

ANNEX I
SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Stivarga 40 mg pilloli miksija b'rita.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' regorafenib.

Eċċipjenti b'effett magħruf

Kull doża ta' kuljum ta' 160 mg fiha 2.438 mmol (jew 56.06 mg) ta' sodium (ara sezzjoni 4.4).

Kull doża ta' kuljum ta' 160 mg fiha 1.68 mg ta' lecithin (derivat mis-sojja) (ara sezzjoni 4.4).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Pillola miksija b'rita.

Pilloli miksija b'rita roża ċari, b'forma ovali, b'tul ta' 16-il mm u wisa' ta' 7 mm immarkati b' 'BAYER' fuq naħa u '40' fuq in-naħa l-oħra.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Stivarga huwa indikat bħala monoterapija għall-kura ta' pazjenti adulti b':

- kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum (CRC - *colorectal cancer*) li kienu kkurati qabel bi, jew li mhumiex ikkunsidrati bħala kandidati għal, terapiji disponibbli. Dawn jinkludu kimoterapija ibbażata fuq fluoropyrimidine, terapija kontra VEGF u terapija kontra EGFR (ara sezzjoni 5.1).
- tumuri tal-istroma gastro-intestinali (GIST - *gastrointestinal stromal tumors*) li ma jistgħux jitneħħew jew li huma metastatiċi li kellhom progressjoni waqt kura preċedenti b'imatinib u sunitinib jew li huma intolleranti għal din il-kura.
- karċinoma epatoċellulari (HCC - *hepatocellular carcinoma*) li kienet ittrattata minn qabel b'sorafenib.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Stivarga għandu jiġi preskritt minn tobbja b'esperjenza fl-għoti ta' terapija kontra l-kanċer.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata ta' regorafenib hija ta' 160 mg (4 pilloli ta' 40 mg) meħuda darba kuljum għal 3 ġimgħat segwit minn ġimgħa waħda mingħajr terapija. Dan il-perjodu ta' 4 ġimgħat huwa meqjus bħala ċiklu ta' kura.

Jekk tinqabeż doża, din għandha tittiehed fl-istess ġurnata hekk kif jiftakar il-pazjent. Il-pazjent m'għandux jieħu żewġ doži fl-istess ġurnata biex ipatti għal doża maqbuza. F'każ ta' rimettar wara l-għoti ta' regorafenib, il-pazjent m'għandux jieħu pilloli addizzjonali.

Il-kura għandha titkompla sakemm ikun osservat benefiċċju jew sakemm isseħħ tossiċità mhux aċċettabbli (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti bi stat ta' hila (PS - *performance status*) ta' 2 jew aktar kienu esklużi mill-istudji kliniċi. Hemm dejta limitata f'pazjenti li għandhom PS ta' ≥ 2 .

Aġġustamenti fil-pożoloġija

Interruzzjonijiet fid-doża u/jew tnaqqis fid-doża għandhom mnejn ikunu meħtieġa ibbażat fuq is-sigurtà u t-tollerabilità individwali. Modifikazzjonijiet fid-doża għandhom jiġu applikati f'passi ta' 40 mg (pillola waħda). L-inqas doża rrakkomandata kuljum hija 80 mg. Id-doża massima ta' kuljum hija 160 mg.

Għal modifikazzjonijiet u kejl tad-doża rrakkomandat f'każ ta' reazzjoni tal-ġilda fl-idejn u s-saqajn (HFSR/sindrome ta' eritrodisestesija palmari-plantari) ara Tabella 1.

Tabella 1: Modifikazzjonijiet tad-doża u miżuri għal HFSR irrakkomandati

| Grad ta' tossiċità tal-ġilda | Okkorrenza | Modifikazzjoni tad-doża u miżuri rrakkomandati |
|-------------------------------------|--|--|
| Grad 1 | Kwalunkwe | Żomm il-livell tad-doża u ibda' minnufih miżuri ta' sapport għas-serġan tas-sintomi. |
| Grad 2 | L-ewwel okkorrenza | Naqqas id-doża b'40 mg (pillola waħda) u ibda' minnufih miżuri ta' sapport. Jekk ma jkun hemm l-ebda titjib minkejja t-tnaqqis tad-doża, waqqaf it-terapija għal tal-inqas 7 ijiem, sakemm it-tossiċità titjieb għal Grad 0-1. Żieda mill-ġdid tad-doża hija permessa skont il-ġudizzju tat-tabib. |
| | L-ebda titjib fi żmien 7 ijiem jew it-tieni okkorrenza | Waqqaf it-terapija sakemm it-tossiċità titjieb għal Grad 0-1. Meta terġa' tibda l-kura, naqqas id-doża b'40 mg (pillola waħda). Żieda mill-ġdid tad-doża hija permessa skont il-ġudizzju tat-tabib. |
| | It-tielet okkorrenza | Waqqaf it-terapija sakemm it-tossiċità titjieb għal Grad 0-1. Meta terġa' tibda l-kura, naqqas id-doża b'40 mg (pillola waħda). Żieda mill-ġdid tad-doża hija permessa skont il-ġudizzju tat-tabib. |
| | Ir-raba' okkorrenza | Waqqaf il-kura b'Stivarga b'mod permanenti. |
| Grad 3 | L-ewwel okkorrenza | Ibda' minnufih miżuri ta' sapport. Waqqaf it-terapija għal minimu ta' 7 ijiem, sakemm it-tossiċità titjieb għal Grad 0-1. Meta terġa' tibda l-kura, naqqas id-doża b'40 mg (pillola waħda). Żieda mill-ġdid fid-doża hija permessa skont il-ġudizzju tat-tabib. |
| | It-tieni okkorrenza | Ibda' minnufih miżuri ta' sapport. Waqqaf it-terapija għal minimu ta' 7 ijiem, sakemm it-tossiċità titjieb għal Grad 0-1. Meta terġa' tibda l-kura, naqqas id-doża b'40 mg (pillola waħda). |
| | It-tielet okkorrenza | Waqqaf il-kura b'Stivarga b'mod permanenti. |

Għal miżuri u modifikazzjonijiet tad-doża rakkomandati f'każ ta' deterjorament tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ikkunsidrati bħala relatati ma' kura b'Stivarga ara Tabella 2 (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Tabella 2: Miżuri u modifikazzjonijiet tad-doża rakkomandati f'każ ta' anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied relatati mal-mediċina

| Elevazzjonijiet ta' ALT u/jew AST osservati | Okkorrenza | Miżuri u modifikazzjoni tad-doża rakkomandati |
|---|----------------------|--|
| ≤5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN) (massimu Grad 2) | Kwalunkwe okkorrenza | Kompli l-kura b'Stivarga. Issorvelja l-funzjoni tal-fwied kull ġimgħa sakemm it-transaminases jirritornaw għal < 3 darbiet ULN (Grad 1) jew għal-linja bażi. |
| > 5 darbiet ULN ≤20 darba ULN (Grad 3) | L-ewwel okkorrenza | Waqqaf il-kura b'Stivarga. Issorvelja it-transaminases kull ġimgħa sakemm jirritornaw għal < 3 darbiet ULN jew għal-linja bażi. Erga' ibda': Jekk il-benefiċċju potenzjali jegħleb ir-riskju ta' epatotossicità, erga' ibda l-kura b'Stivarga, naqqas id-doża b'40 mg (pillola waħda), u ssorvelja l-funzjoni tal-fwied kull ġimgħa għal mill-inqas 4 ġimgħat. |
| | Okkorrenza mill-ġdid | Waqqaf għal kollox il-kura b'Stivarga. |
| >20 darba ULN (Grad 4) | Kwalunkwe okkorrenza | Waqqaf għal kollox il-kura b'Stivarga. |
| >3 darbiet ULN (Grad 2 jew oġhla) flimkien ma' bilirubin >2 darbiet ULN | Kwalunkwe okkorrenza | Waqqaf għal kollox il-kura b'Stivarga. Issorvelja l-funzjoni tal-fwied kull ġimgħa sakemm terġa' lura għan-normal jew għal-linja bażi. <u>Eċċezzjoni:</u> pazjenti bis-sindrome ta' Gilbert li jiżviluppaw transaminases elevati għandhom jiġu mmanigġati skont ir-rakkomandazzjonijiet deskritti fuq għall-elevazzjoni osservata ta' ALT u/jew AST rispettivi. |

Indeboliment epatiku

Regorafenib fil-biċċa l-kbira jiġi eliminat permezz tar-rotta epatika.

Fi studji kliniċi, ma kienet osservata l-ebda differenza rilevanti fl-esponiment, fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh A) u dawk b'funzjoni epatika normali. Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif. Peress li dejta limitata biss hija disponibbli għall-pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child Pugh B), ma tistax tingħata rakkomandazzjoni ta' doża. Sorveljanza mill-qrib tas-sigurtà globali hija rakkomandata f'dawn il-pazjenti (ara wkoll sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Stivarga mhux irrakkomandat għall-użu f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child-Pugh C) peress li Stivarga ma kienx studjat f'din il-popolazzjoni.

Indeboliment renali

Dejta klinika disponibbli tindika esponiment simili għal regorafenib u l-metaboliti tiegħu M-2 u M-5 f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. Mhux meħtieġ aġġustament tad-doża f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif, moderat jew sever (ara wkoll sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni anzjana

Fi studji kliniċi, ma kienet osservata l-ebda differenza rilevanti fl-esponiment, fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn anzjani (età minn 65 sena 'l fuq) u pazjenti iżgħar (ara wkoll sezzjoni 5.2).

Sess

Fi studji kliniċi, ma kienet osservata l-ebda differenza rilevanti fl-esponiment, fis-sigurtà jew fl-effikaċja bejn pazjenti rġiel u nisa. Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża bbażat fuq is-sess (ara wkoll sezzjoni 5.2).

Differenzi etniċi

Fi studji kliniċi, ma kienet osservata l-ebda differenza rilevanti fl-esponiment jew fl-effikaċja bejn pazjenti ta' gruppi etniċi differenti. Incidenza oġġla ta' reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn (HFSR - *hand foot skin reaction*)/sindrome ta' eritrodisestesija palmari-plantari, anormalitajiet severi fit-test tal-funzjoni tal-fwied u disfunzjoni tal-fwied, ġiet osservata f'pazjenti Asjatiċi (b'mod partikulari Ġappuniżi) ikkurati b'Stivarga meta mqabbla ma' pazjenti Kawkasi. Il-pazjenti Asjatiċi kkurati b'Stivarga fl-istudji kliniċi kienu primarjament mill-Asja tal-Lvant (~90%). Hemm dejta limitata dwar regorafenib fil-popolazzjoni ta' pazjenti suwed.

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża bbażat fuq l-etniċità (ara sezzjoni 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Stivarga fil-popolazzjoni pedjatrika fl-indikazzjoni ta' kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' regorafenib f'pazjenti b'età inqas minn 18-il sena fl-indikazzjoni ta' tumuri tal-stroma gastro-intestinali (GIST) għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Stivarga fil-popolazzjoni pedjatrika għal indikazzjoni ta' karċinoma epatoċellulari.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Stivarga huwa għall-użu orali.

Stivarga għandu jittiehed fl-istess hin kuljum. Il-pilloli għandhom jinbelgħu sħaħ mal-ilma wara ikla ħafifa li jkun fiha inqas minn 30% xaħam. Eżempji ta' ikla ħafifa (kontenut ta' xaħam baxx) jinkludu porzjon wiehed ta' ċereali (madwar 30 g), tazza waħda ta' ħalib xkumat, porzjon wiehed ta' ħobż mixwi bil-ġamm, tazza waħda ta' meraq tat-tuffieħ, u kikkra waħda ta' kafè jew tè (520 kalorija, 2 g xaħam).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Effetti epatiċi

Anormalitajiet fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (alanine aminotransferase [ALT], aspartate aminotransferase [AST] u bilirubin) kienu osservati b'mod frekwenti f'pazjenti kkurati b'Stivarga. Anormalitajiet severi fit-testijiet tal-funzjoni tal-fwied (Grad 3 sa 4) u disfunzjoni epatika b'manifestazzjonijiet kliniċi (inkluż insuffiċjenza tal-fwied u riżultati fatali) kienu rrapportati fi proporzjon żgħir ta' pazjenti (ara sezzjoni 4.8). Fi provi kliniċi, ġiet osservata incidenza oġġla ta' anormalitajiet severi fit-test tal-funzjoni tal-fwied u disfunzjoni tal-fwied f'pazjenti Asjatiċi (b'mod partikulari Ġappuniżi) ikkurati b'Stivarga meta mqabbla ma' pazjenti Kawkasi (ara sezzjoni 4.2).

Huwa rakkomandat li jsiru testijiet tal-funzjoni tal-fwied (ALT, AST u bilirubin) qabel tinbada l-kura b'Stivarga u ssorvelja mill-qrib (mill-inqas kull ġimagħtejn) matul l-ewwel xahrejn ta' kura. Wara dan, sorvlejanza perjodika għandha titkompla mill-inqas kull xahar u kif indikat klinikament.

Regorafenib huwa inibitur ta' uridine diphosphate glucuronosyl transferase (UGT) 1A1 (ara sezzjoni 4.5). F'pazjenti bis-sindrome ta' Gilbert tista' sseħħ iperbilirubinemija indirett (mhux konjugata) ħafifa.

Għall-pazjenti b'irkadar osservat tat-testijiet tal-funzjoni tal-fwied ikkunsidrati relatati ma' kura b'Stivarga (jiġifieri fejn ma tkun evidenti l-ebda kawża alternattiva, bħal kolestasi post-epatika jew progressjoni tal-marda), il-modifikazzjoni tad-doża u l-parir ta' sorveljanza f'Tabella 2 għandhom jiġu segwiti (ara sezzjoni 4.2).

Regorafenib fil-biċċa l-kbira jiġi eliminat permezz tar-rotta epatika.

Sorveljanza mill-qrib tas-sigurtà globali hija rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif jew moderat (ara wkoll sezzjonijiet 4.2 u 5.2). Stivarga mhux irrakkomandat biex jintuża f'pazjenti b'indeboliment epatiku sever (Child Pugh C) peress li Stivarga ma ġiex studjat f'din il-popolazzjoni u l-esponiment jista' jiżdied f'dawn il-pazjenti.

Infezzjonijiet

Stivarga ġie assoċjat ma' żieda fl-inċidenza ta' avvenimenti ta' infezzjoni, li wħud minnhom kienu fatali (ara sezzjoni 4.8).

F'każijiet ta' aggravar ta' avvenimenti ta' infezzjoni, għandu jiġi kkunsidrat interruzzjoni tat-trattament ta' Stivarga.

Emorragija

Stivarga kien assoċjat ma' inċidenza akbar ta' avvenimenti emorraġiċi, li wħud minnhom kienu fatali (ara sezzjoni 4.8). Għadd tad-demem u parametri tal-koagulazzjoni għandhom jiġu ssorveljati f'pazjenti b'kondizzjonijiet li jippreddisponu għall-fsada, u f'dawk ikkurati wkoll b'sustanzi kontra il-koagulazzjoni tad-demem (eż. warfarin u phenprocoumon) jew prodotti mediċinali ohra li jżidu r-riskju ta' fsada. Qabel ma jinbada t-trattament b'Stivarga għandu jsir ittestjar għal u trattament sussegwenti ta' variċi tal-esofagu f'pazjenti b'cirrozi tal-fwied skont kura standard. F'każ ta' fsada severa li teħtieġ intervent mediku urġenti, għandu jiġi kkunsidrat il-waqfien permanenti ta' Stivarga .

Perforazzjoni u fistula gastrointestinali

Perforazzjoni (inkluż riżultat fatali) u fistuli gastrointestinali kienu rrapportati f'pazjenti trattati b'Stivarga (ara sezzjoni 4.8). Dawn l-avvenimenti huma magħrufa wkoll li huma komplikazzjonijiet komuni relatati mal-marda f'pazjenti b'tumuni intra-addominali malinni. Waqfien ta' Stivarga huwa rakkomandat f'pazjenti li jizviluppaw perforazzjoni jew fistuli gastrointestinali.

Iskemija u infart kardijaku

Stivarga kien assoċjat ma' inċidenza akbar ta' iskemija u infart mijokardijaku (ara sezzjoni 4.8). Pazjenti b'angina mhux stabbli jew angina ġdida li għada kif tfaċċat (fi żmien 3 xhur mill-bidu ta' terapija b'Stivarga), infart mijokardijaku reċenti (fi żmien 6 xhur mill-bidu ta' terapija b'Stivarga) u dawk b'insuffiċjenza kardijaka Klassifika 2 jew oġhla tal-Assoċjazzjoni tal-Qalb ta' New York (NYHA - *New York Heart Association*) ġew esklużi mill-istudji kliniċi.

Pazjenti b'passat ta' mard iskemiku tal-qalb għandhom jiġu ssorveljati għal sinjali u sintomi kliniċi ta' iskemija mijokardijaka. F'pazjenti li jizviluppaw iskemija u/jew infart kardijaku, huwa rakkomandat interruzzjoni ta' Stivarga sakemm ikun hemm fejqan. Id-deċiżjoni li terġa' tinbada terapija b'Stivarga għandha tkun ibbażata fuq konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċji u r-riskji potenzjali għall-pazjent individwali. Stivarga għandu jitwaqqaf għal kollox jekk ma jkunx hemm fejqan.

Sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli (PRES - posterior reversible encephalopathy syndrome)

PRES kienet irrappurtata f'assoċjazzjoni ma' kura b'Stivarga (ara sezzjoni 4.8). Sinjali u sintomi ta' PRES jinkludu aċċessjonijiet, uġiġh ta' ras, stat mentali mibdud, disturbu fil-vista jew telf ta' vista kortikali, flimkien ma' pressjoni għolja jew mingħajrha. Dijanjozi ta' PRES teħtieġ konferma minn immaġini tal-moħħ. F'pazjenti li jkunu qed jiżviluppaw PRES, huwa rrakkomandat waqfien ta' Stivarga, flimkien ma' kontroll tal-pressjoni għolja u mmaniġġar mediku ta' appoġġ ta' sintomi oħra.

Pressjoni arterjali għolja

Stivarga kien assoċjat ma' inċidenza akbar ta' pressjoni arterjali għolja (ara sezzjoni 4.8). Il-pressjoni għandha tkun ikkontrollata qabel tinbeda kura b'Stivarga. Huwa rrakkomandat li l-pressjoni tiġi ssorveljata u kkurata skont il-prattika medika standard. F'każijiet ta' pressjoni għolja severa jew persistenti minkejja immaniġġar mediku adegwat, il-kura għandha titwaqqaf temporanjament u/jew id-doża għandha titnaqqas skont id-diskrezzjoni tat-tabib responsabbli (ara sezzjoni 4.2). F'każ ta' kriżi ipertensiva, Stivarga għandu jitwaqqaf.

Anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji

L-użu ta' inibituri tal-perkors VEGF f'pazjenti bi pressjoni għolja jew mingħajrha jistgħu jippromwovu l-formazzjoni ta' anewriżmi u/jew ta' dissezzjonijiet tal-arterji. Qabel ma jingħata Stivarga, dan ir-riskju għandu jiġi kkunsidrat bir-reqqa f'pazjenti b'fatturi ta' riskju bħall-pressjoni għolja jew storja ta' anewriżmu.

Mikroanġjopatija trombotika (TMA)

Mikroanġjopatija trombotika (TMA), inkluż purpura tromboċitopenika trombotika (TTP), ġiet assoċjata mal-użu ta' regorafenib (ara sezzjoni 4.8). Id-dijanjozi ta' TMA għandha tiġi kkunsidrata f'pazjenti li juru anemija emolitika, tromboċitopenija, gheja kbira, manifestazzjoni newroloġika li tvarja, indeboliment tal-kliewi, u deni. It-terapija b'Regorafenib għandha titwaqqaf f'pazjenti li jiżviluppaw TMA u jkun meħtieġ trattament fil-pront. It-treġġiġh lura tal-effetti ta' TMA ġie osservat wara t-twaqqif tat-trattament.

Komplikazzjonijiet fil-fejqan ta' feriti

Peress li prodotti mediċinali bi kwalitajiet anti-anġjoġeniċi jistgħu jissopprimu jew jinterferixxu mal-fejqan tal-feriti, waqfien temporanju ta' Stivarga huwa rrakkomandat għal raġunijiet ta' prekawzjoni f'pazjenti li għaddejjin minn proċeduri kirurġiċi maġġuri. Id-deċiżjoni li terġa' tinbeda kura b'Stivarga wara intervent kirurġiku maġġuri għandha tkun ibbażata fuq ġudizzju kliniku ta' fejqan adegwat tal-ferita.

Tossiċità dermatoloġika

Reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn HFSR - *hand-foot skin reaction*) jew sindrome ta' eritrodisestesija palmari-plantari u raxx jirrapprezentaw l-aktar reazzjonijiet avversi dermatoloġiċi osservati b'mod frekwenti b'Stivarga (ara sezzjoni 4.8). Fi provi kliniċi, ġiet osservata inċidenza oġhla ta' HFSR f'pazjenti Asjatiċi (b'mod partikulari Ġappuniżi) ikkurati b'Stivarga meta mqabbla ma' pazjenti Kawkasi (ara sezzjoni 4.2). Miżuri għall-prevenzjoni ta' HFSR jinkludu kontroll tal-kallijiet u l-użu ta' kuxxini taż-żraben u ingwanti biex jiġi evitat stress minn pressjoni lill-qiegħ tas-saqajn u l-pali tal-idejn. Immaniġġar ta' HFSR jista' jinkludi l-użu ta' krema keratolitika (eż. krema bbażata fuq urea, salicylic acid jew alpha hydroxyl acid applikata bil-qies biss fuq żoni affettwati) u krema idratanti (applikata b'mod ġeneruż skont il-bżonn) għal serħan sintomatiku. Tnaqqis fid-doża u/jew interruzzjoni temporanja ta' Stivarga, jew f'każijiet severi jew persistenti, waqfien permanenti ta' Stivarga għandu jiġi kkunsidrat (ara sezzjoni 4.2).

Anormalitajiet bijokimiċi u metabolici fit-testijiet tal-laboratorju

Stivarga kien assoċjat ma' inċidenza akbar ta' anormalitajiet fl-elektroliti (inkluż ipofosfatimija, ipokalcimija, iponatrimija u ipokalimja) u anormalitajiet metabolici (inkluż židiet fl-ormon li jstimola t-tirojde, fil-lipase u fl-amylase). L-anormalitajiet ġeneralment huma ta' severità hafifa sa moderata,

mhumieħ assoċjati ma' manifestazzjonijiet kliniċi, u ġeneralment ma jkollhomx bżonn interruzzjonijiet jew tnaqqis tad-doża. Huwa rrakkomandat li l-parametri bijokimiċi u metaboliki jiġu ssorveljati waqt kura b' Stivarga u jekk meħtieġ għandha tinbeda terapija ta' sostituzzjoni xierqa skont il-prattika klinika normali. Interruzzjoni jew tnaqqis tad-doża, jew waqfien permanenti ta' Stivarga għandhom jiġu kkunsidrati f'każ ta' anormalitajiet sinifikanti persistenti jew rikorrenti (ara sezzjoni 4.2).

Tagħrif importanti dwar xi wħud mill-ingredjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 56.06 mg ta' sodium f'kull doża ta' kuljum ta' 160 mg, ekwivalenti għal 3% tal-konsum massimu ta' kuljum rakkomandat mid-WHO ta' 2 g ta' sodium għal adult. Kull doża ta' kuljum ta' 160 mg fiha 1.68 mg ta' lecithin (derivat mis-sojja).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Inibituri ta' CYP3A4 u UGT1A9/indutturi ta' CYP3A4

Dejta *in vitro* tindika li regorafenib huwa metabolizzat miċ-ċitokromju CYP3A4 u minn uridine diphosphate glucuronosyl transferase UGT1A9.

L-ġhoti ta' ketoconazole (400 mg għal 18-il ġurnata), inibitur qawwi ta' CYP3A4, ma' doża waħda ta' regorafenib (160 mg f'jum 5) wassal għal żieda ta' madwar 33% fl-esponiment medju (AUC) għal regorafenib, u għal tnaqqis ta' madwar 90% fl-esponiment medju għall-metaboliti attivi, M-2 (N-oxide) u M-5 (N-oxide u N-desmethyl). Huwa rrakkomandat li jiġi evitat użu fl-istess waqt ta' inibituri qawwija tal-attività ta' CYP3A4 (eż. clarithromycin, meraq tal-grejpfrut, itraconazole, ketoconazole, posaconazole, telithromycin u voriconazole) peress li l-influenza tagħhom fuq l-esponiment fi stat fiss għal regorafenib ma ġietx studjata.

L-ġhoti ta' inibitur qawwi ta' UGT1A9 (eż. mefenamic acid, diflunisal, u niflumic acid) waqt kura b' regorafenib għandu jiġi evitat, peress li l-influenza tagħhom fuq l-esponiment fi stat fiss għal regorafenib u l-metaboliti tiegħu ma ġietx studjata.

L-ġhoti ta' rifampicin (600 mg għal 9 ijiem), induttur qawwi ta' CYP3A4, ma' doża waħda ta' regorafenib (160 mg f'jum 7) wassal għal tnaqqis fl-AUC ta' regorafenib, għal żieda ta' 3 sa 4 darbiet fl-esponiment medju għall-metabolit attiv M-5, u għall-ebda bidla fl-esponiment għall-metabolit attiv M-2. Indutturi qawwija oħra ta' CYP3A4 (eż. phenytoin, carbamazepine, phenobarbital u St. John's Wort) ukoll jistgħu jżidu l-metabolizmu ta' regorafenib. Indutturi qawwija ta' CYP3A4 għandhom jiġi evitati, jew għandha tiġi kkunsidrata għażla ta' prodott mediċinali alternattiv fl-istess waqt, bi ffit jew bl-ebda potenzjal li jinduċi CYP3A4.

Sustrati UGT1A1 u UGT1A9

Dejta *in vitro* tindika li regorafenib kif ukoll il-metabolit attiv tiegħu M-2 jinibixxu l-glukuronidazzjoni medjata minn UGT1A1 u UGT1A9 filwaqt li M-5 jinibixxi UGT1A1 biss f'koncentrazzjonijiet li huma miksuba *in vivo* fi stat fiss. L-ġhoti ta' regorafenib b' waqfa ta' 5 ijiem qabel l-ġhoti ta' irinotecan wassal għal żieda ta' madwar 44% fl-AUC ta' SN-38, substrat ta' UGT1A1 u metabolit attiv ta' irinotecan. Kienet osservata wkoll żieda ta' madwar 28% fl-AUC ta' irinotecan. Dan jindika li l-ġhoti fl-istess waqt ta' regorafenib jista' jżid l-esponiment sistemiku għas-sustrati UGT1A1 u UGT1A9.

Sustrati tal-proteina ta' reżistenza tal-kanċer tas-sider (BCRP - *Breast cancer resistance protein*) u ta' glikoproteina P

L-ġhoti ta' regorafenib (160 mg għal 14-il ġurnata) qabel l-ġhoti ta' doża waħda ta' rosuvastatin (5 mg), sustrat ta' BCRP, wassal għal żieda ta' 3.8 darbiet fl-espożizzjoni medja (AUC) ta' rosuvastatin u żieda ta' 4.6 darbiet f' C_{max} .

Dan jindika li l-ghoti ta' regorafenib fl-istess waqt jista' jzid il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' sustrati ta' BCRP oħrajn (eż. methotrexate, fluvastatin, atorvastatin) mogħtija fl-istess waqt. Għalhekk, huwa rakkomandat li tissorvelja l-pazjenti mill-qrib għal sinjali u sintomi ta' zieda fl-espożizzjoni għal sustrati ta' BCRP.

Dejta klinika tindika li regorafenib m'għandu l-ebda effett fuq il-farmakokinetika ta' digoxin, għalhekk jista' jingħata flimkien ma' sustrati ta' glikoproteina p, bħal digoxin, mingħajr interazzjoni klinikament sinifikanti.

Inibituri ta' glikoproteina P u BCRP/Indutturi ta' glikoproteina P u BCRP

Studji *in vitro* jindikaw li l-metaboliti attivi M-2 u M-5 huma sottostrati għall-glikoproteina P u BCRP. Inibituri u indutturi ta' BCRP u ta' glikoproteina P jistgħu jinterferu mal-esponiment għal M-2 u M-5. Is-sinifikat kliniku ta' dawn is-sejbiet mhux magħruf (ara wkoll sezzjoni 5.2).

Sustrati selettivi tal-isoforma CYP

Dejta *in vitro* tindika li regorafenib huwa inibitur kompetittiv ta' ċitokromi CYP2C8 (valur K_i ta' 0.6 mikromolari), CYP2C9 (valur K_i ta' 4.7 mikromolari), CYP2B6 (valur K_i ta' 5.2 mikromolari) f'koncentrazzjonijiet li huma miksuba *in vivo* fi stat fiss (koncentrazzjoni massima fil-plażma ta' 8.1 mikromolari). Il-qawwa inibitorja *in vitro* lejn CYP3A4 (valur K_i ta' 11.1 mikromolari) u CYP2C19 (valur K_i ta' 16.4 mikromolari) kienet inqas ovvja.

Sar studju kliniku investigattiv ta' sustrat biex jiġi evalwat l-effett ta' 14-il ġurnata ta' dożaġġ b'160 mg regorafenib fuq il-farmakokinetika ta' sustrati taħt investigazzjoni ta' CYP2C8 (rosiglitazone), CYP2C9 (S-warfarin), CYP 2C19 (omeprazole) u CYP3A4 (midazolam).

Dejta farmakokinetika tindika li regorafenib jista' jingħata flimkien ma' sustrati ta' CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4, u CYP2C19 mingħajr interazzjoni klinikament sinifikanti tal-medicina (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Antibijotiċi

Il-profil ta' koncentrazzjoni-ħin jindika li regorafenib u l-metaboliti tiegħu għandhom mnejn jgħaddu minn ċirkolazzjoni entero-epatika (ara sezzjoni 5.2). L-ghoti flimkien ma' neomycin, sustanza kontra l-mikrobi assorbita ħażin użata għall-eradikazzjoni tal-mikroflora gastro-intestinali (li tista' tinterferixxi ma' ċirkolazzjoni entero-epatika ta' regorafenib) ma kellu l-ebda effett fuq l-esponiment għal regorafenib, iżda kien hemm tnaqqis ta' madwar 80% fl-esponiment għall-metaboliti attivi M-2 u M-5 li wrew attivitá farmakoloġika *in vitro* u *in vivo* komparabbli ma' dik ta' regorafenib. Is-sinifikat kliniku ta' din l-interazzjoni ta' neomycin mhux magħruf, iżda tista' twassal għal tnaqqis fl-effikaċja ta' regorafenib. Ma għewx studjati interazzjonijiet farmakokinetiċi ta' antibijotiċi oħra.

Sustanzi li jissekwestraw il-melħ tal-bili

Regorafenib, M-2 u M-5 x'aktarx li jgħaddu miċ-ċirkolazzjoni enteroepatika (ara sezzjoni 5.2). Sustanzi li jissekwestraw il-melħ tal-bili bħal cholestyramine u cholestagel jistgħu jinteraġixxu ma' regorafenib billi jiffurmaw kumplessi li ma jinħallux u dan jista' jkollu impatt fuq l-assorbiment (jew l-assorbiment mill-ġdid), u b'hekk iwassal għal tnaqqis potenzjali fl-esponiment. Is-sinifikat kliniku ta' dawn l-interazzjonijiet potenzjali mhux magħruf, iżda jistgħu jwasslu għal tnaqqis fl-effikaċja ta' regorafenib.

4.6 Fertilità, tqala u treddiġh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jiġu nfurmati li regorafenib jista' jikkawża ħsara lill-fetu.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal u rġiel għandhom jkunu ċerti li jużaw kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura u sa 8 ġimgħat wara li tintemm it-terapija.

Tqala

M'hemmx dejta dwar l-użu ta' regorafenib f'nisa tqal.

Ibbażat fuq il-mekkanizmu ta' azzjoni tiegħu regorafenib huwa suspettat li jikkawża ħsara lill-fetu meta jinghata waqt it-tqala. Studji fuq l-annimali wrew tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

Stivarga m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm ma jkunx hemm bżonn ċar u wara konsiderazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċji għall-omm u r-riskju għall-fetu.

Treddiġh

Mhux magħruf jekk regorafenib jew il-metaboliti tiegħu jitneħħewx fil-ħalib tal-bniedem.

Fil-firien, regorafenib jew il-metaboliti tiegħu jiġu eliminati fil-ħalib. Ma jistax jiġi eskluż riskju għat-tarbija li qed terda'. Regorafenib jista' jkollu effett ħazin fuq it-tkabbir u l-iżvilupp tat-trabi (ara sezzjoni 5.3).

It-treddiġh għandu jitwaqqaf waqt kura b'Stivarga.

Fertilità

M'hemmx dejta dwar l-effett ta' Stivarga fuq il-fertilità umana. Riżultati minn studji fuq l-annimali jindikaw li regorafenib jista' jtellef il-fertilità maskili u femminili (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Ma sarux studji dwar l-effetti ta' Stivarga fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Jekk il-pazjenti ikollhom sintomi li jaffettwaw il-hila biex jikkoncentraw u jirreaġixxu waqt kura b'Stivarga, huwa rrakkomandat li ma jsuqux jew iħaddmu magni qabel ma jgħaddi l-effett.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Il-profil globali tas-sigurtà ta' Stivarga huwa bbażat fuq dejta minn iktar minn 4,800 pazjent ikkurati fi provi kliniċi inkluż dejta ta' fażi III ikkontrollata bil-placebo għal 636 pazjent b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum (CRC), 132 pazjent b'tumuri tal-istroma gastro-intestinali (GIST) u 374 pazjent b'karċinoma epatoċellulari (HCC - *hepatocellular carcinoma*).

Il-profil tas-sigurtà ta' regorafenib f'dawn l-istudji kien konsistenti mar-riżultati tas-sigurtà ta' studju ta' fażi III B li twettaq fuq 2872 pazjent b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum li l-marda tagħhom kienet avanzat wara trattament b'terapiji standard.

L-aktar reazzjonijiet avversi serji tal-medicina f'pazjenti li jirċievu Stivarga huma korriment sever tal-fwied, emorraġija, perforazzjoni gastro-intestinali u infezzjoni.

Ir- reazzjonijiet avversi tal-medicina osservati **l-aktar frekwenti** ($\geq 30\%$) f'pazjenti li kienu qed jirċievu Stivarga huma uġiġh, reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn, astenja/għeja, dijarea, tnaqqis fl-aptit u u fil-konsum tal-ikel, pressjoni għolja u infezzjoni.

Lista ta' reazzjonijiet avversi f'tabella

Ir-reazzjonijiet avversi tal-medicina rrapportati fi provi kliniċi f'pazjenti kkurati b'Stivarga huma mniżżla f'Tabella 3. Huma kklassifikati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u l-aktar terminu MedDRA xierqa huwa wżat biex jiddeskrivi ċertu reazzjoni u s-sinonimi u l-kondizzjonijiet relatati tagħha.

Reazzjonijiet avversi tal-medicina huma miġbura skont il-frekwenza tagħhom. Gruppi ta' frekwenza huma definiti skont il-konvenzjoni li ġejja: komuni ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$) u mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli).

F'kull grupp ta' frekwenza, l-effetti mhux mixtieqa huma mnizzla skond is-serjeta tagħhom bl-aktar serji innizzla l-ewwel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi tal-medicina (ADRs - *Adverse drug reactions*) rrapportati fi provi klinici f'pazjenti kkurati b'Stivarga

| Sistema tal-klassifika tal-Organi (MedDRA) | Komuni hafna | Komuni | Mhux komuni | Rari | Mhux maghrufa |
|---|---------------------------------------|---|--|---|--|
| Infezzjonijiet u infestazzjonijiet | Infezzjoni* | | | | |
| Neoplażmi beninni, malinni u dawk mhux speċifikati (inklużi ċesti u polipi) | | | | Kerato-akantoma/ Karċinoma taċċellula skwamuża tal-gilda | |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika | Tromboċitopenija Anemija | Lewkopenija | | Mikroangjopatija trombotika | |
| Disturbi fis-sistema immuni | | | Reazzjonijiet ta' sensitività eċċessiva | | |
| Disturbi fis-sistema endokrinarja | | Ipotirojdiżmu | | | |
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni | Tnaqqis fl-aptit u fit-tehid ta' ikel | Ipokalimja Ipofofatimija Ipokalċimija Iponatrimija Ipomanjesimja Iperuriċimija | | | |
| Disturbi fis-sistema nervuża | | Ugħigh ta' ras Rogħda Newropatija periferali | | Sindrome ta' enċefalo-patija posterjuri riversibbli (RPES) | |
| Disturbi fil-qalb | | | Infart mijo-kardijaku Iskemija mijo-kardijaka | | |
| Disturbi vaskulari | Emorraġija* Pressjoni għolja | | Kriżi ipertensiva | | Anewriżmi u dis-sezzjonijiet tal-arterji |

| Sistema tal-klassifika tal-Organi (MedDRA) | Komuni hafna | Komuni | Mhux komuni | Rari | Mhux maghrufa |
|--|--|---|--|--|----------------------|
| Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali | Disfonija | | | | |
| Disturbi gastro-intestinali | Dijarea Stomatite Rimettar Tqalligh Stitikezza | Disturbi fit-togħma Ħalq xott Rifluss gastro-esofagali Gastro-enterite | Perforazzjoni gastro-intestinali* Fistula gastro-intestinali Pankreatite | | |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | Iperbilirubinimja Żieda fit-transaminases | | Korriment serju tal-fwied (inkluż insuffiċjenza tal-fwied)*# | | |
| Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda | Reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn** Raxx | Alopeċja Ġilda xotta Raxx bil-qxur | Disturb fid-dwiefer Eritema multiforme | Sindrome ta' Stevens Johnson Nekrolisi tossika tal-epidermide | |
| Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi | | Spażmi fil-muskoli | | | |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | | Proteina fl-awrina | | | |
| Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata | Astenja/ gheja Ugħiġ*** Deni Infjammazzjoni tal-mukuża | | | | |
| Investigazzjonijiet | Telf ta' piż | Żieda f'amylase Żieda f'lipase Proporzjon normalizzat internazzjonal i mhux normali | | | |

* kienu irrappurtati każijiet fatali

** sindrome ta' eritrodisasteżija palmari-plantari fit-terminologija MedDRA

***L-iktar tipi ta' uġiġh irrappurtati b'mod frekwenti ($\geq 10\%$) huma uġiġh addominali u uġiġh fid-dahar

skont il-kriterju ta' korriment tal-fwied indott mill-medicina (DILI - *drug-induced liver injury*) tal-grupp internazzjonali ta' esperti li qed jaħdmu fuq DILI

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Fil-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' ħsara severa fil-fwied, disfunzjoni tal-fwied kellha bidu fi żmien l-ewwel xaharejn ta' terapija, u kienet ikkaratterizzata minn disinn ta' ħsara epatoċellulari b'elevazzjonijiet ta' transaminase ta' $>20 \times \text{ULN}$, segwit minn zieda fil-bilirubina. Fi provi kliniċi, kienet osservata inċidenza oġhla ta' ħsara severa fil-fwied b'riżultat fatali f'pazjenti Ġappuniżi ($\sim 1.5\%$) ikkurati b'Stivarga, meta mqabbla ma' pazjenti mhux Ġappuniżi ($< 0.1\%$).

Fi provi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza globali ta' emorragija kienet ta' 18.2% f'pazjenti kkurati b'Stivarga u 9.5% f'pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo. Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' avvenimenti ta' fsada f'pazjenti kkurati b'Stivarga kienu ta' severità ħafifa sa moderata (Gradi 1 u 2: 15.2%), bl-aktar notevoli epistassi (6.1%). Riżultat fatali f'pazjenti kkurati b'Stivarga ma kienx komuni (0.7%), u kien jinkludi avvenimenti ċerebrali, respiratorji, gastro-intestinali u ġenitourinarju.

Fi provi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo, infezzjonijiet kienu osservati aktar spiss f'pazjenti kkurati b'Stivarga meta mqabbel ma' pazjenti li rċevew plaċebo (gradi kollha: 31.6% kontra 17.2%). Il-biċċa l-kbira tal-infezzjonijiet f'pazjenti kkurati b'Stivarga kienu ta' severità ħafifa sa moderata (Gradi 1 u 2: 23.0%), u kienu jinkludu infezzjonijiet fl-apparat tal-awrina (5.7%), nażofaringite (4.0%), infezzjonijiet mukokutanji u infezzjonijiet sistemiċi kkawżati mill-moffa (3.3%) kif ukoll pulmonite (2.6%). Riżultati fatali assoċjati ma' infezzjoni kienu osservati aktar ta' spiss f'pazjenti ttrattati b'Stivarga (1.0%), meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew plaċebo (0.3%), u fil-biċċa l-kbira kienu avvenimenti respiratorja.

Fil-provi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza globali ta' reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn kienet oġhla f'pazjenti kkurati b'Stivarga meta mqabbel ma' pazjenti li ħadu plaċebo (gradi kollha: 51.4% vs. 6.5% CRC, 66.7% vs. 15.2% GIST u 51.6% vs. 7.3% HCC). Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn f'pazjenti kkurati b'Stivarga deħru matul l-ewwel ċiklu ta' kura u kienu ta' severità ħafifa sa moderata (Gradi 1 u 2: 34.3%, CRC, 44.7%, GIST u 39.3%, HCC). L-inċidenza ta' reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn ta' Grad 3 kienet ta' 17.1% (CRC), 22.0% (GIST) u 12.3% (HCC). L-inċidenza globali ta' reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn (74.8%, CRC, 88.2%, GIST u 67.1%, HCC) kienet oġhla f'pazjenti Asjatiċi kkurati b'Stivarga meta mqabbla ma' razzez oħra. L-inċidenza ta' reazzjoni tal-ġilda tal-idejn u s-saqajn ta' Grad 3 fl-Asjatiċi kienet ta' 20.5% (CRC), 23.5% (GIST) u 13.5% (HCC) (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Fil-provi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza globali ta' pressjoni għolja kienet oġhla f'pazjenti ttrattati b'Stivarga, meta mqabbla ma' pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo (29.6% kontra 7.5% CRC, 60.6% kontra 25.8% GIST u 31.0% kontra 6.2% HCC). Il-biċċa l-kbira tal-każijiet ta' pressjoni għolja f'pazjenti kkurati b'Stivarga deħru matul l-ewwel ċiklu ta' kura u kienu ta' severità ħafifa sa moderata (Gradi 1 u 2: 20.9%, CRC, 31.8%, GIST u 15.8% HCC). L-inċidenza ta' pressjoni għolja ta' Grad 3 kienet ta' 8.7% (CRC), 28.0% (GIST) u 15.2% (HCC). Fil-prova dwar GIST kien irrappurtat każ wiehed ta' pressjoni għolja ta' Grad 4.

Fil-provi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo, l-inċidenza globali ta' proteina fl-awrina li ħarġet mat-trattament kienet ta' 9.1% f'pazjenti ttrattati b'Stivarga, meta mqabbel ma' 1.9% f'pazjenti li jirċievu plaċebo. Minn dawn l-avvenimenti, 35.6% fil-grupp ta' Stivarga u 54.5% fil-grupp ta' plaċebo ġew irrappurtati bħala ma rkuprawx/m'għaddewx.

Fil-provi kliniċi kollha, avvenimenti ta' disturbi fil-qalb (gradi kollha) kienu rrapportati b'mod aktar frekwenti (13.7% kontra 6.5%) f'pazjenti kkurati b'Stivarga b'età ta' 75 sena jew aktar (N=410), meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'Stivarga b'età inqas minn 75 sena (N=4108).

Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju

Anormalitajiet tal-laboratorju li dehru mal-kura osservati fil-provi ta' fażi III ikkontrollati bil-placebo huma mnizzla f' Tabella 4 u Tabella 4a (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Tabella 4: Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju li dehru mal-kura rrappurtati fil-prova ta' fazi III ikkontrollata bil-plaċebo f'pazjenti b'CRC metastatiku (CORRECT), GIST (GRID) u HCC (RESORCE)

| Parametru tal-laboratorju (f'% ta' kampjuni investigati) | mCRC (CORRECT) | | | | GIST (GRID) | | | | HCC (RESORCE) | | | |
|--|--|--|--|--|--|--|---|--|---|--|--|--|
| | Stivarga flimkien ma' BSC (n= 500) | Plaċebo flimkien ma' BSC (n=253) | Stivarga flimkien ma' BSC (n= 500) | Plaċebo flimkien ma' BSC (n=253) | Stivarga flimkien ma' BSC (n= 132) | Plaċebo flimkien ma' BSC (n= 66) | Stivarga flimkien ma' BSC (n=132) | Plaċebo flimkien ma' BSC (n= 66) | Stivarga flimkien ma' BSC (n= 374) | Plaċebo flimkien ma' BSC (n=193) | Stivarga flimkien ma' BSC (n= 374) | Plaċebo flimkien ma' BSC (n=193) |
| | Grad ^a | | | | Grad ^b | | | | Grad ^b | | | |
| Gradi kollha % | | Grad 3/4 % | | Gradi kollha % | | Grad 3/4 % | | Gradi kollha % | | Grad 3/4 % | | |
| Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika | | | | | | | | | | | | |
| Tnaqqis fl-emoglobina | 78.5 | 66.3 | 5.3 | 2.8 | 75.0 | 72.7 | 3.0 | 1.5 | 72.5 | 71.3 | 6.0 | 4.8 |
| Tromboċitopenija | 40.5 | 16.8 | 2.8 | 0.4 | 12.9 | 1.5 | 0.8 | 1.5 | 63.1 | 50.0 | 5.4 | 0 |
| Newtropsenja | 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 |
| Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni | | | | | | | | | | | | |
| Ipokalċimija | 59.3 | 18.3 | 1.2 | 1.2 | 16.7 | 4.5 | 1.5 | 0 | 23.4 | 10.1 | 0.3 | 0 |
| Ipokalimija | 25.7 | 8.3 | 4.3 | 0.4 | 20.5 | 3.0 | 3.0 | 0 | 30.7 | 9.0 | 4.3 | 2.1 |
| Ipofosfatimija | 57.4 | 11.1 | 31.1 | 3.6 | 54.5 | 3.1 | 21.2 | 1.5 | 70.4 | 31.4 | 33.9 | 6.9 |
| Disturbi fil-fwied u fil-marrara | | | | | | | | | | | | |
| Iperbilirubinimja | 44.6 | 17.1 | 12.2 | 8.4 | 33.3 | 12.1 | 3.8 | 1.5 | 78.2 | 54.5 | 15.9 | 15.7 |
| Żieda fl-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 |
| Żieda fl-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 |
| Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja | | | | | | | | | | | | |
| Proteina fl-awrina | 83.6 | 61.0 | 1.8 | 0.8 | 59.2 | 52.5 | 3.1 | 3.4 | 51.0 | 36.5 | 16.7 | 3.1 |
| Investigazzjonijiet | | | | | | | | | | | | |
| Żieda fl-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 |
| Żieda fil-Lipase | 46.0 | 18.7 | 11.4 | 4.4 | 14.4 | 4.6 | 0.8 | 0 | 40.5 | 27.0 | 14.2 | 8.7 |
| Żieda fl-Amylase | 25.5 | 16.7 | 2.6 | 2.4 | - | - | - | - | 23.0 | 19.0 | 2.8 | 2.7 |

^a Kriterji ta' Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events), Verżjoni 3.0

^b Kriterji ta' Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE - Common Terminology Criteria for Adverse Events), Verżjoni 4.0

* Proporzjon normalizzat internazzjonali

BSC = L-Aħjar kura ta' appoġġ

Meta mqabbel mal-prova globali ta' fażi III dwar CRC (CORRECT) fejn il-biċċa l-kbira tal-pazjenti rreġistrati kienu Kawkasi (~80%), għet osservata incidenza oġhla ta' żidiet fl-enzimi tal-fwied f'pazjenti kkurati b'Stivarga fil-prova Asjatika ta' fażi III dwar CRC (CONCUR) fejn il-biċċa l-kbira tal-pazjenti rreġistrati kienu mill-Asja tal-Lvant (>90%).

Tabella 4a: Anormalitajiet fit-testijiet tal-laboratorju tal-enzimi tal-fwied li dehru mal-kura rrappurtati fil-prova ta' fażi III ikkontrollata bil-plaċebo f'pazjenti Asjatiċi b'CRC metastatiku (CONCUR)

| Parametru tal-laboratorju, (f'% tal-kampjuni investigati) | Stivarga u BSC [§] (N=136) | | | Plaċebo u BSC [§] (N=68) | | |
|---|--|---------|---------|--------------------------------------|---------|---------|
| | Gradi Kollha* | Grad 3* | Grad 4* | Gradi Kollha* | Grad 3* | Grad 4* |
| Żieda fil-bilirubina | 66.7 | 7.4 | 4.4 | 32.8 | 4.5 | 0.0 |
| Żieda fl-AST | 69.6 | 10.4 | 0.7 | 47.8 | 3.0 | 0.0 |
| Żieda fl-ALT | 54.1 | 8.9 | 0.0 | 29.9 | 1.5 | 0.0 |

[§] L-Aħjar Kura ta' Appoġġ

* Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE - *Common Terminology Criteria for Adverse Events*), Verżjoni 4.0

Fi provi ta' fażi III ikkontrollati bil-plaċebo, testijiet dwar l-ormon li jstimula t-tirojde (TSH - *thyroid-stimulating hormone*) urew livell ta' > ULN wara l-linja bażi f'34.6% tal-pazjenti kkurati b'Stivarga u fi 17.2% tal-pazjenti li ħadu plaċebo. TSH ta' > 4 darbiet ULN wara l-linja bażi kienet irrappurtata f'6.5% tal-pazjenti kkurati b'Stivarga u f'1.3% tal-pazjenti li ħadu plaċebo. Konċentrazzjoni ta' triiodothyronine ħieles (FT3 - *free triiodothyronine*) taħt il-limitu l-aktar baxx tan-normal (<LLN - *below lower limit of normal*) wara l-linja bażi kienet irrappurtata f'29.2% tal-pazjenti kkurati b'Stivarga u f'20.4% tal-pazjenti li ħadu plaċebo. Konċentrazzjoni ta' thyroxin ħieles (FT4 - *free thyroxin*) <LLN wara l-linja bażi kienet irrappurtata fi 8.1% tal-pazjenti kkurati b'Stivarga u f'5.6% tal-pazjenti li ħadu plaċebo. B'mod globali madwar 4.6% tal-pazjenti kkurati b'Stivarga żviluppaw ipotirojdiżmu bi ħtieġa ta' kura ta' sostituzzjoni tal-ormoni.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżzla f'[Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

L-oġhla doża ta' Stivarga studjata klinikament kienet ta' 220 mg kuljum. L-aktar reazzjonijiet avversi tal-mediċina osservati b'mod frekwenti b'din id-doża kienu avvenimenti dermatoloġiċi, disfonija, dijarea, infjammazzjoni tal-mukuża, ħalq xott, tnaqqis fl-aptit, pressjoni għolja, u gheja.

M'hemm l-ebda antidotu speċifiku għal doża eċċessiva ta' Stivarga. F'każ ta' suspett ta' doża eċċessiva, Stivarga għandu jitwaqqaf immedjatament, l-aħjar kura ta' appoġġ għandha tinbeda minn professjonist mediku, u l-pazjent għandu jiġi osservat sa stabbilizzazzjoni klinika.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprietajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibitur ta' protein kinase;
Kodiċi ATC: L01EX05

Mekkaniżmu ta' azzjoni u effetti farmakodinamiċi

Regorafenib huwa sustanza orali li jneħhi l-attività tat-tumur billi jimblokka b'mod qawwi bosta protein kinases, inkluż kinases involuti fl-aŋġjoġenesi (VEGFR1, -2, -3, TIE2), fl-onkoġenesi (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), metastasi (VEGFR3, PDGFR, FGFR) u immunità tat-tumur (CSF1R). B'mod partikolari, regorafenib jinibixxi KIT mutata, fattur onkoġeniku maġġuri f'tumuri tal-istroma gastro-intestinali, u b'hekk jimblokka l-proliferazzjoni taċ-ċelluli tat-tumur. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku regorafenib wera attività potenti kontra t-tumur f'firxa wiesja ta' mudelli ta' tumuri inkluż mudelli ta' tumur tal-kolon u tar-rektum, tal-istroma gastro-intestinali u epatoċellulari li x'aktarx huwa medjat mill-effetti anti-aŋġjoġeneċi u anti-proliferattivi tiegħu. Barra dan, regorafenib naqqas il-livelli ta' makrofaġi assoċjati mat-tumur u wera effetti kontra l-metastasi *in vivo*. Il-metaboliti maġġuri fil-bniedem (M-2 u M-5) urew effikaċja simili meta mqabbla ma' regorafenib f'mudelli *in vitro* u f'dawk *in vivo*.

Effikaċja klinika u sigurtà

Kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum (CRC)

L-effikaċja u s-sigurtà klinika ta' Stivarga kienu evalwati fi studju internazzjonali, b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, double-blind u ikkontrollat bil-plaċebo ta' fażi III (CORRECT) f'pazjenti b'kanċer metastatiku tal-kolon u tar-rektum li kellhom progressjoni wara falliment ta' terapija standard.

Il-mira primarja tal-effikaċja kienet is-Sopravivenza Globali (OS- *Overall Survival*). Miri sekondarji kienu Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS - *Progression Free Survival*), Rata Ogġettiva ta' Rispons tat-Tumur (ORR - *Objective Tumour Response Rate*) u Rata ta' Kontroll tal-Marda (DCR - *Disease Control Rate*).

B'kollox, 760 pazjent kienu randomised 2:1 biex jirċievu 160 mg regorafenib (4 pilloli Stivarga li kull waħda fiha 40 mg regorafenib) mill-ħalq darba kuljum (N=505) flimkien mal-Aħjar Kura ta' Appoġġ (BSC - *Best Supportive Care*) jew plaċebo li jaqbel (N=255) flimkien ma' BSC għal 3 ġimgħat fuq terapija segwit minn ġimgħa waħda mingħajr terapija. Id-doża medja ta' kuljum ta' regorafenib kienet ta' 147 mg.

Il-pazjenti komplew it-terapija sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Saret analiżi interim ippjanata minn qabel tal-effikaċja wara li seħħew 432 mewt. L-istudju kien *un-blinded* wara li din l-analiżi interim ippjanata ta' OS qabżet il-limitu tal-effikaċja speċifikat minn qabel.

Mis-760 pazjent li kienu randomised, l-età medjana kienet ta' 61 sena, 61% kienu rġiel, 78% kienu Kawkasi, u l-pazjenti kollha kellhom Stat ta' Ħila (PS - *Performance Status*) ta' ECOG fil-linja bażi ta' 0 jew 1. Waqt kura b'Stivarga PS ta' ≥ 2 kien irrappurtat fi 11.4% tal-pazjenti. It-tul medjan tal-kura u d-doża ta' kuljum, kif ukoll ir-rata ta' tibdil u ta' tnaqqis fid-doża kienu simili għal dawk osservati f'pazjenti b'PS irrappurtat ta' ≥ 2 li kienu qed jirċievu plaċebo (8.3%). Il-maġġoranza tal-pazjenti b'PS ta' ≥ 2 waqqfu l-kura għall-marda progressiva. Is-sit primarju tal-marda kien il-kolon (65%), ir-rektum (29%), jew it-tnejn (6%). Mutazzjoni KRAS kienet irrappurtata f'57% tal-pazjenti mad-dhul fl-istudju.

Il-maġġoranza tal-pazjenti (52%) irċewew 3 jew inqas linji preċedenti ta' kura għall-marda metastatika. It-terapiji kienu jinkludu kura b'kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine, terapija kontra VEGF, u jekk il-pazjent kellu KRAS tat-tip salvaġġ, terapija kontra EGFR.

Iż-żieda ta' Stivarga ma' BSC wasslet għal sopravivenza sinifikatament itwal meta mqabbel mal-placebo flimkien ma' BSC b'valur p ta' 0.005178 minn test log rank stratifikat, proporzjon ta' periklu ta' 0.774 [95% CI 0.636, 0.942] u OS medjana ta' 6.4 xhur kontra 5.0 xhur (ara Tabella 5 u Figura 1). PFS kienet itwal b'mod sinifikanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Stivarga flimkien ma' BSC (proporzjon ta' periklu: 0.494, $p < 0.000001$, ara Tabella 5). Ir-rata ta' rispons (rispons komplut jew rispons parzjali) kienet ta' 1% u 0.4% għall-pazjenti kkurati b' Stivarga u bil-placebo, rispettivament ($p = 0.188432$, naħa waħda). Id-DCR (rispons komplut jew rispons parzjali jew marda stabbli) kienet oghla b'mod sinifikanti f'pazjenti kkurati b' Stivarga (41.0% kontra 14.9%, $p < 0.000001$, naħa waħda).

Tabella 5: Rizultati tal-effikaċja mill-istudju CORRECT

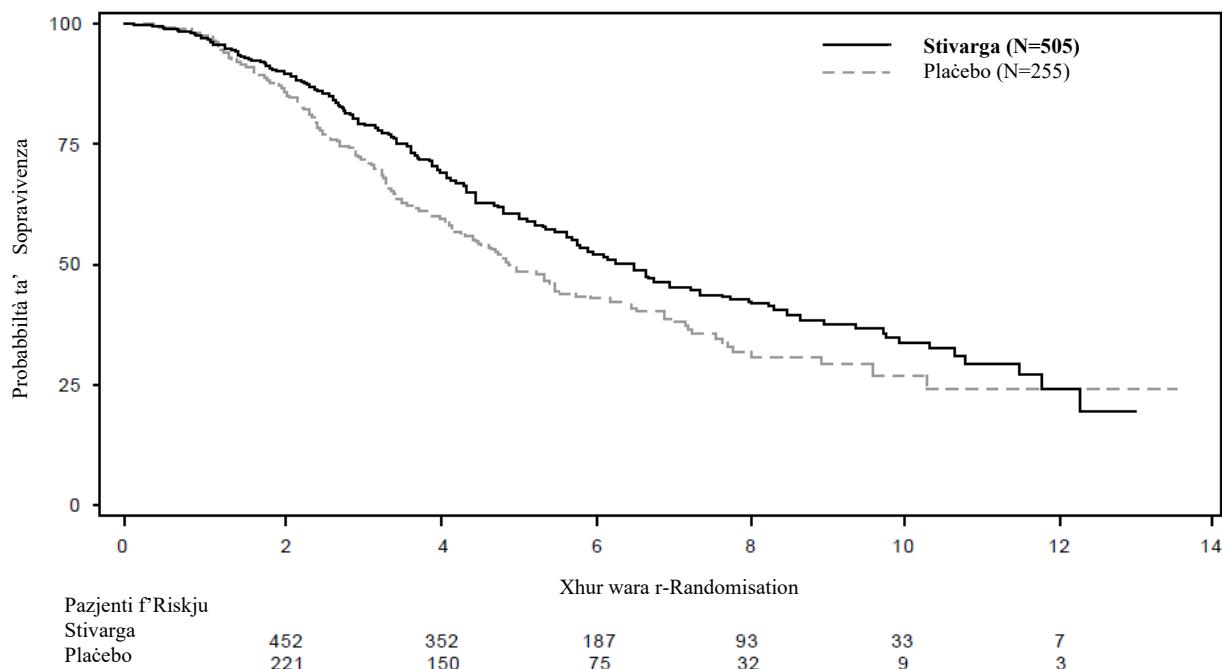
| Parametru tal-effikaċja | Proporzjon ta' periklu* (95% CI) | Valur p (naħa waħda) | Medjan (95% CI) | |
|-------------------------|----------------------------------|----------------------|---------------------------------------|--------------------------------------|
| | | | Stivarga ma' BSC [§] (N=505) | Placebo ma' BSC [§] (N=255) |
| OS | 0.774 (0.636, 0.942) | 0.005178 | 6.4 xhur (5.9, 7.3) | 5.0 xhur (4.4, 5.8) |
| PFS** | 0.494 (0.419, 0.582) | <0.000001 | 1.9 xhur (1.9, 2.1) | 1.7 xhur (1.7, 1.7) |

[§] L-Aħjar kura ta' appoġġ

* Proporzjon ta' periklu < 1 jiffavorixxi Stivarga

** ibbażata fuq valutazzjoni tar-ripspons tat-tumur tal-investigatur

Figura 1. Kurva Kaplan-Meier ta' OS



Analizi tas-sottogrupp għal OS u PFS skont l-età (<65; ≥65), sess, ECOG PS, sit primarja tal-marda, iż-żmien mill-ewwel dijanjosi tal-marda metastatika, kura preċedenti kontra l-kanċer, linji ta' kura preċedenti għall-marda metastatika, u l-istat ta' mutazzjoni KRAS uriet effett tal-kura li jiffavorixxi l-kors ta' regorafenib fuq il-kors tal-placebo.

Riżultati tal-analiżi tas-sottogrupp skont l-istat storiku ta' mutazzjoni KRAS urew effett tal-kura għal OS favur regorafenib fuq il-plaċebo għal pazjenti b'tumuri bi KRAS tat-tip selvaġġ, filwaqt li effett numerikament aktar baxx kien irrappurtat f'pazjenti b'tumuri bi KRAS mutant; l-effett tal-kura għall-PFS li jiffavorixxi regorafenib kien osservat irrISPettivament mill-istat ta' mutazzjoni ta' KRAS. Il-proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ta' OS kien ta' 0.653 (0.476 sa 0.895) għall-pazjenti b'tumuri bi KRAS tat-tip selvaġġ u ta' 0.867 (0.670 sa 1.123) għall-pazjenti b'tumuri bi KRAS mutant, bl-ebda evidenza ta' eterogeneità fl-effett tal-kura (test ta' interazzjoni mhux sinifikanti). Il-proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%) ta' PFS kien ta' 0.475 (0.362 sa 0.623) għall-pazjenti b'tumuri bi KRAS tat-tip selvaġġ u ta' 0.525 (0.425 sa 0.649) għall-pazjenti b'tumuri bi KRAS mutant.

It-tieni studju ta' fażi III, internazzjonali, multiċentriku, li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali, double-blind, ikkontrollat bi plaċebo (CONCUR), evalwa l-effikaċja u s-sigurtà ta' Stivarga f'204 pazjenti Asjatiċi kkurati minn qabel (> 90% mill-Asja tal-Lvant) b'kanċer metastatiku tal-kolorektum li kellhom progressjoni wara falliment ta' kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine. 59.5% biss tal-pazjenti rreġistrati fl-istudju CONCUR kienu wkoll ikkurati fil-passat b'mediċini li jimmiraw VEGF jew EGFR. Il-punt aħhari primarju tal-effikaċja kien OS. Iż-żieda ta' Stivarga ma' BSC irriżultat f'sopravivenza itwal b'mod sinifikanti, meta mqabbel ma' plaċebo flimkien ma' BSC bi proporzjon ta' periklu ta' 0.550 ($p = 0.000159$ test log rank stratifikat) u OS medjana ta' 8.8 xhur vs. 6.3 xhur [CI ta' 95% 0.395, 0.765]. PFS kienet ukoll itwal b'mod sinifikanti f'pazjenti li kienu qed jirċievu Stivarga flimkien ma' BSC (proporzjon ta' periklu: 0.311, $p < 0.000001$), PFS medjana ta' 3.2 xhur b'Stivarga vs. 1.7 xhur bi plaċebo. Il-profil tas-sigurtà ta' Stivarga flimkien ma' BSC fl-istudju CONCUR kien konsistenti mal-profil tas-sigurtà osservat fl-istudju CORRECT.

Tumuri tal-istroma gastro-intestinali (GIST)

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' Stivarga ġew evalwati fi studju ta' fażi III internazzjonali, b'aktar minn ċentru wiehed, randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo (GRID) f'pazjenti b'tumuri tal-istroma gastro-intestinali (GIST) li qabel kienu kkurati b'2 inibituri ta' tyrosine kinase (imatinib u sunitinib).

L-analiżi tal-punt finali primarju tal-effikaċja is-Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS-*Progression-Free Survival*) sar wara 144 avveniment ta' PFS (valutazzjoni ċentrali blinded). Kienu evalwati wkoll punti finali sekondarji inkluż Żmien sal-Progressjoni (TTP - *Time To Progression*) u Sopravivenza Globali (OS - *Overall Survival*) (analiżi interim).

B'kollox, 199 pazjent b'GIST kienu randomised 2:1 biex jirċievu 160 mg regorafenib flimkien mal-Aħjar Kura ta' Appoġġ (BSC - *Best Supportive Care*; N=133) mill-halq darba kuljum jew plaċebo li jikkorrispondi flimkien ma' BSC (N=66) għal 3 ġimghat fuq terapija segwit minn ġimgha waħda mingħajr terapija. Id-doża medja ta' kuljum ta' regorafenib riċevuta kienet ta' 140 mg.

Il-pazjent komplew it-terapija sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità inaċċettabbli. Pazjenti li kienu qed jirċievu plaċebo li esperjenzaw progressjoni tal-marda kienu offruti regorafenib open-label (għażla ta' *cross-over*). Pazjenti li kienu qed jirċievu regorafenib li esperjenzaw progressjoni tal-marda u li għalihom fl-opinjoni tal-investigatur, il-kura b'regorafenib kienet qed tipprovdri benefiċċju kliniku, kienu offruti l-opportunità li jkomplu b'regorafenib open-label.

Mill-199 pazjent randomised, l-età medja kienet ta' 58 sena, 64% kienu rġiel, 68% kienu Kawkażi, u l-pazjenti kollha kellhom Stat ta' Hila (PS - *Performance Status*) ta' ECOG fil-linja bażi ta' 0 jew 1. Iż-żmien globali medjan mill-progressjoni jew rikaduta l-aktar reċenti sar-randomization kien 6 ġimghat.

Regorafenib flimkien ma' BSC wassal għal PFS itwal b'mod sinifikanti meta mqabbel mal-plaċebo flimkien ma' BSC bi proporzjon ta' periklu ta' 0.268 [CI ta' 95% 0.185, 0.388] u PFS medjana ta' 4.8 xhur kontra 0.9 xhur ($p < 0.000001$). Ir-riskju relattiv ta' progressjoni tal-marda jew ta' mewt tnaqqas b'madwar 73.2% f'pazjenti kkurati b'regorafenib meta mqabbel ma' pazjenti kkurati

b'plaċebo (ara Tabella 6 , Figura 2). Iż-żieda f'PFS kienet konsistenti indipendenti mill-età, sess, reġjun ġeografiku, linji ta' kura preċedenti, ECOG PS.

TTP kien itwal b'mod sinifikanti f'pazjenti li rċevew regorafenib flimkien ma' BSC milli f'pazjenti li ħadu plaċebo flimkien ma' BSC bi proporzjon ta' periklu ta' 0.248 [CI ta' 95 % 0.170, 0.364], u TTP medjan ta' 5.4 xhur vs. 0.9 xhur ($p < 0.000001$) (ara t-Tabella 6).

L-HR ta' OS kienet 0.772 (95% CI, 0.423, 1.408; $p = 0.199$; OS medjana ma ntlahqet fl-ebda grupp); 85% tal-pazjenti li inizjalment kienu randomised għall-grupp tal-plaċebo rċevew kura wara l-progressjoni b'regorafenib (ara Tabella 6, Figura 3).

Tabella 6: Rizultati tal-effikaċja mill-istudju GRID

| Parametru ta' effikaċja | Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%) | Valur p (naħa waħda) | Medjan (CI ta' 95%) | |
|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|--|--|
| | | | Stivarga flimkien ma' BSC [§] (N=133) | Placebo flimkien ma' BSC [§] (N=66) |
| PFS | 0.268 (0.185, 0.388) | <0.000001 | 4.8 xhur (4.0, 5.7) | 0.9 xhur (0.9, 1.1) |
| TTP | 0.248 (0.170,0.364) | <0.000001 | 5.4 xhur (4.1, 5.7) | 0.9 xhur (0.9, 1.1) |
| OS | 0.772 (0.423, 1.408) | 0.199 | NR** | NR** |

[§] L-Aħjar kura ta' appoġġ

* Proporzjoni ta' Periklu < 1 jiffavorixxi lil Stivarga

** NR: ma ntlahaqx

Figura 2: Kurvi Kaplan-Meier tal-PFS

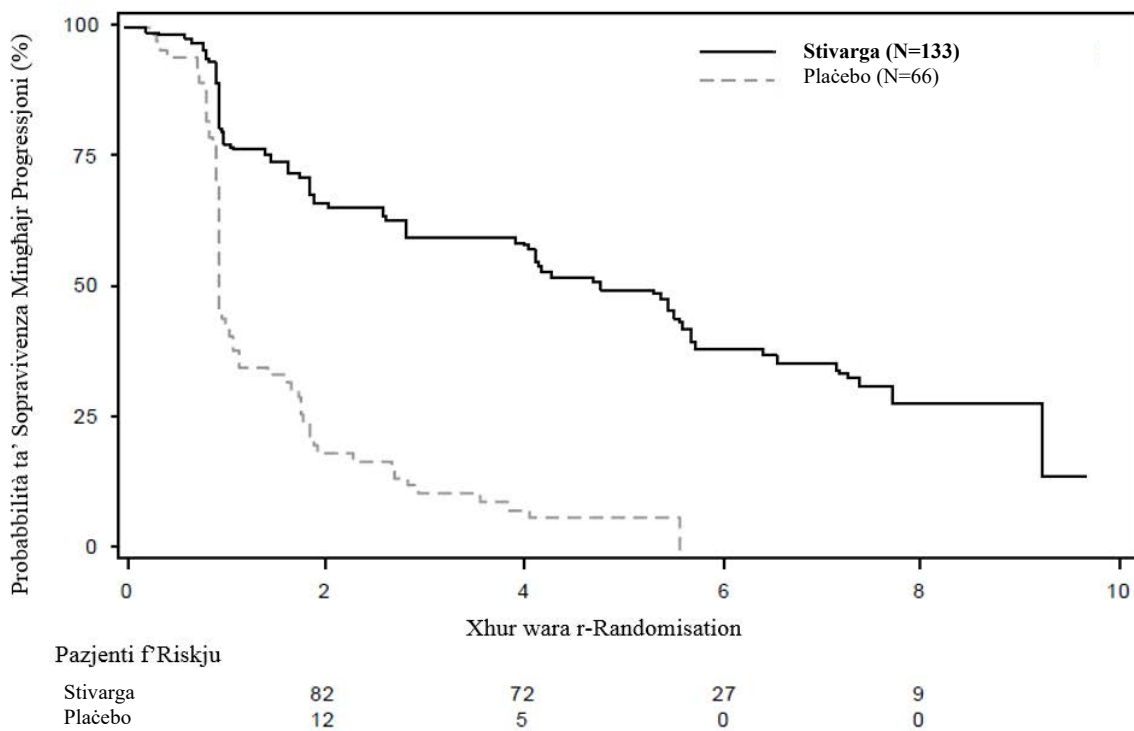
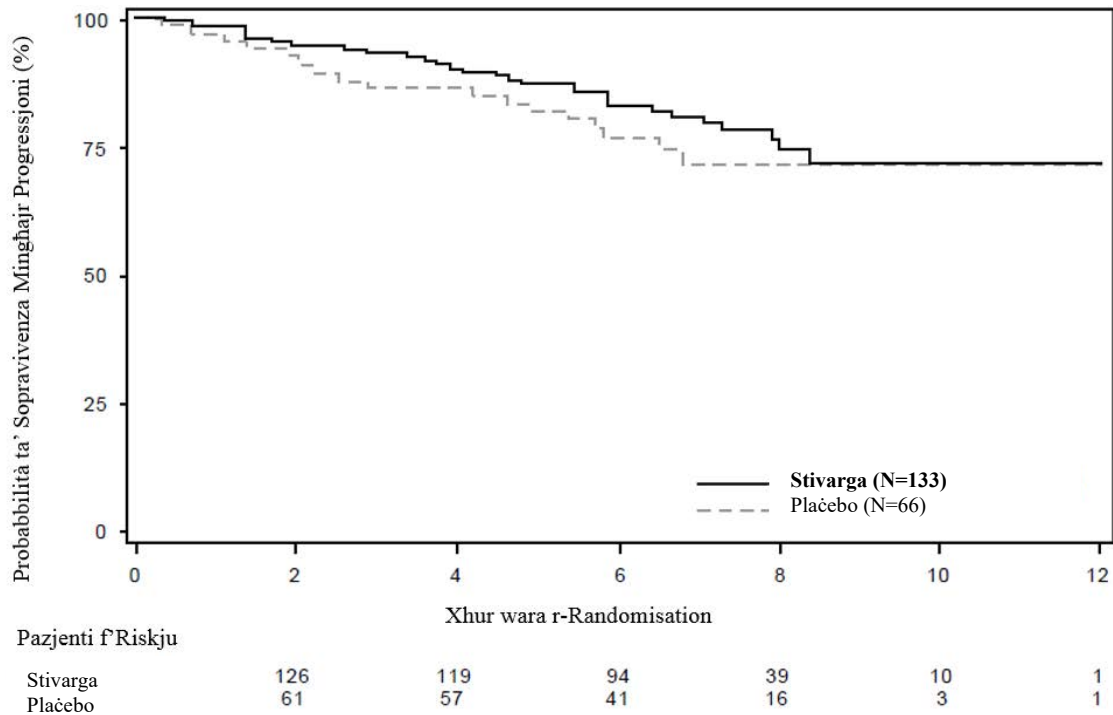


Figura 3: Kurvi Kaplan-Meier tal-OS



Barra dan, 56 pazjent fuq plaċebo flimkien ma' BSC hadu Stivarga open-label wara cross-over minhabba progressjoni tal-marda u total ta' 41 pazjent fuq Stivarga flimkien ma' BSC komplew il-kura b' Stivarga wara progressjoni tal-marda. PFS sekondarja medjana (kif imkejla mill-valutazzjoni tal-investigatur) kienet ta' 5.0 u 4.5 xhur, rispettivament.

Karċinoma epatoċellulari (HCC - Hepatocellular carcinoma)

L-effikaċja klinika u s-sigurtà ta' Stivarga ġew evalwati fi studju ta' fażi III internazzjonali, b'aktar minn ċentru wieħed, randomised, double-blind u kkontrollat bil-plaċebo (RESORCE) f' pazjenti b'karċinoma epatoċellulari li kienu ttrattati minn qabel b' sorafenib.

Il-punt finali primarju tal-effikaċja kien is-Sopravivenza Globali (OS – Overall Survival). Punti finali sekondarji kienu Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS - Progression-Free Survival), Żmien sal-Progressjoni (TTP - Time To Progression), Rata Ogġettiva ta' Rispons tat-Tumur (ORR - Objective Tumour Response Rate) u Rata ta' Kontroll tal-Marda (DCR - Disease Control Rate).

B'kollox, 573 pazjent b'HCC kienu randomised 2:1 biex jirċievu regorafenib 160 mg mill-halq darba kuljum (n=379) flimkien mal-Aħjar Kura ta' Appoġġ (BSC - Best Supportive Care) jew plaċebo li jaqbel (n=194) flimkien ma' BSC għal 3 ġimgħat fuq terapija segwit minn ġimgħa waħda bla terapija. Id-doża medja ta' kuljum ta' regorafenib riċevuta kienet 144 mg. Il-pazjenti kienu eligibbli biex jiehdu sehem fl-istudju jekk kellhom progressjoni radjoloġika tal-marda waqt trattament b' sorafenib u jekk kellhom stat tal-funzjoni tal-fwied ta' Child-Pugh klassi A. Il-pazjenti li waqqfu b' mod permanenti it-terapija ta' sorafenib minhabba tossiċità relatata ma' sorafenib jew li ttolleraw inqas minn 400 mg sorafenib darba kuljum qabel il-waqfien kienu esklużi mill-istudju. Randomisation saret fi żmien 10 ġimgħat wara l-aħhar trattament b' sorafenib. Il-pazjenti komplew it-terapija b' Stivarga sal-progressjoni klinika jew radjoloġika tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli. Madankollu, l-pazjenti setgħu jkomplu t-terapija b' Stivarga wara l-progressjoni skont id-diskrezzjoni tal-investigatur.

Id-demografika u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu komparabbli bejn il-gruppi ttrattati b'Stivarga u bil-placebo u huma murija hawn taħt għall-573 pazjent randomised kollha:

- Età medjana: 63 sena
- Irgiel: 88%
- Kawkażi: 36%, Asjatiċi: 41%
- Status ta' Prestazzjoni (PS - *Performance Status*) ta' ECOG ta' 0: 66% jew PS ta' ECOG ta' 1: 34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
- Etjoloġija inkluzi Epatite B (38%), Epatite C (21%), Epatite Steato Mhux Alkoħolika (NASH - *Non-Alcoholic Steato Hepatitis*, 7%)
- Nuqqas ta' invażjoni vaskulari makroskopika u ta' firxa tat-tumur barra mill-fwied: 19%
- Kanċer tal-Fwied tal-Klinika ta' Barcelona (BCLC - *Barcelona Clinic Liver Cancer*) Stadju B: 13%; BCLC stadju C: 87%
- Embolizzazzjoni transarterjali loko-reġjonali jew proċeduri ta' kimoinfużjoni: 61%
- Radjuterapija qabel trattament b'regorafenib: 15%
- Tul medjan tat-trattament b'sorafenib: 7.8 xhur

Iż-zieda ta' Stivarga ma' BSC wasslet għal tiġib statistikament sinifikanti f'OS meta mqabbla mal-placebo flimkien ma' BSC bi proporzjon ta' periklu ta' 0.624 [CI ta' 95% 0.498, 0.782], $p=0.000017$ test log rank stratifikat, u OS medjan ta' 10.6 xhur vs. 7.8 xhur (ara Tabella 7 u Figura 4).

Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja mill-istudju RESORCE

| Parametri tal-Effikaċja | Proporzjon ta' periklu* (CI ta' 95%) | Valur p (naħa wahda) | Medjan (CI ta' 95%) | |
|-------------------------|--------------------------------------|----------------------|--|---|
| | | | Stivarga flimkien ma' BSC [§] (N=379) | Placebo flimkien ma' BSC [§] (N=194) |
| OS | 0.624 (0.498,0.782) | 0.000017 | 10.6 xhur (9.1, 12.1) | 7.8 xhur (6.3, 8.8) |
| PFS ** | 0.453 (0.369, 0.555) | <0.000001 | 3.1 months (2.8, 4.2) | 1.5 xhur (1.4, 1.6) |
| TTP ** | 0.439 (0.355,0.542) | <0.000001 | 3.2 xhur (2.9, 4.2) | 1.5 xhur (1.4, 1.6) |
| | | | Perċentwali | |
| ORR**# | NA | 0.003650 | 11% | 4% |
| DCR**# | NA | <0.000001 | 65% | 36% |

[§] L-Aħjar Kura ta' Appoġġ

* Proporzjon ta' Periklu < 1 favur Stivarga

** ibbażat fuq valutazzjoni tal-investigatur tar-rispons tat-tumur skont RECIST modifikat

Rata ta' Rispons (rispons komplut jew parzjali), DCR (rispons komplut, rispons parzjali u marda stabbli miżmuma għal 6 ġimgħat)

Figura 4: Kurva Kaplan-Meier ta' OS

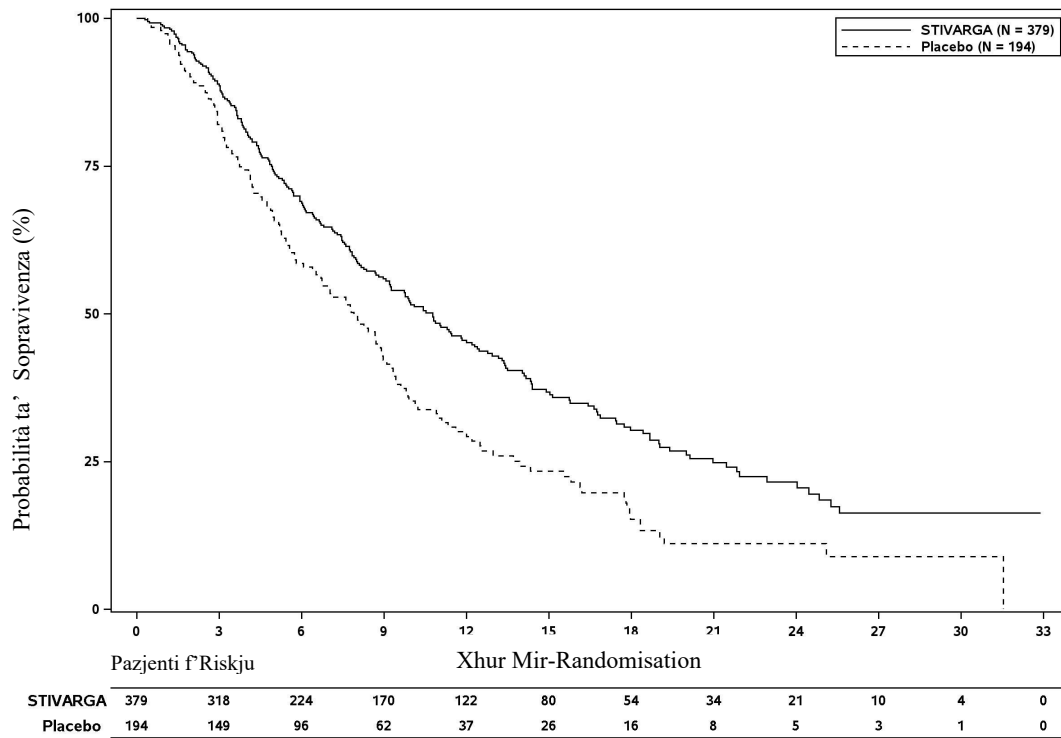
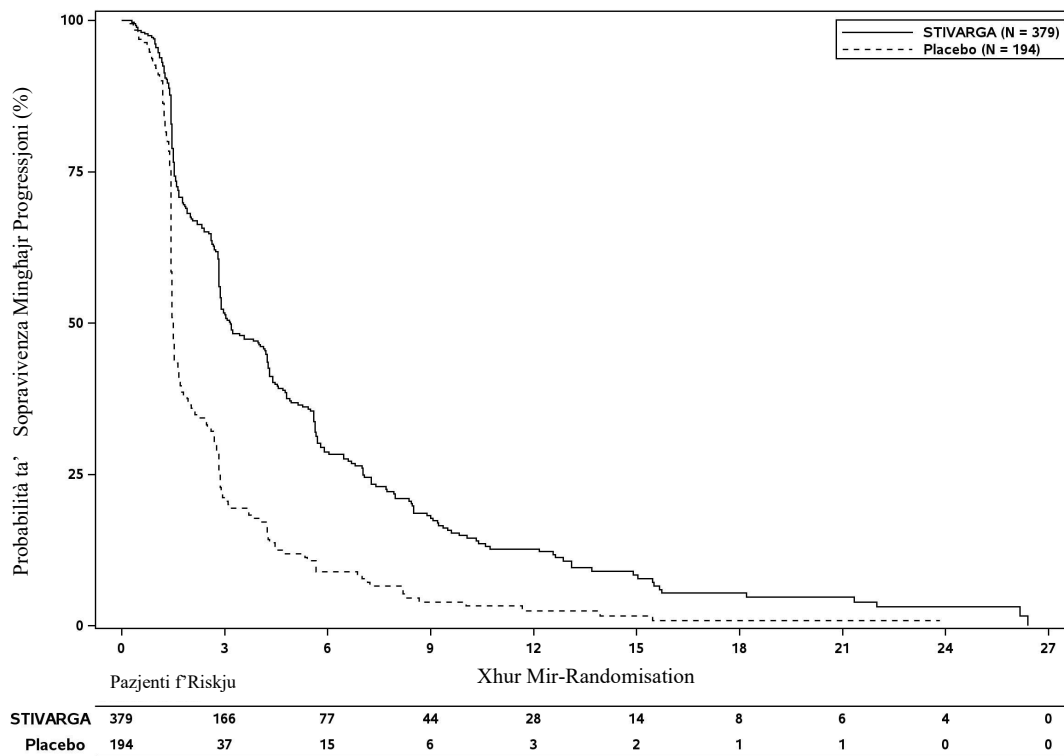


Figura 5: Kurva Kaplan-Meier ta' PFS (mRECIST)



Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat l-obbligu li jiġu ppreżentati r-risultati tal-istudji b'Stivarga f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' adenokarcinoma tal-kolon u tar-rektum (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu ppreżentati risultati tal-istudji b'Stivarga f'wiehed jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' tumuri malinni solidi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-risultati tal-istudji b'Stivarga f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fit-trattament ta' karcinoma epatoċellulari (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Regorafenib jilhaq livelli massimi medji fil-plażma ta' madwar 2.5 mg/l f'madwar 3 sa 4 sigħat wara doża orali waħda ta' 160 mg mogħtija bħala 4 pilloli li kull waħda fiha 40 mg. Wara doži waħdanin ta' 60 mg jew 100 mg, il-bijodisponibilità relattiva medja tal-pilloli mqabbla ma' soluzzjoni orali kienet ta' 69% u 83%, rispettivament.

Il-konċentrazzjonijiet ta' regorafenib u tal-metaboliti attivi farmakoloġikament prinċipali (M-2 u M-5) tiegħu kienu l-ogħla meta ingħataw wara kolazzjon (ħafifa) bi ftit xahmijiet meta mqabbel ma' kolazzjon b'ħafna xahmijiet jew stat sajjem. L-esponiment għal regorafenib kien miżjud b'48% meta ngħata ma' kolazzjon b'ħafna xahmijiet, u b'36% meta ngħata ma' kolazzjon bi ftit xahmijiet. L-esponiment għall-metaboliti M-2 (N-oxide) u M-5 (N-oxide u N-desmethyl) huwa ogħla meta regorafenib jingħata ma' kolazzjon bi ftit xahmijiet meta mqabbel ma' stat sajjem u inqas meta jingħata ma' ikla b'ħafna xahmijiet meta mqabbel ma' stat sajjem.

Distribuzzjoni

Profili tal-konċentrazzjoni u l-hin fil-plażma għal regorafenib kif ukoll għall-metaboliti prinċipali fiċ-ċirkolazzjoni wrew bosta livelli għoljin tul l-intervall ta' dożagg ta' 24 siegħa, li huma attribwiti għaċ-ċirkolazzjoni enteroepatika. *In vitro* it-twaħħil mal-proteini ta' regorafenib mal-proteini tal-plażma umana huwa għoli (99.5%). *In vitro* it-twaħħil mal-proteini ta' M-2 u M-5 huwa ogħla (99.8% u 99.95%, rispettivament) minn dak ta' regorafenib. Il-metaboliti M-2 u M-5 huma sustrati dgħajjfa ta' P-gp. Il-metabolit M-5 huwa sustrat dgħajjef ta' BCRP.

Bijotrasformazzjoni

Regorafenib huwa metabolizzat primarjament fil-fwied permezz ta' metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP3A4, kif ukoll minn glukuronidazzjoni medjata minn UGT1A9. Fil-plażma kienu identifikati żewġ metaboliti prinċipali ta' regorafenib u sitta minuri. Il-metaboliti prinċipali ta' regorafenib li jiċċirkolaw fil-plażma umana huma M-2 (N-oxide) u M-5 (N-oxide u N-desmethyl), li huma farmakoloġikament attivi u li għandhom konċentrazzjonijiet simili għal regorafenib fi stat fiss. M-2 huwa metabolizzat aktar permezz ta' metabolizmu ossidattiv medjat minn CYP3A4, kif ukoll minn glukuronidazzjoni medjata minn UGT1A9.

Il-metaboliti jistgħu jitnaqqsu jew jiġu idrolizzati fl-apparat gastro-intestinali mill-flora mikrobika, li tippermetti assorbiment mill-gdid tas-sustanza attiva u tal-metaboliti mhux konjugati (ċirkolazzjoni enteroepatika).

Eliminazzjoni

Wara għoti mill-ħalq, il-*half life* medja tal-eliminazzjoni ta' regorafenib u tal-metabolit tiegħu M-2 fil-plażma tvarja minn 20 sa 30 siegħa fi studji differenti. Il-*half life* medja tal-eliminazzjoni għall-metabolit M-5 hija madwar 60 siegħa (firxa minn 40 sa 100 siegħa).

Madwar 90% tad-doża radjuattiva kienet irkuprata fi żmien 12-il jum wara l-għoti, b'madwar 71% tad-doża mneħħija fl-ippurgar (47% bħala mediċina mhux mibdula, 24% bħala metaboliti), u madwar 19% tad-doża mneħħija fl-awrina bħala glukuronides. It-tneħħija fl-awrina ta' glucouronides naqset għal

inqas minn 10% f'kondizzjonijiet fissi. Il-komponent originali misjub fl-ippurgar jista' jigi derivat minn degradazzjoni fl-intestini ta' glucuronides jew tnaqqis tal-metabolit M-2 (N-oxide), , kif ukoll minn regorafenib mhux assorbit.

M-5 jista' jigi mnaqqas għal M-4 fl-apparat gastro-intestinali mill-flora ta' mikrobi, u dan jippermetti assorbiment mill-gdid ta' M-4 (ċirkolazzjoni entero-epatika). M-5 finalment jigi mneħhi permezz ta' M-4 bħala M-6 (carboxylic acid) fl-ippurgar.

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment sistemiku għal regorafenib fi stat fiss jizdied b'mod proporzjonali mad-doża sa 60 mg u inqas minn proporzjonali b'doži akbar minn 60 mg. Akkumulazzjoni ta' regorafenib fi stat fiss tirriżulta f'żieda ta' madwar darbtejn fil-konċentrazzjonijiet fil-plażma, li hija konsistenti mal-*half-life* tal-eliminazzjoni u mal-frekwenza tad-dożagġ. Fi stat fiss, regorafenib jilhaq livelli massimi medji fil-plażma ta' madwar 3.9 mg/L (8.1 mikromolari) wara għoti orali ta' 160 mg regorafenib u l-proporzjon tal-konċentrazzjonijiet massimi sa minimi medji fil-plażma huwa inqas minn 2.

Iż-żewġ metaboliti, M-2 u M-5, juru akkumulazzjoni mhux lineari, li tista' tkun ikkawżata minn riċiklaġġ entero-epatiku jew saturazzjoni tar-rota UGT1A9. Filwaqt li l-konċentrazzjonijiet ta' M-2 u M-5 fil-plażma wara doża waħda ta' regorafenib huma hafna aktar baxxi minn dawk tal-komponent originali, il-konċentrazzjonijiet ta' M-2 u M-5 fi stat fiss fil-plażma huma komparabbli ma' dawk ta' regorafenib.

Indeboliment epatiku

L-esponiment għal regorafenib u l-metaboliti M-2 u M-5 tiegħu huwa komparabbli f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh A) u f'pazjenti b'funzjoni epatika normali.

Dejta limitata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat (Child-Pugh B) tindika esponiment simili meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni epatika normali wara doża waħda ta' 100 mg regorafenib.

M'hemmx dejta għall-pazjenti b'indeboliment epatiku Child-Pugh C (sever). Fil-biċċa l-kbira Regorafenib huwa eliminat permezz tal-fwied, u l-esponiment jista' jizdied f'din il-popolazzjoni ta' pazjenti.

Indeboliment renali

Dejta klinika disponibbli u mmudellar farmakokinetiku bbażat fuq il-fiżjoloġija jindikaw esponiment simili għal regorafenib u l-metaboliti tiegħu M-2 u M-5 fi stat fiss f'pazjenti b'indeboliment renali hafif jew moderat meta mqabbel ma' pazjenti b'funzjoni renali normali. F'pazjenti b'indeboliment renali sever meta mqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali, l-esponiment għal regorafenib kien simili waqt li l-esponiment għal M-2 u M-5 ġie mnaqqas b'madwar 30% taħt kondizzjonijiet ta' stat fiss, li mhux meqjus klinikament rilevanti.

Il-farmakokinetika ta' regorafenib ma' gietx studjata f'pazjenti b'marda tal-kliwi tal-ahhar stadju. Madankollu, immudellar farmakokinetiku bbażat fuq il-fiżjoloġija ma' jbossarx tibdil rilevanti fl-esponiment f'dawn il-pazjenti.

Anzjani

L-età ma' affettwatx il-farmakokinetika ta' regorafenib fuq il-firxa ta' età studjata (29 - 85 sena).

Sess

Il-farmakokinetika ta' regorafenib mhux influwenzata mis-sess.

Differenzi etniċi

L-esponiment ta' regorafenib f'diversi popolazzjonijiet Asjatiċi (Ċiniżi, Ġappuniżi, Korejani) huwa fl-istess firxa kif osservat fil-Kawkasi.

Elettrofizjoloġija tal-qalb/titwil ta' QT

Ma kienux osservati effetti ta' titwil ta' QTc wara għoti ta' 160 mg regorafenib fi stat fiss fi studju dwar QT f'pazjenti maskili u femminili bil-kanċer.

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità sistemika

Wara dożagġ ripetut lill-ġrieden, firien u klieb, effetti avversi kienu osservati f' numru ta' organi, primarjament fil-kliewi, fwied, apparat digestiv, glandola tat-tirojde, sistema limfo-/ematopoetika, sistema endokrinarja, sistema riproduttiva u fil-ġilda. Fl-istudju ta' 26 ġimġha fuq il-firien dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti kienet osservata inċidenza kemmxejn oġhla ta' thaxxin tal-valvs atrioventrikulari tal-qalb. Dan jista' jkun minhabba aċċelerazzjoni tal-proċess fiżjoloġiku marbut mal-età. Dawn l-effetti sehhew f'esponimenti sistemici fil-firxa ta' jew inqas mill-esponimenti mistenni fil-bniedem (ibbażat fuq paragon tal-AUC).

Bidliet fis-snien u l-ġhadam u effetti avversi fuq is-sistema riproduttiva kienu aktar evidenti f'annimali żgħar u li qed jikbru kif ukoll f'firien ta' età żgħira u jindikaw riskju potenzjali għat-tfal u l-adolxxenti.

Tossicità fuq is-sistema riproduttiva u fuq l-iżvilupp

Ma sarux studji speċifiċi dwar il-fertilità. Madankollu, il-potenzjal ta' regorafenib li jaffettwa hażin ir-riproduzzjoni maskili u femminili għandu jiġi kkunsidrat ibbażat fuq il-bidliet morfoloġiċi fil-testikoli, ovarji, u utru osservati wara dożagġ ripetut fil-firien u l-klieb f'esponimenti inqas mill-esponiment mistenni fil-bniedem (ibbażat fuq paragon tal-AUC). Il-bidliet osservati kienu parzjalment riversibbli biss.

Effett ta' regorafenib fuq l-iżvilupp fil-ġuf intwera fil-fniek b'esponimenti inqas mill-esponiment mistenni fil-bniedem (ibbażat fuq paragon tal-AUC). Sejbiet ewlenin kienu jikkonsistu f'malformazzjonijiet tal-apparat tal-awrina, tal-qalb u l-kanali maġġuri, u tal-iskelettru.

Ġenotossicità u karċinoġeniċità

Ma kien hemm l-ebda indikazzjoni ta' potenzjal ġenotossiku ta' regorafenib ttestjati f'analizi standard *in vitro* u *in vivo* fil-ġrieden.

Ma sarux studji dwar il-potenzjal karċinoġeniku ta' regorafenib.

Valutazzjoni tar-riskju ambjentali (ERA)

Studji dwar stima tar-riskju ambjentali wrew li regorafenib għandu l-potenzjal li jkun persistenti, bijoakkumulattiv u tossiku għall-ambjent u jista' johloq riskju għall-ilma tal-wieċ u għall-kompartiment tas-sediment (ara sezzjoni 6.6).

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Qalba tal-pillola

Cellulose microcrystalline
Croscarmellose sodium
Magnesium stearate
Povidone (K-25)
Silica, colloidal anhydrous

Kisja b'rita

Iron oxide aħmar (E172)
Iron oxide isfar (E172)
Lecithin (derivat mis-sojja)
Macrogol 3350
Polyvinyl alcohol, parzjalment idrolizzat

TalkTitanium dioxide (E171)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin.

Ladarba l-flixxun jinfetaħ il-prodott mediċinali intwera li huwa stabbli għal 7 ġimgħat. Wara dan, il-prodott mediċinali għandu jintrema.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
Żomm il-flixxun magħluq sew.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixxun abjad opâk tal-HDPE magħluq b'għatu bil-kamin magħmul minn PP/PP (polypropylene) b'inserzjoni li tissigilla u b'dessikant ta' passatur molekulari.

Kull flixxun fih 28 pillola miksija b'rita.

Daqsijiet tal-pakkett:

Pakkett ta' 28 pillola miksija b'rita.

Pakkett ta' 84 (3 fliexken ta' 28) pillola miksija b'rita.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkunu fis-suq.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Żomm id-dessikant fil-flixxun.

Dan il-prodott mediċinali jista' jkun ta' riskju għall-ambjent (ara sezzjoni 5.3).

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 26 ta' Awwissu 2013

Data tal-aħhar tiġdid: 22 ta' Mejju 2018

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OĦRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'ricetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIZITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiziti biex jiġu ppreżentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ippreżentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi ppreżentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNEX III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Stivarga 40 mg pilloli miksija b'rita
regorafenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' regorafenib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium u lecithin (derivat mis-sojja).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita
84 (3 x 28) pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Żomm id-dessikant fil-flixxun.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixxun magħluq sew.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

stivarga 40 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT
TIKKETTA TAL-FLIXKUN**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Stivarga 40 mg pilloli miksija b'rita
regorafenib

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' regorafenib.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih sodium u lecithin (derivat mis-sojja).
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

28 pillola miksija b'rita

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu orali
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA
JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Żomm id-dessikant fil-flixkun.

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità. Żomm il-flixkun magħluq sew.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

13. NUMRU TAL-LOTT

Lott

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Stivarga 40 mg pilloli miksija b'rita regorafenib

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Stivarga u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Stivarga
3. Kif għandek tieħu Stivarga
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Stivarga
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Stivarga u għalxiex jintuża

Stivarga fih is-sustanza attiva regorafenib. Huwa medicina użata għall-kura tal-kanċer billi tnaqqas it-tkabbir u t-tixrid ta' ċelluli tal-kanċer u taqta' l-provvista ta' demm li żżomm iċ-ċelluli tal-kanċer jikbru.

Stivarga jintuża biex jikkura:

- kanċer tal-kolon jew tar-rektum li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem f'pazjenti adulti li rċewew kura oħra jew li ma jistgħux jiġu kkurati b'medicini oħra (kimoterapija bbażata fuq fluoropyrimidine, terapija kontra VEGF u terapija kontra EGFR)
- Tumuri tal-istroma gastro-intestinali (GIST - *gastrointestinal stromal tumors*), tip ta' kanċer tal-istonku u l-musrana, li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem jew ma jkunx jista' jiġi sugġett għall-kirurgija, f'pazjenti adulti li jkunu ġew ikkurati minn qabel b'medicini oħra kontra l-kanċer (imatinib u sunitinib)
- kanċer tal-fwied f'pazjenti adulti li qabel kienu ttrattati b'medicina oħra kontra l-kanċer (sorafenib).

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar kif jaħdem Stivarga jew għaliex ġejt preskritt din il-medicina, jekk jogħġbok staqsi lit-tabib tiegħek.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tieħu Stivarga

Tihux Stivarga

- jekk inti allergiku għal regorafenib jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imnizzla fis-sezzjoni 6).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tieħu Stivarga

Oqghod attent hafna b'Stivarga

- **jekk għandek xi problemi fil-fwied** inkluż is-sindrome ta' Gilbert b'sinjali bħal: il-ġilda u l-abjad tal-ġhajnejn jisfaru, awrina skura u konfużjoni u/jew diżorjentazzjoni. Kura b'Stivarga tista' twassal għal riskju oġġla ta' problemi fil-fwied. Qabel u matul kura b'Stivarga, it-tabib tiegħek se jagħmel testijiet tad-demmm biex jissorvelja l-funzjoni tal-fwied tiegħek. Jekk il-funzjoni tal-fwied tiegħek hija indebolita hafna, m'għandekx tiġi kkurat bi Stivarga, għax m'hemm dejta dwar l-użu ta' Stivarga f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied indebolita hafna.
- **jekk ikollok infezzjoni** b'sinjali bħal deni għoli, sogħla qawwija bi jew mingħajr zieda fil-produzzjoni tal-mukus (bżieq), uġiġħ qawwi fil-grizmejn, qtugħ ta' nifs, hrūq/uġiġħ meta tghaddi l-awrina, tnixxija mhux tas-soltu mill-vaġina jew irritazzjoni, hmura, nefha u/jew uġiġħ fi kwalunkwe parti tal-ġisem. It-tabib tiegħek jista' jwaqqaf it-trattament tiegħek b'mod temporanju.
- **jekk kellek jew għandek xi problemi ta' fsada** u jekk qed tieħu warfarin, phenprocoumon jew xi medikina oħra li traqqaq id-demmm biex tipprevjeni emboli tad-demmm. Kura b'Stivarga tista' twassal għal riskju akbar ta' fsada. Qabel ma tibda tieħu Stivarga it-tabib għandu mnejn jiddeċiedi li jagħmel testijiet tad-demmm. Stivarga jista' jikkawza fsada severa fis-sistema diġestiva bħal fl-istonku, fil-gerżuma, fir-rektum jew fl-imsaren, jew fil-pulmun, fil-kliewi, fil-ħalq, fil-vaġina u/jew fil-moħħ. Fittex għajnuna medika minnufih, jekk ikollok dawn is-sintomi: tghaddi demmm fl-ippurgar jew tghaddi ppurgar iswed, tghaddi demmm fl-awrina, uġiġħ fl-istonku, sogħla/tirremetti d-demmm.
- **jekk ikollok problemi severi fl-istonku u l-musrana** (perforazzjoni jew fistula gastrointestinali), it-tabib tiegħek għandu jiddeċiedi li jwaqqaf it-trattament bi Stivarga. Fittex għajnuna medika minnufih jekk ikollok is-sintomi li ġejjin: uġiġħ qawwi fl-istonku jew uġiġħ fl-istonku li ma jgħaddix, tirremetti d-demmm, ippurgar aħmar jew iswed.
- **jekk ikollok uġiġħ fis-sider jew għandek xi problemi fil-qalb.** Qabel ma tibda tieħu Stivarga u waqt il-kura it-tabib tiegħek se jiċċekkja kemm qed taħdem tajjeb qalbek. Fittex għajnuna medika minnufih, jekk ikollok dawn is-sintomi, għax dawn jistgħu jkunu sinjali ta' attakk tal-qalb jew ta' tnaqqis fil-fluss ta' demmm lejn il-qalb: skomdu fis-sider jew uġiġħ li jista' jinfirex minn sidrek għall-ispallejn, dirghajn, dahar, għonq, snien, xedaq jew stonku u jista' jiġi u jmur; qtugħ ta' nifs; għaraq f'daqqa, b'ġilda kiesħa u twaħħal, thossok sturdut jew ħass ħażin.
- **jekk tiżviluppa uġiġħ ta' ras sever u persistenti, disturbi fil-vista, aċċessjonijiet jew stat mentali mibdul** (bħal konfużjoni, telf tal-memorja jew telf tal-orjentazzjoni) jekk jogħġbok ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjatement.
- **jekk għandek pressjoni għolja** - Stivarga jista' jgħolli l-pressjoni tiegħek. It-tabib tiegħek se jissorvelja l-pressjoni tiegħek qabel u waqt il-kura u jista' jagħtik medikina biex jikkura l-pressjoni għolja.
- **jekk għandek jew kellek aneurizmu** (tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina) **jew tiċrita f'ħajt ta' vina.**
- Jekk għandek jew kellek ħsara fl-iżgħar važi (mikroangjopatija trombotika (TMA)). Għid lit-tabib tiegħek jekk tiżviluppa deni, għeja kbira, għeja, tbenġil, emorragija, nefha, konfużjoni, telf tal-vista, u aċċessjonijiet.

- **jekk reċentement kellek, jew se jkollok, proċedura kirurgika.** Stivarga jista' jaffettwa l-mod kif ifiequ l-feriti u l-kura għandha mnejn ikollha bżonn titwaqqaf sakemm il-ferita tiegħek tfieq.
- **jekk ikollok problemi fil-ġilda.** Stivarga jista' jikkawża ħmura, uġiġħ, nefha, jew infafet fuq il-pali ta' idejk jew il-qiegħ ta' saqajk. Jekk tinnota xi tibdil, ikkuntattja lit-tabib tiegħek. Biex timmaniġġja s-sintomi tiegħek, it-tabib tiegħek jista' jirrakkomanda l-użu ta' kremi u/jew l-użu ta' kuxxini taż-żraben u ingwanti. Jekk ikollok dan l-effett sekondarju, it-tabib tiegħek għandu mnejn jibdillek id-doża jew iwaqqaflek il-kura tiegħek sakemm il-kondizzjoni tiegħek titjeb.

Qabel ma tieħu Stivarga **għid lit-tabib tiegħek jekk xi waħda minn dawn il-kondizzjonijiet tgħodd għalik.** Għandu mnejn ikollok bżonn kura għalihom u jistgħu jsiru aktar testijiet (ara wkoll sezzjoni 4 Effetti sekondarji possibbli).

Tfal u adolexxenti

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Stivarga fi tfal u adolexxenti fl-indikazzjoni ta' kanċer tal-kolon jew tar-rektum li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem.

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Stivarga fi tfal u adolexxenti fl-indikazzjoni ta' tumuri tal-istroma gastro-intestinali (GIST) ma ġewx determinati s'issa. Dejta mhux disponibbli.

M'hemm l-ebda użu rilevanti ta' Stivarga fi tfal u adolexxenti fl-indikazzjoni ta' kanċer tal-fwied.

Mediċini oħra u Stivarga

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċina oħra. Dan jinkludi mediċini miskuba mingħajr riċetta, bħal vitamini, supplimenti tad-dieta jew mediċini mill-ħxejjex. Xi mediċini jistgħu jaffettwaw il-mod kif jaħdem Stivarga jew Stivarga jista' jaffettwa kif jaħdmu mediċini oħra u jikkawża effetti sekondarji serji. B'mod partikolari għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu xi waħda minn din il-lista jew xi mediċina oħra:

- xi mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet mill-moffa (eż. ketoconazole, itraconazole, posaconazole u voriconazole)
- xi mediċini għall-kura tal-uġiġħ (eż. mefenamic acid, diflunisal, u niflumic acid)
- xi mediċini għall-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati mill-batterja (eż. rifampicin, clarithromycin, telithromycin)
- mediċini tipikament użati għall-kura tal-epilessija (aċċessjonijiet) (eż. phenytoin, carbamazepine jew phenobarbital)
- methotrexate, mediċina tipikament użata għall-kura tal-kanċer
- rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, mediċini tipikament użati biex jittrattaw kolesterol għoli
- warfarin jew phenprocoumon, mediċini tipikament użati biex iraqqu d-demm tiegħek
- St. John's wort (medicina miksuba wkoll mingħajr riċetta), kura mill-ħxejjex għad-depressjoni.

Staqs li tabib jew lill-ispizjar tiegħek għall-parir qabel tieħu xi mediċina.

Tehid ta' Stivarga ma' ikel u xorb

Evita li tixrob meraq tal-grejpfrut waqt li qed tieħu Stivarga. Dan jista' jaffettwa l-mod kif jaħdem Stivarga.

Tqala, treddiġ u fertilità

Għid lit-tabib tiegħek jekk taħseb li inti tqila, tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija peress li Stivarga m'għandux jintuża waqt it-tqala jekk m'hemmx bżonn ċar. It-tabib tiegħek se jiddiskuti miegħek ir-riskji potenzjali ta' tehid ta' Stivarga waqt it-tqala.

Evita li tohroġ tqila waqt li qed tiġi kkurata b'Stivarga, għax din il-medicina tista' tagħmel ħsara lit-tarbija mhux imwielta tiegħek.

Kemm nisa li jista' jkollhom it-tfal kif ukoll irġiel għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal tal-inqas tmin ġimgħat wara li tintemm il-kura.

M'għandekx tredda' lit-tarbija tiegħek waqt kura b'Stivarga, peress li din il-medicina tista' tinterferixxi mat-tkabbir u l-iżvilupp tat-tarbija tiegħek. **Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tredda' jew qed tippjana li tredda'.**

Stivarga jista' jnaqqas il-fertilità kemm fl-irġiel kif ukoll fin-nisa. Staqsi lit-tabib tiegħek għal parir qabel ma tieħu Stivarga.

Sewqan u thaddim ta' magni

Mhux magħruf jekk Stivarga jibdilx il-ħila biex issuq u thaddem magni. M'għandekx issuq jew tuża għodda jew magni jekk ikollok sintomi relatati mal-kura li jaffettwaw il-ħila tiegħek biex tikkoncentra u tirreagixxi.

Tagħrif importanti dwar xi whud mill-eċċipjenti ta' Stivarga

Din il-medicina fiha 56.06 mg ta' sodium (il-komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir/tal-mejda) f'kull doża ta' kuljum (4 pilloli). Dan huwa ekwivalenti għal 3% tal-konsum massimu ta' sodium kuljum rakkomandat għal adult.

Din il-medicina fiha 1.68 mg ta' **lecithin** (derivat mis-sojja) f'kull doża ta' kuljum (4 pilloli).

3. Kif għandek tieħu Stivarga

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispiżjar tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Id-doża rakkomandata ta' kuljum fl-adulti hija 4 pilloli ta' Stivarga 40 mg (160 mg regorafenib). It-tabib tiegħek jista' jibdel id-doża tiegħek. Hu d-doża ta' Stivarga li t-tabib tiegħek ippreskriva għalik. Ġeneralment it-tabib tiegħek se jgħidlek biex tieħu Stivarga għal 3 ġimgħat u wara tieqaf għal ġimgħa waħda. Dan huwa ċiklu wieħed ta' kura.

Hu Stivarga fl-istess ħin kuljum wara ikla ħafifa (b'kontenut ta' xaħam baxx). Ibla' l-pilloli shaħ mal-ilma wara ikla ħafifa li jkun fiha inqas minn 30% xaħam. Eżempji ta' ikla ħafifa (kontenut ta' xaħam baxx) jinkludu porzjon wieħed ta' ċereali (madwar 30 g), tazza waħda ta' ħalib xkumat, porzjon wieħed ta' hobż mixwi bil-ġamm, tazza waħda ta' meraq tat-tuffieħ, u kikkra waħda ta' kafè jew tè (520 kalorija, 2 g xaħam). M'għandekx tieħu Stivarga ma' meraq tal-grejpfrut (ara wkoll sezzjoni 'Teħid ta' Stivarga ma' ikel u xorb').

F'każ ta' rimettar wara l-ġhoti ta' regorafenib, m'għandekx tieħu pilloli oħra u għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek.

It-tabib tiegħek jista' jkollu bżonn inaqas id-doża tiegħek jew għandu mnejn jiddeċiedi li tinterrompi jew iwaqqaf għal kollox il-kura jekk meħtieġ. Normalment se tieħu Stivarga sakemm tkun qed tibbenefika u ma tkunx qed issofri effetti sekondarji inaċċettabbli.

Mhux meħtieġ aġġustament fid-doża jekk għandek indeboliment ħafif fil-funzjoni tal-fwied. Jekk għandek funzjoni tal-fwied indebolita b'mod ħafif jew moderat waqt li tkun qed tiġi kkurat b'Stivarga, it-tabib tiegħek għandu jissorveljak mill-vicin. Jekk il-funzjoni tal-fwied tiegħek hija indebolita b'mod sever, m'għandekx tiġi kkurat b'Stivarga, għax m'hemmx dejta dwar l-użu ta' Stivarga f'pazjenti b'funzjoni tal-fwied indebolita b'mod sever.

Mhux meħtieġ agġustament fid-doża jekk għandek indeboliment hafif, moderat jew sever fil-funzjoni tal-kliewi.

Jekk tiehu Stivarga aktar milli suppost

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ħadt aktar mid-doża preskritta tiegħek. Għandu mnejn tkun teħtieġ attenzjoni medika u t-tabib tiegħek jista' jgħidlek biex tieqaf tiehu Stivarga.

Tehid żejjed ta' Stivarga jista' jżid il-probabbiltà jew is-severità ta' xi effetti sekondarji, speċjalment:

- reazzjonijiet fil-ġilda (raxx, infafet, ħmura, uġiġħ, nefha, ħakk jew tqaxxir tal-ġilda tiegħek)
- bidliet fil-vuċi jew hanqa (*disfonija*)
- movimenti tal-imsaren frekwenti jew maħlula (*dijarea*)
- feriti fil-ħalq (*infjammazzjoni fil-mukuża*)
- ħalq xott
- tnaqqis fl-aptit
- pressjoni għolja (*ipertensjoni*)
- għeja eċċessiva (*għeja*).

Jekk tinsa tiehu Stivarga

Jekk tinsa tiehu doża, ħudha hekk kif tiftakar f' dik il-ġurnata. Tieħux żewġ doži ta' Stivarga fl-istess ġurnata biex tpatti għal doża li tkun insejt tiehu l-ġurnata ta' qabel. Għid lit-tabib tiegħek dwar kwalunkwe doża maqbuża.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Din il-mediċina tista' taffettwa wkoll ir-riżultati ta' xi testijiet tad-demmm.

L-aktar effetti sekondarji serji, li għalihom kien osservat riżultat fatali, huma:

- Problemi severi fil-fwied (inkluż insuffiċjenza tal-fwied), fsada, perforazzjoni gastro-intestinali u infezzjoni.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk ikollok xi sintomi milli ġejjin:

Problemi fil-fwied

Kura b'Stivarga tista' twassal għal riskju akbar ta' problemi severi fil-fwied. Fittex għajnuna medika minnufih jekk ikollok xi sintomi milli ġejjin:

- il-ġilda u l-abjad tal-għajnejn jisfaru
- awrina skura
- konfużjoni u/jew diżorjentament

Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' ħsara severa fil-fwied.

Fsada

Stivarga jista' jikkawża fsada sever fis-sistema diġestiva bħall-istonku, griżmejn, rektum jew imsaren, jew fil-pulmuni, kliewi, ħalq, vaġina u/jew fil-moħħ. Fittex għajnuna medika minnufih jekk ikollok dawn is-sintomi:

- tgħaddi demm fl-ippurgar jew tgħaddi ippurgar iswed
- tgħaddi demm fl-awrina
- uġiġħ fl-istonku
- tisgħol/tirremetti d-demmm

Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' fsada.

Problemi severi fl-istonku u fil-musrana (perforazzjoni jew fistula gastro-intestinali)

Fittex għajjnuna medika immedjatament jekk ikollok dawn is-sintomi:

- uġiġħ sever fl-istonku (addominali) jew uġiġħ fl-istonku li ma jgħaddix
- tirremetti d-demm
- ippurgar aħmar jew iswed.

Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' problemi severi fl-istonku jew fil-musrana.

Infezzjoni

Trattament bi Stivarga jista' jwassal għal riskju oġhla ta' infezzjonijiet, speċjalment tal-apparat tal-awrina, imnieher, gerżuma u pulmon. Trattament bi Stivarga jista' jwassal ukoll għal riskju oġhla ta' infezzjonijiet fungali tal-membrani mukużi, tal-ġilda jew tal-ġisem. Fittex għajjnuna medika minnufih jekk ikollok is-sintomi li ġejjin:

- deni għoli
- sogħla qawwija bi jew mingħajr żieda fil-produzzjoni tal-mukus (bżieq)
- uġiġħ sever fil-grizmejn
- qtugħ ta' nifs
- ħruq/uġiġħ meta tgħaddi l-awrina
- tnixxija mhux tas-soltu jew irritazzjoni fil-vaġina
- ħmura, nefħa u/jew uġiġħ f'xi parti tal-ġisem.

Dawn jistgħu jkunu sinjali ta' infezzjoni.

Effetti sekondarji oħra b'Stivarga elenkati skont il-frekwenza:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwa aktar minn utent wieħed minn kull 10)

- tnaqqis fin-numru ta' plejtlits fid-demm ikaratterizzat minn titbengel jew tinfasad malajr (*trombocitopenija*)
- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli ħomor tad-demm (anemija)
- tnaqqis fl-aptit u fit-teħid tal-ikel
- pressjoni għolja (*ipertensjoni*)
- bidliet fil-vuċi jew ħanqa (*disfonija*)
- movimenti frekwenti jew maħlula tal-imsaren (*dijarea*)
- ħalq xott jew juġġħa, ilsien juġġħa, feriti fil-ħalq (*stomatite u/jew infjammazzjoni tal-mukuża*)
- tħossok imdardar (*tqalligh*)
- rimettar
- livelli għolja fid-demm ta' bilirubin, sustanza magħmula mill-fwied (*iperbilirubinemija*)
- bidliet fl-enzimi magħmula mill-fwied, li jistgħu jindikaw li hemm xi haġa ħażina fil-fwied (żieda fit-transaminases)
- ħmura, uġiġħ, infafet u nefħa tal-pali tal-idejn jew tal-qieġħ tas-saqajn (reazzjoni fil-ġilda tal-idejn u s-saqajn)
- raxx
- dgħufija, nuqqas ta' saħħa u ta' enerġija, għeja eċċessiva u tħossok bi nġhas b'mod mhux tas-soltu (*astenja/gheja*)
- uġiġħ (inkluż uġiġħ addominali u uġiġħ fid-dahar)
- stitikezza
- deni
- telf ta' piż.

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwa sa utent wieħed minn kull 10)

- tnaqqis fin-numru ta' ċelluli bojod tad-demm (*lewkopenija*)
- tnaqqis fl-attività tal-glandola tat-tirojde (*ipotirojdiżmu*)
- livelli baxxi ta' potassju, fosfat, kalċju, sodju jew manjesju fid-demm tiegħek (*ipokalimja, ipofosfatemija, ipokalċimija, iponatrimija u ipomanjesimja*)

- livell għoli ta' uric acid fid-demm (*iperuriċemija*)
- uġiġh ta' ras
- roġhda (*tregħid*)
- disturb fin-nervituri li jista' jikkawża bidla fis-sensazzjoni, bħal tneħħim, tingiż, dgħjufija jew uġiġh (*newropatija periferali*)
- disturbi fit-togħma
- ħalq xott
- ħruq ta' stonku (*rifluss gastro-esofagali*)
- infezzjoni jew irritazzjoni tal-istonku u l-imsaren (*gastroenterite*)
- telf ta' xagħar (*alopecja*)
- ġilda xotta
- raxx bil-qxur jew ġilda titqaxxar (*raxx bil-qxur*)
- kontrazzjoni involontarju f'daqqa ta' muskolu (*spazmi fil-muskoli*)
- proteini fl-awrina (*proteinurja*)
- livelli għolja ta' ċertu enzimi involuti fil-diġestjoni (*żieda f'amylase u lipase*)
- kondizzjoni fejn id-demmm ma jagħqadx b'mod normali (*Proporzjon Normalizzat Internazzjonali mhux normali*)

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa utent wiehed minn kull 100)

- sinjali/sintomi ta' reazzjoni allergika li jistgħu jinkludu raxx mifruż u sever, thossok se tirremetti, deni, qtugħ ta' nifs, suffejra, bidliet fil-kimiċi magħmula mill-fwied (*reazzjoni ta' sensittività eċċessiva*)
- attakk tal-qalb, uġiġh fis-sider (*infart u iskemija mijokardijaka*)
- pressjoni għolja b'mod sever li tikkawża uġiġh ta' ras, konfużjoni, vista mċajpra, tqalligħ, rimettar, u aċċessjonijiet (*kriżi ipertensiva*)
- infjammazzjoni tal-frixa kkaratterizzata minn uġiġh fiż-żona tal-istonku, dardir, rimettar u deni (*pankreatite*)
- disturb fid-dwiefer (bidliet fid-dwiefer bħal xfarijiet u/jew qsim)
- ħafna ponot fil-ġilda (*erythema multiforme*).

Effetti sekondarji rari (jistgħu jaffettwaw sa utent wiehed minn kull 1,000)

- koagulazzjoni tad-demmm f'važi żgħar (*mikroangjopatija trombotika*)
- ċertu kancers tal-ġilda (*keratoakantoma/ karcinoma taċ-ċellula skwamuża tal-ġilda*)
- uġiġh ta' ras, konfużjoni, aċċessjonijiet u t-telf tal-vista assoċjati ma' jew mingħajr pressjoni għolja (*sindrome ta' enċefalopatija posterjuri riversibbli/PRES*)
- reazzjonijiet serji tal-ġilda u/jew tal-membrani mukuži li jistgħu jinkludu infafet bl-uġiġh u deni, inkluż qluġh estensiv tal-ġilda (*sindrome Stevens-Johnson u nekrolisi tossika tal-epidermide*).

Mhux magħrufa (ma tistax tittieħed stima tal-frekwenza mid-data disponibbli)

- tkabbir u dgħufija ta' ħajt ta' vina jew tiċrita f'ħajt ta' vina (*anewriżmi u dissezzjonijiet tal-arterji*).

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib, jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Stivarga

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna u t-tikketta tal-flixxun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mill-umdità.

Żomm il-flixxun magħluq seww.

Ladarba l-flixxun jinfetaħ il-mediċina għandha tintrema wara 7 ġimgħat.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranagg jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Stivarga

- Is-sustanza **attiva** hi regorafenib. Kull pillola miksija b'rita fiha 40 mg ta' regorafenib.
- Is-sustanzi **l-oħra** huma: cellulose microcrystalline, croscarmellose sodium, magnesium stearate, povidone (K-25) u silica colloidal anhydrous, iron oxide aħmar (E172), iron oxide isfar (E172), lecithin (derivat mis-sojja), macrogol 3350, alkoħol polyvinyl (parzjalment idrolizzat), talk u titanium dioxide (E171) (ara wkoll is-sezzjoni 'Tagħrif importanti dwar xi whud mill-eċċippjenti ta' Stivarga').

Kif jidher Stivarga u l-kontenut tal-pakkett

Pilloli Stivarga 40 mg huma roża ċari u ovali, immarkati b'“BAYER” fuq naha waħda u “40” fuq in-naħa l-oħra.

Kull flixxun fih 28 pillola miksija b'rita.

Pilloli Stivarga 40 mg huma disponibbli f'pakketti li fihom flixxun wieħed jew 3 fliexken.

Jista' jkun li mhux il-pakketti tad-daqsijiet kollha jkun fis-suq.

Żomm id-dessikant fil-flixxun. Il-dessikant huwa materjal li jassorbi l-umdità mimli f'kontenitur żgħir biex jiproteġi l-pilloli mill-umdità.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Bayer AG
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Manifattur

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД
Тел. +359-(0)2-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.
Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S
Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH
Tel: +49-(0)214-30 513 48

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Τηλ: +30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.
Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare
Tél: +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.
Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.
Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV
Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.
Tel.: +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.
Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)23 799 1000

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

Bayer Austria Ges. m. b. H.
Tel: +43-(0)1-711 46-0

Polska

Bayer Sp. z o.o.
Tel.: +48-22-572 35 00

Portugal

Bayer Portugal, Lda.
Tel: +351-21-416 42 00

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 529 59 00

Slovenija

Bayer d. o. o.
Tel.: +386-(0)1-58 14 400

Slovenská republika

Bayer, spol. s r.o.
Tel: +421 2 59 21 31 11

Suomi/Finland

Bayer Oy
Puh/Tel: +358-20 785 21

Sverige

Bayer AB
Tel: +46-(0)8-580 223 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Bayer AG
Tel: +44-(0) 118 206 3000

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Sorsi oħra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.