

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Stivarga 40 mg filmovertrukne tabletter.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg regorafenib.

Hjælpestoffer, som behandleren skal være opmærksom på

En daglig dosis på 160 mg indeholder 2,438 mmol (eller 56,06 mg) natrium (se pkt. 4.4).

En daglig dosis på 160 mg indeholder 1,68 mg lecithin (deriveret fra soja) (se pkt. 4.4).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Filmovertrukket tablet.

Lyserøde, ovale, filmovertrukne tabletter, der er 16 mm lange og 7 mm brede og mærket med "BAYER" på den ene side og "40" på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Stivarga er indiceret som monoterapi til behandling af voksne patienter med:

- metastaserende kolorektal cancer (KRC), som tidligere er blevet behandlet med, eller som ikke anses for egnet til behandling med de tilgængelige behandlinger. Disse omfatter fluoropyrimidin-baseret kemoterapi, anti-VEGF-behandling og anti-EGFR-behandling (se section 5.1)
- inoperable eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (GIST), som progredierede på eller var intolerante overfor tidligere behandling med imatinib og sunitinib
- hepatocellulært karcinom (HCC), som tidligere er blevet behandlet med sorafenib.

4.2 Dosering og administration

Stivarga bør ordineres af læger med erfaring i anti-cancerbehandling.

Dosering

Den anbefalede dosis regorafenib er 160 mg (4 tabletter med 40 mg), der tages én gang dagligt i 3 uger, efterfulgt af 1 uge uden behandling. Denne 4-ugers periode anses for at være en behandlingscyklus.

Hvis patienten glemmer at tage en dosis, skal den tages samme dag, så snart patienten kommer i tanke om det. Patienten må ikke tage en dobbeltdosis samme dag som erstatning for en glemt dosis. Ved opkastning efter administration af regorafenib, må patienten ikke tage ekstra tabletter.

Behandling fortsættes så længe, der findes klinisk indikation herfor, eller indtil der opstår uacceptabel toksicitet (se pkt. 4.4).

Patienter med performance status (PS) 2 eller derover var ekskluderet fra kliniske studier. Der er begrænsede data for patienter med PS $\geq$ 2.

Doseringsjustering

Dosisafbrydelser og/eller dosisreduktioner kan være påkrævet på baggrund af individuel sikkerhed og tolerans. Dosismodifikationer skal foretages i trin på 40 mg (én tablet). Den lavest anbefalede daglige dosis er 80 mg. Den maksimale daglige dosis er 160 mg.

Se tabel 1 for anbefalede dosismodifikationer og foranstaltninger i tilfælde af hånd-fod-hudreaktion (HFSR) (palmoplantar erytrodysestesi-syndrom).

Tabel 1: Anbefalede dosismodifikationer og foranstaltninger for HFSR

Grad af hudtoksicitet	Forekomst	Anbefalet dosismodifikation og foranstaltninger
Grad 1	Alle	Oprethold dosisniveau og indled omgående symptomlindrende behandling
Grad 2	1. forekomst	Reducer dosis med 40 mg (én tablet) og indled omgående afhjælpende behandling. Hvis der ikke ses forbedring på trods af dosisreduktion, afbrydes behandlingen i mindst 7 dage, indtil toksiciteten er reduceret til grad 0-1. Dosen kan eventuelt sættes op igen efter lægens skøn.
	Ingen bedring i løbet af 7 dage eller 2. forekomst	Afbryd behandlingen indtil toksiciteten er forsvundet eller forbedret til grad 0-1. Når behandlingen genstartes, reduceres dosis med 40 mg (én tablet). Dosen kan eventuelt sættes op igen efter lægens skøn.
	3. forekomst	Afbryd behandlingen indtil toksiciteten er forsvundet eller forbedret til grad 0-1. Når behandlingen genstartes, reduceres dosis med 40 mg (én tablet). Dosen kan eventuelt sættes op igen efter lægens skøn.
	4. forekomst	Seponer permanent behandlingen med Stivarga.
Grad 3	1. forekomst	Indled omgående symptomatisk behandling. Afbryd behandlingen i mindst 7 dage, indtil toksiciteten er forsvundet eller forbedret til grad 0-1. Når behandlingen genstartes, reduceres dosis med 40 mg (én tablet). Dosen kan eventuelt sættes op igen efter lægens skøn.

Grad af hudtoksicitet	Forekomst	Anbefalet dosismodifikation og foranstaltninger
	2. forekomst	Indled omgående symptomatisk behandling Afbryd behandlingen i mindst 7 dage, indtil toksiciteten er forsvundet eller forbedret til grad 0-1. Når behandlingen genstartes, reduceres dosis med 40 mg (én tablet).
	3. forekomst	Seponer permanent behandlingen med Stivarga.

Se tabel 2 for anbefalede foranstaltninger og dosismodifikationer i tilfælde af forværring af leverfunktionsprøver, der anses for at have forbindelse med behandlingen med Stivarga (se også pkt. 4.4).

Tabel 2: Anbefalede foranstaltninger og dosismodifikationer i tilfælde af anomalier i leverfunktionsprøven relateret til lægemidlet

Observerede stigninger i ALAT og/eller ASAT	Forekomst	Anbefalede foranstaltninger og dosismodifikation
≤ 5 gange den øvre normalgrænse (ULN) (maks. grad 2)	Enhver forekomst	Fortsæt behandlingen med Stivarga. Kontrollér leverfunktionen ugentligt, indtil transaminaser vender tilbage til < 3 gange ULN (grad 1) eller <i>baseline</i> .
> 5 gange ULN til ≤ 20 gange ULN (grad 3)	1. forekomst	Afbryd behandlingen med Stivarga. Overvåg transaminaser ugentligt, indtil de vender tilbage til < 3 gange ULN eller <i>baseline</i> . Genstart Stivarga: Hvis den potentielle fordel opvejer risikoen for levertoksicitet, kan behandlingen med Stivarga genstartes, dosis reduceres med 40 mg (én tablet), og leverfunktionen overvåges ugentligt i mindst 4 uger.
	Genforekomst	Seponer permanent behandlingen med Stivarga.
> 20 gange ULN (grad 4)	Enhver forekomst	Seponer permanent behandlingen med Stivarga.
> 3 gange ULN (grad 2 eller højere) med samtidig bilirubin > 2 gange ULN	Enhver forekomst	Seponer permanent behandlingen med Stivarga. Kontrollér leverfunktionen ugentligt, indtil leverfunktionen normaliseres eller vender tilbage til <i>baseline</i> . <u>Undtagelse</u> : patienter med Gilberts syndrom, der udvikler forhøjede transaminaser, skal behandles iht. overstående anbefalinger for stigning af hhv. ALAT og/eller ASAT.

Nedsat leverfunktion

Regorafenib elimineres primært via leveren.

I kliniske studier blev der ikke observeret relevante forskelle i eksponering, sikkerhed eller virkning mellem patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) og normal leverfunktion. Der kræves ingen dosisjustering for patienter med let nedsat leverfunktion. Da der kun foreligger begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B), kan der ikke gives nogen

dosisanbefalinger til sådanne patienter. Det anbefales at overvåge den samlede sikkerhed nøje hos disse patienter (se pkt. 4.4 og 5.2).

Stivarga bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C), da Stivarga ikke er blevet undersøgt hos denne population.

Nedsat nyrefunktion

Tilgængelige kliniske data tyder på, at eksponeringen for regorafenib og dets metabolitter M-2 og M-5 er den samme hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion som hos patienter med normal nyrefunktion. Dosisjustering hos patienter med let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion er ikke nødvendig (se også pkt. 5.2).

Ældre population

I kliniske studier blev der ikke observeret relevante forskelle i eksponering, sikkerhed eller virkning mellem ældre (65 år og derover) og yngre patienter (se også pkt. 5.2).

Køn

I kliniske studier blev der ikke observeret relevante forskelle i eksponering, sikkerhed eller effekt mellem mænd og kvinder. Der kræves ingen dosisjustering baseret på køn (se også pkt. 5.2).

Etniske forskelle

I kliniske studier blev der ikke observeret relevante forskelle i eksponering eller effekt mellem patienter fra forskellige etniske grupper. Der blev observeret en højere forekomst af hånd-fod-hudreaktion (HFSR)/palmoplantar erytrodysestesi-syndrom, svære anomalier i leverfunktionsprøver og leverdysfunktion hos asiatiske patienter (især japanske) behandlet med Stivarga sammenlignet med kaukasiske patienter. De asiatiske patienter, der blev behandlet med Stivarga i kliniske studier, var primært fra Østasien (~90 %). Der er begrænsede data om regorafenib hos den negroide patientpopulation.

Dosisjustering baseret på etnicitet er ikke nødvendig (se pkt. 5.2).

Pædiatrisk population

Anvendelse af Stivarga i den pædiatriske population for indikationen metastaserende kolorektal cancer er ikke relevant.

Regorafenibs sikkerhed og virkning hos patienter under 18 år for indikationen gastrointestinale stromale tumorer (GIST) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Anvendelse af Stivarga i den pædiatriske population for indikationen hepatocellulært karcinom er ikke relevant.

Administration

Stivarga er til oral anvendelse.

Stivarga bør tages på samme tidspunkt hver dag. Tabletterne bør sluges hele sammen med vand efter et let måltid med et fedtindhold på under 30 %. Et eksempel på et let (fedtfattigt) måltid kunne være 1 portion morgenmads-kornprodukt (ca. 30 g), 1 glas skummetmælk, 1 skive toast med syltetøj, 1 glas æblejuice og 1 kop kaffe eller te (520 kalorier, 2 g fedt).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i punkt 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hepatiske virkninger

Påvirkede leverfunktionsprøver (alanin-aminotransferase [ALAT], aspartataminotransferase [ASAT] og bilirubin) er blevet observeret hyppigt hos patienter som behandles med Stivarga. Alvorlige påvirkninger af leverfunktionsprøver (grad 3 og 4) og klinisk leversvigt (inklusive leversvigt og dødelige udfald) er blevet rapporteret hos en lille andel af patienter (se pkt. 4.8). I kliniske studier med Stivarga blev der observeret en højere forekomst af svære anomalier i leverfunktionsprøver og leverdysfunktion hos asiatiske patienter behandlet med Stivarga (især japanske) sammenlignet med kaukasiske patienter (se pkt. 4.2).

Det anbefales at tage leverfunktionsprøver (ALAT, ASAT og bilirubin) inden behandlingen med Stivarga indledes og kontrollere nøje (mindst hver anden uge) i løbet af de første 2 måneder af behandlingen. Derefter bør regelmæssig kontrol fortsættes mindst månedligt og efter klinisk behov.

Regorafenib er en uridin-diphosphat-glucuronosyltransferase (UGT)-1A1-inhibitor (se pkt. 4.5). Let, indirekte (ukonjugeret) hyperbilirubinæmi kan forekomme hos patienter med Gilberts syndrom.

Dosismodifikationen og kontrolvejledningen i tabel 2 bør følges (se pkt. 4.2) for patienter med forværring/påvirkning af leverfunktionsprøver, der anses for at være relateret til behandlingen med Stivarga (dvs. hvor der ikke er nogen anden tydelig årsag, f.eks. post-hepatisk kolestase eller sygdomsprogression).

Regorafenib udskilles primært via leveren

Det anbefales at kontrollere den samlede sikkerhed nøje hos patienter med let til moderat nedsat leverfunktion (se også pkt. 4.2 og 5.2). Stivarga bør ikke anvendes til patienter med svært nedsat leverfunktion (Child-Pugh C), da Stivarga ikke er undersøgt hos denne population og eksponeringen kan være forhøjet hos disse patienter.

Infektioner

Stivarga er blevet associeret med en øget forekomst af episoder med infektioner, heraf også nogle med dødelig udgang (se pkt. 4.8).

I tilfælde af forværring af episoder med infektioner bør ophør af behandlingen med Stivarga overvejes.

Blødning

Stivarga er blevet associeret med en øget forekomst af episoder med blødning, heraf også nogle med dødelig udgang (se pkt. 4.8). Blodtal og koagulationstal skal kontrolleres hos patienter med tilstande, der prædisponerer dem for blødning og hos patienter, der behandles med antikoagulantia (f.eks. warfarin eller phenprocoumon) eller andre samtidige lægemidler, der øger blødningsrisikoen. Screening for og efterfølgende behandling af esofagale varicer hos patienter med levercirrhose bør være standardbehandling før opstart af behandling med Stivarga. I tilfælde af svær blødning, der kræver akut lægebehandling, bør permanent seponering af Stivarga overvejes.

Mave-tarm-perforation og fistel

Gastrointestinal perforation (herunder nogle med dødelig udgang) og fistler er blevet rapporteret hos patienter behandlet med Stivarga (se pkt. 4.8). Disse hændelser vides også at være almindelige sygdomsrelaterede komplikationer hos patienter med intraabdominale maligniteter. Det anbefales at seponere Stivarga hos patienter, der udvikler mave-tarm-perforation eller fistel.

Hjerteiskæmi og -infarkt

Stivarga er associeret med en øget forekomst af myokardieiskæmi og myokardieinfarkt (se pkt. 4.8). Patienter med ustabil angina eller nyopstået angina (inden for 3 måneder efter påbegyndelse af Stivarga), nylig myokardieinfarkt (inden for 6 måneder efter påbegyndelse af behandling med Stivarga) og patienter med hjertesvigt New York Heart Association (NYHA) klassifikation 2 eller højere indgik ikke i de kliniske studier.

Patienter med iskæmisk hjertesygdom i anamnesen bør kontrolleres for kliniske tegn og symptomer på myokardieiskæmi. Hos patienter, der udvikler hjerteiskæmi og/eller hjerteinfarkt, anbefales det at afbryde Stivarga indtil resolution. Beslutningen om at genstarte behandlingen med Stivarga bør være baseret på nøje overvejelse af de potentielle fordele og risici for den enkelte patient. Stivarga bør seponeres permanent, hvis der ikke er nogen resolution.

Posteriort reversibelt leukoencefalopatisk syndrom (PRES)

PRES er blevet rapporteret i forbindelse med behandling med Stivarga (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer på PRES inkluderer krampeanfald, hovedpine, ændret mentalstatus, synsforstyrrelse eller kortikal blindhed, med eller uden associeret hypertension. En PRES-diagnose skal bekræftes med hjernescanning. Hos patienter, der udvikler PRES, anbefales seponering af Stivarga samt kontrol af hypertension og understøttende medicinsk behandling af andre symptomer.

Arteriel hypertension

Stivarga er blevet associeret med en øget forekomst af arteriel hypertension (se pkt. 4.8). Blodtrykket skal kontrolleres, inden behandlingen med Stivarga indledes. Det anbefales at kontrollere blodtrykket og at behandle hypertension iht. almindelig medicinsk praksis. I tilfælde med svær eller vedvarende hypertension på trods af tilstrækkelig medicinsk behandling, bør behandlingen afbrydes midlertidigt, og/eller dosis reduceres efter lægens skøn (se pkt. 4.2). I tilfælde af hypertensiv krise skal Stivarga seponeres.

Aneurismer og arterielle dissektioner

Brug af VEGF-hæmmere hos patienter med eller uden hypertension kan fremme dannelse af aneurismer og/eller arterielle dissektioner. Inden indledning af behandling med Stivarga bør denne risiko overvejes nøje for patienter med risikofaktorer såsom hypertension eller tidligere aneurisme.

Sårhelingskomplikationer

Da lægemidler med antiangiogene egenskaber kan hæmme eller påvirke sårheling, anbefales det at afbryde Stivarga midlertidigt hos patienter, der gennemgår større operationer. Beslutningen om at genoptage behandlingen med Stivarga efter en større operation bør derfor baseres på et klinisk skøn om tilstrækkelig sårheling.

Dermatologisk toksicitet

Hånd-fod-hudreaktion (HFSR) eller palmoplantar erytrodysestesi-syndrom og udslæt er de dermatologiske bivirkninger, der hyppigst observeres med Stivarga (se pkt. 4.8). I kliniske studier blev der observeret en højere forekomst af HFSR hos asiatiske patienter behandlet med Stivarga (især japanske) sammenlignet med kaukasiske patienter (se pkt. 4.2). Foranstaltninger til forebyggelse af HFSR inkluderer forebyggende behandling af hård hud og brug af skoindlæg og handsker for at forebygge trykbelastninger på fodsåler og håndflader. Behandling af HFSR kan inkludere brug af keratolytiske cremer (f.eks. cremer baseret på urea, salicylsyre eller alpha hydroxysyre påført sparsomt og kun på de berørte områder), fugtighedsgivende cremer (påført i rigelige mængder) for symptomatisk lindring. Dosisreduktion og/eller en midlertidig afbrydelse af Stivarga, eller i svære eller vedvarende tilfælde en permanent seponering af Stivarga, bør overvejes (se pkt. 4.2).

Biokemiske og metaboliske anomalier i laboratorieprøver

Stivarga er blevet associeret med en øget forekomst af elektrolytforstyrrelser (inklusive hypofosfatæmi, hypokalcæmi, hyponatriæmi og hypokaliæmi) og metaboliske forstyrrelser (inklusive stigninger i thyroidea-stimulerende hormon, lipase og amylase). Forstyrrelserne er generelt af mild til moderat sværhedsgrad, ikke associeret med kliniske manifestationer og kræver sædvanligvis ingen dosisafbrydelser eller dosisreduktioner. Det anbefales at overvåge de biokemiske og metaboliske parameter under behandlingen med Stivarga og at indlede hensigtsmæssig substitutionsbehandling iht. almindelig klinisk praksis efter behov. Dosisafbrydelse eller dosisreduktion eller permanent seponering af Stivarga bør overvejes i tilfælde med vedvarende eller recidiverende signifikante anomalier (se pkt. 4.2).

Vigtig information om nogle af indholdsstofferne

Dette lægemiddel indeholder 56,06 mg natrium pr. daglig dosis på 160 mg svarende til 3 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen. En daglig dosis på 160 mg indeholder 1,68 mg lecithin (deriveret fra soja).

Sygdomsspecifikke forsigtighedsregler – Hepatocellulært karcinom (HCC)

I det pivotale placebokontrollerede fase III-studie fik patienterne sorafenib inden behandlingen. Der er ikke tilstrækkeligt data fra de patienter, som stoppede behandlingen med sorafenib grundet sorafenib-relateret toksicitet eller som kun tålte en lav dosis sorafenib (< 400 mg dagligt). Tolerancen af Stivarga er ikke fastsat hos disse patienter.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

CYP3A4- og UGT1A9-inhibitorer/CYP3A4-induktorer

In vitro-data indikerer, at regorafenib metaboliseres af cytokrom CYP3A4 og af uridindiphosphat-glucuronosyltransferase UGT1A9.

Administration af ketoconazol (400 mg i 18 dage), en kraftig CYP3A4-inhibitor, med en enkelt dosis regorafenib (160 mg på dag 5) resulterede i en stigning i gennemsnitlig eksponering (AUC) over for regorafenib på ca. 33 % og et fald i gennemsnitlig eksponering for de aktive metabolitter, M-2 (N-oxid) og M-5 (N-oxid og N-desmethyl) på ca. 90 %. Det anbefales, at der undgås samtidig anvendelse af kraftige hæmmere af CYP3A4-aktivitet (f.eks. clarithromycin, grapefrugtjuice, itraconazol, ketoconazol, posaconazol, telithromycin og voriconazol), da deres indflydelse på *steady state*-eksponeringen over for regorafenib og metabolitter herfra ikke er blevet undersøgt.

Samtidig administration af kraftige UGT1A9-hæmmere (f.eks. mefenaminsyre, diflunisal og nifluminsyre) i løbet af behandlingen med regorafenib bør undgås, da deres indflydelse på *steady state*-eksponeringen over for regorafenib og metabolitter herfra ikke er blevet undersøgt.

Administration af rifampicin (600 mg i 9 dage), en kraftig CYP3A4-induktor, med en enkelt dosis regorafenib (160 mg på dag 7) resulterede i en reduktion i AUC over for regorafenib på ca. 50 %, en stigning på 3-4 gange i gennemsnitlig eksponering for den aktive metabolit M-5, og ingen ændring i eksponering for den aktive metabolit M-2. Andre kraftige CYP3A4-induktorer (f.eks. phenytoin, carbamazepin, phenobarbital og prikbladet perikon) kan også øge regorafenibs metabolisme. Kraftige CYP3A4-induktorer bør undgås. Alternativt bør det overvejes at vælge et andet samtidigt lægemiddel uden potentiale eller med minimalt potentiale for at inducere CYP3A4.

UGT1A1- og UGT1A9-substrater

In vitro-data indikerer, at regorafenib og dets aktive metabolit M-2, hæmmer glucuronidering medieret af UGT1A1 og UGT1A9, hvorimod M-5 kun hæmmer UGT1A1 ved koncentrationer, der opnås *in vivo* ved *steady state*.

Administration af regorafenib med en 5 dages pause inden administration af irinotecan resulterede i en stigning på ca. 44 % i AUC for SN-38, et substrat af UGT1A1 og en aktiv metabolit af irinotecan. Der blev også observeret en stigning i AUC for irinotecan på ca. 28 %. Det indikerer, at samtidig administration af regorafenib kan øge systemisk eksponering for UGT1A1- og UGT1A9-substrater.

Substrater for brystcancer-resistent protein (BCRP) og P-glykoprotein

Administration af regorafenib (160 mg i 14 dage) før administration af en enkeltdosis rosuvastatin (5 mg), et BCRP-substrat, gav en stigning i den gennemsnitlige eksponering (AUC) for rosuvastatin på 3,8 gange og en stigning i $C_{\max}$ på 4,6 gange.

Dette tyder på, at samtidig administration af regorafenib kan øge plasmakoncentrationerne af andre BCRP-substrater, som gives samtidig (f.eks. methotrexat, fluvastatin, atorvastatin). Det anbefales derfor at overvåge patienten nøje for tegn og symptomer på øget eksponering for BCRP-substrater.

Kliniske data tyder på, at regorafenib ikke har indvirkning på digoxins farmakokinetik, og det kan derfor gives samtidig med P-glykoproteinsubstrater, som f.eks. digoxin, uden klinisk relevant lægemiddelinteraktion.

Inhibitorer af P-glykoprotein og BCRP/induktorer af P-glykoprotein og BCRP

In vitro-studier indikerer, at de aktive metabolitter M-2 og M-5 er substrater for P-glykoprotein og BCRP. Inhibitorer og induktorer af BCRP og P-glykoprotein kan påvirke eksponeringen af M-2 og M-5. Den kliniske betydning af disse fund kendes ikke (se også pkt. 5.2).

CYP-selektive substrater

In vitro-data indikerer, at regorafenib er en potent inhibitor af CYP2C8 (K_i -værdi på 0,6 mikromolær), CYP2C9 (K_i -værdi på 4,7 mikromolær), CYP2B6 (K_i -værdi på 5,2 mikromolær) ved koncentrationer, der opnås *in vivo* ved *steady state* (top-plasmakoncentration på 8,1 mikromolær). *In vitro*-inhibering af CYP3A4 (K_i -værdi på 11,1 mikromolær) og CYP2C19 (K_i -værdi på 16,4 mikromolær) var mindre udtalt.

Et klinisk test-substrat-studie blev udført til evaluering af effekten af 14 dages dosering med 160 mg regorafenib på farmakokinetikken af probe-substraternes for CYP2C8 (rosiglitazon), CYP2C9 (S-warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP3A4 (midazolam).

Farmakokinetiske data indikerer, at regorafenib kan gives samtidigt med substrater for CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 og CYP2C19 uden en klinisk betydningsfuld lægemiddelinteraktion (se også pkt. 4.4).

Antibiotika

Koncentrations-/tidskurven indikerer, at regorafenib og dets metabolitter kan undergå enterohepatisk cirkulation (se pkt. 5.2). Administration sammen med neomycin, et antimikrobielt stof, der absorberes i ringe grad og anvendes til at eliminere mikrofloraen i mave-tarm-kanalen (hvilket kan påvirke regorafenibs enterohepatiske cirkulation), havde ingen indvirkning på eksponeringen for regorafenib. Der sås imidlertid et fald på ca. 80% i eksponeringen for de aktive metabolitter M-2 og M-5, der *in vitro* og *in vivo* udviste en farmakologisk aktivitet, der var sammenlignelig med regorafenibs. Den kliniske signifikans af disse potentielle interaktioner er ukendt, men kan resultere i en nedsat virkning af regorafenib. Farmakokinetiske interaktioner med andre antibiotika er ikke undersøgt.

Galdesalt-sekvestrerende stoffer

Regorafenib, M-2 og M-5 undergår sandsynligvis enterohepatisk cirkulation (se pkt. 5.2). Galdesalt-sekvestrerende stoffer såsom colestyramin og cholestagel kan interagere med regorafenib ved at danne uopløselige komplekser, der kan påvirke optagelsen (eller genoptagelsen), og derved medføre potentielt nedsat eksponering. Den kliniske signifikans af disse potentielle interaktioner er ukendt, men kan resultere i en nedsat virkning af regorafenib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception til mænd og kvinder

Kvinder i den fertile alder skal informeres om, at regorafenib kan medføre medfødte misdannelser. Kvinder i den fertile alder og mænd skal anvende effektiv prævention under behandlingen og i op til 8 uger efter behandlingens afslutning.

Graviditet

Der er ingen data for anvendelse af regorafenib til gravide kvinder.

Baseret på regorafenibs virkningsmekanisme er stoffet under mistanke for at medføre medfødte misdannelser, når det anvendes under graviditeten.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Stivarga bør ikke anvendes under graviditeten, medmindre det tydeligvist er nødvendigt og efter omhyggelig overvejelse af fordelene for moderen og risikoen for fosteret.

Amning

Det er ukendt, om regorafenib eller metabolitter herfra udskilles i human mælk.

Hos rotter udskilles regorafenib eller metabolitter herfra i mælk. En risiko for det ammende barn kan ikke udelukkes. Regorafenib kan skade spædbarnets vækst og udvikling (se pkt. 5.3).

Amning skal ophøre under behandling med Stivarga.

Fertilitet

Der foreligger ingen data om virkningen af Stivarga på menneskets fertilitet. Resultater fra dyrestudier indikerer, at regorafenib kan hæmme fertiliteten hos hanner og hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner

Der er ikke udført studier om Stivargas virkning på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Hvis patienterne oplever symptomer, der påvirker deres koncentrations- og reaktionsevne i løbet af behandlingen med Stivarga, anbefales det, at de ikke fører motorkøretøj og betjener maskiner indtil virkningen forsvinder.

4.8 Bivirkninger

Oversigt over sikkerhedsprofilen

Stivargas samlede sikkerhedsprofil er baseret på data fra flere end 4.800 behandlede patienter i kliniske studier, inklusive placebokontrollerede fase III-data fra 636 patienter med metastaserende kolorektal cancer (KRC), 132 patienter med gastrointestinale stromale tumorer (GIST) og 374 patienter med hepatocellulært karcinom (HCC).

Regorafenibs sikkerhedsprofil i disse studier var i overensstemmelse med sikkerhedsresultaterne fra et fase III B-studie udført med 2872 patienter med metastatisk kolorektalkræft, hvor patienternes sygdom havde udviklet sig efter standardbehandling.

De **alvorligste** lægemiddelbivirkninger hos patienter, der får Stivarga, er svær leverskade, blødning, mave-tarm-perforation og infektion.

De **hyppigst** observerede lægemiddelbivirkninger ($\geq 30\%$) hos patienter, der får Stivarga, er smerte, hånd-fod-hudreaktion, asteni/træthed, diaré, nedsat appetit og fødeindtagelse, hypertension og infektion.

Bivirkninger i skemaform

Bivirkningerne rapporteret i kliniske studier hos patienter i behandling med Stivarga vises i tabel 3. De er klassificeret i henhold til organsystem og den mest hensigtsmæssige MedDRA-term anvendes til at beskrive en bestemt reaktion og dets synonymer og relaterede tilstande.

Bivirkninger grupperes i henhold til hyppighed. Hyppighedsgrupper defineres som følger: Meget almindelig ($> 1/10$); almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$) og Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data)

Inden for hver enkelt hyppighedsgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 3: Lægemiddelbivirkninger (ADR'er) rapporteret hos patienter behandlet med Stivarga i kliniske studier

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Infektioner og parasitære sygdomme	Infektion*				
Benigne, maligne og uspecificerede tumorer (inkl. cyster og polypper)				Kerato-akantom/ Plano-cellulært karcinom i huden	
Blod og lymfesystem	Trombocytopeni Anæmi	Leukopeni			
Immunsystemet			Overfølsomhedsreaktion		
Det endokrine system		Hypothyreoidisme			
Metabolisme og ernæring	Nedsat appetit og fødeindtagelse	Hypokaliæmi Hypofosfatæmi Hypokalcæmi Hyponatriæmi Hypomagnesiæmi Hyperurikæmi Dehydrering			
Nervesystemet		Hovedpine Tremor Perifer neuropati		Posteriort reversibelt leukoencefalopati syndrom (PRES)	
Hjerte			Myokardieinfarkt Myokardieiskæmi		
Vaskulære sygdomme	Blødning* Hypertension		Hypertensiv krise		Aneurismer og arterielle dissektioner
Luftveje, thorax og mediastinum	Dysfoni				

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Meget almindelig	Almindelig	Ikke almindelig	Sjælden	Ikke kendt
Mave-tarm-kanalen	Diaré Stomatitis Opkastning Kvalme Forstoppelse	Smagsforstyrrelser Tør mund Gastroøsofageal refluks Gastroenteritis	Mave-tarm- perforation* Mave-tarm- fistel Pankreatitis		
Lever og galdeveje	Hyper- bilirubinæmi Stigning i transaminaser		Alvorlig leversygdom (inklusive leversvigt)*#		
Hud og subkutane væv	Hånd-fod- hudreaktion* * Udslæt	Alopeeci Tør hud Eksfoliativt udslæt	Negle- forandringer Erythema multiforme	Stevens- Johnsons syndrom Toksisk epidermal nekrolyse	
Knogler, led, muskler og bindevæv		Muskelspasmer			
Nyrer og urinveje		Proteinuri			
Almene symptomer og reaktioner på administrations stedet	Asteni/ træthed Smerte*** Feber Slimhinde- betændelse				
Undersøgelser	Vægttab	Stigning i amylase Stigning i lipase Unormal international normaliseret ratio			

* Dødelige tilfælde er blevet rapporteret

** palmoplantar erythrodysestesi-syndrom i MedDRA-terminologi

***De hyppigst rapporterede smertetyper ($\geq 10\%$) er mavesmerter og rygsmerter

i henhold til kriterierne for lægemiddelinduceret hepatotoksicitet (DILI) fra den internationale DILI-eksperterarbejdsgruppe.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

I de fleste tilfælde med svær leverskade opstod den nedsatte leverfunktion inden for de første 2 måneders behandling, og var karakteriseret ved et hepatocellulært skadesmønster med transaminaseforhøjelser $> 20 \times \text{ULN}$ efterfulgt af en bilirubinforhøjelse. I kliniske studier var der en højere forekomst af svær leverskade med dødeligt udfald hos japanske patienter ($\sim 1.5\%$), der blev behandlet med Stivarga, sammenlignet med ikke-japanske patienter ($< 0.1\%$).

I de to placebokontrollerede fase III-studier var den samlede forekomst af blødning $18,2\%$ hos patienter behandlet med Stivarga og $9,5\%$ hos patienter, der fik placebo. De fleste blødningshændelser hos patienter i behandling med Stivarga var lette til moderate i sværhedsgrad (grad 1 og 2: $15,2\%$), hovedsageligt næseblod ($6,1\%$). Dødeligt udfald hos patienter i behandling med Stivarga var ikke almindelige ($0,7\%$) og inkluderede cerebrale hændelser og hændelser i luftvejene, mave-tarm-kanalen og urogenitalvejene.

I de placebokontrollerede fase III-studier blev infektioner observeret oftere hos patienter behandlet med Stivarga, sammenlignet med patienter, der fik placebo (alle grader: 31,6 % vs. (17,2 %)). De fleste infektioner hos patienter behandlet med Stivarga var milde til moderate i sværhedsgrad (grad 1 og 2: 23,0 %) og inkluderede urinvejsinfektioner (5,7 %), nasofaryngitis (4,0 %), slimhinde- og systemiske svampeinfektioner (3,3 %) samt lungebetændelse (2,6 %). Hændelser med dødeligt udfald forbundet med infektion blev oftere observeret hos patienter behandlet med Stivarga (1,0 %), sammenlignet med patienter, der fik placebo (0,3 %), og var hovedsageligt hændelser i luftvejene.

I de placebokontrollerede fase III-studier var den samlede forekomst af hånd-fod-hudreaktion højere hos patienter behandlet med Stivarga, sammenlignet med patienter, der fik placebo (alle grader: 51,4 % vs. 6,5 % KRC, 66,7 % vs. 15,2 % GIST og 51,6 % vs. 7,3 % HCC). De fleste tilfælde af hånd-fod-hudreaktion hos patienter i behandling med Stivarga opstod i løbet af den første behandlingscyklus, og de var lette til moderate i sværhedsgrad (grad 1 og 2: 34,3 % (KRC), 44,7 % (GIST) og 39,3 % (HCC)). Forekomsten af grad 3 hånd-fod-hudreaktion var 17,1 % (KRC), 22,0 % (GIST) og 12,3 % (HCC). Den samlede forekomst af hånd-fod-hudreaktion var (74,8 % (KRC), 88,2 % (GIST), og 67,1 % (HCC)) højere hos Stivargabehandlede patienter af asiatisk herkomst, sammenlignet med andre etniciteter. Forekomsten af grad 3 hånd-fod-hudreaktion hos asiater var 20,5 % (KRC), 23,5 % (GIST) og 13,5 % (HCC) (se pkt. 4.2 og 4.4).

I de placebokontrollerede fase III-studier var den samlede forekomst af hypertension højere hos patienter behandlet med Stivarga, sammenlignet med patienter, der fik placebo (29,6 % vs. 7,5 % (KRC), 60,6 % vs. 25,8 % (GIST) og 31,0 % vs. 6,2 % (HCC)). De fleste tilfælde af hypertension hos patienter behandlet med Stivarga opstod i løbet af den første behandlingscyklus, og de var lette til moderate i sværhedsgrad (grad 1 og 2: 20,9 % (KRC), 31,8 % (GIST) og 15,8 % (HCC)). Forekomsten af hypertension af grad 3 var 8,7 % (KRC), 28,0 % (GIST) og 15,2 % (HCC). Et tilfælde af grad 4 hypertension blev rapporteret i GIST-studiet.

I de placebokontrollerede fase III-studier var den samlede forekomst af proteinuri, som opstod under behandlingen, 9,1 % hos patienter behandlet med Stivarga, sammenlignet med 1,9 % hos patienter, der fik placebo. Ud af disse hændelser er 35,6 % af hændelserne i Stivarga-armen og 54,5 % i placeboarmen blevet rapporteret som ikke helbredt/ikke afklaret.

I alle kliniske studier blev hjertesygdomme (alle grader) rapporteret hyppigere (13,7 % vs. 6,5 %) hos Stivargabehandlede patienter i alderen 75 år og derover (N=410) sammenlignet med patienter under 75 år (N=4108).

Påvirkning af laboratorieprøver

Påvirkninger af laboratorieværdier opstået under behandlingen observeret i de placebokontrollerede fase III-studier vises i tabel 4 og tabel 4a (se også pkt. 4.4).

Tabel 4: Laboratorieprøveanomalier opstået under behandlingen og rapporteret i placebokontrolleret fase III-studie hos patienter med metastaserende KRC (CORRECT), GIST (GRID) og HCC (RESORCE)

Laboratorieparameter (i % af undersøgte prøver)	mKRC (CORRECT)				GIST (GRID)				HCC (RESORCE)			
	Stivarga plus BSC (n=500)	Placebo plus BSC (n=253)	Stivarga plus BSC (n=500)	Placebo plus BSC (n=253)	Stivarga plus BSC (n=132)	Placebo plus BSC (n=66)	Stivarga plus BSC (n=132)	Placebo plus BSC (n=66)	Stivarga plus BSC (n=374)	Placebo plus BSC (n=193)	Stivarga plus BSC (n=374)	Placebo plus BSC (n=193)
	Grad ^a				Grad ^b				Grad ^b			
	Alle grader %		Grad 3/4 %		Alle grader %		Grad 3/4 %		Alle grader %		Grad 3/4 %	
Blod og lymfesystem												
Nedsat hæmoglobinkoncentration	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
Trombocytopeni	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
Neutropeni	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
Lymfopeni	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
Metabolisme og ernæring												
Hypokalcæmi	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Hypokaliæmi	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Hypofosfatæmi	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
Lever og galdeveje												
Hyperbilirubinemia	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
Øget ASAT	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
Øget ALAT	45,2	29,8	5,5	3,2	39,4	39,4	4,6	1,5	70,4	58,6	6,2	4,7
Nyrer og urinveje												
Proteinuri	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
Undersøgelser												
Øget INR*	23,7	16,6	4,2	1,6	9,3	12,5	1,6	4,7	44,4	35,4	0,7	2,1
Øget lipase	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Øget amylase	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

^a Almindelige terminologikriterier for uønskede hændelser (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), version 3.0

^b Almindelige terminologikriterier for uønskede hændelser (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), version 4.0

* International normaliseret ratio

BSC = Bedste understøttende behandling

Sammenlignet med det globale fase III-KRC-studie (CORRECT), hvor der primært indgik kaukasiske patienter (~80 %), blev der observeret en højere forekomst af forhøjede leverenzym hos patienter, der blev behandlet med Stivarga i det asiatiske fase III-KRC-studie (CONCUR), hvor der primært indgik patienter fra Østasien (> 90 %).

Tabel 4a: Anomalier i leverfunktionsprøver opstået under behandlingen og rapporteret i det placebokontrolleret fase III-studie hos asiatiske patienter med metastaserende KRC (CONCUR)

Laboratorieparameter (i % af undersøgte prøver)	Stivarga plus BSC [§] (N=136)			Placebo plus BSC [§] (N=68)		
	Alle grader*	Grad 3*	Grad 4*	Alle grader*	Grad 3*	Grad 4*
Forhøjet bilirubin	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Forhøjet ASAT	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Forhøjet ALAT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] Bedste understøttende behandling

* Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), version 4.0

I de placebokontrollerede fase III-studier målt thyreoidea-stimulerende hormon (TSH) værdier forhøjet over normalværdien (>ULN) hos 34,6 % af patienterne i behandling med Stivarga og hos 17,2 % af patienterne, der fik placebo. TSH >4 gange ULN efter start på behandling blev rapporteret hos 6,5 % af patienterne, der blev behandlet med Stivarga, og hos 1,3 % af patienterne, der fik placebo. Koncentrationen af fri trijodthyronin (FT3) under den nedre normalgrænse (< LLN) efter start på behandling blev rapporteret hos 29,2 % af patienterne i behandling med Stivarga, og hos 20,4 % af patienterne, der fik placebo. Koncentrationen af fri thyroxin (FT4) <LLN efter start på behandling blev rapporteret hos 8,1 % af patienterne i behandling med Stivarga, og hos 5,6 % af patienterne, der fik placebo. Samlet udviklede ca. 4,6 % af patienterne i behandling med Stivarga hypothyroidisme, der krævede hormonsubstitutionsbehandling.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig.

Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedsperson anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Den højeste dosis af Stivarga, der er undersøgt klinisk, var 220 mg pr. dag. De hyppigst observerede lægemiddelbivirkninger ved denne dosis var dermatologiske hændelser, dysfoni, diarré, slimhindeinflammation, tør mund, nedsat appetit, hypertension og træthed.

Der er ingen specifik antidot mod en Stivarga overdosis. I tilfælde af mistanke om overdosis skal Stivarga omgående seponeres, med den bedste understøttende behandling, som skal indledes af en læge, og patienten skal observeres indtil klinisk stabilisering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler, proteinkinaseinhibitor, ATC-kode: L01EX05

Virkningsmekanisme og farmakodynamisk virkning

Regorafenib er et oralt anticancermiddel, der virker ved at blokere flere proteinkinaser kraftigt, inkl. kinaser, der har betydning for tumorangiogenese ((VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), metastaser (VEGFR3, PDGFR, FGFR) og tumorimmunitet (CSF1R). Især hæmmer regorafenib muteret KIT, en major onkogen *driver* i gastrointestinale stromale tumorer, og derved blokeres proliferationen af tumorcellerne. I prækliniske studier har regorafenib vist potent anti-tumoraktivitet i et bredt spektrum af tumormodeller sandsynligvis ved at mediere anti-proliferativ og anti-angiogenetisk effekt, inkl. kolorektale, gastrointestinale stromale og hepatocellulære tumormodeller. Regorafenib har desuden reduceret niveauet af tumorassocierede makrofager og vist anti-metastatisk virkning *in vivo*. Vigtige metabolitter (M-2 og M-5) udviste lignende virkning sammenlignet med regorafenib i *in vitro*- og *in vivo*-modeller.

Klinisk virkning og sikkerhed

Metastaserende kolorektal cancer (KRC)

Stivargas kliniske virkning og sikkerhed er blevet undersøgt i et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret, fase III-multicenterstudie (CORRECT) hos patienter med metastaserende kolorektal cancer, hvis sygdom var progredieret efter svigt af standardbehandling.

Det primære endepunkt var overlevelse (OS). Sekundære endepunkter var progressionsfri overlevelse (PFS), objektiv tumorresponsrate (ORR) og sygdomskontrolrate (DCR).

I alt 760 patienter blev randomiseret 2:1 til at modtage 160 mg regorafenib (4 tabletter Stivarga, der hver indeholder 40 mg regorafenib) oralt én gang dagligt (N=505) plus bedste understøttende behandling (BSC) eller tilsvarende placebo (N=255) plus BSC i 3 uger efterfulgt af 1 uge uden behandling. Den gennemsnitlige daglige regorafenibdosis var 147 mg.

Patienterne fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. En forud planlagt interimanalyse for virkning blev foretaget efter 432 dødsfald. Studiet blev afblinded efter denne planlagte interimanalyse af den samlede overlevelse (OS) havde nået det forud specificerede effektmål.

Af de 760 randomiserede patienter var den gennemsnitlige alder 61 år, 61 % var mænd, 78 % var kaukasere, og alle patienter havde ECOG Performance Status (PS) ved *baseline* på 0 eller 1. PS ≥ 2 blev rapporteret under behandling med Stivarga hos 11,4 % af patienterne. Median behandlingsvarighed og daglige dosis, samt hyppigheden af dosismodifikationer var sammenlignelige med placebobehandlede patienter med PS ≥ 2 (8,3 %). Størstedelen af patienterne med PS ≥ 2 seponerede behandlingen for progressiv sygdom. Den primære diagnose var coloncancer (65 %), rektumcancer (29 %) eller begge (6 %). 57 % af patienterne havde KRAS-muteret tumor ved studiestart.

De fleste patienter (52 %) fik 3 eller færre tidligere behandlingslinjer for metastaserende sygdom. Tidligere behandlinger inkluderede fluorpyrimidinbaseret kemoterapi, en anti-VEGF-behandling og, hvis patienten havde en KRAS-vildtypetumor, en anti-EGFR-behandling.

Behandling med Stivarga plus BSC resulterede i signifikant længere overlevelse sammenlignet med placebo plus BSC med en p-værdi på 0,005178 fra stratificeret log rank test, en *hazard ratio* på 0,774 [95 % CI 0,636, 0,942] og en gennemsnitlig OS på 6,4 måneder vs. 5,0 måneder (se tabel 5 og fig. 1). PFS var signifikant længere hos patienter, der fik Stivarga plus BSC (*hazard ratio*: 0,494, $p < 0,000001$, se tabel 5). Responsraten (komplet respons eller delvist respons) var hhv. 1 % og 0,4 % for

Stivarga- og placebobehandlede patienter ($p=0,188432$, 1-sidet). DCR (fuldstændigt respons eller delvist respons eller stabil sygdom) var signifikant højere hos patienter i behandling med Stivarga (41,0 % vs. 14,9 %, $p<0,000001$, 1-sidet).

Tabel 5: Virkningsresultater fra CORRECT-studiet

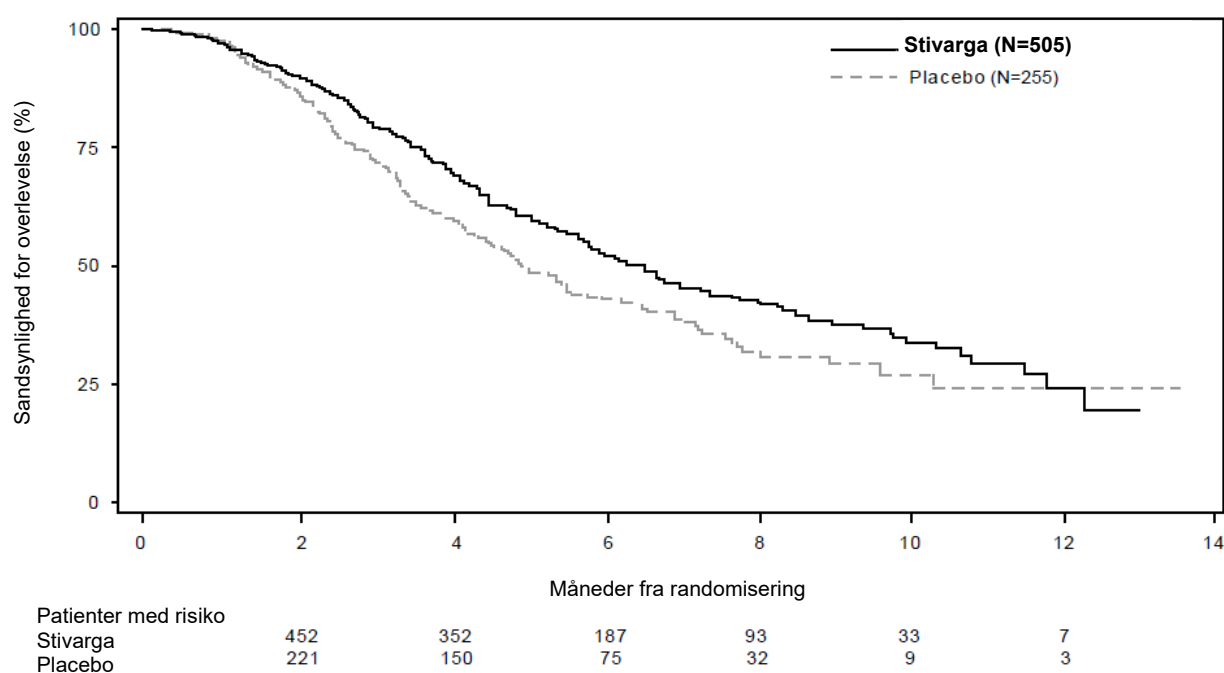
Virkningsparameter	<i>Hazard ratio*</i> (95 % CI)	P-værdi (ensidet)	Median (95 % CI)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=505)	Placebo plus BSC [§] (N=255)
OS	0,774 (0,636, 0,942)	0,005178	6,4 måneder (5,9, 7,3)	5,0 måneder (4,4, 5,8)
PFS**	0,494 (0,419, 0,582)	<0,000001	1,9 måneder (1,9, 2,1)	1,7 måneder (1,7, 1,7)

[§] Bedste understøttende behandling

* *Hazard ratio* < 1: Stivarga er bedre end placebo

** baseret på investigatorens bedømmelse af tumorrespons

Fig. 1: Kaplan-Meier kurver for OS



Subgruppe-analyser af OS og PFS i forhold til alder (< 65; ≥ 65), køn, ECOG PS, primærtumors lokalisation, tid fra diagnose af metastaserende sygdom, tidligere kræftbehandling, tidligere behandlingslinjer for metastaserende sygdom og KRAS-mutationsstatus viste en behandlingseffekt, der var til fordel for regorafenib-behandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede patienter.

Resultater af subgruppe-analyser i forhold til historisk KRAS-mutationsstatus viste en behandlingseffekt på overlevelsen, der var bedre for regorafenib end for placebo, hos patienter med KRAS-vildtype tumorer, mens der blev rapporteret en numerisk lavere effekt hos patienter med KRAS-mutante tumorer. Der sås en bedre behandlingseffekt på progressionsfri overlevelse for Stivarga uanset KRAS-mutationsstatus. *Hazard ratio* (95 % CI) for OS var 0,653 (0,476-0,895) for patienter med KRAS-vildtype tumorer og 0,867 (0,670-1,123) for patienter med en KRAS-mutation i tumor uden påviselig heterogenitet i behandlingseffekt (ikke-signifikant interaktionstest). *Hazard*

ratio (95 % CI) for PFS var 0,475 (0,362-0,623) for patienter med KRAS-wildtype tumorer og 0,525 (0,425-0,649) for patienter med KRAS-muterede tumorer.

Et andet internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-multicenterstudie (CONCUR) evaluerede Stivargas virkning og sikkerhed hos 204 tidligere behandlede asiatiske patienter (> 90 % fra Østasien) med metastaserende kolorektal cancer, der havde progredieret efter svigt af fluorpyrimidin-baseret kemoterapi. Kun 59,5 % af de patienter, der indgik i CONCUR-studiet, var tidligere blevet behandlet med farmaka målrettet mod VEGF eller EGFR. Det primære endepunkt for virkning var OS. Tillæg af Stivarga til BSC resulterede i signifikant længere overlevelse sammenlignet med placebo plus BSC med en *hazard ratio* på 0,550 ($p = 0,000159$ stratificeret log rank test) og en median OS på 8,8 måneder vs. 6,3 måneder [95 % CI 0,395; 0,765]. PFS var også signifikant længere hos patienter, der fik Stivarga plus BSC (*hazard ratio*: 0,311, $p < 0,000001$), median PFS var 3,2 måneder med Stivarga vs. 1,7 måneder med placebo. Sikkerhedsprofilen for Stivarga plus BSC i CONCUR-studiet var sammenlignelig med sikkerhedsprofilen i CORRECT-studiet.

Gastrointestinale stromale tumorer (GIST)

Stivargas kliniske virkning og sikkerhed er blevet evalueret i et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-multicenterstudie (GRID) hos patienter med gastrointestinale stromale tumorer (GIST), der tidligere er blevet behandlet med 2-tyrosinkinasehæmmere (imatinib og sunitinib).

Analyse af det primære endepunkt for virkning, progressionsfri overlevelse (PFS) blev udført efter 144 PFS-hændelser (central blindet bedømmelse). Sekundære endepunkter, herunder tid til progression (TTP) og samlet overlevelse (OS) (interimanalyse), blev også bedømt.

I alt blev 199 patienter med GIST randomiseret i forholdet 2:1 til enten 160 mg regorafenib plus bedste understøttende behandling (BSC, N=133) oralt én gang dagligt eller matchende placebo plus BSC (N=66) i 3 uger, efterfulgt af 1 uge uden behandling. Den gennemsnitlige daglige regorafenib-dosis var 140 mg.

Patienterne fortsatte behandlingen indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienter, der fik placebo og oplevede sygdomsprogression, blev tilbudt open-label regorafenib (mulighed for overkrydsning). Patienter, der fik regorafenib og oplevede sygdomsprogression, og som efter investigatorens skøn havde en klinisk fordel af behandlingen med regorafenib, blev tilbudt muligheden for at fortsætte med open-label regorafenib.

De 199 randomiserede patienter havde en gennemsnitsalder på 58 år, 64 % var mænd, 68 % var kaukasere, og alle patienterne havde *baseline* ECOG Performance Status (PS) på 0 eller 1. Den samlede mediantid fra seneste progression eller recidiv til randomisering var 6 uger.

Regorafenib plus BSC førte til en signifikant længere PFS sammenlignet med placebo plus BSC med en *hazard ratio* på 0,268 [95 % CI 0,185; 0,388] og en median PFS på 4,8 måneder vs. 0,9 måneder ($p < 0,000001$). Den relative risiko for sygdomsprogression eller død var reduceret med ca. 73,2 % hos regorafenib-behandlede patienter sammenlignet med placebobehandlede patienter (se tabel 6, figur 2). Den længere PFS var vedvarende uafhængig af alder, køn, geografisk region, tidligere behandlinger, ECOG-PS.

TTP var signifikant længere hos patienter, der fik regorafenib plus BSC, end hos patienter, der fik placebo plus BSC, med en *hazard ratio* på 0,248 [95 % CI 0,170; 0,364], og en median TTP på 5,4 måneder vs. 0,9 måneder ($p < 0,000001$) (se tabel 6).

Hazard ratio for OS var 0,772 (95 % CI 0,423; 1,408; $p = 0,199$; median-OS blev ikke nået i nogen af armene); 85 % af de patienter, der til at begynde med blev randomiseret til placeboarmen, fik behandling med regorafenib efter progression (se tabel 6, figur 3).

Tabel 6: Virkningsresultater fra GRID-studiet

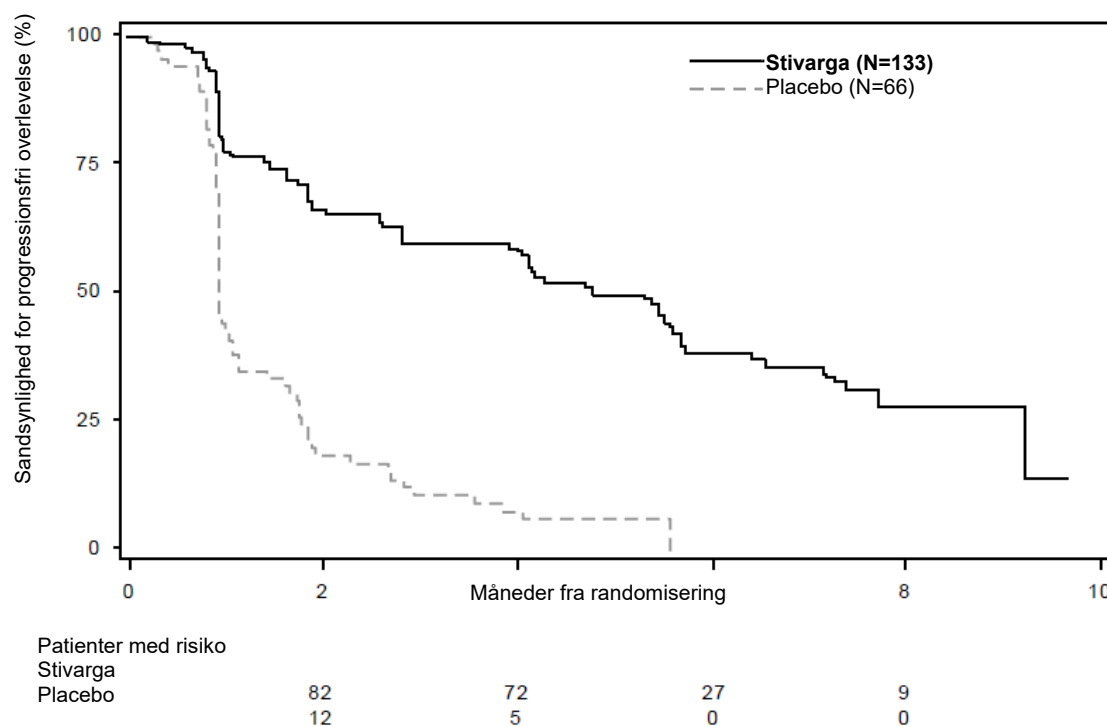
Virknings-parameter	<i>Hazard ratio*</i> (95% CI)	P-værdi (ensidet)	Median (95 % CI)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=133)	Placebo plus BSC [§] (N=66)
PFS	0,268 (0,185; 0,388)	<0,000001	4,8 måneder (4,0; 5,7)	0,9 måneder (0,9; 1,1)
TTP	0,248 (0,170; 0,364)	<0,000001	5,4 måneder (4,1; 5,7)	0,9 måneder (0,9; 1,1)
OS	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NR**	NR**

[§] Bedste understøttende behandling

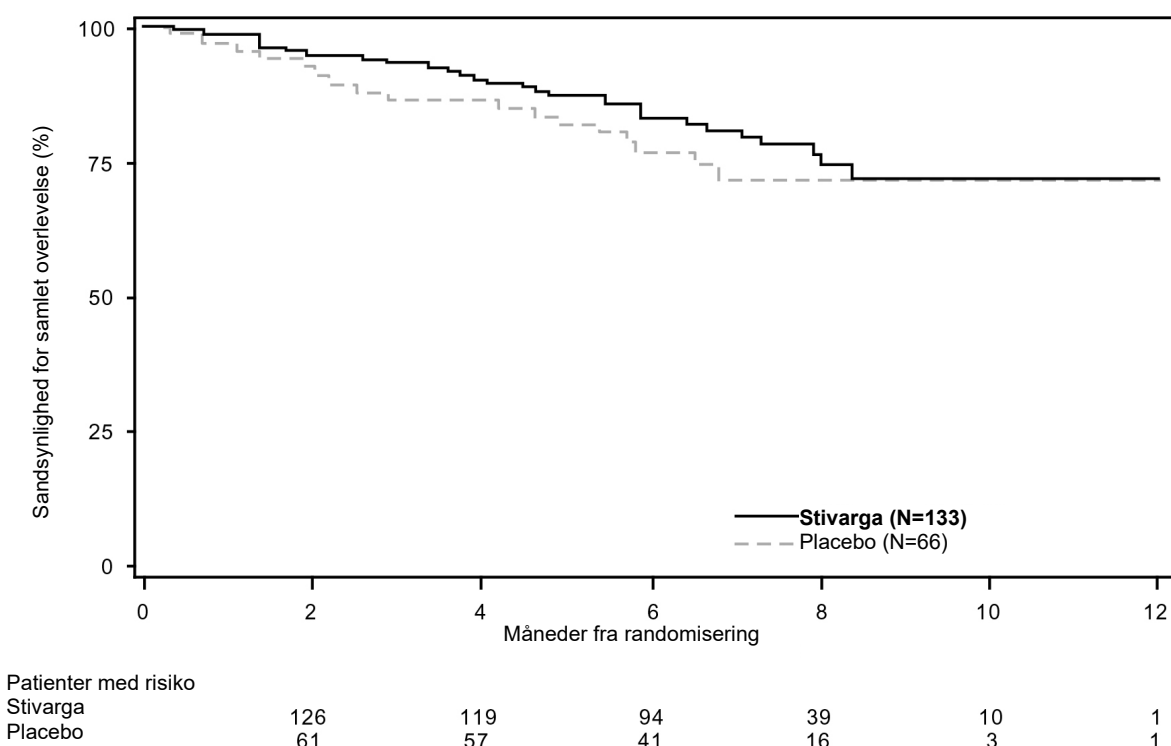
* *Hazard ratio* <1: Stivarga er bedre end placebo

** NR: ikke nået

Figur 2: Kaplan-Meier kurver for PFS



Figur 3: Kaplan-Meier kurver for OS



Desuden fik 56 patienter i placebo plus BSC-armen open-label Stivarga efter overkrydsning efter sygdomsprogression, og i alt 41 patienter i Stivarga plus BSC-armen fortsatte behandlingen med Stivarga efter sygdomsprogression. Den mediane sekundære PFS (målt efter investigatorens bedømmelse) var hhv. 5,0 og 4,5 måneder.

Hepatocellulært karcinom (HCC)

Stivargas kliniske virkning og sikkerhed er blevet evalueret i et internationalt, randomiseret, dobbeltblindet, placebokontrolleret fase III-multicenterstudie (RESORCE) hos patienter med hepatocellulært karcinom, der tidligere er blevet behandlet med sorafenib.

Det primære endepunkt for virkning var overlevelse (OS). Sekundære endepunkter var progressionsfri overlevelse (PFS), tid til progression (TTP), objektiv tumorresponsrate (ORR) og sygdomskontrolrate (DCR).

I alt blev 573 patienter med HCC randomiseret i forholdet 2:1 til enten 160 mg regorafenib oralt én gang dagligt (n=379) plus bedste understøttende behandling (BSC) eller matchende placebo (n=194) plus BSC i 3 uger, efterfulgt af 1 uge uden behandling. Den gennemsnitlige daglige regorafenibdosis var 144 mg. Patienterne var berettiget til at deltage i studiet, hvis de oplevede radiologisk sygdomsprogression under behandlingen med sorafenib, og hvis de havde nedsat leverfunktion status Child-Pugh A. De patienter, som helt stoppede behandlingen med sorafenib grundet sorafenib-relateret toksicitet eller som tålte mindre end 400 mg sorafenib dagligt, inden de trak sig fra studiet, blev ekskluderet fra studiet. Randomiseringen blev foretaget inden for 10 uger efter den sidste behandling med sorafenib. Patienterne fortsatte behandlingen med Stivarga indtil klinisk eller radiologisk sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet. Patienterne kunne imidlertid fortsætte behandlingen med Stivarga efter progression på investigatorens skøn.

Karakteristika af demografi og sygdomsniveau var sammenlignelige mellem de Stivarga- og placebo-behandlede grupper og er vist her under for alle 573 randomiserede patienter:

- Gennemsnitlig alder: 63 år
- Mand: 88 %

- Kaukasisk: 36 %, asiatisk: 41 %
- ECOG Performance Status (PS) på 0: 66 % eller ECOG PS på 1: 34 %
- Child-Pugh A: 98 %, Child-Pugh B: 2 %
- Ætiologi inklusive hepatitis B (38 %), hepatitis C (21 %), non-alcoholic steatohepatitis (NASH, 7 %)
- Fravær af både makroskopisk vaskulær invasion og ekstrahepatisk tumorspredning: 19 %
- Barcelona Clinic leverkræft (BCLC) stadie B: 13 %; BCLC stadie C: 87 %
- Loco-regional transarteriel embolisering eller kemoinfusionsprocedurer: 61 %
- Radioterapi inden regorafenib-behandling: 15 %
- Gennemsnitlig behandlingstid med sorafenib: 7,8 måneder

Behandling med Stivarga plus BSC resulterede i signifikant forbedring i OS sammenlignet med placebo plus BSC med en *hazard ratio* på 0,624 [95 % CI 0,498, 0,782], $p=0,000017$ stratificeret log rank test, og en gennemsnitlig OS på 10,6 måneder vs. 7,8 måneder (se tabel 7 og fig. 4).

Tabel 7: Resultater fra RESORCEstudiet

Virkningsparameter	<i>Hazard ratio</i> * (95 % CI)	P-værdi (ensidet)	Gennemsnit (95 % CI)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=379)	Placebo plus BSC [§] (N=194)
OS	0,624 (0,498;0,782)	0,000017	10,6 måneder (9,1;12,1)	7,8 måneder (6,3;8,8)
PFS**	0,453 (0,369;0,555)	<0,000001	3,1 måneder (2,8;4,2)	1,5 måneder (1,4;1,6)
TTP**	0,439 (0,355;0,542)	<0,000001	3,2 måneder (2,9;4,2)	1,5 måneder (1,4;1,6)
			Procent	
ORR**#	NA	0,003650	11 %	4 %
DCR**#	NA	<0,000001	65 %	36 %

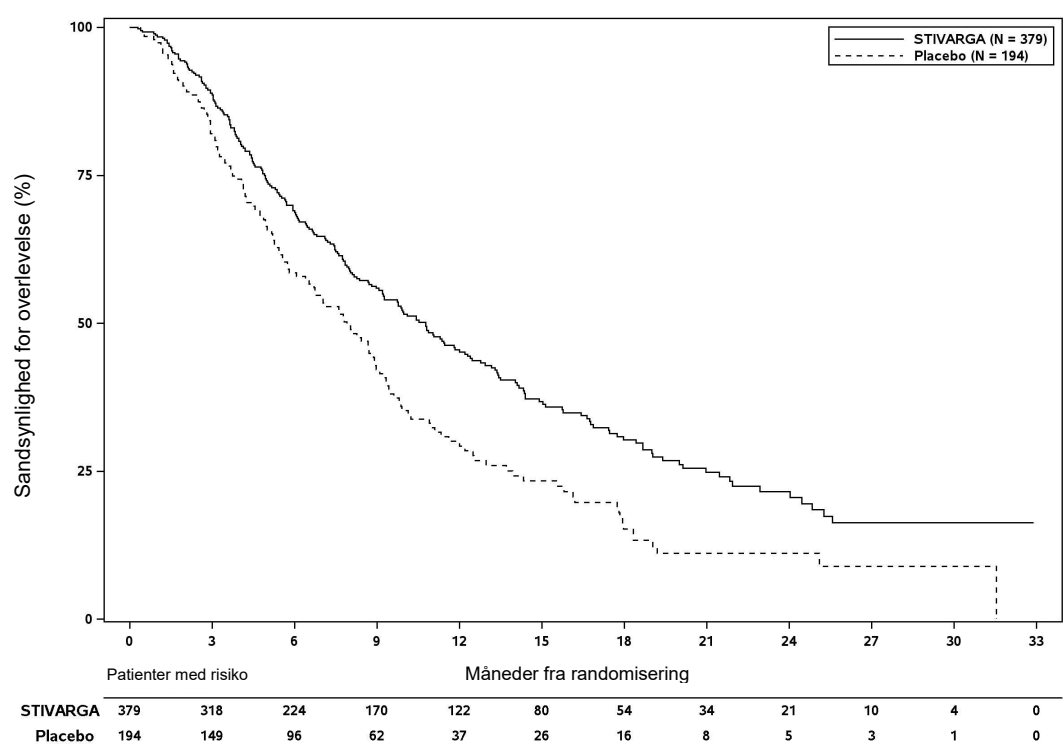
[§] Bedste understøttende behandling

* *Hazard ratio* < 1: Stivarga er bedre end placebo

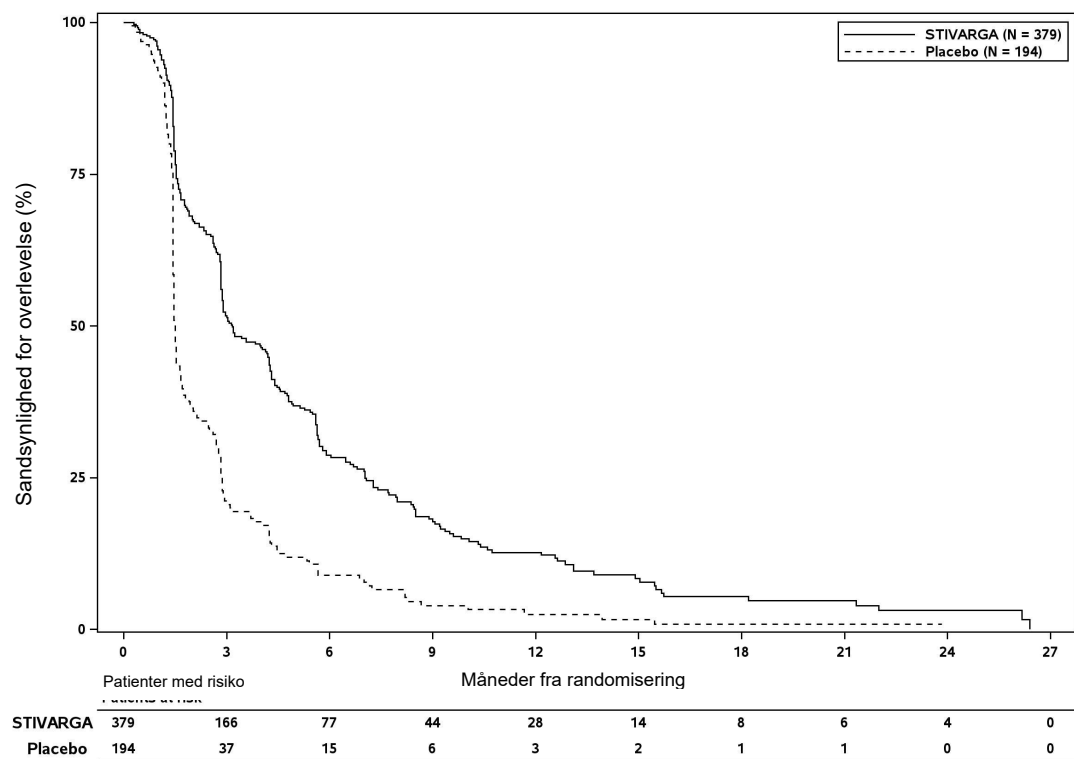
** baseret på investigatorens bedømmelse af tumorrespons ved modificeret RECIST

Tumorresponsrate (helt eller delvist respons), DCR (helt respons, delvist respons og stabil sygdom opretholdt i 6 uger)

Figur 4: Kaplan-Maier kurver for OS



Figur 5: Kaplan-Maier kurver for PFS (mRECIST)



Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Stivarga i alle undergrupper af den pædiatriske population til behandling af adenokarcinom af kolon og rektum (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har udsat forpligtelsen til at fremlægge resultaterne af studier med Stivarga i en eller flere undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af solide maligne tumorer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier med Stivarga i alle undergrupper af den pædiatriske population ved behandling af hepatocellulært karcinom (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Regorafenib når gennemsnitlige top-plasmaniveauer på ca. 2,5 mg/l 3 til 4 timer efter en enkelt oral dosis på 160 mg givet som 4 tabletter, der hver indeholder 40 mg. Efter enkelte doser på 60 mg eller 100 mg, var tabletternes gennemsnitlige relative biotilgængelighed sammenlignet med en oral opløsning hhv. 69 % og 83 %.

Koncentrationerne af regorafenib og dets vigtigste farmakologisk aktive metabolitter (M-2 og M-5) var højest, når det blev givet efter fedtfattig (let) morgenmad sammenlignet med enten morgenmad med højt fedtindhold eller ved fastende tilstand. Eksponeringen for regorafenib var øget med 48 % efter administration af morgenmad med højt fedtindhold og 36 % efter administration af fedtfattig morgenmad, sammenlignet med fastende tilstand. Eksponeringen af metabolitterne M-2 (N-oxid) og M-5 (N-oxid og N-desmethyl) er højere, når regorafenib gives sammen med en fedtfattig morgenmad, sammenlignet med fastende tilstand, og lavere, når det gives sammen med et måltid med højt fedtindhold, sammenlignet med fastende tilstand.

Fordeling

Koncentrations-/tidsprofilerne for regorafenib i plasma samt for de vigtigste cirkulerende metabolitter viste flere toppe i doseringsintervallet på 24 timer, som skyldes enterohepatisk cirkulation. *In vitro*-proteinbinding af regorafenib til humane plasmaproteiner er høj (99,5 %). *In vitro*-proteinbinding af M-2 og M-5 er højere (hhv. 99,8 % og 99,95 %) end for regorafenib. Metabolitterne M-2 og M-5 er svage substrater for P-gb. Metabolit M-5 er et svagt BCRP-substrat.

Biotransformation

Regorafenib metaboliseres primært i leveren af oxidativ metabolisme medieret af CYP3A4, samt af glucuronidering medieret af UGT1A9. Der er identificeret to større og seks mindre metabolitter af regorafenib i plasma. Regorafenibs vigtigste cirkulerende metabolitter i humant plasma er M-2 (N-oxid) og M-5 (N-oxid og N-desmethyl), som er farmakologisk aktive og har lignende koncentrationer som regorafenib ved *steady state*. M-2 metaboliseres yderligere ved oxidativ metabolisme medieret af CYP3A4, samt ved glucuronidation medieret af UGT1A9.

Metabolitter kan reduceres eller hydrolyseres i mave-tarm-kanalen af mikrobiel flora, hvilket tillader reabsorption af det ukonjugerede aktive stof og metabolitter (enterohepatisk cirkulation).

Elimination

Efter oral administration ligger den gennemsnitlige halveringstid for regorafenib og dets metabolit M-2 i plasma på mellem 20-30 timer i forskellige studier. Den gennemsnitlige halveringstid for metabolitten M-5 er ca. 60 timer (ligger mellem 40-100 timer).

Ca. 90 % af den radioaktive dosis genvindes inden for 12 dage fra administration, hvor ca. 71 % af dosis udskilles i fæces (47 % som moderforbindelse, 24 % som metabolitter) og ca. 19 % af dosis udskilles i urin som glucuronider. Udskillelse af glucuronider i urinen faldt under 10 % under *steady*

state-betingelser. Moderforbindelsen fundet i fæces kan være afledt fra intestinal degradation af glucuronider eller reduktion af metabolit M-2 (N-oxid), samt ikke absorberet regorafenib. M-5 kan reduceres af mikrobiel flora til M-4 i mave-tarm-kanalen, og gøre reabsorption af M-4 mulig (enterohepatisk cirkulation). M-5 udskilles til sidst via M-4 som M-6 (carboxylsyre) i fæces.

Linearitet/non-linearitet

Systemisk eksponering for regorafenib ved *steady state* stiger proportionalt med dosen op til 60 mg og mindre end proportionalt ved doser, der er større end 60 mg. Akkumulering af regorafenib ved *steady state* resulterer i en cirka 2 gange forhøjelse i plasmakoncentrationer, hvilket er overensstemmende med eliminationshalveringstiden og doseringsfrekvensen. Ved *steady state* når regorafenib gennemsnitlige top-plasmaniveauer på ca. 3,9 mg/l (8,1 mikromolær) efter oral administration af 160 mg regorafenib og peak-to-trough ratio for gennemsnitlige plasmakoncentrationer er under 2.

Både metabolit M-2 og M-5 udviser ikke-lineær akkumulation, hvilket kan være forårsaget af entero-hepatisk genoptagelse eller mætning af UGT1A9-vejen. Hvor plasmakoncentrationerne af M-2 og M-5 efter en enkelt dosis regorafenib er meget lavere end for moderforbindelsen, er plasmakoncentrationerne af M-2 og M-5 ved *steady state* sammenlignelige med koncentrationerne for regorafenib.

Nedsat leverfunktion

Eksponeringen for regorafenib og dets metabolitter M-2 og M-5 er sammenlignelig hos patienter med let nedsat leverfunktion (Child-Pugh A) og patienter med normal leverfunktion.

Begrænsede data hos patienter med moderat nedsat leverfunktion (Child-Pugh B) indikerer en lignende eksponering sammenlignet med patienter med normal leverfunktion efter en enkelt 100 mg dosis af regorafenib.

Der foreligger ikke data for patienter med Child-Pugh C (svært) nedsat leverfunktion. Regorafenib udskilles hovedsageligt via leveren, og eksponeringen kan være øget hos denne patientpopulation.

Nedsat nyrefunktion

Tilgængelige kliniske data og fysiologi-baseret farmakokinetisk modellering indikerer sammenlignelig *steady state* eksponering for regorafenib og metabolit M-2 og M-5 hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion og hos patienter med normal nyrefunktion. Eksponeringen for regorafenib var den samme hos patienter med svært nedsat nyrefunktion som hos patienter med normal nyrefunktion, mens eksponeringen for M-2 og M-5 ved *steady state* var ca. 30 % lavere, hvilket ikke anses for at være klinisk relevant.

Regorafenibs farmakokinetik er ikke blevet undersøgt hos patienter med nyresygdom i slutstadiet. Fysiologi-baseret farmakokinetisk modellering forudsiger imidlertid ingen relevant ændring i eksponering hos disse patienter.

Ældre

Alder påvirkede ikke regorafenibs farmakokinetik i det undersøgte aldersområde (29-85 år).

Køn

Regorafenibs farmakokinetik påvirkes ikke af køn.

Etniske forskelle

Eksponeringen for regorafenib af forskellige asiatiske populationer (kinesisk, japansk, koreansk) ligger inden for det samme område som hos kaukasere.

Kardiel elektrofysiologi/QT-forlængelse

Der blev ikke observeret nogen QTc-forlængelse efter administration af 160 mg regorafenib ved *steady state* i et dedikeret QT-studie hos mandlige og kvindelige cancerpatienter.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Systemisk toksicitet

Efter gentagen dosering til mus, rotter og hunde blev der observeret bivirkninger i en række organer, primært i nyrerne, leveren, fordøjelseskanalen, tyreidea, blod- og lymfesystemet, det endokrine system, det reproduktive system og huden. En let forhøjet forekomst af fortykkelse af atrioventrikulære klapper i hjertet blev set i det 26-ugers toksicitetsstudie med gentagne doser hos rotter. Dette kan skyldes acceleration af en aldersrelateret fysiologisk proces. Disse bivirkninger forekom ved systemiske eksponeringer indenfor eller lavere end den forventede human eksponering (baseret på AUC-sammenligning).

Ændringer af tænder og knogler samt negative virkninger på reproduktionssystemet var mere udtalt hos unge og ikke udvoksede dyr samt hos juvenile rotter og indikerer en potentiel risiko for børn og unge.

Reproduktions- og udviklingstoksicitet

Der er ikke udført specifikke fertilitets studier. Det skal dog tages i betragtning, at regorafenib potentielt kan have negativ indvirkning på mandlig og kvindelig reproduktion baseret på morfologiske ændringer i testikler, ovarier og uterus, hvilket blev observeret efter gentagne doser hos rotter og hunde ved en eksponering som er lavere end den forventede humane eksponering (baseret på AUC-sammenligning). De observerede ændringer var kun delvist reversible.

Det blev påvist, at regorafenib havde en virkning på intrauterin udvikling hos kaniner ved en lavere eksponering end den forventede humane eksponering (baseret på AUC-sammenligning). De vigtigste fund bestod af misdannelser i urinsystemet, hjertet og større kar, samt skelettet.

Genotoksicitet og karcinogenicitet

Der var ingen tegn på genotoksisk virkning af regorafenib baseret på standardanalyser *in vitro* og *in vivo* hos mus.

Der er ikke udført studier af regorafenibs karcinogene potentiale.

Miljøriskovurdering (*Environmental Risk Assessment, ERA*)

Studier med henblik på miljøriskovurdering har vist, at regorafenib potentielt kan være persisterende, bioakkumulerende og toksisk for miljøet og kan udgøre en risiko for overfladevand og for sediment (se pkt. 6.6).

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpestoffer

Tabletterne

Mikrokrystallinsk cellulose
Croscarmellosenatrium
Magnesiumstearat
Povidon (K-25)
Kolloid vandfri silika

Overtræk

Rød jernoxid (E 172)
Gul jernoxid (E 172)

Lecithin (deriveret fra soja)
Macrogol 3350
Polyvinylalkohol, delvist hydrolyseret
Talcum
Titandioxid (E 171)

6.2 Uforligeligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

3 år.

Når tabletbeholderen er anbrudt, er lægemidlet stabilt i 7 uger. Derefter skal lægemidlet bortskaffes.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.
Tabletbeholderen skal opbevares tæt tillukket.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Hvid, uigennemsigtig HDPE-tabletbeholder, lukket med et PP/PP (polypropylen) skruelåg med indsat forsegling og molekyler si-tørremiddel.

Hver tabletbeholder indeholder 28 filmovertrukne tabletter.

Pakningsstørrelser:

Pakke med 28 filmovertrukne tabletter.

Pakke med 84 (3 tabletbeholdere à 28) filmovertrukne tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Tørremidlet skal blive i tabletbeholderen.

Dette lægemiddel kan udgøre en potentiel risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF
TILLADELSEN**

Dato for første markedsføringstilladelse: 26. august 2013
Dato for seneste fornyelse: 22. maj 2018

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere information om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs
hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG(E) FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddellovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddellovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETTERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE KARTON/KARTON****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Stivarga 40 mg filmovertukne tabletter
regorafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertukket tablet indeholder 40 mg regorafenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium og lecithin (deriveret fra soja), se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertukne tabletter
84 (3 x 28) filmovertukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet skal blive i tabletbeholderen.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Tabletbeholderen skal opbevares tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING**15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN****16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

stivarga 40 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN INDRE EMBALLAGE

TABLETBEHOLDER-ETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Stivarga 40 mg filmovertrukne tabletter
regorafenib

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg regorafenib.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder natrium og lecithin (deriveret fra soja).

Læs indlægssedlen inden brug.

4. LÆGEMIDDELFORM OG ANTAL (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmovertrukne tabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Oral anvendelse

Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

Tørremidlet skal blive i tabletbeholderen.

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER
--

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt. Tabletbeholderen skal opbevares tæt tillukket.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

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

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING
--

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT
--

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA
--

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til brugeren

Stivarga 40 mg filmoovertrukne tabletter regorafenib

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give det til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Stivarga
3. Sådan skal du tage Stivarga
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Stivarga indeholder det aktive stof regorafenib. Det er et lægemiddel, der bruges til at behandle kræft ved at hæmme kræftcellernes vækst og spredningen af kræftceller og afskære den blodforsyning, der gør at cellerne kan vokse.

Stivarga bruges til at behandle:

- kræft i tyktarmen eller endetarmen, der har spredt sig til andre dele af kroppen hos voksne patienter, som har fået andre behandlinger, eller som ikke kan behandles med andre lægemidler (fluorpyrimidin-baseret kemoterapi, et VEGF-hæmmende middel og en anti-EGFR-behandling)
- gastrointestinale stromale tumorer (GIST, en kræfttype i mave-tarm-systemet), der har spredt sig, eller som ikke kan opereres, hos voksne patienter, som tidligere er blevet behandlet med andre lægemidler mod kræft (imatinib og sunitinib)
- kræft i leveren hos voksne patienter, som tidligere er blevet behandlet med et andet lægemiddel mod kræft (sorafenib).

Spørg lægen, hvis du har spørgsmål om, hvordan Stivarga virker, eller hvorfor du har fået ordineret dette lægemiddel.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Stivarga

Tag ikke Stivarga:

- Hvis du er allergisk over for regorafenib eller et af de øvrige indholdsstoffer i Stivarga (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apoteket, før du tager Stivarga.

Vær ekstra forsigtig med Stivarga

- **Hvis du har leverproblemer**, herunder Gilberts syndrom, med tegn som: gullig misfarvning af huden og det hvide i øjnene, mørk urin og forvirring og/eller desorientering. Behandling med Stivarga kan medføre en større risiko for leverproblemer. Din læge vil tage blodprøver for at overvåge din leverfunktion inden og i løbet af behandling med Stivarga. Hvis din leverfunktion er kraftigt nedsat, må du ikke behandles med Stivarga, da der ikke foreligger data for anvendelsen af Stivarga hos patienter med kraftigt nedsat leverfunktion.
- **Hvis du får en infektion** med tegn såsom høj feber, alvorlig hoste med eller uden stigning i slim(spyt)produktion, meget øm hals, stakåndethed, brændende fornemmelse/smerter ved vandladning, usædvanligt udflåd fra skeden eller irritation, rødme, hævelse og/eller smerter vilkårlige steder på kroppen. Din læge kan midlertidigt stoppe din behandling.
- **Hvis du har haft eller har blødningsproblemer**, og hvis du tager warfarin, phenprocoumon eller et andet lægemiddel, der fortynder blodet for at forhindre blodpropper. Behandling med Stivarga kan medføre en større risiko for blødning. Din læge kan beslutte at tage blodprøver, inden du starter med at tage Stivarga. Stivarga kan forårsage kraftig blødning i fordøjelsessystemet, såsom maven, halsen, endetarmen eller tarmen, eller i lungerne, nyrerne, munden, skeden og/eller i hjernen. Få straks medicinsk hjælp, hvis du får følgende symptomer: blod i afføringen eller sort afføring, blod i urinen, mavesmerter, hoste/opkastning af blod.
- **Hvis du får alvorlige mave- og tarmproblemer** (mave-tarm-perforation eller fistel), skal lægen beslutte, om behandlingen med Stivarga skal stoppes. Få straks medicinsk hjælp, hvis du får de følgende symptomer: alvorlige mavesmerter eller mavesmerter, der ikke går væk, opkastning af blod, rød eller sort afføring.
- **Hvis du får bryst smerter eller har hjerteproblemer.** Din læge vil undersøge, hvor godt dit hjerte fungerer, inden du starter med at tage Stivarga og under behandlingen. Få straks medicinsk hjælp, hvis du får de følgende symptomer, da de kan være tegn på et hjerteanfald eller nedsat blodomløb til hjertet: Utilpashed i brystet eller smerter, der kan spredes fra brystet til skuldrene, armene, ryggen, halsen, tænderne, kæben eller maven, og de kan komme og gå, stakåndethed, pludselig svedtendens med kold, klam hud, svimmelhed eller besvimelse.
- Kontakt omgående lægen, **hvis du får en alvorlig og vedvarende hovedpine, synsforstyrrelser, krampeanfald eller ændret mental tilstand** (såsom forvirring, hukommelsestab eller desorientering).
- **Hvis du har højt blodtryk.** Stivarga kan forhøje blodtrykket. Din læge vil kontrollere dit blodtryk før og under behandlingen og kan give dig et lægemiddel til behandling af højt blodtryk.
- **Hvis du har eller har haft et aneurisme** (udvidelse og svækkelse af en blodårevæg) **eller en rift i en blodårevæg.**
- **Hvis du er blevet opereret for nylig eller skal opereres.** Stivarga kan påvirke sårhelingen, og det kan være nødvendigt at stoppe behandlingen med Stivarga, indtil dit sår er helet.
- **Hvis du får hudproblemer.** Stivarga kan forårsage rødme, smerte, hævelse eller blærer på håndfladerne og fodsålerne. Kontakt lægen, hvis du bemærker ændringer. Din læge vil muligvis

anbefale at bruge cremer og/eller skoindlæg og handsker for at kontrollere dine symptomer. Hvis du får denne bivirkning, vil din læge eventuelt ændre din dosis eller standse din behandling, indtil din tilstand forbedres.

Fortæl det til lægen, hvis nogle af disse tilstande gælder for dig, inden du tager Stivarga. Du skal muligvis behandles for det, og der kan udføres ekstra test (se også punkt 4, Bivirkninger)

Børn og unge

Der er ingen relevant anvendelse af Stivarga til børn og unge for indikationen kræft i tyktarmen eller endetarmen, der har spredt sig til andre dele af kroppen.

Stivargas sikkerhed og virkning hos børn og unge for indikationen gastrointestinale stromale tumorer (GIST) er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Der er ingen relevant brug af Stivarga hos børn og unge for indikationen kræft i leveren.

Brug af anden medicin sammen med Stivarga

Fortæl altid lægen eller på apoteket, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer, kosttilskud eller mineraler. Nogle former for medicin kan påvirke Stivargas virkningsmåde eller Stivarga kan påvirke anden medicins virkningsmåde og give alvorlige bivirkninger. Fortæl især lægen, hvis du tager noget fra denne liste af anden medicin:

- nogle lægemidler til at behandle svampeinfektioner (f.eks. ketoconazol, itraconazol, posaconazol og voriconazol)
- nogle lægemidler til behandling af smerter (f.eks. mefenaminsyre, diflunisal og nifluminsyre)
- nogle lægemidler til behandling af bakterieinfektioner (f.eks. rifampicin, clarithromycin, telithromycin)
- lægemidler, der typisk bruges til at behandle epilepsi (krampeanfald) (f.eks. phenytoin, carbamazepin eller phenobarbital)
- methotrexat, et lægemiddel, der typisk bruges til at behandle kræft
- rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, lægemidler, der typisk bruges til behandling af forhøjet kolesterol
- warfarin eller phenprocoumon, lægemidler, der typisk bruges til at fortynde blodet
- perikon (et lægemiddel, der også fås uden recept), et naturlægemiddel mod depression.

Spørg din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager nogen form for medicin.

Brug af Stivarga sammen med mad og drikke

Undgå at drikke grapefrugtjuice, mens du tager Stivarga. Det kan påvirke den måde, Stivarga virker på.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Fortæl det til din læge, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, da Stivarga ikke bør bruges under graviditeten, medmindre det tydeligvis er nødvendigt. Din læge vil tale med dig om de potentielle risici ved at tage Stivarga under graviditeten.

Undgå at blive gravid, mens du behandles med Stivarga, da dette lægemiddel kan skade det ufødte barn.

Både kvinder i den fertile alder og mænd skal anvende sikker kontraception under behandlingen og i mindst otte uger efter behandlingens afslutning.

Du må ikke amme dit barn under behandlingen med Stivarga, da denne medicin kan påvirke barnets vækst og udvikling. **Fortæl lægen, hvis du ammer eller planlægger at amme.**

Stivarga kan reducere fertiliteten hos både mænd og kvinder. Spørg din læge til råds, før du tager Stivarga.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Det er uvist, om Stivarga påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Før ikke motorkøretøj og betjen ikke værktøj eller maskiner, hvis du oplever behandlingsrelaterede symptomer, der påvirker din koncentrations- og reaktionsevne.

Stivarga indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 56,06 mg natrium (hovedkomponent i madlavnings-/bordsalt) pr. daglige dosis (4 tabletter). Dette svarer til 3 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

Denne medicin indeholder 1,68 mg **lecithin** (deriveret fra soja) pr. daglig dosis (4 tabletter).

3. Sådan skal du tage Stivarga

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Den anbefalede daglige dosis til voksne er 4 tabletter med Stivarga 40 mg (160 mg regorafenib). Din læge kan ændre din dosis. Tag den dosis Stivarga, som din læge har ordineret til dig. Din læge vil normalt bede dig tage Stivarga i 3 uger og dernæst stoppe i 1 uge. Det er 1 behandlingscyklus.

Tag Stivarga på samme tidspunkt hver dag efter et let (fedtfattigt) måltid. Slug tabletten hel sammen med vand efter et let måltid med et fedtindhold på under 30 %. Et eksempel på et let (fedtfattigt) måltid kunne være 1 portion morgenmadsprodukt (ca. 30 g), 1 glas skummetmælk, 1 skive toast med syltetøj, 1 glas æblejuice og 1 kop kaffe eller te (520 kalorier, 2 g fedt). Du bør ikke tage Stivarga sammen med grapefrugtjuice (se også punkt Brug af Stivarga sammen med mad og drikke).

Hvis du kaster op efter administration af regorafenib, bør du ikke tage ekstra tabletter, og du bør fortælle det til lægen.

Din læge vil eventuelt reducere din dosis eller beslutte at afbryde eller stoppe behandlingen permanent, hvis det er nødvendigt. Normalt skal du tage Stivarga, så længe du drager fordel deraf og ikke har uacceptable bivirkninger.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis, hvis du har let nedsat leverfunktion. Hvis du har let eller moderat nedsat leverfunktion, mens du er i behandling med Stivarga, bør din læge overvåge dig nøje. Hvis din leverfunktion er svært nedsat, bør du ikke behandles med Stivarga, da der ikke foreligger data om brugen af Stivarga hos patienter med svært nedsat leverfunktion.

Det er ikke nødvendigt at justere dosis, hvis du har let, moderat eller svært nedsat nyrefunktion.

Hvis du har taget for meget Stivarga

Fortæl det straks til lægen, hvis du har taget mere end den ordinerede dosis. Du kan få brug for lægehjælp, og din læge kan bede dig holde op med at tage Stivarga.

Hvis du tager for meget Stivarga, kan det gøre nogle bivirkninger mere sandsynlige eller mere alvorlige, især:

- hudreaktioner (udslæt, blærer, rødme, smerte, hævelse, kløe eller afskallende hud)
- stemmeændringer eller hæshed (*dysfoni*)
- hyppig eller løs afføring (*diaré*)

- mundsår (*slimhindeinflammation*)
- tør mund
- nedsat appetit
- højt blodtryk (*hypertension*)
- overdreven træthed (*udmattelse*).

Hvis du har glemt at tage Stivarga

Hvis du glemmer en dosis, skal du tage den så snart, du kommer i tanke om det på den dag, du skulle have taget den. Du må ikke tage en dobbeltdosis Stivarga som erstatning for en glemt dosis fra den forrige dag. Fortæl din læge, hvis du glemmer en dosis.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Denne medicin kan også påvirke resultaterne af nogle blodprøver.

De **alvorligste bivirkninger**, for hvilke der er observeret et dødeligt udfald er:

- svære leverproblemer (inklusive leversvigt), blødning, mave-tarm-perforation og infektion.

Fortæl det straks til lægen, hvis du har nogle af følgende symptomer:

Leverproblemer

Behandling med Stivarga kan medføre en større risiko for alvorlige leverproblemer. Få omgående akuthjælp, hvis du får følgende symptomer:

- gullig misfarvning af huden og det hvide i øjnene
- mørk urin
- forvirring og/eller desorientering.

Det kan være tegn på alvorlig leverskade.

Blødning

Stivarga kan medføre alvorlig blødning i fordøjelsessystemet, f.eks. mave, hals, endetarm eller tarm, eller i lungerne, nyrerne, munden, skeden og/eller hjernen. Få omgående akuthjælp, hvis du får følgende symptomer:

- blod i afføringen eller sort afføring
- blod i urinen
- mavesmerter
- blodigt ophost/blodigt opkast.

Det kan være tegn på blødning.

Alvorlige mave- og tarmproblemer (mave-tarm-perforation eller fistel)

Få omgående akuthjælp, hvis du får følgende symptomer:

- alvorlig mave (abdominal)-smerte eller mavesmerte, der ikke forsvinder
- opkastning af blod
- rød eller sort afføring.

Det kan være tegn på alvorlige mave- eller tarmproblemer.

Infektion

Behandling med Stivarga kan medføre en større risiko for infektioner, særligt i urinvejene, næsen, halsen og lungerne. Behandling med Stivarga kan også medføre en større risiko for svampeinfektioner i slimhinderne, på huden eller kroppen. Få omgående akuthjælp, hvis du får følgende symptomer:

- høj feber
- alvorlig hoste med eller uden stigning i slim(spyt)produktion
- meget øm hals

- stakåndethed
- brændende fornemmelse/smerter ved vandladning
- usædvanligt udflåd fra skeden eller irritation
- rødme, hævelse og/eller smerter vilkårlige steder på kroppen

Det kan være tegn på en infektion.

Andre bivirkninger med Stivarga opstillet efter hyppighed:

Meget almindelige bivirkninger (kan opstå hos flere end 1 ud af 10 brugere)

- reduktion i antallet af blodplader, der kan kendes ved, at du let får blå mærker eller bløder (*trombocytopeni*)
- reduktion i antallet af røde blodlegemer (*anæmi*)
- nedsat appetit og fødeindtagelse
- højt blodtryk (*hypertension*)
- stemmeændringer eller hæshed (*dysfoni*)
- hyppig eller løs afføring (*diaré*)
- smertefuld eller tør mund, smertefuld tunge, mundsår (*stomatitis og/eller slimhindeinfektion*)
- kvalme
- opkastning
- højt indhold af bilirubin i blodet, et stof, der dannes i leveren (*hyperbilirubinæmi*)
- ændringer i enzymer, der produceres af leveren, som kan indikere, at der er noget galt med leveren (*stigning i transaminaser*)
- rødme, smerte, blærer og hævelse af håndfladerne eller fodsålerne (*hånd-fod-hudreaktion*)
- udslæt
- svaghed, manglende styrke og energi, overdreven træthed og unormal søvnighed (*asteni/udmattelse*)
- smerte (inklusive mavesmerter og rygsmerter)
- forstoppelse
- feber
- vægttab.

Almindelige bivirkninger (kan opstå hos op til 1 ud af 10 brugere)

- reduktion i antallet af hvide blodlegemer (*leukopeni*)
- nedsat aktivitet af skjoldbruskkirtlen (*hypothyroidisme*)
- lave niveauer af kalium, fosfat, calcium, natrium eller magnesium i blodet (*hypokaliæmi, hypofosfatæmi, hypokalæmi, hyponatriæmi og hypomagnæsi*)
- højt niveau af urinsyre i blodet (*hyperurikæmi*)
- tab af kropsvæske (*dehydrering*)
- hovedpine
- rysten (*tremor*)
- nervesygdomme, der kan forårsage ændringer i følesansen, såsom følelsesløshed, snurren, svaghed eller smerte (*perifer neuropati*)
- smagsforstyrrelser
- tør mund
- halsbrand (*gastroøsofageal reflux*)
- infektion eller irritation i maven og tarmene (*gastroenteritis*)
- hårtab (*alopeci*)
- tør hud
- udslæt med afskalning af hud (*eksfoliativt udslæt*)
- pludselige, ufrivillige muskelsammentrækninger (*muskelspasmer*)
- protein i urinen (*proteinuri*)
- høje niveauer af visse enzymer, der er involveret i fordøjelsen (*stigning i amylase og lipase*)

- unormal blodkoagulationstilstand (*unormal international normaliseret ratio*)

Ikke almindelige bivirkninger (kan opstå hos op til 1 ud af 100 brugere)

- symptomer på en allergisk reaktion, som kan omfatte udbredt alvorligt udslæt, kvalme, feber, åndenød, gulsot, ændringer i stoffer, der dannes i leveren (*overfølsomhedsreaktion*)
- hjerteanfald, brystmerter (*myokardieinfarkt og iskæmi*)
- alvorligt forhøjet blodtryk, der medfører hovedpine, forvirring, sløret syn, kvalme, opkastning og krampeanfald (*hypertensiv krise*)
- betændelse i bugspytkirtlen karakteriseret ved smerter i det område af maven, kvalme, opkastning og feber (*pankreatitis*)
- neglesygdom (ændringer i neglene, f.eks. riller og/eller flækker let)
- multiple hudruptioner (*erythema multiforme*).

Sjældne bivirkninger (kan opstå hos op til 1 ud af 1.000 brugere)

- visse former for hudkræft (*keratoakantom/pladecellecancer i huden*)
- hovedpine, forvirring, krampeanfald og synstab associeret med eller uden højt blodtryk (*posteriort reversibelt encefalopati-syndrom/PRES*)
- alvorlige hud- og/eller slimhindereaktioner, som kan omfatte smertefulde vabler og feber, herunder udbredt løsnet hud (*Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse*).

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra de forhåndenværende data)

- en udvidelse og svækkelse af en blodårevæg eller en rift i en blodårevæg (*aneurismer og arterielle dissektioner*).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar dette lægemiddel utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonens og tabletbeholderens etiket efter angiv forkortelsen for udløbsdatoen. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod fugt.

Tabletbeholderen skal opbevares tæt tillukket.

Når tabletbeholderen er blevet åbnet, skal lægemidlet bortskaffes efter 7 uger.

Spørg apotekspersonalet, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Stivarga indeholder:

- **Aktivt stof:** Regorafenib. Hver filmovertrukket tablet indeholder 40 mg regorafenib.
- **Øvrige indholdsstoffer:** Mikrokrystallinsk cellulose, croscarmellose natrium, magnesiumstearat, povidon (K-25) og kolloid vandfri silika, rød jernoxid (E 172), gul jernoxid (E 172), lecithin (deriveret fra soja), macrogol 3350, polyvinylalkohol (delvist hydrolyseret), talcum og titandioxid (E 171) (se også punktet ”Stivarga indeholder natrium”).

Udseende og pakningsstørrelser

Stivarga 40 mg tabletter er lyserøde og ovale, mærket med ”BAYER” på den ene side og ”40” på den anden side.

Hver tabletbeholder indeholder 28 filmovertrukne tabletter.

Stivarga 40 mg tabletter findes i pakninger som indeholder én tabletbeholder eller tre tabletbeholdere.

Begge pakningsstørrelser er ikke nødvendigvis markedsført.

Tørremidlet skal forblive i tabletbeholderen. Tørremidlet er et fugtabsorberende materiale, som er fyldt i en lille beholder for at beskytte tabletterne mod fugt

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Fremstiller

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

België / Belgique / Belgien

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

България

Байер България ЕООД

Тел. +359-(2)-424 72 80

Česká republika

Bayer s.r.o.

Tel: +420 266 101 111

Danmark

Bayer A/S

Tlf: +45-45 23 50 00

Deutschland

Bayer Vital GmbH

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

Eesti

Bayer OÜ

Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ABEE

Τηλ:+30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer HealthCare

Tél: +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

Tel: + 385-(0)1-6599 900

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)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 (Northern Ireland)

Bayer AG

Tel: +44-(0) 118 206 3000

Denne indlægsseddel blev senest ændret {måned ÅÅÅÅ}

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.