

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Stivarga 40 mg Filmtabletten.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 40 mg Regorafenib.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede Tagesdosis von 160 mg enthält 2,427 mmol (oder 55,8 mg) Natrium (siehe Abschnitt 4.4).

Jede Tagesdosis von 160 mg enthält 1,68 mg (3-sn-Phosphatidyl)cholin (gewonnen aus Soja) (siehe Abschnitt 4.4).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Hellrosafarbene, ovale Filmtabletten mit einer Länge von 16 mm, einer Breite von 7 mm und der Kennzeichnung "BAYER" auf der einen und "40" auf der anderen Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Stivarga ist angezeigt zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit:

- metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK), die zuvor mit verfügbaren Therapien behandelt wurden oder die für diese nicht geeignet sind. Diese Therapien umfassen Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie (siehe Abschnitt 5.1).
- nicht resezierbaren oder metastasierten gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), die unter einer früheren Behandlung mit Imatinib und Sunitinib progredient waren oder diese nicht vertragen haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Stivarga sollte nur von Ärzten verschrieben werden, die Erfahrung in der Anwendung von Krebstherapien haben.

Dosierung

Die empfohlene Dosis Regorafenib ist 160 mg (4 Tabletten zu je 40 mg), die 3 Wochen lang einmal täglich eingenommen wird, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause. Diese 4-wöchige Periode entspricht einem Therapiezyklus.

Wenn eine Dosis ausgelassen wurde, sollte der Patient sie am selben Tag einnehmen, sobald er dies bemerkt. Der Patient sollte nicht zwei Dosen am selben Tag einnehmen, um eine vergessene Einnahme nachzuholen. Falls es nach der Einnahme von Regorafenib zu Erbrechen kommt, darf der Patient keine zusätzlichen Tabletten einnehmen.

Die Behandlung sollte fortgesetzt werden, solange ein Nutzen besteht oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten mit einem ECOG Leistungsstatus (*performance status*, PS) von 2 oder höher waren von den klinischen Studien ausgeschlossen. Für Patienten mit $PS \geq 2$ liegen nur begrenzte Daten vor.

Dosierungsanpassungen

Abhängig von der individuellen Sicherheit und Verträglichkeit können ein Aussetzen und/oder eine Verringerung der Dosis erforderlich sein. Dosisänderungen sind in Schritten von jeweils 40 mg (eine Tablette) vorzunehmen. Die niedrigste empfohlene Tagesdosis beträgt 80 mg. Die maximale Tagesdosis beträgt 160 mg.

Für empfohlene Dosisänderungen und Maßnahmen im Fall einer Hand-Fuß-Hautreaktion (HFHR)/eines palmar-plantaren Erythrodyssäthesiesyndroms siehe Tabelle 1.

Tabelle 1: Empfohlene Dosisänderungen und Maßnahmen bei HFHR

Grad der Hauttoxizität	Auftreten	Empfohlene Dosisänderung und Maßnahmen
Grad 1	Alle	Höhe der Dosis beibehalten und umgehend unterstützende Maßnahmen zur symptomatischen Linderung einleiten.
Grad 2	Erstes Auftreten	Verringerung der Dosis um 40 mg (eine Tablette) und umgehend unterstützende Maßnahmen einleiten. Tritt trotz der Dosisverringern keine Verbesserung ein, ist die Therapie für mindestens 7 Tage auszusetzen, bis die Toxizität Grad 0-1 erreicht. Es liegt im Ermessen des Arztes, ob eine erneute Dosiserhöhung erfolgen darf.
	Keine Verbesserung innerhalb von 7 Tagen oder zweites Auftreten	Therapie aussetzen, bis die Toxizität Grad 0-1 erreicht. Bei Wiederaufnahme der Behandlung die Dosis um 40 mg (eine Tablette) verringern. Es liegt im Ermessen des Arztes, ob eine erneute Dosiserhöhung erfolgen darf.
	Drittes Auftreten	Therapie aussetzen, bis die Toxizität Grad 0-1 erreicht. Bei Wiederaufnahme der Behandlung die Dosis um 40 mg (eine Tablette) verringern. Es liegt im Ermessen des Arztes, ob eine Dosiserhöhung erfolgen darf.
	Viertes Auftreten	Behandlung mit Stivarga endgültig abbrechen.

Grad der Hauttoxizität	Auftreten	Empfohlene Dosisänderung und Maßnahmen
Grad 3	Erstes Auftreten	Umgehend unterstützende Maßnahmen einleiten. Therapie für mindestens 7 Tage aussetzen, bis die Toxizität Grad 0-1 erreicht. Bei Wiederaufnahme der Behandlung die Dosis um 40 mg (eine Tablette) verringern. Es liegt im Ermessen des Arztes, ob eine Dosiserhöhung erfolgen darf.
	Zweites Auftreten	Umgehend unterstützende Maßnahmen einleiten. Therapie für mindestens 7 Tage aussetzen, bis die Toxizität Grad 0-1 erreicht. Bei Wiederaufnahme der Behandlung die Dosis um 40 mg (eine Tablette) verringern.
	Drittes Auftreten	Behandlung mit Stivarga endgültig abbrechen.

Für empfohlene Maßnahmen und Dosisänderungen für den Fall einer Verschlechterung der Leberfunktionswerte, von der angenommen wird, dass sie auf die Stivarga-Behandlung zurückzuführen ist, siehe Tabelle 2 (siehe auch Abschnitt 4.4).

Tabelle 2: Empfohlene Maßnahmen und Dosisänderungen für den Fall arzneimittelbedingter Abweichungen der Leberfunktionswerte

Beobachteter Anstieg von ALT und/oder AST	Auftreten	Empfohlene Maßnahmen und Dosisänderung
≤ 5-fache obere Normgrenze (ONG) (maximal Grad 2)	Jegliches Auftreten	Fortsetzung der Stivarga-Behandlung. Wöchentliche Kontrolle der Leberfunktion, bis Transaminasen auf < 3-fache ONG (Grad 1) oder den Ausgangswert zurückgehen.
> 5-fache ONG bis ≤ 20-fache ONG (Grad 3)	Erstes Auftreten	Aussetzen der Stivarga-Behandlung. Wöchentliche Kontrolle der Transaminasen, bis sie auf < 3-fache ONG oder den Ausgangswert zurückgehen. Wiederaufnahme: Wenn der mögliche Nutzen das Risiko einer Hepatotoxizität überwiegt, sollte die Behandlung mit Stivarga wieder aufgenommen, die Dosis um 40 mg (eine Tablette) verringert und die Leberfunktion mindestens 4 Wochen lang wöchentlich kontrolliert werden.
	Erneutes Auftreten	Die Behandlung mit Stivarga endgültig abbrechen.
> 20-fache ONG (Grad 4)	Jegliches Auftreten	Die Behandlung mit Stivarga endgültig abbrechen.
> 3-fache ONG (Grad 2 oder höher) mit gleichzeitigem Bilirubinwert von > 2-fachen ONG	Jegliches Auftreten	Die Behandlung mit Stivarga endgültig abbrechen. Wöchentliche Kontrolle der Leberfunktion, bis sich diese verbessert oder auf den Ausgangswert zurückgeht. <u>Ausnahme:</u> Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom, bei denen es zu einem Anstieg der Transaminasen kommt, sollten gemäß den Empfehlungen behandelt werden, die oben zum jeweils beobachteten Anstieg von ALT und/oder AST beschrieben werden.

Leberfunktionsstörung

Regorafenib wird hauptsächlich über die Leber eliminiert.

In klinischen Studien konnten zwischen Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) und solchen mit normaler Leberfunktion keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Bioverfügbarkeit, Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet werden. Bei Patienten mit einer leichten Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich. Da für Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) nur begrenzt Daten vorliegen, kann keine Dosisempfehlung gegeben werden. Bei diesen Patienten wird eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Sicherheit empfohlen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Die Anwendung von Stivarga wird bei Patienten mit schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh C) nicht empfohlen, da bei dieser Patientengruppe keine Daten vorliegen.

Nierenfunktionsstörung

Verfügbare klinische Daten zeigen eine ähnliche Bioverfügbarkeit von Regorafenib und seinen Metaboliten M-2 und M-5 bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion. Bei Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe auch Abschnitt 5.2).

Ältere Patienten

In klinischen Studien konnten zwischen älteren Patienten (65 Jahre und älter) und jüngeren Patienten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Bioverfügbarkeit, Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet werden (siehe auch Abschnitt 5.2).

Geschlecht

In klinischen Studien konnten zwischen männlichen und weiblichen Patienten keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Bioverfügbarkeit, Sicherheit oder Wirksamkeit beobachtet werden. Eine geschlechtsspezifische Dosisanpassung ist nicht erforderlich (siehe auch Abschnitt 5.2).

Ethnische Unterschiede

In klinischen Studien konnten zwischen Patienten verschiedener ethnischer Gruppen keine relevanten Unterschiede hinsichtlich Bioverfügbarkeit oder Wirksamkeit beobachtet werden. Bei der Behandlung mit Stivarga wurde eine höhere Inzidenz einer Hand-Fuß-Hautreaktion (HFHR)/eines palmar-plantaren Erythrodyssästhesiesyndroms, starker Veränderungen der Leberfunktionswerte und von Leberfunktionsstörungen bei asiatischen Patienten (insbesondere bei Japanern) im Vergleich zu Kaukasiern beobachtet. Die asiatischen Patienten, die in klinischen Studien mit Stivarga behandelt wurden, kamen hauptsächlich aus Ostasien (~ 90 %). Für die Anwendung von Regorafenib bei Patienten mit schwarzer Hautfarbe liegen nur begrenzte Daten vor. Eine Dosisanpassung aufgrund der ethnischen Herkunft ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet metastasiertes kolorektales Karzinom keinen relevanten Nutzen von Stivarga bei Kindern und Jugendlichen.

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Regorafenib bei Patienten unter 18 Jahren mit der Indikation gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Stivarga ist zum Einnehmen.

Stivarga soll jeden Tag zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Tabletten sollen im Ganzen mit Wasser nach einer leichten Mahlzeit (weniger als 30% Fett) geschluckt werden. Eine leichte (fettarme) Mahlzeit besteht z. B. aus 1 Portion Cerealien (etwa 30 g), 1 Glas Magermilch, 1 Scheibe Toast mit Marmelade, 1 Glas Apfelsaft und 1 Tasse Kaffee oder Tee (520 Kalorien, 2 g Fett).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Auswirkungen auf die Leber

Abweichende Leberwerte (Alanin-Aminotransferase [ALT], Aspartat-Aminotransferase [AST] und Bilirubin) wurden häufig bei mit Stivarga behandelten Patienten beobachtet. Starke Veränderungen der Leberfunktionswerte (Grad 3 bis 4) und Leberfunktionsstörungen mit klinischer Symptomatik (einschließlich tödlicher Ausgänge) wurden bei einer kleinen Anzahl von Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

In klinischen Studien wurde bei der Behandlung mit Stivarga eine höhere Inzidenz starker Veränderungen der Leberfunktionswerte und von Leberfunktionsstörungen bei asiatischen Patienten (insbesondere bei Japanern) im Vergleich zu Kaukasiern beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Es wird empfohlen, die Leberwerte (ALT, AST und Bilirubin) vor Beginn der Behandlung mit Stivarga zu bestimmen und diese während der ersten 2 Behandlungsmonate engmaschig zu überwachen (mindestens alle 2 Wochen). Danach sollte eine regelmäßige Kontrolle mindestens einmal im Monat und wenn es klinisch angezeigt ist, erfolgen.

Regorafenib ist ein Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase(UGT)-1A1-Hemmer (siehe Abschnitt 4.5). Bei Patienten mit Gilbert-Meulengracht-Syndrom kann eine leichte, indirekte (unkonjugierte) Hyperbilirubinämie auftreten.

Bei Patienten, bei denen eine Verschlechterung der Leberwerte beobachtet wurde, von der angenommen wird, dass sie auf die Behandlung mit Stivarga zurückzuführen ist (z. B. wenn keine alternative Ursache wie eine posthepatische Cholestase oder ein Fortschreiten der Erkrankung ersichtlich ist), sollten die Empfehlungen zur Dosisänderung und Überwachung in Tabelle 2 befolgt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Regorafenib wird hauptsächlich über die Leber eliminiert.

Bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung wird eine engmaschige Überwachung der allgemeinen Sicherheit empfohlen (siehe auch Abschnitte 4.2 und 5.2). Die Anwendung von Stivarga bei Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Child-Pugh C) wird nicht empfohlen, da für diese Patientengruppe keine Daten vorliegen und die Bioverfügbarkeit bei diesen Patienten erhöht sein könnte.

Hämorrhagie

Stivarga war mit einer erhöhten Inzidenz hämorrhagischer Ereignisse assoziiert, von denen einige zum Tod führten (siehe Abschnitt 4.8). Blutbild und Gerinnungsparameter sollten bei Patienten mit Merkmalen, die eine Blutung begünstigen sowie bei solchen, die mit Antikoagulanzen (z. B. Warfarin oder Phenprocoumon) oder anderen gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die das Blutungsrisiko erhöhen, behandelt werden, kontrolliert werden. Im Falle einer schweren Blutung, die eine umgehende medizinische Behandlung erfordert, sollte ein endgültiges Absetzen von Stivarga in Erwägung gezogen werden.

Kardiale Ischämie und Infarkt

Stivarga war mit einer erhöhten Inzidenz von Myokardischämien und Infarkten assoziiert (siehe Abschnitt 4.8). Patienten mit instabiler Angina pectoris oder erstmalig aufgetretener Angina pectoris (in den letzten 3 Monaten vor Beginn der Stivarga-Therapie), kürzlich erlittenem Myokardinfarkt (in den letzten 6 Monaten vor Beginn der Stivarga-Therapie) sowie Patienten mit Herzinsuffizienz der New York Heart Association (NYHA)-Klasse 2 oder höher waren aus den klinischen Studien ausgeschlossen.

Patienten mit ischämischen Herzerkrankungen in der Anamnese sollten auf klinische Anzeichen und Symptome einer Myokardischämie überwacht werden. Treten bei Patienten Symptome einer kardialen Ischämie und/oder eines Infarktes auf, wird bis zu deren Abklingen ein Aussetzen von Stivarga empfohlen. Die Entscheidung, die Therapie mit Stivarga wieder aufzunehmen, sollte auf der sorgfältigen Abwägung des potenziellen Nutzens und der Risiken bei jedem einzelnen Patienten beruhen. Stivarga sollte endgültig abgesetzt werden, wenn die Beschwerden nicht abklingen.

Posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom (PRES)

PRES wurde in Verbindung mit einer Stivarga-Behandlung berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Anzeichen und Symptome eines PRES sind unter anderem Krampfanfälle, Kopfschmerzen, veränderter mentaler Status, Sehstörungen oder kortikale Blindheit, mit oder ohne einhergehende Hypertonie. Eine PRES-Diagnose muss durch eine bildgebende Untersuchung des Gehirns bestätigt werden. Tritt PRES bei Patienten auf, werden das Absetzen von Stivarga zusammen mit einer Behandlung der Hypertonie und die unterstützende medizinische Behandlung anderer Symptome empfohlen.

Darmperforation und -fistel

Bei mit Stivarga behandelten Patienten wurden Darmperforationen (einschließlich tödlicher Ausgänge) und -fisteln berichtet (siehe Abschnitt 4.8). Diese Ereignisse stellen bekanntermaßen auch häufig krankheitsbedingte Komplikationen bei Patienten mit intraabdominalen Malignomen dar. Das Absetzen von Stivarga wird bei Patienten empfohlen, bei denen eine Darmperforation oder -fistel auftritt.

Arterielle Hypertonie

Stivarga wurde mit einer erhöhten Inzidenz arterieller Hypertonie in Zusammenhang gebracht (siehe Abschnitt 4.8). Der Blutdruck sollte vor Einleitung einer Behandlung mit Stivarga kontrolliert werden. Es wird empfohlen, den Blutdruck zu überwachen und eine Hypertonie entsprechend der üblichen medizinischen Praxis zu behandeln. In Fällen einer schweren oder anhaltenden Hypertonie trotz angemessener medizinischer Behandlung hat der Arzt zu entscheiden, ob die Therapie vorübergehend ausgesetzt und/oder die Dosis verringert werden sollte (siehe Abschnitt 4.2). Im Falle einer hypertensiven Krise sollte Stivarga abgesetzt werden.

Wundheilungsstörungen

Da Arzneimittel mit antiangiogenen Eigenschaften die Wundheilung unterdrücken oder beeinträchtigen können, wird bei Patienten, die sich größeren chirurgischen Eingriffen unterziehen müssen, ein vorübergehendes Aussetzen von Stivarga als vorbeugende Maßnahme empfohlen. Die Entscheidung, die Therapie mit Stivarga nach einem größeren chirurgischen Eingriff fortzusetzen, sollte auf der medizinischen Beurteilung einer adäquaten Wundheilung basieren.

Dermatologische Toxizität

Hand-Fuß-Hautreaktionen (HFHR) bzw. palmar-plantares Erythrodyssästhesiesyndrom und Exantheme stellen die am häufigsten beobachteten dermatologischen Nebenwirkungen mit Stivarga dar (siehe Abschnitt 4.8). In klinischen Studien wurde bei der Behandlung mit Stivarga eine höhere Inzidenz einer HFHR bei asiatischen Patienten (insbesondere bei Japanern) im Vergleich zu Kaukasiern beobachtet (siehe Abschnitt 4.2). Maßnahmen zur Vorbeugung von HFHR sind unter anderem die Überprüfung auf Schwielen und die Verwendung von Schuheinlagen und Handschuhen, um eine Druckbelastung auf Fußsohlen und Handflächen zu vermeiden. Die Behandlung von HFHR kann die Anwendung keratolytischer Cremes (z. B. Harnstoff-, Salicylsäure- oder Alpha-Hydroxycarbonsäure-haltige Cremes, die sparsam auf die betroffenen Flächen aufgetragen werden) und (großzügig aufgetragener) Feuchtigkeitscremes zur Linderung der Symptome umfassen. Eine Verringerung der Dosis und/oder ein vorübergehendes Aussetzen von Stivarga oder, in schweren oder anhaltenden Fällen, ein endgültiges Absetzen von Stivarga sollte in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Abweichungen biochemischer und metabolischer Laborwerte

Stivarga war mit einer erhöhten Inzidenz abweichender Elektrolytwerte (einschließlich Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie und Hypokaliämie) und abweichender

Stoffwechselwerte (einschließlich Erhöhungen von Thyreoidea Stimulierendem Hormon (TSH), Lipase und Amylase) assoziiert. Im Allgemeinen sind die Abweichungen nur leicht bis mäßig. Sie sind nicht mit klinischen Symptomen verbunden und erfordern normalerweise weder eine Unterbrechung noch eine Verringerung der Dosis. Es wird empfohlen, die biochemischen und metabolischen Parameter während der Behandlung mit Stivarga zu überwachen und, falls erforderlich, eine geeignete Ersatztherapie entsprechend der üblichen medizinischen Praxis einzuleiten. Eine Unterbrechung oder eine Verringerung der Dosis oder ein endgültiges Absetzen von Stivarga sollten im Falle einer anhaltenden oder wiederkehrenden signifikanten Abweichung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile

Jede Tagesdosis von 160 mg enthält 2,427 mmol (oder 55,8 mg) Natrium. Wenn der Patient eine natriumarme Diät einhalten muss, sollte dies berücksichtigt werden. Jede Tagesdosis von 160 mg enthält 1,68 mg (3-sn-Phosphatidyl)cholin (gewonnen aus Soja).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

CYP3A4- und UGT1A9-Inhibitoren/CYP3A4-Induktoren

In-vitro-Daten zeigen, dass Regorafenib durch Cytochrom CYP3A4 und Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase UGT1A9 metabolisiert wird.

Die Anwendung von Ketoconazol (400 mg für 18 Tage), einem starken CYP3A4-Inhibitor, mit einer Einzeldosis Regorafenib (160 mg an Tag 5) führte zu einem Anstieg der mittleren Bioverfügbarkeit (AUC) von Regorafenib von etwa 33% und einer Verringerung der mittleren Bioverfügbarkeit der aktiven Metaboliten M-2 (N-Oxid) und M-5 (N-Oxid und N-Desmethyl) von etwa 90%. Es wird empfohlen, die gleichzeitige Anwendung von starken Inhibitoren der CYP3A4-Aktivität (z. B. Clarithromycin, Grapefruitsaft, Itraconazol, Ketoconazol, Posaconazol, Telithromycin und Voriconazol) zu vermeiden, da ihr Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Regorafenib und seinen Metaboliten im Steady State nicht untersucht wurde.

Die gleichzeitige Gabe starker UGT1A9-Inhibitoren (z. B. Mefenaminsäure, Diflunisal und Nifluminsäure) während der Behandlung mit Regorafenib ist zu vermeiden, da deren Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Regorafenib und seinen Metaboliten im Steady State nicht untersucht wurde.

Die Anwendung von Rifampicin (600 mg für 9 Tage), einem starken CYP3A4-Induktor, mit einer Einzeldosis Regorafenib (160 mg an Tag 7) führte zu einer Verringerung der AUC von Regorafenib von etwa 50%, einem 3- bis 4-fachen Anstieg der mittleren Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten M-5 und keiner Veränderung der Bioverfügbarkeit des aktiven Metaboliten M-2. Andere starke CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenytoin, Carbamazepin, Phenobarbital und Johanniskraut) können die Metabolisierung von Regorafenib ebenfalls erhöhen. Starke CYP3A4-Induktoren sollten vermieden oder es sollte die Wahl eines anderen gleichzeitig verabreichten Arzneimittels in Erwägung gezogen werden, das über kein oder nur geringes Potenzial zur CYP3A4-Induzierung verfügt.

UGT1A1- und UGT1A9-Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass sowohl Regorafenib als auch sein aktiver Metabolit M-2 die durch UGT1A1 und UGT1A9 vermittelte Glucuronidierung in Konzentrationen hemmen, die *in vivo* im Steady State erreicht werden, während M-5 nur UGT1A1 hemmt. Die Anwendung von Regorafenib mit einer 5-tägigen Unterbrechung vor der Anwendung von Irinotecan führte zu einem Anstieg von etwa 44% der AUC von SN-38, einem UGT1A1-Substrat und aktivem Metaboliten von Irinotecan. Ein Anstieg der AUC von Irinotecan von etwa 28% wurde ebenfalls beobachtet. Dies zeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Regorafenib die systemische Bioverfügbarkeit von UGT1A1- und UGT1A9-Substraten erhöhen kann.

Breast Cancer Resistance Protein (BCRP)- und P-Glykoprotein-Substrate

Die Anwendung von Regorafenib (160 mg für 14 Tage) vor der Anwendung einer Einzeldosis Rosuvastatin (5 mg), ein BCRP-Substrat, führte zu einer 3,8-fachen Steigerung der mittleren Bioverfügbarkeit (AUC) von Rosuvastatin und einem 4,6-fachen Anstieg der C_{max} .

Dies zeigt, dass die gleichzeitige Anwendung von Regorafenib die Plasmakonzentrationen von anderen gleichzeitig verabreichten BCRP-Substraten (z. B. Methotrexat, Fluvastatin, Atorvastatin) erhöhen kann. Daher wird empfohlen, die Patienten engmaschig auf Anzeichen und Symptome einer erhöhten Exposition mit BCRP-Substraten zu überwachen.

Klinische Daten zeigen, dass Regorafenib keine Wirkung auf die Pharmakokinetik von Digoxin aufweist und daher gleichzeitig, ohne eine klinisch relevante Wechselwirkung, mit P-Glykoprotein-Substraten wie Digoxin verabreicht werden kann.

P-Glykoprotein- und BCRP-Inhibitoren/P-Glykoprotein- und BCRP-Induktoren

In-vitro-Studien zeigen, dass die aktiven Metaboliten M-2 und M-5 Substrate von P-Glykoprotein und BCRP sind. Inhibitoren und Induktoren von BCRP und P-Glykoprotein können die Bioverfügbarkeit von M-2 und M-5 beeinträchtigen. Die klinische Signifikanz dieser Erkenntnisse ist nicht bekannt (siehe auch Abschnitt 5.2).

CYP-Isoform-selektive Substrate

In-vitro-Daten zeigen, dass Regorafenib ein kompetitiver Inhibitor der Cytochrome CYP2C8 (K_i -Wert von 0,6 Mikromolar), CYP2C9 (K_i -Wert von 4,7 Mikromolar) und CYP2B6 (K_i -Wert von 5,2 Mikromolar) bei Konzentrationen ist, die *in vivo* im Steady State erreicht werden (maximale Plasmakonzentration von 8,1 Mikromolar). *In vitro* war das Ausmaß der Hemmung gegenüber CYP3A4 (K_i -Wert von 11,1 Mikromolar) und CYP2C19 (K_i -Wert von 16,4 Mikromolar) weniger ausgeprägt.

Eine klinische Substratstudie zur Evaluierung der Wirkung von 160 mg Regorafenib nach einer Dosierungsdauer von 14 Tagen auf die Pharmakokinetik der Prüfsubstrate CYP2C8 (Rosiglitazon) CYP2C9 (S-Warfarin), CYP2C19 (Omeprazol) und CYP3A4 (Midazolam) wurde durchgeführt.

Pharmakokinetische Daten zeigen an, dass Regorafenib ohne klinisch relevante Wechselwirkungen gleichzeitig mit Substraten von CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 und CYP2C19 angewendet werden kann (siehe auch Abschnitt 4.4).

Antibiotika

Das Konzentrations-Zeit-Profil zeigt an, dass Regorafenib und seine Metaboliten einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen können (siehe Abschnitt 5.2). Die gleichzeitige Anwendung von Neomycin, einem schwach resorbierten, antimikrobiellen, zur Eradikation der gastrointestinalen Mikroflora angewendeten Mittel (welches den enterohepatischen Kreislauf von Regorafenib beeinträchtigen kann), hatte keinen Effekt auf die Bioverfügbarkeit von Regorafenib, aber es gab eine ungefähr 80%ige Abnahme der Bioverfügbarkeit der aktiven Metaboliten M-2 und M-5, welche *in vitro* und *in vivo* eine vergleichbare Aktivität zu Regorafenib zeigten. Die klinische Signifikanz dieser Neomycin Wechselwirkung ist nicht bekannt, kann aber zu einer verringerten Wirksamkeit von Regorafenib führen. Pharmakokinetische Wechselwirkungen anderer Antibiotika wurden nicht untersucht.

Gallensalz-komplexbildende Substanzen

Regorafenib, M-2 und M-5 können einem enterohepatischen Kreislauf unterliegen (siehe Abschnitt 5.2). Gallensalz-komplexbildende Substanzen wie Cholestyramin und Cholestagel können mit Regorafenib interagieren, indem sie unlösliche Komplexe bilden. Dies kann die Absorption (oder Reabsorption) beeinflussen und zu einer verringerten Bioverfügbarkeit führen. Die klinische Signifikanz dieser möglichen Wechselwirkungen ist nicht bekannt, kann aber zu einer verringerten Wirksamkeit von Regorafenib führen.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Kontrazeption bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter müssen darüber informiert werden, dass Regorafenib gesundheitliche Schäden beim ungeborenen Kind verursachen kann.

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer müssen während der Behandlung und bis 8 Wochen nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Regorafenib bei Schwangeren vor.

Aufgrund seines Wirkmechanismus besteht der Verdacht, dass eine Anwendung von Regorafenib während der Schwangerschaft das ungeborene Kind schädigen kann. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Stivarga darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, dies ist eindeutig erforderlich und nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzens für die Mutter und der Risiken für das ungeborene Kind.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Regorafenib oder seine Metaboliten in die Muttermilch übergehen.

Bei Ratten gehen Regorafenib oder seine Metaboliten in die Muttermilch über. Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden. Es ist möglich, dass Regorafenib Wachstum und Entwicklung des Säuglings schädigt (siehe Abschnitt 5.3).

Das Stillen muss während der Behandlung mit Stivarga unterbrochen werden.

Fertilität

Bisher liegen keine Erfahrungen zur Wirkung von Stivarga auf die Fertilität beim Menschen vor.

Ergebnisse aus tierexperimentellen Studien deuten darauf hin, dass Regorafenib die Fertilität bei Männern und Frauen beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen von Stivarga auf die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Falls bei den Patienten unter Stivarga Symptome auftreten, die die Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, sollten sie nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen oder Maschinen bedienen, bis die Beschwerden abgeklungen sind.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das allgemeine Sicherheitsprofil von Stivarga basiert auf den Daten von mehr als 1.200 behandelten Patienten aus klinischen Studien, einschließlich Placebo-kontrollierter Phase III-Daten von 500 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom (KRK) und 132 Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST).

Das Sicherheitsprofil von Regorafenib in diesen Studien war konsistent mit den Sicherheitsergebnissen einer Phase III B-Studie, die an 2872 Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom durchgeführt wurde, deren Erkrankung nach Behandlung mit Standardtherapien progredient war.

Die **schwerwiegendsten** unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei mit Stivarga behandelten Patienten sind schwere Leberschäden, Hämorrhagie und Magen-Darmperforation.

Die **am häufigsten** beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen ($\geq 30\%$) bei mit Stivarga behandelten Patienten sind Asthenie/Müdigkeit, Hand-Fuß-Hautreaktion, Diarrhoe, verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme, Hypertonie, Dysphonie und Infektionen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die in klinischen Studien bei mit Stivarga behandelten Patienten beobachtet wurden, werden in Tabelle 3 aufgelistet. Sie sind entsprechend der Systemorganklassen klassifiziert und es wird der am besten geeignete MedDRA-Begriff verwendet, um eine bestimmte Reaktion und ihre Synonyme und die damit verbundenen Symptome zu beschreiben.

Unerwünschte Arzneimittelwirkungen aus klinischen Studien werden entsprechend ihrer Häufigkeit zusammengefasst. Zur Klassifizierung der Häufigkeitsgruppen werden die folgenden Kategorien verwendet: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); und selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$).

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet.

Tabelle 3: Unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die in klinischen Studien bei mit Stivarga behandelten Patienten berichtet wurden

Systemorgan- klasse (MedDRA)	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrank- ungen	Infektion			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)				Keratoakanthom/ Plattenepithel- karzinom der Haut
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Thrombozytopenie Anämie	Leukopenie		
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlich- keitsreaktion	
Endokrine Erkrankungen		Hypothyreose		
Stoffwechsel- und Ernährungs- störungen	Verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme	Hypokaliämie Hypophosphat- ämie Hypokalzämie Hyponatriämie Hypomagnesiämie Hyperurikämie Dehydratation		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Tremor		Posteriores reversibles Enzephalopathie- Syndrom (PRES)
Herz- erkrankungen			Myokardinfarkt Myokard- ischämie	

Gefäß- erkrankungen	Hämorrhagie* Hypertonie		Hypertensive Krise	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	Dysphonie			
Erkrankungen des Gastrointestinal- trakts	Diarrhoe Stomatitis Erbrechen Übelkeit	Geschmacks- störungen Mundtrockenheit Gastroösopha- gealer Reflux Gastroenteritis	Darm- perforation* Darmfisteln	
Leber- und Gallen- erkrankungen	Hyperbilirubinämie	Erhöhung der Transaminasen	Schwere Leberschäden*#	
Erkrankungen der Haut und des Unter- hautzellgewebes	Hand-Fuß- Hautreaktion** Exanthem Alopezie	Trockene Haut Exfoliative Dermatitis	Nagelerkrankung Erythema multiforme	Stevens-Johnson- Syndrom Toxische epidermale Nekrolyse
Skelett- muskulatur-, Bindegewebs- und Knochen- erkrankungen		Muskuloskelettale Steifigkeit		
Erkrankungen der Nieren und Harnwege		Proteinurie		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungs- ort	Asthenie/Müdigkeit Schmerzen Fieber Schleimhaut- entzündung			
Untersuchungen	Gewichtsverlust	Erhöhung der Amylase Erhöhung der Lipase Anormale International Normalised Ratio		

* Fälle mit tödlichem Ausgang wurden berichtet

** in der MedDRA-Terminologie palmar-plantares Erythrodisästhesiesyndrom genannt

gemäß der Kriterien zu arzneimittelinduzierten Leberschäden (DILI) der internationalen DILI-Experten-Arbeitsgruppe

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

In den meisten Fällen von schwerem Leberschaden setzte die hepatische Dysfunktion innerhalb der ersten 2 Behandlungsmonate ein und war durch hepatozelluläre Schädigung mit Transaminasenanstieg > 20 fache ONG und anschließende Erhöhung des Bilirubins charakterisiert. In klinischen Studien wurde bei japanischen Patienten, die mit Stivarga behandelt wurden, eine höhere Inzidenz an schwerem Leberschaden mit tödlichem Ausgang beobachtet (~1,5%) als bei nicht-japanischen Patienten (<0,1%).

In den zwei Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien lag die Gesamtinzidenz von Blutungen der mit Stivarga behandelten Patienten bei 19,3%. In den meisten Fällen waren die Blutungsereignisse der mit

Stivarga behandelten Patienten von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (Grad 1 und 2: 16,9%), und hier insbesondere Epistaxis (7,6%). Ereignisse, die zum Tod führten, traten bei den mit Stivarga behandelten Patienten gelegentlich (0,6%) auf, wobei die Atemwege, der Magen-Darm-Trakt und der Urogenitaltrakt involviert waren.

In den zwei Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien wurden Infektionen häufiger bei den mit Stivarga behandelten Patienten beobachtet als bei Patienten, die Placebo erhielten (alle Grade: 31,0% vs. 14,4%). Die meisten Infektionen bei den mit Stivarga behandelten Patienten waren von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (Grad 1 und 2: 22,9%) und schlossen sowohl Infektionen der Harnwege (6,8%), Nasopharyngitis (4,2%) als auch mukokutane und systemische Pilzinfektionen (2,4%) mit ein. Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen hinsichtlich Infektionen mit tödlichem Ausgang wurden nicht beobachtet (0,6%, Stivarga-Gruppe vs. 0,6%, Placebo-Gruppe).

In der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zum metastasierten KRK lag die Gesamtinzidenz einer Hand-Fuß-Hautreaktion der mit Stivarga behandelten Patienten bei 45,2% gegenüber 7,1% der mit Placebo behandelten Patienten. In der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zu GIST lag die Gesamtinzidenz einer Hand-Fuß-Hautreaktion der mit Stivarga behandelten Patienten bei 66,7% gegenüber 15,2% der mit Placebo behandelten Patienten. Bei beiden Studien traten die meisten Fälle einer Hand-Fuß-Hautreaktion der mit Stivarga behandelten Patienten während des ersten Behandlungszyklus auf und waren von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (Grad 1 und 2: 28,6%, KRK und 44,7%, GIST). Die Inzidenz einer Grad 3 Hand-Fuß-Hautreaktion lag bei 16,6% (KRK) und 22,0% (GIST). Im Vergleich zu anderen ethnischen Gruppen war die Gesamtinzidenz einer Hand-Fuß-Hautreaktion bei mit Stivarga behandelten asiatischen Patienten in beiden Studien höher (78,4%, KRK und 88,2%, GIST). Die Inzidenz einer Grad 3 Hand-Fuß-Hautreaktion bei Asiaten lag bei 28,4% (KRK) und 23,5% (GIST) (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

In der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zum metastasierten KRK lag die Gesamtinzidenz einer Hypertonie der mit Stivarga behandelten Patienten bei 30,4% gegenüber 7,9% der mit Placebo behandelten Patienten. In der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zu GIST lag die Gesamtinzidenz einer Hypertonie der mit Stivarga behandelten Patienten bei 59,1% gegenüber 27,3% der mit Placebo behandelten Patienten. Bei beiden Studien traten die meisten Fälle einer Hypertonie der mit Stivarga behandelten Patienten während des ersten Behandlungszyklus auf und waren von leichtem bis mittelschwerem Schweregrad (Grad 1 und 2: 22,8%, KRK, und 31,1%, GIST). Die Inzidenz einer Grad 3 Hypertonie lag bei 7,6% (KRK) und 27,3% (GIST). Ein Fall einer Grad 4 Hypertonie wurde in der GIST-Studie berichtet.

In der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie an Patienten mit metastasiertem KRK betrug die Gesamtinzidenz einer unter der Therapie auftretenden Proteinurie bei mit Stivarga behandelten Patienten 7,4% gegenüber 2,4% bei mit Placebo behandelten Patienten. Von diesen Ereignissen wurden 40,5% im Stivarga-Arm und 66,7% im Placebo-Arm als nicht wiederhergestellt/nicht abgeklungen eingestuft. In der Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie zu GIST betrug die Gesamtinzidenz einer Proteinurie bei mit Stivarga behandelten Patienten 6,8% gegenüber 1,5% bei mit Placebo behandelten Patienten.

In allen klinischen Studien wurden Ereignisse einer Herzerkrankung (alle Grade) häufiger (20,5% vs. 10,4%) bei mit Stivarga behandelten Patienten, die 75 Jahre oder älter waren (n = 78), als bei mit Stivarga behandelten Patienten, die jünger als 75 Jahre waren (n = 995) berichtet.

Abweichende Laborwerte

Unter der Therapie beobachtete Abweichungen von Laborwerten, die bei Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien beobachtet wurden, werden in Tabelle 4, Tabelle 4a und Tabelle 5 aufgelistet (siehe auch Abschnitt 4.4).

Tabelle 4: Unter der Therapie beobachtete Abweichungen von Laborwerten, die bei Patienten mit metastasiertem KRK in einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (CORRECT) berichtet wurden

Labor-Parameter (in % der untersuchten Proben)	Stivarga plus BSC [§] (n = 500)			Placebo plus BSC [§] (n = 253)		
	Alle Grade*	Grad 3*	Grad 4*	Alle Grade*	Grad 3*	Grad 4*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Hämoglobin erniedrigt	78,5	4,7	0,6	66,3	2,8	0
Thrombozytenzahl erniedrigt	40,5	2,4	0,4	16,8	0,4	0
Neutrophilenzahl erniedrigt	2,8	0,6	0	0	0	0
Lymphozytenzahl erniedrigt	54,1	9,3	0	34,4	3,2	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Kalzium erniedrigt	59,3	1,0	0,2	18,3	1,2	0
Kalium erniedrigt	25,7	4,3	0	8,3	0,4	0
Phosphat erniedrigt	57,4	30,5	0,6	11,1	3,6	0
Leber- und Gallenerkrankungen						
Bilirubin erhöht	44,6	9,6	2,6	17,1	5,2	3,2
AST erhöht	65,0	5,3	0,6	45,6	4,4	0,8
ALT erhöht	45,2	4,9	0,6	29,8	2,8	0,4
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Proteinurie	59,7	0,4	0	34,1	0,4	0
Untersuchungen						
INR erhöht**	23,7	4,2	-#	16,6	1,6	-#
Lipase erhöht	46,0	9,4	2,0	18,7	2,8	1,6
Amylase erhöht	25,5	2,2	0,4	16,7	2,0	0,4

§ Beste unterstützende Therapie

* Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), Version 3.0

** International Normalised Ratio

Kein Grad 4 in den CTCAE, Version 3.0, angegeben

Im Vergleich zur global durchgeführten Phase-III-Studie zum KRK (CORRECT), an der vorwiegend (~ 80 %) kaukasische Patienten teilnahmen, wurde in der in Asien durchgeführten Phase III-Studie zum KRK (CONCUR), an der vorwiegend (> 90 %) ostasiatische Patienten teilnahmen, bei mit Stivarga behandelten Patienten eine höhere Inzidenz erhöhter Leberenzymwerte beobachtet.

Tabelle 4a: Unter der Therapie beobachtete Abweichungen von Leberenzymwerten, die bei asiatischen Patienten mit metastasiertem KRK in einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (CONCUR) berichtet wurden

Labor-Parameter (in % der untersuchten Proben)	Stivarga plus BSC [§] (n = 136)			Placebo plus BSC [§] (n = 68)		
	Alle Grade*	Grad 3*	Grad 4*	Alle Grade*	Grad 3*	Grad 4*
Bilirubin erhöht	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
AST erhöht	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
ALT erhöht	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] Beste unterstützende Therapie

* Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), Version 4.0

Tabelle 5: Unter der Therapie beobachtete Abweichungen von Laborwerten, die in einer Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (Doppelblindphase) bei Patienten mit GIST (GRID) berichtet wurden

Labor-Parameter (in % der untersuchten Proben)	Stivarga plus BSC [§] (n = 132)			Placebo plus BSC [§] (n = 66)		
	Alle Grade*	Grad 3*	Grad 4*	Alle Grade*	Grad 3*	Grad 4*
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems						
Hämoglobin erniedrigt	75,0	3,0	0	72,7	1,5	0
Thrombozytenzahl erniedrigt	12,9	0,8	0	1,5	0	1,5
Neutrophilenzahl erniedrigt	15,9	2,3	0	12,1	3,0	0
Lymphozytenzahl erniedrigt	29,5	7,6	0	24,2	3,0	0
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen						
Kalzium erniedrigt	16,7	1,5	0	4,5	0	0
Kalium erniedrigt	20,5	3,0	0	3,0	0	0
Phosphat erniedrigt	54,5	19,7	1,5	3,1	1,5	0
Leber- und Gallenerkrankungen						
Bilirubin erhöht	33,3	3,0	0,8	12,1	1,5	0
AST erhöht	58,3	3,0	0,8	47,0	3,0	0
ALT erhöht	39,4	3,8	0,8	39,4	1,5	0
Erkrankungen der Nieren und Harnwege						
Proteinurie	38,5	1,5	-	39,0	1,7	-
Untersuchungen						
INR erhöht**	9,3	1,6	-	12,5	4,7	-
Lipase erhöht	14,4	0	0,8	4,6	0	0

[§] Beste unterstützende Therapie

* Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, CTCAE), Version 4.0

** International Normalised Ratio

- Kein Grad 4 in den CTCAE, Version 4.0, angegeben

In den zwei Placebo-kontrollierten Phase-III-Studien war der Wert des Thyreoidea-stimulierenden Hormons (TSH) in Untersuchungen nach Therapiebeginn bei 26,1% der mit Stivarga behandelten Patienten und 15,1% der Patienten, die Placebo erhielten, > ONG. Ein TSH-Wert > 4 x ONG wurde nach Therapiebeginn bei 6,9% der mit Stivarga behandelten Patienten und 0,7% der Patienten, die Placebo erhielten, festgestellt. Ein Konzentrationsabfall von freiem Trijodthyronin (FT3) unter die untere Normgrenze (< UNG) wurde nach Therapiebeginn bei 25,6% der mit Stivarga behandelten Patienten und 20,9% der Patienten, die Placebo erhielten, festgestellt. Ein Konzentrationsabfall von freiem Thyroxin (FT4) < UNG wurde nach Therapiebeginn bei 8,0% der mit Stivarga behandelten Patienten und 6,6% der Patienten, die Placebo erhielten, festgestellt. Insgesamt ungefähr 7% der mit Stivarga behandelten Patienten entwickelten eine Hypothyreose, die eine Hormonersatzbehandlung erforderlich machte.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die höchste klinisch untersuchte Dosis betrug 220 mg Stivarga pro Tag. Die am häufigsten beobachteten unerwünschten Arzneimittelwirkungen bei dieser Dosis waren dermatologische Ereignisse, Dysphonie, Diarrhoe, Schleimhautentzündung, Mundtrockenheit, verminderter Appetit, Hypertonie und Müdigkeit.

Es gibt kein spezifisches Antidot für den Fall einer Stivarga-Überdosierung. Besteht der Verdacht einer Überdosierung, sollte die Einnahme von Stivarga unverzüglich abgesetzt und die bestmögliche Behandlung durch medizinisches Fachpersonal eingeleitet werden, sowie der Patient bis zur klinischen Stabilisierung unter Beobachtung bleiben.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, Proteinkinase-Inhibitor,
ATC-Code: L01XE21

Wirkmechanismus und pharmakodynamische Wirkungen

Regorafenib ist ein oraler Tumordeaktivator, der multiple Proteinkinasen wirksam blockiert, einschließlich Kinasen, die an der Tumorangio-genese (VEGFR1, -2, -3, Tie2), Onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) und Tumor-Mikroumgebung (PDGFR, FGFR) beteiligt sind. Regorafenib hemmt insbesondere mutiertes KIT, einen wichtigen onkogenen Faktor gastrointestinaler Stromatumoren, und blockiert dadurch die Proliferation der Tumorzellen. In präklinischen Studien zeigte Regorafenib bei einer Vielzahl von Tumormodellen, einschließlich kolorektaler Tumor- und gastrointestinaler Stromatumormodelle, eine starke, gegen Tumoren gerichtete Aktivität, die durch seine antiangiogenen und antiproliferativen Wirkungen vermittelt wird. Zusätzlich zeigte Regorafenib *in vivo* antimetastatische Wirkungen. Wichtige humane Metaboliten (M-2 und M-5) wiesen im Vergleich zu Regorafenib eine ähnliche Wirksamkeit in *in-vitro*- und *in-vivo*-Modellen auf.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Metastasierendes Kolorektalkarzinom (KRK)

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Stivarga wurden in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (CORRECT)

bei Patienten mit metastasiertem Kolorektalkarzinom untersucht, deren Erkrankung nach Versagen der Standardtherapie weiter fortgeschritten war.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das Gesamtüberleben (OS). Sekundäre Endpunkte waren das progressionsfreie Überleben (PFS), die objektive Tumoransprechrate und die Krankheitskontrollrate.

Insgesamt wurden 760 Patienten im Verhältnis von 2:1 randomisiert und erhielten entweder oral 160 mg Regorafenib (4 Tabletten Stivarga mit jeweils 40 mg Regorafenib) einmal täglich (n = 505) plus bestmögliche unterstützende Behandlung (BSC) oder ein entsprechendes Placebo (n = 255) plus BSC über 3 Wochen hinweg, gefolgt von einer einwöchigen Therapiepause. Die durchschnittliche täglich verabreichte Regorafenib-Dosis betrug 147 mg.

Patienten setzten die Therapie bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität fort. Eine im Voraus geplante Zwischenanalyse zur Wirksamkeit wurde nach 432 Todesfällen durchgeführt. Die Studie wurde entblindet, nachdem diese geplante Zwischenanalyse zum OS die vorher festgelegte Wirksamkeitsgrenze überschritten hatte.

Bei den 760 randomisierten Patienten lag das mittlere Alter bei 61 Jahren, 61% waren männlich, 78% Kaukasier, und alle Patienten hatten einen anfänglichen ECOG Leistungsstatus (*performance status*, PS) von 0 oder 1. Ein PS ≥ 2 wurde während der Behandlung mit Stivarga bei 11,4% der Patienten festgestellt. Die mediane Behandlungsdauer und Tagesdosis sowie Dosismodifikations- und Dosisreduktionsraten waren mit den Placebo-Patienten mit PS ≥ 2 vergleichbar (8,3%). Die Mehrheit der Patienten mit PS ≥ 2 brach die Therapie aufgrund einer Krankheitsprogression ab. Die Erkrankung trat primär im Kolon (65%), im Rektum (29%) oder in beiden (6%) auf. Zu Studienbeginn lag bei 57% aller Patienten eine KRAS-Mutation vor.

Bei den meisten Patienten (52%) wurde die metastasierte Erkrankung zuvor mit 3 oder weniger Therapielinien behandelt. Diese Therapien umfassten eine Behandlung mit einer Fluoropyrimidin-basierten Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und, wenn beim Patienten ein KRAS-Wildtyp vorlag, eine Anti-EGFR-Therapie.

Die Verabreichung von Stivarga zusätzlich zu einer BSC führte zu einem signifikant verlängerten Überleben im Vergleich mit Placebo plus BSC, mit einer Hazard Ratio von 0,774 (p = 0,005178 stratifizierter Log-Rank-Test) und einem medianen OS von 6,4 Monaten vs. 5,0 Monaten [95% KI 0,636, 0,942] (siehe Tabelle 6 und Abbildung 1). Bei Patienten, die Stivarga plus BSC erhielten, war das PFS signifikant länger (Hazard Ratio: 0,494, p < 0,000001, siehe Tabelle 6). Die Ansprechrate (komplette oder partielle Remission) betrug 1% für mit Stivarga behandelte Patienten und 0,4% für mit Placebo behandelte Patienten (p = 0,188432, einseitig). Die Krankheitskontrollrate (komplette bzw. partielle Remission oder stabile Erkrankung) war bei mit Stivarga behandelten Patienten signifikant höher (41,0% versus 14,9%, p < 0,000001, einseitig).

Tabelle 6: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der CORRECT-Studie

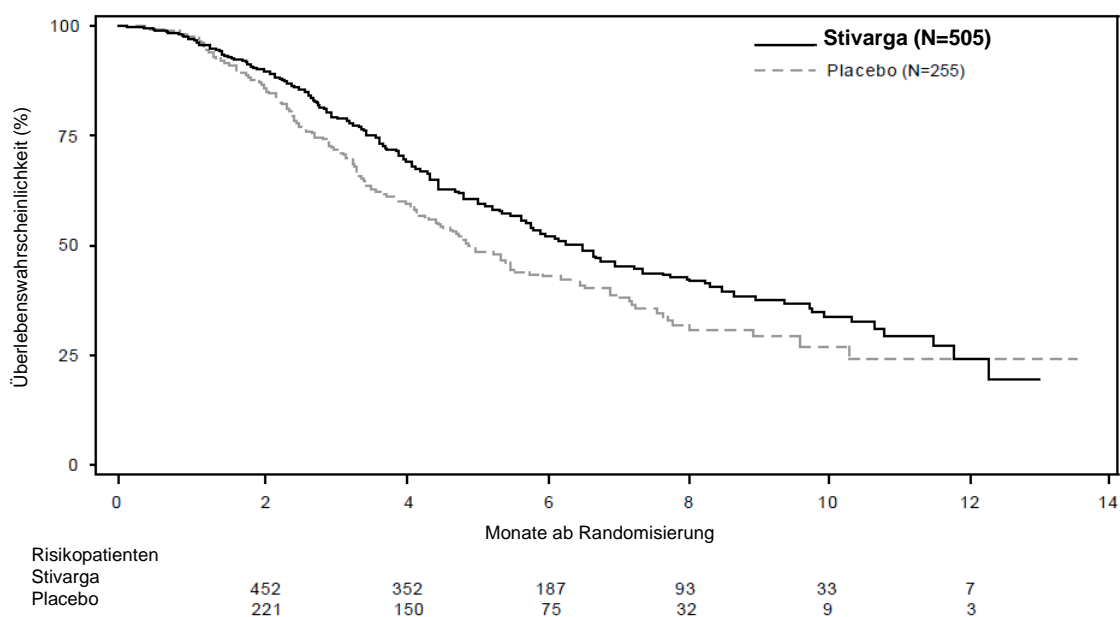
Wirksamkeits-Parameter	Hazard Ratio* (95% KI)	p-Wert (einseitig)	Median (95% KI)	
			Stivarga plus BSC [§] (n = 505)	Placebo plus BSC [§] (n = 255)
Gesamtüberleben	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 Monate (5,9; 7,3)	5,0 Monate (4,4; 5,8)
Progressionsfreies Überleben**	0,494 (0,419; 0,582)	< 0,000001	1,9 Monate (1,9; 2,1)	1,7 Monate (1,7; 1,7)

§ Beste unterstützende Therapie

* Hazard Ratio < 1 favorisiert Stivarga

** basierend auf der Beurteilung des Tumoransprechens durch den Prüfarzt

Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben



Subgruppen-Analysen zeigten einen Behandlungseffekt zugunsten von Regorafenib- gegenüber Placebogabe im Hinblick auf Gesamtüberleben und progressionsfreies Überleben bezogen auf Alter (< 65; ≥ 65), Geschlecht, ECOG PS, Primärlokalisierung der Erkrankung, Zeit seit der Diagnosestellung der metastasierten Erkrankung, vorangehende Krebstherapien, vorangehende Therapielinien gegen die metastasierte Erkrankung und KRAS-Mutations-Status.

Subgruppen-Analysen nach anamnestischem KRAS-Mutations-Status zeigten einen Behandlungseffekt für das OS bei Patienten mit KRAS-Wildtyp Tumoren zugunsten von Regorafenib gegenüber Placebo, während ein numerisch geringerer Effekt für Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren berichtet wurde. Der Behandlungseffekt beim progressionsfreien Überleben PFS zugunsten von Regorafenib wurde unabhängig vom KRAS-Mutations-Status beobachtet. Die Hazard Ratio (95% CI) hinsichtlich des Gesamtüberlebens betrug 0,653 (0,476 bis 0,895) bei Patienten mit KRAS-Wildtyp Tumoren und 0,867 (0,670 bis 1,123) bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren, ohne Hinweis auf Heterogenität des Behandlungseffektes (nicht signifikanter Interaktionstest). Die Hazard Ratio (95% CI) hinsichtlich progressionsfreiem Überleben betrug 0,475 (0,362 bis 0,623) bei Patienten mit KRAS-Wildtyp Tumoren und 0,525 (0,425 bis 0,649) bei Patienten mit KRAS-mutierten Tumoren.

Eine zweite internationale, multizentrische, randomisierte, doppelblinde, Placebo-kontrollierte Phase-III-Studie (CONCUR) untersuchte die Wirksamkeit und Sicherheit von Stivarga bei 204 zuvor behandelten asiatischen Patienten (> 90 % aus Ostasien) mit metastasiertem Kolorektalkarzinom, bei denen nach erfolgloser Fluoropyrimidin-basierter Chemotherapie die Krankheit fortschritt. Von den an der CONCUR-Studie teilnehmenden Patienten waren nur 59,5 % zuvor ebenfalls mit gegen VEGF oder EGFR gerichteten Arzneimitteln behandelt worden. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das OS. Die Verabreichung von Stivarga zusätzlich zu einer BSC führte zu einem signifikant verlängerten Überleben im Vergleich mit Placebo plus BSC, mit einer Hazard Ratio von 0,550 ($p = 0,000159$ stratifizierter Log-Rank-Test) und einem medianen OS von 8,8 Monaten vs. 6,3 Monaten [95% CI 0,395, 0,765]. Das PFS war ebenfalls signifikant verlängert bei Patienten, die Stivarga plus BSC erhielten (Hazard Ratio: 0,311, $p < 0,000001$), mit einem medianen PFS von 3,2 Monaten bei Stivarga vs. 1,7 Monaten bei Placebo. Das Sicherheitsprofil von Stivarga plus BSC in der CONCUR-Studie stimmte mit dem in der CORRECT-Studie beobachteten Sicherheitsprofil überein.

Gastrointestinale Stromatumoren (GIST)

Die klinische Wirksamkeit und Sicherheit von Stivarga wurden in einer internationalen, multizentrischen, randomisierten, doppelblinden, Placebo-kontrollierten Phase-III-Studie (GRID) bei Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST) untersucht, die zuvor mit 2 Tyrosinkinase-Inhibitoren (Imatinib und Sunitinib) behandelt worden waren.

Die Analyse des primären Wirksamkeitsendpunktes progressionsfreies Überleben (PFS) wurde nach 144 PFS-Ereignissen (verblindete zentrale Auswertung) durchgeführt. Sekundäre Endpunkte wie etwa Zeitspanne bis zur Progression (TTP) und Gesamtüberleben (OS) (Zwischenanalyse) wurden ebenfalls beurteilt.

Insgesamt wurden 199 Patienten mit GIST im Verhältnis 2:1 randomisiert und erhielten im Rahmen einer Therapie 3 Wochen lang entweder 160 mg Regorafenib plus beste unterstützende Therapie (BSC; N = 133) oral einmal täglich oder ein entsprechendes Placebo plus BSC (N = 66), gefolgt von 1 Woche Therapiepause. Die mittlere erhaltene Tagesdosis Regorafenib betrug 140 mg.

Patienten setzten die Therapie bis zur Krankheitsprogression oder einer inakzeptablen Toxizität fort. Patienten, die Placebo erhielten und bei denen es zu einer Krankheitsprogression kam, konnten unverblindet auf Regorafenib wechseln (Cross-over-Option). Patienten, die Regorafenib erhielten, und bei denen es zu einer Krankheitsprogression kam und nach Meinung des Prüfarztes die Behandlung mit Regorafenib einen klinischen Nutzen darstellte, wurde die Möglichkeit geboten, mit einer unverblindeten Regorafenib-Einnahme fortzufahren.

Bei den 199 randomisierten Patienten lag das mittlere Alter bei 58 Jahren, 64% waren männlich, 68% Kaukasier, und alle Patienten hatten einen anfänglichen ECOG Leistungsstatus (*performance status*, PS) von 0 oder 1. Die mediane Gesamtzeit von der letzten Progression oder Rezidiv bis zur Randomisierung betrug 6 Wochen.

Regorafenib plus BSC führte zu einem signifikant verlängerten PFS im Vergleich mit Placebo plus BSC, mit einem Hazard Ratio von 0,268 [95% KI 0,185, 0,388] und medianem PFS von 4,8 Monaten vs. 0,9 Monaten ($p < 0,000001$). Das relative Risiko einer Krankheitsprogression oder eines Todesfalls wurde bei mit Regorafenib behandelten Patienten um etwa 73,2% gegenüber Patienten, die Placebo erhielten, verringert (siehe Tabelle 7, Abbildung 2). Die Verlängerung des PFS war durchgehend unabhängig von Alter, Geschlecht, geografischer Region, früheren Therapielinien und ECOG PS.

TTP war signifikant verlängert bei Patienten, die Regorafenib plus BSC erhielten, als bei Patienten, die Placebo plus BSC erhielten, mit einem Hazard Ratio von 0,248 [95% KI 0,170, 0,364] und medianem TTP von 5,4 Monaten vs. 0,9 Monaten ($p < 0,000001$) (siehe Tabelle 7).

Die HR für OS betrug 0,772 (95% KI, 0,423, 1,408; $p = 0,199$; in keinem der Arme wurde ein medianes OS erreicht); 85% der Patienten, die zu Beginn dem Placebo-Arm randomisiert zugeteilt worden waren, wurden nach einer Progression mit Regorafenib behandelt (siehe Tabelle 7, Abbildung 3).

Tabelle 7: Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der GRID-Studie

Wirksamkeits-Parameter	Hazard Ratio* (95% KI)	p-Wert (einseitig)	Median (95% KI)	
			Stivarga plus BSC§ (n = 133)	Placebo plus BSC§ (n = 66)
Progressionsfreies Überleben	0,268 (0,185; 0,388)	< 0,000001	4,8 Monate (4,0; 5,7)	0,9 Monate (0,9; 1,1)
Zeitspanne bis zur Progression	0,248 (0,170; 0,364)	< 0,000001	5,4 Monate (4,1; 5,7)	0,9 Monate (0,9; 1,1)
Gesamtüberleben	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NE**	NE**

§ Beste unterstützende Therapie

* Hazard Ratio < 1 favorisiert Stivarga

** NE: nicht erreicht

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve zum progressionsfreien Überleben

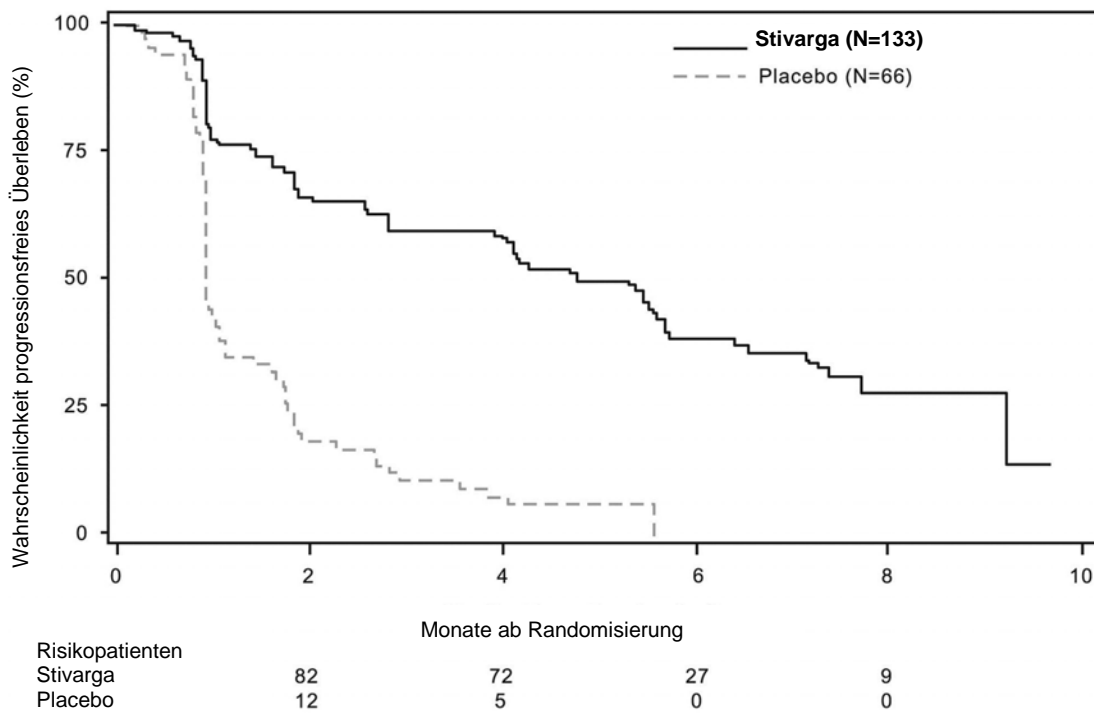
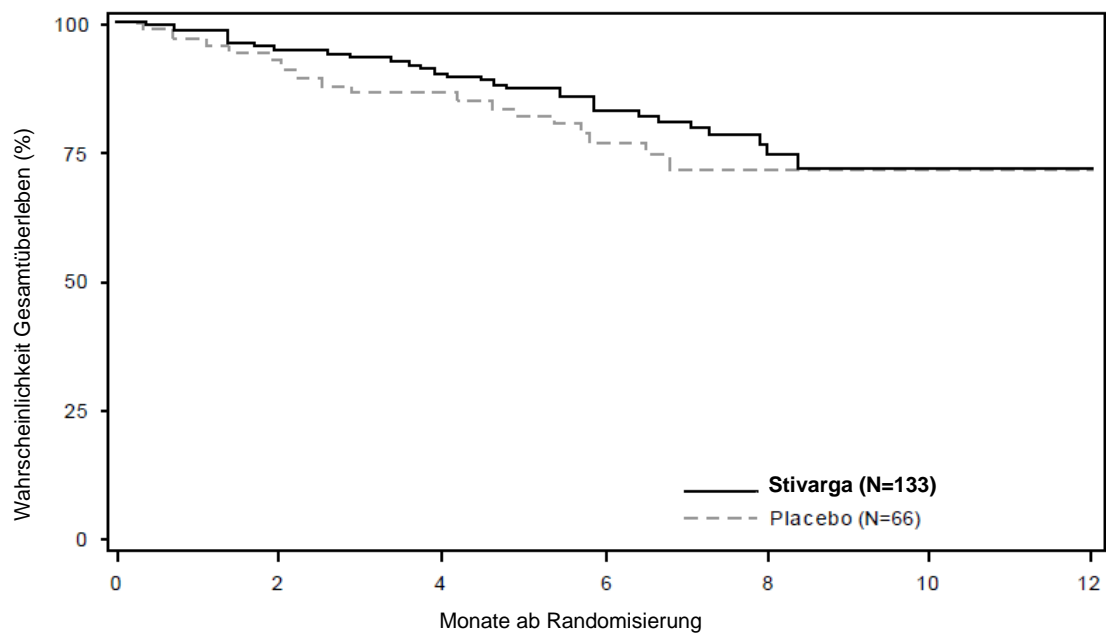


Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve zum Gesamtüberleben



Risikopatienten
Stivarga
Placebo

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

Zusätzlich erhielten 56 Patienten, die Placebo plus BSC verabreicht bekamen, nach dem Cross-over aufgrund einer Krankheitsprogression unverblindet Stivarga und insgesamt 41 Patienten, die Stivarga plus BSC verabreicht bekamen, setzten nach der Krankheitsprogression die Behandlung mit Stivarga fort. Das mediane sekundäre PFS (basierend auf der Beurteilung durch den Prüfarzt) betrug 5,0 bzw. 4,5 Monate.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Stivarga eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Adenokarzinomen des Kolons und Rektums gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Stivarga eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von soliden malignen Tumoren gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach einer oralen Einzeldosis von 160 mg Regorafenib, die in Form von 4 Tabletten mit jeweils 40 mg verabreicht wird, erreicht Regorafenib nach etwa 3 bis 4 Stunden eine mittlere maximale Plasmakonzentration von ungefähr 2,5 mg/l. Nach Einzelgaben von 60 mg oder 100 mg betrug die mittlere relative Bioverfügbarkeit von Tabletten im Vergleich zu einer Lösung zum Einnehmen 69% bzw. 83%.

Die Konzentrationen von Regorafenib und seinen pharmakologisch aktiven Hauptmetaboliten (M-2 und M-5) waren nach Einnahme eines fettarmen (leichten) Frühstücks im Vergleich zu einem fetthaltigen Frühstück oder im Nüchternzustand am höchsten. Die Bioverfügbarkeit von Regorafenib war nach einem fetthaltigen Frühstück 48% höher und nach einem fettarmen Frühstück 36% höher als im Nüchternzustand. Die Bioverfügbarkeit der Metaboliten M-2 (N-Oxid) und M-5 (N-Oxide und

N-Desmethyl) ist im Vergleich zur Einnahme im nüchternen Zustand höher, wenn Regorafenib mit einem fettarmen Frühstück eingenommen wird, und niedriger, wenn die Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit erfolgt.

Verteilung

Die Plasmakonzentrations-Zeit-Profile sowohl für Regorafenib als auch für die zirkulierenden Hauptmetaboliten wiesen mehrere Spitzen im Verlauf des 24-stündigen Dosierungsintervalls auf, die auf den enterohepatischen Kreislauf zurückgeführt werden. Die *in-vitro*-Proteinbindung von Regorafenib an menschliche Plasmaproteine ist hoch (99,5%). Die *in-vitro*-Proteinbindung von M-2 und M-5 ist höher (99,8% bzw. 99,95%) als die von Regorafenib. Die Metaboliten M-2 und M-5 sind schwache P-Gp-Substrate. Der Metabolit M-5 ist ein schwaches BCRP-Substrat.

Biotransformation

Regorafenib wird hauptsächlich in der Leber durch oxidative Verstoffwechslung durch CYP3A4, aber auch durch Glucuronidierung durch UGT1A9 metabolisiert. Zwei Haupt- und sechs Nebenmetaboliten von Regorafenib wurden im Plasma identifiziert. Die zirkulierenden Hauptmetaboliten von Regorafenib im menschlichen Plasma sind M-2 (N-Oxid) und M-5 (N-Oxid und N-Desmethyl), die pharmakologisch aktiv sind und im Steady State ähnliche Konzentrationen wie Regorafenib aufweisen. Die weitere Metabolisierung von M-2 erfolgt sowohl durch oxidativen Abbau über CYP3A4 als auch durch UGT1A9-vermittelte Glucuronidierung.

Die Metaboliten können im Magen-Darm-Trakt durch die mikrobielle Flora reduziert oder hydrolysiert werden, was die Resorption des unkonjugierten Wirkstoffs und der unkonjugierten Metaboliten ermöglicht (enterohepatischer Kreislauf).

Elimination

Nach oraler Anwendung liegt die mittlere Eliminationshalbwertszeit von Regorafenib und seinem Metaboliten M-2 im Plasma in verschiedenen Studien zwischen 20 und 30 Stunden. Die mittlere Eliminationshalbwertszeit des Metaboliten M-5 liegt bei ungefähr 60 Stunden (zwischen 40 und 100 Stunden).

Ungefähr 90% der radioaktiv markierten Dosis wurden innerhalb von 12 Tagen nach der Anwendung ausgeschieden, wobei etwa 71% der Dosis mit den Fäzes (47% als Muttersubstanz, 24% als Metaboliten) und etwa 19% der Dosis mit dem Urin in Form von Glucuroniden ausgeschieden wurden. Unter Steady State-Bedingungen sank die Ausscheidung der Glucuronide im Urin unter 10%. Die Muttersubstanz in den Fäzes kann vom Abbau von Glucuroniden oder der Reduktion des Metaboliten M-2 (N-Oxid) im Darm sowie vom nicht resorbierten Regorafenib stammen. M-5 kann im Gastrointestinaltrakt durch die Mikroflora zu M-4 reduziert werden, wodurch die Reabsorption von M-4 ermöglicht wird (enterohepatischer Kreislauf). M-5 wird schließlich über M-4 als M-6 (Carboxylsäure) in den Fäzes ausgeschieden.

Linearität/Nicht-Linearität

Im Steady State erhöht sich die systemische Bioverfügbarkeit von Regorafenib proportional bei Dosen von bis zu 60 mg und unterproportional bei Dosen von mehr als 60 mg. Eine Anreicherung von Regorafenib im Steady State führt zu einem etwa 2-fachen Anstieg der Konzentration im Plasma, was mit der Eliminationshalbwertszeit und der Dosierungshäufigkeit übereinstimmt. Im Steady State erreicht Regorafenib nach oraler Anwendung von 160 mg Regorafenib mittlere maximale Plasmakonzentrationen von etwa 3,9 mg/l (8,1 Mikromolar) und die Peak-to-Trough-Ratio der mittleren Plasmakonzentrationen liegt bei weniger als 2.

Beide Metaboliten, M-2 und M-5, zeigen eine nichtlineare Akkumulation, die durch enterohepatisches Recycling oder Sättigung des UGT1A9-Signalwegs verursacht sein könnte. Während die Plasmakonzentrationen von M-2 und M-5 nach Gabe einer Einzeldosis von Regorafenib wesentlich niedriger liegen als die der Muttersubstanz, sind die Plasmakonzentrationen von M-2 und M-5 im Steady State mit der Konzentration von Regorafenib vergleichbar.

Leberfunktionsstörung

Die Bioverfügbarkeit von Regorafenib und seinen Metaboliten M-2 und M-5 bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh A) ist vergleichbar mit der bei Patienten mit normaler Leberfunktion.

Einige wenige Daten von Patienten mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) deuten darauf hin, dass nach einer Einzeldosis von 100 mg Regorafenib eine vergleichbare Bioverfügbarkeit wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion vorliegt. Für Patienten mit Child-Pugh C (schwerer Leberfunktionsstörung) liegen keine Daten vor. Regorafenib wird vorwiegend über die Leber eliminiert und die Bioverfügbarkeit könnte in dieser Patientengruppe erhöht sein.

Nierenfunktionsstörung

Die verfügbaren klinischen Daten und ein physiologiebasiertes pharmakokinetisches Modell zeigen, dass die Bioverfügbarkeit von Regorafenib und seinen Metaboliten M-2 und M-5 im Steady State bei Patienten mit leichter, oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung mit der bei Patienten mit normaler Nierenfunktion vergleichbar ist.

Die Bioverfügbarkeit von Regorafenib war bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion ähnlich, während die Bioverfügbarkeit der Metaboliten M-2 und M-5 unter Steady State-Bedingungen um ungefähr 30% sank, was als nicht relevant erachtet wurde.

Die Pharmakokinetik von Regorafenib wurde bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung oder terminaler Niereninsuffizienz nicht untersucht. Das physiologiebasierte pharmakokinetische Modell prädiziert jedoch keine relevanten Änderungen der Bioverfügbarkeit bei diesen Patienten.

Ältere Patienten

Das Alter beeinflusste innerhalb des untersuchten Altersbereiches (29-85 Jahre) die Pharmakokinetik von Regorafenib nicht.

Geschlecht

Die Pharmakokinetik von Regorafenib wird durch das Geschlecht nicht beeinflusst.

Ethnische Unterschiede

Die Bioverfügbarkeit von Regorafenib bei verschiedenen asiatischen Populationen (chinesisch, japanisch, koreanisch) liegt im gleichen Bereich wie die bei Kaukasiern.

Kardiale Elektrophysiologie/QT-Verlängerung

In einer entsprechenden QT-Studie wurde bei männlichen und weiblichen Krebspatienten nach Anwendung von 160 mg Regorafenib im Steady State keine QTc-verlängernde Wirkung beobachtet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Systemische Toxizität

Nach wiederholter Dosierung bei Mäusen, Ratten und Hunden wurden unerwünschte Wirkungen in einer Reihe von Organen beobachtet, hauptsächlich in Niere, Leber, Verdauungstrakt, Schilddrüse, lympho-/hämatopoetisches System, endokrines System, Reproduktionssystem und Haut. In der 26-wöchigen Studie zur Toxizität bei wiederholter Verabreichung an Ratten wurde eine geringfügig erhöhte Inzidenz einer Verdickung der Atrioventrikularklappen des Herzens festgestellt.

Möglicherweise ist dies auf die Beschleunigung eines altersbedingten physiologischen Prozesses zurückzuführen. Diese Wirkungen traten bei einer systemischen Bioverfügbarkeit auf, die im Bereich der erwarteten humanen Exposition oder darunter lag (basierend auf AUC-Vergleichen).

Bei jungen und heranwachsenden Tieren als auch bei juvenilen Ratten waren Veränderungen der Zähne und Knochen sowie unerwünschte Wirkungen auf die Geschlechtsorgane stärker ausgeprägt, was auf ein potenzielles Risiko bei Kindern und Jugendlichen hindeutet.

Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurden keine besonderen Studien hinsichtlich der Fertilität durchgeführt. Allerdings muss, basierend auf morphologischen Veränderungen der Hoden, Eierstöcke und der Gebärmutter, die nach

wiederholter Gabe bei Ratten und Hunden von Dosierungen unterhalb der erwarteten humanen Exposition beobachtet wurden (basierend auf AUC-Vergleichen), eine potenzielle Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Reproduktionsfähigkeit durch Regorafenib in Betracht gezogen werden. Die beobachteten Veränderungen waren nur zum Teil reversibel.

Eine Wirkung von Regorafenib auf die intrauterine Entwicklung wurde bei Kaninchen bei Expositionen gezeigt, die unterhalb der zu erwartenden Exposition beim Menschen (basierend auf AUC-Vergleichen) lagen. Die wichtigsten Befunde waren Fehlbildungen des Harnsystems, Herzens und wichtiger Gefäße sowie des Skeletts.

Genotoxizität und Kanzerogenität

Es lagen keine Hinweise auf ein genotoxisches Potenzial von Regorafenib vor, das mittels Standardassays *in vitro* und *in vivo* bei Mäusen untersucht wurde.

Es wurden keine Studien zum kanzerogenen Potenzial von Regorafenib durchgeführt.

Beurteilung der Risiken für die Umwelt (Environmental Risk Assessment [ERA])

Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Regorafenib das Potential hat, persistent, bioakkumulativ und toxisch für die Umwelt zu sein und ein Risiko für Oberflächengewässer und Sedimente darstellen kann (siehe Abschnitt 6.6).

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

Mikrokristalline Cellulose
Croscarmellose-Natrium
Magnesiumstearat
Povidon (K25)
Hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug

Eisen(III)-oxid (E 172)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)
(3-sn-Phosphatidyl)cholin (gewonnen aus Soja)
Macrogol (3350)
Poly(vinylalkohol)
Talkum
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Anbruch der Flasche ist das Arzneimittel 7 Wochen lang haltbar. Danach muss das Arzneimittel entsorgt werden.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Flasche fest verschlossen halten und das Trockenmittel in der Flasche aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Weißer, opake HDPE-Flasche mit einem Schraubdeckel aus PP/PP (Polypropylen) mit Dichteinsatz und einem Molekularsieb als Trockenmittel.

Jede Flasche enthält 28 Filmtabletten.

Packungsgrößen:

Packung mit 28 Filmtabletten.

Packung mit 84 (3 Flaschen mit jeweils 28) Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/13/858/001

EU/1/13/858/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. August 2013

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Bayer Pharma AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Stivarga 40 mg Filmtabletten
Regorafenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Regorafenib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium und (3-sn-Phosphatidyl)cholin (gewonnen aus Soja), für weitere Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten
84 (3 x 28) Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel in der Flasche aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

stivarga 40 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

ETIKETT

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Stivarga 40 mg Filmtabletten
Regorafenib

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Filmtablette enthält 40 mg Regorafenib.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Natrium und (3-sn-Phosphatidyl)cholin (gewonnen aus Soja).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Filmtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zum Einnehmen
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen. Die Flasche fest verschlossen halten. Das Trockenmittel in der Flasche aufbewahren.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Stivarga 40 mg Filmtabletten Regorafenib

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Stivarga und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Stivarga beachten?
3. Wie ist Stivarga einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Stivarga aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Stivarga und wofür wird es angewendet?

Stivarga enthält den Wirkstoff Regorafenib. Es ist ein Arzneimittel, das zur Behandlung von Krebserkrankungen angewendet wird, indem es das Wachstum und die Verbreitung von Krebszellen verlangsamt und die Blutversorgung, die für das Wachstum von Krebszellen wichtig ist, unterbricht.

Stivarga wird angewendet zur Behandlung:

- erwachsener Patienten mit Dickdarm- oder Enddarmkrebs, der sich in andere Körperteile ausgebreitet hat, wenn sie zuvor deswegen mit anderen Arzneimitteln behandelt wurden oder mit diesen Arzneimitteln (Fluoropyrimidin-basierte Chemotherapie, eine Anti-VEGF-Therapie und eine Anti-EGFR-Therapie) nicht behandelt werden konnten.
- erwachsener Patienten mit gastrointestinalen Stromatumoren (GIST), einer Krebsart im Magen-Darm-Trakt, die sich in andere Körperteile ausgebreitet hat oder durch eine Operation nicht entfernt werden kann, wenn sie zuvor mit anderen Krebsmitteln (Imatinib und Sunitinib) behandelt wurden.

Wenn Sie Fragen zur Wirkung von Stivarga haben oder wissen wollen, warum Ihnen dieses Arzneimittel verschrieben wurde, wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Stivarga beachten?

Stivarga darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Regorafenib oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Stivarga einnehmen.

Besondere Vorsicht bei der Einnahme von Stivarga ist erforderlich,

- **wenn Sie ein Problem mit Ihrer Leber haben**, einschließlich Morbus Gilbert-Meulengracht mit Anzeichen wie z. B. eine gelbliche Verfärbung der Haut und des Augenweiß, dunkler Urin sowie Verwirrtheit und/oder Desorientierung. Die Behandlung mit Stivarga kann das Risiko erhöhen, dass Ihre Leber nicht mehr richtig funktioniert. Vor und während einer Behandlung mit Stivarga wird Ihr Arzt Bluttests durchführen, um Ihre Leberfunktion zu kontrollieren. Wenn Ihre Leberfunktion schwer eingeschränkt ist, sollten Sie nicht mit Stivarga behandelt werden, da zur Anwendung von Stivarga bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion keine Informationen vorliegen

- **wenn Sie Probleme mit Blutungen hatten oder haben** und wenn Sie Warfarin, Phenprocoumon oder ein anderes Arzneimittel einnehmen, das das Blut verdünnt und so Blutgerinnseln vorbeugt. Die Behandlung mit Stivarga kann dazu führen, dass Sie leichter bluten. Bevor Sie mit der Einnahme von Stivarga beginnen, kann Ihr Arzt entscheiden, Bluttests bei Ihnen durchzuführen. Stivarga kann schwere Blutungen im Verdauungstrakt (z. B. Magen, Rachen, Enddarm oder Darm) sowie in Lunge, Nieren, Mund, Vagina und/oder Gehirn verursachen. Suchen Sie umgehend medizinische Hilfe auf, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten: Blut im Stuhl oder schwarzer Stuhl, Blut im Urin, Magenschmerzen, blutiger Husten/Blut im Erbrochenen

- **wenn Sie Brustschmerzen bekommen oder Herzprobleme haben.** Bevor Sie mit der Einnahme von Stivarga beginnen, als auch im weiteren Verlauf der Behandlung, wird Ihr Arzt Ihre Herzfunktion überprüfen. Suchen Sie umgehend medizinische Hilfe auf, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten, da diese Anzeichen für einen Herzinfarkt oder eine verringerte Blutzufuhr zum Herzen sein können: Unbehagen oder Schmerzen im Brustraum, die in Schultern, Arme, Rücken, Hals, Zähne, Kiefer oder Magen ausstrahlen und in Wellen kommen und gehen können; Kurzatmigkeit; plötzliche Schweißausbrüche mit kalter, klammer Haut, Schwindelgefühl oder Ohnmachtsanfall

- **wenn bei Ihnen schwere und anhaltende Kopfschmerzen, Sehstörungen, Krampfanfälle oder ein veränderter Geisteszustand** (Verwirrtheit, Gedächtnisverlust oder Orientierungsverlust) **auftreten**, informieren Sie bitte umgehend Ihren Arzt.

- **wenn schwere Magen- und Darmprobleme** (Darmdurchbruch oder Darmfistel) **auftreten**, sollte Ihr Arzt die Behandlung mit Stivarga absetzen. Suchen Sie umgehend medizinische Hilfe auf, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten: schwere oder anhaltende Magenschmerzen, Erbrechen von Blut, roter oder schwarzer Stuhlgang

- **wenn Sie hohen Blutdruck haben.** Stivarga kann Ihren Blutdruck erhöhen. Ihr Arzt wird Ihren Blutdruck vor und während der Behandlung kontrollieren und Ihnen eventuell ein Arzneimittel zur Behandlung Ihres hohen Blutdrucks geben

- **wenn Sie sich vor Kurzem einem chirurgischen Eingriff unterziehen mussten oder demnächst unterziehen müssen.** Stivarga kann die Wundheilung beeinflussen, weshalb Sie die Behandlung eventuell unterbrechen müssen, bis Ihre Wunde verheilt ist

- **wenn bei Ihnen Hautprobleme auftreten.** Stivarga kann zu Rötungen, Schmerzen, Schwellungen oder Bläschen an Ihren Handflächen oder Fußsohlen führen. Wenn Sie Veränderungen bemerken, sollten Sie auf jeden Fall Ihren Arzt informieren. Ihr Arzt kann Ihnen zur Behandlung Ihrer Symptome die Anwendung von Cremes und/oder Schuheinlagen und Handschuhen empfehlen. Wenn bei Ihnen diese Nebenwirkung auftritt, kann Ihr Arzt Ihre Dosis ändern oder die Behandlung solange beenden, bis sich Ihr Zustand verbessert.

Informieren Sie Ihren Arzt vor der Einnahme von Stivarga, **wenn einer dieser Fälle auf Sie zutrifft.** Sie werden dann entsprechend behandelt und man wird eventuell zusätzliche Untersuchungen durchführen (siehe auch Abschnitt 4 „Welche Nebenwirkungen sind möglich?“).

Kinder und Jugendliche

Es gibt im Anwendungsgebiet Behandlung von Dickdarm- und Enddarmkrebs, der sich in andere Körperteile ausgebreitet hat, keinen relevanten Nutzen von Stivarga bei Kindern und Jugendlichen. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Stivarga bei Kindern und Jugendlichen mit der Indikation gastrointestinale Stromatumoren (GIST) sind nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Einnahme von Stivarga zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies schließt nichtverschreibungspflichtige Arzneimittel oder sogar freiverkäufliche Produkte wie Vitaminpräparate, Nahrungsergänzungsmittel oder pflanzliche Heilmittel ein. Einige Arzneimittel können die Wirkungsweise von Stivarga beeinflussen bzw. Stivarga kann die Wirkungsweise anderer Arzneimittel beeinflussen und schwerwiegende Nebenwirkungen verursachen. Sie müssen Ihren Arzt insbesondere dann informieren, wenn Sie eines der folgenden oder auch ein anderes Arzneimittel einnehmen:

- Arzneimittel, die zur Behandlung von Pilzinfektionen angewendet werden (z. B. Ketoconazol, Itraconazol, Posaconazol und Voriconazol)
- Arzneimittel, die zur Schmerzlinderung angewendet werden (z. B. Mefenaminsäure, Diflunisal und Nifluminsäure)
- Arzneimittel, die zur Behandlung bakterieller Infektionen angewendet werden (z. B. Rifampicin, Clarithromycin, Telithromycin)
- Arzneimittel, die zur Behandlung der Epilepsie (Krampfanfälle) angewendet werden (z. B. Phenytoin, Carbamazepin oder Phenobarbital)
- Methotrexat, ein Arzneimittel, das zur Krebsbehandlung angewendet wird
- Rosuvastatin, Fluvastatin, Atorvastatin, Arzneimittel, die typischerweise zur Behandlung von hohen Cholesterinwerten angewendet werden
- Warfarin oder Phenprocoumon, Arzneimittel, die zur Blutverdünnung angewendet werden
- Johanniskraut (auch als rezeptfreies Arzneimittel erhältlich), ein pflanzliches Heilmittel gegen Depressionen.

Fragen Sie vor der Einnahme von allen Arzneimitteln Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

Einnahme von Stivarga zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken

Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, während Sie Stivarga einnehmen. Die Wirkung von Stivarga kann dadurch beeinträchtigt werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt um Rat, da Stivarga während der Schwangerschaft nur angewendet werden sollte, wenn dies unbedingt erforderlich ist. Ihr Arzt wird mit Ihnen mögliche Risiken einer Einnahme von Stivarga während der Schwangerschaft besprechen.

Vermeiden Sie es, während der Behandlung mit Stivarga schwanger zu werden, da dieses Arzneimittel beim ungeborenen Kind gesundheitliche Schäden verursachen könnte.

Frauen im gebärfähigen Alter und Männer sollten während der Behandlung und für mindestens weitere 8 Wochen nach Behandlungsende eine zuverlässige Verhütungsmethode anwenden.

Während der Behandlung mit Stivarga dürfen Sie Ihren Säugling nicht stillen, da dieses Arzneimittel das Wachstum und die Entwicklung Ihres Säuglings beeinträchtigen kann. **Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie stillen oder beabsichtigen zu stillen.**

Stivarga kann die Zeugungs-/Gebärfähigkeit bei Männern und Frauen verringern. Fragen Sie vor der Einnahme von Stivarga Ihren Arzt um Rat.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist nicht bekannt, ob Stivarga die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen verändert. Wenn bei Ihnen behandlungsbedingte Symptome auftreten, die Ihre Konzentrations- und Reaktionsfähigkeit beeinträchtigen, dürfen Sie nicht aktiv am Straßenverkehr teilnehmen und keine Werkzeuge oder Maschinen bedienen.

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Stivarga

Dieses Arzneimittel enthält 2,427 mmol (oder 55,8 mg) **Natrium** pro Tagesdosis (4 Tabletten). Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

Dieses Arzneimittel enthält 1,68 mg **(3-sn-Phosphatidyl)cholin** (gewonnen aus Soja) pro Tagesdosis (4 Tabletten).

3. Wie ist Stivarga einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Die empfohlene tägliche Dosis bei Erwachsenen beträgt 4 Tabletten Stivarga 40 mg (160 mg Regorafenib). Ihr Arzt kann Ihre Dosis ändern. Nehmen Sie die Stivarga-Dosis ein, die Ihnen Ihr Arzt verschrieben hat.

Normalerweise wird Ihr Arzt Sie bitten, Stivarga 3 Wochen lang einzunehmen und dann eine Pause von 1 Woche einzulegen. Dies entspricht 1 Behandlungszyklus.

Nehmen Sie Stivarga jeden Tag zur gleichen Zeit nach einer leichten (fettarmen) Mahlzeit ein. Schlucken Sie die Tabletten unzerkaut mit Wasser nach einer leichten Mahlzeit (weniger als 30% Fett). Eine leichte (fettarme) Mahlzeit besteht z. B. aus 1 Portion Müsli (etwa 30 g), 1 Glas Magermilch, 1 Scheibe Toast mit Marmelade, 1 Glas Apfelsaft und 1 Tasse Kaffee oder Tee (520 Kalorien, 2 g Fett). Sie dürfen Stivarga nicht mit Grapefruitsaft einnehmen (siehe auch Abschnitt „Einnahme von Stivarga zusammen mit Nahrungsmitteln und Getränken“).

Falls Sie nach der Einnahme von Regorafenib erbrechen müssen, nehmen Sie keine zusätzlichen Tabletten ein und benachrichtigen Sie Ihren Arzt.

Falls erforderlich, kann Ihr Arzt Ihre Dosis verringern oder entscheiden, die Behandlung zu unterbrechen oder ganz zu beenden. Sie werden Stivarga normalerweise solange einnehmen, wie dies für Sie von Vorteil ist und keine unzumutbaren Nebenwirkungen bei Ihnen auftreten.

Wenn Ihre Leberfunktion leicht eingeschränkt ist, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich. Bei einer leichten oder mittelschweren Einschränkung der Leberfunktion sollte Ihr Arzt Sie während der Behandlung mit Stivarga besonders engmaschig überwachen. Wenn Ihre Leberfunktion schwer

eingeschränkt ist, sollten Sie nicht mit Stivarga behandelt werden, da zur Anwendung von Stivarga bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion keine Informationen vorliegen.

Wenn Ihre Nierenfunktion leicht, mittelschwer oder schwer eingeschränkt ist, ist eine Dosisanpassung nicht erforderlich.

Wenn Sie eine größere Menge von Stivarga eingenommen haben, als Sie sollten

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn Sie mehr als die Ihnen verordnete Dosis eingenommen haben. Sie müssen eventuell medizinisch betreut werden und Ihr Arzt wird Ihnen möglicherweise empfehlen, die Einnahme von Stivarga zu beenden.

Wenn Sie zu viel Stivarga einnehmen, treten einige Nebenwirkungen häufiger oder mit erhöhter Stärke auf, insbesondere:

- Hautreaktionen (Ausschlag, Bläschen, Rötung, Schmerzen, Schwellungen, Juckreiz oder Abschälen der Haut)
- Veränderung der Stimme oder Heiserkeit (*Dysphonie*)
- häufiger oder flüssiger Stuhlgang (*Diarrhoe*)
- wunde Stellen im Mund (*Schleimhautentzündung*)
- Mundtrockenheit
- verminderter Appetit
- Bluthochdruck (*Hypertonie*)
- übermäßige Erschöpfung (*Müdigkeit*).

Wenn Sie die Einnahme von Stivarga vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben, holen Sie diese am selben Tag nach, sobald Sie daran denken. Nehmen Sie nicht zwei Dosen Stivarga am selben Tag ein, um die ausgelassene Einnahme vom Tag zuvor auszugleichen. Informieren Sie Ihren Arzt darüber, wenn Sie eine Dosis ausgelassen haben.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Dieses Arzneimittel kann auch die Ergebnisse einiger Blutuntersuchungen beeinflussen.

Die schwerwiegendsten Nebenwirkungen, bei denen Todesfälle auftraten, sind:

- schwere Leberprobleme, Blutungen und Magen-/Darmdurchbruch.

Informieren Sie umgehend Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eines der folgenden Symptome auftritt:

Leberprobleme:

Die Behandlung mit Stivarga kann das Risiko schwerer Leberfunktionsstörungen erhöhen. Suchen Sie umgehend medizinische Hilfe auf, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten:

- gelbliche Verfärbung der Haut und des Augenweiß
- dunkler Urin
- Verwirrtheit und/oder Desorientierung.

Dies können Anzeichen eines schweren Leberschadens sein.

Blutungen:

Stivarga kann schwere Blutungen im Verdauungstrakt (z. B. Magen, Rachen, Enddarm oder Darm) sowie in Lunge, Nieren, Mund, Vagina und/oder Gehirn verursachen. Suchen Sie umgehend medizinische Hilfe auf, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten:

- Blut im Stuhl oder schwarzer Stuhl
- Blut im Urin
- Magenschmerzen

- blutiger Husten/Blut im Erbrochenen.
Dies können Anzeichen für Blutungen sein.

Schwere Magen- und Darmprobleme (Darmdurchbruch oder -fistel):

Suchen Sie umgehend medizinische Hilfe auf, wenn bei Ihnen folgende Symptome auftreten:

- schwere oder anhaltende Magen- oder Bauchschmerzen
- Erbrechen von Blut
- roter oder schwarzer Stuhlgang.

Dies können Anzeichen schwerer Magen- oder Darmprobleme sein.

Weitere Nebenwirkungen in Zusammenhang mit Stivarga werden entsprechend ihrer Häufigkeit aufgelistet:

Sehr häufige Nebenwirkungen (kann mehr als 1 Behandelten von 10 betreffen):

- Infektion
- Verringerung der Anzahl von Blutplättchen, mit Symptomen wie leicht auftretende blaue Flecken oder Blutungen (*Thrombozytopenie*)
- Verringerung der Anzahl roter Blutkörperchen (*Anämie*)
- verminderter Appetit und verminderte Nahrungsaufnahme
- Kopfschmerzen
- Bluthochdruck (*Hypertonie*)
- Veränderung der Stimme oder Heiserkeit (*Dysphonie*)
- häufiger oder flüssiger Stuhlgang (*Diarrhoe*)
- schmerzender oder trockener Mund, schmerzende Zunge, wunder Mund (*Stomatitis und/oder Schleimhautentzündung*)
- Unwohlsein (*Übelkeit*)
- Erbrechen
- hohe Konzentrationen von Bilirubin im Blut, einer Substanz, die in der Leber produziert wird (*Hyperbilirubinämie*)
- Rötung, Schmerzen, Bläschen und Schwellungen an den Handflächen oder Fußsohlen (*Hand-Fuß-Hautreaktion*)
- Ausschlag
- Haarausfall (*Alopezie*)
- Erschöpfung, körperliche Schwäche und Antriebslosigkeit, übermäßige Ermüdung und ungewöhnliche Schläfrigkeit (*Asthenie/Müdigkeit*)
- Schmerzen
- Fieber
- Gewichtsverlust.

Häufige Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 100 betreffen):

- Verringerung der Anzahl weißer Blutkörperchen (*Leukopenie*)
- verminderte Aktivität der Schilddrüse (*Hypothyreose*)
- niedrige Blutspiegel von Kalium, Phosphat, Calcium, Natrium oder Magnesium in Ihrem Blut (*Hypokaliämie, Hypophosphatämie, Hypokalzämie, Hyponatriämie und Hypomagnesiämie*)
- hohe Harnsäurekonzentration im Blut (*Hyperurikämie*)
- Verlust von Körperflüssigkeiten (*Dehydratation*)
- Zittern (*Tremor*)
- Geschmacksstörungen
- Mundtrockenheit
- Sodbrennen (*gastroösophagealer Reflux*)
- Magen-Darm-Entzündung oder -Reizung (*Gastroenteritis*)
- Änderungen in der Enzymproduktion durch die Leber, was ein Hinweis auf Leberprobleme sein kann (*Anstieg der Transaminasen*)
- trockene Haut

- schuppender und schälender Hautausschlag (exfoliative Dermatitis)
- Steifheit der Muskeln oder Gelenke
- Eiweiß im Urin (*Proteinurie*)
- hohe Konzentrationen bestimmter Enzyme, die bei der Verdauung eine Rolle spielen (*Anstieg von Amylase und Lipase*)
- Veränderungen bei der Blutgerinnung (*Abweichungen von der International Normalised Ratio*).

Gelegentliche Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 1.000 betreffen):

- Anzeichen/Symptome einer allergischen Reaktion, die einen ausgedehnten schweren Hautausschlag, Krankheitsgefühl, Fieber, Atemnot, Gelbsucht, Änderungen der Laborwerte der Leber einschließen können (*Überempfindlichkeitsreaktion*)
- Herzanfall, Brustschmerzen (*Myokardinfarkt und Ischämie*)
- stark erhöhter Blutdruck, der Kopfschmerzen, Verwirrtheit, verschwommene Sicht, Übelkeit, Erbrechen und Schüttelkrämpfe verursacht (*hypertensive Krise*)
- Nagelerkrankung (Veränderung der Nägel wie z. B. Furchen und/oder Risse)
- Hautausschlag mit Blasenbildung (*Erythema multiforme*).

Seltene Nebenwirkungen (kann 1 bis 10 Behandelte von 10.000 betreffen):

- bestimmte Arten von Hautkrebs (*Keratoakanthom/Plattenepithelkarzinom der Haut*)
- Kopfschmerzen, Verwirrtheit, Krampfanfälle und Sehverlust, mit oder ohne hohen Blutdruck (*posteriores reversibles Enzephalopathie-Syndrom/PRES*)
- schwerwiegende Reaktionen der Haut und/oder Schleimhaut, z. B. schmerzende Blasen und Fieber mit großflächiger Ablösung der Haut (*Stevens-Johnson-Syndrom und toxische epidermale Nekrolyse*).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über **das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem** anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Stivarga aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und dem Flaschenetikett nach „Verwendbar bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

Die Flasche fest verschlossen halten und das Trockenmittel in der Flasche aufbewahren. Das Trockenmittel ist ein Feuchtigkeit aufnehmendes Material in einem kleinen Behältnis, das die Tabletten vor Feuchtigkeit schützt.

Nach Anbruch der Flasche muss das Arzneimittel nach 7 Wochen entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Stivarga enthält

- Der **Wirkstoff** ist Regorafenib. Jede Filmtablette enthält 40 mg Regorafenib.
- Die **sonstigen** Bestandteile sind: mikrokristalline Cellulose, Croscarmellose-Natrium, Magnesiumstearat, Povidon (K25) und hochdisperses Siliciumdioxid, Eisen(III)-oxid (E 172), Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172), (3-sn-Phosphatidyl)cholin (gewonnen aus Soja), Macrogol (3350), Poly(vinylalkohol), Talkum und Titandioxid (E 171).

Wie Stivarga aussieht und Inhalt der Packung

Stivarga 40 mg Tabletten sind hellrosafarben und oval, mit der Kennzeichnung "BAYER" auf der einen und "40" auf der anderen Seite.

Jede Flasche enthält 28 Filmtabletten.

Stivarga 40 mg Tabletten sind in Packungen mit einer Flasche mit 28 Filmtabletten und einer Packung mit 3 Flaschen, die jeweils 28 Tabletten enthalten, erhältlich.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

Pharmazeutischer Unternehmer

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Deutschland

Hersteller

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел. +359 02 81 401 01

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Bayer OÜ
Tel: +372 655 85 65

Ελλάδα

Bayer Ελλάς ΑΒΕΕ
Τηλ:+30 210 618 75 00

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

Bayer Limited
Tel: +353 1 299 93 13

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 80 00

Italia

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

Κύπρος

NOVAGEM Limited
Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer
Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer
Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

Bayer B.V.
Tel: +31-(0)297-28 06 66

Norge

Bayer AS
Tlf. +47 23 13 05 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

SC Bayer SRL
Tel: +40 21 528 59 00

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

ANHANG IV

WISSENSCHAFTLICHE SCHLUSSFOLGERUNGEN UND GRÜNDE FÜR DIE ÄNDERUNG DER BEDINGUNGEN DER GENEHMIGUNG(EN) FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

Wissenschaftliche Schlussfolgerungen

Der CHMP ist unter Berücksichtigung des PRAC-Beurteilungsberichts zu den PSURs für Regorafenib zu den folgenden wissenschaftlichen Schlussfolgerungen gelangt:

Basierend auf der numerisch höheren Dehydratationsrate im Regorafenib-Arm klinischer Studien und 403 berichteten schweren Ereignissen aus Post-Marketing Quellen, sollte, obwohl es anerkannt ist, dass das Ereignis Dehydratation zu anderen Zuständen (wie Diarrhoe und Erbrechen) sekundär auftritt, unter Berücksichtigung der Anzahl der berichteten Ereignisse, der Schwere der Fälle und auch in Übereinstimmung mit der Information, die in der Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels anderer Tyrosinkinase-Inhibitoren angegeben ist, Dehydratation in die Tabelle der unerwünschten Arzneimittelwirkungen mit der Häufigkeit „häufig“ aufgenommen werden.

Der CHMP stimmt den wissenschaftlichen Schlussfolgerungen des PRAC zu.

Gründe für die Änderung der Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen

Der CHMP ist auf der Grundlage der wissenschaftlichen Schlussfolgerungen für Regorafenib der Auffassung, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis der Arzneimittel, die Regorafenib enthalten, vorbehaltlich der vorgeschlagenen Änderungen der Produktinformation, unverändert ist.

Der CHMP empfiehlt, die Bedingungen der Genehmigung(en) für das Inverkehrbringen zu ändern.