

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Stivarga 40 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 40 mg regorafeniba.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna dnevna doza od 160 mg sadrži 2,438 mmol (ili 56,06 mg) natrija (vidjeti dio 4.4).

Jedna dnevna doza od 160 mg sadrži 1,68 mg lecitina (dobivenog iz soje) (vidjeti dio 4.4)

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta.

Svijetloružičaste filmom obložene tablete ovalnog oblika, duljine 16 mm i širine 7 mm, s oznakom „BAYER“ na jednoj strani i „40“ na drugoj.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Stivarga je indicirana kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika:

- s metastatskim kolorektalnim karcinomom (engl. *colorectal cancer*, CRC) koji su prethodno liječeni, ili se ne smatraju kandidatima za liječenje, dostupnim terapijama. To uključuje kemoterapiju na bazi fluoropirimidina, anti-VEGF terapiju i anti-EGFR terapiju (vidjeti dio 5.1).
- s inoperabilnim ili metastatskim gastrointestinalnim stromalnim tumorima (engl. *gastrointestinal stromal tumours*, GIST) u kojih je bolest dalje napredovala ili koji nisu podnosili prethodno liječenje imatinibom i sunitinibom.
- s hepatocelularnim karcinomom (engl. *hepatocellular carcinoma*, HCC) koji su prethodno bili liječeni sorafenibom.

4.2 Doziranje i način primjene

Lijek Stivarga mora propisivati liječnik iskusan u primjeni citotoksičnih lijekova.

Doziranje

Preporučena doza regorafeniba je 160 mg (4 tablete od 40 mg) jedanput na dan tijekom 3 tjedna nakon čega slijedi 1 tjedan bez terapije. To razdoblje od 4 tjedna čini ciklus liječenja.

Ako bolesnik propusti uzeti dozu onda ju mora uzeti istog dana čim se sjeti. Bolesnik ne smije uzeti dvije doze istog dana kako bi nadoknadio propuštenu dozu. U slučaju povraćanja nakon primjene regorafeniba, bolesnik ne smije uzimati dodatne tablete.

Liječenje mora trajati sve dok je vidljiva korist ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici s funkcionalnim stanjem (PS) 2 ili višim bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja. Podaci u bolesnika s PS \geq 2 su ograničeni.

Prilagodba doze

Prekidi primjene i/ili smanjenja doze mogu biti potrebni ovisno o sigurnosti i podnošljivosti lijeka u pojedinog bolesnika. Doza se prilagođava postepeno po 40 mg (jedna tableta). Najniža preporučena dnevna doza je 80 mg. Najviša dnevna doza je 160 mg.

Preporučene prilagodbe doze i mjere koje treba poduzeti u slučaju kožne reakcije na šakama i stopalima (engl. *hand-foot skin reaction*, HFSR) / sindroma palmarno-plantarne eritrodizestezijske vidjeti u tablici 1.

Tablica 1: Preporučene prilagodbe doze i mjere u slučaju sindroma palmarno-plantarne eritrodizestezijske

Stupanj kožne toksičnosti	Pojavljivanje	Preporučene prilagodbe doze i mjere
Stupanj 1	pojavljivanje bilo koji put	Zadržati istu dozu i odmah uvesti potporne mjere za ublažavanje simptoma.
Stupanj 2	pojavljuje se prvi put	Smanjiti dozu za 40 mg (jedna tableta) i odmah uvesti potporne mjere. Ako ne nastupi poboljšanje unatoč smanjenju doze, prekinuti terapiju na najmanje 7 dana, dok se toksičnost ne smanji na 0.-1. stupanj. Doza se može ponovno povisiti ovisno o procjeni liječnika.
	bez poboljšanja unutar 7 dana ili se pojavljuje 2. put	Prekinuti terapiju dok se toksičnost ne smanji na 0.-1. stupanj. Kod ponovnog početka liječenja, smanjiti dozu za 40 mg (jedna tableta). Doza se može ponovno povisiti ovisno o procjeni liječnika.
	pojavljuje se 3. put	Prekinuti terapiju dok se toksičnost ne smanji na 0.-1. stupanj. Kod ponovnog početka liječenja, smanjiti dozu za 40 mg (jedna tableta). Doza se može ponovno povisiti ovisno o procjeni liječnika.
	pojavljuje se 4. put	Trajno prekinite liječenje lijekom Stivarga.
Stupanj 3	pojavljuje se prvi put	Odmah uvesti potporne mjere. Prekinuti terapiju na najmanje 7 dana dok se toksičnost ne smanji na 0.-1. stupanj. Kod ponovnog početka liječenja, smanjiti dozu za 40 mg (jedna tableta). Doza se može ponovno povisiti ovisno o procjeni liječnika.
	pojavljuje se 2. put	Odmah uvesti potporne mjere. Prekinuti terapiju na najmanje 7 dana dok se toksičnost ne smanji na 0.-1. stupanj. Kod ponovnog početka liječenja, smanjiti dozu za 40 mg (jedna tableta).
	pojavljuje se 3. put	Trajno prekinite liječenje lijekom Stivarga.

Preporučene mjere i prilagodbe doze u slučaju pogoršanja rezultata testova jetrene funkcije koji se smatraju povezanim s liječenjem lijekom Stivarga vidjeti u tablici 2 (vidjeti također dio 4.4).

Tablica 2: Preporučene mjere i prilagodbe doze u slučaju poremećaja rezultata testova jetrene funkcije povezanih s lijekom

Opaženo povišenje ALT i/ili AST	Pojavljivanje	Preporučene mjere i prilagodba doze
≤ 5 puta iznad gornje granice normale (GGN) (najviše 2. stupanj)	pojavljivanje bilo koji put	Nastaviti s liječenjem lijekom Stivarga. Funkciju jetre treba provjeravati svaki tjedan sve dok se transaminaze ne vrate na vrijednosti < 3 puta GGN (1. stupanj) ili na početne vrijednosti.
> 5 puta GGN ≤ 20 puta GGN (3. stupanj)	pojavljuje se prvi put	Prekinite liječenje lijekom Stivarga. Pratiti transaminaze svaki tjedan sve dok se ne vrate na vrijednosti < 3 puta GGN ili na početne vrijednosti. Ponovno započinjanje liječenja: Ako je moguća korist veća od rizika od hepatotoksičnosti, ponovno započnite liječenje lijekom Stivarga u dozi smanjenoj za 40 mg (jedna tableta) i pratite funkciju jetre svaki tjedan tijekom najmanje 4 tjedna.
	ponovna pojava	Trajno prekinite liječenje lijekom Stivarga.
> 20 puta GGN (4. stupanj)	pojavljivanje bilo koji put	Trajno prekinite liječenje lijekom Stivarga.
> 3 puta GGN (2. ili viši stupanj) uz bilirubin istodobno > 2 puta iznad GGN	pojavljivanje bilo koji put	Trajno prekinite liječenje lijekom Stivarga. Pratite jetrene funkcije svakog tjedna do nestanka promjena ili povratka na početne vrijednosti. <u>Iznimka</u> : bolesnike s Gilbertovim sindromom u kojih nastupi povišenje transaminaza mora se liječiti prema gore navedenim preporukama za opaženo povišenje ALT i/ili AST.

Oštećenje funkcije jetre

Regorafenib se eliminira uglavnom putem jetre.

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene značajne razlike u izloženosti, sigurnosti ili djelotvornosti između bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) i onih s normalnom funkcijom jetre. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre. Budući da su dostupni samo ograničeni podaci za bolesnike s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B), ne mogu se dati preporuke za doziranje. Preporučuje se pažljivo pratiti ukupnu sigurnost u ovih bolesnika (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Stivarga se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh C) jer Stivarga nije ispitivana u ovoj populaciji.

Oštećenje funkcije bubrega

Dostupni klinički podaci ukazuju na sličnu izloženost regorafenibu i njegovim metabolitima M-2 i M-5 u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim poremećajem funkcije bubrega u usporedbi s onom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem funkcije bubrega (vidjeti također dio 5.2).

Starija populacija

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene značajne razlike u izloženosti, sigurnosti ili djelotvornosti između starijih (u dobi od 65 ili više godina) i mlađih bolesnika (vidjeti također dio 5.2).

Spol

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene značajne razlike u izloženosti, sigurnosti ili djelotvornosti između muških i ženskih bolesnika. Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na spol (vidjeti također dio 5.2).

Etničke razlike

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene značajne razlike u izloženosti ili djelotvornosti između bolesnika raznih etničkih skupina. U bolesnika azijskog podrijetla (osobito Japanaca) liječenih lijekom Stivarga opažena je viša incidencija kožne reakcije na šakama i stopalima / sindroma palmarno-plantarne eritrodizestezije, teških poremećaja rezultata testova jetrene funkcije i poremećaja funkcije jetre u usporedbi s bijelcima. Bolesnici azijskog podrijetla liječeni lijekom Stivarga u kliničkim ispitivanjima bili su prvenstveno iz Istočne Azije (~90%). U populaciji bolesnika crne rase postoje ograničeni podaci o regorafenibu.

Nije potrebna prilagodba doze s obzirom na etničko podrijetlo (vidjeti dio 5.2).

Pedijatrijska populacija

Nema relevantne primjene lijeka Stivarga u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji metastatskog kolorektalnog karcinoma.

Sigurnost i djelotvornost regorafeniba u bolesnika mlađih od 18 godina u indikaciji gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST) nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Nema relevantne primjene lijeka Stivarga u pedijatrijskoj populaciji u indikaciji hepatocelularnog karcinoma.

Način primjene

Stivarga je namijenjena za peroralnu primjenu.

Stivarga se mora uzimati u isto vrijeme svakog dana. Tablete se moraju progutati cijele s vodom nakon laganog obroka koji sadrži manje od 30% masti. Primjer laganog obroka (s niskim sadržajem masti) uključuje jednu porciju žitarica (oko 30 g), jednu čašu obranog mlijeka, jednu šnit tuستا s džemom, jednu čašu soka od jabuke i jednu šalicu kave ili čaja (520 kalorija, 2 g masti).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Učinci na jetru

U bolesnika liječenih lijekom Stivarga često su bili opaženi poremećaji rezultata testova jetrene funkcije (alanin aminotransferaze [ALT], aspartat aminotransferaze [AST] i bilirubina). U malog postotka bolesnika zabilježeni su teški poremećaji rezultata testova jetrene funkcije (3. do 4. stupnja) i poremećaj funkcije jetre s kliničkim manifestacijama (uključujući zatajenje jetre i smrtne ishode) (vidjeti dio 4.8).

U kliničkim ispitivanjima opažena je viša incidencija teških poremećaja rezultata testova jetrene funkcije i poremećaja funkcije jetre u bolesnika azijskog podrijetla (osobito Japanaca) liječenih lijekom Stivarga u usporedbi s bijelcima (vidjeti dio 4.2).

Prije početka liječenja lijekom Stivarga preporučuje se napraviti testove jetrene funkcije (ALT, AST i bilirubin) te bolesnika pažljivo pratiti (najmanje svaka dva tjedna) tijekom prva 2 mjeseca liječenja. Nakon toga, potrebno je nastaviti s povremenim praćenjem najmanje jedanput mjesečno i kad je to klinički indicirano.

Regorafenib je inhibitor uridindifosfat glukuronozil transferaze (UGT) 1A1 (vidjeti dio 4.5). U bolesnika s Gilbertovim sindromom može se razviti blaga, indirektna (nekonjugirana) hiperbilirubinemija.

U bolesnika u kojih se opazi pogoršanje testova jetrene funkcije za koje se smatra da su povezani s liječenjem lijekom Stivarga (tj. kad nema drugog očitog uzroka, kao što je posthepatička kolestaza ili progresija bolesti) mora se prilagoditi doza i slijediti savjete o praćenju bolesnika kako je navedeno u tablici 2 (vidjeti dio 4.2).

Regorafenib se eliminira uglavnom putem jetre.

U bolesnika s blagim i umjerenim oštećenjem funkcije jetre preporučuje se pažljivo pratiti ukupnu sigurnost (vidjeti također dijelove 4.2 i 4.5). Stivarga se ne preporučuje za primjenu u bolesnika s teškim oštećenjem jetre (Child-Pugh C) jer Stivarga nije ispitivana u ovoj populaciji i izloženost kod tih bolesnika može biti povećana.

Infekcije

Lijek Stivarga se povezuje s povišenom incidencijom za nastanak infekcija, od kojih su neke bile sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8).

U slučajevima pogoršanja infekcija, treba razmotriti prekid liječenja lijekom Stivarga.

Krvarenje

Primjena lijeka Stivarga se povezuje s povećanom incidencijom krvarenja, u nekim slučajevima i sa smrtnim ishodom (vidjeti dio 4.8). U bolesnika sa stanjima koja povećavaju sklonost krvarenju, kao i u onih koji se liječe antikoagulantima (primjerice, varfarinom i fenprokumonom) ili istodobno uzimaju lijekove koji povećavaju rizik od krvarenja, moraju se pratiti krvna slika i parametri koagulacije. Probir i kasnije liječenje varikoziteta jednjaka u bolesnika s cirozom jetre treba provoditi kao standardnu skrb prije početka liječenja lijekom Stivarga. U slučaju teškog krvarenja koje zahtijeva hitnu liječničku intervenciju, mora se razmotriti trajni prekid primjene lijeka Stivarga.

Perforacija i fistula u probavnom sustavu

U bolesnika liječenih lijekom Stivarga zabilježene su perforacija (uključujući i onu sa smrtnim ishodom) i fistule u probavnom sustavu (vidjeti dio 4.8). Poznato je i da su ti događaji uobičajene komplikacije bolesti u bolesnika s intraabdominalnom zloćudnom bolesti. U bolesnika u kojih nastane perforacija ili fistula u probavnom sustavu preporučuje se prekid primjene lijeka Stivarga.

Srčana ishemija i infarkt

Primjena lijeka Stivarga povezuje se s povećanom incidencijom ishemije i infarkta miokarda (vidjeti dio 4.8). Bolesnici s nestabilnom anginom pektoris ili novim napadom angine pektoris (unutar tri mjeseca od početka liječenja lijekom Stivarga), nedavnim infarktomiokarda (unutar 6 mjeseci od početka liječenja lijekom Stivarga) i oni sa zatajenjem srca NYHA 2 klasifikacije ili višom (eng. NYHA, *New York Heart Association*) bili su isključeni iz kliničkih ispitivanja.

Bolesnike s ishemijskom bolešću srca u anamnezi mora se pratiti zbog mogućih kliničkih znakova i simptoma ishemije miokarda. U bolesnika koji razviju ishemiju i/ili infarkt miokarda preporučuje se prekid primjene lijeka Stivarga sve do nestanka promjena. Odluka da se ponovno počne liječenje lijekom Stivarga mora se temeljiti na pažljivom razmatranju mogućih koristi i rizika u pojedinog bolesnika. Ako nema nestanka promjena, primjenu lijeka Stivarga mora se trajno prekinuti.

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)

Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije prijavljen je kao povezan s liječenjem lijekom Stivarga (vidjeti dio 4.8). Znakovi i simptomi PRES-a uključuju napadaje, glavobolju, promijenjen mentalni status, poremećaj vida ili kortikalnu sljepoću, sa ili bez pridružene hipertenzije. Dijagnozu PRES-a potrebno je potvrditi metodom oslikavanja mozga. U bolesnika koji razviju PRES preporučuje se prekid primjene lijeka Stivarga zajedno s kontrolom hipertenzije i primjenom potpornog liječenja drugih simptoma.

Arterijska hipertenzija

Primjena lijeka Stivarga povezuje se s povećanom incidencijom arterijske hipertenzije (vidjeti dio 4.8). Krvni tlak mora biti pod nadzorom prije početka liječenja lijekom Stivarga. Preporučuje se

pratiti krvni tlak i liječiti hipertenziju u skladu sa standardnom medicinskom praksom. U slučajevima teške ili trajne hipertenzije usprkos odgovarajućem medicinskom zbrinjavanju, liječenje se mora privremeno prekinuti i/ili smanjiti dozu ovisno o procjeni liječnika (vidjeti dio 4.2). U slučaju hipertenzivne krize, liječenje lijekom Stivarga mora se prekinuti.

Aneurizme i disekcije arterije

Primjena inhibitora VEGF puta u bolesnika s hipertenzijom ili bez nje može potaknuti stvaranje aneurizama i/ili disekcija arterije. Prije početka primjene lijeka Stivarga potrebno je pažljivo razmotriti ovaj rizik u bolesnika s čimbenicima rizika kao što su hipertenzija ili aneurizma u anamnezi.

Trombotička mikroangiopatija (TMA)

Trombotička mikroangiopatija (TMA), uključujući trombotičku trombocitopeničnu purpuru (TTP), povezana je s primjenom regorafeniba (vidjeti dio 4.8). Dijagnozu TMA-a treba razmotriti u bolesnika koji imaju hemolitičku anemiju, trombocitopeniju, umor, promjenjivu neurološku manifestaciju, oštećenje funkcije bubrega i vrućicu. Terapiju regorafenibom treba prekinuti u bolesnika koji razviju TMA te je potrebno hitno liječenje. Opaženo je povlačenje učinaka TMA-a nakon prekida liječenja.

Komplikacije s cijeljenjem rana

Kako lijekovi s antiangiogenim svojstvima mogu usporiti ili ometati cijeljenje rana, preporučuje se privremeni prekid primjene lijeka Stivarga kao mjera opreza u bolesnika koji će se podvrgnuti velikom kirurškom zahvatu. Stoga se odluka da se nastavi liječenje lijekom Stivarga nakon velikog kirurškog zahvata mora temeljiti na kliničkoj procjeni odgovarajućeg cijeljenja rane.

Dermatološka toksičnost

Kožna reakcija na šakama i stopalima (HFSR) ili sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske i osip najčešće su opažene dermatološke nuspojave povezane s primjenom lijeka Stivarga (vidjeti dio 4.8). U kliničkim ispitivanjima opažena je viša incidencija kožne reakcije na šakama i stopalima u bolesnika azijskog podrijetla (osobito Japanaca) liječenih lijekom Stivarga u usporedbi s bijelcima (vidjeti dio 4.2). Mjere za sprječavanje kožne reakcije na šakama i stopalima uključuju kontrolu kalusa i nošenje jastučića za obuću i rukavica kako bi se spriječio stres zbog pritiska na tabane i dlanove. Zbrinjavanje kožne reakcije na šakama i stopalima može uključivati primjenu keratolitičkih krema (npr., kreme na bazi ureje, salicilatne kiseline ili alfa-hidroksi kiseline koje se u maloj količini nanose samo na zahvaćena područja kože) i vlažnih krema (koje se slobodno nanose) za ublažavanje simptoma. Mora se razmotriti smanjenje doze i/ili privremeni prekid primjene lijeka Stivarga, ili u teškim ili perzistirajućim slučajevima, trajni prekid liječenja lijekom Stivarga (vidjeti dio 4.2).

Poremećaji rezultata biokemijskih i metaboličkih laboratorijskih testova

Primjena lijeka Stivarga povezuje se s povećanom incidencijom poremećaja elektrolita (uključujući hipofosfatemiju, hipokalcemiju, hiponatremiju i hipokalemiju) i metaboličkih poremećaja (uključujući povećanje hormona koji stimulira štitnjaču, lipaza i amilaza). Poremećaji su općenito blagi do umjereno teški, nisu povezani s kliničkim manifestacijama i obično ne zahtijevaju privremeni prekid primjene ili smanjenje doze. Preporučuje se pratiti biokemijske i metaboličke parametre tijekom liječenja lijekom Stivarga i po potrebi uvesti odgovarajuću zamjensku terapiju sukladno standardnoj kliničkoj praksi. Privremeni prekid primjene, smanjenje doze ili pak trajni prestanak primjene lijeka Stivarga se mora razmotriti u slučaju značajnih tvrdokornih ili ponavljajućih poremećaja (vidjeti dio 4.2).

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka

Ovaj lijek sadrži 56,06 mg natrija po dnevnoj dozi od 160 mg, što odgovara 3% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO-a (Svjetske zdravstvene organizacije) za odraslu osobu. Svaka dnevna doza od 160 mg sadrži 1,68 mg lecitina (dobivenog iz soje).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Inhibitori CYP3A4 i UGT1A9 / induktori CYP3A4

In vitro podaci pokazuju da regorafenib metaboliziraju citokrom CYP3A4 i uridindifosfat glukuronozil transferaza UGT1A9.

Primjena ketokonazola (400 mg tijekom 18 dana), jakog inhibitora CYP3A4, i jedne doze regorafeniba (160 mg petog dana) rezultirala je povećanjem srednje vrijednosti izloženosti (AUC) regorafeniba za približno 33% i smanjenjem srednje vrijednosti izloženosti djelatnim metabolitima, M-2 (N-oksidi) i M-5 (N-oksidi i N-dezmetil) za približno 90%. Preporučuje se izbjegavati istodobnu primjenu jakih inhibitora aktivnosti CYP3A4 (primjerice klaritromicina, soka od grejpa, itrakonazola, ketokonazola, posakonazola, telitromicina i vorikonazola) jer njihov utjecaj na izloženost stanju dinamičke ravnoteže regorafeniba i njegovih metabolita nije ispitivan.

Istodobnu primjenu jakih inhibitora UGT1A9 (primjerice mefenamatne kiseline, diflunizala i niflummatne kiseline) tijekom liječenja regorafenibom mora se izbjegavati jer njihov utjecaj na izloženost stanju dinamičke ravnoteže regorafeniba i njegovih metabolita nije ispitivan.

Primjena rifampicina (600 mg tijekom 9 dana), jakog induktora CYP3A4, s jednom dozom regorafeniba (160 mg sedmog dana) rezultirala je smanjenjem AUC regorafeniba za približno 50%, trostrukim do četverostrukim povećanjem srednje vrijednosti izloženosti djelatnom metabolitu M-5 i nepromijenjenom izloženosti djelatnom metabolitu M-2. I drugi jaki induktori CYP3A4 (npr. fenitoin, karbamazepin, fenobarbital i gospina trava) mogu pojačati metabolizam regorafeniba. Mora se izbjegavati jake induktore CYP3A4 ili odabrati alternativni lijek za istodobnu primjenu, ili se mora razmotriti primjena lijeka koji nema ili ima minimalan potencijal za indukciju CYP3A4.

Supstrati UGT1A1 i UGT1A9

In vitro podaci pokazuju da regorafenib i njegov djelatni metabolit M-2 inhibiraju glukuronidaciju putem UGT1A1 i UGT1A9, dok M-5 inhibira samo UGT1A1 pri koncentracijama koje se postižu *in vivo* u stanju dinamičke ravnoteže. Primjena regorafeniba uz petodnevnu stanku prije primjene irinotekana rezultirala je povećanjem AUC SN-38, supstrata UGT1A1 i djelatnog metabolita irinotekana, za približno 44%. Opaženo je i povećanje AUC irinotekana za približno 28%. To pokazuje da istodobna primjena regorafeniba može povećati sistemsku izloženost supstratima UGT1A1 i UGT1A9.

Supstrati proteina koji uzrokuje rezistenciju raka dojke na lijekove (BCRP) i P-glikoproteina

Primjena regorafeniba (160 mg tijekom 14 dana) prije primjene jedne doze rosuvastatina (5 mg), supstrata BCRP-a, rezultirala je povećanjem srednje vrijednosti izloženosti (AUC) rosuvastatina za 3,8 puta i povećanjem vrijednosti C_{max} za 4,6 puta.

To ukazuje da istodobna primjena regorafeniba može povišiti koncentracije drugih istodobno primijenjenih supstrata BCRP-a u plazmi (npr. metotreksata, fluvastatina, atorvastatina). Stoga se u bolesnika preporučuje pažljivo praćenje znakova i simptoma povišenog izlaganja supstratima BCRP-a.

Klinički podaci ukazuju da regorafenib nema učinka na farmakokinetiku digoksina, stoga se može davati istodobno sa supstratima P-glikoproteina, kao što je digoksin, bez klinički značajnih interakcija između lijekova.

Inhibitori P-glikoproteina i BCRP-a / Induktori P-glikoproteina i BCRP-a

In vitro ispitivanja pokazuju da su djelatni metaboliti M-2 i M-5 supstrati P-glikoproteina i BCRP-a. Inhibitori i induktori BCRP-a i P-glikoproteina mogu utjecati na izloženost metabolitima M-2 i M-5. Klinički značaj ovih nalaza nije poznat (vidjeti također dio 5.2).

Selektivni supstrati izoenzima CYP-a

In vitro podaci pokazuju da je regorafenib kompetitivni inhibitor citokroma CYP2C8 (K_i vrijednost od 0,6 μ mol), CYP2C9 (K_i vrijednost od 4,7 μ mol), CYP2B6 (K_i vrijednost od 5,2 μ mol) u koncentracijama koje se postižu *in vivo* u stanju dinamičke ravnoteže (vršna koncentracija u plazmi od

8,1 μmol). Snaga inhibicije *in vitro* prema CYP3A4 (K_i vrijednost od 11,1 μmol) i CYP2C19 (K_i vrijednost od 16,4 μmol) bila je manje izražena.

Provedeno je kliničko ispitivanje probe supstrata zbog procjene učinka primjene regorafeniba u dozi od 160 mg tijekom 14 dana na farmakokinetiku probe supstrata CYP2C8 (rosiglitazona), CYP2C9 (S-varfarina), CYP2C19 (omeprazola) te CYP3A4 (midazolama).

Farmakokinetički podaci pokazuju da se regorafenib može primijeniti istodobno sa supstratima CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 i CYP2C19 bez klinički značajnih interakcija između lijekova (vidjeti također dio 4.4).

Antibiotici

Profil odnosa koncentracija-vrijeme pokazuje da regorafenib i njegovi metaboliti mogu ući u enterohepatičku cirkulaciju (vidjeti dio 5.2). Istodobna primjena s neomicinom, slabo apsorbiranim antimikrobnim lijekom koji se koristi za eradikaciju probavne mikroflore (koji može utjecati na enterohepatičku cirkulaciju regorafeniba) nije imala utjecaja na izloženost regorafenibu, ali je došlo do približno 80%-tnog smanjenja izloženosti aktivnim metabolitima M-2 i M-5 koji su pokazali *in vitro* i *in vivo* usporedivu farmakološku aktivnost kao regorafenib. Klinička značajnost ove interakcije s neomicinom nije poznata, ali posljedica može biti smanjena djelotvornost regorafeniba. Farmakokinetičke interakcije drugih antibiotika nisu ispitivane.

Lijekovi za odjeljivanje žučnih soli

Vjerojatno je da će regorafenib, M-2 i M-5 proći kroz enterohepatičku cirkulaciju (vidjeti dio 5.1). Može doći do interakcije lijekova za odjeljivanje žučnih soli kao što su kolestiramin i kolestipol sa regorafenibom sa stvaranjem netopljivih kompleksa koji mogu utjecati na apsorpciju (ili reapsorpciju), odnosno potencijalno dovesti do smanjenja izloženosti. Kliničko značenje ovih mogućih interakcija nije poznato, ali posljedica može biti smanjena djelotvornost regorafeniba.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju biti obaviještene da regorafenib može uzrokovati oštećenje fetusa. Žene reproduktivne dobi kao i muškarci moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i do 8 tjedana nakon završetka terapije.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni regorafeniba u trudnica.

Na temelju mehanizma djelovanja, pretpostavlja se da regorafenib uzrokuje oštećenja fetusa kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

Stivarga se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće, osim kad je to jasno potrebno i nakon pažljivog razmatranja koristi za majku i rizika za fetus.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se regorafenib ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko u ljudi.

Regorafenib ili njegovi metaboliti izlučuju se u mlijeko u štakora. Rizik za dojeno dijete ne može se isključiti. Regorafenib može naštetiti rastu i razvoju dojenčeta (vidjeti dio 5.3).

Dojenje se mora prekinuti za vrijeme liječenja lijekom Stivarga.

Plodnost

Nema podataka o učinku lijeka Stivarga na plodnost u ljudi. Rezultati ispitivanja na životinjama pokazuju da regorafenib može uzrokovati poremećaj plodnosti u mužjaka i ženki (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Nisu provedena ispitivanja učinaka lijeka Stivarga na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako bolesnik iskusi simptome koji utječu na njegovu sposobnost koncentracije i reagiranja tijekom liječenja lijekom Stivarga, preporučuje se da ne vozi i da ne upravlja strojevima sve dok se učinci ne povuku.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Ukupni sigurnosni profil lijeka Stivarga temelji se na podacima više od 4800 liječenih bolesnika u kliničkim ispitivanjima, uključujući podatke iz placebo kontroliranih ispitivanja faze III za 636 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom (mCRC), 132 bolesnika s gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) i 374 bolesnika s hepatocelularnim karcinomom (HCC).

Sigurnosni profil regorafeniba u ovim ispitivanjima bio je u skladu s rezultatima o sigurnosti primjene iz ispitivanja faze III B, provedenog na 2872 bolesnika s metastatskim kolorektalnim karcinomom čija je bolest dalje napredovala nakon liječenja standardnim terapijama.

Najozbiljnije nuspojave u bolesnika koji su primali lijek Stivarga su teško oštećenje jetre, krvarenje, perforacija u probavnom sustavu i infekcija.

Najčešće opažene nuspojave ($\geq 30\%$) u bolesnika koji su primali lijek Stivarga su bol, kožna reakcija na šakama i stopalima, astenija/umor, proljev, smanjeni apetit i uzimanje hrane, hipertenzija i infekcija.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave prijavljene u kliničkim ispitivanjima bolesnika liječenih lijekom Stivarga prikazane su u tablici 3. Razvrstane su prema klasifikaciji organskih sustava, a za opis određene reakcije i njezinih sinonima i srodnih stanja koristio se najprikladniji MedDRA izraz.

Nuspojave su grupirane prema učestalosti. Skupine prema učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su prikazane slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave zabilježene u kliničkim ispitivanjima u bolesnika liječenih lijekom Stivarga

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Infekcije i infestacije	Infekcija*				
Dobročudne, zloćudne i nespecificirane novotvorine (uključujući ciste i polipe)				keratoakantom / karcinom skvamoznih stanica kože	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Trombocitopenija anemija	leukopenija		trombotička mikroangiopatija	
Poremećaji imunološkog sustava			reakcija preosjetljivosti		
Endokrini poremećaji		hipotireoza			

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
Poremećaji metabolizma i prehrane	smanjen apetit i uzimanje hrane	hipokalemija hipo- fosfatemija hipokalcemija hiponatremija hipo- magnezemija hiperuricemija dehidracija			
Poremećaji živčanog sustava		glavobolja tremor periferna neuropatija		sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES)	
Srčani poremećaji			infarkt miokarda ishemija miokarda		
Krvožilni poremećaji	krvarenje* hipertenzija		hipertenzivna kriza		aneurizme i disekcije arterije
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	disfonija				
Poremećaji probavnog sustava	proljev stomatitis povraćanje mučnina konstipacija	poremećaj osjeta okusa suha usta gastro- ezofagealni refluks gastroenteritis	perforacija u probavnom sustavu* fistula u probavnom sustavu pankreatitis		
Poremećaji jetre i žuči	hiperbilirubin- emija povišene transaminaze		teško oštećenje jetre (uključujući zatajenje jetre)*#		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	kožna reakcija na šakama i stopalima** osip	alopecija suha koža eksfolijativni osip	poremećaj noktiju multiformni eritem	Stevens-Johnsonov sindrom toksična epidermalna nekroliza	
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i		mišićni spazmi			

Klasifikacija organskih sustava (MedDRA)	Vrlo često	Često	Manje često	Rijetko	Nepoznato
vezivnog tkiva					
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava		proteinurija			
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	astenija/umor bol*** vrućica upala sluznica				
Pretrage	gubitak na tjelesnoj težini	povišenje amilaza povišenje lipaza poremećen INR (međunarodni normalizirani omjer)			

* Prijavljeni su smrtni slučajevi.

** Sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezijske prema MedDRA terminologiji.

*** Najčešće prijavljene vrste boli ($\geq 10\%$) su bol u abdomenu i bol u leđima

Oštećenja jetre izazvana lijekovima (engl. *drug-induced liver injury*, DILI) prema kriterijima međunarodne stručne radne skupine za DILI.

Opis odabranih nuspojava

U većini slučajeva teškog oštećenja jetre, disfunkcija jetre nastupila je unutar prva 2 mjeseca terapije i bila je karakterizirana hepatocelularnim obrascem oštećenja s povišenim transaminazama $> 20 \times \text{GGN}$ nakon čega je slijedio porast koncentracije bilirubina. U kliničkim ispitivanjima, viša incidencija teškog oštećenja jetre sa smrtnim ishodom uočena je u japanskih bolesnika ($\sim 1,5\%$) koji su bili liječeni lijekom Stivarga u usporedbi s bolesnicima koji nisu japanskog podrijetla ($< 0,1\%$).

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze III, ukupna incidencija krvarenja bila je 18,2% u bolesnika liječenih lijekom Stivarga i 9,5% u bolesnika koji su primali placebo. U većini slučajeva u bolesnika liječenih lijekom Stivarga krvarenja su bila blaga do umjereno teška (1. i 2. stupnja: 15,2%), uglavnom epistaksa (6,1%). Smrtni ishod u bolesnika liječenih lijekom Stivarga bio je manje čest (0,7%) i uključivao je moždane, dišne, probavne i mokraćno-spolne događaje.

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze III, infekcije su bile češće opažene u bolesnika liječenih lijekom Stivarga nego u bolesnika koji su primali placebo (svi stupnjevi: 31,6% naspram 17,2%). Većina infekcija u bolesnika liječenih lijekom Stivarga bila je blage do umjerene težine (1. i 2. stupnja: 23,0%), a uključivale su infekcije mokraćnog sustava (5,7%), nazofaringitis (4,0%), mukokutane i sistemske gljivične infekcije (3,3%), kao i upalu pluća (2,6%). Smrtni ishodi povezani s infekcijom zabilježeni su češće u bolesnika liječenih lijekom Stivarga (1,0%), u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (0,3%), te su uglavnom bili događaji u dišnom sustavu.

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze III, ukupna incidencija kožne reakcije na šakama i stopalima bila je veća u bolesnika liječenih lijekom Stivarga u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (svi stupnjevi: 51,4% naspram 6,5% CRC, 66,7% naspram 15,2% GIST i 51,6% naspram 7,3% HCC). Većina slučajeva kožne reakcije na šakama i stopalima u bolesnika liječenih lijekom Stivarga pojavila se tijekom prvog ciklusa liječenja i bila je blage do umjerene težine (1. i 2. stupanj: u

34,3% bolesnika s CRC-om, 44,7% bolesnika s GIST-om i 39,3% bolesnika s HCC-om). Incidencija kožne reakcije na šakama i stopalima 3. stupnja iznosila je 17,1% (CRC), 22,0% (GIST) i 12,3 % (HCC). Ukupna incidencija kožne reakcije na šakama i stopalima (74,8% bolesnika s CRC-om, 88,2% bolesnika s GIST-om i 67,1% bolesnika s HCC-om) bila je viša u bolesnika azijskog podrijetla liječenih lijekom Stivarga u odnosu na bolesnike drugih rasa. Incidencija kožne reakcije na šakama i stopalima 3.stupnja u bolesnika azijskog podrijetla bila je 20,5% (CRC), 23,5% (GIST) i 13,5 % (HCC) (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze III, ukupna incidencija hipertenzije bila je viša u bolesnika liječenih lijekom Stivarga u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (29,6% naspram 7,5% CRC, 60,6% naspram 25,8% GIST i 31,0% naspram 6,2% HCC). Većina slučajeva hipertenzije u bolesnika liječenih lijekom Stivarga pojavila se tijekom prvog ciklusa liječenja i bila je blage do umjerene težine (1. i 2. stupanj: 20,9% za CRC, 31,8% za GIST i 15,8% za HCC). Incidencija hipertenzije 3. stupnja iznosila je 8,7% (CRC), 28% (GIST) i 15,2% (HCC). Jedan slučaj hipertenzije 4. stupnja bio je zabilježen u ispitivanju GIST-a.

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze III, ukupna incidencija proteinurije nastale tijekom liječenja iznosila je 9,1% u bolesnika liječenih lijekom Stivarga u usporedbi s 1,9% u bolesnika koji su primali placebo. Za 35,6% tih događaja u skupini koja je primala lijek Stivarga i 54,5% u skupini s placebom prijavljeno je da nije došlo do oporavka.

U svim kliničkim ispitivanjima, slučajevi srčanih poremećaja (svih stupnjeva) bili su češće (13,7% naspram 6,5%) zabilježeni u bolesnika liječenih lijekom Stivarga koji su bili u dobi od 75 godina ili stariji (N=410) nego u bolesnika liječenih lijekom Stivarga koji su bili mlađi od 75 godina (N=4108).

Poremećaji laboratorijskih nalaza

Poremećaji laboratorijskih nalaza koji su se pojavili za vrijeme liječenja u placebom kontroliranim ispitivanjima faze III prikazani su u tablici 4 i tablici 4a (vidjeti također dio 4.4).

Tablica 4: Zabilježeni poremećaji laboratorijskih nalaza koji su se pojavili u placebom kontroliranim ispitivanjima faze III u bolesnika s metastatskim CRC-om (CORRECT), GIST-om (GRID) i HCC-om (RESORCE)

Laboratorijski parametar (u % ispitivanih uzoraka)	mCRC (CORRECT)				GIST (GRID)				HCC (RESORCE)			
	Stivarga uz najbolju potpurnu njegu (n= 500)	Placebo uz najbolju potpurnu njegu (n=253)	Stivarga uz najbolju potpurnu njegu (n= 500)	Placebo uz najbolju potpurnu njegu (n=253)	Stivarga uz najbolju potpurnu njegu (n= 132)	Placebo uz najbolju potpurnu njegu (n= 66)	Stivarga uz najbolju potpurnu njegu (n=132)	Placebo uz najbolju potpurnu njegu (n= 66)	Stivarga uz najbolju potpurnu njegu (n= 374)	Placebo uz najbolju potpurnu njegu (n=193)	Stivarga uz najbolju potpurnu njegu (n= 374)	Placebo uz najbolju potpurnu njegu (n=193)
	Stupanj ^a				Stupanj ^b				Stupanj ^b			
	Svi stupnjevi %		Stupanj 3/4 %		Svi stupnjevi %		Stupanj 3/4 %		Svi stupnjevi %		Stupanj 3/4 %	
Poremećaj krvi i limfnog sustava												
Snižen hemoglobin	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
Trombocitopenija	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
Neutropenija	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
Limfopenija	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
Poremećaji metabolizma i prehrane												
Hipokalcemija	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Hipokalemija	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Hipofosfatemija	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
Poremećaji jetre i žuči												
Hiperbilirubinemija	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
Povišen 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
Povišen 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
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava												
Proteinurija	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
Pretrage												
Povišen 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
Povišena lipaza	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Povišena amilaza	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

^a Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), verzija 3.0

^b Zajednički terminološki kriteriji za štetne događaje (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)*), verzija 4.0

* Međunarodni normalizirani omjer

Najbolja potporna njega (BSC = engl. *Best Supportive Care*)

U usporedbi s globalnim ispitivanjem faze III CRC-a (CORRECT) s bolesnicima pretežno (~80%) bjelačkog podrijetla, u bolesnika liječenih lijekom Stivarga u azijskom ispitivanju faze III CRC-a (CONCUR) u koje su bili uključeni bolesnici pretežno (> 90%) iz istočne Azije bila je opažena viša incidencija povećanja jetrenih enzima.

Tablica 4a: Zabilježeni poremećaji rezultata testova jetrenih enzima koji su se pojavili za vrijeme liječenja bolesnika azijskog podrijetla s metastatskim CRC-om u placebom kontroliranom ispitivanju faze III (CONCUR)

Laboratorijski parametar, (u % ispitivanih uzoraka)	Stivarga uz najbolju potpornu njegu [§] (N=136)			Placebo uz najbolju potpornu njegu [§] (N=68)		
	Svi stupnjevi*	3. stupanj*	4. stupanj*	Svi stupnjevi*	3. stupanj*	4. stupanj*
Povišen bilirubin	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Povišen AST	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Povišen ALT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] Najbolja potporna njega

* Uobičajeni terminološki kriteriji za nuspojave (engl. *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE)), verzija 4.0

U placebom kontroliranim ispitivanjima faze III, testovi hormona koji stimulira štitnjaču (TSH) pokazali su naknadnu početnu vrijednost > GGN u 34,6% bolesnika liječenih lijekom Stivarga i u 17,2% bolesnika koji su primali placebo. TSH nakon početnih vrijednosti > 4 puta od GGN bio je prijavljen u 6,5% bolesnika liječenih lijekom Stivarga i 1,3% bolesnika koji su primali placebo. Koncentracija slobodnog trijodtironina (FT3) nakon početnih vrijednosti ispod donje granice normale (< DGN) bila je prijavljena u 29,2% bolesnika liječenih lijekom Stivarga i 20,4% bolesnika koji su primali placebo. Koncentracija slobodnog tiroksina (FT4) nakon početnih vrijednosti < DGN bila je prijavljena u 8,1% bolesnika liječenih lijekom Stivarga i u 5,6% bolesnika koji su primali placebo. Sveukupno, približno 4,6% bolesnika liječenih lijekom Stivarga razvilo je hipotireozu koja je zahtijevala hormonsko nadomjesno liječenje.

Prijavljivanje sumnji na nuspojave

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**

4.9 Predoziranje

Najviša klinički ispitana doza lijeka Stivarga bila je 220 mg na dan. Najčešće opažene nuspojave kod ove doze bile su dermatološki događaji, disfonija, proljev, upala sluznica, suha usta, smanjen apetit, hipertenzija i umor.

Nema specifičnog antidota za predoziranje lijekom Stivarga. U slučaju sumnje na predoziranje, primjenu lijeka Stivarga se mora odmah prekinuti, liječnik treba uvesti najbolju potpornu njegu, a bolesnika se mora nadzirati sve dok se kliničko stanje ne stabilizira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastici, inhibitori protein-kinaze;
ATK oznaka: L01EX05

Mehanizam djelovanja i farmakodinamički učinci

Regorafenib je peroralno sredstvo za deaktivaciju tumora koji snažno blokira više proteinskih kinaza, uključujući i kinaze koje sudjeluju u tumorskoj angiogenezi (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogenezi (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), metastazama (VEGFR3, PDGFR, FGFR) i tumorskom imunitetu (CSF1R). Regorafenib osobito inhibira mutirani KIT, glavni onkogeni pokretač kod gastrointestinalnih stromalnih tumora, te tako blokira proliferaciju tumorskih stanica. U pretkliničkim ispitivanjima regorafenib je pokazao snažno antitumorsko djelovanje na široki spektar tumorskih modela, uključujući i modele kolorektalnih, gastrointestinalnih stromalnih i hepatocelularnih tumora, koje je vjerojatno posredovano njegovim antiangiogenim i antiproliferativnim učincima. Osim toga, regorafenib je smanjio broj makrofaga povezanih s tumorima te pokazao antimetastatske učinke *in vivo*. Glavni metaboliti u ljudi (M-2 i M-5) pokazali su sličnu djelotvornost u usporedbi s regorafenibom u *in vitro* i *in vivo* modelima.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Metastatski kolorektalni karcinom (CRC)

Klinička djelotvornost i sigurnost lijeka Stivarga procijenjene su u međunarodnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (CORRECT) u bolesnika s metastatskim CRC-om koji je napredovao nakon neuspjeha standardne terapije.

Primarni ishod djelotvornosti bio je ukupno preživljenje (engl. *Overall Survival*, OS). Sekundarni ishodi bili su preživljenje bez progresije bolesti (engl. *Progression-Free Survival*, PFS), stopa objektivnog odgovora tumora (engl. *Objective Tumour Response Rate*, ORR) i stopa kontrole bolesti (engl. *Disease Control Rate*, DCR).

Ukupno je bilo randomizirano 760 bolesnika u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala 160 mg regorafeniba (4 tablete lijeka Stivarga od kojih je svaka sadržavala je 40 mg regorafeniba) peroralno jedanput na dan (N=505) uz najbolju potpornu njegu ili u skupinu koja je primala placebo na isti način (N=255) uz najbolju potpornu njegu tijekom 3 tjedna, nakon kojih je slijedio 1 tjedan bez terapije. Prosječna dnevna doza regorafeniba koju su ispitanici primili iznosila je 147 mg.

Bolesnici su nastavili s liječenjem sve do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Unaprijed planirana međuanaliza djelotvornosti provedena je nakon 432 smrtna slučaja. Ispitivanje više nije bilo slijepo nakon što je ova planirana međuanaliza ukupnog preživljenja prešla unaprijed određenu granicu djelotvornosti.

Od 760 randomiziranih bolesnika, medijan dobi bio je 61 godina, 61% bili su muškarci, 78% bili su bijelci, a svi su bolesnici imali početno ECOG funkcionalno stanje (PS) 0 ili 1. PS ≥ 2 zabilježen je tijekom liječenja lijekom Stivarga u 11,4% bolesnika. Medijan trajanja liječenja i dnevne doze, kao i brzina izmjene i redukcije doze bili su slični onima opaženim u bolesnika s prijavljenim PS ≥ 2 koji su primali placebo (8,3%). Većina bolesnika s PS ≥ 2 prekinula je liječenje zbog napredovanja bolesti. Primarno mjesto bolesti bio je kolon (65%), rektum (29%) ili oboje (6%). Mutacija KRAS bila je zabilježena u 57% bolesnika na ulasku u ispitivanje.

Većina je bolesnika (52%) prethodno primila 3 ili manje linija liječenja metastatske bolesti. Terapije su uključivale liječenje kemoterapijom na bazi fluoropirimidina, anti-VEGF terapiju i, ako je bolesnik imao divlji tip KRAS-a, anti-EGFR terapiju.

Dodavanje lijeka Stivarga najboljoj potpornoj njezi rezultiralo je značajno duljim preživljenjem, u usporedbi s placebom s najboljom potpornom njegom uz p-vrijednost od 0,005178 iz stratificiranog log rang testa, uz omjer hazarda (engl. *hazard ratio*, HR) od 0,774 [95% CI 0,636; 0,942] i medijan

ukupnog preživljenja od 6,4 mjeseci nasuprot 5,0 mjeseci (vidjeti tablicu 5 i sliku 1). Preživljenje bez progresije bolesti bilo je značajno dulje u bolesnika koji su primali lijek Stivarga uz najbolju potpurnu njegu (omjer hazarda: 0,494, $p < 0,000001$, vidjeti tablicu 5). Stopa odgovora (ukupni ili djelomični odgovor) iznosio je 1% i 0,4% za bolesnike liječene lijekom Stivarga odnosno placebo (p=0,188432, jednostrana). Stopa kontrole bolesti (potpuni odgovor ili djelomični odgovor ili stabilna bolest) bila je znatno viša u bolesnika liječenih lijekom Stivarga (41,0% naspram 14,9%, $p < 0,000001$, jednostrana).

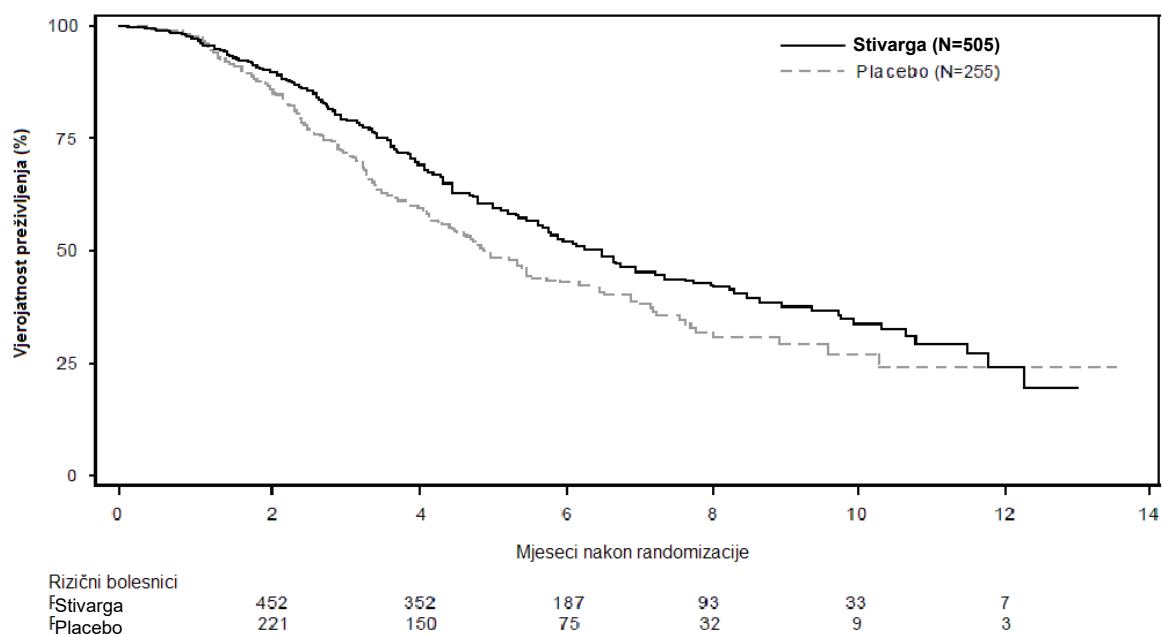
Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju CORRECT

Parametar djelotvornosti	Omjer hazarda* (95% CI)	P-vrijednost (jednostrana)	Medijan (95% CI)	
			Stivarga uz najbolju potpurnu njegu (N=505)	Placebo uz najbolju potpurnu njegu (N=255)
Ukupno preživljenje	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 mjeseci (5,9; 7,3)	5,0 mjeseci (4,4; 5,8)
Preživljenje bez progresije bolesti **	0,494 (0,419; 0,582)	<0,000001	1,9 mjeseci (1,9; 2,1)	1,7 mjeseci (1,7; 1,7)

* Omjer hazarda < 1 govori u prilog lijeku Stivarga.

** na temelju ispitivačeve procjene tumorskog odgovora

Slika 1: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja



Analize podgrupe na ukupno preživljenje i preživljenje bez progresije bolesti prema dobi (<65; ≥65), spolu, ECOG PS, primarnom mjestu bolesti, vremenu od postavljanja dijagnoze metastatske bolesti, prethodnom antineoplastičnom liječenju, prethodnoj liniji liječenja metastatske bolesti i statusu KRAS mutacije, pokazale su prednost učinka liječenja regorafenibom u odnosu na placebo.

Analiza rezultata podgrupe prema KRAS mutacijskom statusu u povijesti bolesti pokazala je učinak liječenja za ukupno preživljenje u korist regorafeniba u odnosu na placebo u bolesnika s KRAS divljim tipovima tumora, a numerički manji učinak u bolesnika s KRAS mutiranim tumorima; učinak liječenja na preživljenje bez progresije bolesti u korist regorafeniba uočen je bez obzira na KRAS mutacijski status. Omjer hazarda (95%CI) za ukupno preživljenje bio je 0,653 (0,476 do 0,895) u bolesnika s KRAS divljim tipovima tumora i 0,867 (0,670 do 1,123) u bolesnika s KRAS mutiranim

tumorima bez dokaza heterogenosti na učinak liječenja (ne-značajni test interakcije). Omjer hazarda (95% CI) za preživljenje bez progresije bolesti bio je 0,475 (0,362 do 0,623) u bolesnika s KRAS divljim tipovima tumora i 0,525 (0,425 do 0,649) u bolesnika s KRAS mutiranim tumorima.

U drugom međunarodnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (CONCUR) procijenivale su se djelotvornost i sigurnost lijeka Stivarga u 204 prethodno liječenih bolesnika azijskog podrijetla (> 90% iz Istočne Azije) s metastatskim kolorektalnim karcinomom u kojih je bolest napredovala nakon neuspješne kemoterapije na bazi fluoropirimidina. Samo je 59,5 % bolesnika uključenih u ispitivanje CONCUR prethodno također bilo liječeno lijekovima usmjerenima na VEGF ili EGFR. Primarni ishod djelotvornosti bilo je ukupno preživljenje. Rezultat dodavanja lijeka Stivarga najboljoj potpornoj njezi bio je značajno dulje preživljenje u usporedbi s placebom uz najbolju potpurnu njegu, uz omjer hazarda od 0,550 ($p = 0,000159$ stratificirani log-rank test) i medijan ukupnog preživljenja od 8,8 mjeseci naspram 6,3 mjeseca [95% CI 0,395, 0,765]. Preživljenje bez progresije bolesti također je bilo značajno dulje u bolesnika koji su primali lijek Stivarga uz najbolju standardnu njegu (omjer hazarda: 0,311, $p < 0,000001$), s medijanom preživljenja bez progresije bolesti od 3,2 mjeseca uz lijek Stivarga naspram 1,7 mjeseci uz placebo. Sigurnosni profil lijeka Stivarga uz najbolju potpurnu njegu u ispitivanju CONCUR bio je sukladan sigurnosnom profilu opaženom u ispitivanju CORRECT.

Gastrointestinalni stromalni tumori (GIST)

Klinička djelotvornost i sigurnost lijeka Stivarga procijenjene su u međunarodnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju faze III (GRID) u bolesnika s gastrointestinalnim stromalnim tumorima (GIST) koji su prethodno bili liječeni dvama inhibitorima tirozin-kinaze (imatinibom i sunitinibom).

Analiza preživljenja bez progresije bolesti (PFS), što je bio primarni ishod djelotvornosti, provedena je nakon 144 PFS-događaja (središnja procjena na slijepi način). Također su bili procijenjeni sekundarni ishodi koji su uključivali vrijeme do progresije bolesti (engl. *Time To Progression*, TTP) i ukupno preživljenje (OS) (međuanaliza).

Ukupno je 199 bolesnika s GIST-om bilo randomizirano u omjeru 2:1 da prima 160 mg regorafeniba uz najbolju potpurnu njegu (N=133) peroralno jedanput na dan ili odgovarajući placebo uz najbolju potpurnu njegu (N=66) tijekom 3 tjedna terapije, a zatim je slijedio 1 tjedan bez terapije. Srednja vrijednost primljene dnevne doze regorafeniba iznosila je 140 mg.

Bolesnici su nastavili s terapijom do progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Bolesnicima koji su primali placebo i u kojih je bolest napredovala bilo je ponuđeno otvoreno liječenje regorafenibom (mogućnost prelaska u terapijsku skupinu). Bolesnicima koji su primali regorafenib u kojih je bolest napredovala i kojima je, prema mišljenju ispitivača, liječenje regorafenibom bilo klinički korisno, bila je ponuđena mogućnost da nastave otvoreno liječenje regorafenibom.

Srednja dob 199 randomiziranih bolesnika bila je 58 godina, 64% bili su muškarci, 68% bili su bijelci, a svi su bolesnici imali početno opće stanje prema ECOG-u 0 ili 1. Ukupni medijan vremena od zadnje progresije ili relapsa bolesti do randomizacije iznosio je 6 tjedana.

Regorafenib uz najbolju potpurnu njegu doveo je do značajno duljeg PFS u usporedbi s placebom uz najbolju potpurnu njegu, uz omjer hazarda od 0,268 [95% CI 0,185; 0,388] i medijan PFS od 4,8 mjeseci naspram 0,9 mjeseci ($p < 0,000001$). Relativni rizik od progresije bolesti ili smrti bio je smanjen za približno 73,2% u bolesnika liječenih regorafenibom u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo (vidjeti tablicu 6, sliku 2). Povećanje PFS bilo je dosljedno neovisno o dobi, spolu, geografskoj regiji, prethodnim linijama liječenja i općem stanju prema ECOG-u.

Vrijeme do progresije bolesti (TTP) bilo je značajno dulje u bolesnika koji su primali regorafenib uz najbolju potpurnu njegu nego u bolesnika koji su primali placebo uz najbolju potpurnu njegu, uz omjer hazarda od 0,248 [95% CI 0,170; 0,364] i medijan TTP od 5,4 mjeseci naspram 0,9 mjeseci ($p < 0,000001$) (vidjeti tablicu 6).

Omjer hazarda (HR) za ukupno preživljenje (OS) bio je 0,772 (95% CI, 0,423; 1,408; $p = 0,199$; medijan OS nije postignut niti u jednoj skupini); 85% bolesnika početno randomiziranih u skupinu koja je primala placebo, nakon progresije bolesti bilo je liječeno regorafenibom (vidjeti tablicu 6, slika 3).

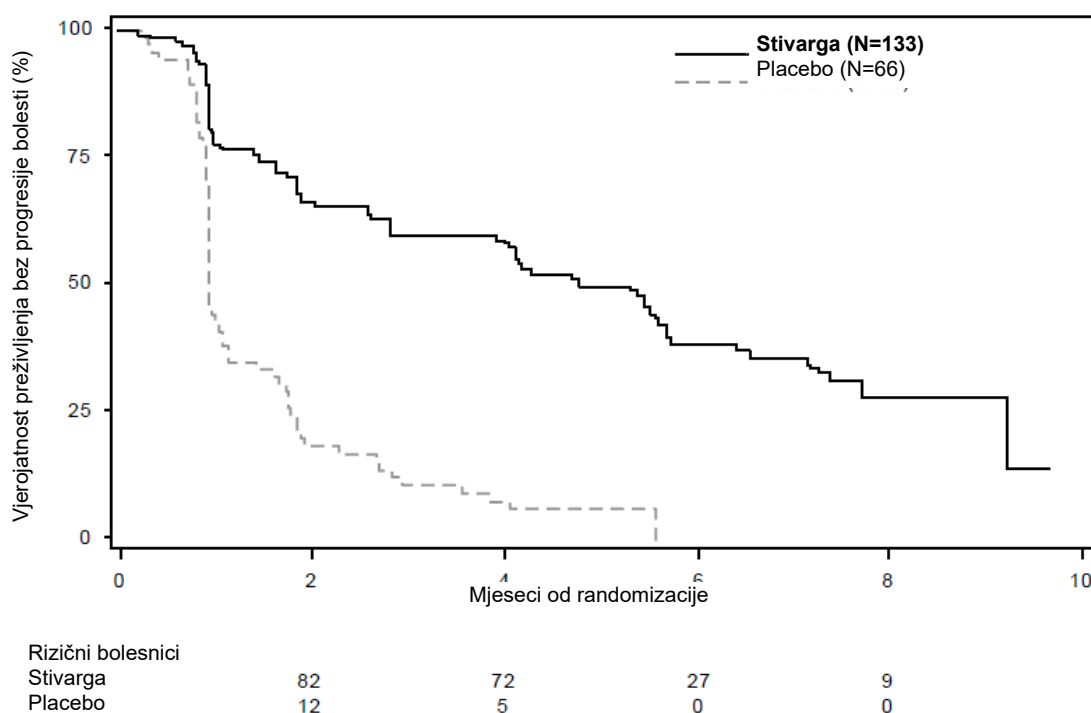
Tablica 6: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja GRID

Parametar djelotvornosti	Omjer hazarda* (95% CI)	P-vrijednost (jednostrana)	Medijan (95% CI)	
			Stivarga uz najbolju potpornu njegu (N=133)	Placebo uz najbolju potpornu njegu (N=66)
Preživljenje bez progresije bolesti	0,268 (0,185; 0,388)	< 0,000001	4,8 mjeseci (4,0; 5,7)	0,9 mjeseci (0,9; 1,1)
Vrijeme do progresije bolesti	0,248 (0,170; 0,364)	< 0,000001	5,4 mjeseci (4,1; 5,7)	0,9 mjeseci (0,9; 1,1)
Ukupno preživljenje	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NP**	NP**

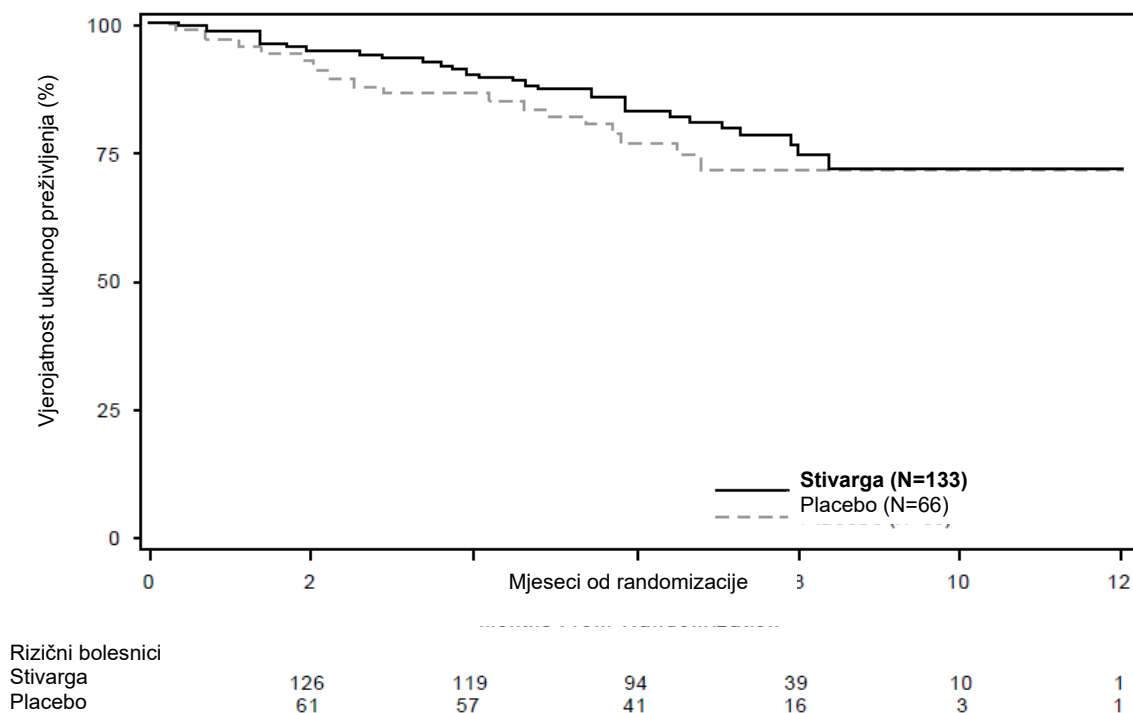
* Omjer hazarda < 1 govori u prilog lijeku Stivarga

** NP: nije postignut

Slika 2: Kaplan-Meierove krivulje preživljenja bez progresije bolesti



Slika 3: Kaplan-Meierove krivulje ukupnog preživljenja



Osim toga, 56 bolesnika koji su primali placebo uz najbolju potpurnu njegu i nakon progresije bolesti prešli u terapijsku skupinu otvoreno je primilo lijek Stivarga te ukupno 41 bolesnik liječen lijekom Stivarga uz najbolju potpurnu njegu nastavio je liječenje lijekom Stivarga nakon progresije bolesti. Medijan sekundarnog PFS (mjereno prema procjeni ispitivača) iznosio je 5,0 odnosno 4,5 mjeseci.

Hepatocelularni karcinom (HCC)

Klinička djelotvornost i sigurnost lijeka Stivarga procijenjene su u međunarodnom, multicentričnom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom ispitivanju faze III (RESORCE) u bolesnika s hepatocelularnim karcinomom koji su prethodno liječeni sorafenibom.

Primarni ishod djelotvornosti bio je ukupno preživljenje (OS). Sekundarni ishodi bili su preživljenje bez progresije bolesti (PFS), vrijeme do progresije (TTP), stopa objektivnog odgovora tumora (ORR) i stopa kontrole bolesti (DCR).

Ukupno je randomizirano 573 bolesnika s HCC-om u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala ili 160 mg regorafeniba jednom dnevno kroz usta (n=379) uz najbolju potpurnu njegu ili u skupinu koja je primala placebo na isti način (n=194) uz najbolju potpurnu njegu tijekom 3 tjedna, nakon kojih je slijedio 1 tjedan bez terapije. Prosječna dnevna doza regorafeniba koju su ispitanici primili bila je 144 mg. Bolesnici su procijenjeni kao prikladni za sudjelovanje u ispitivanju ako su imali radiološku progresiju bolesti tijekom liječenja sorafenibom i ako su imali status fukcije jetre Child-Pugh klasa A. Bolesnici koji su trajno prestali s terapijom sorafenibom zbog toksičnosti povezane sa sorafenibom ili koji su podnosili manje od 400 mg sorafeniba jednom na dan prije prekida liječenja, isključeni su iz ispitivanja. Randomizacija je provedena unutar 10 tjedana nakon zadnjeg liječenja sorafenibom. Bolesnici su nastavili liječenje lijekom Stivarga sve do kliničke ili radiološke progresije bolesti ili neprihvatljive toksičnosti. Ipak, bolesnici su mogli nastaviti liječenje lijekom Stivarga nakon progresije prema odluci ispitivača.

Demografske i početne značajke bolesti bile su usporedive između skupina koje su primale lijek Stivarga i placebo te su prikazane niže za sva 573 randomizirana bolesnika:

- Medijan dobi: 63 godine

- Muškarci: 88%
- bijele rase: 36%, Azijati: 41%
- ECOG (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) status 0: 66% ili ECOG status 1: 34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
- Etiologija uključuje hepatitis B (38%), hepatitis C (21%), nealkoholni steatohepatitis (engl. *Non-Alcoholic Steato Hepatitis*, NASH, 7%)
- Izostanak i makroskopske žilne invazije i ekstrahepatičkog tumorskog širenja: 19%
- BCLC (engl. *Barcelona Clinic Liver Cancer*, BCLC) faza B: 13%; BCLC faza C: 87%
- Loko-regionalna transarterijska kemoembolizacija ili kemoinfuzijske procedure: 61%
- Radioterapija prije liječenja regorafenibom: 15%
- Medijan trajanja liječenja sorafenibom: 7,8 mjeseci

Dodavanje lijeka Stivarga najboljoj potpornoj njezi rezultiralo je statistički značajnim poboljšanjem u ukupnom preživljenju, u usporedbi s placebom s najboljom potpornom njegom, uz omjer hazarda od 0,624 [95% CI 0,498; 0,782], $p=0,000017$ iz stratificiranog log rang testa, i medijan ukupnog preživljenja od 10,6 mjeseci naspram 7,8 mjeseci (vidjeti tablicu 7 i sliku 4).

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti iz ispitivanja RESORCE

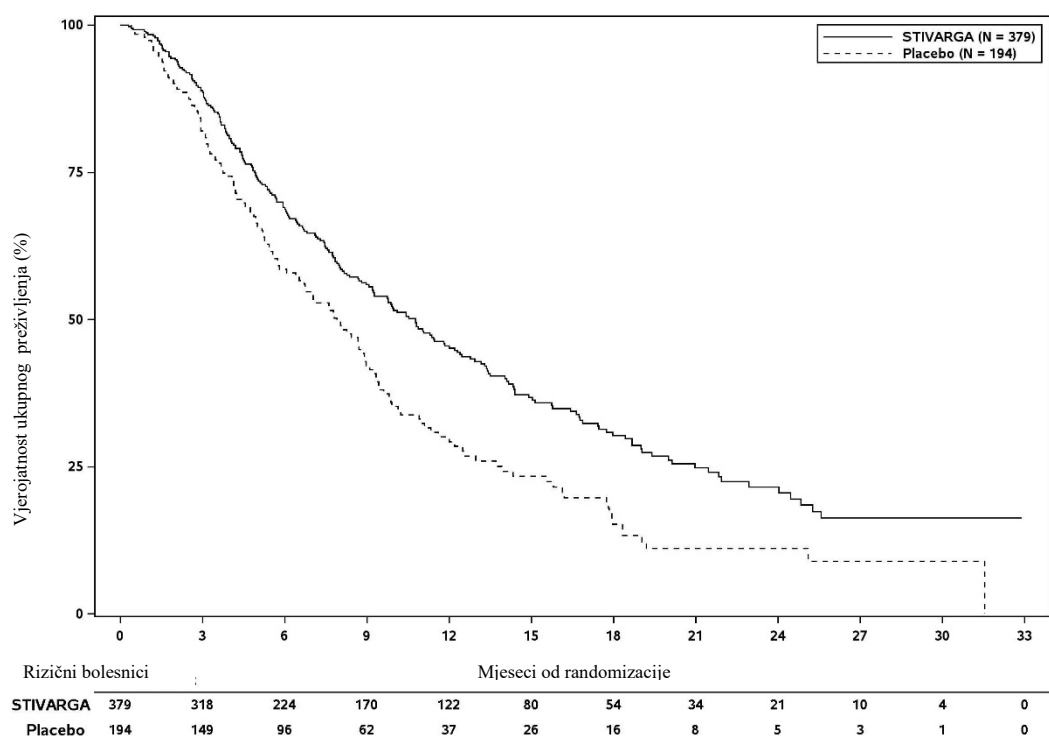
Parametar djelotvornosti	Omjer hazarda* (95% CI)	P-vrijednost (jednostrana)	Medijan (95% CI)	
			Stivarga uz najbolju potpurnu njegu (N=379)	Placebo uz najbolju potpurnu njegu (N=194)
Ukupno preživljenje	0,624 (0,498; 0,782)	0,000017	10,6 mjeseci (9,1; 12,1)	7,8 mjeseci (6,3; 8,8)
Preživljenje bez progresije bolesti**	0,453 (0,369; 0,555)	<0,000001	3,1 mjeseci (2,8; 4,2)	1,5 mjeseci (1,4; 1,6)
Vrijeme do progresije bolesti**	0,439 (0,355; 0,542)	<0,000001	3,2 mjeseci (2,9; 4,2)	1,5 mjeseci (1,4; 1,6)
			Postoci	
Stopa objektivnog odgovora**#	NA	0,003650	11%	4%
Stopa kontrole bolesti**#	NA	<0,000001	65%	36%

* Omjer hazarda < 1 govori u prilog lijeka Stivarga

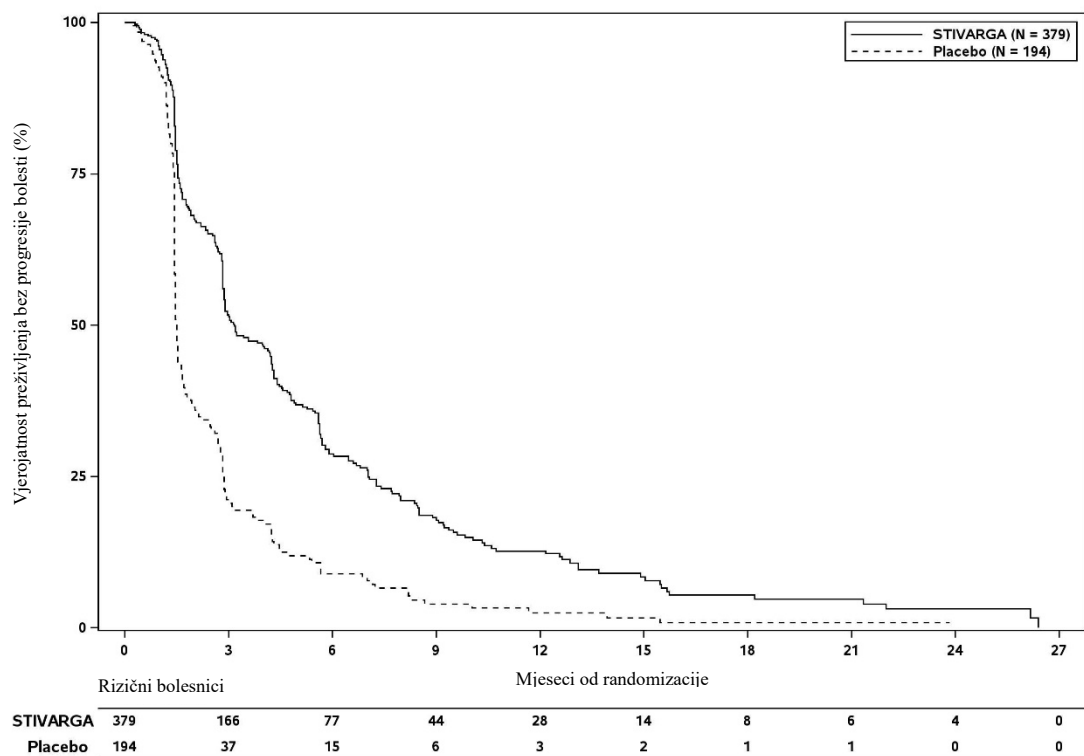
** na temelju ispitivačeve procjene odgovora tumora prema modificiranim RECIST kriterijima (engl. RECIST= *Response Evaluation Criteria In Solid Tumors*)

Stopa odgovora (potpuni ili djelomični odgovor), stopa kontrole bolesti (potpuni odgovor, djelomični odgovor i stabilna bolest održana 6 tjedana)

Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja



Slika 5: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (mRECIST)



Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Stivarga u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju adenokarcinoma kolona i rektuma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Stivarga u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju solidnih zloćudnih tumora (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Europska agencija za lijekove je izuzela obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka Stivarga u svim podskupinama pedijatrijske populacije u liječenju hepatocelularnog karcinoma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Regorafenib postiže srednju vrijednost vršne koncentracije u plazmi od približno 2,5 mg/l približno 3 do 4 sata nakon primjene jedne peroralne doze od 160 mg regorafeniba uzete kao 4 tablete, od kojih svaka sadrži 40 mg. Nakon pojedinačne doze od 60 mg ili 100 mg, prosječna relativna bioraspoloživost tableta u usporedbi s oralnom otopinom iznosila je 69% odnosno 83%.

Koncentracije regorafeniba i njegovih glavnih farmakološki aktivnih metabolita (M-2 i M-5) bile su najviše kad se regorafenib davao nakon doručka s niskim udjelom masti (laganog doručka), u usporedbi kad se davao nakon doručka bogatog mastima ili natašte. Izloženost regorafenibu bila je viša za 48% kad se primjenjivao s punomasnim doručkom te za 36% kad se primjenjivao s doručkom s niskim udjelom masti, u odnosu na stanje natašte. Izloženost metabolita M-2 (N-oksida) i M-5 (N-oksida i N-dezmetil) viša je kad se regorafenib primjenjuje s doručkom s niskim udjelom masti u odnosu na stanje natašte i niža kad se daje s punomasnim obrokom u usporedbi sa stanjem natašte.

Distribucija

Profil odnosa u plazmi koncentracija-vrijeme za regorafenib i za glavne cirkulirajuće metabolite pokazao je veći broj vršnih vrijednosti u 24-satnom intervalu doziranja, koji se pripisuju enterohepatičkoj cirkulaciji. *In vitro* vezanje regorafeniba na proteine humane plazme je visoko (99,5%). *In vitro* vezanje proteina M-2 i M-5 je više (99,8% odnosno 99,95%) nego kod regorafeniba. Metaboliti M-2 i M-5 su slabi supstrati P-gp. Metabolit M-5 je slabi BCRP supstrat.

Biotransformacija

Regorafenib se metabolizira primarno u jetri oksidativnim metabolizmom posredovanim CYP3A4 i glukuronidacijom posredovanom UGT1A9. U plazmi su utvrđena dva glavna i šest drugih metabolita regorafeniba. Glavni cirkulirajući metaboliti regorafeniba u ljudskoj plazmi su M-2 (N-oksida) i M-5 (N-oksida i N-dezmetil), koji su farmakološki djelatni i imaju slične koncentracije kao i regorafenib u stanju dinamičke ravnoteže. M-2 se nadalje metabolizira oksidativnim metabolizmom koji je posredovan enzimom CYP3A4 kao i glukuronidacijom posredovanom s UGT1A9.

Metabolite može reducirati ili hidrolizirati mikroflora u probavnom sustavu, što omogućuje ponovnu apsorpciju nekonjugirane djelatne tvari i metabolita (enterohepatička cirkulacija).

Eliminacija

Nakon peroralne primjene, srednja vrijednost poluvremena eliminacije regorafeniba i njegovog metabolita M-2 u plazmi kreće se u rasponu od 20 do 30 sati u različitim ispitivanjima. Srednja vrijednost poluvremena eliminacije metabolita M-5 iznosi približno 60 sati (raspon od 40 do 100 sati). Približno je 90% radioaktivne doze izlučeno u roku od 12 dana nakon primjene, s time da je oko 71% doze bilo izlučeno u stolici (47% u obliku osnovnog spoja, 24% u obliku metabolita), a oko 19% doze u mokraći u obliku glukuronida. Izlučivanje glukuronida mokraćom smanjilo se ispod 10% u stanju dinamičke ravnoteže. Ishodišna tvar pronađena u stolici mogla je potjecati od intestinalnog raspadanja glukuronida ili smanjenja metabolita M-2 (N-oksida), kao i neapsorbiranog regorafeniba. M-5 se može smanjiti na M-4 u probavnom sustavu putem mikrobiološke flore, omogućavajući reapsorpciju M-4 (enterohepatička cirkulacija). M-5 se konačno izlučuje putem M-4 kao M-6 (karboksilna kiselina) u fecesu.

Linearnost/nelinearnost

Sistemska izloženost regorafenibu u stanju dinamičke ravnoteže proporcionalno se povećava pri dozama do 60 mg, a manje proporcionalno pri dozama višima od 60 mg. Nakupljanje regorafeniba u stanju dinamičke ravnoteže rezultira u približno dvostrukom povećanju koncentracija u plazmi, što je sukladno poluvremenu eliminacije i učestalosti doziranja. U stanju dinamičke ravnoteže, regorafenib postiže srednju vrijednost vršne koncentracije od približno 3,9 mg/l (8,1 μ mol) nakon peroralne primjene 160 mg regorafeniba, a omjer vršne i najniže vrijednosti srednje vrijednosti koncentracije u plazmi manji je od 2. Oba metabolita, M-2 i M-5 iskazuju nelinearnu akumulaciju, koja može biti uzrokovana enterohepatičkom recirkulacijom ili zasićenjem metaboličkog mehanizma UGT1A9. Dok su plazmatske koncentracije M-2 i M-5 nakon pojedinačne doze regorafeniba puno niže od doza ishodišne tvari, plazmatske koncentracije metabolita M-2 i M-5 u stanju dinamičke ravnoteže usporedive su s onim regorafeniba.

Oštećenje funkcije jetre

Izloženost regorafenibu i njegovim metabolitima M-2 i M-5 usporediva je u bolesnika s blagim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh A) i bolesnika s normalnom funkcijom jetre. Ograničeni podaci u bolesnika s umjerenim oštećenjem funkcije jetre (Child-Pugh B) pokazuju sličnu izloženost u usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom jetre nakon jedne doze od 100 mg regorafeniba. Nema podataka za bolesnike s (teškim) oštećenjem funkcije jetre stadija Child-Pugh C. Regorafenib se uglavnom eliminira putem jetre, a izloženost se može povećati u ovoj populaciji bolesnika.

Oštećenje funkcije bubrega

Dostupni klinički podaci i farmakokinetički modeli na temelju fiziologije ukazuju na sličnu izloženost regorafenibu i njegovim metabolitima M-2 i M-5 u stanju dinamičke ravnoteže u bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem funkcije bubrega, u usporedbi s onom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega. Izloženost regorafenibu bila je slična u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega u usporedbi s onom u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega, dok je izloženost metabolitima M-2 i M-5 bila smanjena za oko 30% u stanju dinamičke ravnoteže, što se ne smatra klinički značajnim. Farmakokinetika regorafeniba nije ispitivana u bolesnika s terminalnim stadijem bolesti bubrega. No, farmakokinetički modeli koji se temelje na fiziologiji ne predviđaju nikakve relevantne promjene u izloženosti tih bolesnika.

Stariji

Dob nije utjecala na farmakokinetiku regorafeniba u ispitivanom dobnom rasponu (29-85 godina).

Spol

Spol ne utječe na farmakokinetiku regorafeniba.

Etničke razlike

Izloženost regorafenibu u različitim populacijama azijskog podrijetla (Kinezi, Japanci, Korejci) u istom je rasponu kao i izloženost bijelaca.

Elektrofiziologija srca /produljenje QT intervala

U ispitivanju posvećenom samo utjecaju na QT interval u onkoloških bolesnika oba spola nisu opaženi učinci na produljenje QTc intervala u stanju dinamičke ravnoteže nakon primjene 160 mg regorafeniba.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Sistemska toksičnost

Nakon ponovljene doze u miševa, štakora i pasa opažene su nuspojave na mnogim organima, prvenstveno bubrezima, jetri, probavnom sustavu, štitnoj žlijezdi, limfnom/hematopoetskom sustavu, endokrinom sustavu, reproduktivnom sustavu i koži. Blagi porast pojavnosti zadebljanja atrioventrikularnih zalistaka srca uočeno je u studijama toksičnosti ponovljene doze tijekom 26 tjedana u štakora. To može biti zbog ubrzanja fizioloških procesa povezanih s dobi. Ovi su učinci nastali pri

sistemske izloženosti koja je bila unutar ili ispod raspona izloženosti ljudi (na temelju usporedbe AUC-a).

Promjene na zubima i kostima te štetni učinci na reproduktivni sustav bili su izraženiji u mladunčadi životinja koja se još razvijala kao i u mladim štakora te ukazuju na mogući rizik za djecu i adolescente.

Reproduktivna i razvojna toksičnost

Nisu provedena posebna ispitivanja utjecaja na plodnost. Međutim, potrebno je uzeti u obzir mogućnost štetnih posljedica regorafeniba na reproduktivnu funkciju u muškaraca i žena na temelju morfoloških promjena u testisima, jajnicima i maternici opaženih nakon ponovljene doze u štakora i pasa pri izloženosti manjoj od one koja se očekuje u ljudi (na temelju usporedbe AUC-a). Opažene promjene bile su samo djelomično reverzibilne.

Učinak regorafeniba na intrauterini razvoj pokazan je na kunićima pri izloženosti manjoj od one koja se očekuje u ljudi (na temelju usporedbe AUC-a). Glavni nalazi sastojali su se od malformacija mokraćnog sustava, srca i velikih krvnih žila te kostura.

Genotoksičnost i kancerogenost

Nije bilo znakova genotoksičnosti regorafeniba ispitane standardnim testovima *in vitro* i *in vivo* u miševa.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti regorafeniba.

Procjena rizika za okoliš (ERA)

Ispitivanja procjene rizika za okoliš pokazala su da regorafenib ima potencijal biti postojan, bioakumulativan i toksičan za okoliš i može činiti rizik za površinske vode i sedimentne dijelove (vidjeti dio 6.6).

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete

celuloza, mikrokristalična
karmelozanatrij, umrežena
magnezijev stearat
povidon (K-25)
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film-ovojnica

željezov oksid, crveni (E172)
željezov oksid, žuti (E172)
lecitin (dobiven iz soje)
makrogol 3350
poli(vinilni alkohol), djelomično hidroliziran
talk
titanijev dioksid (E171)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Nakon što se bočica otvori, pokazalo se da je lijek stabilan kroz 7 tjedana. Nakon toga lijek treba baciti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.
Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bijela neprozirna HDPE bočica zatvorena PP/PP (polipropilenskim) navojnim čepom s umetkom za zaštitno zatvaranje i sredstvom za sušenje (molekularno sito).

Svaka bočica sadrži 28 filmom obloženih tableta.

Veličine pakiranja

Pakiranje s 28 filmom obloženih tableta.

Pakiranje s 84 (3 bočice s po 28) filmom obložene tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Sredstvo za sušenje čuvati u bočici.

Ovaj lijek može činiti rizik za okoliš (vidjeti dio 5.3).

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 26. kolovoza 2013.
Datum posljednje obnove odobrenja: 22. svibnja 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Stivarga 40 mg filmom obložene tablete
regorafenib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Stivarga filmom obložena tableta sadrži 40 mg regorafeniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij i lecitin (dobiven iz soje), za dodatne informacije vidjeti uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta
84 (3 x 28) filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sredstvo za sušenje čuvati u bočici.

8. ROK VALJANOSTI

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

stivarga 40 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU

NALJEPNICA NA BOČICI

1. NAZIV LIJEKA

Stivarga 40 mg filmom obložene tablete
regorafenib

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Svaka filmom obložena tableta sadrži 40 mg regorafeniba.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži natrij i lecitin (dobiven iz soje).
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 filmom obloženih tableta

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za primjenu kroz usta
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

**6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA
DJECE**

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

Sredstvo za sušenje čuvati u bočici.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage. Bočicu čuvati čvrsto zatvorenu.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

**11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U
PROMET**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Stivarga 40 mg filmom obložene tablete regorafenib

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi

1. Što je Stivarga i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Stivarga
3. Kako uzimati lijek Stivarga
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati lijek Stivarga
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Stivarga i za što se koristi

Stivarga sadrži djelatnu tvar regorafenib. To je lijek koji se primjenjuje u liječenju raka usporavajući rast i širenje stanica raka i prekidajući opskrbu krvlju koja omogućuje rast stanica raka.

Stivarga se primjenjuje za liječenje:

- raka debelog ili završnog dijela debelog crijeva koji se proširio na druge dijelove tijela u odraslih bolesnika nakon što su primili druga liječenja ili se ne mogu liječiti drugim lijekovima (kemoterapijom na bazi fluoropirimidina, anti-VEGF terapijom i anti-EGFR terapijom).
- gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST), vrste raka želuca i crijeva, koji se proširio na druge dijelove tijela ili se ne može kirurški ukloniti, u odraslih bolesnika prethodno liječenih drugim antitumorskim lijekovima (imatinibom i sunitinibom).
- raka jetre u odraslih bolesnika koji su prethodno liječeni drugim lijekom protiv raka (sorafenib).

Ako imate dodatnih pitanja o načinu djelovanja lijeka Stivarga ili razlozima zbog kojih Vam je propisan ovaj lijek, molimo obratite se svom liječniku.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati lijek Stivarga

Nemojte uzimati lijek Stivarga

- ako ste alergični na regorafenib ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete lijek Stivarga.

Budite posebno oprezni s lijekom Stivarga

- **ako imate bilo kakve probleme s jetrom** uključujući Gilbertov sindrom sa znakovima kao što su žućkasta boja kože i bjeloočnica, urin tamne boje i smetenost i/ili dezorijentacija. Liječenje lijekom Stivarga može povećati rizik od problema s jetrom. Prije i tijekom liječenja lijekom Stivarga liječnik će Vam raditi krvne pretrage radi praćenja funkcije jetre. Ako imate teški poremećaj jetrene funkcije ne smijete se liječiti lijekom Stivarga jer nema podataka o uporabi lijeka Stivarga u bolesnika s teškim poremećajem jetrene funkcije.
- **ako dobijete infekciju** sa znakovima kao što su jako povišena tjelesna temperatura, jaki kašalj s ili bez povećanog stvaranja sluzi (iskašljaj), jaka grlobolja, nedostatak zraka, pečenje / bol prilikom mokrenja, neuobičajen vaginalni iscjedak ili nadraženost, crvenilo, oticanje i/ili bol u bilo kojem dijelu tijela. Vaš liječnik može privremeno prekinuti Vaše liječenje.
- **ako ste imali ili imate bilo kakve probleme s krvarenjem** i ako uzimate varfarin, fenpropumon ili neki drugi lijek koji razrjeđuje krv kako bi se spriječilo nastajanje krvnih ugrušaka. Liječenje lijekom Stivarga može povećati rizik od krvarenja. Prije nego što počnete uzimati lijek Stivarga, liječnik Vam može odlučiti napraviti krvne pretrage. Stivarga može uzrokovati jako krvarenje u probavnom sustavu poput krvarenja u želucu, grlu, u završnom, debelom ili tankom crijevu ili u plućima, bubrezima, ustima, rodnici i/ili mozgu. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete sljedeće simptome: pojavu krvi u stolici ili crnu boju stolice, pojavu krvi u mokraći, bol u trbuhu, kašalj/povraćanje krvi.
- **ako razvijete teške probleme sa želucem ili crijevima** (perforacija probavnog sustava ili fistula) Vaš liječnik mora odlučiti prekinuti liječenje lijekom Stivarga. Potražite odmah liječničku pomoć ako razvijete sljedeće simptome: jaku bol u trbuhu ili bol u trbuhu koja ne prolazi, povraćanje krvi, crvene ili crne stolice.
- **ako imate bol u prsima ili bilo kakve probleme sa srcem.** Prije nego što počnete uzimati lijek Stivarga i za vrijeme liječenja, liječnik će provjeravati rad Vašeg srca. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete sljedeće simptome jer oni mogu biti znak srčanog udara ili smanjenog protoka krvi kroz srce: nelagoda u prsima ili bol u prsima koja se može širiti izvan Vaših prsa u ramena, ruke, leđa, vrat, zube, čeljust ili želudac te može biti prolazna; nedostatak zraka; iznenadni napadaji znojenja s hladnom, ljepljivom kožom, vrtoglavica ili nesvjestica.
- **ako razvijete jaku ili upornu glavobolju, poremećaj vida, napadaje ili promijenjeni mentalni status** (poput smetenosti, gubitka pamćenja ili gubitka orijentacije) odmah se obratite liječniku.
- **ako imate visoki krvni tlak.** Stivarga može povisiti Vaš krvni tlak. Liječnik će pratiti Vaš krvni tlak prije i tijekom liječenja te Vam može dati lijek za liječenje visokog krvnog tlaka.

ako imate ili ste imali aneurizmu (proširenje i slabljenje stijenke krvne žile) **ili rascjep stijenke krvne žile.**

- **ako imate ili ste imali oštećenje najmanjih krvnih žila (trombotička mikroangiopatija (TMA)).** Obavijestite svojeg liječnika ako primijetite vrućicu, umor, pojavu modrica, krvarenje, oticanje, smetenost, gubitak vida i napadaje.
- **ako ste nedavno bili ili idete na kirurški zahvat.** Stivarga može utjecati na cijeljenje rana pa će možda trebati prekinuti liječenje dok Vam rana ne zacijeli.

- **ako osjetite tegobe s kožom.** Stivarga može prouzročiti crvenilo, bol, oticanje ili mjehure na dlanovima i tabanima. Ako primijetite ikakve promjene, obratite se svom liječniku. Za liječenje tih simptoma liječnik može preporučiti primjenu krema i/ili nošenje jastučića za obuću i rukavica. Ako razvijete ovu nuspojavu, liječnik može promijeniti Vašu dozu ili prekinuti liječenje sve dok Vam se stanje ne poboljša.

Prije nego uzmete lijek Stivarga **obavijestite svog liječnika ako se neko od navedenih stanja odnosi na Vas.** Možda ćete ih trebati liječiti ili napraviti dodatne pretrage (pogledajte također dio 4 „Moguće nuspojave“).

Djeca i adolescenti

Nema odgovarajuće primjene lijeka Stivarga u djece i adolescenata u indikaciji raka debelog i završnog dijela debelog crijeva koji se proširio u druge dijelove tijela.

Sigurnost i djelotvornost lijeka Stivarga u djece i adolescenata u indikaciji gastrointestinalnih stromalnih tumora (GIST) nisu ustanovljene. Nema podataka o primjeni u ovoj dobnoj skupini. Nema odgovarajuće primjene lijeka Stivarga u djece i adolescenata u indikaciji raka jetre.

Drugi lijekovi i Stivarga

Obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove. To uključuje lijekove koje ste nabavili bez recepta ili lijekove u slobodnoj prodaji, kao što su vitamini, dodaci prehrani ili biljni lijekovi. Neki lijekovi mogu utjecati na djelovanje lijeka Stivarga ili Stivarga može utjecati na djelovanje drugih lijekova i prouzročiti ozbiljne nuspojave. Obavijestite liječnika osobito ako uzimate neki od lijekova na ovom popisu ili bilo koje druge lijekove:

- neke lijekove za liječenje gljivičnih infekcija (primjerice, ketokonazol, itrakonazol, posakonazol i vorikonazol)
- neke lijekove za liječenje boli (primjerice, mefenamatnu kiselinu, diflunizal i niflumatu kiselinu)
- neke lijekove za liječenje bakterijskih infekcija (primjerice rifampicin, klaritromicin, telitromicin)
- lijekove koji se obično primjenjuju za liječenje epilepsije (napadaja) (primjerice fenitoin, karbamazepin ili fenobarbital)
- metotreksat, lijek koji se obično primjenjuje za liječenje raka
- rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, lijekovi koji se obično koriste za liječenje visokog kolesterola
- varfarin ili fenpropukumon, lijekovi koji se obično primjenjuju za razrjeđivanje krvi
- gospina trava (lijek koji se nabavlja također i bez recepta), biljni pripravak za liječenje depresije.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete bilo koji lijek.

Stivarga s hranom i pićem

Izbjegavajte piti sok od grejpa dok uzimate lijek Stivarga. To može utjecati na način djelovanja lijeka Stivarga.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku jer se Stivarga ne smije uzimati tijekom trudnoće, osim kad za time postoji jasna potreba. Liječnik će Vam objasniti moguće rizike uzimanja lijeka Stivarga tijekom trudnoće.

Izbjegavajte trudnoću dok se liječite lijekom Stivarga jer ovaj lijek može naškoditi Vašem nerođenom djetetu.

Žene reproduktivne dobi i muškarci moraju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje osam tjedana nakon završetka liječenja.

Ne smijete dobiti dijete tijekom liječenja lijekom Stivarga, jer ovaj lijek može ometati rast i razvoj Vašeg djeteta. **Obavijestite svog liječnika ako dobite ili planirate dobiti.**

Stivarga može smanjiti plodnost i u muškaraca i u žena. Obratite se svom liječniku prije nego uzmete lijek Stivarga.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije poznato utječe li Stivarga na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Nemojte voziti niti upravljati alatima ili strojevima ako osjetite simptome povezane s liječenjem koji utječu na Vašu sposobnost koncentracije i reagiranja.

Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Stivarga

Ovaj lijek sadrži 56,06 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj dnevnoj dozi (4 tablete). To odgovara 3% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odraslu osobu.

Ovaj lijek sadrži 1,68 mg **lecitina** (dobivenog iz soje) po dnevnoj dozi (4 tablete).

3. Kako uzimati lijek Stivarga

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

Preporučena dnevna doza u odraslih je 4 tablete lijeka Stivarga od 40 mg (160 mg regorafeniba). Liječnik Vam može promijeniti dozu. Uzmite dozu lijeka Stivarga koju Vam je propisao liječnik. Liječnik će Vam obično savjetovati da uzimate lijek Stivarga tijekom tri tjedna te da ga potom ne uzimate 1 tjedan. To je 1 ciklus liječenja.

Uzmite lijek Stivarga svakog dana u isto vrijeme nakon laganog (s niskim udjelom masti) obroka. Tablete progutajte cijele s vodom nakon laganog obroka koji sadrži manje od 30% masti. Primjer laganog obroka (s niskim sadržajem masti) uključuje jednu porciju žitarica (oko 30 g), jednu čašu obranog mlijeka, jednu šnitvu tosta s džemom, jednu čašu soka od jabuke i jednu šalicu kave ili čaja (520 kalorija, 2 g masti). Ne smijete uzimati lijek Stivarga zajedno sa sokom od grejpa (pogledajte također dio „Stivarga s hranom i pićem“).

U slučaju povraćanja nakon primjene regorafeniba, ne smijete uzimati dodatne tablete i morate o tome obavijestiti svog liječnika.

Liječnik Vam po potrebi može smanjiti dozu ili odlučiti da Vam privremeno ili trajno prekine liječenje. Obično ćete uzimati lijek Stivarga dokle god Vam to koristi i dok nemate neprihvatljive nuspojave.

Ako imate blago oštećenu funkciju jetre, nije potrebna prilagodba doze. Ako imate blago ili umjereno oštećenu funkciju jetre za vrijeme liječenja lijekom Stivarga, liječnik Vas mora pažljivo nadzirati. Ako je Vaša jetra teško oštećena, ne smijete se liječiti lijekom Stivarga jer nema podataka o uporabi lijeka Stivarga u bolesnika s teško oštećenom jetrom.

Ako imate blago, umjereno ili teško oštećenu funkciju bubrega, nije potrebna prilagodba doze.

Ako uzmete više lijeka Stivarga nego što ste trebali

Ako ste uzeli više od propisane doze, odmah o tome obavijestite svog liječnika. Možda će Vam trebati medicinski nadzor, a liječnik Vam može reći da prestanete uzimati lijek Stivarga.

Uzimanje previše lijeka Stivarga može povećati vjerojatnost nastanka i težinu nekih nuspojava, osobito sljedećih:

- kožne reakcije (osip, mjehuri, crvenilo, bol, oticanje, svrbež ili ljuštenje kože)
- promjena glasa ili promuklost (*disfonija*)
- učestale ili rijetke stolice (*proljevi*)
- ranice u ustima (*upala sluznice*)
- suha usta
- smanjen apetit
- povišen krvni tlak (*hipertenzija*)
- pretjeran umor

Ako ste zaboravili uzeti lijek Stivarga

Ako ste propustili uzeti dozu, uzmite je čim se sjetite tog istog dana. Nemojte uzeti dvostruku dozu lijeka Stivarga istog dana kako biste nadoknadili propuštenu dozu od prethodnog dana. Obavijestite svog liječnika ako ste propustili uzeti bilo koju dozu.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ovaj lijek također može utjecati na rezultate nekih krvnih pretraga.

Najozbiljnije nuspojave, uz koje je zabilježen i smrtni ishod, su:

- teški problemi s jetrom (uključujući zatajenje jetre), krvarenje, perforacija u probavnom sustavu i infekcija.

Odmah obavijestite liječnika ako Vam se pojave neki od sljedećih simptoma:

Problemi s jetrom

Liječenje lijekom Stivarga može povećati rizik od teških problema s jetrom. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete sljedeće simptome:

- žućkastu boju kože i bjeloočnica
- tamnu boju mokraće
- smetenost i/ili dezorijentaciju

To mogu biti znakovi teškog oštećenja jetre.

Krvarenje

Stivarga može prouzročiti jako krvarenje u probavnom sustavu, na primjer, želucu, grlu, završnom, debelom ili tankom crijevu, ili u plućima, bubrežima, ustima, rodnici i/ili mozgu. Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete sljedeće simptome:

- pojavu krvi u stolici ili crnu boju stolice
- pojavu krvi u mokraći
- bol u trbuhu
- iskašljavanje / povraćanje krvi

To mogu biti znakovi krvarenja.

Teške tegobe sa želucem i crijevima (perforacija ili fistula u probavnom sustavu)

Odmah potražite liječničku pomoć ako razvijete sljedeće simptome:

- jaku bol u u trbuhu ili bol u trbuhu koja ne prestaje
- povraćanje krvi
- crvenu ili crnu stolicu

To mogu biti znakovi teških problema sa želucem ili crijevima.

Infekcija

Liječenje lijekom Stivarga može dovesti do povišenog rizika za nastanak infekcija, posebno mokraćnog sustava, nosa, grla i pluća. Liječenje lijekom Stivarga može također dovesti do povišenog rizika za nastanak gljivičnih infekcija sluznice, kože ili tijela. Potražite odmah liječničku pomoć ako razvijete sljedeće simptome:

- jako povišena tjelesna temperatura
- jaki kašalj s ili bez povećanog stvaranja sluzi (iskašljaj)
- jaka grlobolja
- nedostatak zraka
- pečenje/bol prilikom mokrenja
- neuobičajen vaginalni iscjedak ili nadraženosť
- crvenilo, oticanje i/ili bol u bilo kojem dijelu tijela.

To mogu biti znakovi infekcije.

Ostale nuspojave na lijek Stivarga navedene su po učestalosti:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 korisnika)

- smanjen broj trombocita praćen lakim nastajanjem modrica ili krvarenjem (*trombocitopenija*)
- smanjen broj crvenih krvnih stanica (*anemija*)
- smanjeni apetit i uzimanje hrane
- povišen krvni tlak (*hipertenzija*)
- promjene glasa ili promuklost (*disfonija*)
- učestale ili mekane stolice (*proljev*)
- bol u ustima ili suha usta, bolni jezik, ranice u ustima (*stomatitis i/ili upala sluznice*)
- mučnina
- povraćanje
- povišena razina bilirubina u krvi, spoja koji se stvara u jetri (*hiperbilirubinemija*)
- promjene razine enzima koje proizvodi jetra, što može ukazivati da nešto s jetrom nije u redu (*povišenje transaminaza*)
- crvenilo, bol, mjehuri i oticanje dlanova i tabana (*kožna reakcija na šakama i stopalima*)
- osip
- slabost, nedostatak snage i energije, pretjeran umor i neuobičajena pospanost (*astenija/umor*)
- bol (uključujući bol u trbuhu i bol u leđima)
- zatvor
- vrućica
- gubitak tjelesne težine.

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 korisnika)

- smanjen broj bijelih krvnih stanica (*leukopenija*)
- smanjena aktivnost štitne žlijezde (*hipotiroidizam*)
- niske razine kalija, fosfata, kalcija, natrija ili magnezija u krvi (*hipokalemija, hipofosfatemija, hipokalcemija, hiponatremija i hipomagnezemija*)
- visoka razina mokraćne kiseline u krvi (*hiperuricemija*)
- gubitak tjelesnih tekućina (*dehidracija*)
- glavobolja
- nevoljno drhtanje (*tremor*)
- poremećaj živaca koji može uzrokovati promjene osjeta kao što su utrnulost, trnci, slabost ili bol (*periferna neuropatija*)
- poremećaj osjeta okusa
- suha usta
- žgaravica (*gastroezofagealni refluks*)

- infekcija ili iritacija želuca i crijeva (*gastroenteritis*)
- gubitak kose (*alopecija*)
- suha koža
- osip s listanjem i ljuštenjem kože (*eksfolijativni osip*)
- iznenadne, nevoljne kontrakcije mišića (*mišićni spazmi*)
- bjelančevine u mokraći (*proteinurija*)
- visoke razine određenih enzima uključenih u probavu (*povišenje amilaza i lipaza*)
- poremećeno stanje zgrušavanja krvi (*poremećen međunarodni normalizirani omjer*)

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 korisnika)

- znakovi/simptomi alergijske reakcije koji mogu uključivati jako rasprostranjeni teški osip, mučninu, vrućicu, nedostatak zraka, žuticu, promjene u tvarima koje proizvodi jetra (*reakcija preosjetljivosti*)
- srčani udar, bol u prsnom košu (*infarkt miokarda i ishemija*)
- jako povišen krvni tlak što uzrokuje glavobolju, smetenost, zamagljen vid, mučninu, povraćanje i napadaje (*hipertenzivna kriza*)
- upala gušterače karakterizirana boli u području trbuha, mučninom, povraćanjem i vrućicom (*pankreatitis*)
- poremećaji noktiju (promjene noktiju kao što je nastanak brazdi i/ili pucanje)
- višestruko izbijanje kožnih promjena (*multiformni eritem*)

Rijetke nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 1000 korisnika)

- krvni ugrušci u malim krvnim žilama (*trombotička mikroangiopatija*)
- određene vrste raka kože (*keratoakantom / karcinom skvamoznih stanica kože*)
- glavobolja, smetenost, napadaji i gubitak vida povezani ili nepovezani s visokim krvnim tlakom (*sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije / PRES*)
- ozbiljne reakcije na koži i/ili sluznicama koje mogu uključivati bolne mjehure i vrućicu, kao i intenzivno odvajanje kože (*Stevens-Johnsonov sindrom i toksičnu epidermalnu nekrolizu*).

Nepoznato (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- proširenje i slabljenje stijenke krvne žile ili rascjep stijenke krvne žile (*aneurizme i disekcije arterije*).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u [Dodatku V](#). Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati lijek Stivarga

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i naljepnici bočice iza oznake „Rok valjanosti“ i „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od vlage.

Bočicu čuvajte čvrsto zatvorenu.

Lijek treba baciti nakon 7 tjedana od otvaranja bočice.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Stivarga sadrži

- **Djelatna** tvar je regorafenib. Svaka filmom obložena tableta sadrži 40 mg regorafeniba.
- **Ostali** sastojci su: mikrokristalična celuloza, umrežena karmelozanatrij, magnezijev stearat, povidon (K-25) i koloidni bezvodni silicijev dioksid, crveni željezov oksid (E172), žuti željezov oksid (E 172), lecitin (dobiven iz soje), makrogol 3350, poli(vinilni alkohol) (djelomično hidroliziran), talk i titanijev dioksid (E171) (pogledajte također dio „Važne informacije o nekim sastojcima lijeka Stivarga“).

Kako Stivarga izgleda i sadržaj pakiranja

Stivarga 40 mg tablete svijetlo su ružičaste boje, ovalne, s oznakom „BAYER“ na jednoj strani i „40“ na drugoj.

Jedna bočica sadrži 28 filmom obloženih tableta.

Stivarga 40 mg tablete dostupne su u pakiranjima koja sadrže jednu bočicu ili 3 bočice.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

Držite sredstvo za sušenje u bočici. Sredstvo za sušenje je materijal koji upija vlagu, a pakiran je u mali spremnik kako bi zaštitio tablete od vlage.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Bayer AG
51368 Leverkusen
Njemačka

Proizvođač

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

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

Latvija
SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

United Kingdom (Northern Ireland)
Bayer AG
Tel: +44-(0)1 118 206 3000

Ova uputa je zadnji puta revidirana u

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.