plaukstu vai pēdu apakšējo virsmu apsārtums, sāpes, pūšļi un pietūkums (*plaukstu-pēdu ādas reakcija*),
- izsitumi,
- vājums, spēku un enerģijas izsīkums, izteikts nogurums un neparasta miegainība (*astēnija/nogurums*),
- sāpes (tai skaitā sāpes vēderā un muguras sāpes),
- aizcietējums,
- drudzis,
- svara zudums.

Biežas blakusparādības (var novērot līdz 1 lietotājam no 10):

- leikocītu skaita samazināšanās (*leikopēnija*);
- vairogdziedzera samazināta aktivitāte (*hipotireoze*);
- zems kālija, fosfāta, kalcija, nātrija vai magnija līmenis asinīs (*hipokaliēmija, hipofosfatēmija, hipokalciēmija, hipernatrēmija un hipomagniēmija*);
- augsts urīnskābes līmenis asinīs (*hiperurikēmija*);
- ķermeņa šķidruma zaudēšana (*dehidratācija*);
- galvassāpes;
- drebēšana (*trīce*);
- nervu sistēmas darbības traucējumi, kas var izraisīt jutības izmaiņas, piemēram, nejutīgumu, tirpšanu, vājumu vai sāpes (*perifēriska neiropātija*);

- garšas sajūtas traucējumi;
- sausa mute;
- dedzināšana aiz krūšu kaula (*gastroezofageāls reflukss*);
- infekcija vai kairinājums kuņģī vai zarnās (*gastroenterīts*);
- matu izkrišana (*alopēcija*),
- sausa āda;
- izsitumi ar ādas slāņošanos vai lobīšanos (*eksfoliatīvi izsitumi*);
- pēkšņaa, piespiedu muskuļu saraušanās (muskuļu spazmi);
- olbaltumvielas urīnā (*proteīnūrija*);
- noteiktu gremošanā iesaistītu enzīmu līmeņa paaugstināšanās (*amilāzes un lipāzes līmeņa paaugstināšanās*);
- izmainīta asins recēšana (*Starptautiskā standartizētā koeficienta novirze no normas*).

Retākas blakusparādības (var novērot līdz 1 lietotājam no 100):

- alerģiskas reakcijas pazīmes/simptomi, kas var ietvert plašus smagus izsitumus, sliktu pašsajūtu, drudzi, elpas trūkumu, dzelti, izmaiņas aknu sintezēto ķīmisko vielu izdalē (*hipersensitivitātes reakcijas*);
- sirdslēkme, sāpes krūtīs (*miokarda infarkts un miokarda išēmija*);
- ļoti izteikti paaugstināts asinsspiediens, kas izraisa galvassāpes, apjukumu, redzes traucējumus, vemšanu un krampji (hipertensīvā krīze);
- aizkuņģa dziedzera iekaisums, kam raksturīgas sāpes vēdera rajonā, slikta dūša, vemšana un drudzis (pankreatīts);
- nagu bojājumi (izmaiņas, piemēram, rievu veidošanās un/vai šķelšanās);
- liels skaits ādas izsitumu (*erythema multiforme*).

Retas blakusparādības (var novērot līdz 1 lietotājam no 1 000):

- asins recekļi mazajos asinsvados (*trombotiska mikroangiopātija*);
- noteikta veida ādas vēži (*keratoakantoma/ādas plakanšūnu vēzis*);
- galvassāpes, apjukums, krampji un redzes zudums ar vai bez augsta asinsspiediena *(atgriezeniskās mugurējās encefalopātijas sindroms (APLS))*,
- nopietnas ādas un/vai gļotādas reakcijas, kas var ietvert sāpīgus pūšļus un drudzi, tai skaitā plašu ādas lobīšanos (*Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermas nekrolīze*).

Nav zināmi (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- asinsvadu sieniņas paplašināšanās un pavājināšanās vai plīsums asinsvada sieniņā (*aneirismas un artēriju disekcijas*).

Ziņošana par blakusparādībām
Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Stivarga

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un pudeles marķējuma pēc "EXP". Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no mitruma.

Uzglabāt cieši noslēgtā pudelē.

Pēc pudeles atvēršanas zāles jāizmet pēc 7 nedēļām.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Stivarga satur

- **Aktīvā** viela ir regorafenibs. Katra apvalkotā tablete satur 40 mg regorafeniba.
- **Citas** sastāvdaļas ir: mikrokristāliskā celuloze, nātrija kroskarmeloze, magnija stearāts, povidons (K-25) un bezūdens koloidālais silīcija dioksīds, sarkanais dzelzs oksīds (E172), dzeltenais dzelzs oksīds (E172), lecitīns (iegūts no sojas), makrogols 3350, polivinilspirts (daļēji hidrolizēts), talks un titāna dioksīds (E171) (skatīt arī punktu "Svarīga informācija par kādu no Stivarga sastāvdaļām").

Stivarga ārējais izskats un iepakojums
Stivarga 40 mg tabletes ir gaiši rozā, ovālas formas tabletes ar uzrakstu „BAYER" vienā pusē un „40" - otrā pusē.

Katra pudele satur 28 apvalkotās tabletes.

Stivarga 40 mg tabletes ir pieejamas iepakojumā, kas satur vienu pudeli vai trīs pudeles.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

Desikantu uzglabāt pudelē. Desikants ir mitrumu absorbējošs materiāls, kas iepildīts mazā tvertnē, lai pasargātu tabletes no mitruma.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks
Bayer AG
51368 Leverkusen
Vācija

Ražotājs
Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti
Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē http://www.ema.europa.eu