

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stivarga 40 mg filmdrasjerte tablett

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg med regorafenib.

Hjelpestoffer med kjent effekt:

Én daglig dose med 160 mg inneholder 2,427 mmol (eller 55,8 mg) natrium (se pkt. 4.4).

Én daglig dose med 160 mg inneholder 1,68 mg lecitin (fra soya) (se pkt. 4.4).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Filmdrasjert tablett.

Lyserosa ovale filmdrasjerte tablett med lengde 16 mm og bredde 7 mm, merket med ”BAYER” på den ene siden og ”40” på den andre.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Stivarga er indisert til behandling av voksne pasienter med:

- metastaserende kolorektalkreft (CRC) som tidligere er behandlet med eller som ikke er vurdert for tilgjengelige behandlinger. Dette omfatter fluorpyrimidinbasert kjemoterapi, en anti-VEGF-behandling og en anti-EGFR-behandling (se pkt. 5.1).
- ikke-operable eller metastaserende gastrointestinale stromale tumorer (GIST) som har progrediert på, eller er intolerante overfor, tidligere behandling med imatinib og sunitinib.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Stivarga skal kun forskrives av leger med erfaring i kreftbehandling.

Dosering

Den anbefalte dosen er 160 mg regorafenib (4 tablett med 40 mg) én gang daglig i 3 uker, etterfulgt av 1 uke uten behandling. Denne 4 ukersperioden utgjør en behandlingssyklus.

Dersom en dose glemmes, bør den tas på samme dag så snart pasienten husker det. Pasienten må ikke ta to doser på samme dag for å erstatte en glemt dose. Pasienter som kaster opp etter administrering med regorafenib skal ikke ta ekstra tablett.

Behandling skal fortsette så lenge det observeres kliniske fordeler eller inntil det oppstår uakseptabel toksisitet (se pkt. 4.4).

Pasienter med livskvalitetsstatus 2 (Performance status, PS) eller høyere ble ekskludert fra de kliniske studiene. Det er begrensede data fra pasienter med PS ≥ 2 .

Doseringstilpasninger

Avbrudd i doseringen og/eller dosereduksjon kan vær nødvendig basert på individuell sikkerhet og toleranse. Dosejusteringer skal skje trinnvis med 40 mg (én tablett). Laveste anbefalte daglige dose er 80 mg. Maksimal daglig dose er 160 mg.

Anbefalte dosejusteringer og tiltak ved tilfeller av hånd-fot-syndrom (palmar-plantar erythrodysestesi-syndrom), se tabell 1.

Tabell 1: Anbefalte dosejusteringer og tiltak ved hånd-fot-syndrom.

Grad av hudtoksisitet	Hendelse	Anbefalte dosejusteringer og tiltak
Grad 1	Alle	Dosenivå opprettholdes og støttende tiltak for symptomlindring settes umiddelbart i gang.
Grad 2	1. hendelse	Dosen reduseres med 40 mg (én tablett) og støttende tiltak settes umiddelbart i gang. Dersom ingen bedring oppnås til tross for dosereduksjon, avbrytes behandlingen i minimum 7 dager inntil toksisitetsgraden bestemmes til grad 0-1. En ny opptrapping av dose godkjennes etter vurdering av lege.
	Ingen bedring innen 7 dager eller 2. hendelse	Behandlingen avbrytes inntil toksisitetsgraden bestemmes til grad 0-1. Når behandlingen gjenopptas, reduseres dosen med 40 mg (én tablett). En ny opptrapping av dose godkjennes etter vurdering av lege.
	3. hendelse	Behandlingen avbrytes inntil toksisitetsgraden bestemmes til grad 0-1. Når behandlingen gjenopptas, reduseres dosen med 40 mg (én tablett). En ny opptrapping av dose godkjennes etter vurdering av lege.
	4. hendelse	Behandlingen med Stivarga seponeres permanent.
Grad 3	1. hendelse	Støttende tiltak settes umiddelbart i gang. Behandlingen avbrytes i minst 7 dager inntil toksisitetsgraden bestemmes til grad 0-1. Når behandling gjenopptas, reduseres dosen med 40 mg (én tablett). En ny opptrapping av dose godkjennes etter vurdering av lege.
	2. hendelse	Støttende tiltak settes umiddelbart i gang. Behandlingen avbrytes i minst 7 dager inntil toksisitetsgraden bestemmes til 0-1. Når behandlingen gjenopptas, reduseres dosen med 40 mg (én tablett).
	3. hendelse	Behandlingen med Stivarga seponeres permanent.

For anbefalte tiltak og dosejusteringer ved forverrede leverfunksjonstester som er vurdert å være forbundet med behandlingen med Stivarga, se tabell 2 (se også pkt. 4.4).

Tabell 2: Anbefalte tiltak og dosejusteringer ved legemiddelrelaterte avvik i leverfunksjonstester

Observerte økninger i ALAT og/eller ASAT	Hendelse	Anbefalte tiltak og dosejusteringer
≤5 ganger øvre grense for normalområde (ULN) (maksimalt grad 2)	Alle hendelser	Behandlingen med Stivarga fortsettes. Leverfunksjonen overvåkes ukentlig inntil transaminaser er gått tilbake til <3 ganger ULN (grad 1) eller baseline.
>5 ganger ULN ≤20 ganger ULN (grad 3)	1. hendelse	Behandlingen med Stivarga avbrytes. Transaminaser overvåkes ukentlig inntil de har gått tilbake til <3 ganger ULN eller baseline. Behandlingen gjenopptas: Dersom mulig nytte oppveier risiko for levertoksisitet, gjenopptas behandlingen med Stivarga. Dosen reduseres med 40 mg (én tablett), og leverfunksjonen overvåkes ukentlig i minst 4 uker.
	Tilbakevendende hendelse	Behandlingen med Stivarga seponeres permanent.
>20 ganger ULN (grad 4)	Alle hendelser	Behandlingen med Stivarga seponeres permanent.
>3 ganger ULN (grad 2 eller høyere) samtidig med bilirubin >2 ganger ULN	Alle hendelser	Behandlingen med Stivarga seponeres permanent. Leverfunksjonen overvåkes ukentlig inntil tilstanden opphører eller leverfunksjonen går tilbake til baseline. <u>Unntak:</u> Pasienter med Gilberts syndrom som utvikler forhøyede transaminaser bør håndteres etter anbefalingene angitt ovenfor for de respektive økningene sett for ALAT og/eller ASAT.

Nedsatt leverfunksjon

Regorafenib elimineres hovedsakelig via leveren.

I kliniske studier er det ikke sett relevante forskjeller i eksponering, sikkerhet og effekt mellom pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) og normal leverfunksjon. Dosejustering er ikke nødvendig hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon. Da kun begrensede data er tilgjengelig for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B), kan det ikke gis doseanbefalinger. Nøye overvåking av generell sikkerhet anbefales hos disse pasientene (se pkt. 4.4 og 5.2).

Stivarga anbefales ikke til pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), da Stivarga ikke er undersøkt hos denne gruppen.

Nedsatt nyrefunksjon

Tilgjengelige kliniske data indikerer tilsvarende eksponering for regorafenib og dets metabolitter M-2 og M-5 hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Dosejustering er ikke nødvendig ved lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (se også pkt. 5.2).

Eldre

I kliniske studier er det ikke sett relevante forskjeller i eksponering, sikkerhet og effekt mellom eldre (≥65 år) og yngre pasienter (se pkt. 5.2).

Kjønn

I kliniske studier er det ikke sett relevante forskjeller i eksponering, sikkerhet og effekt mellom mannlige og kvinnelige pasienter. Dosejustering er ikke nødvendig basert på kjønn (se pkt. 5.2).

Etniske forskjeller

I kliniske studier er det ikke sett relevante forskjeller i eksponering eller effekt mellom pasienter i ulike etniske grupper. Det er observert en høyere forekomst av hånd-fot-syndrom (palmar-plantar erythrodysestesisyndrom), alvorlige avvik i leverfunksjonstester og nedsatt leverfunksjon hos asiatiske (spesielt japanske) pasienter som ble behandlet med Stivarga sammenlignet med pasienter av kaukasisk opprinnelse. De asiatiske pasientene som ble behandlet med Stivarga i kliniske studier kom hovedsakelig fra Øst-Asia (~90 %). Det er begrenset informasjon om regorafenib i den svarte pasientpopulasjonen. Dosejustering er ikke nødvendig basert på etnisitet (se pkt. 5.2).

Pediatrik populasjon

Det er ikke relevant å bruke Stivarga hos den pediatrike populasjonen for indikasjonen metastaserende kolorektalkreft.

Sikkerhet og effekt av regorafenib har ikke blitt fastslått hos pasienter under 18 år ved indikasjonen gastrointestinale stromale tumorer (GIST). Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Stivarga er til oral bruk.

Stivarga bør tas til samme tid hver dag. Tablettene skal svelges hele med vann etter et lett måltid som inneholder mindre enn 30 % fett. Et eksempel på et lett (fettfattig) måltid kan være 1 porsjon med kornblanding (ca. 30 gram), 1 glass skummet melk, 1 brødskrive med syltetøy, 1 glass med eplejuice og 1 kopp med kaffe eller te (520 kalorier, 2 gram fett).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Hepatiske effekter

Unormale verdier i leverfunksjonstester (alaninaminotransferase (ALAT), aspartataminotransferase (ASAT) og bilirubin) er hyppig sett hos pasienter som behandles med Stivarga. Store avvik i leverfunksjonstester (grad 3 til 4) og nedsatt leverfunksjon med kliniske manifestasjoner (inkludert fatale utfall) er rapportert hos en liten andel av pasientene (se pkt. 4.8). I kliniske studier ble det observert en høyere forekomst av alvorlige avvik i leverfunksjonstester og nedsatt leverfunksjon hos asiatiske (spesielt japanske) pasienter som ble behandlet med Stivarga, sammenlignet med pasienter av kaukasisk opprinnelse (se pkt. 4.2).

Leverfunksjonstester (ALAT, ASAT og bilirubin) før oppstart av behandling med Stivarga og nøye overvåking (minst annenhver uke) de første 2 månedene av behandlingen anbefales. Deretter bør regelmessig overvåking fortsette minst én gang i måneden og som klinisk indisert.

Regorafenib er en hemmer av uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) 1A1 (se pkt. 4.5). Lett, indirekte (ukonjugert) hyperbilirubinemi kan oppstå hos pasienter med Gilberts syndrom.

Hos pasienter hvor det er observert forverrede leverfunksjonstester som er vurdert å være forbundet med behandling med Stivarga (dvs. ingen annen åpenbar årsak, slik som posthepatisk kolestase eller sykdomsprogresjon), bør dosejusteringer og råd for overvåking i tabell 2 følges (se pkt. 4.2).

Regorafenib elimineres hovedsakelig via leveren.

Nøye overvåking av total sikkerhet anbefales hos pasienter med lett eller moderat nedsatt leverfunksjon (se også pkt. 4.2 og 5.2). Bruk av Stivarga anbefales ikke hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh C), da Stivarga ikke er undersøkt hos denne populasjonen og eksponering kan være økt hos disse pasientene.

Blødninger

Stivarga har vært forbundet med økt insidens av blødningshendelser, som i noen tilfeller har vært fatale (se pkt. 4.8). Blodtelling og koaguleringsparametre bør overvåkes hos pasienter med tilstander som predisponerer for blødninger, og hos pasienter som behandles med antikoagulanter (f.eks. warfarin og fenprocumon) eller samtidig bruk av andre legemidler som øker risikoen for blødninger. Ved alvorlige blødninger som krever akutt medisinsk behandling, bør permanent seponering av Stivarga vurderes.

Myokardiskemi og -infarkt

Stivarga har vært forbundet med et økt antall tilfeller av myokardiskemi og -infarkt (se pkt. 4.8). Pasienter med ustabil angina eller nylig oppdaget angina (innen 3 måneder etter oppstart av behandling med Stivarga), nylig myokardinfarkt (innen 6 måneder etter oppstart av behandling med Stivarga) og de med hjertesvikt klassifisert som 2 eller høyere i henhold til New York Heart Association (NYHA) ble ekskludert fra de kliniske studiene.

Pasienter som har hatt iskemisk hjertesykdom bør overvåkes for kliniske tegn og symptomer på myokardiskemi. Hos pasienter som utvikler myokardiskemi og/eller hjerteinfarkt anbefales seponering av Stivarga inntil tilstanden har opphørt. Beslutningen om å gjenoppta behandlingen med Stivarga bør baseres på nøye vurdering av mulig nytte og risiko hos den enkelte pasient. Stivarga bør seponeres permanent hvis tilstanden ikke opphører.

Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES)

PRES er rapportert i forbindelse med behandling med Stivarga (se pkt. 4.8). Tegn og symptomer på PRES omfatter anfall, hodepine, endret mental status, synsforstyrrelser eller kortikal blindhet, med eller uten hypertensjon. En PRES-diagnose krever bekreftelse ved bilder av hjernen. Hos pasienter som utvikler PRES, anbefales seponering av Stivarga sammen med kontroll av hypertensjon og støttende medisinsk behandling av andre symptomer.

Gastrointestinal perforasjon og fistel

Gastrointestinal perforasjon (inkludert dødelig utfall) og fistel er rapportert hos pasienter behandlet med Stivarga (se pkt. 4.8). Disse hendelsene er også kjent for å være vanlige sykdomsrelaterte komplikasjoner hos pasienter med intraabdominale maligniteter. Seponering av Stivarga er anbefalt hos pasienter som utvikler gastrointestinal perforasjon eller fistel.

Arteriell hypertensjon

Stivarga har vært forbundet med økt insidens av arteriell hypertensjon (se pkt. 4.8). Blodtrykket bør kontrolleres før oppstart av behandling med Stivarga. Det anbefales å overvåke blodtrykket og behandle hypertensjon i henhold til standard klinisk praksis. I tilfeller med alvorlig eller vedvarende hypertensjon til tross for adekvat medisinsk behandling, bør behandlingen midlertidig avbrytes og/eller dosen reduseres etter vurdering av lege (se pkt. 4.2). Ved hypertensiv krise bør Stivarga seponeres.

Komplikasjoner ved sårtilheling

Da legemidler med antiangiogene egenskaper kan undertrykke eller påvirke sårtilheling, anbefales av forsiktighetshensyn midlertidig seponering av Stivarga hos pasienter som skal gjennomgå større kirurgiske inngrep. Beslutningen om å gjenoppta behandlingen med Stivarga etter større kirurgiske inngrep bør baseres på en klinisk vurdering av tilstrekkelig sårtilheling.

Hudtoksisitet

Hånd-fot-syndrom (palmar-plantar erytrodysestesisyndrom) og utslett er de dermatologiske bivirkningene som er sett hyppigst med Stivarga (se pkt. 4.8). I kliniske studier ble det observert en høyere forekomst av hånd-fot-syndrom hos asiatiske (spesielt japanske) pasienter som ble behandlet med Stivarga sammenlignet med pasienter av kaukasisk opprinnelse (se pkt. 4.2). Tiltak for å forebygge hånd-fot-syndrom omfatter kontroll av kallus og bruk av skoinnlegg og hansker for å hindre trykkbelastning på fotsåler og håndflater. Behandling av hånd-fot-syndrom kan omfatte bruk keratolytiske kremer (f.eks. urea-, salisylsyre- eller alfahydroksylsyrebaserte kremer som påføres sparsomt og kun på berørte områder) og fuktighetskremer (påført i rikelige mengder) for å lindre

symptomene. Dosereduksjon og/eller midlertidig seponering av Stivarga bør vurderes, og i alvorlige eller vedvarende tilfeller bør permanent seponering av Stivarga vurderes (se pkt. 4.2).

Avvik i biokjemiske og metabolske laborietester

Stivarga har vært forbundet med økt antall tilfeller av elektrolyttforstyrrelser (inkludert hypofosfatemi, hypokalsemi, hyponatremi og hypokalemi) og metabolske avvik (inkludert økt tyroïdstimulerende hormon, lipase og amylase). Avvikene er vanligvis av lett til moderat alvorlighetsgrad, ikke forbundet med kliniske manifestasjoner og krever vanligvis ikke justering eller reduksjon av dosen. Det er anbefalt å overvåke biokjemiske og metabolske parametre under behandling med Stivarga og ved behov initiere egnet erstatningsbehandling i henhold til standard klinisk praksis. Dosereduksjon eller midlertidig seponering, eller permanent seponering av Stivarga skal vurderes ved vedvarende eller tilbakevendende signifikante avvik (se pkt. 4.2).

Viktig informasjon om noen av innholdsstoffene

En daglig dose med 160 mg inneholder 2,427 mmol (eller 55,8 mg) natrium. Dette bør tas i betraktning hos pasienter som står på en kontrollert natriumdiett. En daglig dose med 160 mg inneholder 1,68 mg lecitin (fra soya).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Hemmere av CYP3A4 og UGT1A9 / induktorer av CYP3A4

Data *in vitro* tyder på at regorafenib metaboliseres via cytokrom CYP3A4 og uridindifosfatglukuronosyltransferase UGT1A9.

Administrering av ketokonazol (400 mg i 18 dager), en sterk CYP3A4-hemmer, sammen med en enkeltdose regorafenib (160 mg på dag 5) ga en økning i gjennomsnittlig eksponering (AUC) av regorafenib på ca. 33 % og en reduksjon i gjennomsnittlig eksponering for de aktive metabolittene M-2 (N-oksidi) og M-5 (N-oksidi og N-desmetyl) på ca. 90 %. Det anbefales å unngå samtidig bruk med sterke hemmere av CYP3A4-aktivitet (f.eks. klaritromycin, grapefruktjuice, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, telitromycin og vorikonazol), da deres påvirkning på eksponering for regorafenib og dets metabolitter ved steady state ikke er undersøkt.

Samtidig administrering av en sterk UGT1A9-hemmer (f.eks. mefenamsyre, diflunisal og niflumsyre) under behandling med regorafenib bør unngås, da deres påvirkning på eksponering for regorafenib og dets metabolitter ved steady state ikke er undersøkt.

Administrering av rifampicin (600 mg i 9 dager), en sterk CYP3A4-induktor sammen med en enkeltdose med regorafenib (160 mg på dag 7), ga en redusering i AUC for regorafenib på ca. 50 %, en 3–4 ganger økning i gjennomsnittlig eksponering for den aktive metabolitten M-5 og ingen endring i eksponering for den aktive metabolitten M-2. Andre sterke induktorer av CYP3A4 (f.eks. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital og prikkperikum (johannesurt)) kan også øke metabolismen til regorafenib. Sterke CYP3A4-induktorer bør unngås. Alternativt bør det, ved samtidig behandling, vurderes et legemiddel som ikke har potensiale eller som kun har et minimalt potensiale til å inducere CYP3A4.

Substrater for UGT1A1 og UGT1A9

Data *in vitro* tyder på at regorafenib og dets aktive metabolitt M-2 hemmer glukuronidering mediert av UGT1A1 og UGT1A9, mens M-5 kun hemmer UGT1A1 ved konsentrasjoner som oppnås ved steady state *in vivo*. Administrering av regorafenib med en 5-dagers pause før administrering av irinotecan ga en økning på ca. 44 % i AUC for SN-38, et substrat for UGT1A1 og en aktiv metabolitt av irinotecan. Det ble også sett en økning i AUC for irinotecan på ca. 28 %. Dette tyder på at samtidig administrering av regorafenib kan øke systemisk eksponering for UGT1A1- og UGT1A9-substrater.

Substrater for brystkreftresistent protein (BCRP) og P-glykoprotein

Administrering av regorafenib (160 mg i 14 dager) før administrering av én enkeltdose rosuvastatin (5 mg), et BCRP-substrat, ga en økning i gjennomsnittlig eksponering (AUC) for rosuvastatin på 3,8 ganger og en økning i C_{max} på 4,6 ganger.

Dette tyder på at samtidig administrering av regorafenib kan øke plasmakonsentrasjonen av andre BCRP-substrater som gis samtidig (f.eks. metotreksat, fluvastatin, atorvastatin). Det er derfor anbefalt å overvåke pasienter nøye med hensyn til tegn og symptomer på økt eksponering for BCRP-substrater.

Kliniske data tyder på at regorafenib ikke har effekt på farmakokinetikken til digoksin og kan derfor gis samtidig med substrater for P-glykoprotein, slik som digoksin, uten klinisk legemiddelinteraksjon av betydning.

Hemmere av P-glykoprotein og BCRP / induktorer av P-glykoprotein og BCRP

In vitro-studier tyder på at de aktive metabolittene M-2 og M-5 er substrater for P-glykoprotein og BCRP. Hemmere og induktorer av BCRP og P-glykoprotein kan endre eksponeringen av M-2 og M-5. Den kliniske signifikansen av disse funnene er ukjent (se også pkt. 5.2).

Selektive substrater for CYP-isoformer

Data *in vitro* tyder på at regorafenib er en kompetitiv hemmer av cytokrom CYP2C8 (K_i -verdi på 0,6 mikromolar), CYP2C9 (K_i -verdi på 4,7 mikromolar), CYP2B6 (K_i -verdi på 5,2 mikromolar) ved konsentrasjoner som oppnås ved steady state *in vivo* (maksimal plasmakonsentrasjon på 8,1 mikromolar). Hemmingsgraden *in vitro* av CYP3A4 (K_i -verdi på 11,1 mikromolar) og CYP2C19 (K_i -verdi på 16,4 mikromolar) var mindre uttalt.

En klinisk studie med probesubstrat ble utført for å evaluere effekten av 14 dagers dosering med 160 mg regorafenib på farmakokinetikken til probesubstrater av CYP2C8 (rosiglitazon), CYP2C9 (S-warfarin), CYP2C19 (omeprazol) og CYP3A4 (midazolam).

Farmakokinetiske data indikerer at regorafenib kan gis samtidig med substrater av CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 og CYP2C19 uten at det oppstår noen klinisk legemiddelinteraksjon av betydning (se også pkt. 4.4).

Antibiotika

Konsentrasjon-tid-kurven tyder på at regorafenib og dets metabolitter kan gjennomgå enterohepatisk sirkulasjon (se pkt. 5.2). Samtidig administrering av neomycin, et antibiotikum som absorberes i liten grad og som brukes til eradikasjon av mikrofloraen i mage-tarmkanalen (som kan påvirke den enterohepatiske sirkulasjonen av regorafenib), hadde ingen effekt på eksponeringen av regorafenib. Det var imidlertid ca. 80 % reduksjon i eksponeringen av de aktive metabolittene M-2 and M-5, som viste tilsvarende farmakologisk aktivitet som regorafenib *in vitro* og *in vivo*. Den kliniske betydningen av denne interaksjonen med neomycin er ikke kjent, men kan føre til nedsatt effekt av regorafenib. Farmakokinetiske interaksjoner med andre antibiotika er ikke undersøkt.

Resiner

Regorafenib, M-2 og M-5 vil sannsynligvis gjennomgå enterohepatisk sirkulasjon (se pkt. 5.2). Resiner slik som kolestyramin og cholestagel kan påvirke regorafenib og danne uløselige komplekser som kan påvirke absorpsjonen (eller reabsorpsjonen), og kan derfor gi nedsatt eksponering. Klinisk signifikans av disse mulige interaksjonene er ukjent, men kan føre til nedsatt effekt av regorafenib.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner som kan bli gravide / Prevensjon hos menn og kvinner

Kvinner som kan bli gravide må informeres om at regorafenib kan gi fosterskader.

Kvinner som kan bli gravide og menn må bruke sikker prevensjon under behandling og i opptil 8 uker etter avsluttet behandling.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av regorafenib hos gravide kvinner.

Basert på virkningsmekanismen mistenkes regorafenib å gi skadelige effekter på foster ved administrering under graviditet. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Stivarga skal ikke brukes under graviditet med mindre det er helt nødvendig og etter nøye vurdering av fordelene for moren og risiko for fosteret.

Amming

Det er ukjent om regorafenib eller dets metabolitter blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Regorafenib eller dets metabolitter blir skilt ut i melk hos rotter. En risiko for barnet som ammes kan ikke utelukkes. Regorafenib kan skade vekst og utvikling hos spedbarn (se pkt. 5.3). Amming skal opphøre ved behandling med Stivarga.

Fertilitet

Det er ingen data vedrørende effekten av Stivarga på fertilitet hos mennesker. Resultater fra studier på dyr tyder på at regorafenib kan redusere fertilitet hos hanner og hunner (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det er ikke utført studier vedrørende Stivargas påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Dersom pasienter får symptomer som påvirker deres konsentrasjons- og reaksjonsevne under behandling med Stivarga, er det anbefalt at de ikke kjører eller bruker maskiner inntil symptomene avtar.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Den samlede sikkerhetsprofilen for Stivarga er basert på data fra mer enn 1200 behandlede pasienter i kliniske studier, inkludert placebokontrollert fase III-data for 500 pasienter med metastaserende kolorektalkreft (CRC) og 132 pasienter med gastrointestinale stromale tumorer (GIST).

Sikkerhetsprofilen for regorafenib var i disse studiene i samsvar med sikkerhetsresultatene fra en fase III B-studie hos 2872 pasienter med metastaserende kolorektalkreft som hadde progrediert etter standardbehandling.

De **alvorligste** bivirkningene hos pasienter som bruker Stivarga er alvorlig leverskade, blødninger og gastrointestinal perforasjon.

De bivirkningene som er **hyppigst** ($\geq 30\%$) sett hos pasienter som bruker Stivarga, er asteni/fatigue, hånd-fot-syndrom, diaré, nedsatt appetitt og matinntak, hypertensjon, dysfoni og infeksjon.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter behandlet med Stivarga er vist i tabell 3. De er klassifisert i henhold til organklassesystem og den mest passende MedDRA-termen er brukt til å beskrive en bestemt reaksjon og dets synonymer og beslektede tilstander.

Bivirkninger er gruppert etter frekvens. Frekvensgrupper er definert som følger: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$).

Innenfor hver frekvensgruppe er bivirkningene angitt etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger rapportert i kliniske studier hos pasienter behandlet med Stivarga

Organklasse (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon			
Godartede, ondartede og uspesifiserte svulster (inkludert cyster og polypper)				Keratoakantom/ Plateepitelkarsin om i huden
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Trombocytopeni Anemi	Leukopeni		
Forstyrrelser i immunsystemet			Overfølsomhetsreaksjon	
Endokrine sykdommer		Hypotyroidisme		
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Nedsatt appetitt og matinntak	Hypokalemi Hypofosfatemi Hypokalsemi Hyponatremi Hypomagnesemi Hyperurikemi Dehydrering		
Nevrologiske sykdommer	Hodepine	Tremor		Posterior reversibel encefalopati-syndrom (PRES)
Hjertesykdommer			Myokardinfarkt Myokardiskemi	
Karsykdommer	Blødninger* Hypertensjon		Hypertensiv krise	
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	Dysfoni			
Gastrointestinale sykdommer	Diaré Stomatitt Oppkast Kvalme	Smaksforstyrrelser Munntørret Gastroøsofageal refluks Gastroenteritt	Gastrointestinal perforasjon* Gastrointestinal fistel	
Sykdommer i lever og galleveier	Hyperbilirubinemi	Økte transaminaser	Alvorlig leverskade*#	
Hud- og underhudssykdommer	Hånd-fot-syndrom** Utslett Alopesi	Tørr hud Eksfoliativt utslett	Neglforandringer Erythema multiforme	Stevens-Johnson-syndrom Toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett		Stivhet i muskler og skjelett		
Sykdommer i nyre og urinveier		Proteinuri		

Organklasse (MedDRA)	Svært vanlige	Vanlige	Mindre vanlige	Sjeldne
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Asteni/ Fatigue Smerte Feber Betennelse i slimhinner			
Undersøkelser	Vekttap	Økt amylase Økt lipase Unormale INR-verdier		

* Fatale tilfeller er rapportert

** Palmar-plantar erytrodysesesyndrom i MedDRA terminologi

I henhold til kriteriene for legemiddelindusert leverskade (kriterier fra den internasjonale Drug Induced Liver Injury (DILI) ekspertarbeidsgruppen)

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

I de fleste tilfellene av alvorlig leverskade, oppsto nedsatt leverfunksjon i løpet av de første 2 månedene av behandlingen og var karakterisert ved et hepatocellulært skademønster med forhøyede transaminaser > 20 ganger ULN, etterfulgt av en økning i bilirubin. I kliniske studier ble det observert en høyere forekomst av alvorlig leverskade med fatalt utfall hos japanske pasienter (~1,5 %) behandlet med Stivarga sammenlignet med pasienter som ikke var fra Japan (< 0,1 %).

I de to placebokontrollerte fase III-studiene var total insidens av blødninger 19,3 % hos pasienter behandlet med Stivarga. De fleste blødningsepisodene hos pasienter som ble behandlet med Stivarga, var av lett til moderat alvorlighetsgrad (grad 1 og 2: 16,9 %), spesielt epistaksis (7,6 %). Fatale episoder hos pasienter behandlet med Stivarga var mindre vanlige (0,6 %), og omfattet respirasjons-, gastrointestinal- og urogenitaltraktus.

I de to placebokontrollerte fase III-studiene ble infeksjoner hyppigere sett hos pasienter behandlet med Stivarga sammenlignet med pasienter som fikk placebo (alle grader: 31,0 % versus 14,4 %). De fleste injeksjonene hos pasienter behandlet med Stivarga var av lett til moderat alvorlighetsgrad (grad 1 og 2: 22,9 %) og omfattet urinveisinfeksjoner (6,8 %), nasofaryngitt (4,2 %) samt infeksjoner i slimhinner og systemiske soppinfeksjoner (2,4 %). Det ble ikke sett forskjeller i antall fatale utfall forbundet med infeksjon mellom behandlingsgruppene (0,6 % i Stivarga-gruppen versus 0,6 % i placebogruppen).

I den placebokontrollerte fase III-studien av metastaserende CRC, var samlet insidens av hånd-fot-syndrom 45,2 % hos pasienter behandlet med Stivarga sammenlignet med 7,1 % hos pasienter som fikk placebo. I den placebokontrollerte fase III-studien av GIST, var samlet insidens av hånd-fot-syndrom 66,7 % hos pasienter behandlet med Stivarga sammenlignet med 15,2 % hos pasienter som fikk placebo. I begge studiene oppsto de fleste tilfellene av hånd-fot-syndrom i løpet av første behandlingssyklus hos pasienter behandlet med Stivarga, og de var av lett til moderat alvorlighetsgrad (grad 1 og 2: 28,6 %, CRC og 44,7 %, GIST). Insidensen av hånd-fot-syndrom grad 3 var 16,6 % (CRC) og 22,0 % (GIST). I begge studiene var samlet insidens av hånd-fot-syndrom (78,4, CRC og 88,2 %, GIST) høyere hos asiatiske pasienter behandlet med Stivarga sammenlignet med andre etnisiteter. Insidensen av hånd-fot-syndrom grad 3 hos asiatiske pasienter var 28,4 % (CRC) og 23,5 % (GIST) (se pkt. 4.2 og 4.4).

I den placebokontrollerte fase III-studien av metastaserende CRC, var samlet insidens av hypertensjon 30,4 % hos pasienter behandlet med Stivarga sammenlignet med 7,9 % hos pasienter som fikk placebo. I den placebokontrollerte fase III-studien av GIST, var samlet insidens av hypertensjon 59,1 % hos pasienter behandlet med Stivarga sammenlignet med 27,3 % hos pasienter som fikk placebo. I begge studiene oppsto de fleste tilfellene av hypertensjon i løpet av første behandlingssyklus hos pasienter behandlet med Stivarga, og de var av mild til moderat alvorlighetsgrad (grad 1 og 2: 22,8 %, CRC og 31,1 %, GIST). Insidensen av hypertensjon grad 3 var 7,6 % (CRC) og 27,3 % (GIST). Ett tilfelle av hypertensjon grad 4 ble rapportert i GIST-studien.

I den placebokontrollerte fase III-studien hos pasienter med metastaserende CRC, var samlet insidens av behandlingsrelatert proteinuri 7,4 % hos pasientene behandlet med Stivarga sammenlignet med 2,4 % hos pasientene som fikk placebo. Av disse hendelsene ble 40,5 % rapportert som ikke restituert i Stivarga-armen og i placeboarmen ble 66,7 % rapportert som ikke restituert. I den placebokontrollerte fase III-studien av GIST, var samlet insidens av proteinuri 6,8 % hos pasienter behandlet med Stivarga sammenlignet med 1,5 % hos pasienter som fikk placebo.

I alle kliniske studier var hendelser med hjerteforstyrrelser (av alle grader) i pasienter behandlet med Stivarga hyppigere (20,5 % versus 10,4 %) rapportert hos pasienter i alderen 75 år og eldre (N=78) enn hos pasienter under 75 år (N=995).

Avvik i laboratorietester

Unormale laboratorieverdier forbundet med behandling som ble sett i de placebokontrollerte fase III-studiene er vist i tabell 4, tabell 4a og tabell 5 (se også pkt. 4.4).

Tabell 4: Avvik i laboratorietester forbundet med behandling som ble rapportert i den placebokontrollerte fase III-studien med pasienter med metastaserende CRC (CORRECT)

Laboratorieparameter, (i % av prøvene som er undersøkt)	Stivarga pluss BSC [§] (N=500)			Placebo pluss BSC [§] (N=253)		
	Alle grader*	Grad 3*	Grad 4*	Alle grader*	Grad 3*	Grad 4*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						
Redusert hemoglobin	78,5	4,7	0,6	66,3	2,8	0
Redusert platetall	40,5	2,4	0,4	16,8	0,4	0
Redusert nøytrofittall	2,8	0,6	0	0	0	0
Redusert lymfocytall	54,1	9,3	0	34,4	3,2	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer						
Redusert kalsium	59,3	1,0	0,2	18,3	1,2	0
Redusert kalium	25,7	4,3	0	8,3	0,4	0
Redusert fosfat	57,4	30,5	0,6	11,1	3,6	0
Sykdommer i lever og galleveier						
Økt bilirubin	44,6	9,6	2,6	17,1	5,2	3,2
Økt ASAT	65,0	5,3	0,6	45,6	4,4	0,8
Økt ALAT	45,2	4,9	0,6	29,8	2,8	0,4
Sykdommer i nyre og urinveier						
Proteinuri	59,7	0,4	0	34,1	0,4	0
Undersøkelser						
Økt INR**	23,7	4,2	-#	16,6	1,6	-#
Økt lipase	46,0	9,4	2,0	18,7	2,8	1,6
Økt amylase	25,5	2,2	0,4	16,7	2,0	0,4

[§] Beste støttebehandling

* ”Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE), versjon 3.0

**”International normalised ratio”

Ingen grad 4 er angitt i CTCAE, versjon 3.0

I den asiatiske fase III-delen av CRC-studien (CONCUR) med hovedsakelig østasiatiske pasienter (> 90 %) ble det observert en høyere forekomst av økte leverenzymmer hos pasienter som ble behandlet med Stivarga, enn i den globale fase III-delen av CRC-studien (CORRECT) med pasienter hovedsakelig (~80 %) av kaukasisk opprinnelse.

Tabell 4a: Avvik i leverenzymtester forbundet med behandling som ble rapportert i den placebokontrollerte fase III-studien med asiatiske pasienter med metastaserende CRC (CONCUR)

Laboratorieparameter (i % av prøvene som er undersøkt)	Stivarga pluss BSC [§] (N=136)			Placebo pluss BSC [§] (N=68)		
	Alle grader*	Grad 3*	Grad 4*	Alle grader*	Grad 3*	Grad 4*
Økt bilirubin	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Økt ASAT	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Økt ALAT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

§ Beste støttebehandling

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

Tabell 5: Avvik i laborietester forbundet med behandling som ble rapportert i den placebokontrollerte fase III-studien (dobbelblindet fase) med pasienter med GIST (GRID)

Laboratorieparameter (i % av prøvene som er undersøkt)	Stivarga pluss BSC [§] (N=132)			Placebo pluss BSC [§] (N=66)		
	Alle grader*	Grad 3*	Grad 4*	Alle grader*	Grad 3*	Grad 4*
Sykdommer i blod og lymfatiske organer						
Redusert hemoglobin	75,0	3,0	0	72,7	1,5	0
Redusert platetall	12,9	0,8	0	1,5	0	1,5
Redusert nøytrofiltall	15,9	2,3	0	12,1	3,0	0
Redusert lymfocytall	29,5	7,6	0	24,2	3,0	0
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer						
Redusert kalsium	16,7	1,5	0	4,5	0	0
Redusert kalium	20,5	3,0	0	3,0	0	0
Redusert fosfat	54,5	19,7	1,5	3,1	1,5	0
Sykdommer i lever og galleveier						
Økt bilirubin	33,3	3,0	0,8	12,1	1,5	0
Økt ASAT	58,3	3,0	0,8	47,0	3,0	0
Økt ALAT	39,4	3,8	0,8	39,4	1,5	0
Sykdommer i nyre og urinveier						
Proteinuri	38,5	1,5	-	39,0	1,7	-
Undersøkelser						
Økt INR**	9,3	1,6	-	12,5	4,7	-
Økt lipase	14,4	0	0,8	4,6	0	0

- § Beste støttebehandling
- * ”Common Terminology Criteria for Adverse Events” (CTCAE), versjon 4.0
- ** ”International normalised ratio”
- Ingen grad 4 er angitt i CTCAE, versjon 4.0

I de to placebokontrollerte fase III-studiene, viste tester av tyreoida-stimulerende hormon (TSH) etter baseline, verdier som var >ULN hos 26,1 % av pasienter behandlet med Stivarga og hos 15,1 % av pasienter som fikk placebo. TSH-verdier etter baseline som var >4 ganger ULN ble rapportert hos 6,9 % av pasienter behandlet med Stivarga og 0,7 % av pasienter som fikk placebo. Etter baseline ble konsentrasjoner av fritt trijodtyronin (FT3) som var under nedre normalgrense (<LLN), rapportert hos 25,6 % av pasienter behandlet med Stivarga og hos 20,9 % av pasienter som fikk placebo. Konsentrasjonen av fritt tyroksin (FT4) etter baseline som var <LLN ble rapportert hos 8,0 % av pasienter behandlet med Stivarga og hos 6,6 % av pasienter som fikk placebo. Totalt utviklet ca. 7 % av pasienter behandlet med Stivarga hypothyroidisme som krevde hormonell substitusjonsbehandling.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

Den høyeste dosen med Stivarga som er undersøkt klinisk var 220 mg per dag. Bivirkningene som er hyppigst sett ved denne dosen er dermatologiske hendelser, dysfoni, diaré, slimhinnebetennelse, munntørhet, nedsatt appetitt, hypertensjon og fatigue.

Det finnes ikke noe spesifikt antidot mot en overdosering med Stivarga. Ved mistanke om overdosering skal Stivarga umiddelbart seponeres og beste støttende tiltak initieres av helsepersonell, og pasienten skal overvåkes inntil klinisk stabilisering.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, proteinkinasehemmer, ATC-kode: L01X E21

Virkningsmekanisme og farmakodynamiske effekter

Regorafenib er en oral tumordeaktiverende agens som effektivt blokkerer multiple proteinkinaser, inkludert kinaser som er involvert i tumorangiogenese (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogenese (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) og i tumorens mikromiljø (PDGFR, FGFR). Regorafenib hemmer særlig mutert KIT, som er en viktig faktor for utvikling av gastrointestinale stromale tumorer, og blokkerer dermed tumorcelleproliferasjon. I prekliniske studier har regorafenib vist potent antitumoraktivitet i et bredt spekter av tumormodeller, inkludert kolorektale og gastrointestinale stromale tumormodeller som er mediert av de antiangiogene og antiproliferative effektene. I tillegg har regorafenib vist antimetastatiske effekter *in vivo*. Hovedmetabolittene hos mennesker (M-2 og M-5) viste lignende effekter sammenlignet med regorafenib i modeller *in vitro* og *in vivo*.

Klinisk effekt og sikkerhet

Metastaserende kolorektalkreft (CRC)

Den kliniske effekten og sikkerheten av Stivarga har vært evaluert i en internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase III-studie (CORRECT) hos pasienter med metastaserende kolorektalkreft som har progrediert etter mislykket standardbehandling.

Det primære endepunktet for effekt var total overlevelse. Sekundære endepunkter var progresjonsfri overlevelse, objektiv tumorresponstrate og sykdomskontrollrate.

Totalt ble 760 pasienter randomisert i forholdet 2:1 til å få 160 mg regorafenib (4 tabletter Stivarga á 40 mg regorafenib) oralt én gang daglig (N=505) pluss beste støttebehandling (Best Supportive Care (BSC)) eller placebo (N=255) pluss BSC i 3 uker med behandling, etterfulgt av 1 uke uten behandling. Gjennomsnittlig daglig dose med regorafenib som ble mottatt var 147 mg.

Pasientene fortsatte behandlingen inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. En forhåndsplanlagt interimanalyse av effekt ble utført etter 432 dødsfall. Studien ble avblindet etter at denne planlagte interimanalysen av total overlevelse hadde passert den forhåndsspesifiserte effektgrensen.

Av de 760 randomiserte pasientene var median alder 61 år, 61 % var menn, 78 % var kaukasiske og alle pasienter hadde en ECOG "Performance Status" (PS) på 0 eller 1 ved baseline. PS ≥ 2 ble rapportert under behandling med Stivarga hos 11,4 % av pasientene. Median behandlingsvarighet og daglig dose, så vel som andelen med dosejustering og dosereduksjon var tilsvarende for placebopasientene med PS ≥ 2 (8,3 %). Flesteparten av pasientene med PS ≥ 2 seponerte behandlingen pga. progressiv sykdom. Sykdommens primærmål var kolon (65 %), rektum (29 %), eller begge (6 %). En KRAS-mutasjon ble rapportert hos 57 % av pasientene ved inngang til studien.

De fleste pasientene (52 %) hadde tidligere fått 3 eller færre behandlingslinjer for metastatisk sykdom. Behandlingene omfattet behandling med fluoropyrimidinbasert kjemoterapi, en anti-VEGF-behandling og anti-EGFR-behandling dersom pasienten hadde en villtype KRAS-tumor.

Tillegg av Stivarga til BSC ga en signifikant lengre overlevelse sammenlignet med placebo pluss BSC med en hasardratio på 0,774 ($p=0,005178$ stratifisert log-rank test) og en median total overlevelse på 6,4 måneder versus 5,0 måneder [95 % KI 0,636, 0,942] (se tabell 6 og figur 1). Progresjonsfri overlevelse var signifikant lengre hos pasienter som fikk Stivarga pluss BSC (hasardratio: 0,494, $p<0,000001$, se tabell 6). Responsraten (komplett respons og partiell respons) var henholdsvis 1 % og 0,4 % for pasienter behandlet med Stivarga og placebo ($p=0,188432$, ensidig). Sykdomskontrollrate (komplett respons eller partiell respons eller stabil sykdom) var signifikant høyere hos pasienter behandlet med Stivarga (41 % vs. 14,9 %, $p<0,000001$, ensidig).

Tabell 6: Effekresultater fra CORRECT-studien

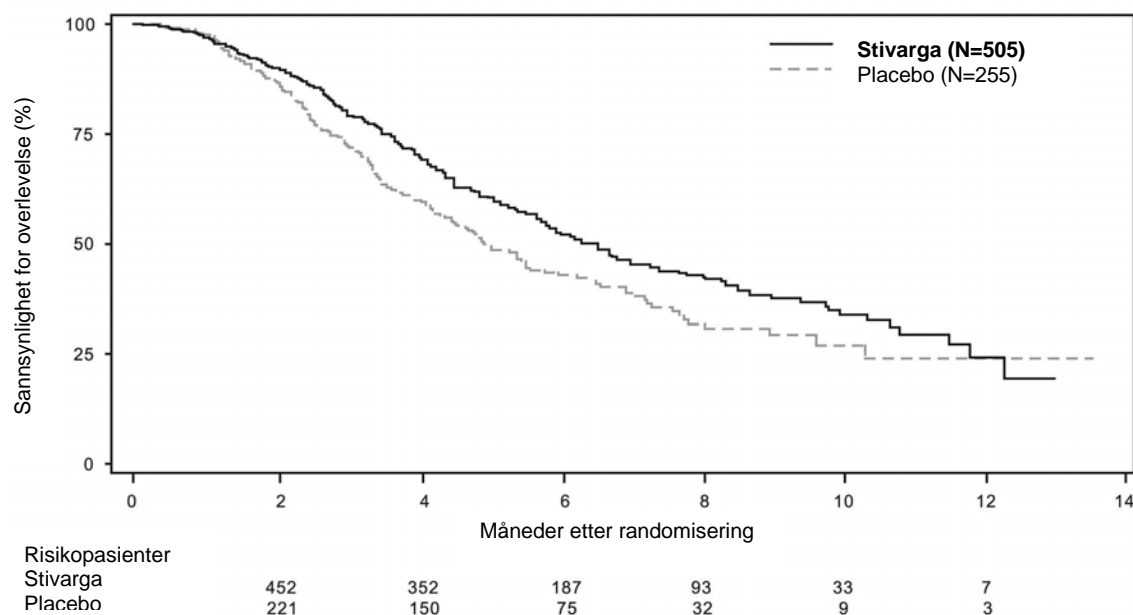
Effektparameter	Hasardratio* (95 % KI)	P-verdi (ensidig)	Median (95 % KI)	
			Stivarga pluss BSC [§] (N=505)	Placebo pluss BSC [§] (N=255)
Total overlevelse	0,774 (0,636, 0,942)	0,005178	6,4 måneder (5,9, 7,3)	5,0 måneder (4,4, 5,8)
Progresjonsfri overlevelse **	0,494 (0,419, 0,582)	<0,000001	1,9 måneder (1,9, 2,1)	1,7 måneder (1,7, 1,7)

[§] Beste støttebehandling

* Hasardratio <1 i favør av Stivarga

**Basert på utprøvers vurdering av tumorrespons

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for total overlevelse



Subgruppeanalyser av total overlevelse og progresjonsfri overlevelse i henhold til alder (<65; ≥65), kjønn, ECOG PS, sykdommens primærsted, tid siden metastatisk sykdom ble diagnostisert første gang, tidligere kreftbehandling, tidligere behandlingslinjer for metastatisk sykdom og KRAS-mutasjonsstatus viste en behandlingseffekt som favoriserer regorafenibregimet fremfor placebo regimet.

Resultater fra analyser av subgrupper med tidligere KRAS-mutasjonsstatus viste en behandlingseffekt for total overlevelse i favør av regorafenib fremfor placebo hos pasienter med villtype KRAS-tumorer, mens numerisk mindre effekt ble rapportert hos pasienter med KRAS-mutante tumorer. Behandlingseffekten for progresjonsfri overlevelse som favoriserer regorafenib ble observert uavhengig av KRAS-mutasjonsstatus. Hasardratioen (95 % KI) for total overlevelse var 0,653 (0,476 til 0,895) hos pasienter med villtype KRAS-tumorer og 0,867 (0,670 til 1,123) hos pasienter med KRAS-mutante tumorer. Det ble ikke funnet bevis for heterogenitet i behandlingseffekten (ikke-signifikant interaksjonstest). Hasardratioen (95 % KI) for progresjonsfri overlevelse var 0,475 (0,362 til 0,623) hos pasienter med villtype KRAS-tumorer og 0,525 (0,425 til 0,649) hos pasienter med KRAS-mutante tumorer.

I en annen internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert fase III-studie (CONCUR) ble effekten og sikkerheten av Stivarga evaluert hos 204 forhåndsbehandlede asiatiske pasienter (> 90 % østasiatiske) med metastaserende kolorektalkreft, som hadde progrediert etter mislykket fluorpyrimidinbasert kjemoterapi. Bare 59,5 % av pasientene som var inkludert i CONCUR-studien var også tidligere behandlet med forbindelser rettet mot VEGF og EGFR. Det primære effektendepunktet var total overlevelse (OS). Bruk av Stivarga sammen med beste støttebehandling (BSC) førte til signifikant lengre overlevelse sammenlignet med BSC, med en hasardratio på 0,550 (p=0,000159 stratifisert log-rank test) og en median OS på 8,8 måneder vs. 6,3 måneder [95 % KI 0,395, 0,765]. Progresjonsfri overlevelse (PFS) var også signifikant lengre hos pasienter som fikk Stivarga pluss BSC (hasardratio: 0,311, p<0,000001), median PFS var 3,2 måneder med Stivarga vs. 1,7 måneder med placebo. Sikkerhetsprofilen til Stivarga pluss BSC i CONCUR-studien var i samsvar med sikkerhetsprofilen som ble observert i CORRECT-studien.

Gastrointestinale stromale tumorer (GIST)

Den kliniske effekten og sikkerheten for Stivarga er evaluert i en internasjonal, multisenter, randomisert, dobbeltblind, placebokontrollert fase III-studie (GRID) hos pasienter med

gastrointestinale stromale tumorer (GIST) som tidligere er behandlet med 2 tyrosinkinasehemmere (imatinib og sunitinib).

Analysen av det primære effektendepunktet (PFS) ble utført etter 144 PFS-hendelser (sentral, blindet vurdering). Sekundære endepunkter, inkludert tid til progresjon (TTP) og total overlevelse (OS) (interimanalyse), ble også målt.

Totalt ble 199 pasienter med GIST randomisert 2:1 til å motta enten 160 mg regorafenib pluss ”Best Supportive Care” (BSC; N=133) oralt én gang daglig eller tilsvarende placebo pluss BSC (N=66) i 3 uker etterfulgt av 1 uke uten behandling. Gjennomsnittlig daglig regorafenibdose var 140 mg.

Pasientene fortsatte behandlingen inntil sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Pasienter som fikk placebo og som opplevde sykdomsprogresjon, ble tilbudt åpen regorafenib (cross-over alternativ). Pasienter som fikk regorafenib og som opplevde sykdomsprogresjon og som utprøveren mente hadde klinisk nytte av regorafenib, ble tilbudt muligheten til å fortsette med åpen regorafenib.

Hos de 199 randomiserte pasientene var gjennomsnittsalderen 58 år, 64 % var menn, 68 % var kaukasiske, og alle pasientene hadde baseline ECOG PS på 0 eller 1. Den totale mediantiden siden siste progresjon eller tilbakefall til randomisering var 6 uker.

Regorafenib pluss BSC førte til signifikant lengre PFS sammenlignet med placebo pluss BSC, med en hasardratio på 0,268 [95 % KI 0,185; 0,388] og en median PFS på 4,8 måneder versus 0,9 måneder ($p < 0,000001$). Den relative risikoen for sykdomsprogresjon eller død ble redusert med ca. 73,2 % hos pasienter behandlet med regorafenib, sammenlignet med pasienter som fikk placebo (se tabell 7, figur 2). Økningen i PFS var konsistent, uavhengig av alder, kjønn, geografisk område, tidligere behandlingslinjer og ECOG PS.

TTP var signifikant lengre hos pasienter som fikk regorafenib pluss BSC enn hos pasienter som fikk placebo pluss BSC, med en hasardratio på 0,248 [95 % KI 0,170; 0,364], og median TTP på 5,4 måneder versus 0,9 måneder ($p < 0,000001$) (se tabell 7).

Hasardratio for total overlevelse var 0,772 (95 % KI, 0,423; 1,408; $p = 0,199$; verdi for median total overlevelse ble ikke oppnådd i noen av armene), 85 % av pasientene som innledningsvis ble randomisert til placeboarmen fikk behandling med regorafenib etter progresjon (se tabell 7, figur 3).

Tabell 7: Effekresultater fra GRID-studien

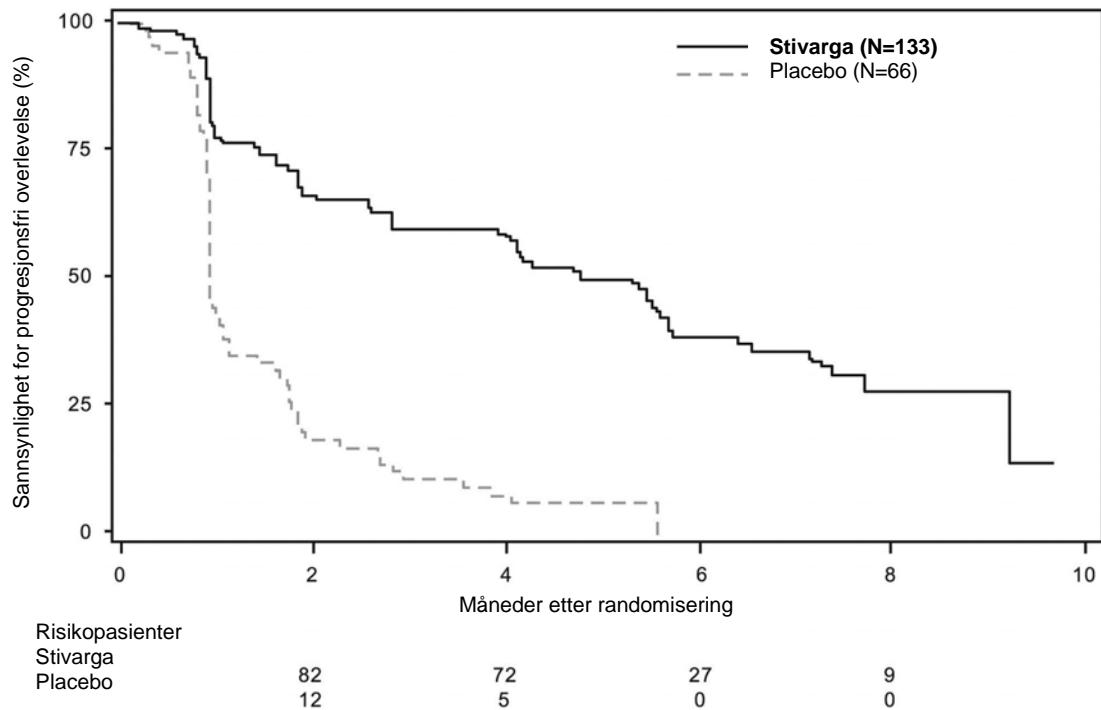
Effektparameter	Hasardratio* (95 % KI)	P-verdi (ensidig)	Median (95 % KI)	
			Stivarga pluss BSC [§] (N=133)	Placebo pluss BSC [§] (N=66)
Progresjonsfri overlevelse	0,268 (0,185; 0,388)	<0,000001	4,8 måneder (4,0; 5,7)	0,9 måneder (0,9; 1,1)
Tid til progresjon	0,248 (0,170; 0,364)	<0,000001	5,4 måneder (4,1; 5,7)	0,9 måneder (0,9; 1,1)
Total overlevelse	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NR**	NR**

§ Beste støttebehandling

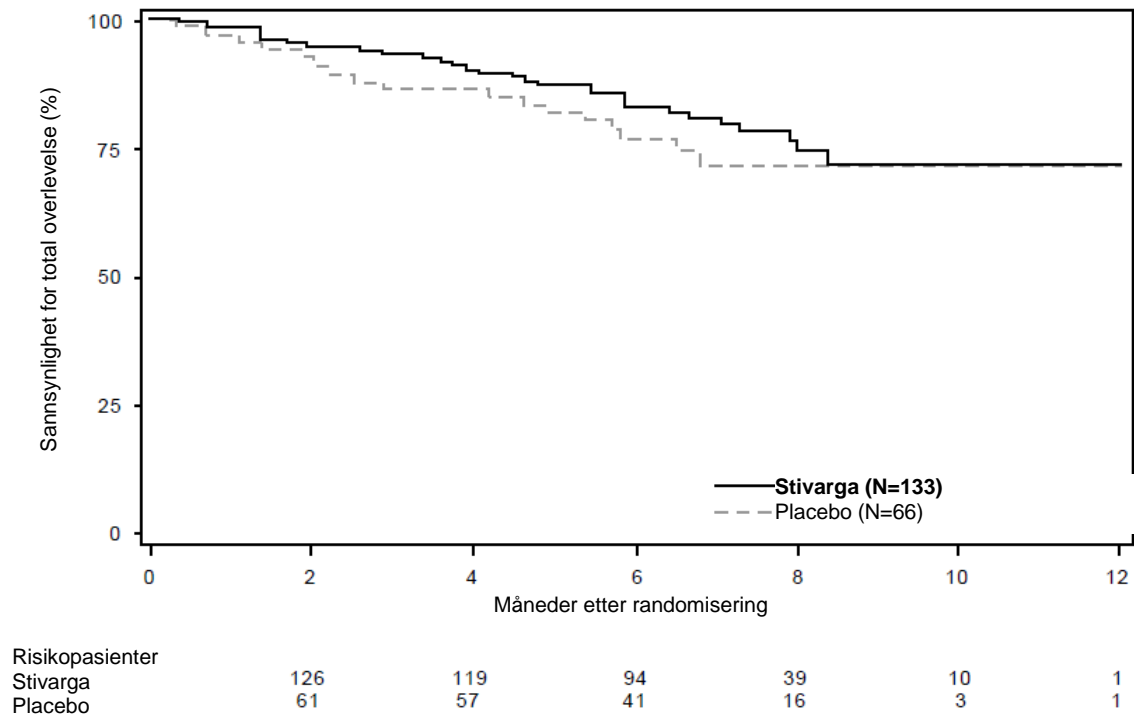
* Hasardratio <1 i favør av Stivarga

** NR: ikke nådd

Figur 2: Kaplan-Meier-kurver for progresjonsfri overlevelse



Figur 3: Kaplan-Meier-kurver for total overlevelse



56 pasienter som fikk placebo pluss BSC, fikk dessuten åpen Stivarga etter cross-over etter sykdomsprogresjon, og totalt 41 av pasientene som fikk Stivarga pluss BSC fortsatte behandling med

Stivarga etter sykdomsprogresjon. Median sekundær PFS (bestemt ut fra utprøverens vurdering) var henholdsvis 5,0 og 4,5 måneder.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Stivarga i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen for behandling av adenokarsinom i kolon og rektum (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Stivarga i en eller flere undergrupper av den pediatrike populasjonen for solide maligne tumorer (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Regorafenib når gjennomsnittlige maksimale plasmanivåer på 2,5 mg/liter etter ca. 3–4 timer etter en enkelt oral dose med 160 mg, gitt som 4 tabletter som hver inneholder 40 mg. Etter enkeltdoser med 60 mg eller 100 mg er den gjennomsnittlige, relative biotilgjengeligheten for tablettene sammenlignet med oral oppløsning henholdsvis 69 % og 83 %.

Konsentrasjonene av regorafenib og dets farmakologiske aktive hovedmetabolitter (M-2 og M-5) er høyest når de er gitt etter en frokost med lavt fettinnhold (lett) sammenlignet med enten en frokost med høyt fettinnhold eller fastende tilstand. Eksponeringen for regorafenib økte med 48 % ved administrering med en frokost med høyt fettinnhold og med 36 % ved administrering med frokost med lavt fettinnhold, sammenlignet med faste. Eksponeringen for metabolittene M-2 (N-oksidi) og M-5 (N-oksidi og N-desmetyl) er høyere når regorafenib gis sammen med en frokost med lavt fettinnhold sammenlignet med faste, og lavere når det gis sammen med et måltid med høyt fettinnhold, sammenlignet med faste.

Distribusjon

Plasmakonsentrasjon-tidskurven for regorafenib samt for sirkulerende hovedmetabolitter, viser flere topper i løpet av doseringsintervallet på 24 timer. Dette kan tilskrives enterohepatisk sirkulasjon. Proteinbindingsgraden til regorafenib *in vitro* til humane plasmaproteiner er høy (99,5 %). Proteinbindingsgraden til M-2 og M-5 *in vitro* er høyere (henholdsvis 99,8 % og 99,95 %) enn den for regorafenib. Metabolittene M-2 og M-5 er svake substrater av P-gp. Metabolitten M-5 er et svakt BCRP-substrat.

Biotransformasjon

Regorafenib metaboliseres hovedsakelig i leveren ved oksidativ metabolisme mediert av CYP3A4 samt glukuronidering mediert av UGT1A9. To hovedmetabolitter og seks mindre metabolitter av regorafenib er påvist i plasma. Sirkulerende hovedmetabolitter for regorafenib i plasma hos mennesker er M-2 (N-oksidi) og M-5 (N-oksidi og N-desmetyl). Disse er farmakologisk aktive og har tilsvarende konsentrasjoner som regorafenib ved steady state. M-2 metaboliseres ytterligere ved oksidativ metabolisme mediert av CYP3A4, samt ved glukuronidering mediert av UGT1A9.

Metabolittene kan bli redusert eller hydrolysert av mikrobiell flora i gastrointestinaltraktus, noe som tillater reabsorpsjon av det ukonjugerte virkestoffet og metabolittene (enterohepatisk sirkulasjon).

Eliminasjon

Etter oral administrering er gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid for regorafenib og dets metabolitt M-2 i plasma 20–30 timer i ulike studier. Den gjennomsnittlige eliminasjonshalveringstiden for metabolitten M-5 er ca. 60 timer (i området 40–100 timer).

Ca. 90 % av den radioaktive dosen ble gjenfunnet innen 12 dager etter administrering med ca. 71 % av dosen utskilt i feces (47 % som modersubstans, 24 % som metabolitter) og ca. 19 % av dosen utskilt i urin som glukuronider. Utskillelsen av glukuronider via urin sank til under 10 % ved steady state. Modersubstans funnet i feces kan komme fra intestinal degradering av glukuronider eller reduksjon av metabolitten M-2 (N-oksidi) samt regorafenib som ikke er absorbert.

M-5 kan bli redusert til M-4 av mikrobiell flora i gastrointestinaltraktus, noe som kan gi reabsorpsjon av M-4 (enterohepatisk sirkulasjon). M-5 skilles til slutt ut via M-4 som M-6 (karboksylsyre) i feces.

Linearitet/ikke-linearitet

Systemisk eksponering for regorafenib ved steady state øker proporsjonalt med dosen opptil 60 mg og mindre enn proporsjonalt ved doser over 60 mg. Akkumulering av regorafenib ved steady state gir ca. en fordobling av plasmakonsentrasjonene, noe som samsvarer med eliminasjonshalveringstiden og doseringshyppigheten. Ved steady state når regorafenib gjennomsnittlige maksimale plasmanivåer på ca. 3,9 mg/liter (8,1 mikromolar) etter oral administrering av 160 mg regorafenib og forholdet mellom høyeste og laveste verdi ("peak-to-trough"-ratio) for gjennomsnittlige plasmakonsentrasjoner er mindre enn 2.

Begge metabolittene, M-2 og M-5, viser ikke-linjær akkumulering, som kan skyldes enterohepatisk resirkulering eller metning av UGT1A9. Mens plasmakonsentrasjonene til M-2 og M-5 etter en enkeltdose regorafenib er mye lavere enn for modersubstansen, er derimot plasmakonsentrasjonene til M-2 og M-5 ved steady state tilsvarende som for regorafenib.

Nedsatt leverfunksjon

Eksponeringen for regorafenib og dets metabolitter M-2 og M-5 er sammenlignbar hos pasienter med lett nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh A) og pasienter med normal leverfunksjon.

Begrensede data hos pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh B) tyder på tilsvarende eksponering sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon etter en enkeltdose med 100 mg regorafenib. Det er ingen data tilgjengelig for pasienter med (alvorlig) nedsatt leverfunksjon, Child-Pugh C. Regorafenib elimineres hovedsakelig via leveren og eksponeringen kan være økt hos denne pasientpopulasjonen.

Nedsatt nyrefunksjon

Tilgjengelige kliniske data og farmakokinetisk modellering basert på fysiologi indikerer tilsvarende eksponering for regorafenib og metabolittene M-2 og M-5 ved steady state hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon, sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon. Hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med normal nyrefunksjon var eksponering for regorafenib tilsvarende, mens eksponering for M-2 og M-5 var nedsatt med ca. 30 % ved steady state, men dette anses ikke for å være relevant.

Farmakokinetikken til regorafenib er ikke undersøkt hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon eller terminal nyresykdom. Farmakokinetisk modellering basert på fysiologi kan imidlertid ikke forutsi relevante endringer i eksponering hos disse pasientene.

Eldre

Alder påvirker ikke farmakokinetikken til regorafenib i det undersøkte aldersområdet (29–85 år).

Kjønn

Farmakokinetikken til regorafenib blir ikke påvirket av kjønn.

Etniske forskjeller

Eksponering for regorafenib hos ulike asiatiske populasjoner (kinesiske, japanske, koreanske) er innenfor det samme området som er sett hos kaukasiere.

Hjertets elektrofysiologi/QT-forlengelse

Det er ikke sett effekter på QT-forlengelse etter administrering av 160 mg regorafenib ved steady state i en spesiell QT-studie hos mannlige og kvinnelige kreftpasienter.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Systemisk toksisitet

Det ble sett bivirkninger i flere organer, hovedsakelig i nyrer, lever, fordøyelseskanal, tyreoida, lymfesystem/det hematopoetiske system, det endokrine system, reproduksjonssystem og hud etter gjentatt dosering hos mus, rotte og hund. Det ble sett en lett økt insidens av fortykkelse av atrioventrikulærklaffene i hjertet i uke 26 i toksisitetsstudier med gjentatt dosering hos rotte. Dette kan

skyldes akselerering av en aldersrelatert fysiologisk prosess. Disse effektene oppsto ved systemisk eksponering som er innenfor området eller lavere enn forventet human eksponering (basert på sammenligning av AUC).

Endringer i tenner og skjelett samt bivirkninger i reproduksjonssystemet var mer uttalt hos unge dyr og dyr i vekst, samt hos unge rotter, og tyder på en mulig risiko for barn og ungdom.

Reproduksjons- og utviklingstoksisitet

Spesifikke studier vedrørende fertilitet er ikke utført. Muligheten for at regorafenib kan påvirke reproduksjonen hos menn og kvinner negativt, må imidlertid vurderes basert på morfologiske endringer i testikler, ovarier og uterus sett etter gjentatt dosering hos rotte og hund ved eksponeringer som er lavere enn forventet human eksponering (basert på sammenligning av AUC). Endringene som ble sett var kun delvis reversible.

Det ble vist effekt av regorafenib på intrauterin utvikling hos kanin ved eksponering som er lavere enn forventet human eksponering (basert på sammenligning av AUC). Hovedsakelig ble det funnet misdannelser i urinveier, hjerte og de største blodårene og i skjelettet.

Gentoksisitet og karsinogenitet

Det var ingen indikasjoner på gentoksisisk potensial for regorafenib basert på standardanalyser *in vitro* og *in vivo* hos mus.

Det er ikke utført studier av karsinogent potensial for regorafenib.

Evaluerings av miljørisiko (Environmental Risk Assessment, ERA)

Studier med evaluering av miljørisiko har vist at regorafenib har et potensiale til å være persistent, bioakkumulere og toksisk for miljøet, og kan utgjøre en risiko for overflatevann og for sedimenter (se pkt. 6.6).

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Tablettkjerne

Cellulose, mikrokrySTALLINSK

Krysskarmellosenatrium

Magnesiumstearat

Povidon (K-25)

Silika, kolloidal vannfri

Filmdrasjering

Jernoksid, rød (E 172)

Jernoksid, gul (E 172)

Lecitin (fra soya)

Makrogol 3350

Polyvinylalkohol, delvis hydrolysert

Talkum

Titandioksid (E 171)

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Når flasken er åpnet er det vist at legemidlet er stabilt i 7 uker. Deretter skal legemidlet kastes.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.
Oppbevar flasken tett lukket og oppbevar tørkemidlet i flasken.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Hvit, ugjennomsiktig flaske av HDPE med skrukork av PP/PP (polypropylen) med indre forsegling og tørkemiddel ("molecular sieve").

Hver flaske inneholder 28 filmdrasjerte tabletter.

Pakningsstørrelser:

Pakning med 28 filmdrasjerte tabletter

Pakning med 84 (3 flasker med 28 tabletter) filmdrasjerte tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Dette legemidlet kan utgjøre en potensiell risiko for miljøet (se pkt. 5.3).

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/13/858/001

EU/1/13/858/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 26. august 2013

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Bayer Pharma AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stivarga 40 mg filmdrasjerte tabletter
regorafenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg regorafenib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium og lecitin (fra soya), se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 filmdrasjerte tabletter
84 (3 x 28) filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket. Oppbevar torkemidlet i flasken.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Stivarga 40 mg

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

ETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN

Stivarga 40 mg filmdrasjerte tabletter
regorafenib

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg regorafenib.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder natrium og lecitin (fra soya).

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD

28 filmdrasjerte tabletter

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI (ER)

Oral bruk
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet. Hold flasken tett lukket. Oppbevar torkemidlet i flasken.

**10. EVENTUELLE SPEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

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

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Stivarga 40 mg filmdrasjerte tabletter regorafenib

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Stivarga er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Stivarga
3. Hvordan du bruker Stivarga
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Stivarga
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Stivarga er og hva det brukes mot

Stivarga inneholder virkestoffet regorafenib. Det er et legemiddel som brukes til behandling av kreft. Det bremser vekst og spredning av kreftceller og forhindrer blodtilførselen som gjør at kreftcellene kan vokse.

Stivarga brukes til behandling av:

- tykktarms- eller endetarmskreft som har spredt seg til andre deler av kroppen hos voksne pasienter som har fått annen behandling eller som ikke kan behandles med andre legemidler (fluorpyrimidinbasert cellegift, en anti-VEGF-behandling og en anti-EGFR-behandling).
- gastrointestinale stromale tumorer (GIST), en type kreft i magesekken og tarmen, som har spredt seg til andre deler av kroppen eller som ikke kan fjernes med kirurgi, hos voksne pasienter som tidligere er behandlet med andre kreftlegemidler (imatinib og sunitinib).

Kontakt lege dersom du har spørsmål om hvordan Stivarga virker eller hvorfor dette legemidlet er skrevet ut til deg.

2. Hva du må vite før du bruker Stivarga

Bruk ikke Stivarga

- dersom du er allergisk overfor regorafenib eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Stivarga.

Vis forsiktighet ved bruk av Stivarga

- **dersom du har leverproblemer**, inkludert Gilberts syndrom med symptomer som: gulfarging av huden og det hvite i øynene, mørk urin og forvirring og/eller desorientering. Behandling med Stivarga kan føre til økt risiko for leverproblemer. Før og under behandling med Stivarga vil legen ta blodprøver for å kontrollere leverfunksjonen din. Dersom du har alvorlig nedsatt leverfunksjon bør du ikke behandles med Stivarga, da det ikke finnes data på bruk av Stivarga hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.
- **dersom du har eller har hatt problemer med blødninger** og dersom du bruker warfarin, fenprokumon eller et annet blodfortynnende legemiddel som forhindrer dannelse av blodpropper. Behandling med Stivarga kan føre til økt risiko for blødninger. Før du begynner å bruke Stivarga kan det hende legen vil ta blodprøver. Stivarga kan gi alvorlige blødninger i fordøyelsessystemet, slik som mage, svelg, endetarm eller tarmer, eller i lunger, nyrer, munn, skjede og/eller hjerne. Søk umiddelbart legehjelp dersom du får følgende symptomer: blod i avføringen eller sort avføring, blod i urinen, magesmerter, blodig hoste/oppkast.
- **dersom du får brystmerter eller har hjerteproblemer**. Før du begynner å bruke Stivarga og under behandlingen vil legen kontrollere hvor godt hjertet ditt virker. Søk umiddelbart legehjelp dersom du får et av følgende symptomer, da disse kan være tegn på et hjerteinfarkt eller nedsatt blodstrøm til hjertet: ubehag i brystet eller smerter i brystet som kan spre seg til skuldre, armer, rygg, nakke, tenner, kjeve eller mage, og som kan komme og gå, kortpustethet, plutselige utbrudd av svette med frysninger, klam hud, svimmelhet eller besvimelse.
- **dersom du får kraftig og vedvarende hodepine, synsforstyrrelser, anfall eller mental status endrer seg** (slik som forvirring, hukommelsestap eller mister orienteringsevnen), ta umiddelbart kontakt med legen.
- **dersom du får alvorlige problemer med mage og tarm** (perforasjon (hull) i mage- og tarmkanalen, eller fistel), vil legen bestemme om behandlingen med Stivarga skal avbrytes. Søk umiddelbart legehjelp dersom du får følgende symptomer: kraftige magesmerter eller magesmerter som ikke forsvinner, oppkast av blod, rød eller sort avføring.
- **dersom du har høyt blodtrykk**. Stivarga kan øke blodtrykket ditt. Legen vil kontrollere blodtrykket før og under behandling og kan gi deg et legemiddel til behandling av høyt blodtrykk.
- **dersom du nylig har gjennomgått eller skal gjennomgå et kirurgisk inngrep**. Stivarga kan påvirke sårtilhelingen og det kan være nødvendig å avbryte behandlingen inntil såret ditt er helet.
- **dersom du får hudproblemer**. Stivarga kan gi rødhet, smerte, hevelse eller blemmer i håndflatene eller på fotsålene. Kontakt lege dersom du oppdager noen endringer. For å behandle symptomene kan legen anbefale bruk av krem og/eller bruk av skoinnlegg og hansker. Dersom du får slike bivirkninger kan legen endre dosen din eller avbryte behandlingen inntil tilstanden din bedres.

Informér legen din dersom noen av disse tilstandene gjelder deg før du tar Stivarga. Det kan være nødvendig å behandle disse og ta flere tester (se også avsnitt 4 "Mulige bivirkninger").

Barn og ungdom

Bruk av Stivarga er ikke relevant til barn og ungdom for behandling av kreft i tykktarm eller endetarm som har spredt seg til andre deler av kroppen.

Sikkerhet og effekt av Stivarga hos barn og unge ved indikasjonen for gastrointestinale stromale tumorer (GIST) har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Andre legemidler og Stivarga

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette gjelder også reseptfrie legemidler, samt produkter som vitaminer, kosttilskudd eller naturlegemidler. Noen legemidler kan påvirke effekten av Stivarga eller Stivarga kan påvirke effekten av andre legemidler og gi alvorlige bivirkninger. Det er spesielt viktig at du informerer legen din dersom du bruker noe som står i listen nedenfor eller andre legemidler:

- noen legemidler til behandling av soppinfeksjoner (f.eks. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol og vorikonazol)
- noen legemidler til behandling av smerter (f.eks. mefenamsyre, diflunisal og niflumsyre)
- noen legemidler til behandling av bakterieinfeksjoner (f.eks. rifampicin, klaritromycin, telitromycin)
- legemidler som vanligvis brukes til behandling av epilepsi (anfall) (f.eks. fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital)
- metotreksat, et legemiddel som vanligvis brukes til behandling av kreft
- rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, legemidler som vanligvis brukes til behandling av høyt kolesterol
- warfarin eller fenprokumon, legemidler som vanligvis brukes til fortykning av blod
- prikkperikum (også kalt johannesurt), et reseptfritt naturlegemiddel mot depresjon.

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar noen form for medisin.

Inntak av Stivarga sammen med mat og drikke

Unngå å drikke grapefruktjuice mens du tar Stivarga. Dette kan påvirke virkningen av Stivarga.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid, da Stivarga ikke skal brukes under graviditet med mindre det er strengt nødvendig. Legen din vil diskutere med deg mulig risiko ved bruk av Stivarga under graviditet.

Unngå å bli gravid under behandling med Stivarga, da dette legemidlet kan skade det ufødte barnet.

Kvinner som kan bli gravide og menn må bruke sikker prevensjon under behandling og i minst åtte uker etter at behandlingen er ferdig.

Du må ikke amme barnet ditt under behandling med Stivarga, da dette legemidlet kan påvirke vekst og utvikling hos barnet. **Rådfør deg med legen dersom du ammer eller planlegger å amme.**

Stivarga kan nedsette fruktbarheten hos både menn og kvinner. Rådfør deg med lege før du bruker Stivarga.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke kjent hvorvidt Stivarga påvirker evnen til å kjøre eller bruke maskiner. Du skal ikke kjøre, eller bruke verktøy eller maskiner dersom du får behandlingsrelaterte symptomer som kan påvirke konsentrasjonsevnen og reaksjonsevnen din.

Viktige opplysninger om noen av innholdstoffene i Stivarga

Dette legemidlet inneholder 2,427 mmol (eller 55,8 mg) **natrium** per daglig dose (4 tabletter). Dette må det tas hensyn til hos pasienter som står på en kontrollert natriumdiett.

Dette legemidlet inneholder 1,68 mg **lecitin** (fra soya) per daglig dose (4 tabletter).

3. Hvordan du bruker Stivarga

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker.

Den anbefalte daglige dosen hos voksne er 4 tabletter med Stivarga 40 mg (160 mg regorafenib). Legen kan endre dosen din. Ta den dosen Stivarga som legen har skrevet ut til deg. Legen vil vanligvis be deg ta Stivarga i 3 uker og deretter stoppe behandlingen i 1 uke. Dette kalles 1 behandlingssyklus.

Ta Stivarga på samme tid hver dag etter et lett (fettfattig) måltid. Tabletten svelges hel med vann etter et lett måltid som inneholder mindre enn 30 % fett. Et eksempel på et lett (fettfattig) måltid kan være 1 porsjon med kornblanding (ca. 30 gram), 1 glass skummet melk, 1 brødkive med syltetøy, 1 glass med eplejuice og 1 kopp med kaffe eller te (520 kalorier, 2 gram fett). Du skal ikke ta Stivarga sammen med grapefruktjuice (se også avsnittet "Inntak av Stivarga sammen med mat og drikke").

Du må ikke ta en ekstra tablett, men kontakte legen dersom du kaster opp etter at du har tatt regorafenib.

Legen din kan ved behov redusere dosen din eller om nødvendig bestemme at behandlingen skal avbrytes eller stoppes permanent. Du vil vanligvis bruke Stivarga så lenge du har nytte av det og ikke får uakseptable bivirkninger.

Dosejustering er ikke nødvendig dersom du har lett nedsatt leverfunksjon. Legen din bør følge deg nøye dersom du har lett eller moderat nedsatt leverfunksjon mens du får behandling med Stivarga. Du bør ikke behandles med Stivarga dersom du har alvorlig nedsatt leverfunksjon, da det ikke finnes data om bruk av Stivarga hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon.

Dosejustering er ikke nødvendig dersom du har lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon.

Dersom du tar for mye av Stivarga

Rådfør deg med legen umiddelbart dersom du har tatt en større dose enn forskrevet. Det kan hende du har behov for medisinsk tilsyn, og legen din kan be deg om å slutte med Stivarga.

Dersom du tar for mye Stivarga kan dette gi økt hyppighet eller alvorlighetsgrad av enkelte bivirkninger, spesielt:

- hudreaksjoner (utslett, blemmer, rødhet, smerte, hevelse, kløe eller avskalling av huden)
- stemmeendringer eller heshet (*dysfoni*)
- hyppig eller løs avføring (*diaré*)
- munnsår (*betennelse i slimhinnene*)
- munntørrehet
- nedsatt matlyst
- høyt blodtrykk (*hypertensjon*)
- uttalt tretthet (*fatigue*).

Dersom du har glemt å ta Stivarga

Dersom du glemmer en dose, ta den samme dag så snart du husker det. Du må ikke ta to doser Stivarga på samme dag som erstatning for en glemt dose fra foregående dag. Rådfør deg med legen dersom du har glemt en dose.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Dette legemidlet kan også påvirke resultatene av visse blodprøver.

De mest alvorlige bivirkningene, som det er sett dødelig utfall av er:

- alvorlige leverproblemer, blødning og perforasjon (hull) i mage- og tarmkanalen.

Informér legen umiddelbart dersom du har noen av følgende symptomer:

Leverproblemer:

Behandling med Stivarga kan gi økt risiko for leverproblemer. Oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du får noen av følgende symptomer:

- gulfarging av huden og det hvite i øynene
- mørk urin
- forvirring og/eller desorientering.

Dette kan være symptomer på alvorlig leverskade.

Blødninger:

Stivarga kan gi kraftige blødninger i fordøyelsessystemet, slik som mage, svelg, endetarm eller tarm, eller i lunger, nyrer, munn, skjede og/eller hjerne. Oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du får noen av følgende symptomer:

- blod i avføringen eller sort avføring
- blod i urinen
- magesmerter
- blodig hoste/oppkast.

Dette kan være symptomer på blødning.

Alvorlige mage- og tarmproblemer (perforasjon (hull) i mage- og tarmkanalen, eller fistel):

Oppsøk umiddelbart medisinsk hjelp dersom du får noen av følgende symptomer:

- kraftige magesmerter eller magesmerter som ikke forsvinner
- blodig oppkast
- rød eller sort avføring

Dette kan være symptomer på alvorlige mage- eller tarmproblemer.

Andre bivirkninger for Stivarga er angitt etter hyppighet:

Svært vanlige bivirkninger (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 brukere):

- infeksjon
- redusert antall blodplater som kjennetegnes ved at det lett dannes blåmerker eller blødninger (*trombocytopeni*)
- redusert antall røde blodceller (*anemi*)
- nedsatt matlyst og matinntak
- hodepine
- høyt blodtrykk (*hypertensjon*)
- stemmeforandringer eller heshet (*dysfoni*)
- hyppig eller løs avføring (*diaré*)
- munnsmerter eller munntørrehet, smerte i tungen, munnsår (*stomatitt og/eller betennelse i slimhinner*)
- kvalme
- oppkast
- høye verdier av bilirubin i blodet, et stoff som dannes i leveren (*hyperbilirubinemi*)
- rødhet, smerte, blemmer og hevelse i håndflatene eller på fotsålene (*hånd-fot-syndrom*)
- utslett
- hårtap (*alopesi*)
- kraftløshet, manglende styrke og energi, uttalt tretthet og uvanlig søvnighet (*asteni/fatigue*)
- smerte
- feber
- vekttap.

Vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 10 brukere):

- redusert antall hvite blodceller (*leukopeni*)
- nedsatt aktivitet i skjoldkjertelen (*hypotyreoidisme*)
- lave verdier av kalium, fosfat, kalsium, natrium eller magnesium i blodet (*hypokalemi, hypofosfatemi, hypokalsemi, hyponatremi og hypomagnesemi*)
- høye verdier av urinsyre i blodet (*hyperurikemi*)
- tap av kroppsvæske (*dehydrering*)
- skjelvinger (*tremor*)
- smaksforstyrrelser
- munntørret
- halsbrann (*gastroøsofageal refluks*)
- infeksjon eller irritasjon i mage eller tarm (gastroenteritt (*magetarmkatarr*))
- endringer i enzymene som dannes i leveren, noe som kan tyde på at det er noe galt med leveren (*økte transaminaser*)
- tørr hud
- hudutslett som flasser eller skaller av (*eksfoliativt utslett*)
- stive muskler eller ledd
- protein i urinen (*proteinuri*)
- høye nivåer av visse enzymer som tar del i fordøyelsen (*økning i amylase og lipase*)
- forstyrrelse i blodlevringen (*unormal INR-verdi*).

Mindre vanlige bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 100 brukere):

- tegn/symptomer på en allergisk reaksjon som kan omfatte utbredt alvorlig utslett, kvalme, feber, kortpustethet, gulsott, endringer i kjemiske forbindelser som dannes i leveren (*overfølsomhetsreaksjon*)
- hjerteinfarkt, brystmerter (*myokardinfarkt og iskemi*)
- kraftig forhøyet blodtrykk som gir hodepine, forvirring, tåkesyn, kvalme, oppkast og anfall (*hypertensiv krise*)
- neglsykdom (neglene endrer seg, f.eks. de får riller og/eller fliser seg opp)
- flere hudforandringer/utslett (*erythema multiforme*).

Sjeldne bivirkninger (kan forekomme hos opptil 1 av 1000 brukere):

- visse typer hudkreft (*keratoakantom/plateepitelkreft i huden*)
- hodepine, forvirring, anfall og synstap med eller uten høyt blodtrykk (*posterior reversibel encefalopatisyndrom / PRES*)
- alvorlige reaksjoner i hud og/eller slimhinner som kan omfatte smertefulle blemmer og feber, samt hud som løsner (*Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse*).

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek **dersom du opplever bivirkninger**, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via **det nasjonale meldesystemet** som beskrevet i **Appendix V**. Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Stivarga

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken eller flaskeetiketten etter "Utl.dato" eller "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot fuktighet.

Oppbevar flasken tett lukket og oppbevar tørkemidlet i flasken. Tørkemidlet, et materiale som absorberer fuktighet og som er fylt i en liten beholder, beskytter tablettene mot fuktighet.

Når flasken er åpnet skal legemidlet kastes etter 7 uker.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Stivarga

- **Virkestoff** er regorafenib. Hver filmdrasjerte tablett inneholder 40 mg regorafenib.
- **Andre innholdsstoffer** er mikrokrystallinsk cellulose, krysskarmellosenatrium, magnesiumstearat, povidon (K-25) og kolloidal, vannfri silika, rødt jernoksid (E 172), gult jernoksid (E 172), lecitin (fra soya), makrogol 3350, polyvinylalkohol (delvis hydrolysert), talkum og titandioksid (E 171).

Hvordan Stivarga ser ut og innholdet i pakningen

Stivarga 40 mg tabletter er lyserosa og ovale, og er merket med ”BAYER” på den ene siden og ”40” på den andre siden.

Hver flaske inneholder 28 filmdrasjerte tabletter.

Stivarga 40 mg tabletter fås i pakninger som inneholder en boks med 28 tabletter og i en pakning som består av 3 bokser, som hver inneholder 28 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Bayer Pharma AG
13342 Berlin
Tyskland

Tilvirker

Bayer Pharma AG
51368 Leverkusen
Tyskland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG IV

VITENSKAPELIGE KONKLUSJONER OG GRUNNLAG FOR ENDRING I VILKÅRENE FOR MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN(E)

Vitenskapelige konklusjoner

Basert på evalueringsrapporten fra PRAC vedrørende den/de periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten(e) (PSUR) for regorafenib har CHMP kommet frem til følgende konklusjoner:

Basert på en numerisk høyere frekvens av dehydrering i regorafenib-armen i kliniske studier og 403 alvorlige tilfeller rapportert etter markedsføring (selv om det er kjent at hendelser med dehydrering forekommer sekundært til andre tilstander (slik som diaré og oppkast)), tatt i betraktning antall hendelser rapportert, hendelsenes alvorlighetsgrad og i samsvar med informasjonen som også finnes i preparatomtalen til andre tyroksinkinasehemmere, settes "dehydrering" inn i bivirkningstabellen med frekvensen "vanlige".

CHMP støtter PRACs vitenskapelig konklusjoner.

Grunnlag for endring i vilkårene for markedsføringstillatelsen(e)

Basert på de vitenskapelige konklusjonene for regorafenib mener CHMP at nytte-/risikoforholdet for legemidler som inneholder regorafenib er uforandret, under forutsetning av de foreslåtte endringene i produktinformasjonen.

CHMP anbefaler å endre vilkårene for markedsføringstillatelsen(e).