

Informații esențiale din Rezumatul Caracteristicilor Produsului Stivarga 40 mg comprimate filmate.

Denumirea comercială a medicamentului. Stivarga 40 mg comprimate filmate. **Compoziția.** Fiecare comprimat filmat conține regorafenib 40 mg. Acest medicament conține 55,8 mg sodiu per doză zilnică de 160 mg, echivalent cu 3% din doză zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Forma farmaceutică. Comprimate filmate. **Indicații terapeutice.** Stivarga este indicat ca monoterapie pentru tratamentul pacienților adulți cu: **neoplasm colorectal** (CCR – cancer colorectal) metastazat, cărora li s-au administrat anterior tratamentele disponibile sau care nu sunt considerați candidați pentru tratamentele disponibile. Acestea includ chimioterapia pe bază de fluoropirimidină, un tratament anti-VEGF (Vascular Endothelial Growth Factor) și un tratament anti-EGFR (Epidermal Growth Factor Receptor), **tumori stromale gastrointestinale** (GIST – GastroIntestinal Stromal Tumour) nerezecabile sau metastazate, care au prezentat progresie a bolii sau care nu au tolerat tratamentul anterior cu imatinib și sunitinib, **carcinom hepatocelular** (CHC), care au fost tratați anterior cu sorafenib. **Doze și mod de administrare.** Stivarga trebuie prescris de către medici cu experiență în administrarea tratamentului anti-neoplazic. Doza recomandată de regorafenib este de 160 mg (4 comprimate de 40 mg), administrată o dată pe zi, timp de 3 săptămâni, urmate de 1 săptămână fără tratament. Această perioadă de 4 săptămâni este considerată un ciclu de tratament. Dacă se omite o doză, atunci aceasta trebuie administrată în aceeași zi, imediat ce pacientul își amintește. Pacientul nu trebuie să ia două doze în aceeași zi pentru a compensa doza uitată. În caz de vărsături după administrarea regorafenib, pacientul nu trebuie să utilizeze comprimate suplimentare. Tratamentul trebuie să continue atât timp cât se observă un beneficiu sau până când apar efecte toxice inacceptabile. Pacienții cu indice de performanță ECOG egal cu 2 sau mai mare au fost excluși din studiile clinice. Datele provenite de la pacienți cu IP ECOG ≥ 2 sunt limitate. Ajustări ale dozelor. Este posibil să fie necesară întreruperea administrării și/sau reducerea dozelor pe baza siguranței și a tolerabilității individuale. Modificările dozei trebuie efectuate treptat, cu câte 40 mg (un comprimat). Doza zilnică minimă recomandată este de 80 mg. Doza zilnică maximă este de 160 mg. Detalii în forma completă a RCP-ului Stivarga. Nu sunt necesare ajustări ale dozei la pacienții cu *insuficiență hepatică ușoară* (clasa Child-Pugh A). Deoarece sunt disponibile numai date limitate privind pacienții cu insuficiență hepatică moderată (clasa Child-Pugh B), nu se pot face recomandări privind dozele. La acești pacienți se recomandă monitorizarea strictă privind siguranța generală. Nu se recomandă utilizarea Stivarga la pacienții cu insuficiență hepatică severă (clasa Child-Pugh C), deoarece Stivarga nu a fost studiat la această categorie de pacienți. *Insuficiență renală.* Datele clinice disponibile indică o expunere similară la regorafenib și la metabolizii săi M-2 și M-5 la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă, comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. *Vârstnici.* În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții vârstnici (cu vârsta de 65 de ani și peste) și cei mai tineri. *Genul.* În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea, siguranța și eficacitatea între pacienții de gen masculin și feminin. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de gen. *Diferențe etnice.* În studiile clinice nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește expunerea sau eficacitatea între pacienții aparținând unor grupuri etnice diferite. Nu este necesară ajustarea dozei în funcție de apartenența etnică. *Copii și adolescenți.* Stivarga nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația de neoplasm colorectal metastazat. Siguranța și eficacitatea regorafenib la pacienții cu vârsta sub 18 ani, în indicația privind tratamentul tumorilor stromale gastrointestinale (GIST) nu au fost stabilite. Nu există date disponibile. Stivarga nu prezintă utilizare relevantă la copii și adolescenți în indicația carcinom hepatocelular. **Mod de administrare.** Stivarga se administrează pe cale orală. Stivarga trebuie administrat la aceeași oră în fiecare zi. Comprimatele trebuie înghițite întregi, cu apă, după o masă ușoară care conține mai puțin de 30% grăsimi. Un exemplu de masă ușoară (cu un conținut lipidic scăzut) include 1 porție de cereale (aproximativ 30 g), 1 pahar cu lapte degresat, 1 felie de pâine prăjită cu gem, 1 pahar cu suc de mere și 1 ceașcă cu ceai sau cafea (520 calorii, 2 g grăsimi). **Contraindicații.** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare.** *Efecte hepatice.* La pacienții cărora li s-a administrat Stivarga s-au observat frecvent modificări ale testelor

funcționale hepatice (alanin-aminotransferaza [ALAT], aspartat-aminotransferaza [ASAT] și bilirubina). La un procent mic de pacienți s-au raportat modificări importante ale testelor funcției hepatice (de gradul 3 sau 4) și disfuncție hepatică cu manifestări clinice (incluzând evoluția letală). Se recomandă efectuarea testelor funcționale hepatice (ALAT, ASAT și bilirubină) înainte de începerea tratamentului cu Stivarga și monitorizarea strictă (la intervale de cel mult două săptămâni) pe parcursul primelor 2 luni de tratament. În continuare, monitorizarea periodică trebuie efectuată cel puțin lunar și în conformitate cu evoluția clinică. **Infecții.** Stivarga a fost asociat cu o incidență crescută a infecțiilor, dintre care unele au fost letale. În cazurile de agravare a infecției, trebuie avută în vedere întreruperea tratamentului cu Stivarga. **Hemoragii.** Stivarga a fost asociată cu o incidență crescută de evenimente hemoragice, unele dintre acestea fiind letale. La pacienții cu afecțiuni care predispun la sângerare și la cei cărora li se administrează concomitent anticoagulante (de exemplu warfarină și fenprocumonă) sau alte medicamente care cresc riscul de sângerare se impune monitorizarea hemogramei și a parametrilor coagulării. Screeningul și tratamentul ulterior al varicelor esofagiene la pacienții cu ciroză hepatică trebuie efectuate conform standardelor de îngrijire înainte de începerea tratamentului cu Stivarga. În cazul sângerării severe care necesită intervenție medicală urgentă, trebuie luată în considerare oprirea permanentă a administrării Stivarga. **Perforație și fistulă la nivel gastrointestinal.** În cazul pacienților tratați cu Stivarga au fost raportate perforații (inclusiv letale) și fistule gastrointestinale. Aceste evenimente sunt, de asemenea, cunoscute ca fiind complicații frecvente legate de boală la pacienții cu malignități intra-abdominale. Este recomandată întreruperea tratamentului cu Stivarga la pacienții care dezvoltă perforații sau fistule gastrointestinale. **Ischemie cardiacă și infarct.** Stivarga a fost asociat cu o incidență crescută a cazurilor de ischemie și infarct miocardic. Pacienții cu angină pectorală instabilă sau angină pectorală cu debut recent (într-un interval de 3 luni de la începerea tratamentului cu Stivarga), infarct miocardic recent (în interval de 6 luni de la începerea tratamentului cu Stivarga) și cei cu insuficiență cardiacă de grad 2 conform clasificării New York Heart Association (NYHA) sau mai mare au fost excluși din studiile clinice. Pacienții cu cardiopatie ischemică în antecedente trebuie monitorizați în vederea depistării semnelor și simptomelor clinice de ischemie miocardică. La pacienții care prezintă ischemie cardiacă și/sau infarct miocardic se recomandă întreruperea tratamentului cu Stivarga până la remisie. Decizia reînceperii tratamentului cu Stivarga trebuie să se bazeze pe o evaluare atentă a beneficiilor și a riscurilor potențiale pentru fiecare pacient. Dacă nu apare remisie, administrarea Stivarga trebuie oprită definitiv. **Sindromul de encefalopatie posterioară reversibilă (PRES – Posterior reversible encephalopathy syndrome).** S-a raportat apariția PRES în asociere cu tratamentul cu Stivarga. Semnele și simptomele PRES includ convulsii, cefalee, modificare a statusului mental, tulburări de vedere sau cecitate corticală, cu sau fără hipertensiune arterială asociată. Diagnosticul de PRES necesită confirmarea prin imagistică cerebrală. La pacienții care dezvoltă PRES se recomandă întreruperea tratamentului cu Stivarga, asociată cu controlul hipertensiunii arteriale și cu tratamentul medical simptomatic pentru celelalte simptome. **Hipertensiune arterială.** Stivarga a fost asociat cu o incidență crescută a cazurilor de hipertensiune arterială. Tensiunea arterială trebuie controlată înainte de începerea tratamentului cu Stivarga. Se recomandă monitorizarea tensiunii arteriale și tratamentul hipertensiunii arteriale în conformitate cu practica medicală standard. În cazurile de hipertensiune arterială severă sau persistentă în pofida tratamentului medical adecvat, administrarea trebuie întreruptă temporar și/sau dozele trebuie reduse, conform deciziei medicului. Administrarea Stivarga trebuie întreruptă în cazul apariției unei crize hipertensive. **Anevrisme și disecții arteriale.** Utilizarea inhibitorilor căii VEGF la pacienți cu sau fără hipertensiune arterială poate favoriza formarea de anevrisme și/sau disecții arteriale. Înainte de începerea administrării Stivarga, acest risc trebuie luat cu atenție în considerare la pacienții cu factori de risc precum hipertensiune arterială sau antecedente de anevrism. **Complicații legate de vindecarea plăgilor.** Având în vedere faptul că medicamentele cu proprietăți anti-angiogene pot suprima sau interfera cu procesul de vindecare a plăgilor, ca măsură de precauție, la pacienții cărora li se efectuează intervenții chirurgicale majore se recomandă întreruperea temporară a tratamentului cu Stivarga. Decizia de a relua tratamentul cu Stivarga după o intervenție chirurgicală majoră trebuie să se bazeze pe evaluarea clinică a vindecării adecvate a plăgilor. **Efecte toxice dermatologice.** Reacția cutanată mână-picior (RCMP) sau sindromul de eritrodisestezie palmo-plantară și erupția cutanată tranzitorie reprezintă reacțiile adverse dermatologice observate cel mai frecvent în cazul administrării Stivarga. Măsurările de prevenire a RCMP

includ controlul formării calusurilor și utilizarea unor talonete pentru pantofi și a mănușilor pentru a preveni stresul de presiune la nivelul tălpilei și palmelor. Tratamentul RCMP poate include utilizarea cremelor cheratolitice (de exemplu, creme pe bază de uree, acid salicilic sau alfa-hidroxi-acizi, aplicate în strat fin numai la nivelul zonelor afectate) și a cremelor emoliente pentru ameliorarea simptomelor. Trebuie avute în vedere scăderea dozelor și/sau întreruperea temporară a administrării Stivarga, sau, în cazurile severe sau persistente, oprirea permanentă a administrării Stivarga. **Modificări ale rezultatelor analizelor de laborator biochimice și metabolice.** Stivarga a fost asociată cu o incidență crescută a modificărilor electrolitice (incluzând hipofosfatemie, hipocalcemie, hiponatremie și hipopotasemie) și metabolice (incluzând creșteri ale concentrațiilor plasmatiche ale hormonului de stimulare tiroidiană, lipazei și amilazei). Aceste modificări sunt în general de severitate ușoară până la moderată, nu se asociază cu manifestări clinice și nu necesită de obicei întreruperea administrării sau scăderi ale dozelor. Se recomandă monitorizarea parametrilor biochimici și metabolici pe parcursul tratamentului cu Stivarga și, dacă este necesar, începerea tratamentului adecvat de substituție, în conformitate cu practica clinică standard. În cazul unor modificări semnificative, persistente sau recurente, trebuie avută în vedere întreruperea administrării sau scăderea dozei, sau oprirea permanentă a administrării Stivarga. **Măsuri de precauție legate de specificul bolii - carcinomul hepatocelular.** În studiul clinic pivot, de fază III, controlat cu placebo, pacienții au fost tratați anterior cu sorafenib. Nu există date suficiente privind pacienții care au întrerupt tratamentul cu sorafenib din cauza toxicității sorafenib sau care au tolerat doar o doză mică (< 400 mg pe zi) de sorafenib. Tolerabilitatea Stivarga la acești pacienți nu a fost stabilită.

Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune. *Inhibitori ai izoenzimei CYP3A4 și UGT1A9 / inductori ai izoenzimei CYP3A4.* Datele in vitro indică faptul că regorafenib este metabolizat de către citocromul CYP3A4 și uridin-difosfat-glucuronozil-transferaza UGT1A9. Se recomandă evitarea utilizării concomitente a inhibitorilor puternici ai activității izoenzimei CYP3A4 (de exemplu claritromicină, suc de grepfrut, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telitromicină și voriconazol) deoarece, la starea de echilibru, influența acestora asupra expunerii la regorafenib și metabolizării acestuia nu a fost studiată. Administrarea unui inhibitor puternic al UGT1A9 (de exemplu acid mefenamic, diflunisal și acid niflumic) concomitent cu tratamentul cu regorafenib trebuie evitată deoarece, la starea de echilibru, influența inhibitorilor respectivi asupra expunerii la regorafenib și metabolizării acestuia nu a fost studiată. Administrarea rifampicinei (600 mg timp de 9 zile), un inductor puternic al izoenzimei CYP3A4, concomitent cu o doză unică de regorafenib (160 mg în ziua a 7-a) a determinat scăderea ASC a regorafenib cu aproximativ 50%, o creștere de 3-4 ori a expunerii medii la metabolitul activ M-5, și nicio modificare a expunerii la metabolitul activ M-2. Alți inductori puternici ai izoenzimei CYP3A4 (de exemplu fenitoina, carbamazepina, fenobarbitalul și sunătoare) pot crește, de asemenea, metabolizarea regorafenib. Administrarea regorafenib cu o pauză de 5 zile înainte de administrarea de irinotecan a determinat o creștere cu aproximativ 44% a ASC a SN-38, un substrat al UGT1A1 și un metabolit activ al irinotecanului. **Substraturi ale proteinei de rezistență la antineoplazice din cancerul mamar (BCRP – Breast cancer resistance protein) și ale glicoproteinei P.** Administrarea concomitentă de regorafenib poate crește concentrațiile plasmatiche ale altor substraturi ale BCRP administrate concomitent (de exemplu, metotrexat, fluvastatină, atorvastatină). În consecință, se recomandă monitorizarea atentă a pacienților pentru semne și simptome ale expunerii crescute la substraturile BCRP. Regorafenib poate fi administrat concomitent cu substraturi ale glicoproteinei P, cum este digoxina, fără a avea o interacțiune medicamentoasă relevantă clinic. Nu se cunoaște semnificația clinică a interacțiunii cu neomicina, dar poate duce la o eficacitate scăzută a regorafenib. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea.**

Femeile aflate la vârsta fertilă și bărbații trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și până la 8 săptămâni după terminarea tratamentului pentru că regorafenib poate da afectare fetală. Stivarga nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care este absolut necesar și după o evaluare atentă a beneficiilor pentru mamă și a riscului pentru făt. Regorafenib poate afecta creșterea și dezvoltarea sugarului. Alăptarea trebuie întreruptă în timpul tratamentului cu Stivarga. Rezultatele provenite din studiile la animale indică faptul că regorafenib poate afecta fertilitatea masculină și feminină. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.** Dacă în timpul tratamentului cu Stivarga pacienții prezintă simptome care le afectează capacitatea de concentrare și de reacție, acestora li se recomandă să nu conducă vehicule și să nu folosească utilaje până la dispariția efectului medicamentului. **REAȚII ADVERSE.** *Cele mai grave reacții*

adverse la medicament observate la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga sunt: afectare hepatică severă, hemoragie, perforație gastro-intestinală și infecție. Reacțiile adverse la medicament observate cel mai frecvent ($\geq 30\%$) la pacienții cărora li s-a administrat Stivarga sunt: durere, reacții cutanate mână-picior, astenie/fatigabilitate, diaree, scădere a apetitului alimentar și a aportului alimentar, hipertensiune arterială și infecții. **Reacții adverse foarte frecvente ($\geq 1/10$):** infecție, trombocitopenie, anemie, scădere a apetitului alimentar și a aportului alimentar, hemoragie, HTA, disfonie, diaree, stomatită, vărsături, greață, hiperbilirubinemie, creșteri ale valorilor serice ale transaminazelor, reacții cutanate mână-picior, erupții cutanate tranzitorii, astenie, fatigabilitate, durere, febră, inflamații ale mucoaselor, scădere în greutate; **reacții adverse frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$):** leucopenie, hipotiroidie, hipopotasemie, hipofosfatemie, hipocalcemie, hiponatremie, hipomagneziemie, hiperuricemie, deshidratare, cefalee, tremor, neuropatie periferică, disgeuzie, xerostomie, reflux gastro-esofagian, gastroenterită, alopecie, xerodermie, erupții cutanate exfoliative, spasme musculare, proteinurie, creșteri ale amilazemiei, creșteri ale lipazemiei, valori anormale ale INR; **reacții adverse mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$):** reacții de hipersensibilitate, infarct miocardic, ischemie miocardică, crize hipertensive, perforație gastro-intestinală, fistulă gastro-intestinală, pancreatită, afectare hepatică severă, afectări ale unghiilor, eritem polimorf; **reacții adverse rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$):** kerato-acantom, carcinom cutanat cu celule scuamoase, sindrom de encefalopatie posterioară reversibilă (PRES), sindrom Stevens-Johnson, necroliză epidermică toxică; **reacții adverse cu frecvență necunoscută:** anevrisme și disecții arteriale. **Supradozaj.** Doza maximă de Stivarga în cadrul studiilor clinice a fost de 220 mg pe zi. Reacțiile adverse observate cel mai frecvent la această doză au fost: reacții dermatologice, disfonie, diaree, inflamație a mucoaselor, xerostomie, scădere a apetitului alimentar, hipertensiune arterială și fatigabilitate. Nu există un antidot specific pentru supradozajul cu Stivarga. În cazul în care se suspectează supradozajul, administrarea Stivarga trebuie oprită imediat, trebuie inițiat cel mai bun tratament de susținere de către un profesionist din domeniul sănătății și pacientul trebuie ținut sub observație până la stabilizarea clinică. **Proprietăți farmaceutice. Lista excipienților.** *Nucleul comprimatului:* celuloză microcristalină, croscarmeloză sodică, stearat de magneziu, povidonă (K-25), siliciu coloidal anhidru, *filmul comprimatului:* oxid roșu de fer (E172), oxid galben de fer (E172), lecitină (derivată din soia), macrogol 3350, alcool polivinilic, parțial hidrolizat, talc, dioxid de titan (E171). **Perioada de valabilitate.** 3 ani. După ce flaconul este deschis, medicamentul s-a dovedit a fi stabil timp de 7 săptămâni. După aceea, medicamentul trebuie eliminat. **Precauții speciale pentru păstrare.** A se păstra în ambalajul original, pentru a fi protejat de umiditate. A se păstra flaconul bine închis. **Natura și conținutul ambalajului.** Ambalaj cu 28 comprimate filmate. Ambalaj multiplu conținând 84 (3 flacoane a câte 28) comprimate filmate. **Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare.** A se păstra desicantul în flacon. Acest medicament poate prezenta un risc pentru mediu. Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale. **Deținătorul autorizației de punere pe piață.** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Germania. **Numerele autorizației de punere pe piață.** EU/1/13/858/001, EU/1/13/858/002. **Data primei autorizări sau a reînnoirii autorizației.** Data primei autorizări: 26 August 2013; Data ultimei reînnoiri a autorizației: 22 mai 2018. **Data revizuirii textului.** Septembrie 2019. **Prescripție:** medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă - PR. Pentru informații suplimentare consultați Rezumatul Caracteristicilor Produsului Stivarga® (regorafenib), care este disponibil și pe website-ul Agenției Europene a Medicamentului: <https://www.ema.europa.eu> Pentru întrebări medicale despre acest produs vă rugăm să ne contactați la adresa: medical-info-ro@bayer.com. Acest material promoțional este destinat profesioniștilor din domeniul sănătății. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt încurajați să raporteze evenimentele adverse apărute la pacienții care utilizează Stivarga®, către Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România: Fax: +4 0213 163 497; e-mail: adr@anm.ro; <https://adr.anm.ro/> sau către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață: Bayer SRL, Tel: + 40 21 528 59 09; Fax: +4 0215 285 938; e-mail: pharmacovigilance_romania@bayer.com

