

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Stivarga 40 mg tabletki powlekane.

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg regorafenibu.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu:

Każda dawka dobowy 160 mg zawiera 2,427 mmol (lub 55,8 mg) sodu (patrz punkt 4.4).

Każda dawka dobowy 160 mg zawiera 1,68 mg lecytyny (pochodzącej z soi) (patrz punkt 4.4).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekane.

Jasnoróżowe, owalne tabletki powlekane o długości 16 mm i szerokości 7 mm z oznakowaniem „BAYER” po jednej stronie i „40” po drugiej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy Stivarga jest wskazany do leczenia dorosłych pacjentów:

- z przerzutowym rakiem jelita grubego (ang. *colorectal cancer*, CRC), uprzednio leczonych lub u których nie rozważa się zastosowania innych dostępnych metod leczenia, tj. chemioterapii opartej na fluoropirymidynie, leczenia z zastosowaniem leku anty-VEGF lub anty-EGFR (patrz punkt 5.1).
- z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (ang. *gastrointestinal stromal tumors*, GIST), u których doszło do progresji lub nietolerancji uprzedniego leczenia imatynibem i sunitynibem.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt Stivarga powinni przepisywać tylko lekarze z doświadczeniem w podawaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka regorafenibu to 160 mg (4 tabletki po 40 mg) przyjmowana raz na dobę przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku. Ten 4-tygodniowy okres jest nazywany cyklem leczenia.

Jeśli pacjent pominął dawkę leku, powinien ją przyjąć natychmiast, gdy tylko sobie o tym przypomni. Pacjent nie powinien przyjmować dwóch dawek leku w tym samym dniu w celu uzupełnienia pominiętej dawki. W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu regorafenibu pacjent nie powinien przyjmować dodatkowych tabletek.

Leczenie należy kontynuować tak długo, jak długo obserwuje się korzyści z leczenia, lub do czasu wystąpienia nieakceptowalnych objawów toksyczności (patrz punkt 4.4).

Pacjenci ze stanem sprawności (ang. *performance status*, PS) 2 lub wyższym byli wykluczeni z badań klinicznych. Dostępne dane dotyczące pacjentów z PS ≥ 2 są ograniczone.

Dostosowanie dawkowania

Na podstawie indywidualnego stanu bezpieczeństwa pacjenta i tolerancji leczenia mogą być konieczne przerwy w leczeniu i (lub) zmniejszenie dawki. Modyfikacje dawki powinny odbywać się stopniowo po 40 mg (jedna tabletkę). Najmniejsza zalecana dawka dobową wynosi 80 mg. Największa dawka dobową wynosi 160 mg.

Tabela 1 przedstawia zalecane modyfikacje dawki oraz działania do podjęcia w przypadku zespołu ręka-stopą (ang. *hand-foot skin reaction*, HFSR) / erytrodyzestezi dłoniowo-podeszwowej.

Tabela 1: Zalecane modyfikacje dawki oraz działania do podjęcia w przypadku wystąpienia HFSR

Stopień nasilenia toksyczności skórnych	Wystąpienie zmian	Zalecana modyfikacja dawki oraz działania do podjęcia
Stopień 1	Każde	Utrzymać dawkę leku i niezwłocznie podjąć leczenie objawowe.
Stopień 2	1. wystąpienie	Zmniejszyć dawkę o 40 mg (jedną tabletkę) i niezwłocznie podjąć leczenie objawowe. W przypadku braku poprawy pomimo zmniejszenia dawki, przerwać leczenie na co najmniej 7 dni do ustąpienia objawów toksyczności do stopnia 0-1. Ponowne zwiększenie dawki jest dopuszczalne według uznania lekarza prowadzącego.
	Brak poprawy w ciągu 7 dni lub 2. wystąpienie	Przerwać leczenie do ustąpienia objawów toksyczności do stopnia 0-1. Wznawiając leczenie dawkę leku należy zmniejszyć o 40 mg (jedną tabletkę). Ponowne zwiększenie dawki jest dopuszczalne według uznania lekarza prowadzącego.
	3. wystąpienie	Przerwać leczenie do ustąpienia objawów toksyczności do stopnia 0-1. Wznawiając leczenie dawkę leku należy zmniejszyć o 40 mg (jedną tabletkę). Ponowne zwiększenie dawki jest dopuszczalne według uznania lekarza prowadzącego.
	4. wystąpienie	Zaprzestać trwale leczenia produktem leczniczym Stivarga.

Stopień nasilenia toksyczności skórnych	Wystąpienie zmian	Zalecana modyfikacja dawki oraz działania do podjęcia
Stopień 3	1. wystąpienie	Niezwłocznie podjąć leczenie objawowe. Przerwać leczenie na co najmniej 7 dni do ustąpienia objawów toksyczności do stopnia 0-1. Wznawiając leczenie dawkę leku należy zmniejszyć o 40 mg (jedną tabletkę). Ponowne zwiększenie dawki jest dopuszczalne według uznania lekarza prowadzącego.
	2. wystąpienie	Niezwłocznie podjąć leczenie objawowe. Przerwać leczenie na co najmniej 7 dni do ustąpienia objawów toksyczności do stopnia 0-1. Wznawiając leczenie dawkę leku należy zmniejszyć o 40 mg (jedną tabletkę).
	3. wystąpienie	Zaprzestać trwale leczenia produktem leczniczym Stivarga.

Tabela 2 przedstawia zalecane działania do podjęcia oraz modyfikacje dawki w przypadku pogorszenia wyników testów czynnościowych wątroby uznawanych za związane z leczeniem produktem leczniczym Stivarga (patrz również punkt 4.4).

Tabela 2: Zalecane działania do podjęcia oraz modyfikacje dawki w przypadku nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby związanych z lekiem

Zaobserwowane zwiększenie aktywności ALT i (lub) AST	Wystąpienie zmian	Zalecane działania do podjęcia oraz modyfikacja dawki
≤5 razy górna granica normy (ang. <i>upper limit of normal</i> , ULN) (maksymalnie stopień 2)	Każde wystąpienie	Kontynuować leczenie produktem leczniczym Stivarga. Co tydzień monitorować czynność wątroby do powrotu aktywności aminotransferaz do <3 razy ULN (stopień 1) lub do wartości wyjściowej.
>5 razy ULN do ≤20 razy ULN (stopień 3)	1. wystąpienie	Przerwać leczenie produktem leczniczym Stivarga. Co tydzień monitorować aktywność aminotransferaz do powrotu do <3 razy ULN lub do wartości wyjściowej. Wznowienie leczenia: Jeśli potencjalne korzyści przeważają nad ryzykiem hepatotoksyczności, ponownie rozpocząć leczenie produktem leczniczym Stivarga, zmniejszając dawkę o 40 mg (jedną tabletkę) i co tydzień monitorować czynność wątroby przez co najmniej 4 tygodnie.
	Ponowne wystąpienie	Zaprzestać trwale leczenia produktem leczniczym Stivarga.
>20 razy ULN (stopień 4)	Każde wystąpienie	Zaprzestać trwale leczenia produktem leczniczym Stivarga.

Zaobserwowane zwiększenie aktywności ALT i (lub) AST	Wystąpienie zmian	Zalecane działania do podjęcia oraz modyfikacja dawki
>3 razy ULN (stopień 2 lub wyższy) przy jednoczesnym stężeniu bilirubiny >2 razy ULN	Każde wystąpienie	Zaprzestać trwale leczenia produktem leczniczym Stivarga. Co tydzień monitorować czynność wątroby do ustąpienia objawów lub do powrotu do wartości wyjściowych. <u>Wyjątek</u> : pacjentów z zespołem Gilberta, u których występuje zwiększona aktywność aminotransferaz, należy leczyć według powyższych zaleceń względem danego zaobserwowanego zwiększenia aktywności ALT i (lub) AST.

Zaburzenia czynności wątroby

Regorafenib jest metabolizowany głównie przez wątrobę.

W badaniach klinicznych nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do ekspozycji, bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (w stopniu A wg klasyfikacji Child-Pugh) oraz z prawidłową czynnością wątroby. Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ dostępna jest tylko ograniczona ilość danych dotyczących pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (w stopniu B wg klasyfikacji Child-Pugh), nie ma zaleceń dotyczących dawkowania u takich pacjentów. U tych pacjentów zaleca się ściśle monitorowanie ich stanu bezpieczeństwa (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Produkt leczniczy Stivarga nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (w stopniu C wg klasyfikacji Child-Pugh), ponieważ nie przeprowadzono badań nad zastosowaniem produktu Stivarga w tej populacji.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniach klinicznych nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do ekspozycji, bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (szacunkowa wielkość przesączania kłębuszkowego [ang. *estimated Glomerular Filtration Rate*, eGFR] 60-89 ml/min/1,73 m²) oraz z prawidłową czynnością nerek. Ograniczone dane farmakokinetyczne wskazują na brak różnic w odniesieniu do ekspozycji u pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (eGFR 30-59 ml/min/1,73 m²). Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (patrz również punkt 5.2). Nie ma danych klinicznych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (eGFR <30 ml/min/1,73m²).

Osoby w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do ekspozycji, bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności u pacjentów w podeszłym wieku (w wieku 65 lat i powyżej) oraz u pacjentów młodszych (patrz również punkt 5.2).

Płeć

W badaniach klinicznych nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do ekspozycji, bezpieczeństwa stosowania lub skuteczności pomiędzy mężczyznami i kobietami. Nie ma konieczności dostosowania dawki ze względu na płeć (patrz również punkt 5.2).

Różnice etniczne

W badaniach klinicznych nie odnotowano istotnych różnic w odniesieniu do ekspozycji lub skuteczności pomiędzy pacjentami z różnych grup etnicznych. U pacjentów pochodzenia azjatyckiego (w szczególności Japończyków) leczonych produktem leczniczym Stivarga obserwowano większą

częstość występowania zespołu ręka-stopą (ang. *hand-foot skin reaction*, HFSR) / erytrodyzestezji dłoniowo-podeszwowej, ciężkich nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby oraz zaburzeń czynności wątroby w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej. Większość pacjentów pochodzenia azjatyckiego leczonych w badaniach klinicznych produktem Stivarga pochodziła z Azji Wschodniej (~90%). Dane dotyczące stosowania regorafenibu w populacji pacjentów rasy czarnej są ograniczone.

Nie ma konieczności dostosowania dawki na podstawie pochodzenia etnicznego (patrz punkt 5.2).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Stivarga u dzieci i młodzieży w przerzutowym raku jelita grubego nie jest właściwe.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności regorafenibu w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST) u pacjentów w wieku poniżej 18 lat. Nie ma dostępnych danych.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Stivarga jest przeznaczony do podania doustnego.

Produkt leczniczy Stivarga należy przyjmować codziennie o tej samej porze. Tabletki należy połykać w całości, popijając wodą, po lekkim posiłku zawierającym mniej niż 30% tłuszczu. Przykładowy lekki (niskotłuszczowy) posiłek może zawierać 1 porcję płatków (około 30 g), 1 szklankę odtłuszczonego mleka, 1 grzanekę z dżemem, 1 szklankę soku jabłkowego i 1 filiżankę kawy lub herbaty (520 kalorii, 2 g tłuszczu).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Wpływ na wątrobę

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga często obserwowano nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby (aktywność aminotransferazy alaninowej [ALT] i aminotransferazy asparaginianowej [AST] oraz stężenie bilirubiny). Zgłaszano ciężkie nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby (stopnia 3 do 4) oraz zaburzenia czynności wątroby z objawami klinicznymi (w tym także ze skutkiem śmiertelnym) dotyczące niewielkiego odsetka pacjentów (patrz punkt 4.8).

W badaniach klinicznych u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (w szczególności Japończyków) leczonych produktem Stivarga obserwowano większą częstość występowania ciężkich nieprawidłowości wyników testów czynnościowych wątroby oraz zaburzeń czynności wątroby, w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej (patrz punkt 4.2).

Zaleca się wykonanie testów czynnościowych wątroby (ALT, AST i bilirubina) przed rozpoczęciem leczenia produktem leczniczym Stivarga i ściśle monitorowanie (co najmniej raz na dwa tygodnie) w ciągu pierwszych 2 miesięcy leczenia. Następnie należy kontynuować okresowe monitorowanie przynajmniej raz na miesiąc i w razie zaistnienia wskazań klinicznych.

Regorafenib jest inhibitorem transferazy urydyno-difosfo-glukuronowej (UGT) 1A1 (patrz punkt 4.5). U pacjentów z zespołem Gilberta może wystąpić łagodna, pośrednia hiperbilirubinemia (dotycząca bilirubiny niesprężonej).

W przypadku pacjentów z zaobserwowanym pogorszeniem wyników testów czynnościowych wątroby uznawanym za związane z leczeniem produktem leczniczym Stivarga (tzn. jeśli nie ma dowodów

innej przyczyny, takiej jak cholestaza zewnątrzwątrobowa lub progresja choroby) należy przestrzegać zaleceń dotyczących modyfikacji dawki i obserwacji w Tabeli 2 (patrz punkt 4.2).

Regorafenib jest metabolizowany głównie przez wątrobę.

Zaleca się ściśle monitorowanie bezpieczeństwa u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (patrz również punkty 4.2 i 5.2). Produkt leczniczy Stivarga nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (w stopniu C wg klasyfikacji Child-Pugh), ponieważ nie przeprowadzono badań nad zastosowaniem produktu Stivarga w tej populacji, a u tych pacjentów ekspozycja na lek może być zwiększona.

Krwotok

Stosowanie produktu leczniczego Stivarga wiązało się ze zwiększoną częstością występowania zdarzeń krwotocznych, a niektóre z nich skutkowały zgonem (patrz punkt 4.8). Należy monitorować morfologię krwi i parametry krzepnięcia u pacjentów ze schorzeniami predysponującymi do krwawień oraz u osób leczonych lekami przeciwzakrzepowymi (np. warfaryną i fenprokumonem) lub innymi produktami leczniczymi, które zwiększają ryzyko krwawienia. W przypadku poważnego krwawienia wymagającego pilnej interwencji medycznej należy rozważyć trwale odstawienie produktu leczniczego Stivarga.

Niedokrwienie i zawał mięśnia sercowego

Stosowanie produktu leczniczego Stivarga wiązało się ze zwiększoną częstością występowania niedokrwienia i zawału mięśnia sercowego (patrz punkt 4.8). Pacjenci z niestabilną dławicą piersiową lub nowo występującą dławicą piersiową (w ciągu 3 miesięcy od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Stivarga), niedawno przeżytym zawałem mięśnia sercowego (w ciągu 6 miesięcy od rozpoczęcia leczenia produktem leczniczym Stivarga) i pacjenci z niewydolnością serca stopnia 2 lub wyższego według klasyfikacji *New York Heart Association* (NYHA) byli wykluczeni z badań klinicznych.

Pacjentów z chorobą niedokrwinną serca w wywiadzie należy monitorować w kierunku objawów i oznak klinicznych niedokrwienia mięśnia sercowego. U pacjentów, u których wystąpiło niedokrwienie mięśnia sercowego i (lub) zawał, zaleca się przerwanie stosowania produktu leczniczego Stivarga do czasu ustąpienia objawów. Decyzja o ponownym rozpoczęciu leczenia produktem leczniczym Stivarga powinna być oparta na dokładnym rozważeniu potencjalnych korzyści i zagrożeń dla danego pacjenta. Jeśli objawy nie ustąpią, należy trwale odstawić produkt leczniczy Stivarga.

Zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. *posterior reversible encephalopathy syndrome*, PRES)

Zgłaszano występowanie PRES w związku z leczeniem produktem leczniczym Stivarga (patrz punkt 4.8). Oznaki i objawy PRES obejmują drgawki, bóle głowy, zaburzenia stanu psychicznego, zaburzenia widzenia i ślepotę korową z towarzyszącym nadciśnieniem lub bez. Rozpoznanie PRES należy potwierdzić badaniami obrazowymi mózgu. U pacjentów, u których wystąpił PRES, zaleca się odstawienie produktu leczniczego Stivarga i leczenie nadciśnienia oraz leczenie wspomagające innych objawów.

Perforacja i przetoka przewodu pokarmowego

U pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga zgłaszano występowanie perforacji i przetok przewodu pokarmowego (w tym także ze skutkiem śmiertelnym) (patrz punkt 4.8). Zdarzenia te znane są również jako częste powikłania związane z chorobą u pacjentów z nowotworami w jamie brzusznej. U pacjentów, u których wystąpi perforacja lub przetoka przewodu pokarmowego, zaleca się zaprzestanie leczenia produktem leczniczym Stivarga.

Nadciśnienie tętnicze

Stosowanie produktu leczniczego Stivarga wiązało się ze zwiększoną częstością występowania nadciśnienia tętniczego (patrz punkt 4.8). Należy kontrolować ciśnienie tętnicze przed rozpoczęciem

leczenia produktem leczniczym Stivarga. Zaleca się kontrolować ciśnienie krwi i leczyć nadciśnienie tętnicze zgodnie ze standardową praktyką medyczną. W przypadku ciężkiego lub uporczywego nadciśnienia tętniczego pomimo odpowiedniego postępowania medycznego należy tymczasowo przerwać leczenie i (lub) zmniejszyć dawkę według uznania lekarza (patrz punkt 4.2). W przypadku przełomu nadciśnieniowego należy zaprzestać leczenia produktem Stivarga.

Powikłania w gojeniu się ran

Ponieważ produkty lecznicze o właściwościach przeciwingiennych mogą hamować lub zakłócać gojenie się ran, u pacjentów poddawanych dużym zabiegom chirurgicznym zaleca się tymczasowe przerwanie leczenia produktem leczniczym Stivarga ze względów bezpieczeństwa. Decyzja o wznowieniu leczenia produktem leczniczym Stivarga po poważnej interwencji chirurgicznej powinna być oparta na klinicznej ocenie prawidłowości gojenia się ran.

Toksyczność dermatologiczna

Zespół ręka-stopą (ang. *hand-foot skin reaction*, HFSR) lub erytrodyzestezja dłoniowo-podeszwowa i wysypka to najczęściej obserwowane dermatologiczne działania niepożądane wywoływane przez produkt leczniczy Stivarga (patrz punkt 4.8). W badaniach klinicznych u pacjentów pochodzenia azjatyckiego (w szczególności Japończyków) leczonych produktem Stivarga obserwowano większą częstość występowania HFSR w porównaniu z pacjentami rasy kaukaskiej (patrz punkt 4.2). Środki mające na celu zapobieganie HFSR obejmują unikanie zrogowaceń i korzystanie z wkładek do butów oraz rękawic, aby zapobiec uciskowi na podeszwy stóp i dłonie. HFSR można leczyć przy pomocy kremów keratolitycznych (np. kremów z zawartością mocznika, kwasu salicylowego lub hydroksykwasów, oszczędnie stosowanych, tylko na dotkniętych obszarach) oraz kremów nawilżających (stosowanych obficie) w celu leczenia objawowego. Należy rozważyć zmniejszenie dawki i (lub) czasowe przerwanie stosowania produktu leczniczego Stivarga, a w ciężkich lub uporczywych przypadkach stałe odstawienie tego leku (patrz punkt 4.2).

Nieprawidłowości wyników biochemicznych i metabolicznych badań laboratoryjnych

Stosowanie produktu leczniczego Stivarga wiązało się ze zwiększoną częstością występowania zaburzeń elektrolitowych (w tym hipofosfatemii, hipokalcemii, hiponatremii i hipokaliemii) i metabolicznych (w tym zwiększenie aktywności hormonu stymulującego tarczycę, lipazy i amylazy). Zaburzenia te są zazwyczaj łagodne lub umiarkowane, nie są związane z objawami klinicznymi i zwykle nie wymagają przerwania stosowania lub zmniejszenia dawki. Zaleca się monitorowanie parametrów biochemicznych i metabolicznych w trakcie leczenia produktem leczniczym Stivarga i w razie potrzeby wdrożenie odpowiedniego leczenia zastępczego zgodnie ze standardową praktyką kliniczną. W przypadku uporczywych lub nawracających istotnych zaburzeń należy rozważyć zmniejszenie dawki, przerwanie stosowania lub stałe odstawienie produktu leczniczego Stivarga (patrz punkt 4.2).

Ważne informacje o niektórych składnikach

Każda dawka dobową 160 mg zawiera 2,427 mmol (lub 55,8 mg) sodu, należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie. Każda dawka dobową 160 mg zawiera 1,68 mg lecytyny (pochodzącej z soi).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Inhibitory CYP3A4 i UGT1A9 / induktory CYP3A4

Dane *in vitro* wskazują, że regorafenib jest metabolizowany za pośrednictwem cytochromu CYP3A4 i transferazy urydyno-difosfo-glukuronowej UGT1A9.

Podawanie ketokonazolu (400 mg przez 18 dni), który jest silnym inhibitorem CYP3A4, z pojedynczą dawką regorafenibu (160 mg w 5. dniu) spowodowało wzrost średniej ekspozycji na regorafenib (AUC) o około 33% i zmniejszenie średniej ekspozycji na czynne metabolity, M-2 (N-tlenek) i M-5 (N-tlenek i N-demetyl) o około 90%. Zalecane jest unikanie równoczesnego stosowania silnych

inhibitorów aktywności CYP3A4 (np. klarytromycyny, soku grejpfrutowego, itrakonazolu, ketokonazolu, pozakonazolu, telitromycyny i worykonazolu), ponieważ nie badano ich wpływu na ekspozycję na regorafenib i jego metabolity w stanie stacjonarnym.

Należy unikać równoczesnego podawania silnego inhibitora UGT1A9 (np. kwasu mefenamowego, diflunizalu i kwasu niflumowego) podczas leczenia regorafenibem, ponieważ nie badano ich wpływu na ekspozycję na regorafenib i jego metabolity w stanie stacjonarnym.

Podawanie ryfampicyny (600 mg przez 9 dni), która jest silnym induktorem CYP3A4, z pojedynczą dawką regorafenibu (160 mg w 7. dniu) spowodowało obniżenie AUC regorafenibu o około 50%, 3-4-krotny wzrost średniej ekspozycji na czynny metabolit M-5 oraz brak zmiany ekspozycji na czynny metabolit M-2. Inne silne induktory CYP3A4 (np. fenytoina, karbamazepina, fenobarbital i ziele dziurawca) mogą także przyspieszyć metabolizm regorafenibu. Należy unikać silnych induktorów CYP3A4 lub należy rozważyć wybór innego równocześnie podawanego produktu leczniczego, bez lub z minimalną skłonnością do indukcji CYP3A4.

Substraty enzymów UGT1A1 i UGT1A9

Dane *in vitro* wskazują, że regorafenib, jak również jego czynny metabolit M-2 hamują glukuronidację zachodzącą za pośrednictwem UGT1A1 i UGT1A9, podczas gdy M-5 hamuje tylko UGT1A1, w stężeniach, które w warunkach *in vivo* są osiągane w stanie stacjonarnym. Podawanie regorafenibu z 5-dniową przerwą przed podaniem irynotekanu spowodowało wzrost o około 44% AUC SN-38, który jest substratem UGT1A1 i aktywnym metabolitem irynotekanu. Zaobserwowano również zwiększenie AUC irynotekanu o około 28%. Wskazuje to na fakt, że równoczesne podawanie regorafenibu może zwiększyć ogólnoustrojową ekspozycję na substraty enzymów UGT1A1 i UGT1A9.

Substraty białka oporności raka piersi (ang. *breast cancer resistance protein*, BCRP) i glikoproteiny P

Podawanie regorafenibu (160 mg przez 14 dni) przed podaniem pojedynczej dawki rozuwastatyny (5 mg), substratu BCRP, powodowało 3,8-krotne zwiększenie średniej ekspozycji (AUC) na rozuwastynę i 4,6-krotny wzrost C_{max} .

To wskazuje, że równoczesne podawanie regorafenibu może zwiększyć stężenia w osoczu innych substratów BCRP (np. metotreksatu, fluwastatyny, atorwastatyny). Dlatego zaleca się uważnie monitorować pacjenta w kierunku występowania sygnałów i objawów zwiększonej ekspozycji na substraty BCRP.

Dane kliniczne wskazują, że regorafenib nie ma wpływu na farmakokinetykę digoksyny, dlatego może być podawany jednocześnie z substratami glikoproteiny P takimi jak digoksyna, bez klinicznie znaczących interakcji lekowych.

Inhibitory glikoproteiny P i BCRP / Induktory glikoproteiny P i BCRP

Badania *in vitro* wskazują, że czynne metabolity M-2 i M-5 są substratami dla glikoproteiny P i BCRP. Inhibitory i induktory BCRP i glikoproteiny P mogą zakłócać ekspozycję na M-2 i M-5. Znaczenie kliniczne tych wyników nie jest znane.

Selektywne substraty izoformy CYP

Dane *in vitro* wskazują, że regorafenib jest konkurencyjnym inhibitorem cytochromów CYP2C8 (wartość K_i 0,6 mikromoli), CYP2C9 (wartość K_i 4,7 mikromoli), CYP2B6 (wartość K_i 5,2 mikromoli) w stężeniach, które w warunkach *in vivo* są osiągane w stanie stacjonarnym (szczytowe stężenie w osoczu 8,1 mikromola). Siła hamowania *in vitro* wobec CYP3A4 (wartość K_i 11,1 mikromola) i CYP2C19 (wartość K_i 16,4 mikromola) była mniej wyraźna.

Przeprowadzono badanie kliniczne substratów badawczych w celu oceny wpływu regorafenibu w dawce 160 mg podawanego przez 14 dni na farmakokinetykę substratów badawczych CYP2C8 (rozyglitazon), CYP2C9 (S-warfaryna), CYP2C19 (omeprazol) i CYP3A4 (midazolam).

Dane farmakokinetyczne wskazują, że regorafenib można podawać jednocześnie z substratami CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 i CYP2C19 bez klinicznie istotnych interakcji (patrz również punkt 4.4).

Antybiotyki

Profil stężenia w zależności od czasu wskazuje, że regorafenib i jego metabolity mogą podlegać krążeniu jelitowo-wątrobowemu (patrz punkt 5.2). Równoczesne podawanie z neomycyną, słabo wchłanianym lekiem przeciwbakteryjnym stosowanym do eradykacji mikroflory przewodu pokarmowego (który może wpływać na krążenie jelitowo-wątrobowe regorafenibu) nie miało wpływu na ekspozycję na regorafenib. Dochodziło do zmniejszenia się o około 80% ekspozycji na aktywne metabolity M-2 i M-5, które wykazały *in vitro* i *in vivo* aktywność farmakologiczną porównywalną z regorafenibem. Znaczenie kliniczne tej interakcji neomycyny nie jest znane, ale może ona prowadzić do zmniejszenia skuteczności regorafenibu. Nie badano interakcji farmakokinetycznych innych antybiotyków.

Żywyce jonowymienne (substancje wiążące kwasy żółciowe)

Regorafenib oraz jego metabolity M-2 i M-5 prawdopodobnie przenikają do krążenia wątrobowo-jelitowego (patrz punkt 5.2). Żywyce jonowymienne takie jak kolestyramina i kolestagel mogą wchodzić w interakcje z regorafenibem tworząc nierozpuszczalne kompleksy, które mogą mieć wpływ na wchłanianie (lub wchłanianie zwrotne), tym samym powodując zmniejszenie ekspozycji na lek. Znaczenie kliniczne tych możliwych interakcji jest nieznane, ale mogą one skutkować zmniejszeniem skuteczności regorafenibu.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym należy poinformować, że regorafenib może spowodować uszkodzenie płodu.

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni powinni stosować skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia i do 8 tygodni po jego zakończeniu.

Ciąża

Nie ma danych dotyczących stosowania regorafenibu u kobiet w okresie ciąży.

W oparciu o mechanizm działania przypuszcza się, że regorafenib podawany w czasie ciąży powoduje uszkodzenie płodu. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu leczniczego Stivarga nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne i starannie rozważono korzyści dla matki i ryzyko dla płodu.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy regorafenib lub jego metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

U szczurów regorafenib lub jego metabolity przenikają do mleka. Nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią. Regorafenib może zaburzać wzrost i rozwój niemowląt (patrz punkt 5.3).

Podczas leczenia produktem Stivarga należy przerwać karmienie piersią.

Płodność

Nie ma danych dotyczących wpływu produktu leczniczego Stivarga na płodność u ludzi. Wyniki badań na zwierzętach wskazują, że regorafenib może wpływać ujemnie na płodność męską i żeńską (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu leczniczego Stivarga na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Jeśli u pacjentów występują objawy wpływające na ich zdolność koncentracji i reakcji podczas leczenia produktem leczniczym Stivarga, zalecane jest, aby nie prowadzili pojazdów ani nie obsługiwali maszyn aż do ustąpienia działania leku.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Ogólny profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga opiera się na danych pochodzących od ponad 1 200 leczonych pacjentów w badaniach klinicznych, w tym danych z kontrolowanych placebo badań fazy III dla 500 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego (CRC) i 132 pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST).

Profil bezpieczeństwa regorafenibu w tych badaniach był zgodny z wynikami dotyczącymi bezpieczeństwa z badania fazy III B prowadzonego u 2872 pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego, u których choroba rozwinęła się po leczeniu terapią standardową.

Najpoważniejsze działania niepożądane leku u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to ciężkie uszkodzenie wątroby, krwotok i perforacja przewodu pokarmowego.

Najczęściej obserwowane działania niepożądane ($\geq 30\%$) u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga to osłabienie/zmęczenie, zespół ręka-stop, biegunka, zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości spożywanych pokarmów, nadciśnienie tętnicze, dysfonia i zakażenie.

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

Działania niepożądane leku zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga przedstawiono w Tabeli 3. Są one sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów, a w celu opisanie określonych reakcji oraz ich synonimów i stanów pokrewnych zastosowano najbardziej odpowiedni termin MedDRA.

Działania niepożądane leku są pogrupowane według ich częstości występowania. Grupy częstości występowania określono w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$) i rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$).

W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3: Działania niepożądane leku (ang. *adverse drug reactions*, ADR) zgłaszane w badaniach klinicznych u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie			
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)				rogowiak kolczystokomórkowy/rak kolczystokomórkowy skóry

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	małopłytkowość, niedokrwistość	leukopenia		
Zaburzenia układu immunologicznego			reakcja nadwrażliwości	
Zaburzenia endokrynologiczne		niedoczynność tarczycy		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszenie apetytu i przyjmowania pokarmów	hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hiponatremia, hipomagnezemia, hiperurykemia		
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy	drzenie		zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (PRES)
Zaburzenia serca			zawał mięśnia sercowego, niedokrwienie mięśnia sercowego	
Zaburzenia naczyniowe	krwotok*, nadciśnienie tętnicze		przełom nadciśnieniowy	
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Dysfonia			
Zaburzenia żołądka i jelit	biegunka, zapalenie jamy ustnej, wymioty, nudności	zaburzenia smaku, suchość w jamie ustnej, refluks żołądkowo-przełykowy, nieżyt żołądka i jelit	perforacja przewodu pokarmowego*, przetoka przewodu pokarmowego	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	hiperbilirubinemia	zwiększenie aktywności aminotransferaz	ciężkie uszkodzenie wątroby*#	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	zespół rękostopa**, wysypka, łysienie	sucha skóra, wysypka złuszcząca	zaburzenia paznokci, rumień wielopostaciowy	zespół Stevensa-Johnsona, martwica toksyczno-rozplywna naskórka

Klasyfikacja układów i narządów (MedDRA)	Bardzo często	Często	Niezbyt często	Rzadko
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		szytywność mięśniowo-szkieletowa		
Zaburzenia nerek i dróg moczowych		białkomocz		
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	osłabienie/zmęczenie, ból, gorączka, zapalenie błon śluzowych			
Badania diagnostyczne	utrata masy ciała	zwiększenie aktywności amylazy, zwiększenie aktywności lipazy, nieprawidłowy międzynarodowy współczynnik znormalizowany (INR)		

* zgłaszano przypadki śmiertelne

** erytrodyzesteza dłoniowo-podeszwowa według terminologii MedDRA

według kryteriów dla polekowego uszkodzenia wątroby (ang. *drug-induced liver injury*, DILI) opracowanych przez międzynarodową grupę roboczą ekspertów ds. DILI

Opis wybranych działań niepożądanych

W większości przypadków ciężkie uszkodzenie wątroby, zaburzenie czynności wątroby wystąpiło w ciągu pierwszych 2. miesięcy leczenia i charakteryzowało się wątrobowokomórkową postacią uszkodzenia ze zwiększeniem aktywności transaminaz >20xULN, po którym następowało zwiększenie stężenia bilirubiny. W badaniach klinicznych większą częstość występowania ciężkiego uszkodzenia wątroby ze skutkiem śmiertelnym obserwowano u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga, pochodzących z Japonii (około 1,5%) w porównaniu z pacjentami spoza Japonii (<0,1%).

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy łączna częstość występowania krwotoku wynosiła 19,3% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga. Większość przypadków krwawienia u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopień 1 i 2: 16,9%), przede wszystkim było to krwawienie z nosa (7,6%). Przypadki zakończone zgonem u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga były niezbyt częste (0,6%) i dotyczyły układu oddechowego, przewodu pokarmowego oraz układu moczowo-płciowego.

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy częściej obserwowano zakażenia u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga niż u pacjentów otrzymujących placebo (wszystkie stopnie: 31,0% w porównaniu z 14,4%). Większość zakażeń u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopień 1 i 2: 22,9%) i dotyczyły one zakażeń układu moczowego (6,8%), zapalenia nosa i gardła (4,2%) oraz zakażeń grzybiczych błon śluzowych i ogólnoustrojowych (2,4%). Pomiędzy leczonymi grupami nie

stwierdzono różnic w częstości zgonów związanych z zakażeniem (ramię z lekiem Stivarga 0,6% w porównaniu z ramieniem placebo 0,6%).

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy dotyczącym przerzutowego CRC łączna częstość występowania zespołu ręka-stopa wynosiła 45,2% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i 7,1% u pacjentów otrzymujących placebo. W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z GIST łączna częstość występowania zespołu ręka-stopa wynosiła 66,7% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i 15,2% u pacjentów otrzymujących placebo. W obu badaniach większość przypadków zespołu ręka-stopa u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga wystąpiła podczas pierwszego cyklu leczenia i miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopień 1 i 2: 28,6 CRC i 44,7% GIST). Częstość występowania zespołu ręka-stopa stopnia 3 wynosiła 16,6% (CRC) i 22,0% (GIST). W obu badaniach łączna częstość występowania zespołu ręka-stopa (78%, CRC i 88,2%, GIST) była większa u pacjentów pochodzenia azjatyckiego leczonych produktem leczniczym Stivarga w stosunku do innych grup etnicznych. Częstość występowania zespołu ręka-stopa stopnia 3 u pacjentów pochodzenia azjatyckiego wynosiła 28,4% (CRC) i 23,5% (GIST) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy dotyczącym przerzutowego CRC łączna częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosiła 30,4% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga w porównaniu z 7,9% u pacjentów otrzymujących placebo. W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z GIST łączna częstość występowania nadciśnienia tętniczego wynosiła 59,1% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i 27,3% u pacjentów otrzymujących placebo. W obu badaniach większość przypadków nadciśnienia tętniczego u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga wystąpiła podczas pierwszego cyklu leczenia i miała nasilenie łagodne do umiarkowanego (stopień 1 i 2: 22,8% CRC i 31,3% GIST). Częstość występowania nadciśnienia stopnia 3 wynosiła 7,6% (CRC) i 27,3% (GIST). W badaniu z GIST zgłoszono jeden przypadek nadciśnienia tętniczego stopnia 4.

W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z przerzutowym CRC łączna częstość występowania białkomoczu spowodowanego leczeniem wynosiła 7,4% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i 2,4% u pacjentów otrzymujących placebo. Spośród tych zdarzeń 40,5% było zgłoszonych jako niewyleczone / bez ustąpienia w grupie otrzymującej produkt leczniczy Stivarga i 66,7% w grupie otrzymującej placebo. W kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z GIST łączna częstość występowania białkomoczu wynosiła 6,8% u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i 1,5% u pacjentów otrzymujących placebo.

We wszystkich badaniach klinicznych zaburzenia serca (wszystkich stopni) były częściej (20,5% wobec 10,4%) zgłaszane u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga w wieku 75 lat lub starszych (N=78) w porównaniu z pacjentami leczonymi produktem leczniczym Stivarga w wieku poniżej 75 lat (N=995).

Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych

Tabela 4, 4a i Tabela 5 przedstawiają nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych spowodowane leczeniem, obserwowane w kontrolowanych placebo badaniach klinicznych III fazy (patrz również punkt 4.4).

Tabela 4: Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych spowodowane leczeniem, odnotowane w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów z przerzutowym CRC (CORRECT)

Parametr laboratoryjny (w % badanych próbek)	Stivarga plus BSC [§] (N=500)			Placebo plus BSC [§] (N=253)		
	Wszystkie stopnie*	Stopień 3*	Stopień 4*	Wszystkie stopnie*	Stopień 3*	Stopień 4*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Zmniejszone stężenie hemoglobiny	78,5	4,7	0,6	66,3	2,8	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	40,5	2,4	0,4	16,8	0,4	0
Zmniejszona liczba neutrofilii	2,8	0,6	0	0	0	0
Zmniejszona liczba limfocytów	54,1	9,3	0	34,4	3,2	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Zmniejszone stężenie wapnia	59,3	1,0	0,2	18,3	1,2	0
Zmniejszone stężenie potasu	25,7	4,3	0	8,3	0,4	0
Zmniejszone stężenie fosforanów	57,4	30,5	0,6	11,1	3,6	0
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zwiększone stężenie bilirubiny	44,6	9,6	2,6	17,1	5,2	3,2
Zwiększona aktywność AST	65,0	5,3	0,6	45,6	4,4	0,8
Zwiększona aktywność ALT	45,2	4,9	0,6	29,8	2,8	0,4
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Białkomocz	59,7	0,4	0	34,1	0,4	0
Badania diagnostyczne						
Zwiększony INR**	23,7	4,2	-#	16,6	1,6	-#
Zwiększona aktywność lipazy	46,0	9,4	2,0	18,7	2,8	1,6
Zwiększona aktywność amylazy	25,5	2,2	0,4	16,7	2,0	0,4

[§] najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *Best Supportive Care*)

* wspólne kryteria terminologiczne dotyczące działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), wersja 3.0

** międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalized ratio*)

nie oznaczono stopnia 4 według CTCAE, wersja 3.0

W porównaniu z globalnym badaniem fazy III z udziałem pacjentów z CRC (CORRECT), w którym uczestniczyli głównie pacjenci rasy kaukaskiej (~80%), większą częstość występowania podwyższonej aktywności enzymów wątrobowych obserwowano wśród pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga w azjatyckim badaniu fazy III z udziałem pacjentów z CRC (CONCUR), w którym uczestniczyli głównie pacjenci z Azji Wschodniej (> 90%).

Tabela 4a: Nieprawidłowości wyników stężenia enzymów wątrobowych spowodowane leczeniem odnotowane w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy z udziałem pacjentów pochodzenia azjatyckiego z przerzutowym CRC (CONCUR)

Parametr laboratoryjny (w % badanych próbek)	Stivarga plus BSC [§] (N=136)			Placebo plus BSC [§] (N=68)		
	Wszystkie stopnie*	Stopień 3*	Stopień 4*	Wszystkie stopnie*	Stopień 3*	Stopień 4*
Zwiększone stężenie bilirubiny	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Zwiększona aktywność AST	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Zwiększona aktywność ALT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *Best Supportive Care*)

* wspólne kryteria terminologiczne dotyczące działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), wersja 4.0

Tabela 5: Nieprawidłowości wyników badań laboratoryjnych spowodowane leczeniem, zgłaszane w kontrolowanym placebo badaniu klinicznym III fazy (faza podwójnie ślepej próby) z udziałem pacjentów z GIST (GRID)

Parametr laboratoryjny, (w % badanych próbek)	Stivarga plus BSC [§] (N=132)			Placebo plus BSC [§] (N=66)		
	Wszystkie stopnie*	Stopień 3*	Stopień 4*	Wszystkie stopnie*	Stopień 3*	Stopień 4*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego						
Zmniejszone stężenie hemoglobiny	75,0	3,0	0	72,7	1,5	0
Zmniejszona liczba płytek krwi	12,9	0,8	0	1,5	0	1,5
Zmniejszona liczba neutrofilów	15,9	2,3	0	12,1	3,0	0
Zmniejszona liczba limfocytów	29,5	7,6	0	24,2	3,0	0
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania						
Zmniejszone stężenie wapnia	16,7	1,5	0	4,5	0	0
Zmniejszone stężenie potasu	20,5	3,0	0	3,0	0	0
Zmniejszone stężenie fosforanu	54,5	19,7	1,5	3,1	1,5	0

Parametr laboratoryjny, (w % badanych próbek)	Stivarga plus BSC [§] (N=132)			Placebo plus BSC [§] (N=66)		
	Wszystkie stopnie*	Stopień 3*	Stopień 4*	Wszystkie stopnie*	Stopień 3*	Stopień 4*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych						
Zwiększone stężenie bilirubiny	33,3	3,0	0,8	12,1	1,5	0
Zwiększona aktywność AST	58,3	3,0	0,8	47,0	3,0	0
Zwiększona aktywność ALT	39,4	3,8	0,8	39,4	1,5	0
Zaburzenia nerek i dróg moczowych						
Białkomocz	38,5	1,5	-	39,0	1,7	-
Badania diagnostyczne						
Zwiększony INR**	9,3	1,6	-	12,5	4,7	-
Zwiększona aktywność lipazy	14,4	0	0,8	4,6	0	0

[§] najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *Best Supportive Care*)

* wspólne kryteria terminologiczne dotyczące działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*), wersja 4.0

** międzynarodowy współczynnik znormalizowany (ang. *international normalized ratio*)

- nie oznaczono stopnia 4 według CTCAE, wersja 4.0

W dwóch kontrolowanych placebo badaniach fazy III badania aktywności hormonu stymulującego tarczycę (TSH) wykazały po rozpoczęciu leczenia >ULN u 26,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i u 15,1% pacjentów otrzymujących placebo. TSH po rozpoczęciu leczenia >4 razy ULN było zgłaszane u 6,9% pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i u 0,7% pacjentów otrzymujących placebo. Stężenie wolnej trójiodotyroniny (FT3) po rozpoczęciu leczenia poniżej dolnej granicy normy (<LLN) było zgłaszane u 25,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i u 20,9% pacjentów otrzymujących placebo. Stężenie wolnej tyroksyny (FT4) po rozpoczęciu leczenia <LLN było zgłaszane u 8,0% pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i u 6,6% pacjentów otrzymujących placebo. Łącznie u około 7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga rozwinęła się niedoczynność tarczycy, która wymagała hormonalnego leczenia zastępczego.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Największa dawka produktu leczniczego Stivarga oceniana klinicznie wynosiła 220 mg na dobę. Najczęściej obserwowanymi działaniami niepożądanymi po podaniu tej dawki były zmiany skórne, dysfonia, biegunka, zapalenie błon śluzowych, suchość w jamie ustnej, zmniejszenie apetytu, nadciśnienie tętnicze i zmęczenie.

Nie ma swoistego antidotum w przypadku przedawkowania produktu leczniczego Stivarga. W przypadku podejrzenia przedawkowania należy natychmiast przerwać stosowanie produktu leczniczego Stivarga, podjąć najlepsze leczenie podtrzymujące rozpoczęte przez personel medyczny i obserwować pacjenta do czasu stabilizacji stanu klinicznego.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe, inhibitory kinazy białkowej;
Kod ATC: L01XE21

Mechanizm działania i działanie farmakodynamiczne

Regorafenib jest doustnym lekiem przeciwnowotworowym, który silnie blokuje wiele kinaz białkowych, w tym kinazy biorące udział w angiogenezie nowotworowej (VEGFR1, -2, -3, TIE2) i onkogenezie (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) oraz należące do mikrośrodowiska nowotworu (PDGFR, FGFR). Regorafenib hamuje w szczególności zmutowaną kinazę KIT, istotny czynnik stymulujący onkogenezę w nowotworach podścieliskowych przewodu pokarmowego, blokując w ten sposób namnażanie komórek nowotworowych. W badaniach przedklinicznych regorafenib wykazał silną aktywność przeciwnowotworową w szerokim spektrum modeli nowotworów, w tym w modelach nowotworów jelita grubego i podścieliskowych nowotworów przewodu pokarmowego; aktywność ta obejmuje działanie przeciwangiogenne i przeciwproliferacyjne regorafenibu. Ponadto w warunkach *in vivo* regorafenib wykazał właściwości przeciwprzerzutowe. Główne metabolity u człowieka (M-2 i M-5) w modelach *in vitro* oraz *in vivo* odznaczały się podobną skutecznością jak sam regorafenib.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Przerzutowy rak jelita grubego (CRC)

Oceniono skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo produktu leczniczego Stivarga w międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (CORRECT) u pacjentów z przerzutowym rakiem jelita grubego z progresją choroby po niepowodzeniu standardowego leczenia.

Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Drugorzędowymi punktami końcowymi były przeżycie bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS), odsetek odpowiedzi obiektywnych oraz wskaźnik kontroli choroby.

Randomizowano w sumie 760 pacjentów w stosunku 2:1, spośród których jedna grupa otrzymywała 160 mg regorafenibu (4 tabletki produktu leczniczego Stivarga, z których każda zawierała 40 mg regorafenibu) doustnie raz na dobę (N=505) oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*, BSC), a druga grupa placebo (N=255) oraz BSC; czas trwania leczenia wynosił 3 tygodnie, po których następował 1 tydzień bez leczenia. Średnia dobową dawką otrzymanego regorafenibu wynosiła 147 mg.

Pacjenci kontynuowali leczenie do czasu progresji choroby lub wystąpienia toksyczności nie do zaakceptowania. Zaplanowaną wcześniej analizę okresową dotyczącą skuteczności przeprowadzono po wystąpieniu 432 zgonów. Badanie odśledzono po tym jak wymieniona planowana analiza okresowa dotycząca OS przekroczyła predefiniowaną granicę skuteczności.

Spośród 760 zrandomizowanych pacjentów, u których mediana wieku wynosiła 61 lat, 61% stanowili mężczyźni, 78% należało do rasy kaukaskiej, a wszyscy pacjenci wykazywali wyjściowy stan sprawności (ang. *performance status*, PS) 0 lub 1 wg ECOG. PS ≥ 2 był zgłaszany podczas leczenia produktem leczniczym Stivarga u 11,4% pacjentów. Mediana czasu trwania leczenia i dawki dobowej,

jak również wskaźnik modyfikacji dawki i zmniejszenia dawki były podobne do tych obserwowanych u pacjentów ze zgłoszonym PS ≥ 2 otrzymujących placebo (8,3%). Większość pacjentów z PS ≥ 2 przerwała leczenie z powodu progresji choroby. Punktem wyjściowym choroby była okrężnica (65%), odbytnica (29%) lub oba te narządy (6%). Mutację genu KRAS w chwili włączenia do badania stwierdzono u 57% pacjentów.

Większość pacjentów (52%) otrzymała uprzednio 3 lub mniej linii leczenia z powodu choroby przerzutowej. Leczenie to obejmowało chemioterapię opartą na fluoropirymidynie, leczenie anty-VEGF, a u pacjentów bez mutacji genu KRAS także leczenie anty-EGFR.

Dodanie produktu leczniczego Stivarga do BSC spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC, przy czym współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) wyniósł 0,774 ($p=0,005178$ stratyfikowany test log-rank), a mediana OS wyniosła 6,4 miesiąca w porównaniu z 5,0 miesiąca [95% CI 0,636; 0,942] (patrz Tabela 6 i Rysunek 1). PFS było istotnie dłuższe u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga plus BSC (współczynnik ryzyka: 0,494; $p<0,000001$; patrz Tabela 6). Odsetek odpowiedzi (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa) wyniósł odpowiednio 1% dla pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga i 0,4% dla pacjentów otrzymujących placebo ($p=0,188432$, jednostronna). Wskaźnik kontroli choroby (odpowiedź całkowita lub odpowiedź częściowa lub stabilizacja choroby) był znacząco większy u pacjentów leczonych produktem leczniczym Stivarga (41,0% w porównaniu z 14,9%, $p<0,000001$, jednostronna).

Tabela 6: Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu CORRECT

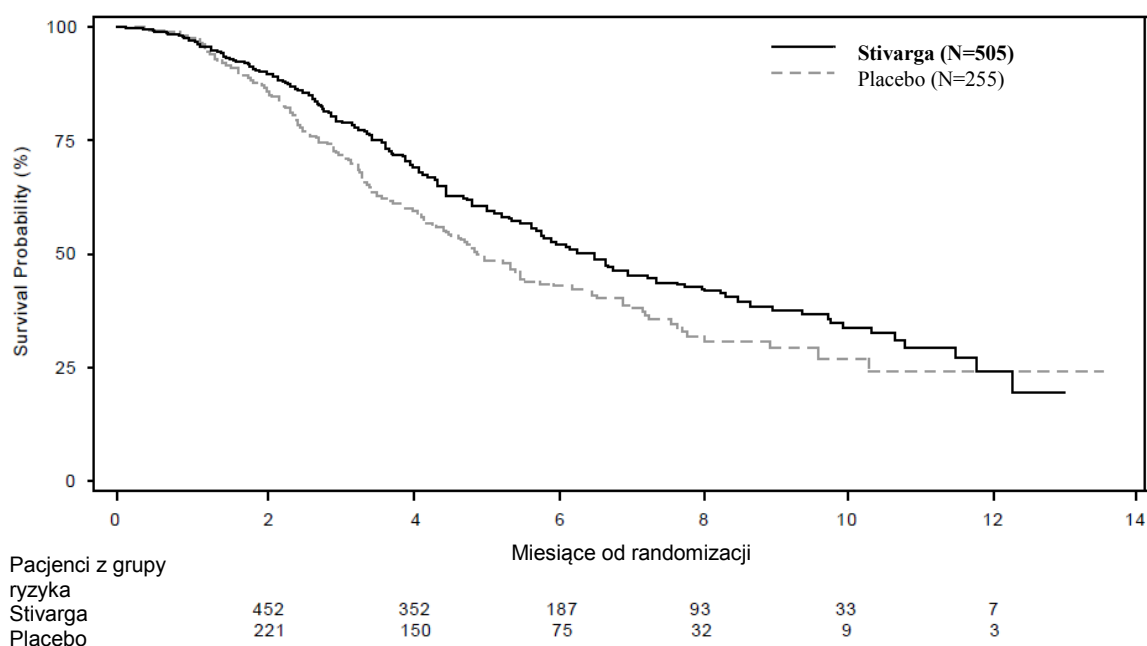
Parametr skuteczności	Współczynnik ryzyka* (95% CI)	Wartość p (jednostronna)	Mediana (95% CI)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=505)	Placebo plus BSC [§] (N=255)
Przeżycie całkowite	0,774 (0,636, 0,942)	0,005178	6,4 miesiąca (5,9, 7,3)	5,0 miesiąca (4,4, 5,8)
Czas przeżycia bez progresji**	0,494 (0,419, 0,582)	<0,000001	1,9 miesiąca (1,9, 2,1)	1,7 miesiąca (1,7, 1,7)

[§] najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *Best Supportive Care*)

* Współczynnik ryzyka < 1 faworyzuje produkt leczniczy Stivarga

** w oparciu o przeprowadzoną przez badacza ocenę odpowiedzi guza

Rysunek 1: Krzywa Kaplana-Meiera dotycząca przeżycia całkowitego



Analiza podgrup dotycząca przeżycia całkowitego wykazała przewagę leczenia regorafenibem nad stosowaniem placebo niezależnie od: wieku pacjentów (<65 i ≥65 r.ż.), płci, stanu sprawności ECOG, punktu wyjścia choroby nowotworowej, czasu od pierwszego rozpoznania nowotworu do rozpoznania choroby przerzutowej, rodzaju wcześniejszego leczenia przeciwnowotworowego, liczby linii wcześniejszego leczenia z powodu choroby przerzutowej oraz obecności mutacji KRAS lub jej braku.

Analiza podgrup według historycznego stanu mutacji KRAS pod względem przeżycia całkowitego wykazała przewagę leczenia regorafenibem nad stosowaniem placebo u pacjentów bez mutacji KRAS natomiast u pacjentów z obecnością tej mutacji zaobserwowano liczbowo mniejszą skuteczność; skuteczność pod względem PFS na korzyść leczenia regorafenibem obserwowano niezależnie od stanu mutacji KRAS. Współczynnik ryzyka (95% CI) dla przeżycia całkowitego wyniósł 0,653 (0,476 – 0,895) w grupie pacjentów bez guzów z mutacją KRAS i 0,867 (0,670 – 1,123) w grupie pacjentów z guzami z mutacją KRAS, bez dowodów na zróżnicowanie w skuteczności leczenia (test interakcji bez istotnego znaczenia). Współczynnik ryzyka (95% CI) dla przeżycia bez progresji wyniósł 0,475 (0,362 – 0,623) w grupie pacjentów z guzami bez mutacji KRAS oraz 0,525 (0,425 – 0,649) w grupie pacjentów z guzami z mutacją KRAS.

W drugim, międzynarodowym, wielośrodkowym, randomizowanym, kontrolowanym placebo badaniu III fazy z zastosowaniem podwójnie ślepej próby (CONCUR) oceniano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Stivarga u 204 uprzednio leczonych pacjentów pochodzenia azjatyckiego (> 90% z Azji Wschodniej) z przerzutowym rakiem jelita grubego u których doszło do progresji choroby po niepowodzeniu chemioterapii opartej na fluoropirymidynie. Tylko 59,5% pacjentów włączonych do badania CONCUR uprzednio otrzymywało leki anti-VEGF lub anti-EGFR. Pierwszorzędownym punktem końcowym było przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS). Dodanie produktu leczniczego Stivarga do BSC spowodowało znamienne dłuższy czas przeżycia w porównaniu z grupą otrzymującą placebo plus BSC, przy czym współczynnik ryzyka (ang. *hazard ratio*, HR) wyniósł 0,550 ($p = 0,000159$ stratyfikowany test log-rank), a mediana OS wyniosła 8,8 miesiąca w porównaniu z 6,3 miesiąca [95% CI 0,395; 0,765]. PFS było istotnie dłuższe u pacjentów otrzymujących produkt leczniczy Stivarga plus BSC (współczynnik ryzyka: 0,311;

$p < 0,000001$) mediana PFS wynosiła 3,2 miesiąca dla produktu leczniczego Stivarga w porównaniu z 1,7 miesiąca dla placebo. Profil bezpieczeństwa produktu leczniczego Stivarga plus BSC w badaniu CONCUR był spójny z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w badaniu CORRECT.

Nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST)

Skuteczność kliniczną i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Stivarga oceniano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, randomizowanym, przeprowadzanym z zastosowaniem podwójnie ślepej próby, kontrolowanym placebo badaniu fazy III (GRID) z udziałem pacjentów z nowotworami podścieliskowymi przewodu pokarmowego (GIST), uprzednio leczonych 2 inhibitorami kinazy tyrozynowej (imatynib i sunitynib).

Analizę pierwszorzędkowego punktu końcowego skuteczności - przeżycie bez progresji (ang. *progression-free survival*, PFS) - przeprowadzono po 144 zdarzeniach PFS (ocena centralna zaślepią). Oceniano również drugorzędowe punkty końcowe, w tym czas do progresji (ang. *time to progression*, TTP) i przeżycie całkowite (ang. *overall survival*, OS) (analiza okresowa).

Zrandomizowano w sumie 199 pacjentów w stosunku 2:1, spośród których jedna grupa otrzymywała 160 mg regorafenibu oraz najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *best supportive care*, BSC; $n=133$) doustnie raz na dobę, a druga grupa placebo oraz BSC ($n=66$); czas podawania leku wynosił 3 tygodnie, po których następował 1 tydzień bez leczenia. Średnia dobową dawką otrzymanego regorafenibu wynosiła 140 mg.

Pacjenci kontynuowali leczenie do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pacjentom otrzymującym placebo, u których wystąpiła progresja choroby, zaoferowano otwarte leczenie regorafenibem (opcja *cross-over*). Pacjentom otrzymującym regorafenib, u których wystąpiła progresja choroby i dla których według opinii badacza leczenie regorafenibem zapewniało korzyści kliniczne, zaoferowano możliwość kontynuowania otwartego leczenia regorafenibem.

Spółród 199 randomizowanych pacjentów, u których średnia wieku wynosiła 58 lat, 64% stanowili mężczyźni, 68% należało do rasy kaukaskiej, a wszyscy pacjenci wykazywali wyjściowy stan sprawności (ang. *performance status*, PS) 0 lub 1 wg ECOG. Mediana całkowitego czasu od ostatniej progresji lub nawrotu do randomizacji wynosiła 6 tygodni.

Regorafenib oraz BSC prowadziły do znamienne lepszego PFS w porównaniu z grupą otrzymującą placebo oraz BSC, przy czym współczynnik ryzyka wynosił 0,268 [95% CI 0,185; 0,388], a mediana PFS wyniosła 4,8 miesiąca w porównaniu z 0,9 miesiąca ($p < 0,000001$). Względne ryzyko progresji choroby lub zgonu było zmniejszone o około 73,2% u pacjentów leczonych regorafenibem w porównaniu z pacjentami leczonymi placebo (patrz Tabela 7, Rysunek 2). Zwiększenie PFS było spójne niezależnie od wieku, płci, obszaru geograficznego, wcześniejszych metod leczenia, stanu sprawności wg ECOG.

TTP było znamienne dłuższe u pacjentów otrzymujących regorafenib oraz BSC niż u pacjentów otrzymujących placebo oraz BSC, przy czym współczynnik ryzyka wynosił 0,248 [95% CI 0,170; 0,364], a mediana TTP wyniosła 5,4 miesiąca w porównaniu z 0,9 miesiąca ($p < 0,000001$) (patrz Tabela 7).

HR analizy OS wynosił 0,772 [95% CI, 0,423; 1,408; $p = 0,199$; mediana OS nie była osiągnięta w żadnej grupie) 85% pacjentów, początkowo przydzielonych losowo do grupy otrzymującej placebo po progresji otrzymało leczenie regorafenibem (patrz Tabela 7, Rysunek 3).

Tabela 7: Wyniki skuteczności uzyskane w badaniu GRID

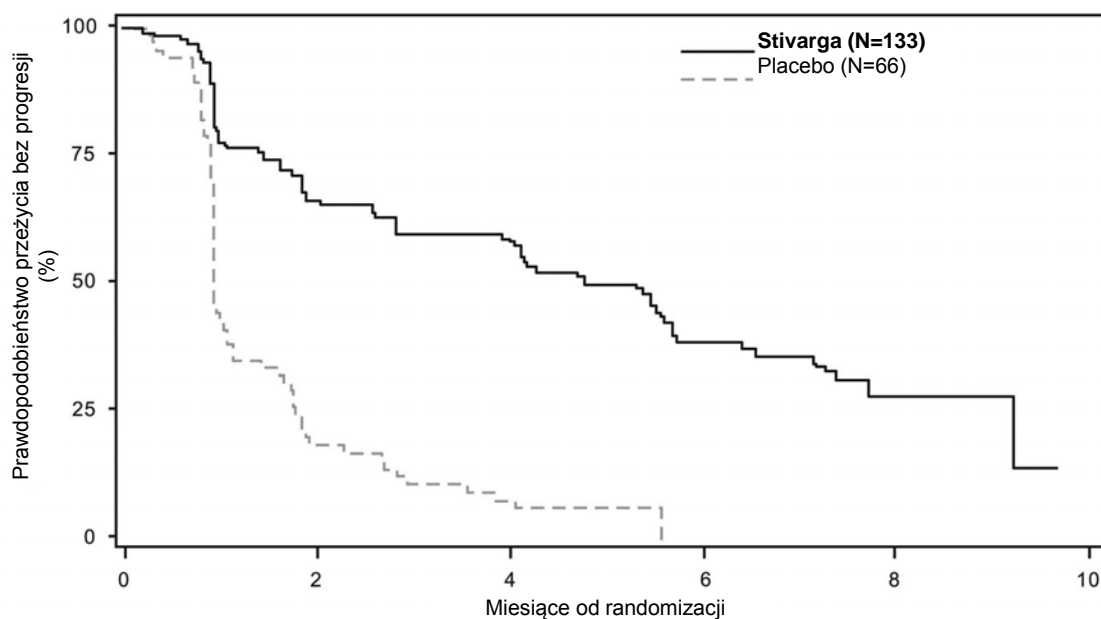
Parametr skuteczności	Współczynnik ryzyka* (95% CI)	Wartość p (jednostronna)	Mediana (95% CI)	
			Stivarga plus BSC [§] (n=133)	Placebo plus BSC [§] (n=66)
Czas przeżycia bez progresji	0,268 (0,185; 0,388)	<0,000001	4,8 miesiąca (4,0; 5,7)	0,9 miesiąca (0,9; 1,1)
Czas do progresji	0,248 (0,170; 0,364)	<0,000001	5,4 miesiąca (4,1; 5,7)	0,9 miesiąca (0,9; 1,1)
Przeżycie całkowite	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NR**	NR**

[§] najlepsze leczenie podtrzymujące (ang. *Best Supportive Care*)

* Współczynnik ryzyka < 1 faworyzuje produkt leczniczy Stivarga

** NR: nie osiągnięto

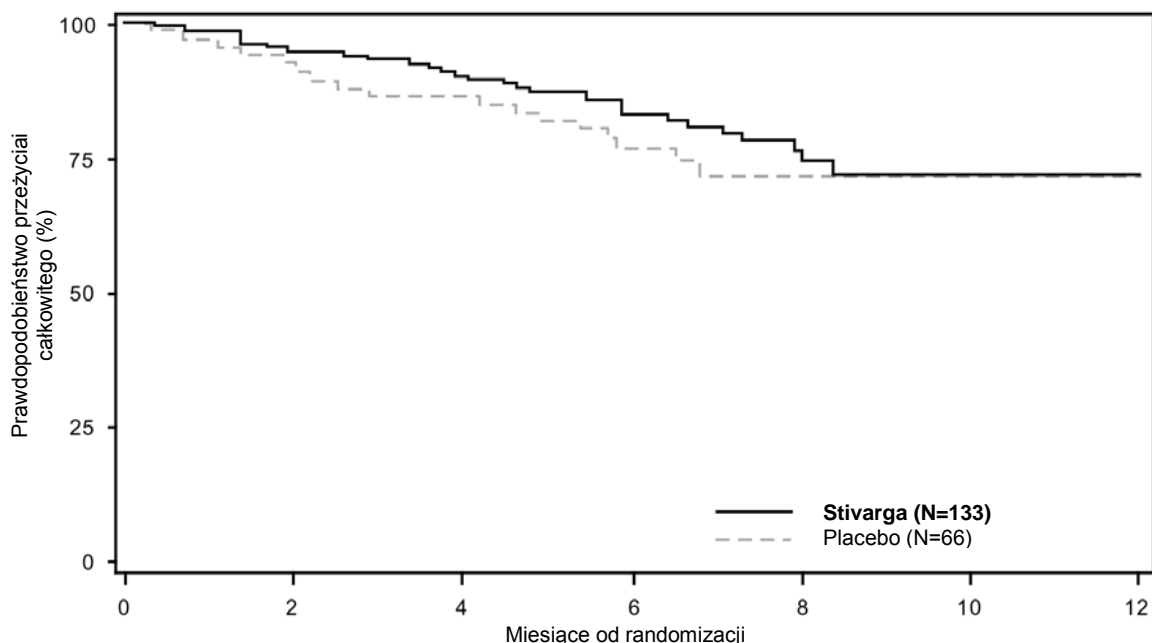
Rysunek 2: Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia bez progresji



Pacjenci z grupy ryzyka

Stivarga	82	72	27	9
Placebo	12	5	0	0

Rysunek 3: Krzywe Kaplana-Meiera dotyczące przeżycia całkowitego



Pacjenci z grupy ryzyka

Stivarga	126	119	94	39	10	1
Placebo	61	57	41	16	3	1

Ponadto 56 pacjentów otrzymujących placebo oraz BSC otrzymało otwarte leczenie produktem leczniczym Stivarga po *cross-over* po progresji choroby i łącznie 41 pacjentów otrzymujących produkt Stivarga oraz BSC kontynuowało leczenie produktem Stivarga po progresji choroby. Mediana drugorzędowego PFS (zmierzona według oceny badacza) wynosiła odpowiednio 5,0 i 4,5 miesiąca.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Stivarga we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu gruczolakoraka okrężnicy i odbytnicy (patrz punkt 4.2 *Dzieci i młodzież*).

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączenia wyników badań produktu leczniczego Stivarga w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu złośliwych guzów litych (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Regorafenib osiąga średnie szczytowe stężenie w osoczu wynoszące około 2,5 mg/l około 3 do 4 godzin po podaniu doustnym pojedynczej dawki 160 mg w postaci 4 tabletek, z których każda zawiera 40 mg. Po podaniu pojedynczych dawek 60 mg lub 100 mg średnia względna biodostępność tabletek w porównaniu do roztworu doustnego wynosi odpowiednio 69% i 83%.

Stężenie regorafenibu i jego głównych, farmakologicznie czynnych metabolitów (M-2 i M-5) było największe po podaniu po (lekkim) śniadaniu o małej zawartości tłuszczu w porównaniu do śniadania o dużej zawartości tłuszczu lub do stanu na czczo. Ekspozycja na regorafenib była zwiększona o 48% po podaniu śniadania o dużej zawartości tłuszczu i o 36% po podaniu po śniadaniu o małej zawartości tłuszczu w porównaniu do stanu na czczo. Ekspozycja na metabolity M-2 (N-tlenek) i M-5 (N-tlenek i N-demetylo) jest większa w przypadku podawania regorafenibu ze śniadaniem o małej zawartości

tłuszczu w porównaniu do stanu na czczo i mniejsza w przypadku podawania ze śniadaniem o dużej zawartości tłuszczu w porównaniu ze stanem na czczo.

Dystrybucja

Profile czasowe stężenia regorafenibu w osoczu jak również głównych krążących metabolitów wykazały podczas 24-godzinnego okresu między dawkami kilka szczytów, które przypisuje się krążeniu jelitowo-wątrobowemu. Stopień wiązania regorafenibu *in vitro* z białkami osocza ludzkiego jest wysoki (99,5%). Stopień wiązania M-2 i M-5 *in vitro* z białkami jest wyższy (odpowiednio 99,8% i 99,95%) niż w przypadku regorafenibu. Metabolity M-2 i M-5 są słabymi substratami glikoproteiny P. Metabolit M-5 jest słabym substratem BCRP.

Metabolizm

Regorafenib ulega metabolizmowi głównie w wątrobie poprzez metabolizm oksydacyjny za pośrednictwem CYP3A4, jak również glukuronidacji zachodzącej za pośrednictwem UGT1A9. W osoczu zidentyfikowano dwa główne i sześć drugorzędnych metabolitów regorafenibu. Główne metabolity regorafenibu krążące w ludzkim osoczu to M-2 (N-tlenek) i M-5 (N-tlenek i N-demetylo), które są farmakologicznie aktywne i mają podobne stężenie jak regorafenib w stanie stacjonarnym. M-2 ulega dalszej metabolizacji poprzez metabolizm oksydacyjny za pośrednictwem CYP3A4, jak również glukuronidacji zachodzącej za pośrednictwem UGT1A9.

Stężenie metabolitów może być zmniejszone lub mogą one ulec hydrolizie w przewodzie pokarmowym przez florę bakteryjną, co umożliwia wchłanianie zwrotne niesprężonej substancji czynnej i jej metabolitów (krążenie jelitowo-wątrobowe).

Eliminacja

Po podaniu doustnym średni okres półtrwania regorafenibu i jego metabolitu M-2 w osoczu waha się w zależności od wyników różnych badań od 20 do 30 godzin. Średni okres półtrwania metabolitu M-5 wynosi około 60 godzin (zakres od 40 do 100 godzin).

Około 90% radioaktywnej dawki odzyskano w ciągu 12 dni po podaniu, z czego około 71% dawki było wydalone z kałem (47% substancji wyjściowej, 24% w postaci metabolitów), a około 19% dawki było wydalone z moczem w postaci glukuronidów. Wydalanie glukuronidów z moczem zmniejszyło się poniżej 10% w stanie stacjonarnym. Związek macierzysty znaleziony w kale mógł pochodzić z rozkładu glukuronidów w jelitach lub redukcji metabolitu M-2 (N-tlenek), a także stanowić niewchłonięty regorafenib.

Metabolit M-5 może ulec redukcji do M-4 w przewodzie pokarmowym przez florę bakteryjną, co umożliwia wchłanianie zwrotne M-4 (krążenie jelitowo-wątrobowe). Metabolit M-5 jest ostatecznie wydalany poprzez M-4 jako M-6 (kwas karboksylowy) z kałem.

Linijowość lub nieliniowość

Ekspozycja ogólnoustrojowa na regorafenib w stanie stacjonarnym zwiększa się proporcjonalnie przy dawce do 60 mg i mniej niż proporcjonalnie przy dawkach większych niż 60 mg. Kumulacja regorafenibu w stanie stacjonarnym skutkuje w około 2-krotnym zwiększeniu stężenia w osoczu, co jest spójne z okresem półtrwania i częstotliwością dawkowania. W stanie stacjonarnym regorafenib po doustnym podaniu w dawce 160 mg osiąga średnie szczytowe stężenie w osoczu wynoszące około 3,9 mg/l (8,1 mikromola), a stosunek średniego stężenia maksymalnego do minimalnego w osoczu wynosi mniej niż 2.

Obydwa metabolity, M-2 i M-5, wykazują kumulację nieliniową, co może być spowodowane przez krążenie jelitowo-wątrobowe lub nasycenie szlaku UGT1A9. Podczas gdy stężenia metabolitów M-2 i M-5 w osoczu po podaniu pojedynczej dawki regorafenibu są znacznie niższe niż stężenie związku macierzystego, stężenia M-2 i M-5 w osoczu w stanie stacjonarnym są porównywalne do stężenia regorafenibu.

Zaburzenia czynności wątroby

Ekspozycja na regorafenib i jego metabolity M-2 i M-5 jest porównywalna u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby (w stopniu A wg klasyfikacji Child-Pugh) i u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (w stopniu B wg klasyfikacji Child-Pugh) wskazują na podobną ekspozycję w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby po pojedynczej dawce 100 mg regorafenibu. Brak danych dotyczących pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby w stopniu C wg klasyfikacji Child-Pugh (ciężkie zaburzenia). Regorafenib jest metabolizowany głównie przez wątrobę i ekspozycja na lek może być zwiększona w tej populacji pacjentów.

Zaburzenia czynności nerek

Dostępne dane kliniczne i modelowanie farmakokinetyczne w oparciu o fizjologię wskazują na podobną ekspozycję na regorafenib i jego metabolity M-2 i M-5 w stanie stacjonarnym u pacjentów z łagodnymi i umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek.

Farmakokinetyki regorafenibu nie badano u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek. Jednak modelowanie farmakokinetyczne w oparciu o fizjologię nie przewiduje istotnych zmian w ekspozycji na lek u tych pacjentów.

Osoby w podeszłym wieku

Wiek nie miał wpływu na farmakokinetykę regorafenibu u osób w badanym przedziale wiekowym (29 – 85 lat).

Płeć

Płeć nie ma wpływu na farmakokinetykę regorafenibu.

Różnice etniczne

Ekspozycja na regorafenib u różnych populacji azjatyckich (Chińczyków, Japończyków, Koreańczyków) ma ten sam zakres, który stwierdzono u rasy kaukaskiej.

Elektrofizjologia serca/wydłużenie odcinka QT

W badaniu dedykowanym obserwacji odcinka QT u mężczyzn i kobiet chorych na raka nie zaobserwowano efektów wydłużających odcinek QTc po podaniu 160 mg regorafenibu w stanie stacjonarnym.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność ogólnoustrojowa

Po wielokrotnym podaniu myszom, szczurom i psom obserwowano działania niepożądane dotyczące wielu narządów, głównie nerek, wątroby, przewodu pokarmowego, tarczycy, układu limfocytotwórczego i krwiotwórczego, układu wewnątrzwydzielniczego, układu rozrodczego i skóry. W 26-tygodniowym badaniu toksyczności po podaniu dawek wielokrotnych u szczurów obserwowano nieznacznie zwiększoną częstość występowania zgrubienia zastawek przedsionkowo-komorowych. Może to wynikać z przyspieszenia procesu fizjologicznego związanego z wiekiem. Działania takie występowały w przypadku ogólnoustrojowej ekspozycji w zakresie lub poniżej zakresu przewidywanej ekspozycji u człowieka (na podstawie porównania AUC). Zmiany dotyczące zębów i kości i działania niepożądane ze strony układu rozrodczego były bardziej wyraźne u młodych i rosnących zwierząt, oraz u dorastających szczurów i wskazują na potencjalne zagrożenie dla dzieci i młodzieży.

Toksyczność dla reprodukcji i rozwoju

Nie przeprowadzono szczegółowych badań dotyczących płodności. Należy jednak wziąć pod uwagę możliwość, że regorafenib wpłynie niekorzystnie na reprodukcję męską i żeńską, co przypuszcza się

na podstawie zmian morfologicznych w jądrach, jajnikach i macicy, obserwowanych po podaniu wielokrotnym u szczurów i psów w przypadku ekspozycji poniżej zakresu przewidywanej ekspozycji u człowieka (na podstawie porównania AUC). Obserwowane zmiany były tylko częściowo odwracalne.

Wpływ regorafenibu na rozwój wewnątrzmaciczny wykazano u królików w przypadku ekspozycji poniżej zakresu przewidywanej ekspozycji u człowieka (na podstawie porównania AUC). Najważniejsze ustalenia dotyczą wad układu moczowego, serca i dużych naczyń oraz szkieletu.

Genotoksyczność i rakotwórczość

Nic nie wskazywało na potencjał genotoksyczny regorafenibu badanego w standardowych testach *in vitro* oraz *in vivo* na myszach.

Nie przeprowadzono badań nad możliwym działaniem rakotwórczym regorafenibu.

Ocena ryzyka dla środowiska

Badania oceniające ryzyko dla środowiska wykazały, że regorafenib może trwale pozostawać, akumulować się w organizmach i być toksycznym dla środowiska naturalnego oraz może stanowić zagrożenie dla wód powierzchniowych i osadów (patrz punkt 6.6).

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki

Celuloza mikrokrystaliczna
Kroskarmeloza sodowa
Magnezu stearynian
Powidon (K-25)
Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka

Żelaza tlenek czerwony (E172)
Żelaza tlenek żółty (E172)
Lecytyna (sojowa)
Makrogol 3350
Alkohol poliwinylowy, częściowo hydrolizowany
Talk
Tytanu dwutlenek (E171)

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

Po otwarciu butelki, wykazano stabilność produktu leczniczego przez 7 tygodni. Następnie produkt leczniczy należy usunąć.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.
Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą wraz z kapsułką zawierającą środek osuszający.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Biała, nieprzezroczysta butelka HDPE, zamknięta zakrętką z PP/PP (polipropylen) z wkładką uszczelniającą i środkiem osuszającym w postaci sita molekularnego.

Każda butelka zawiera 28 tabletek powlekanych.

Wielkości opakowań

Opakowanie zawierające 28 tabletek powlekanych.
Opakowanie zawierające 84 (3 butelki po 28) tabletki powlekane.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ten produkt może stanowić zagrożenie dla środowiska naturalnego (patrz punkt 5.3).
Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 26 sierpnia 2013

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy(ów) odpowiedzialnego(ych) za zwolnienie serii

Bayer Pharma AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germany

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- Plan Zarządzania Ryzykiem (ang. *Risk Management Plan, RMP*)

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Ponadto uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka

- **Zobowiązania do wypełnienia po wprowadzeniu do obrotu**

Podmiot odpowiedzialny wykona, zgodnie z określonym harmonogramem, następujące czynności:

<i>Opis</i>	<i>Termin</i>
Złoży wstępnie określone, rozpoznawcze genetyczne (w tym NRAS, KRAS, BRAF i PIK3CA) i niegenetyczne (ANG-2, IL-6, IL-8, P1GF, VEGFR-1, TIE1, VEGF-A, VEGF-C, VEGF-D, VEGF-A-121, BMP-7, VWF, M-CSF, SDF-1) stosowne analizy biomarkerów z badania 15983 (randomizowane, podwójnie ślepe, kontrolowane placebo, III fazy adjuwantu regorafenibu versus placebo u pacjentów z IV stopniem raka jelita grubego po wyleczeniu przerzutów do wątroby). Analiza biomarkera genetycznego i niegenetycznego powinna być wdrożona jako obowiązkowa dla wszystkich włączonych pacjentów.	31.12.2020

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO ZEWNĘTRZNE

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Stivarga 40 mg tabletki powlekane
Regorafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletki powlekana zawiera 40 mg regorafenibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sód i lecytynę (pochodzącą z soi), inne informacje, patrz ulotka.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych
[84 (3 x 28) tabletki powlekane]

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podawanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą. Przechowywać środek osuszający w butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE’A**

stivarga 40 mg

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH

ETYKIETA

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Stivarga 40 mg tabletki powlekane
Regorafenib

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda tabletką powlekana zawiera 40 mg regorafenibu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Zawiera sól i lecytynę (pochodzącą z soi).

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

28 tabletek powlekanych

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Podawanie doustne
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią. Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą. Przechowywać środek osuszający w butelce.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

13. NUMER SERII

Lot

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

15. INSTRUKCJA UŻYCIA

16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika

Stivarga 40 mg, tabletki powlekane Regorafenib

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie możliwe objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Stivarga i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stivarga
3. Jak przyjmować lek Stivarga
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Stivarga
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Stivarga i w jakim celu się go stosuje

Stivarga zawiera substancję czynną regorafenib. Jest lekiem stosowanym w leczeniu raka dzięki spowalnianiu wzrostu i rozprzestrzeniania się komórek rakowych oraz odcinaniu dopływu krwi, która umożliwia wzrost komórek rakowych.

Lek Stivarga stosuje się w leczeniu:

- raka okrężnicy lub odbytnicy, który rozprzestrzenił się na inne części ciała u dorosłych pacjentów, u których przeprowadzono inne leczenie lub których nie można leczyć innymi lekami (chemioterapią z zastosowaniem fluoropirymidyny, lekiem anty-VEGF oraz lekiem anty-EGFR);
- nowotworów podścieliskowych przewodu pokarmowego (GIST), rodzaju raka żołądka i jelit, który rozprzestrzenił się na inne części ciała lub nie może być operowany, u dorosłych pacjentów, którzy byli uprzednio leczeni innymi lekami przeciwnowotworowymi (imatynib i sunitynib).

W przypadku pytań dotyczących sposobu działania leku Stivarga, lub powodu przepisania tego leku, należy zwrócić się do lekarza.

2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Stivarga

Kiedy nie przyjmować leku Stivarga:

- jeśli pacjent ma uczulenie na regorafenib lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Stivarga należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Kiedy zachować szczególną ostrożność stosując lek Stivarga

- **jeśli pacjent ma jakiegokolwiek zaburzenia czynności wątroby**, w tym zespół Gilberta z takimi objawami jak: żółtawe zabarwienie skóry i białek oczu, ciemny mocz, splątanie i (lub) dezorientacja. Stosowanie leku Stivarga może zwiększyć ryzyko występowania zaburzeń czynności wątroby. Przed i w trakcie leczenia lekiem Stivarga lekarz będzie przeprowadzał badania krwi w celu sprawdzenia czynności wątroby. Jeśli u pacjenta występuje ciężkie zaburzenie czynności wątroby, nie powinien być leczony lekiem Stivarga, ponieważ nie ma danych dotyczących stosowania leku Stivarga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby;
- **jeśli u pacjenta występowały lub występują jakiegokolwiek krwawienia** i jeśli pacjent przyjmuje warfarynę, fenpropumon lub inny lek, który rozrzedza krew, aby zapobiec tworzeniu się zakrzepów krwi. Stosowanie leku Stivarga może zwiększyć ryzyko krwawień. Przed rozpoczęciem podawania leku Stivarga lekarz może zdecydować o wykonaniu badań krwi. Stivarga może spowodować poważne krwawienia z przewodu pokarmowego, np. z żołądka, gardła, odbytnicy lub jelita, a także z płuc, nerek, jamy ustnej, pochwy i (lub) mózgu. Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią następujące objawy: oddawanie stolców z krwią lub oddawanie czarnych stolców, oddawanie moczu z krwią, ból brzucha, kaszel / wymioty krwią;
- **jeśli występuje ból w klatce piersiowej lub jakiegokolwiek zaburzenia czynności serca.** Przed rozpoczęciem podawania leku Stivarga i podczas leczenia lekarz sprawdzi, jak dobrze pracuje serce pacjenta. Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią następujące objawy: dyskomfort lub ból w klatce piersiowej, który może rozprzestrzeniać się poza klatką piersiową do barków, ramion, pleców, szyi, zębów, szczęk lub żołądka - ten dyskomfort/ból może pojawiać się i znikać; duszności; nagłe pocenie się z uczuciem zimnej, wilgotnej skóry, zawroty głowy lub uczucie omdlenia, ponieważ mogą to być objawy zawału serca lub zmniejszonego dopływu krwi do serca;
- **jeśli wystąpią silne i uporczywe bóle głowy, zaburzenia wzroku, drgawki lub zmiany stanu psychicznego** (takie jak splątanie, utrata pamięci lub utrata orientacji), należy niezwłocznie skontaktować się z lekarzem;
- **jeśli wystąpią ciężkie zaburzenia żołądka i jelit** (perforacja i przetoka przewodu pokarmowego), lekarz powinien zdecydować o przerwaniu leczenia lekiem Stivarga. Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią następujące objawy: ciężki lub nieustępujący ból brzucha, wymiotowanie krwią, czerwony lub czarny stolec;
- **jeśli pacjent ma wysokie ciśnienie krwi.** Stivarga może zwiększyć ciśnienie krwi. Lekarz będzie kontrolował ciśnienie krwi przed i w trakcie leczenia i może podać lek stosowany w leczeniu nadciśnienia tętniczego;

- **jeśli u pacjenta niedawno przeprowadzono lub będzie przeprowadzany zabieg chirurgiczny.** Stivarga może mieć niekorzystny wpływ na gojenie się ran, dlatego może być konieczna przerwa w przyjmowaniu tego leku aż do zagojenia się ran.
- **jeśli wystąpią zaburzenia skóry.** Stivarga może spowodować zaczerwienienie, ból, obrzęk lub pęcherze na dłoniach i podeszwach stóp. W przypadku zauważenia jakichkolwiek zmian należy skontaktować się z lekarzem. W celu leczenia objawów lekarz może zalecić stosowanie kremów i (lub) wkładek do butów, oraz rękawiczek. Jeśli wystąpi to działanie niepożądane, lekarz może zmienić dawkę lub przerwać leczenie aż do poprawy stanu pacjenta.

Jeśli którykolwiek z wyżej wymienionych stanów dotyczy pacjenta, powinien on powiedzieć o tym lekarzowi przed przyjęciem leku Stivarga. Może być konieczne leczenie tych stanów i mogą być przeprowadzone dodatkowe badania (patrz również punkt 4 „Możliwe działania niepożądane”).

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu leczniczego Stivarga u dzieci i młodzieży w raku okrężnicy lub odbytnicy, który rozprzestrzenił się na inne części ciała, nie jest właściwe.

Nie określono bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Stivarga u dzieci i młodzieży we wskazaniu nowotwory podścieliskowe przewodu pokarmowego (GIST). Nie ma dostępnych danych.

Lek Stivarga a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, również tych, które wydawane są bez recepty, lub nawet o takich środkach jak witaminy, suplementy diety lub leki ziołowe. Niektóre leki mogą wpływać na sposób działania leku Stivarga, lub Stivarga może wpływać na działanie innych leków i powodować poważne działania niepożądane. W szczególności należy powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjent przyjmuje którykolwiek z leków na poniższej liście lub inne leki:

- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń grzybiczych (np. ketokonazol, itraconazol, pozakonazol i worykonazol);
- niektóre leki stosowane w leczeniu bólu (np. kwas mefenamowy, diflunizal i kwas niflumowy);
- niektóre leki stosowane w leczeniu zakażeń bakteryjnych (np. ryfampicyna, klarytromycyna, telitromycyna);
- leki zwykle stosowane w leczeniu padaczki (drgawek) (np. fenytoina, karbamazepina lub fenobarbital);
- metotreksat, lek zwykle stosowany w leczeniu raka;
- rozuwastatyna, fluwastatyna, atorwastatyna, leki zazwyczaj stosowane w leczeniu dużego stężenia cholesterolu;
- warfaryna lub fenprokumon, leki zwykle stosowane do rozrzedzenia krwi;
- ziele dziurawca (lek dostępny bez recepty), ziołowy lek stosowany w leczeniu depresji.

Przed zastosowaniem każdego leku należy poradzić się lekarza lub farmaceuty.

Stosowanie leku Stivarga z jedzeniem i piciem

Należy unikać picia soku grejpfrutowego podczas przyjmowania leku Stivarga. Może on wpływać na działanie leku Stivarga.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Należy powiadomić lekarza, jeśli pacjentka jest w ciąży, jeśli podejrzewa, że jest w ciąży, lub planuje ciążę, ponieważ leku Stivarga nie należy stosować w okresie ciąży, chyba że jest to bezwzględnie konieczne. Lekarz omówi z pacjentką możliwe ryzyka przyjmowania leku Stivarga w czasie ciąży.

Należy unikać zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Stivarga, ponieważ lek ten może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.

Kobiety w wieku rozrodczym i mężczyźni powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia i przez co najmniej osiem tygodni po zakończeniu leczenia.

Nie wolno karmić piersią podczas leczenia lekiem Stivarga, ponieważ lek ten może wpływać niekorzystnie na wzrost i rozwój dziecka. **Pacjentka powinna powiadomić lekarza, jeśli karmi piersią lub planuje karmienie piersią.**

Stivarga może zmniejszyć płodność zarówno u mężczyzn jak i u kobiet. Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Stivarga należy zwrócić się do lekarza o poradę.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie wiadomo, czy lek Stivarga wpływa na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać narzędzi lub maszyn, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z leczeniem, które mają wpływ na zdolność koncentracji i reakcji.

Ważne informacje o niektórych składnikach leku Stivarga

Lek zawiera 2,427 mmol (lub 55,8 mg) **sodu** na dawkę dobową (4 tabletki), należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

Lek zawiera 1,68 mg **lecytyny** (sojowej) na dawkę dobową (4 tabletki).

3. Jak przyjmować lek Stivarga

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

Zalecana dawka dobową u dorosłych wynosi 4 tabletki leku Stivarga 40 mg (160 mg regorafenibu). Lekarz może zmienić dawkę leku. Pacjent powinien przyjmować taką dawkę leku Stivarga, jaką lekarz mu przepisał.

Lekarz zazwyczaj zaleci przyjmowanie leku Stivarga przez 3 tygodnie, po których następuje 1 tydzień bez przyjmowania leku. Stanowi to 1 cykl leczenia.

Lek Stivarga należy przyjmować każdego dnia o tej samej porze po lekkim posiłku (o małej zawartości tłuszczu). Tabletkę należy połykać w całości, popijając wodą, po lekkim posiłku zawierającym mniej niż 30% tłuszczu. Przykładowy lekki (niskotłuszczowy) posiłek może zawierać 1 porcję płatków (około 30 g), 1 szklankę odtłuszczonego mleka, 1 grzankę z dżemem, 1 szklankę soku jabłkowego i 1 filiżankę kawy lub herbaty (520 kalorii, 2 g tłuszczu). Nie należy przyjmować leku Stivarga razem z sokiem grejpfrutowym (patrz również punkt " Stosowanie leku Stivarga z jedzeniem i piciem").

W przypadku wystąpienia wymiotów po podaniu regorafenibu nie należy przyjmować dodatkowych tabletek i należy powiadomić lekarza.

W razie konieczności lekarz może zmniejszyć dawkę leku lub zdecydować o wstrzymaniu lub trwałym zaprzestaniu leczenia. Zazwyczaj należy kontynuować przyjmowanie leku Stivarga tak długo, jak długo pacjent odnosi korzyści z leczenia i nie występują nieakceptowalne działania niepożądane.

W przypadku łagodnych zaburzeń czynności wątroby nie ma konieczności dostosowania dawki. W przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności wątroby podczas stosowania leku

Stivarga lekarz będzie dokładnie obserwować pacjenta. Jeśli u pacjenta występują ciężkie zaburzenia czynności wątroby, pacjent nie powinien być leczony lekiem Stivarga, ponieważ nie ma danych dotyczących stosowania leku Stivarga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby.

W przypadku łagodnych lub umiarkowanych zaburzeń czynności nerek nie ma konieczności dostosowania dawki. Nie ma dostępnych danych dotyczących stosowania leku Stivarga u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek.

Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Stivarga

Należy niezwłocznie powiadomić lekarza, jeśli pacjent przyjął większą niż zalecana dawkę leku. Pacjent może wymagać pomocy medycznej, a lekarz może zdecydować o zaprzestaniu przyjmowania leku Stivarga.

Przyjęcie zbyt dużej dawki leku Stivarga może prowadzić do większego prawdopodobieństwa wystąpienia niektórych działań niepożądanych lub większego ich nasilenia; w ich skład wchodzi szczególnie:

- reakcje skórne (wysypka, pęcherze, zaczerwienienie, ból, obrzęk, swędzenie lub złuszczenie skóry);
- zmiany głosu lub chrypka (*dysfonia*);
- częste wypróżnienia lub luźny stolec (*biegunka*);
- owrzodzenia jamy ustnej (*zapalenie błon śluzowych*);
- suchość w ustach;
- zmniejszenie apetytu;
- wysokie ciśnienie krwi (*nadciśnienie*);
- nadmierne zmęczenie.

Pominięcie przyjęcia leku Stivarga

W przypadku pominięcia dawki pacjent powinien ją przyjąć w tym samym dniu, jak tylko sobie o tym przypomni. Nie należy przyjmować dwóch dawek leku Stivarga w tym samym dniu w celu uzupełnienia pominiętej dawki z poprzedniego dnia. Należy powiedzieć lekarzowi o każdej pominiętej dawce.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Lek ten może również wpływać na wyniki niektórych badań krwi.

Najpoważniejsze działania niepożądane, które miały również skutek śmiertelny, to:

- ciężkie zaburzenia czynności wątroby, krwawienia i perforacja przewodu pokarmowego.

Pacjent powinien **niezwłocznie powiadomić lekarza**, jeśli wystąpi u niego którykolwiek z poniższych objawów:

Zaburzenia czynności wątroby:

Leczenie lekiem Stivarga może prowadzić do zwiększenia ryzyka wystąpienia poważnych zaburzeń czynności wątroby. Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią następujące objawy:

- żółtawe zabarwienie skóry i białek oczu
- ciemny mocz
- splątanie i (lub) dezorientacja

Mogą to być objawy ciężkiego uszkodzenia wątroby.

Krwawienie:

Stivarga może spowodować poważne krwawienia w układzie pokarmowym, np. z żołądka, gardła, odbytnicy lub jelita, a także z płuc, nerek, jamy ustnej, pochwy i (lub) mózgu. Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią następujące objawy:

- oddawanie stolców z krwią lub oddawanie czarnych stolców
- oddawanie moczu z krwią
- ból brzucha
- kaszel/wymioty krwią

Mogą to być objawy krwawienia.

Ciężkie zaburzenia żołądka i jelit (perforacja lub przetoka przewodu pokarmowego):

Należy niezwłocznie zwrócić się o pomoc lekarską, jeśli wystąpią następujące objawy:

- ciężki lub nie ustępujący ból żołądka (brzucha)
- wymioty krwią
- czerwony lub czarny stolec.

Mogą to być objawy poważnych zaburzeń żołądka lub jelit.

Inne działania niepożądane leku Stivarga, wymienione według częstości występowania:

Bardzo częste działania niepożądane (mogą wystąpić częściej niż u 1 na 10 użytkowników):

- zakażenie
- zmniejszenie liczby płytek krwi objawiające się łatwym powstawaniem siniaków lub krwawieniem (*małopłytkowość*)
- zmniejszenie liczby czerwonych krwinek (*niedokrwistość*)
- zmniejszenie apetytu i zmniejszenie ilości przyjmowanych pokarmów
- ból głowy
- wysokie ciśnienie krwi (*nadciśnienie*)
- zmiany głosu lub chrypka (*dysfonia*)
- częste wypróżnienia lub luźny stolec (*biegunka*)
- bolesne lub suche usta, ból języka, owrzodzenia jamy ustnej (*zapalenie jamy ustnej i (lub) zapalenie błon śluzowych*)
- mdłości (*nudności*)
- wymioty
- podwyższony poziom bilirubiny we krwi, tj. substancji tworzonej przez wątrobę (*hiperbilirubinemia*)
- zaczerwienienie, ból, pęcherze i obrzęk na dłoniach i podszwach stóp (*zespół ręka-stopa*)
- wysypka
- wypadanie włosów (*łysienie*)
- osłabienie, brak siły i energii, nadmierne zmęczenie i niezwykła senność (*osłabienie/zmęczenie*)
- ból
- gorączka
- utrata masy ciała

Częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 10 użytkowników):

- zmniejszenie liczby białych krwinek (*leukopenia*)
- obniżona aktywność tarczycy (*niedoczynność tarczycy*)
- niskie stężenie potasu, fosforanu, wapnia, sodu lub magnezu we krwi (*hipokaliemia, hipofosfatemia, hipokalcemia, hiponatremia i hipomagnezemia*)
- wysoka zawartość kwasu moczowego we krwi (*hiperurykemia*)
- drżenia
- zaburzenia smaku
- suchość w ustach

- zgaga (*refluks żołądkowo-przelykowy*)
- infekcja bądź podrażnienie żołądka i jelit (*nieżyt żołądka i jelit*)
- zmiany enzymów wytwarzanych w wątrobie, co może wskazywać na zaburzenia wątroby (*zwiększenie aktywności aminotransferaz*)
- sucha skóra
- wysypka z łuszczeniem lub złuszczeniem naskórka (wysypka złuszcząca)
- sztywność mięśni lub stawów
- białko w moczu (*białkomocz*)
- duża aktywność pewnych enzymów biorących udział w trawieniu (*zwiększenie aktywności amylazy i lipazy*)
- nieprawidłowe krzepnięcie krwi (*nieprawidłowy międzynarodowy współczynnik znormalizowany - INR*)

Niezbyt częste działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 100 użytkowników):

- oznaki / objawy reakcji alergicznej, które mogą obejmować rozległą, ciężkiego stopnia wysypkę, złe samopoczucie, gorączkę, duszności, żółtaczkę, zmiany w substancjach wytwarzanych przez wątrobę (reakcja nadwrażliwości)
- zawał serca, ból w klatce piersiowej (*zawał i niedokrwienie mięśnia sercowego*)
- znacznie podwyższone ciśnienie krwi powodujące ból głowy, splątanie, niewyraźne widzenie, nudności, wymioty i drgawki (*przełom nadciśnieniowy*)
- zaburzenia paznokci (zmiany paznokci takie jak grzebienie i (lub) rozszczepiania)
- wiele wykwitów skórnych (*rumień wielopostaciowy*)

Rzadkie działania niepożądane (mogą wystąpić nie częściej niż u 1 na 1 000 użytkowników):

- pewne rodzaje raka skóry (*rogowiak kolczystokomórkowy/rak kolczystokomórkowy skóry*)
- ból głowy, splątanie, drgawki i utrata wzroku, związane lub niezwiązane z wysokim ciśnieniem krwi (*zespół tylnej odwracalnej encefalopatii (ang. posterior reversible leukoencephalopathy syndrome /PRES)*)
- ciężkie reakcje skórne i (lub) ze strony błon śluzowych, które mogą obejmować bolesne pęcherze i gorączkę, w tym rozległe odwarstwienie skóry (*zespół Stevensa-Johnsona i toksyczna nekroliza naskórka*).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Stivarga

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku po: Termin ważności (EXP) i na etykiecie butelki po: (EXP). Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed wilgocią.

Przechowywać butelkę szczelnie zamkniętą wraz z kapsułką zawierającą środek osuszający. Środek osuszający jest materiałem pochłaniającym wilgoć, umieszczonym w małym pojemniku, służącym do ochrony tabletek przed wilgocią.

Po otwarciu butelki lek należy zutilizować po 7 tygodniach.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Stivarga

- Substancją **czynną** leku jest regorafenib. Każda tabletkowa powlekana zawiera 40 mg regorafenibu.
- **Pozostałe** składniki to: celuloza mikrokrystaliczna, kroscarmeloza sodowa, magnezu stearynian, powidon (K-25) i krzemionka koloidalna bezwodna, żelaza tlenek czerwony (E172), żelaza tlenek żółty (E172), lecytyna (sojowa), makrogol 3350, alkohol poliwinylowy (częściowo hydrolizowany), talk i tytanu dwutlenek (E171).

Jak wygląda Stivarga i co zawiera opakowanie

Tabletki Stivarga 40 mg są jasnoróżowe i owalne, z napisem „BAYER” na jednej stronie i „40” na drugiej stronie.

Każda butelka zawiera 28 tabletek powlekanych.

Tabletki Stivarga 40 mg są dostępne w opakowaniach zawierających jedną butelkę z 28. tabletkami i opakowanie zawierające 3 butelki po 28 tabletek.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Podmiot odpowiedzialny

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Niemcy

Wytwórca

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02 81 401 01

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 1 299 93 13

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)297-28 06 66

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 21 528 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

Bayer plc
Tel: +44 (0)1 635-56 30 00

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków
<http://www.ema.europa.eu>.