

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Stivarga 40 mg filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg regorafenibu.

Pomocné látky so známym účinkom

Jedna denná dávka 160 mg obsahuje 2,438 mmol (čo zodpovedá 56,06 mg) sodíka (pozri časť 4.4).

Jedna denná dávka 160 mg obsahuje 1,68 mg lecitínu (sójového) (pozri časť 4.4).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Svetloružové filmom obalené tablety oválneho tvaru s dĺžkou 16 mm a šírkou 7 mm s označením „BAYER“ na jednej strane a „40“ na druhej strane.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Stivarga je indikovaná, ako monoterapia, na liečbu dospelých pacientov s:

- metastázujúcim kolorektálnym karcinómom (CRC), ktorí boli v minulosti liečení, alebo ktorí nie sú vhodní na liečbu dostupnými typmi liečby. Tieto typy liečby zahŕňajú chemoterapiu na báze fluórpyrimidínu, anti-VEGF liečbu a anti-EGFR liečbu (pozri časť 5.1).
- chirurgicky neodstrániteľnými alebo metastázujúcimi gastrointestinálnymi stromálnymi nádormi (GIST), u ktorých došlo k progresii ochorenia počas predchádzajúcej liečby imatinibom a sunitinibom, alebo túto liečbu netolerovali.
- hepatocelulárnym karcinómom (HCC), ktorí boli predtým liečení sorafenibom.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Stivargu má predpisovať len lekár so skúsenosťami s podávaním protinádorovej liečby.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 160 mg regorafenibu (4 tablety po 40 mg), užíva sa raz denne počas 3 týždňov, po ktorých nasleduje 1 týždeň bez liečby. Toto 4-týždňové obdobie sa považuje za liečebný cyklus.

Ak sa vynechá dávka, má sa užiť v ten istý deň, hneď, ako si na to pacient spomenie. Pacient nesmie užiť dve dávky počas toho istého dňa, aby nahradil vynechanú dávku. Ak dôjde po podaní regorafenibu ku vracaniu, pacient nemá užiť ďalšie tablety.

Liečba má pokračovať tak dlho, kým sa pozoruje prínos pre pacienta alebo pokiaľ sa nevyskytnú neprijateľné toxické účinky (pozri časť 4.4).

Pacienti s výkonnostným stavom (PS) 2 alebo vyšším boli vylúčení z klinických skúšaní. K dispozícii je len obmedzené množstvo údajov u pacientov s PS ≥ 2 .

Úpravy dávky

Pri zohľadnení individuálnej miery bezpečnosti a znášanlivosti liečby môže byť potrebné prerušiť podávanie liečby a/alebo znížiť dávky. Úprava dávky sa má vykonávať v krokoch po 40 mg (jedna tableta). Najnižšia odporúčaná denná dávka je 80 mg. Maximálna denná dávka je 160 mg.

Odporúčané úpravy dávky a opatrenia v prípade výskytu kožnej reakcie ruka-noha (HFSR (hand-foot skin reaction)/syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie) pozri Tabuľka 1.

Tabuľka 1: Odporúčané úpravy dávky lieku a opatrenia pri HFSR

Stupeň kožnej toxicity	Výskyt	Odporúčaná úprava dávky a opatrenia
Stupeň 1	Akýkoľvek	Okamžite začnite s podpornými opatreniami na zmiernenie symptómov bez úpravy dávky lieku
Stupeň 2	1. výskyt	Znížte dávku o 40 mg (jedna tableta) a okamžite začnite s podpornými opatreniami. Ak napriek zníženiu dávky nedôjde k zlepšeniu, prerušte liečbu na minimálne 7 dní, kým sa toxicita neupraví na stupeň 0-1. Opätovné zvýšenie dávky je možné po predchádzajúcom zvážení ošetrojúcim lekárom.
	Bez zlepšenia do 7 dní alebo 2. výskyt	Prerušte liečbu dovtedy, kým sa toxicita neupraví na stupeň 0-1. Pri opätovnom začatí liečby znížte dávku o 40 mg (jedna tableta). Opätovné zvýšenie dávky je možné po predchádzajúcom zvážení ošetrojúcim lekárom.
	3. výskyt	Prerušte liečbu dovtedy, kým sa toxicita neupraví na stupeň 0-1. Pri opätovnom začatí liečby znížte dávku o 40 mg (jedna tableta). Opätovné zvýšenie dávky je možné po predchádzajúcom zvážení ošetrojúcim lekárom.
	4. výskyt	Natrvalo ukončíte liečbu Stivargou.
Stupeň 3	1. výskyt	Okamžite začnite s podpornými opatreniami. Prerušte liečbu minimálne na 7 dní, až kým sa toxicita neupraví na stupeň 0-1. Pri opätovnom začatí liečby znížte dávku o 40 mg (jedna tableta). Opätovné zvýšenie dávky je možné po predchádzajúcom zvážení ošetrojúcim lekárom.
	2. výskyt	Okamžite začnite s podpornými opatreniami. Prerušte liečbu minimálne na 7 dní, až kým sa toxicita neupraví na stupeň 0-1. Pri opätovnom začatí liečby znížte dávku o 40 mg (jedna tableta).
	3. výskyt	Natrvalo ukončíte liečbu Stivargou.

Odporúčané opatrenia a úpravy dávky v prípade zhoršenia funkčných pečeňových testov pri liečbe Stivargou pozri Tabuľku 2 (pozri tiež časť 4.4).

Tabuľka 2: Odporúčané opatrenia a úpravy dávky v prípade abnormalít funkčných pečeňových testov v súvislosti s užívaním lieku

Pozorované zvýšenia ALT a/alebo AST	Výskyt	Odporúčané opatrenia a úpravy dávky
≤5-násobok hornej hranice normy (upper limit of normal, ULN) (maximálne stupeň 2)	Akýkoľvek	Pokračujte v liečbe Stivargou. Sledujte hodnoty pečeňových testov v týždenných intervaloch, až kým sa hladiny transamináz nevrátia na <3-násobok ULN (stupeň 1) alebo na východiskové hodnoty.
>5-násobok ULN až ≤20-násobok ULN (Stupeň 3)	1. výskyt	Prerušte liečbu Stivargou. Sledujte hodnoty pečeňových testov v týždenných intervaloch, až kým sa nevrátia na <3-násobok ULN alebo na východiskové hodnoty. Opätovné začatie liečby: Ak možný prínos prevažuje nad rizikom poškodenia pečene, opätovne začnite liečbu Stivargou, znížte dávku o 40 mg (jedna tableta) a sledujte hodnoty pečeňových testov v týždenných intervaloch počas minimálne 4 týždňov.
	Opätovný výskyt	Natrvalo ukončíte liečbu Stivargou.
>20-násobok ULN (Stupeň 4)	Akýkoľvek	Natrvalo ukončíte liečbu Stivargou.
>3-násobok ULN (Stupeň 2 alebo vyšší) so súčasnou hladinou bilirubínu >2-násobok ULN	Akýkoľvek	Natrvalo ukončíte liečbu Stivargou. Sledujte hodnoty pečeňových testov v týždenných intervaloch, až kým sa funkcia pečene neobnoví alebo nevráti na východiskové hodnoty. <u>Výnimka:</u> pacientov s Gilbertovým syndrómom, u ktorých sa vyskytnú zvýšené hladiny transamináz, je potrebné liečiť podľa vyššie uvedených odporúčaní pri konkrétnom pozorovanom zvýšení ALT a/alebo AST.

Porucha funkcie pečene

Regorafenib sa eliminuje najmä pečeňovou cestou.

V klinických skúšaní sa medzi pacientmi s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) a normálnou funkciou pečene nepozorovali žiadne významné rozdiely v expozícii, bezpečnosti alebo účinnosti liečby. U pacientov s miernou poruchou funkcie pečene sa nevyžaduje žiadna úprava dávky. Keďže u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) sú k dispozícii len obmedzené údaje, nedá sa odporučiť vhodná dávka. U týchto pacientov sa odporúča dôkladné sledovanie celkovej bezpečnosti liečby (pozri tiež časti 4.4 a 5.2).

Stivarga sa neodporúča na použitie u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), keďže u tejto populácie Stivarga skúmaná nebola.

Porucha funkcie obličiek

Dostupné klinické údaje naznačujú, že u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek je expozícia regorafenibu a jeho metabolitom M-2 a M-5 podobná. U pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri tiež časť 5.2).

Starší ľudia

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v expozícii, bezpečnosti alebo účinnosti liečby medzi staršími pacientmi (vo veku 65 rokov a staršími) a mladšími pacientmi (pozri tiež časť 5.2).

Pohlavie

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v expozícii, bezpečnosti alebo účinnosti liečby medzi mužmi a ženami. V súvislosti s pohlavím pacienta sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri tiež časť 5.2).

Etnické rozdiely

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne významné rozdiely v expozícii alebo účinnosti liečby medzi pacientmi rôznych etnických skupín. V porovnaní s belochmi sa u ázijských (najmä japonských) pacientov liečených Stivargou pozoroval vyšší výskyt kožnej reakcie ruka-noha (HFSR (Hand-Foot Skin Reaction)/syndrómu palmárno-plantárnej erytrodyzestézie), závažných abnormálnych výsledkov funkčných pečeňových testov a pečeňovej dysfunkcie. Ázijskí pacienti liečení Stivargou v klinických štúdiách pochádzali hlavne z výhodnej Ázie (približne 90 %). K dispozícii sú len obmedzené údaje s regorafenibom u populácie pacientov čiernej rasy. V súvislosti s etnickou príslušnosťou sa nevyžaduje žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

Pediatrická populácia

Neexistuje žiadne relevantné použitie Stivargy u pediatrickej populácie v indikáciách metastatického kolorektálneho karcinómu, stromálneho tumoru gastrointestinálneho traktu a hepatocelulárneho karcinómu.

Bezpečnosť a účinnosť Stivargy u detí a dospievajúcich (vo veku do 18 rokov) neboli stanovené (pozri časť 5.1).

Spôsob podávania

Stivarga je určená na perorálne použitie.

Stivarga sa má užívať každý deň v rovnakom čase. Tablety sa majú prehĺtať celé, majú sa zapíť vodou po ľahkom jedle, ktoré obsahuje menej ako 30 % tuku. Príkladom ľahkého (nízkotučného) jedla môže byť 1 porcia cereálií (približne 30 g), 1 pohár odstredeného mlieka, 1 ks toastu s marmeládou, 1 pohár jablkového džúsu a 1 šálka kávy alebo čaju (520 kalórií, 2 g tuku).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Účinky na pečeň

U pacientov liečených Stivargou sa často pozorovali abnormálne výsledky funkčných pečeňových testov (alanínaminotransferázy (ALT), aspartátaminotransferázy (AST) a bilirubínu). Pri malom počte pacientov boli hlásené závažné zmeny hladín funkčných pečeňových testov (stupňa 3 až 4) a dysfunkcia pečene s klinickými prejavmi (vrátane zlyhania pečene a fatálnych následkov) (pozri časť 4.8).

V porovnaní s belochmi sa u ázijských (najmä japonských) pacientov liečených Stivargou v klinických skúšaniach pozoroval vyšší výskyt závažných abnormálnych výsledkov funkčných pečeňových testov a pečeňovej dysfunkcie (pozri časť 4.2).

Pred začiatkom liečby Stivargou sa odporúča vyšetriť hladiny funkčných pečeňových testov (ALT, AST a bilirubín) a pozorne ich sledovať počas prvých 2 mesiacov liečby (aspoň raz za dva týždne). Potom sa má pokračovať v pravidelnom sledovaní minimálne raz mesačne a podľa klinických prejavov.

Regorafenib je inhibítor uridín difosfát glukuronosyltransferázy (UDPGT- 1A1) (pozri časť 4.5). U pacientov s Gilbertovým syndrómom sa môže objaviť mierna nepriama (nekonjugovaná) hyperbilirubinémia.

U pacientov, u ktorých sa v súvislosti s liečbou Stivargou pozorovalo zhoršenie výsledkov funkčných pečeňových testov (t.j. v prípade, že neexistuje žiadna alternatívna príčina, ako je posthepatálna

cholestáza alebo progresia ochorenia), sa má upraviť dávka a dodržať odporúčania v Tabuľke 2 (pozri časť 4.2).

Regorafenib sa eliminuje najmä pečeňovou cestou.

U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sa odporúča dôkladné monitorovanie celkovej bezpečnosti (pozri tiež časti 4.2 a 5.2). Stivarga sa neodporúča u pacientov s ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda C), pretože sa u tejto populácie Stivarga neskúmala a môže byť zvýšená expozícia týchto pacientov.

Infekcie

Pri liečbe Stivargou sa pozoroval zvýšený výskyt infekcií, z ktorých niektoré boli smrteľné (pozri časť 4.8).

V prípade zhoršenia infekcií sa má zvážiť prerušenie liečby Stivargou.

Krvácanie

Pri liečbe Stivargou sa pozoroval zvýšený výskyt krvácania, vrátane fatálnych príhod (pozri časť 4.8). Krvný obraz a koagulačné parametre sa majú sledovať u pacientov s predispozíciou na vznik krvácania a u tých pacientov, ktorí sa liečia antikoagulantami (napr. warfarínom a fenprokumónom) alebo inými liekmi zvyšujúcimi riziko vzniku krvácania. Pred začiatkom liečby Stivargou sa má u pacientov s cirhózou pečene, v rámci štandardnej starostlivosti, vykonať skrining a následná liečba varixov pažeráka. V prípade ťažkého krvácania, ktoré si vyžaduje urgentný zásah lekára, sa má zvážiť trvalé vysadenie Stivargy.

Perforácia a fistula gastrointestinálneho traktu

U pacientov liečených Stivargou sa zaznamenala perforácia (vrátane prípadov končiacich smrťou) a fistuly gastrointestinálneho traktu (pozri časť 4.8). Tieto udalosti sú tiež známe ako s ochorením súvisiace komplikácie u pacientov s intraabdominálnymi zhubnými nádormi. U pacientov, u ktorých sa vyvinie perforácia alebo fistula gastrointestinálneho traktu, sa odporúča vysadenie Stivargy.

Ischémia a infarkt myokardu

Pri liečbe Stivargou sa pozoroval zvýšený výskyt ischémie a infarktu myokardu (pozri časť 4.8). Pacienti s nestabilnou anginou pectoris alebo s nástupom novej anginy pectoris (do 3 mesiacov od začiatku liečby Stivargou), s nedávnym infarktom myokardu (v priebehu 6 mesiacov od začiatku liečby Stivargou) a tí, ktorí mali srdcové zlyhanie NYHA triedy II alebo vyššie, boli vylúčení z klinických štúdií.

U pacientov s ischemickou chorobou srdca v anamnéze sa majú sledovať klinické prejavy a príznaky ischémie myokardu. U pacientov, u ktorých sa vyvinie ischémia srdca a/alebo infarkt myokardu, sa odporúča liečbu Stivargou prerušiť, až kým sa stav pacienta neupraví. Opätovné začatie liečby Stivargou sa má urobiť až po starostlivom zvážení možných prínosov liečby voči rizikám, individuálne u každého pacienta. V prípade, že neexistuje vhodné riešenie, Stivarga sa má natrvalo vysadiť.

Hyperamonemická encefalopatia

Pri liečbe regorafenibom bola pozorovaná hyperamonemická encefalopatia vrátane smrteľných prípadov (pozri časť 4.8). U pacientov s nevysvetlenou letargiou alebo zmenami duševného stavu sa majú merať hladiny amoniaku a má sa začať vhodná klinická liečba. Ak sa potvrdí hyperamonemická encefalopatia, má sa zvážiť trvalé prerušenie liečby regorafenibom.

Syndróm reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS)

V súvislosti s liečbou Stivargou sa zaznamenali prípady syndrómu reverzibilnej posteriórnej leukoencefalopatie (RPLS) (pozri časť 4.8). Prejavy a príznaky RPLS zahŕňajú záchvaty, bolesť hlavy, psychické zmeny, poruchy zraku alebo kortikálnu slepotu s hypertenziou alebo bez nej. Na potvrdenie diagnózy RPLS je nutné vyšetrenie mozgu pomocou zobrazovacích metód. U pacientov s rozvinutým RPLS sa popri vysadení Stivargy odporúča kontrola hypertenzie a podporná medicínska liečba ostatných príznakov.

Arteriálna hypertenzia

Pri liečbe Stivargou sa zaznamenal zvýšený výskyt arteriálnej hypertenzie (pozri časť 4.8). Preto sa pred začatím liečby Stivargou odporúča kontrola krvného tlaku. Sledovanie krvného tlaku a liečba hypertenzie sa odporúča podľa štandardov lekárskej praxe. V prípade výskytu závažnej alebo pretrvávajúcej hypertenzie napriek adekvátnej medicínskej liečbe sa odporúča zvážiť dočasné vysadenie liečby a/alebo zníženie dávky (pozri časť 4.2). V prípade hypertenznej krízy sa má liečba Stivargou ukončiť.

Aneuryzmy a arteriálne disekcie

Používanie inhibítorov dráhy vaskulárneho endotelového rastového faktora (vascular endothelial growth factor, VEGF) u pacientov s hypertenziou alebo bez hypertenzie môže podporovať tvorbu aneuryziem a/alebo arteriálnych disekcií. Pred začatím liečby Stivargou je potrebné toto riziko dôkladne zvážiť u pacientov s rizikovými faktormi, ako je hypertenzia alebo aneuryzma v anamnéze.

Trombotická mikroangiopatia (TMA)

Užívanie regorafenibu sa spája s trombotickou mikroangiopatiou (TMA), vrátane trombotickej trombocytopenickej purpury (TTP) (pozri časť 4.8). Diagnóza TMA sa má zvážiť u pacientov s hemolytickou anémiou, trombocytopéniou, únavou, kolísavými neurologickými prejavmi, poruchou funkcie obličiek a horúčkou. Liečba regorafenibom sa má u pacientov, u ktorých sa rozvinie TMA, ukončiť, pričom je potrebná rýchla liečba. Po ukončení liečby bol pozorovaný ústup prejavov TMA.

Komplikácie hojenia rán

Keďže lieky s antiangiogénnymi vlastnosťami môžu spomaliť alebo ovplyvňovať hojenie rán, u pacientov podstupujúcich veľké chirurgické výkony sa z preventívnych dôvodov odporúča dočasné vysadenie Stivargy. Rozhodnutie o pokračovaní liečby Stivargou po rozsiahлом chirurgickom výkone sa má zakladať na klinickom posúdení adekvátneho hojenia rán.

Kožná toxicita

Kožná reakcia ruka-noha (HFSR (hand-foot skin reaction)/ syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie) a vyrážka predstavujú najčastejšie pozorované kožné nežiaduce reakcie pri liečbe Stivargou (pozri časť 4.8). V porovnaní s belochmi sa u ázijských (najmä japonských) pacientov liečených Stivargou v klinických skúšaniach pozoroval vyšší výskyt HFSR (pozri časť 4.2). Opatrenia na predchádzanie vzniku HFSR zahŕňajú kontrolu mozoľov a používanie vložiek do topánok a rukavíc, aby sa zabránilo tlaku na chodidlá a dlane. Liečba HFSR môže zahŕňať použitie keratolytických krémov (napr. krémy s obsahom močoviny, kyseliny salicylovej alebo kyseliny alfa-hydroxylovej, ktoré sa aplikujú v malom množstve len na postihnuté miesta) a hydratačných krémov (ktoré sa aplikujú vo veľkej miere) na zmiernenie príznakov. Pri závažných či pretrvávajúcich prípadoch sa má zvážiť zníženie dávky a/alebo dočasné, či trvalé vysadenie Stivargy (pozri časť 4.2).

Abnormality biochemických a metabolických laboratórnych vyšetrení

Liečba Stivargou súvisela so zvýšeným výskytom porúch hladín elektrolytov (zahŕňajúcich hypofosfatémiu, hypokalciémiu, hyponatriémiu a hypokaliémiu) a metabolických odchýlok (vrátane zvýšenej hladiny hormónu stimulujúceho štítnu žľazu, zvýšenej hladiny lipázy a amylázy). Uvedené laboratórne abnormality sú vo všeobecnosti mierneho až stredného stupňa závažnosti, nie sú spojené s klinickými prejavmi a zvyčajne si nevyžadujú prerušenia liečby alebo zníženie dávky. Počas liečby Stivargou sa odporúča sledovať biochemické a metabolické parametre a v prípade potreby sa má začať s vhodnou substitučnou liečbou podľa štandardov lekárskej praxe. V prípade pretrvávajúcich alebo opakujúcich sa významných odchýlok sa má zvážiť prerušenie liečby alebo zníženie dávky alebo trvalé vysadenie Stivargy (pozri časť 4.2).

Dôležité informácie o niektorých zložkách

Tento liek v dennej dávke 160 mg obsahuje 56,06 mg sodíka, čo zodpovedá 3 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu. Každá denná dávka 160 mg obsahuje 1,68 mg lecitínu (sójovéhoho).

4.5 Liekové a iné interakcie

Inhibítory CYP3A4 a UDPGT1A9/induktory CYP3A4

Údaje *in vitro* naznačujú, že sa regorafenib metabolizuje pomocou cytochrómu CYP3A4 a uridín difosfát glukuronozyltransferázy UDPGT1A9.

Podávanie ketokonazolu (400 mg počas 18 dní), silného inhibítora CYP3A4, v kombinácii s jednorazovou dávkou regorafenibu (160 mg na 5. deň) viedlo k zvýšeniu priemernej expozície regorafenibu (AUC) o približne 33 % a k poklesu priemernej expozície aktívneho metabolitu M-2(N-oxid) a M-5 (N-oxid a N-desmetyl) o približne 90 %. Odporúča sa, aby sa predišlo súbežnému užívaniu silných inhibítorov CYP3A4 (napr. klaritromycínu, grapefruitovej šťavy, itraconazolu, ketokonazolu, posakonazolu, telitromycínu a vorikonazolu), pretože ich účinok na expozíciu regorafenibu a jeho metabolitov v rovnovážnom stave sa neskúmal.

Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu silného inhibítora UDPGT1A9 (napr. kyseliny mefenamovej, diflunizalu a kyseliny niflumovej) počas liečby regorafenibom, pretože ich účinok na expozíciu regorafenibu a jeho metabolitov v rovnovážnom stave sa neskúmal.

Podávanie rifampicínu (600 mg počas 9 dní), silného induktora CYP3A4, v kombinácii s jednorazovou dávkou regorafenibu (160 mg na 7. deň) viedlo k zníženiu priemernej expozície regorafenibu (AUC) o približne 50 %, k 3- až 4-násobnému zvýšeniu priemernej expozície aktívnemu metabolitu M-5 a ku žiadnej zmene expozície aktívnemu metabolitu M-2. Ďalšie silné induktory aktivity CYP3A4 (napr. fenytoín, karbamazepín, fenobarbital a ľubovník bodkovaný) môžu tiež zvyšovať metabolizmus regorafenibu. Treba sa vyhnúť súbežnému podávaniu silných induktorov CYP3A4 alebo sa má zvážiť výber alternatívneho, súbežne podávaného lieku s nulovým alebo minimálnym potenciálom indukcie CYP3A4.

Substráty UDPGT1A1 a UDPGT1A9

Údaje *in vitro* naznačujú, že regorafenib, ako aj jeho aktívny metabolit M-2 inhibuje glukuronidáciu prostredníctvom UDPGT1A1 a UDPGT1A9, zatiaľ čo metabolit M-5, inhibuje UDPGT1A1 v koncentráciách, ktoré sa *in vivo* dosahujú v rovnovážnom stave. Podávanie regorafenibu s 5-dňovou prestávkou pred podaním irinotekanu viedlo k približne 44 % zvýšeniu priemernej expozície (AUC) SN-38, substrátu UDPGT1A1 a aktívneho metabolitu irinotekanu. Pozorovalo sa aj zvýšenie priemernej expozície irinotekanu o približne 28 %. To naznačuje, že súbežné podávanie regorafenibu môže zvýšiť systémovú expozíciu substrátov UDPGT1A1 a UDPGT1A9.

Substráty proteínu rezistencie rakoviny prsníka (BCRP) a P-glykoproteínu

Podávanie regorafenibu (160 mg počas 14 dní) pred podaním jednorazovej dávky rosuvastatínu (5 mg), substrátu BCRP, malo za následok 3,8-násobné zvýšenie priemernej expozície (AUC) rosuvastatínu a 4,6-násobné zvýšenie C_{max} .

Toto naznačuje, že súbežné podávanie regorafenibu môže zvýšiť plazmatické koncentrácie iných súbežne podávaných substrátov BCRP (napr. metotrexát, fluvastatín, atorvastatín). Preto sa u pacientov odporúča starostlivo sledovať prejavy a príznaky zvýšenej expozície substrátom BCRP.

Klinické údaje naznačujú, že regorafenib nemá vplyv na farmakokinetiku digoxínu, preto sa môže podávať súbežne so substrátmi P-glykoproteínu, ako je digoxín, bez klinicky významných liekových interakcií.

Inhibítory P-glykoproteínu a BCRP/induktory P-glykoproteínu a BCRP

Štúdie *in vitro* ukazujú, že aktívne metabolity M-2 a M-5 sú substrátmi pre P-glykoproteín a BCRP. Inhibítory a induktory BCRP a P-glykoproteínu môžu ovplyvňovať expozíciu M2 a M5. Klinický význam týchto zistení je neznámy (pozri tiež časť 5.2).

Selektívne substráty izoforiem CYP

Údaje *in vitro* naznačujú, že regorafenib je kompetitívny inhibítor cytochrómov CYP2C8 (hodnota K_i 0,6 mikromólov), CYP2C9 (hodnota K_i 4,7 mikromólov), CYP2B6 (hodnota K_i 5,2 mikromólov) pri

koncentráciách, ktoré sa *in vivo* dosahujú v rovnovážnom stave (maximálna plazmatická koncentrácia 8,1 mikromólov). Inhibičná účinnosť *in vitro* voči CYP3A4 (hodnota K_i 11,1 mikromólov) a CYP2C19 (hodnota K_i 16,4 mikromólov) bola menej významná.

Štúdia klinického skúmania substrátu bola vykonaná na zhodnotenie efektu 14-dňového podávania 160 mg regorafenibu na farmakokinetiku skúmaných substrátov CYP2C8 (rosiglitazón), CYP2C9 (S-warfarín), CYP2C19 (omeprazol) a CYP3A4 (midazolam).

Farmakokinetické údaje naznačujú, že regorafenib môže byť podávaný súbežne so substrátmi CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, CYP2C19 bez klinicky významných interakcií (pozri tiež časť 4.4).

Antibiotiká

Profil koncentrácia-čas naznačuje, že regorafenib a jeho metabolity môžu podstupovať enterohepatálnu cirkuláciu (pozri časť 5.2). Súbežné podávanie neomycínu, antimikrobiálnej látky, ktorá sa používa na eradikáciu mikróflóry gastrointestinálneho traktu (ktorá môže interferovať s enterohepatálnou cirkuláciou regorafenibu) nemala vplyv na expozíciu regorafenibu, ale expozícia metabolitov M-2 a M-5, u ktorých bolo dokázané, že majú porovnateľnú účinnosť ako regorafenib, sa znížila o približne 80 %. Klinický význam tejto interakcie neomycínu nie je známy, ale môže viesť k zníženej účinnosti regorafenibu.

Farmakokinetické interakcie s inými antibiotikami sa neskúmali.

Sekvestranty žľových kyselín

Je pravdepodobné, že regorafenib, metabolity M-2 a M-5 prechádzajú enterohepatálnou cirkuláciou (pozri časť 5.2). Sekvestranty žľových kyselín, ako je cholestyramín a cholestagel sa môžu s regorafenibom vzájomne ovplyvňovať s tým, že tvoria nerozpustné komplexy, ktoré môžu mať vplyv na absorpciu (alebo reabsorpciu), čo má za následok potenciálne zníženie expozície. Klinický význam týchto možných interakcií nie je známy, ale môže mať za následok zníženú účinnosť regorafenibu.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku/Antikoncepcia u mužov a žien

Ženy v reprodukčnom veku musia byť poučené, že regorafenib môže spôsobiť poškodenie plodu.

Ženy v reprodukčnom veku a muži musia používať vysoko účinnú antikoncepciu počas liečby a až do 8 týždňov po ukončení liečby.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní regorafenibu u gravidných žien.

Na základe mechanizmu účinku regorafenibu sa predpokladá, že liek spôsobuje poškodenie plodu, ak sa podáva počas gravidity. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Stivarga sa nesmie používať počas gravidity, pokiaľ to nie je nevyhnutné a pokiaľ sa starostlivo nezváži prínos pre matku a riziko pre plod.

Dojčenie

Nie je známe, či sa regorafenib alebo jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Regorafenib (alebo jeho metabolity) sa u potkanov vylučujú do mlieka. Riziko pre dojčené dieťa nemožno vylúčiť. Regorafenib môže poškodiť rast a vývin dojčeného dieťaťa (pozri časť 5.3).

Počas liečby Stivargou sa dojčenie musí prerušiť.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinku Stivargy na fertilitu u ľudí. Výsledky z klinických skúšaní na zvieratách naznačujú, že regorafenib môže narušiť fertilitu oboch pohlaví (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Nevykonalí sa žiadne klinické skúšania o účinkoch Stivargy na schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa počas liečby Stivargou u pacientov objavia príznaky, ktoré majú vplyv na

schopnosť sústrediť sa a reagovať, odporúča sa, aby neviedli vozidlo a neobsluhovali stroje do odznenia týchto účinkov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Celkový profil bezpečnosti Stivargy sa zakladá na údajoch od viac ako 4 800 liečených pacientov v klinických skúšaniach vrátane údajov z klinických skúšaní fázy III kontrolovaných placebom u 636 pacientov s metastázujúcim kolorektálnym karcinómom (CRC), 132 pacientov s gastrointestinálnym stromálnym nádorom (GIST) a 374 pacientov s hepatocelulárnym karcinómom (HCC).

Profil bezpečnosti regorafenibu bol v týchto klinických štúdiách v súlade s výsledkami bezpečnosti klinickej štúdie fázy III B uskutočnenej u 2 872 pacientov s metastatickým kolorektálnym karcinómom, u ktorých došlo po liečbe štandardnými postupmi k progresii ochorenia.

Najzávažnejšími nežiaducimi reakciami u pacientov užívajúcich Stivargu sú ťažké poškodenie pečene, krvácanie, perforácia gastrointestinálneho traktu a infekcia.

Najčastejšími pozorovanými nežiaducimi reakciami ($\geq 30\%$) u pacientov užívajúcich Stivargu sú bolesť, kožná reakcia ruka-noha, asténia/únava, hnačka, znížená chuť do jedla a znížený príjem potravy, hypertenzia a infekcia.

Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nežiaduce účinky hlásené v klinických skúšaniach u pacientov liečených Stivargou sú uvedené v tabuľke 3. Klasifikované sú podľa triedy orgánových systémov a najvhodnejšie pojmy podľa MedDRA sa používajú na popis určitej reakcie a jej synonym a súvisiacich ochorení. Nežiaduce účinky sú zoradené podľa ich frekvencií: Skupiny frekvencií sú definované pomocou nasledovnej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$) a neznáme (z dostupných údajov).

V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce účinky uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie hlásené v klinických skúšaniach a po uvedení lieku na trh u pacientov liečených Stivargou

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Infekcie a nákazy	infekcia*				
Benígne a malígne nádory, vrátane nešpecifikovaných novotvarov (cysty a polypy)				keratoakan-tóm/skvamo-celulárny karcinóm kože	
Poruchy krvi a lymfatického systému	trombo-cytopenia, anémia	leukopénia		trombotická mikroangiopatia	
Poruchy imunitného systému			reakcie z precitlivosti		
Poruchy endokrinného systému		hypotyreóza			

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
Poruchy metabolizmu a výživy	znížená chuť do jedla a znížený príjem potravy	hypokaliémia, hypofosfatémia , hypokalciémia, hyponatriémia, hypomagnezi- mia, hyperurikémia, dehydratácia			
Poruchy nervového systému		bolesť hlavy, tremor, periférna neuropatia		syndróm reverzibilne j posteriórnej leukoence- falopatie (RPLS)	hyperamon emická encefalopa tia
Poruchy srdca a srdcovej činnosti			infarkt myokardu, ischémia srdca		
Poruchy ciev	krvácanie*, hypertenzia		hypertenzná kríza		aneuryzmy a arteriálne disekcie
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	dysfónia				
Poruchy gastrointesti- nálneho traktu	hnačka, stomatitída, vracanie, nevoľnosť, zápcha	poruchy chuti, sucho v ústach, gastroezofa- geálny reflux, gastroenteritída	perforácia gastrointesti- nálneho traktu*, fistula gastrointesti- nálneho traktu, pankreatitída		
Poruchy pečene a žlčových ciest	hyperbiliru- binémia, zvýšené hladiny transamináz		závažné poškodenie pečene (vrátane zlyhania pečene)*#		
Poruchy kože a podkožného tkaniva	kožná reakcia ruka- noha**, vyrážka	suchá koža, exfoliatívna vyrážka, alopécia	zmeny na nechtach, multiformný erytém	Stevensov- Johnsonov syndróm, toxická epidermálna nekrolýza	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		svalový spazmus			
Poruchy obličiek		proteinúria			

Trieda orgánových systémov (MedDRA)	Veľmi časté	Časté	Menej časté	Zriedkavé	Neznáme
a močových ciest					
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	asténia/ únava, bolesť***, horúčka, zápal sliznice				
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	úbytok telesnej hmotnosti	zvýšené hladiny amylázy, lipázy, abnormálne INR			

* hlásili sa smrteľné prípady

** syndróm palmárno-plantárnej erytrodyzestézie v terminológii podľa MedDRA

*** najčastejšie uvádzané typy bolesti ($\geq 10\%$) sú bolesť brucha a bolesť chrbta

podľa kritéria liekom navodeného poškodenia pečene (DILI) medzinárodnej pracovnej skupiny odborníkov DILI

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Vo väčšine prípadov ťažkého poškodenia pečene mala pečenná dysfunkcia nástup počas prvých dvoch mesiacov liečby a bola charakterizovaná hepatocelulárnym poškodením so zvýšenými hladinami transaminázy $>20 \times \text{ULN}$, s následným zvýšením bilirubínu. V klinických skúšaniach bol vyšší výskyt ťažkého poškodenia pečene s fatálnym koncom pozorovaný u japonských pacientov ($\sim 1,5\%$) liečených Stivargou v porovnaní s ne-japonskými pacientmi ($<0,1\%$).

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III bol celkový výskyt hemorágie u $18,2\%$ pacientov liečených Stivargou a u $9,5\%$ pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Závažnosť väčšiny prípadov krvácania bola mierna až stredná (stupeň 1 a 2: $15,2\%$), predovšetkým epistaxa ($6,1\%$). Fatálny následok u pacientov liečených Stivargou bol menej častý ($0,7\%$) a zahŕňal cerebrálne, respiračné, gastrointestinálne a urogenitálne udalosti.

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III sa infekcie pozorovali častejšie u pacientov liečených Stivargou v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (všetky stupne: $31,6\%$ vs. $17,2\%$). Závažnosť väčšiny infekcií u pacientov liečených Stivargou bola mierna až stredná (stupeň 1 a 2: $23,0\%$) a zahŕňala infekcie močových ciest ($5,7\%$), nazofaryngitídu ($4,0\%$), mukokutánne a systémové mykotické infekcie ($3,3\%$), ako aj pneumóniu ($2,6\%$). Fatálne následky v súvislosti s infekciou boli častejšie pozorované u pacientov liečených Stivargou ($1,0\%$) v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo ($0,3\%$) a boli to najmä respiračné udalosti.

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III bol celkový výskyt kožnej reakcie ruka-noha vyšší u pacientov liečených Stivargou v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo (všetky stupne $51,4\%$ vs. $6,5\%$ CRC, $66,7\%$ vs. $15,2\%$ GIST a $51,6\%$ vs. $7,3\%$ HCC). Väčšina prípadov kožnej reakcie ruka-noha sa objavila počas prvého cyklu liečby a ich závažnosť bola mierna až stredná (stupeň 1 a 2: $34,3\%$ u CRC, $44,7\%$ u GIST a $39,3\%$ u HCC). Výskyt kožnej reakcie ruka-noha stupňa 3 bol $17,1\%$ (CRC), $22,0\%$ (GIST) a $12,3\%$ (HCC). Celkový výskyt kožnej reakcie ruka-noha ($74,8\%$ u CRC, $88,2\%$ u GIST a $67,1\%$ u HCC) bol vyšší u ázijských pacientov liečených Stivargou v porovnaní s inými etnikami. Výskyt kožnej reakcie ruka-noha 3. stupňa bol u ázijských pacientov $20,5\%$ (CRC), $23,5\%$ (GIST) a $13,5\%$ (HCC) (pozri časti 4.2 a 4.4).

V placebom kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III bol celkový výskyt hypertenzie vyšší u pacientov liečených Stivargou v porovnaní s pacientmi, ktorým bolo podávané placebo ($29,6\%$ vs.

7,5 % CRC, 60,6 % vs. 25,8 % GIST a 31,0 % vs. 6,2 % HCC Väčšina prípadov hypertenzie sa u pacientov liečených Stivargou objavila počas prvého cyklu liečby a ich závažnosť bola mierna až stredná (stupeň 1 a 2: 20,9 % u CRC, 31,8 % u GIST a 15,8 % u HCC). Výskyt hypertenzie stupňa 3 bol 8,7 % (CRC), 28,0 % (GIST) a 15,2 % (HCC). V klinickom skúšaní GIST bol hlásený jeden prípad hypertenzie stupňa 4.

V placebom kontrolovaných skúšaniach fázy III bol celkový výskyt liečbou vyvolanej proteinúrie 9,1 % u pacientov liečených Stivargou v porovnaní s 1,9 % u pacientov, ktorým bolo podávané placebo. Z týchto prípadov bolo 35,6 % z ramena so Stivargou a 54,5 % z ramena s placebom hlásených ako nevyliečené/nevyriešené.

V rámci všetkých klinických skúšaní bol výskyt srdcových porúch (všetkých stupňov) hlásený častejšie (13,7 % vs. 6,5 %) u pacientov liečených Stivargou vo veku 75 rokov alebo starších (N=410) v porovnaní s pacientmi liečenými Stivargou vo veku do 75 rokov (N=4 108).

Abnormality laboratórnych vyšetrení

Laboratórne abnormality spôsobené liečbou, ktoré sa pozorovali v placebom kontrolovaných klinických skúšaniach fázy III, sú uvedené v Tabuľke 4 a Tabuľke 4a (pozri tiež časť 4.4).

Tabuľka 4: Laboratórne abnormality spôsobené liečbou, ktoré sa pozorovali v placebom kontrolovaných klinických skúšaní fázy III u pacientov s metastázujúcim CRC (CORRECT), s GIST (GRID) a HCC (RESORCE)

Laboratórny parameter (v % skúmaných vzoriek)	mCRC (CORRECT)				GIST (GRID)				HCC (RESORCE)			
	Stivarga plus BSC (n=500)	Placebo plus BSC (n=253)	Stivarga plus BSC (n=500)	Placebo plus BSC (n=253)	Stivarga plus BSC (n=132)	Placebo plus BSC (n=66)	Stivarga plus BSC (n=132)	Placebo plus BSC (n=66)	Stivarga plus BSC (n=374)	Placebo plus BSC (n=193)	Stivarga plus BSC (n=374)	Placebo plus BSC (n=193)
	Stupeň ^a				Stupeň ^b				Stupeň ^b			
	Všetky stupne %		Stupeň 3/4 %		Všetky stupne %		Stupeň 3/4 %		Všetky stupne %		Stupeň 3/4 %	
Poruchy krvi a lymfatického systému												
Zníženie hladiny hemoglobínu	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
Trombocytopénia	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
Neutropénia	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
Lymfopénia	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
Poruchy metabolizmu a výživy												
Hypokalcémia	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Hypokaliémia	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Hypofosfatémia	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
Poruchy pečene a žlčových ciest												
Hyperbilirubinémia	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
Zvýšenie AST	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
Zvýšenie ALT	45,2	29,8	5,5	3,2	39,4	39,4	4,6	1,5	70,4	58,6	6,2	4,7
Poruchy obličiek a močových ciest												
Proteinúria	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
Laboratórne a funkčné vyšetrenia												
Zvýšené 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
Zvýšená lipáza	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Zvýšená amyláza	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

^a Bežná terminológia kritérií pre nežiaduce udalosti (CTCAE), verzia 3.0

^b Bežná terminológia kritérií pre nežiaduce udalosti (CTCAE), verzia 4.0

* Medzinárodný normalizovaný pomer (INR)

BSC Najvhodnejšia podporná liečba

V porovnaní s globálnym klinickým skúšaním CRC fázy III (CORRECT), do ktorého boli zaradení prevažne (približne 80 %) pacienti bielej rasy, sa u pacientov liečených Stivargou v ázijskom skúšaní CRC fázy III (CONCUR), do ktorého boli zaradení prevažne (> 90 %) východoázijskí pacienti, pozoroval vyšší výskyt zvýšení hladín pečeneých enzýmov.

Tabuľka 4a: Abnormality testov pečeneých enzýmov spôsobené liečbou, ktoré sa pozorovali v placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III u ázijských pacientov s metastázujúcim CRC (CONCUR)

Laboratórny parameter (v % skúmaných vzoriek)	Stivarga plus BSC [§] (N = 136)			Placebo plus BSC [§] (N = 68)		
	Všetky stupne*	Stupeň 3*	Stupeň 4*	Všetky stupne*	Stupeň 3*	Stupeň 4*
Zvýšený bilirubín	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Zvýšená AST	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Zvýšená ALT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] Najvhodnejšia podporná liečba

* Bežná terminológia kritérií pre nežiaduce udalosti (CTCAE), verzia 4.0

Testy na tyreotropný hormón (TSH) v dvoch placebom kontrolovaných klinických skúšaní fázy III preukázali po vstupnom vyšetrení zvýšenie nad hornú hranicu normy (ULN) u 34,6 % pacientov liečených Stivargou a u 17,2 % pacientov dostávajúcich placebo. Zvýšenie TSH na viac ako 4-násobok ULN po vstupnom vyšetrení bolo hlásené u 6,5 % pacientov liečených Stivargou a u 1,3 % pacientov dostávajúcich placebo. Koncentrácia voľného trijódtyronínu (FT3) pod dolnou hranicou normálnych hodnôt (<LLN) po vstupnom vyšetrení bola hlásená u 29,2 % pacientov liečených Stivargou a u 20,4 % pacientov dostávajúcich placebo. Koncentrácia voľného tyroxínu (FT4) pod dolnou hranicou normálnych hodnôt (<LLN) po vstupnom vyšetrení bola hlásená u 8,1 % pacientov liečených Stivargou a u 5,6 % pacientov dostávajúcich placebo. Celkovo sa asi u 4,6 % pacientov liečených Stivargou vyvinula hypotyreóza vyžadujúca hormonálnu substitučnú liečbu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Najvyššia dávka Stivargy, ktorá sa klinicky skúmala, bola 220 mg denne. Najčastejšie pozorovanými nežiaducimi účinkami pri tejto dávke boli kožné príhody, dysfónia, hnačka, zápal sliznice, sucho v ústach, znížená chuť do jedla, hypertenzia a únava.

Na predávkovanie Stivargou neexistuje žiadne špecifické antidotum. V prípade podozrenia na predávkovanie sa musí Stivarga okamžite vysadiť, zdravotnícki pracovníci majú začať s najvhodnejšou podpornou liečbou a pacient má byť sledovaný dovtedy, kým nie je klinicky stabilizovaný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antineoplastické látky, inhibítory proteínkinázy; ATC kód: L01EX05

Mechanizmus účinku a farmakodynamické účinky

Regorafenib je perorálna látka s protinádorovým účinkom, ktorá účinne blokuje viaceré proteínkinázy, vrátane kináz podieľajúcich sa na angiogenéze nádoru (VEGFR1, -2, -3, TIE2), na onkogenéze (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), metastázach (VEGFR, PDGFR, FGFR) a imunitě tumoru (CSF1R). Regorafenib inhibuje najmä mutovaný KIT- hlavný faktor onkogenézy gastrointestinálnych stromálnych nádorov, čím blokuje bujnenie nádorových buniek. V predklinických skúšaní sa preukázalo, že regorafenib má silný protinádorový účinok na široké spektrum modelov nádorov, vrátane modelov kolorektálneho karcinómu, gastrointestinálneho stromálneho a hepatocelulárneho nádoru, ktorý je pravdepodobne sprostredkovaný jeho antiangiogénnymi a antiproliferatívnymi účinkami. Navyše, regorafenib redukoval hladinu makrofágov spojených s nádorom a preukázal *in vivo* antimetastatický účinok. Hlavné metabolity pozorované u ľudí (M-2 a M-5) vykazovali podobnú účinnosť v porovnaní s regorafenibom na *in vitro* a *in vivo* modeloch.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Metastázujúci kolorektálny karcinóm (CRC)

Klinická účinnosť a bezpečnosť Stivargy sa hodnotili v medzinárodnom, multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III (CORRECT) u pacientov s metastázujúcim kolorektálnym karcinómom, ktorí progredovali po zlyhaní štandardnej liečby.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli miera prežitia bez progresie (PFS), miera objektívnej odpovede nádoru (ORR) a miera kontroly ochorenia (DCR).

Celkovo bolo v pomere 2:1 randomizovaných 760 pacientov, ktorí užívali 160 mg regorafenibu (4 tablety Stivargy, každá s obsahom 40 mg regorafenibu) perorálne raz denne (N=505) súběžne s poskytnutím najvhodnejšej podpornej liečby (BSC) alebo užívali placebo (N=255) súběžne s poskytnutím BSC počas 3 týždňov liečby, po ktorej nasledoval 1 týždeň bez liečby. Priemerná užitá denná dávka regorafenibu bola 147 mg.

Pacienti pokračovali v liečbe dovtedy, kým nedošlo k progresii ochorenia alebo k neakceptovateľnej toxicite. Vopred naplánovaná predbežná analýza účinnosti sa vykonala vtedy, keď došlo k 432 úmrtiam. Klinické skúšanie sa odslepilo po tom, ako táto plánovaná predbežná analýza celkového prežitia (OS) prekročila vopred špecifikovanú hranicu účinnosti.

Zo 760 randomizovaných pacientov bol medián veku 61 rokov, 61 % bolo mužov, 78 % pacientov boli belosi a všetci pacienti mali východiskovú hodnotu výkonnostného stavu (PS) 0 alebo 1 podľa ECOG. Výkonnostný stav PS ≥ 2 sa počas liečby Stivargou hlásil u 11,4 % pacientov. Medián trvania liečby a denná dávka, ako aj frekvencia úpravy dávky a zníženia dávky boli podobné tým, ktoré sa pozorovali u pacientov s výkonnostným stavom PS ≥ 2 užívajúcich placebo (8,3 %). Väčšina pacientov s výkonnostným stavom PS ≥ 2 ukončila liečbu kvôli progresii ochorenia. Primárnym miestom ochorenia bolo hrubé črevo (65 %), konečník (29 %) alebo obidve lokality (6 %). 57 % pacientov malo pri vstupe do klinického skúšania potvrdenú mutáciu génu KRAS.

Väčšina pacientov (52 %) absolvovala 3 alebo menej predchádzajúcich línií liečby metastázujúceho ochorenia. Liečba zahŕňala chemoterapiu na báze fluórpyrimidínu, anti-VEGF liečbu a v prípade divokého typu génu KRAS anti-EGFR liečbu.

Pridanie Stivargy k BSC viedlo k signifikantne dlhšiemu prežitiu v porovnaní s placebom súběžne s BSC, s p hodnotou 0,005178 zo stratifikovaného log rank testu, pomerom rizika 0,774 [95 % IS 0,636; 0,942] a mediánom OS 6,4 mesiacov voči 5,0 mesiacom (pozri Tabuľku 5 a Obrázok 1). PFS bolo signifikantne dlhšie u pacientov užívajúcich Stivargu plus BSC (HR: 0,494, p <0,000001, pozri Tabuľku 5). Frekvencia odpovedí (kompletná odpoveď alebo čiastočná odpoveď) bola 1 % u pacientov liečených Stivargou a 0,4 % u pacientov užívajúcich placebo (p=0,188432, 1-stranná). Miera kontroly ochorenia (DCR) (kompletná odpoveď alebo čiastočná odpoveď alebo stabilné

ochorenie) bola signifikantne vyššia u pacientov liečených Stivargou (41,0 % oproti 14,9 %, $p < 0,000001$, 1-stranná).

Tabuľka 5: Výsledky účinnosti z klinického skúšania CORRECT

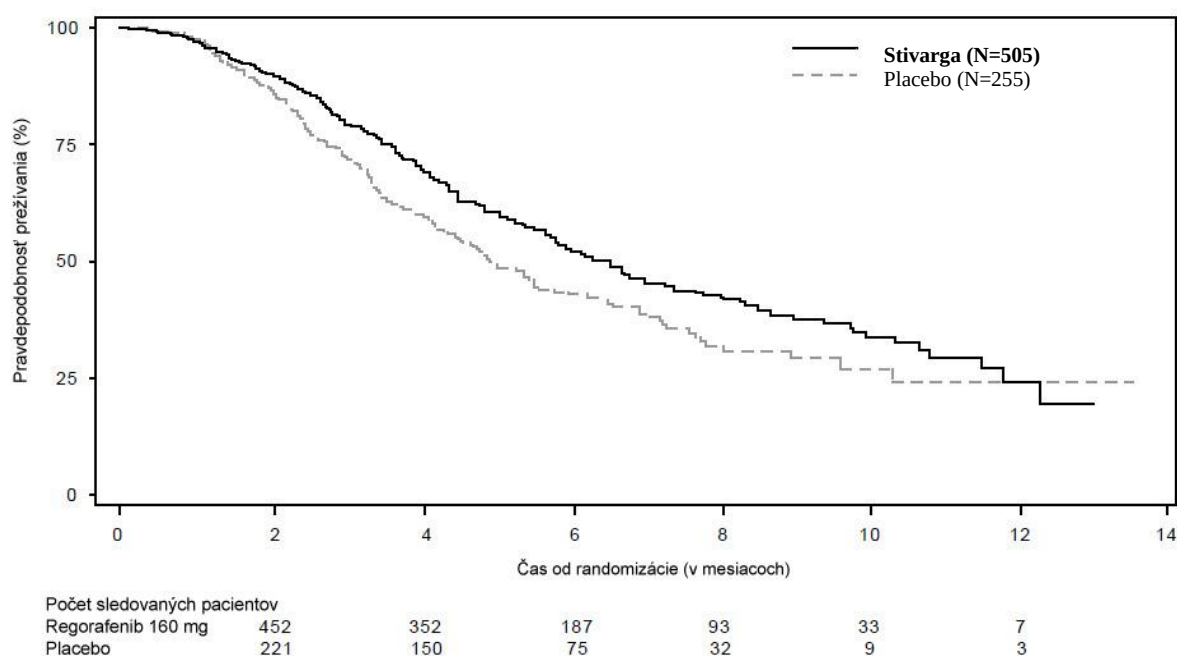
Parameter účinnosti	Pomer rizika* (95 % IS)	hodnota p (jednostranná)	Medián (95 % IS)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=505)	Placebo plus BSC [§] (N=255)
Celkové prežívanie (OS)	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 mesiacov (5,9; 7,3)	5,0 mesiacov (4,4; 5,8)
Prežívanie bez progresie (PFS)**	0,494 (0,419; 0,582)	<0,000001	1,9 mesiacov (1,9; 2,1)	1,7 mesiacov (1,7; 1,7)

[§] Najvhodnejšia podporná liečba

* Pomer rizika < 1 v prospech Stivargy

** na základe hodnotenia odpovede nádoru posudzovateľom

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (OS)



Analýzy podskupín celkového prežívania OS a prežívania bez progresie (PFS) v závislosti od veku (<65; ≥65), pohlavia, výkonnostného stavu podľa ECOG, primárneho miesta ochorenia, času od prvej diagnostiky metastatického ochorenia, predchádzajúcej liečebnej línie metastatického ochorenia a mutačného stavu génu KRAS preukázali liečebný účinok v prospech regorafenibu oproti režimu s placebom.

Výsledky analýzy podskupín podľa údajov z dokumentácie o mutačnom stave génu KRAS ukázali numericky vyšší liečebný účinok z hľadiska predĺženia celkového prežívania (OS) v prospech regorafenibu v porovnaní s placebom u pacientov s divokým typom génu KRAS, zatiaľ čo numericky nižší účinok sa zaznamenal u pacientov s mutovaným typom génu KRAS; liečebný účinok z hľadiska predĺženia prežívania bez progresie sa pozoroval v prospech regorafenibu bez ohľadu na stav mutácií KRAS. Pomer rizík (95 % IS) celkového prežívania (OS) bol 0,653 (0,476 až 0,895) u pacientov s nádormi s divokým typom génu KRAS a 0,867 (0,670 až 1,123) u pacientov s nádormi s mutovaným typom génu KRAS, bez známkov heterogenity liečebného účinku (nevýznamný interakčný test). Pomer rizík (95% IS) prežívania bez progresie (PFS) bol 0,475 (0,362 až 0,623) u pacientov s nádormi s

divokým typom génu KRAS a 0,525 (0,425 až 0,649) u pacientov s nádormi s mutovaným typom génu KRAS.

Druhé medzinárodné, multicentrické, randomizované, dvojito zaslepené, placebom kontrolované klinické skúšanie fázy III (CONCUR) vyhodnocovalo účinnosť a bezpečnosť Stivargy u 204 predtým liečených ázijských pacientov (>90 % pochádzalo z východnej Ázie) s metastázujúcim kolorektálnym karcinómom, u ktorých došlo k progresii ochorenia po zlyhaní chemoterapie na báze fluóropyrimidínu. Iba 59,5 % pacientov zaradených do skúšania CONCUR sa predtým tiež liečilo látkami účinkujúcimi proti VEGF alebo EGFR. Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo OS. Pridanie Stivargy k BSC viedlo k signifikantne dlhšiemu prežívaniu v porovnaní s placebom súbežne s BSC, s pomerom rizika 0,550 ($p = 0,000159$ stratifikovaného log rank testu) a mediánom OS 8,8 mesiaca oproti 6,3 mesiaca [95 % IS 0,395; 0,765]. PFS bola tiež signifikantne dlhšia u pacientov užívajúcich Stivargu plus BSC (pomer rizika: 0,311, $p < 0,000001$), medián PFS 3,2 mesiaca so Stivargou oproti 1,7 mesiaca s placebom. Profil bezpečnosti Stivargy plus placebo pozorovaný v štúdiu CONCUR bol v súlade s profilom bezpečnosti, ktorý sa pozoroval v štúdiu CORRECT.

Gastrointestinálne stromálne nádory (GIST)

Klinická účinnosť a bezpečnosť Stivargy sa hodnotili v medzinárodnom, multicentrickom, randomizovanom, dvojito zaslepenom, placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III (GRID) u pacientov s gastrointestinálnymi stromálnymi nádormi (GIST), ktorí boli v minulosti liečení dvomi inhibítormi tyrozínkinázy (imatinib a sunitinib).

Analýza primárneho koncového ukazovateľa účinnosti, ktorým bolo prežívanie bez progresie ochorenia (PFS), sa vykonala po výskyte 144 udalostí PFS (centrálne zaslepené hodnotenie). Hodnotili sa aj sekundárne koncové ukazovatele vrátane času do progresie ochorenia (TTP) a celkového prežívania (OS) (predbežná analýza).

Celkovo bolo v pomere 2:1 randomizovaných 199 pacientov s GIST, ktorí užívali buď 160 mg regorafenibu perorálne jedenkrát denne, súbežne s poskytnutím najvhodnejšej podpornej starostlivosti (*Best Supportive Care*, BSC; N=133) alebo placebo súbežne s poskytnutím BSC (N=66), počas 3 týždňov liečby, po čom nasledoval 1 týždeň bez liečby. Priemerná užitá denná dávka regorafenibu bola 140 mg.

Pacienti pokračovali v liečbe dovtedy, kým nedošlo k progresii ochorenia alebo k neakceptovateľnej toxicite. Pacientom užívajúcim placebo, u ktorých došlo k progresii ochorenia, bola ponúknutá možnosť liečby regorafenibom v otvorenej fáze klinického skúšania (možnosť prechodu na druhú liečbu). Pacientom užívajúcim regorafenib, u ktorých došlo k progresii ochorenia a ktorým podľa názoru skúšajúceho poskytovala liečba regorafenibom klinický prínos, bola ponúknutá možnosť pokračovať v liečbe regorafenibom v otvorenej fáze klinického skúšania.

199 randomizovaných pacientov malo priemerný vek 58 rokov, 64 % bolo mužov, 68 % pacientov boli belosi a všetci pacienti mali východiskovú hodnotu výkonnostného stavu 0 alebo 1 podľa ECOG. Celkový medián času od poslednej progresie alebo relapsu ochorenia do randomizácie bol 6 týždňov.

Liečba regorafenibom spolu s BSC mala za následok výrazne dlhší PFS v porovnaní s podávaním placeba spolu s BSC, pričom pomer rizika bol 0,268 [95 % IS 0,185, 0,388] a medián PFS bol 4,8 mesiaca oproti 0,9 mesiaca ($p < 0,000001$). Relatívne riziko progresie ochorenia alebo úmrtia bolo u pacientov liečených regorafenibom znížené o približne 73,2 % v porovnaní s pacientmi liečenými placebom (pozri Tabuľku 6, Obrázok 2). Zvýšenie PFS bolo konzistentné nezávisle od veku, pohlavia, zemepisného regiónu, predchádzajúcich typov liečby a výkonnostného stavu podľa ECOG.

TTP bol výrazne dlhší u pacientov dostávajúcich regorafenib plus BSC v porovnaní s pacientmi, ktorí dostávali placebo plus BSC, pričom pomer rizika bol 0,248 [95 % IS 0,170, 0,364] a medián TTP bol 5,4 mesiacov oproti 0,9 mesiacov ($p < 0,000001$) (pozri Tabuľku 6).

Pomer rizika (HR) na základe analýzy celkového prežívania (OS) naznačil trend smerom k pozitívnemu účinku liečby (HR=0,772 [95 % IS, 0,423, 1,408], $p=0,199$, pričom medián OS sa nedosiahol v oboch ramenách), a to napriek prechodu na druhú liečbu po progresii ochorenia

u 85 % pacientov, ktorí boli spočiatku randomizovaní do skupiny s placebom (pozri Tabuľku 6, Obrázok 3).

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti zo štúdie GRID

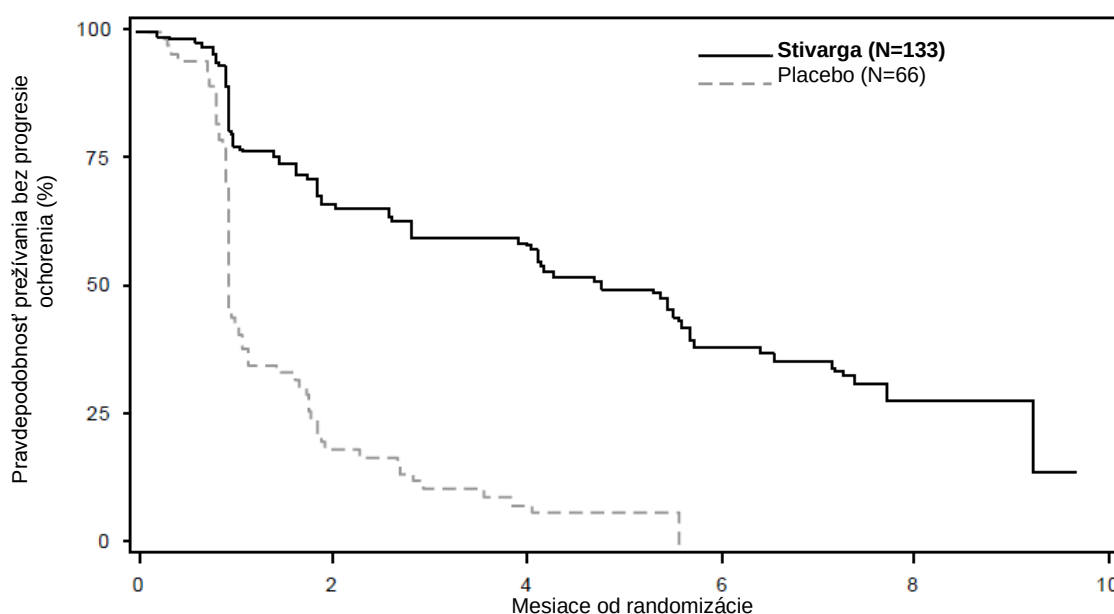
Parameter účinnosti	Pomer rizika* (95 % IS)	Hodnota p (jednostranná)	Medián (95 % IS)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=133)	Placebo plus BSC [§] (N=66)
Prežívanie bez progresie (PFS)	0,268 (0,185, 0,388)	<0,000001	4,8 mesiacov (4,0, 5,7)	0,9 mesiacov (0,9, 1,1)
Čas do progresie ochorenia (TTP)	0,248 (0,170, 0,364)	<0,000001	5,4 mesiacov (4,1, 5,7)	0,9 mesiacov (0,9, 1,1)
Celkové Prežívanie (OS)	0,772 (0,423, 1,408)	0,199	NR**	NR**

[§] Najvhodnejšia podporná liečba

* Pomer rizika < 1 v prospech Stivargy

** NR: nedosiahnuté

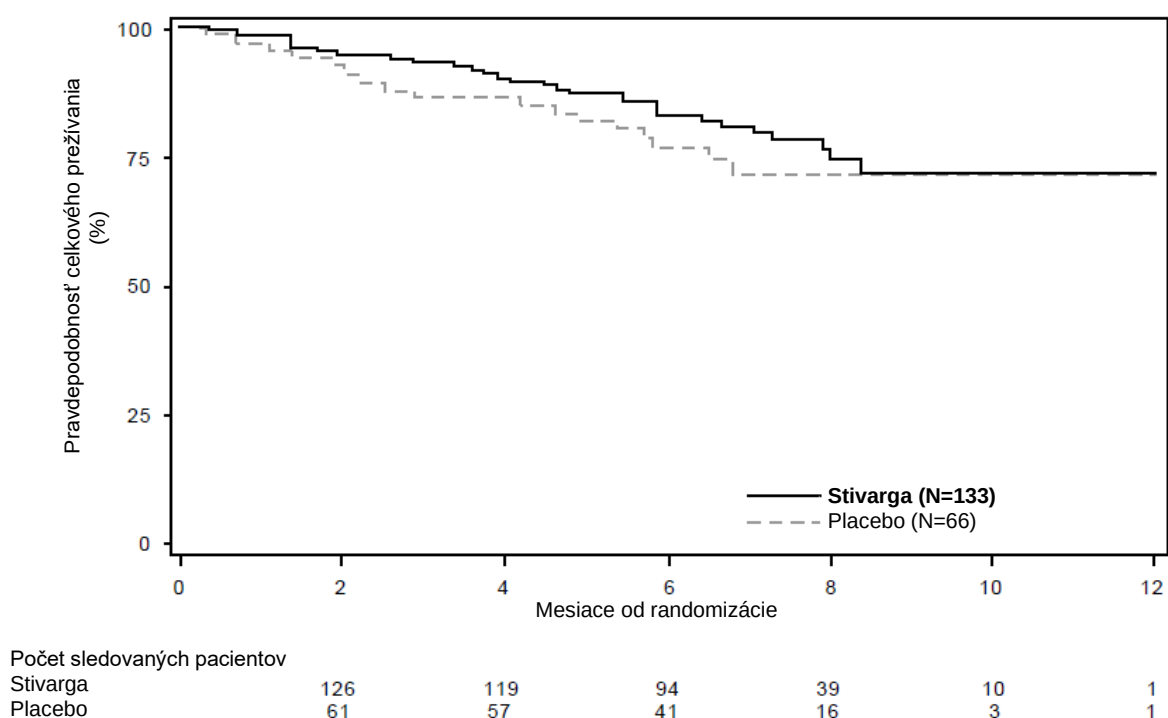
Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka prežívania bez progresie (PFS)



Počet sledovaných pacientov
Stivarga
Placebo

82	72	27	9
12	5	0	0

Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (OS)



Navyše 56 pacientov užívajúcich placebo plus BSC bolo liečených Stivargou v otvorenej fáze klinického skúšania, po prechode na druhú liečbu po progresii ochorenia a spolu 41 pacientov užívajúcich Stivargu plus BSC pokračovalo po progresii ochorenia v liečbe Stivargou. Mediány sekundárnych PFS (vyhodnotené na základe hodnotenia skúšajúcim) boli 5,0 a 4,5 mesiaca, v uvedenom poradí.

Hepatocelulárny karcinóm (HCC)

Klinická účinnosť a bezpečnosť Stivargy sa hodnotili v medzinárodnom multicentrickom randomizovanom dvojito zaslepenom placebom kontrolovanom klinickom skúšaní fázy III (RESORCE) u pacientov s hepatocelulárnym karcinómom, ktorí boli predtým liečení sorafenibom.

Primárnym koncovým ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS). Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli miera prežívania bez progresie (PFS), čas do progresie (TTP), miera objektívnej odpovede nádoru (ORR) a miera kontroly ochorenia (DCR).

Celkovo bolo randomizovaných 573 pacientov s HCC v pomere 2:1, buď dostali perorálne 160 mg regorafenibu jedenkrát denne (n=379) plus najlepšiu podpornú liečbu (Best Supportive Care, BSC) alebo zodpovedajúce placebo (n=194) plus BSC po dobu 3 týždňov s následným obdobím 1 týždňa bez liečby. Priemerná denná dávka regorafenibu bola 144 mg. Pacienti boli vhodní pre zapojenie sa do klinického skúšania, ak mali rádiologicky potvrdenú progresiu ochorenia počas liečby sorafenibom a mali stav funkcie pečene triedy A podľa Childa-Pugha. Pacienti, ktorí natrvalo ukončili liečbu sorafenibom z dôvodu toxicity súvisiacej so sorafenibom alebo ktorí tolerovali menej ako 400 mg sorafenibu jedenkrát denne, boli stiahnutí zo skúšania ešte pred vyradením. Randomizácia sa vykonala počas 10 týždňov po poslednej liečbe sorafenibom. Pacienti pokračovali v liečbe Stivargou do klinickej alebo rádiologickej progresie ochorenia alebo do neprijateľnej toxicity. Po progresii však mohli pacienti pokračovať v liečbe Stivargou po zvážení skúšajúceho.

Demografické a východiskové parametre ochorenia boli porovnateľné medzi skupinou so Stivargou a skupinou s placebom a sú uvedené nižšie pre všetkých 573 randomizovaných pacientov:

- stredný vek: 63 rokov

- muži: 88 %
- belosi 36 %, ázijská populácia: 41 %
- výkonnostný stav ECOG 0: 66 % alebo výkonnostný stav (PS) ECOG 1: 34 %
- Child-Pugh A: 98 %, Child-Pugh B: 2 %
- etiológia zahŕňala hepatitídu B (38 %), hepatitídu C (21 %), nealkoholickú steatohepatitídu (NASH, 7 %)
- neprítomnosť makroskopickej vaskulárnej invázie a extrahepatálneho šírenia nádoru: 19 %
- štádium B podľa Barcelonskej klasifikácie (Barcelona Clinic Liver Cancer, BCLC): 13 %; BCLC štádium C: 87 %
- loko-regionálna transarteriálna embolizácia alebo chemo-infúzne procedúry: 61 %
- rádioterapia pred liečbou regorafenibom: 15 %
- stredná doba trvania liečby sorafenibom: 7,8 mesiaca

Pridanie Stivargy viedlo k štatisticky významnému zlepšeniu OS v porovnaní s placebom plus BSC s pomerom rizík 0,624 [95 % IS 0,498; 0,782], $p=0,000017$ stratifikovaný log rank test a mediánom OS 10,6 mesiacov vs. 7,8 mesiacov (pozri Tabuľku 7 a Obrázok 4).

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti z klinického skúšania RESORCE

Parameter účinnosti	Pomer rizika* (95 % IS)	Hodnota p (jednostranná)	Medián (95 % IS)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=379)	Placebo plus BSC [§] (N=194)
Celkové prežívanie (OS)	0,624 (0,498; 0,782)	0,000017	10,6 mesiacov (9,1; 12,1)	7,8 mesiacov (6,3; 8,8)
Prežívanie bez progresie (PFS)**	0,453 (0,369; 0,555)	<0,000001	3,1 mesiace (2,8; 4,2)	1,5 mesiaca (1,4; 1,6)
Čas do progresie (TTP)**	0,439 (0,355; 0,542)	<0,000001	3,2 mesiace (2,9; 4,2)	1,5 mesiaca (1,4; 1,6)
			Percentá	
Miera objektívnej odpovede (ORR)***	Nepoužiteľné	0,003650	11 %	4 %
Miera kontroly ochorenia (DCR)***	Nepoužiteľné	<0,000001	65 %	36 %

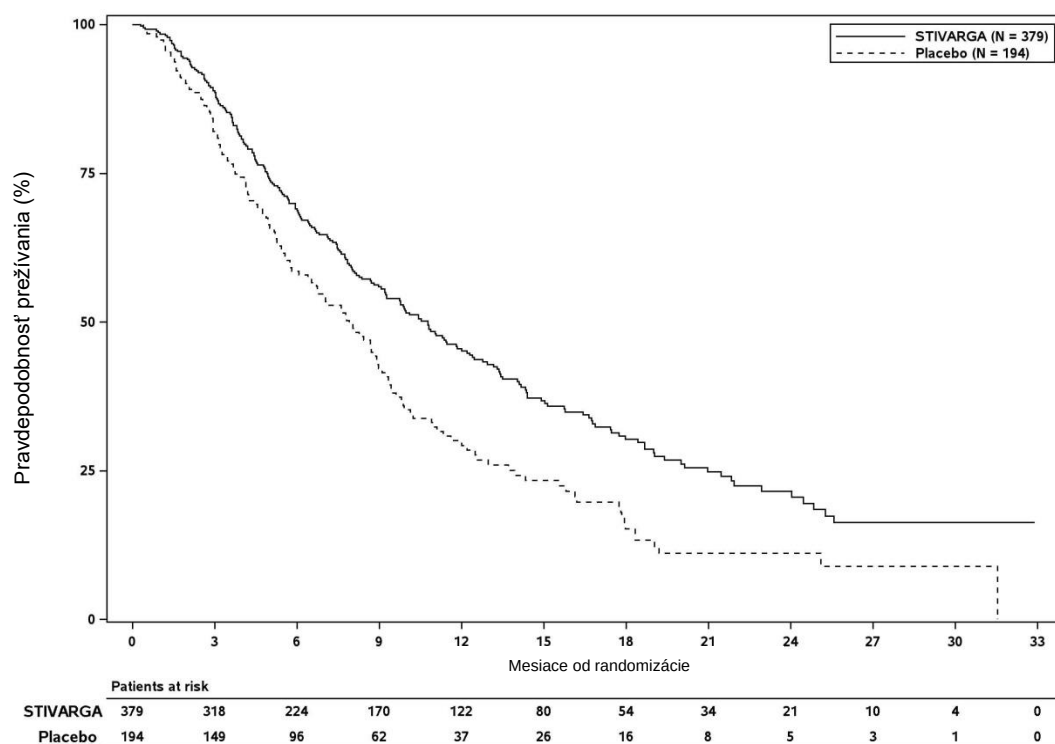
[§] Najlepšia podporná liečba

* Pomer rizík < 1 v prospech Stivargy

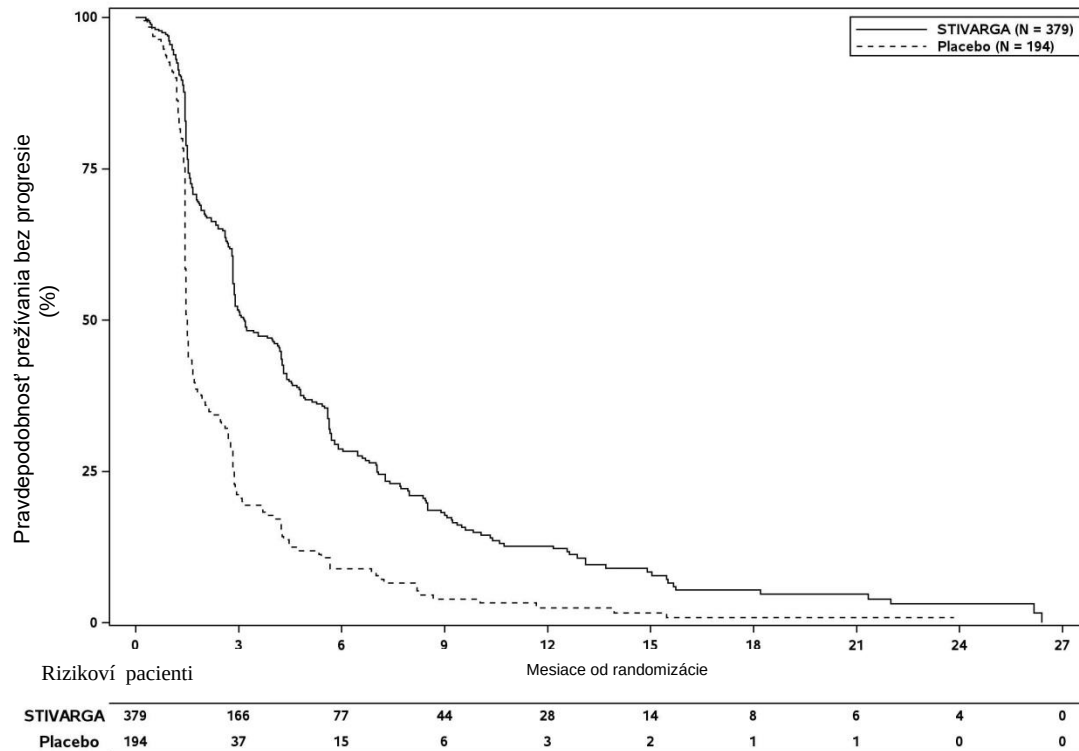
** Na základe posúdenia nádorovej odpovede skúšajúcim podľa kritérií RECIST

Miera odpovede (úplná alebo čiastočná odpoveď), miera kontroly ochorenia (DCR) (úplná odpoveď, čiastočná odpoveď a stabilné ochorenie trvajúce 6 týždňov)

Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka celkového prežívania (OS)



Obrázok 5: Kaplanova-Meierovova krivka prežitia bez progresie (PFS) (mRECIST)



Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií so Stivargou vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe adenokarcinómu hrubého čreva a konečníka, stromálneho tumoru gastrointestinálneho traktu a hepatocelulárneho karcinómu (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

V multicentrickej randomizovanej kontrolovanej otvorenej štúdii (časť CT3 štúdie FaR-RMS) sa hodnotila bezpečnosť a účinnosť regorafenibu v kombinácii s vinkristínom a irinotekanom (VIRR) v porovnaní so štandardnou liečbou vinkristínom, irinotekanom a temozolomidom (VIRT) u pacientov s prvým alebo následnými relapsmi rabdomyosarkómu.

Po preskúmaní údajov u 103 pacientov, vrátane 84 pediatrických pacientov vo veku od 6 mesiacov do menej ako 18 rokov, bol pri prvej predbežnej analýze zbytočnosti nábor do štúdie ukončený bez formálneho vyhodnotenia primárneho koncového ukazovateľa, 1-ročného prežívania bez udalosti (*event-free survival*, EFS). Hranica zbytočnosti bola dosiahnutá (EFS HR > 1), čo naznačuje nízku pravdepodobnosť, že VIRR dosiahne protokolom definovanú 15 % superioritu oproti VIRT.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Regorafenib dosahuje priemerné maximálne plazmatické hladiny približne 2,5 mg/l za približne 3 až 4 hodiny po jednorazovej perorálnej dávke 160 mg regorafenibu, podanej vo forme 4 tabliet, každá s obsahom 40 mg. Po podaní jednorazovej dávky 60 mg alebo 100 mg je priemerná relatívna biologická dostupnosť tabliet v porovnaní s perorálnym roztokom 69-83 %.

Koncentrácie regorafenibu a jeho hlavných farmakologicky aktívnych metabolitov (M-2 a M-5) boli najvyššie, ak sa podával po ľahkých raňajkách (s nízkym obsahom tuku) v porovnaní s jeho podaním po raňajkách s vysokým obsahom tuku alebo nalačno. Expozícia regorafenibu sa zvýšila o 48 %, keď bol podaný s raňajkami s vysokým obsahom tuku a o 36 %, keď bol podaný s raňajkami s nízkym obsahom tuku v porovnaní s podaním nalačno. Expozícia metabolitov M-2 (N-oxid) a M-5 (N-oxid a N-desmetyl) je vyššia, ak sa regorafenib podáva s raňajkami s nízkym obsahom tuku v porovnaní s podaním nalačno a nižšia, ak sa podáva s raňajkami s vysokým obsahom tuku v porovnaní s podaním nalačno.

Distribúcia

Profily plazmatickej koncentrácie regorafenibu ako aj jeho hlavných cirkulujúcich metabolitov v závislosti od času preukázali viacnásobné maximá počas 24-hodinového intervalu dávkovania, ktoré sa prisudzujú enterohepatálnej cirkulácii. Regorafenib sa *in vitro* vo vysokej miere (99,5 %) viaže na ľudské plazmatické bielkoviny. Väzba metabolitov M-2 a M-5 na bielkoviny *in vitro* je vyššia (99,8 % a 99,95 %, v určenom poradí) ako u regorafenibu. Metabolity M-2 a M-5 sú slabými substrátmi P-gp. Metabolit M-5 je slabým substrátom BCRP.

Biotransformácia

Regorafenib sa primárne metabolizuje v pečeni oxidatívnym metabolizmom sprostredkovaným prostredníctvom CYP3A4, ako aj glukuronidáciou sprostredkovanou UDPGT1A9. V plazme sa identifikovali dva hlavné metabolity a šesť menej významných metabolitov regorafenibu. Hlavné cirkulujúce metabolity regorafenibu v ľudskej plazme sú M-2 (N-oxid) a M-5 (N-oxid a N-desmetyl), ktoré sú farmakologicky účinné a majú podobné koncentrácie v rovnovážnom stave ako regorafenib. M-2 sa ďalej metabolizuje oxidatívnym metabolizmom sprostredkovaným CYP3A4, rovnako ako glukuronidáciou sprostredkovanou UDPGT1A9.

Metabolity sa môžu redukovať alebo hydrolyzovať mikroflórou v gastrointestinálnom trakte, čo umožňuje reabsorpciu nekonjugovaného liečiva a metabolitov (enterohepatálna cirkulácia).

Eliminácia

V rôznych klinických skúšaní sa priemerný plazmatický polčas eliminácie po perorálnom podaní regorafenibu a jeho metabolitu M-2 pohybuje v rozsahu od 20 do 30 hodín. Priemerný polčas eliminácie pri metabolite M-5 je približne 60 hodín (rozsah od 40 do 100 hodín).

Približne 90 % rádioaktívne značenej dávky sa odstránilo do 12 dní po podaní, s približne 71 % vylučovaním dávky stolicou (47 % vo forme nezmenenej zlúčeniny, 24 % vo forme metabolitov) a približne 19 % dávky sa vylúčilo močom vo forme glukuronidov. Exkrécia glukuronidov močom klesla pod 10 % v podmienkach rovnovážneho stavu. Materská zlúčenina lieku, ktorá sa našla

v stolici, môže pochádzať z rozpadu glukuronidov alebo redukcie metabolitu M-2 (N-oxid), rovnako ako z neabsorbovaného regorafenibu.

Metabolit M-5 sa môže zredukovať na M-4 v tráviacom trakte pomocou mikroflóry, čo umožňuje vstrebávanie M-4 (enterohepatálna cirkulácia). M-5 sa napokon vylúči prostredníctvom M-4 ako M-6 (kyselina karboxylová) v stolici.

Linearita/nelinearita

Systémová expozícia regorafenibu v rovnovážnom stave sa zvyšuje proporcionálne s dávkou do 60 mg a menej proporcionálne pri dávkach vyšších než 60 mg. Kumulácia regorafenibu v rovnovážnom stave vedie k približne 2-násobnému zvýšeniu plazmatických koncentrácií, ktoré sú totožné s polčasom eliminácie a frekvenciou dávkovania. V rovnovážnom stave regorafenib dosahuje priemerné maximálne plazmatické hladiny približne 3,9 mg/l (8,1 mikromólov) po perorálnom podaní 160 mg regorafenibu a pomer maximálnej-ku-minimálnej priemernej plazmatickej koncentrácie je menej než 2.

Oba metabolity, M-2 a M-5, vykazujú nelineárnu akumuláciu, čo by mohlo byť spôsobené enterohepatálnou recykláciou alebo nasýtením dráhy UDPGT1A. Vzhľadom na to, že plazmatické koncentrácie M-2 a M-5 po jednorazovej dávke regorafenibu sú oveľa nižšie ako koncentrácia materskej zlúčeniny, rovnovážne plazmatické koncentrácie M-2 a M-5 sú porovnateľné s tými, ktoré sú pri regorafenibe.

Porucha funkcie pečene

Expozícia regorafenibu a jeho metabolitom M-2 a M-5 je porovnateľná u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda A) a pacientov s normálnou funkciou pečene. Obmedzené údaje u pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene (Childova-Pughova trieda B) naznačujú podobnú expozíciu ako v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene po jednorazovej dávke 100 mg regorafenibu. Nie sú k dispozícii údaje u pacientov s Childovou-Pughovou triedou C (ťažká porucha funkcie pečene). Regorafenib sa vylučuje najmä pečeňou a expozícia by mohla byť zvýšená u tejto populácie pacientov.

Porucha funkcie obličiek

Dostupné klinické údaje a farmakokinetické modely založené na fyziológii naznačujú, že expozícia regorafenibu a jeho metabolitom M-2 a M-5 v rovnovážnom stave je porovnateľná u pacientov s miernou, stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Expozícia regorafenibu je u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek rovnaká, zatiaľ čo expozícia metabolitom M-2 a M-5 bola v rovnovážnom stave znížená o 30 %, čo sa nepovažuje za klinicky významné.

Farmakokinetika regorafenibu sa neskúmala u pacientov s ochorením obličiek v terminálnom štádiu. Pri použití farmakokinetických modelov založených na fyziológii sa však nepredpokladá žiadna významná zmena v expozícii týchto pacientov.

Starší ľudia

V sledovanom vekovom rozmedzí (29-85 rokov) nemal vek vplyv na farmakokinetiku regorafenibu.

Pohlavie

Farmakokinetika regorafenibu nie je ovplyvnená pohlavím.

Etnické rozdiely

Expozícia regorafenibu v rôznych ázijských populáciách (Číňania, Japonci, Kórejci) je v rámci rovnakého rozsahu, aký sa pozoroval u belochov.

Elektrofyziológia srdca/Predĺženie intervalu QT

V klinickom skúšaní zameranej na QT interval sa u pacientov mužského a ženského pohlavia s rakovinou po podaní 160 mg regorafenibu v rovnovážnom stave nepozorovali žiadne účinky na predĺženie intervalu QTc.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Systémová toxicita

Po opakovanom podávaní myšiam, potkanom a psom sa pozorovali nežiaduce účinky v mnohých orgánoch, a to predovšetkým v obličkách, pečeni, tráviacom trakte, štítnej žľaze, lymfatickom/hematopeotickom systéme, endokrinnom systéme, reprodukčnom systéme a na koži. Mierne zvýšený výskyt zhrubnutých atrioventrikulárnych chlopní sa zaznamenal v 26. týždni po opakovanom podávaní u potkanov. Môže to byť v dôsledku zrýchlenia fyziologických procesov súvisiacich s vekom. Tieto účinky sa objavili pri systémových expozíciách v rozsahu alebo pod rozsahom očakávanej expozície u ľudí (na základe porovnania AUC).

Zmeny zubov a kostí a nežiaduce účinky v reprodukčnom systéme boli výraznejšie u mladých a dospievajúcich zvierat, ako aj u nedospelých potkanov, čo naznačuje možné riziko pre deti a dospievajúcich.

Reprodukčná a vývojová toxicita

Špecifické klinické skúšania zamerané na fertilitu sa nevykonali. Na základe morfológických zmien semenníkov, ovárií a maternice, ktoré sa pozorovali po opakovanom podávaní u potkanov a psov pri expozíciách nižších ako sú predpokladané expozície ľudí (na základe porovnania AUC), je však nutné zvážiť možný nepriaznivý vplyv regorafenibu na reprodukciu samcov a samíc. Pozorované zmeny boli len čiastočne reverzibilné.

Účinok regorafenibu na vnútromaternicový vývin sa preukázal na králikoch pri expozíciách nižších ako je predpokladaná expozícia u ľudí (na základe porovnania AUC). Hlavné zistenia predstavovali malformácie močového systému, srdca a veľkých ciev a kostry.

Genotoxicita a karcinogenita

Neboli zistené žiadne znaky genotoxického potenciálu regorafenibu skúmaného v štandardných testoch *in vitro* a *in vivo*.

Klinické skúšania karcinogénneho potenciálu regorafenibu sa nevykonali.

Hodnotenie environmentálneho rizika (ERA)

Štúdie, ktoré hodnotili environmentálne riziko ukázali, že regorafenib môže dlhodobo bioakumulatívne toxicky vplývať na životné prostredie a môže predstavovať riziko pre povrchové vody a sedimenty (pozri časť 6.6).

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety:

mikrokryštalická celulóza
sodná soľ kroscarmelózy
magnéziumstearát
povidón (K-25)
bezzvodý koloidný oxid kremičitý

Filmový obal:

červený oxid železitý (E 172)
žltý oxid železitý (E 172)
lecitín (sójový)
makrogol 3350
polyvinylalkohol, čiastočne hydrolyzovaný
mastenec
oxid titaničitý (E 171)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Preukázalo sa, že liek je po otvorení fľaše stabilný počas 7 týždňov. Potom sa má liek zlikvidovať.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Udržiavajte fľašu dôkladne uzatvorenú.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Biela nepriehľadná HDPE fľaša uzatvorená PP/PP (polypropylénovým), skrutkovacím uzáverom s tesniacou vložkou a molekulárnym vysúšacím sitkom.

Každá fľaša obsahuje 28 filmom obalených tabliet.

Veľkosti balenia:

Balenie s 28 filmom obalenými tabletami.

Balenie obsahujúce 84 (3 fľaše s 28 tabletami) filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Vysúšadlo uchovávajúte vo fľaši.

Tento liek môže predstavovať riziko pre životné prostredie (pozri časť 5.3).

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/ PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 26. august 2013
Dátum posledného predĺženia registrácie: 22. mája 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**VONKAJŠIA ŠKATUĽKA****1. NÁZOV LIEKU**

Stivarga 40 mg filmom obalené tablety
regorafenib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg regorafenibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKOK

Obsahuje sodík a lecitín (sójový), ďalšie informácie pozri v písomnej informácii.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet
84 (3 x 28) filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Na perorálne použitie.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo uchovávajte vo fľaši.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Udržiavajte fľašu dôkladne uzatvorenú.

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Č. šarže

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Stivarga 40 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA Fľaši**

1. NÁZOV LIEKU

Stivarga 40 mg filmom obalené tablety
regorafenib

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg regorafenibu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO

Obsahuje sodík a lecitín (sójový).

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

28 filmom obalených tabliet

5. SPÔSOB A CESTA(CESTY) PODÁVANIA

Na vnútorné použitie.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLADU
A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE(UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

Vysúšadlo uchovávajte vo fľaši.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou. Udržiavajte fľašu dôkladne uzatvorenú.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

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

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Stivarga 40 mg filmom obalené tablety regorafenib

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je Stivarga a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Stivargu
3. Ako užívať Stivargu
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Stivargu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Stivarga a na čo sa používa

Stivarga obsahuje liečivo regorafenib. Ide o liek, ktorý sa používa na liečbu rakoviny, spomaľovaním rastu a šírenia rakovinových buniek a prerušovaním zásobovania nádoru krvou, ktoré umožňuje rast rakovinových buniek.

Stivarga sa používa na liečbu:

- rakoviny hrubého čreva alebo konečníka, ktorá sa rozšírila do ostatných častí tela u dospelých pacientov, ktorí podstúpili iné liečby alebo nemôžu byť liečení inými liekmi (chemoterapiou na báze fluóropyrimidínu, anti-VEGF liečbou a anti-EGFR liečbou).
- gastrointestinálnych stromálnych nádorov (GIST), typu rakoviny žalúdka a čriev, ktorá sa rozšírila do iných častí tela alebo sa nedá odstrániť chirurgicky u dospelých pacientov, ktorí boli v minulosti liečení inými protirakovinovými liekmi (imatinib a sunitinib).
- rakoviny pečene u dospelých pacientov, ktorí boli v minulosti liečení iným protirakovinovým liekom (sorafenib).

Ak máte akékoľvek otázky týkajúce sa účinku Stivargy alebo v súvislosti s dôvodmi, prečo vám bol tento liek predpísaný, opýtajte sa, prosím, svojho lekára.

2. Čo potrebuje vedieť predtým, ako užijete Stivargu

Neužívajte Stivargu

- ak ste alergický na regorafenib alebo ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Stivargu, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Buďte zvlášť opatrný pri Stivarge

- **ak máte akékoľvek problémy s pečeňou**, vrátane Gilbertovho syndrómu so znakmi: žltkaste sfarbenie pokožky a očných bielok, tmavý moč, zmätenosť a/alebo dezorientácia. Liečba Stivargou môže viesť k vyššiemu riziku vzniku problémov s pečeňou. Pred liečbou a počas liečby Stivargou vám lekár urobí vyšetrenia krvi, aby skontroloval funkciu vašej pečene. Ak máte ťažkú poruchu funkcie pečene, nesmiete užívať Stivargu, pretože nie sú k dispozícii údaje o použití Stivargy u pacientov s ťažkým poškodením pečene.
- **ak sa u vás objaví infekcia** s prejavmi, ako sú vysoká teplota, silný kašeľ so zvýšenou produkciou hlienu (spúta) alebo bez nej, silná bolesť v hrdle, dýchavičnosť, pálenie/bolesť pri močení, neobvyklý výtok z pošvy alebo podráždenie, začervenanie, opuch a/alebo bolesť ktorejkoľvek časti tela. Váš lekár môže dočasne ukončiť vašu liečbu.
- **ak ste mali alebo máte akékoľvek problémy s krvácaním** a ak užívate warfarín, fenprokumón alebo lieky, ktoré zriedujú krv na zabránenie vzniku krvných zrazenín. Liečba Stivargou môže viesť k vyššiemu riziku vzniku krvácania. Pred začiatkom liečby Stivargou sa váš lekár môže rozhodnúť, že vám urobí vyšetrenia krvi. Stivarga môže vyvolať závažné krvácanie do tráviaceho traktu, napr. do žalúdka, krku, z konečníka alebo do čreva alebo do pľúc, obličiek, úst, pošvy a/alebo mozgu. Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc: krv v stolici alebo čierna stolica, krv v moči, bolesť brucha, vykašliavanie/vracanie krvi.
- **ak máte závažné žalúdočné a črevné problémy** (prederavenie v oblasti tráviaceho traktu alebo fistula), váš lekár má rozhodnúť o vysadení liečby Stivargou. Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc: silná bolesť žalúdka alebo pretrvávajúca bolesť žalúdka, vracanie krvi, červená alebo čierna stolica.
- **ak sa u vás objaví bolesť na hrudníku alebo máte akékoľvek problémy so srdcom**. Pred začiatkom liečby a počas liečby Stivargou bude váš lekár kontrolovať, ako dobre pracuje vaše srdce. Ak sa u vás vyskytnú nasledujúce príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, pretože môže ísť o prejavy srdcového infarktu alebo zníženého prúdenia krvi do srdca: tlak na hrudi alebo bolesť na hrudníku, ktorá môže vyžarovať mimo hrudník do vašich ramien, paží, chrbta, krku, zubov, čelustí a žalúdka a môže prichádzať a odznievať, dýchavičnosť; náhle vystúpenie studeného potu, vlhká koža, pocit závratu alebo mdloby.
- **ak sa u vás vyvinie silná a pretrvávajúca bolesť hlavy, poruchy videnia, kŕče, nedostatok energie, ospalosť, zhoršený stav vedomia alebo zmeny duševného stavu** (napr. zmätenosť, strata pamäti alebo strata orientácie), okamžite, prosím, kontaktujte svojho lekára.
- **ak máte vysoký krvný tlak**. Stivarga môže zvýšiť váš krvný tlak. Lekár bude sledovať váš krvný tlak pred liečbou a počas liečby a môže vám dať liek na liečbu vysokého krvného tlaku.
- **ak ste nedávno podstúpili alebo plánujete podstúpiť chirurgický výkon**. Stivarga môže ovplyvniť spôsob hojenia vašej rany a môže byť potrebné liečbu prerušiť, kým sa vaša rana nezahojí
- **ak máte alebo ste mali aneuryzmu** (zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy) **alebo trhlinu v stene krvnej cievy**.
- **ak máte alebo ste mali poškodenie najmenších krvných ciev (trombotická mikroangiopatia (TMA))**. Ak sa u vás objaví horúčka, únava, podliatiny, krvácanie, opuch, zmätenosť, strata videnia a záchvaty, povedzte to svojmu lekárovi.

- **ak sa u vás objavia kožné problémy;** Stivarga môže spôsobiť sčervenenie, bolesť, opuch alebo tvorbu pľuzgierov na dlaniach vašich rúk alebo na spodnej časti vašich chodidiel. Ak spozorujete akékoľvek zmeny, určite kontaktujte svojho lekára. Na liečbu vašich príznakov vám lekár môže odporučiť používanie krémov a/alebo používanie vložiek do topánok a rukavíc. Ak sa u vás tento vedľajší účinok objaví, lekár vám môže zmeniť dávku alebo pozastaviť liečbu, kým sa váš stav nezlepší.

Ak sa vás niektorý z týchto stavov týka, informujte svojho lekára predtým ako začnete užívať Stivargu. Možno budete potrebovať ďalšiu liečbu a možno bude potrebné vykonať ďalšie vyšetrenia (pozri tiež časť 4 „Možné vedľajšie účinky“).

Deti a dospievajúci

Neexistuje žiadne opodstatnené použitie Stivargy u detí a dospievajúcich v liečbe rakoviny hrubého čreva alebo konečníka, ktorá sa rozšírila do ostatných častí tela.

Bezpečnosť a účinnosť Stivargy u detí a dospievajúcich v indikácii gastrointestinálny stromálny nádor (GIST) neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Neexistuje žiadne relevantné použitie Stivargy u detí a dospievajúcich v indikácii rakovina pečene.

Iné lieky a Stivarga

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, **povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.** To sa týka aj liekov, ktorých výdaj nie je viazaný na lekársky predpis, alebo dokonca prípravkov, ako sú vitamíny a výživové doplnky alebo rastlinné lieky. Niektoré lieky môžu ovplyvniť spôsob, akým Stivarga účinkuje, alebo taktiež Stivarga môže ovplyvniť účinok iných liekov a môže spôsobiť závažné vedľajšie účinky. Svojho lekára informujte, najmä ak užívate niektorý zo zoznamu nasledovných liekov alebo akékoľvek iné lieky:

- niektoré lieky na liečbu hubových infekcií (napr. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol a vorikonazol)
- niektoré lieky na liečbu bolesti (napr. kyselinu mefenamovú, diflunisal a kyselinu niflumovú)
- niektoré lieky na liečbu bakteriálnych infekcií (napr. rifampicín, klaritromycín, telitromycín)
- lieky, ktoré sa zvyčajne používajú na liečbu epilepsie (záchvatov) (napr. fenytoín, karbamazepín alebo fenobarbital)
- metotrexát – zvyčajne sa používa na liečbu rakoviny
- rosuvastatín, fluvastatín, atorvastatín – lieky zvyčajne používané na liečbu vysokej hladiny cholesterolu
- warfarín alebo fenprokumón – zvyčajne sa používajú na riedenie krvi
- ľubovník bodkovaný (liek, ktorý je dostupný aj bez lekárskeho predpisu), používaný na liečbu depresie.

Poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať akýkoľvek liek.

Stivarga a jedlo a nápoje

Nepite grapefruitovú šťavu počas užívania Stivargy. Ovplyvňuje účinok Stivargy.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poradte sa so svojím lekárom predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože Stivarga sa nesmie užívať počas tehotenstva, pokiaľ to nie je jednoznačne nevyhnutné. Váš lekár vás bude informovať o možných rizikách užívania Stivargy počas tehotenstva.

Vyvarujte sa otehotneniu počas liečby Stivargou, pretože tento liek môže spôsobiť poškodenie ešte nenarodeného dieťaťa.

Ženy a muži v plodnom veku musia užívať účinnú antikoncepciu počas liečby a ešte najmenej osem týždňov po ukončení liečby.

Počas liečby Stivargou nesmiete dojčiť dieťa, pretože tento liek môže ovplyvniť rast a vývoj dieťaťa. Ak dojčíte alebo plánujete dojčiť, informujte o tom svojho lekára.

Stivarga môže znížiť plodnosť u mužov a žien. Požiadajte lekára o informáciu predtým, ako užijete Stivargu.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Nie je známe, či Stivarga ovplyvňuje schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Nevedzte vozidlo ani neobsluhujte stroje, ak pocítite s liečbou súvisiace príznaky, ktoré majú vplyv na vašu schopnosť sústrediť sa a reagovať.

Dôležité informácie o niektorých zložkách Stivargy

Tento liek obsahuje v každej dennej dávke (4 tablety) 56,06 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli). To sa rovná 3 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých. Tento liek obsahuje 1,68 mg **lecitínu** (sójového) na dennú dávku (4 tablety).

3. Ako užívať Stivargu

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Odporúčaná denná dávka u dospelých sú 4 tablety Stivargy 40 mg (160 mg regorafenibu). Lekár môže vašu dávku zmeniť. Užívajte dávku Stivargy, ktorú vám predpísal váš lekár. Lekár vás zvyčajne požiada, aby ste Stivargu užívali počas 3 týždňov a potom, aby ste prerušili užívanie na jeden týždeň. Toto predstavuje 1 liečebný cyklus.

Stivargu užívajte každý deň v rovnakom čase po ľahkom jedle (s nízkym obsahom tukov). Tabletu prehltajte celú a zapite ju vodou po ľahkom jedle, ktoré obsahuje menej ako 30 % tuku. Príkladom ľahkého (nízkotučného) jedla môže byť 1 porcia cereálií (približne 30 g), 1 pohár odstredeného mlieka, 1 ks toastu s marmeládou, 1 pohár jablkového džúsu a 1 šálka kávy alebo čaju (520 kalórií, 2 g tuku). Stivargu nesmiete zapíjať grapefruitovým džúsom (pozri tiež časť „Stivarga a jedlo a nápoje“).

Ak po podaní regorafenibu vraciate, nesmiete užiť ďalšie tablety a musíte informovať lekára.

Možno bude potrebné, aby vám lekár znížil dávku alebo ak to bude nevyhnutné, môže sa rozhodnúť liečbu prerušiť alebo ju natrvalo ukončiť. V liečbe Stivargou budete pokračovať tak dlho, kým bude pre vás prínosná a nebudete mať neprijateľné vedľajšie účinky.

Ak máte mierne poškodenú funkciu pečene, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania. Ak máte mierne alebo stredne ťažké poškodenie funkcie pečene, bude vás lekár počas liečby Stivargou starostlivo sledovať. Ak trpíte ťažkým poškodením funkcie pečene, nesmiete byť liečení Stivargou, pretože nie sú k dispozícii údaje o použití Stivargy u pacientov s ťažkým poškodením funkcie pečene.

Ak máte miernu, stredne ťažkú alebo ťažkú poruchu funkcie obličiek, nie je potrebná žiadna úprava dávkovania.

Ak užijete viac Stivargy, ako máte

Ak ste užili viac Stivargy, ako je vaša predpísaná dávka, okamžite o tom informujte vášho lekára. Možno budete potrebovať lekársku starostlivosť a lekár vám môže odporučiť, aby ste Stivargu prestali užívať.

Užitie príliš veľkého množstva Stivargy môže spôsobiť väčšiu pravdepodobnosť alebo závažnosť niektorých vedľajších účinkov, najmä:

- kožných reakcií (vyrážka, pľuzgiere, sčervenenie, bolesť, opuch, svrbenie alebo olupovanie pokožky),

- zmeny hlasu alebo chrapot (*dysfónia*),
- časté vyprázdňovanie čriev alebo hnačka (*diareja*),
- vriedky v ústach (*zápal sliznice*),
- sucho v ústach,
- znížená chuť do jedla,
- vysoký krvný tlak (*hypertenzia*),
- nadmerná únava (*vyčerpanie*).

Ak zabudnete užiť Stivargu

Ak zabudnete užiť dávku, užite ju hneď, ako si v daný deň spomeniete. Neužívajte dvojnásobnú dávku Stivargy v ten istý deň, aby ste nahradili vynechanú dávku z predchádzajúceho dňa. O akejkol'vek vynechanej dávke informujte svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Tento liek môže tiež ovplyvniť výsledky niektorých krvných vyšetrení.

Najzávažnejšie vedľajšie účinky, pri ktorých sa pozorovali smrteľné následky, sú:

- závažné pečenné problémy (vrátane zlyhania pečene), krvácanie, prederavenie žalúdka alebo čriev a infekcia.

Ak sa u vás objaví ktorýkoľvek z nasledovných príznakov, **okamžite o tom informujte svojho lekára**:

Problémy s pečeňou

Liečba Stivargou môže viesť k vyššiemu riziku vzniku závažných problémov s pečeňou. Ak sa u vás objavia nasledovné príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- žltkasté sfarbenie pokožky a očných bielok,
- tmavý moč,
- zmätenosť a/alebo dezorientácia.

Toto môžu byť prejavy závažného poškodenia pečene.

Krvácanie

Stivarga môže spôsobiť závažné krvácanie do tráviaceho traktu, ako je napr. do žalúdka, krku, konečníka alebo čriev alebo do pľúc, obličiek, úst, pošvy a/alebo mozgu. Ak spozorujete nasledovné príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- prítomnosť krvi v stolici alebo vylučovanie čiernej stolice,
- prítomnosť krvi v moči,
- bolesť žalúdka,
- vykašliavanie/vracanie krvi.

Toto môžu byť prejavy krvácania.

Závažné problémy so žalúdkom a črevami (prederavenie alebo fistuly tráviaceho traktu)

Ak spozorujete nasledovné príznaky, okamžite vyhľadajte lekársku pomoc:

- silná alebo neutíchajúca bolesť žalúdka (abdominálna),
- vracanie krvi,
- červená alebo čierna stolica.

Toto môžu byť prejavy závažných problémov so žalúdkom alebo črevami.

Infekcia

Liečba Stivargou môže viesť k zvýšenému riziku infekcií, najmä močových ciest, nosa, hrdla a pľúc. Liečba Stivargou môže tiež viesť k zvýšenému riziku plesňových infekcií slizníc, kože alebo častí tela. Okamžite vyhľadajte lekársku pomoc, keď sa u vás objavia nasledujúce príznaky:

- vysoká teplota,
- silný kašeľ so zvýšenou tvorbou hlienu (spúta) alebo bez neho,

- silná bolesť hrdla,
- dýchavičnosť,
- pálenie/bolesť pri močení,
- nezvyčajný výtok z pošvy alebo podráždenie,
- začervenanie, opuchy a/alebo bolesť v ktorejkoľvek časti tela.

Toto môžu byť prejavy infekcie.

Ďalšie vedľajšie účinky Stivargy sú uvedené podľa frekvencie ich výskytu:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb):

- znížený počet krvných doštičiek, ktorý sa prejavuje ľahkou tvorbou podliatin alebo krvácaním (*trombocytopénia*),
- znížený počet červených krviniek (*anémia*),
- znížená chuť do jedla a znížený príjem potravy,
- vysoký krvný tlak (*hypertenzia*),
- zmeny hlasu a chraptot (*dysfónia*),
- časté vyprázdňovanie čriev alebo hnačka (*diareja*),
- bolestivosť v ústach alebo sucho v ústach, bolestivý jazyk, vriedky v ústach (*stomatitída a alebo zápal slizníc*),
- *nevoľnosť* (nauzea),
- vracanie,
- vysoké hladiny žltového farbiva bilirubínu v krvi (*hyperbilirubinémia*),
- zmeny hladín pečeneových enzýmov, ktoré môžu naznačovať, že niečo nie je v poriadku s pečeňou (*zvýšené transaminázy*),
- začervenanie, bolesť, pľuzgiere a opuch dlaní alebo chodidiel (*kožná reakcia noha-ruka*),
- vyrážka,
- slabosť, nedostatok sily a energie, nadmerná únava a neobvyklá ospalosť (*asténia/únava*),
- bolesť (vrátane bolesti brucha a bolesti chrbta),
- zápcha,
- horúčka,
- úbytok telesnej hmotnosti.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb):

- znížený počet bielych krviniek (*leukopénia*),
- znížená činnosť štítnej žľazy (*hypotyreóza*),
- znížená hladina draslíka, fosfátov, vápnika, sodíka alebo horčíka v krvi (*hypokaliémia, hypofosfatémia, hypokalcémia, hyponatriémia, hypomagneziémia*), vysoká hladina kyseliny močovej v krvi (*hyperurikémia*),
- strata telesných tekutín (*dehydratácia*),
- bolesť hlavy,
- tras (*tremor*),
- porucha nervov, ktorá môže spôsobiť zmenu v citlivosti, ako sú necitlivosť, mravčenie, slabosť alebo bolesť (*periférna neuropatia*),
- poruchy chuti,
- sucho v ústach,
- pálenie záhy (*gastroezofageálny reflux*),
- infekcia a podráždenie žalúdka a čriev (*gastroenteritída*),
- vypadávanie vlasov (*alopécia*),
- suchá pokožka,
- vyrážka s popraskaním alebo odlupovaním kože (*exfoliatívna vyrážka*),
- náhle, mimovoľné stiahnutie svalu (svalové kŕče),
- bielkoviny v moči (*proteinúria*),
- vysoké hladiny niektorých enzýmov podieľajúcich sa na trávení (*zvýšenie amylázy a lipázy*),
- abnormálne stavy zrážania krvi (abnormálny medzinárodný normalizovaný pomer).

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb):

- prejavy/príznaky alergickej reakcie, ktoré môžu zahŕňať rozsiahlu závažnú vyrážku, nevoľnosť, horúčku, dýchavičnosť, žltáčku, zmeny v chemických procesoch prebiehajúcich v pečeni (*reakcie z precitlivenosti*),
- srdcový záchvat, bolesť na hrudníku (*infarkt myokardu a ischémia*),
- závažne zvýšený krvný tlak spôsobujúci bolesť hlavy, zmätenosť, rozmazané videnie, nevoľnosť, vracanie a kŕče (*hypertenzná kríza*),
- zápal pankreasu, ktorý sa prejaví bolesťou v oblasti žalúdka, nevoľnosťou, vracaním a horúčkou (*pankreatitída*),
- zmeny na nechtoch, ako sú hrbolčeky a/alebo oddeľovanie,
- mnohopočetné kožné vyrážky (*multiformný erytém*).

Zriedkavé vedľajšie účinky (môžu postihovať menej ako 1 z 1 000 osôb):

- krvné zrazeniny v malých krvných cievach (*trombotická mikroangiopatia*)
- určitý typ rakoviny kože (*keratoakantóm/skvamocelulárny karcinóm kože*),
- bolesť hlavy, zmätenosť, záchvaty a strata zraku v súvislosti s vysokým krvným tlakom alebo bez neho (*syndróm reverzibilnej posteriórnej encefalopatie/RPLS*),
- závažné reakcie na koži a slizniciach, ktoré môžu zahŕňať bolestivé pľuzgiere a horúčku, vrátane rozsiahleho odtrhnutia kože (*Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza*).

Neznáme (z dostupných údajov):

- zväčšenie a oslabenie steny krvnej cievy alebo trhliny v stene krvnej cievy (*aneuryzmy a arteriálne disekcie*).
- nedostatok energie, zmätenosť, ospalosť, chvenie, zhoršený stav vedomia – tieto príznaky môžu byť príznakom toxicity mozgu zapríčinennej vysokou hladinou amoniaku v krvi (*hyperamonemická encefalopatia*).

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Stivargu

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a štítku na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchováajte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.

Udržiavajte fľašu dôkladne uzatvorenú.

Po otvorení fľaše sa má liek zlikvidovať po 7 týždňoch.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Stivarga obsahuje

- **Liečivo** je regorafenib. Každá filmom obalená tableta obsahuje 40 mg regorafenibu.
- **Ďalšie zložky** sú:
Jadro tablety: mikrokryštalická celulóza, sodná soľ kroskarmelózy, magnéziumstearát, povidón (K-25) a bezvodý koloidný oxid kremičitý, červený oxid železitý (E172), žltý oxid železitý (E172), lecitín (sójový), makrogol 3350, polyvinylalkohol (čiastočne hydrolyzovaný), mastenec a oxid titaničitý (E171) (pozri tiež časť 'Dôležité informácie o niektorých zložkách Stivargy').

Ako vyzerá Stivarga a obsah balenia

Tablety Stivarga 40 mg sú svetloružové a oválne s označením „BAYER“ na jednej strane a „40“ na druhej strane.

Každá fľaša obsahuje 28 filmom obalených tabliet.

Stivarga 40 mg tablety sú dostupné v baleniach obsahujúcich jednu alebo tri fľaše.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

Vysúšadlo uchovávajte vo fľaši. Vysúšadlo je látka pohlcujúca vlhkosť, ktorá je naplnená v malej nádobke a slúži na ochranu tabliet pred vlhkosťou.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Bayer AG
51368 Leverkusen
Nemecko

Výrobca

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky

<https://www.ema.europa.eu>.