

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

## 1. HEITI LYFS

Stivarga 40 mg filmuhúðaðar töflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg af regorafenib.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 160 mg dagskammtur inniheldur 2,427 mmól (eða 55,8 mg) af natríum (sjá kafla 4.4).

Hver 160 mg dagskammtur inniheldur 1,68 mg af lesítíni (úr soja) (sjá kafla 4.4).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Filmuhúðuð tafla.

Ljósbleikar filmuhúðaðar töflur, sporöskjulagaðar 16 mm langar og 7 mm breiðar, merkt með 'BAYER' á annarri hlið og '40' á hinni.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

Stivarga er ætlað til einlyfjameðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með:

- krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum og hafa áður fengið tiltækar meðferðir eða þær hafa verið útilokaðar fyrir þá. Meðal þeirra eru krabbameinslyfjameðferð sem byggist á flúorópýrimidíni, meðferð sem byggist á hömlun VEGF eða meðferð sem byggist á hömlun EGFR (sjá kafla 5.1).
- strómaæxli í meltingarfærum (GIST) sem er óskurðtækt eða með meinvörpum, sem ágerðist þrátt fyrir fyrri meðferð með imatinibi og sunitinibi eða þær meðferðir þoldust ekki.
- lifrarfrumukrabbamein (hepatocellular carcinoma) sem áður hefur verið meðhöndlað með sorafenibi.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Eingöngu læknað með reynslu af gjöf krabbameinslyfja eiga að ávísa Stivarga.

#### Skammtar

Ráðlagður skammtur af regorafenib er 160 mg (4 40 mg töflur) einu sinni á dag í 3 vikur, fylgt eftir með einni viku án meðferðar. Þessi 4 vikna lota telst ein meðferðarlota.

Ef gleymist að taka skammt á að taka hann sama dag jafnskjótt og sjúklingur man eftir því. Sjúklingurinn á ekki að taka tvo skammta sama dag til að bæta upp fyrir skammt sem gleymdist. Ef sjúklingur kastar upp eftir að hafa tekið regorafenib á hann ekki að taka fleiri töflur.

Halda á meðferð áfram svo lengi sem ávinningur er sýnilegur eða þar til óásættanleg eituráhrif koma fram (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar með færnistuðul 2 eða hærri voru útilokaðir frá klínískum rannsóknum. Takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með færnistuðul  $\geq 2$ .

#### Skammtaaðlögun

Nauðsynlegt getur reynst að gera hlé á skömmtum og/eða minnka skammta með tilliti til öryggis og þols hvers einstaklings. Breytingar á skömmtum á að gera í 40 mg þrepum (ein tafla). Minnsti ráðlagði dagskammtur er 80 mg. Hámarksdagskammtur er 160 mg.

Tafla 1 sýnir ráðlagða skammtaaðlögun og aðrar aðgerðir sem grípa á til ef vart verður við handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome).

**Tafla 1: Ráðlögð skammtaaðlögun og aðrar aðgerðir sem grípa á til ef vart verður við handa-fóta heilkenni**

Stig eituráhrifa á húð	Tilvik	Ráðlögð skammtaaðlögun og aðrar aðgerðir
Stig 1	Öll tilvik	Haldið áfram með sömu skammta og stuðningsmeðferð hafin tafarlaust til að draga úr einkennum.
Stig 2	1. tilvik	Minnka á skammta um 40 mg (eina töflu) og hefja stuðningsmeðferð tafarlaust. Ef enginn bati verður þrátt fyrir skammtaminnkun á að gera hlé á meðferð að lágmarki í 7 daga, þar til eituráhrif eru komin niður á stig 0-1. Læknirinn getur ákveðið að auka skammta á ný.
	Enginn bati innan 7 daga eða 2. tilvik	Hlé gert á meðferð þar til eituráhrif eru komin niður á stig 0-1. Þegar meðferð er hafin á ný á að minnka skammta um 40 mg (eina töflu). Læknirinn getur ákveðið að auka skammta á ný.
	3. tilvik	Hlé gert á meðferð þar til eituráhrif eru komin niður á stig 0-1. Þegar meðferð er hafin á ný á að minnka skammta um 40 mg (eina töflu). Læknirinn getur ákveðið að auka skammta á ný.
	4. tilvik	Meðferð með Stivarga hætt fyrir fullt og allt.
Stig 3	1. tilvik	Hefja á stuðningsmeðferð tafarlaust. Hlé gert á meðferð að lágmarki í 7 daga, þar til eituráhrif eru komin niður á stig 0-1. Þegar meðferð er hafin á ný á að minnka skammta um 40 mg (eina töflu). Læknirinn getur ákveðið að auka skammta á ný.
	2. tilvik	Hefja á stuðningsmeðferð tafarlaust. Hlé gert á meðferð að lágmarki í 7 daga, þar til eituráhrif eru komin niður á stig 0-1. Þegar meðferð er hafin á ný á að minnka skammta um 40 mg (eina töflu).
	3. tilvik	Meðferð með Stivarga hætt fyrir fullt og allt.

Tafla 2 sýnir ráðlagðar aðgerðir og skammtaaðlögun sem grípa á til ef vart verður við versnandi niðurstöður lifrarprófa, sem taldar eru tengjast meðferð með Stivarga (sjá einnig kafla 4.4).

**Tafla 2: Ráðlagðar aðgerðir og skammtaaðlögun sem grípa á til ef vart verður við óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, sem tengjast lyfinu**

Sýnileg hækkun á ALAT og/eða ASAT	Tilvik	Ráðlagðar aðgerðir og skammtaaðlögun
≤5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda (að hámarki stig 2)	Öll tilvik	Haldið áfram meðferð með Stivarga. Fylgjast á með lifrarstarfsemi vikulega þar til gildi transamínasa eru aftur orðin <3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda (stig 1) eða eins og þau voru við upphaf meðferðar.
>5 sinnum efri mörk eðlilegra gilda ≤20 sinnum efri mörk eðlilegra gilda (stig 3)	1. tilvik	Gerðið hlé á meðferð með Stivarga. Fylgjast á með gildum transamínasa vikulega þar til þau eru aftur orðin <3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda eða eins og þau voru við upphaf meðferðar.  Meðferð hafin á ný: Ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en hætta á eitúráhrifum á lifur á að hefja meðferð með Stivarga á ný, minnka skammta um 40 mg (eina töflu) og fylgjast með lifrarstarfsemi vikulega í a.m.k. 4 vikur.
	Endurkoma	Hættið meðferð með Stivarga fyrir fullt og allt.
>20 sinnum efri mörk eðlilegra gilda (stig 4)	Öll tilvik	Hættið meðferð með Stivarga fyrir fullt og allt.
>3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda (stig 2 eða hærra) ásamt samtímis gallrauða >2 sinnum efri mörk eðlilegra gilda	Öll tilvik	Hættið meðferð með Stivarga fyrir fullt og allt. Fylgjast á með lifrarstarfsemi vikulega þar til gildi lækka eða orðin eins og við upphaf meðferðar. Undantekning: meðhöndla á sjúklinga með Gilberts heilkenni, sem fá hækkuð gildi transamínasa, samkvæmt ofangreindum ráðleggingum varðandi sambærilega sýnilega hækkun á gildum ALAT og/eða ASAT.

#### Skert lifrarstarfsemi

Regorafenib er aðallega skilið út um lifur.

Enginn marktækur munur sást á útsetningu, öryggi eða virkni hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh A) og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi í klínískum rannsóknum. Ekki er þörf skammtaaðlögunar hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi. Þar sem takmörkuð gögn liggja fyrir um sjúklinga með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (Child Pugh B) er ekki hægt að ráðleggja tiltekna skammta. Ráðlagt er að fylgjast náið með öllum öryggismörkum hjá þessum sjúklingum (sjá einnig kafla 4.4 og 5.2).

Ekki er ráðlagt að nota Stivarga handa sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) þar sem notkun Stivarga hjá þessum sjúklingahópi hefur ekki verið rannsökuð.

#### Skert nýrnastarfsemi

Tiltæk klínísk gögn benda til þess að útsetning fyrir regorafenibi og umbrotsefnum þess, M-2 og M-5, sé svipuð hjá sjúklingum með vægt skerta, miðlungi skerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Ekki er þörf skammtaaðlögunar hjá sjúklingum með vægt skerta, miðlungi skerta eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (sjá einnig kafla 5.2).

#### Aldraðir

Enginn marktækur munur sást á útsetningu, öryggi eða virkni hjá öldruðum (65 ára og eldri) og yngri sjúklingum í klínískum rannsóknum (sjá einnig kafla 5.2).

#### Kyn

Enginn marktækur munur sást á útsetningu, öryggi eða virkni hjá karlkyns og kvenkyns sjúklingum í klínískum rannsóknum. Ekki er þörf skammtaaðlögunar vegna kyns (sjá einnig kafla 5.2).

### *Kynþáttur*

Enginn marktækur munur sást á útsetningu eða virkni hjá sjúklingum af mismunandi kynþáttum í klínískum rannsóknum. Hærrí tíðni handa-fóta heilkennis (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome), alvarlegra óeðlilegra niðurstaðna úr lifrarprófum og vanstarfsemi lifrar sást hjá asískum sjúklingum (einkum japönskum) sem fengu Stivarga en hjá sjúklingum af hvítum kynþætti. Asískir sjúklingar sem fengu Stivarga í klínískum rannsóknum voru aðallega frá Austur-Asíu (~90%). Takmörkuð gögn liggja fyrir um notkun regorafenibs í hópi svartra sjúklinga. Ekki er þörf skammtaaðlögunar vegna kynþáttar (sjá kafla 5.2).

### *Börn*

Engin viðeigandi not eru fyrir Stivarga við krabbameini í ristli eða endaparmi hjá börnum. Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun regorafenibs hjá sjúklingum yngri en 18 ára við ábendingunni strómaæxli í meltingarfærum. Engar upplýsingar liggja fyrir. Engin viðeigandi not eru fyrir Stivarga við lifrarfrumukrabbameini hjá börnum.

### Lyfjagjöf

Stivarga er ætlað til inntöku.

Taka ætti Stivarga á sama tíma á hverjum degi. Gleypa á töflurnar heilar með vatni eftir léttu máltíð sem inniheldur minna en 30% fitu. Dæmi um léttu (fitusauða) máltíð er 1 skammtur af morgunkorni (um 30 g), 1 glas af undanrennu, 1 ristuið brauðsneið með sultu, 1 glas af eplasafa og 1 bolli af kaffi eða te (520 hitaeiningar, 2 g af fitu).

## **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

## **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

### Áhrif á lifur

Óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa (alanín amínótransferasi [ALT], aspartat amínótransferasi [ASAT] og gallrauði) hafa oft sést hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með Stivarga. Tilkynt hefur verið um alvarlegar raskanir á niðurstöðum lifrarprófa (stig 3 til 4) og vanstarfsemi lifrar með klínískum einkennum (þ.m.t. banvæn tilfelli) hjá fáeinum sjúklingum (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum sást hærrí tíðni handa-fóta heilkennis (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome) og vanstarfsemi lifrar hjá asískum sjúklingum (einkum japönskum) sem fengu Stivarga en hjá sjúklingum af hvítum kynþætti (sjá kafla 4.2).

Ráðlagt er að framkvæma lifrarpróf (ALT, AST og gallrauði) áður en meðferð með Stivarga er hafin og fylgjast náið með þeim á fyrstu 2 mánuðum meðferðar (a.m.k. á tveggja vikna fresti). Eftir það á að halda áfram að fylgjast reglulega með þeim, a.m.k. mánaðarlega og eftir því sem klínískt tilefni er til.

Regorafenib er hemill á úridín tvífosfat glúkúrónósýl transferasa (UGT) 1A1 (sjá kafla 4.5). Væg, óbein hækkun á gallrauða (ósamtengdum) getur komið fram hjá sjúklingum með Gilberts heilkenni.

Ef fram kemur versnun á niðurstöðum lifrarprófa sem talin eru tengjast meðferð með Stivarga (þ.e. ef engin önnur skýring er augljós, svo sem gallteppa utan lifrar (post-hepatic cholestasis) eða versnun sjúkdóms), á að fylgja leiðbeiningum um skammtaaðlögun og vöktun í töflu 2 (sjá kafla 4.2).

Regorafenib er aðallega skilið út um lifur.

Ráðlagt er að fylgjast náið með öllum aukaverkunum hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi (sjá einnig kafla 4.2 og 5.2). Ekki er ráðlagt að nota Stivarga hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C) þar sem lyfið hefur ekki verið rannsakað hjá þeim sjúklingahópi og útsetning gæti verið aukin hjá þessum sjúklingum.

### Sýkingar

Stivarga hefur tengst aukinni tíðni sýkinga, sem sumar voru banvænar (sjá kafla 4.8).

Ef sýkingar fara versnandi á að íhuga að gera hlé á meðferð með Stivarga.

### Blæðing

Stivarga hefur verið tengt við aukna tíðni blæðinga, sem sumar reyndust banvænar (sjá kafla 4.8). Fylgjast á með blóðfrumufjölda og blóðstorknunargildum hjá sjúklingum með kvilla sem auka hættu á blæðingum og sjúklingum sem fá segavarnarlyf (t.d. warfarín eða fenprókúmon) eða önnur lyf sem geta aukið blæðingarhættu. Skima á fyrir æðahnútum í vélinda hjá sjúklingum með skorpulífur og meðhöndla þá síðan eins og venja er áður en meðferð með Stivarga er hafin. Ef alvarleg blæðing verður, sem krefst bráðrar lækniástoðar, á að íhuga að hætta meðferð með Stivarga fyrir fullt og allt.

### Götun og fistlar í meltingarvegi

Tilkynnt hefur verið um götun (þ.m.t. tilvik sem leiddu til dauða) og fistla í meltingarvegi hjá sjúklingum sem hafa fengið Stivarga (sjá kafla 4.8). Slík tilvik eru einnig þekktir sjúkdómstengdir fylgikvillar hjá sjúklingum með illkynja sjúkdóma í kviðarholi. Ráðlagt er að hætta meðferð með Stivarga hjá sjúklingum ef fram koma götun eða fistlar í meltingarvegi.

### Blóðþurrð og vöðvadrep í hjarta

Stivarga hefur verið tengt við aukna tíðni blóðþurrðar og vöðvadreps í hjarta (sjá kafla 4.8). Sjúklingar með hvíkula hjartaöng eða nýbyrjaða hjartaöng (innan 3 mánaða eftir að meðferð með Stivarga hefst), nýlegt hjartadrep (innan 6 mánaða eftir að meðferð með Stivarga hefst) eða hjartabilun í flokki 2 eða hærra samkvæmt New York Heart Association (NYHA), voru útilokaðir frá þátttöku í klínískum rannsóknum.

Fylgjast á með klínískum ummerkjum og einkennum blóðþurrðar í hjarta hjá sjúklingum með sögu um blóðþurrðarsjúkdóm í hjarta. Ráðlagt er að gera hlé á notkun Stivarga hjá sjúklingum sem fá blóðþurrð og/eða vöðvadrep í hjarta þar til einkenni eru horfin. Ákvörðun um að hefja meðferð með Stivarga á ný á að byggja á vandlegu mati á hugsanlegum ávinningi og áhættu fyrir hvern sjúkling. Ef einkenni batna ekki á að hætta meðferð með Stivarga fyrir fullt og allt.

### Afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome)

Tilkynnt hefur verið um afturkræft aftara heilakvillaheilkenni (posterior reversible encephalopathy syndrome, (PRES)) í tengslum við meðferð með Stivarga (sjá kafla 4.8). Meðal ummerkja og einkenna PRES eru flogaköst, höfuðverkur, breytt andlegt ástand, sjóntruflanir eða heilabarkarblindna (cortical blindness), með eða án tengds háþrýstings. Greiningu PRES þarf að staðfesta með myndgreiningu á heila. Ráðlagt er að hætta notkun Stivarga og veita meðferð við háþrýstingi ásamt stuðningsmeðferð vegna annarra einkenna hjá sjúklingum sem fá PRES.

### Slagæðaháþrýstingur

Stivarga hefur verið tengt við aukna tíðni slagæðaháþrýstings (sjá kafla 4.8). Ná á stjórn á blóðþrýstingi áður en meðferð með Stivarga er hafin. Ráðlagt er að fylgjast með blóðþrýstingi og meðhöndla háþrýsting með venjubundnum aðferðum. Ef háþrýstingur er alvarlegur eða viðvarandi þrátt fyrir viðunandi meðhöndlun ætti að gera hlé á meðferð og/eða minnka skammta, samkvæmt ákvörðun læknisins (sjá kafla 4.2). Ef lífshættuleg blóðþrýstingshækkun (hypertensive crisis) kemur fram á að hætta meðferð með Stivarga.

### Vandamál við sárgræðslu

Þar sem lyf sem vinna gegn nýmyndun æða geta bælt eða truflað sárgræðslu er þó ráðlagt að gera hlé á meðferð með Stivarga í varúðarskyni hjá sjúklingum sem gangast undir meiriháttar skurðaðgerðir. Ákvörðun um að hefja meðferð með Stivarga á ný eftir meiriháttar skurðaðgerð á að byggja á klínísku mati á viðunandi sárgræðslu.

### Eituráhrif á húð

Handa-fóta heilkenni (palmar-plantar erythrodysesthesia syndrome) og útbrot eru algengustu aukaverkanir á húð við notkun Stivarga (sjá kafla 4.8). Í klínískum rannsóknum sást hærri tíðni handa-fóta heilkennis hjá asískum sjúklingum (einkum japönskum) sem fengu Stivarga en hjá sjúklingum af hvítum kynþætti (sjá kafla 4.2). Meðal aðgerða til að fyrirbyggja handa-fóta heilkenni er meðhöndlun siggs og notkun skóinnleggja og hanska til að koma í veg fyrir álagssstreitu í iljum og lófum. Meðal meðhöndlunarúrreða við handa-fóta heilkenni geta verið notkun hyrnisleysandi (keratolytic) áburðar

(t.d. áburður sem inniheldur þvagefni, salísýlsýru eða alfa-hýdroxýsýru og notaður er sparlega og aðeins á svæðum þar sem kvillans verður vart), og rakaáburður (notaður óspart) til að slá á einkenni. Íhuga á að minnka skammta og/eða gera hlé á notkun Stivarga og ef einkenni eru alvarleg eða varanleg á að íhuga að hætta notkun Stivarga (sjá kafla 4.2).

#### Óeðlilegar niðurstöður lífefnafræðilegra prófa og efnaskiptaprófa

Stivarga hefur verið tengt við aukna tíðni raskana á blóðsöltum (þ.m.t. of lítið fosfat, kalsíum, natríum og kalíum í blóði) og raskana á efnaskiptum (þ.m.t. aukningu á skjaldkirtilsörvandi hormón (thyroid stimulating hormone), lípasa og amýlasa). Raskanirnar eru yfirleitt vægar eða miðlungi alvarlegar, tengjast ekki klínískum einkennum og þarfnast yfirleitt ekki minnkunar eða stöðvunar skammta. Ráðlagt er að fylgjast með lífefnafræðilegum og efnaskiptalegum mælibreytum meðan á meðferð með Stivarga stendur og hefja viðeigandi uppbótarmeðferð samkvæmt klínískum venjum ef þörf krefur. Íhuga á að minnka eða stöðva skammta eða hætta meðferð með Stivarga fyrir fullt og allt ef marktækar raskanir eru viðvarandi eða koma upp aftur (sjá kafla 4.2).

#### Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni

Lyfið inniheldur 55,8 mg af natríum í hverjum 160 mg dagskammti sem jafngildir 3% af ráðlögðum dagskammti fyrir fullorðna sem er 2 g skv. Alþjóðaheilbrigðis-málastofnuninni (WHO). Hver 160 mg dagskammtur inniheldur 1,68 mg af lesitíni (úr soja).

#### Sjúkdómstengdar varúðarráðstafanir – lifrarfrumukrabbamein

Í III. stigs lykilrannsókninni með samanburði við lyfleysu höfðu sjúklingar áður fengið meðferð með sorafeníbi.

Ekki liggja fyrir fullnægjandi gögn um sjúklinga sem hættu meðferð með sorafeníbi vegna eitúráhrifa sem tengdust sorafeníbi eða þöldu aðeins lítinn skammt af sorafeníbi (<400 mg á dag). Ekki hefur verið sýnt fram á hvernig þessir sjúklingar þola Stivarga.

### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

#### CYP3A4 og UGT1A9 hemlar/CYP3A4 örvar

*In vitro* gögn benda til þess að regorafenib sé umbrotið af cýtókróm CYP3A4 og úridín tvífosfat glúkúrónósýl transferasa UGT1A9.

Gjöf ketókónazóls (400 mg í 18 daga), sem er öflugur CYP3A4 hemill, ásamt stökum skammti af regorafenib (160 mg á degi 5) leiddi til aukningar á meðalútsetningu (AUC) um u.þ.b. 33% og minnkunar á meðalútsetningu fyrir virkum umbrotsefnum, M-2 (N-oxíð) og M-5 (N-oxíð og N-desmetýl) um u.þ.b. 90%. Ráðlagt er að forðast samtímis notkun öflugra CYP3A4 hemla (t.d. klaritrómýcíns, greipaldinsafa, ítrakónazóls, ketókónazóls, posakónazóls, telitrómýcíns og vorikónazóls) þar sem áhrif þeirra á útsetningu fyrir regorafenib og umbrotsefni þess við stöðugt ástand hafa ekki verið rannsökuð.

Forðast á samtímis gjöf öflugs UGT1A9 hemils (t.d. mefenamsýru, díflúnisals eða niflumsýru) meðan á meðferð með regorafenib stendur, þar sem áhrif þeirra á útsetningu fyrir regorafenib og umbrotsefni þess við stöðugt ástand hafa ekki verið rannsökuð.

Gjöf rifampicíns (600 mg í 9 daga), sem er öflugur CYP3A4 örvi, ásamt stökum skammti af regorafenib (160 mg á degi 7) leiddi til minnkunar á AUC fyrir regorafenib um u.þ.b. 50% og 3- til 4-faldrar aukningar á meðalútsetningu fyrir virka umbrotsefninu M-5, en engar breytingar á útsetningu fyrir virka umbrotsefninu M-2. Aðrir öflugir CYP3A4 örvar (t.d. fenýtóín, carbamazepín, fenóbarbital og jóhannesarjurt) geta einnig aukið umbrot regorafenibs. Forðast ætti öfluga CYP3A4 örva eða íhuga að velja önnur lyf til samtímis notkunar, með minni eða enga getu til að örva CYP3A4.

#### Hvarfefni fyrir UGT1A1 og UGT1A9

*In vitro* gögn benda til þess að regorafenib og virkt umbrotsefni þess M-2 hamli glúkúróníderingu sem hvötuð er af UGT1A1 og UGT1A9, en umbrotsefnið M-5 hamlar UGT1A1 aðeins við þéttni sem næst við stöðugt ástand *in vivo*. Gjöf regorafenibs með 5 daga hléi fyrir gjöf írínótekans leiddi til aukningar um u.þ.b. 44% á AUC fyrir SN-38, hvarfefni UGT1A1 og virku niðurbrotsefni írínótekans. Einnig sást

aukning á AUC fyrir írinótekani um u.þ.b. 28%. Þetta bendir til þess að samtímis gjöf regorafenibs geti aukið almenna útsetningu fyrir hvarfefnum UGT1A1 og UGT1A9.

#### Hvarfefni fyrir Breast Cancer Resistance Protein (BCRP) og P-glýkóprótein

Gjöf regorafenibs (160 mg í 14 daga) fyrir gjöf staks skammts af rosuvastatíni (5 mg), sem er hvarfefni fyrir BCRP, leiddi til 3,8-faldrar aukningar á meðalútsetningu (AUC) fyrir rosuvastatín og 4,6-faldrar aukningar á  $C_{max}$ .

Þetta bendir til þess að samtímis gjöf regorafenibs geti aukið plasmabéttni annarra hvarfefna fyrir BCRP sem gefin eru samtímis (t.d. metótrexats, fluvastatíns og atorvastatíns). Því er ráðlagt að fylgjast vandlega með sjúklingum með tilliti til ummerkja og einkenna aukinnar útsetningar fyrir lyfjum sem eru hvarfefni fyrir BCRP.

Klínísk gögn benda til þess að regorafenib hafi engin áhrif á lyfjahvörf digoxíns og því er óhætt að gefa það samtímis lyfjum sem eru hvarfefni fyrir p-glýkóprótein, svo sem digoxíni, án þess að fram komi milliverkanir sem hafa klíníska þýðingu.

#### Hemlar P-glýkópróteins og BCRP/örvar P-glýkópróteins og BCRP

*In vitro* rannsóknir gefa til kynna að virku umbrotsefni M-2 og M-5 séu hvarfefni fyrir P-glýkóprótein og BCRP. Hemlar og BCRP og P-glýkópróteins kunna að trufla útsetningu fyrir M-2 og M-5. Klínískt vægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt (sjá einnig kafla 5.2).

#### Hvarfefni sem eru sértæk fyrir ísóensím CYP

*In vitro* gögn benda til þess að regorafenib sé samkeppnishemill cýtókrómensímanna CYP2C8 ( $K_i$  gildi er 0,6 míkromólar), CYP2C9 ( $K_i$  gildi er 4,7 míkromólar) og CYP2B6 ( $K_i$  gildi er 5,2 míkromólar) við þéttni sem næst við stöðugt ástand *in vivo* (hámarksþéttni í plasma er 8,1 míkromólar). *In vitro* var hömlunarvirgni minni gagnvart CYP3A4 ( $K_i$  gildi er 11,1 míkromólar) og CYP2C19 ( $K_i$  gildi er 16,4 míkromólar).

Klínísk rannsókn var gerð til að meta áhrif 14 daga skömmtunar 160 mg af regorafenib á lyfjahvörf hvarfefna CYP2C8 (rosiglítazón) CYP2C9 (S-warfarín), CYP2C19 (ómeprazól) og CYP3A4 (mídazólám).

Gögn um lyfjahvörf benda til þess að óhætt sé að gefa regorafenib samtímis hvarfefnum fyrir CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 og CYP2C19 án milliverkana sem skipta máli klínískt (sjá einnig kafla 4.4).

#### Sýklalyf

Línurit af þéttni yfir tíma bendir til þess að regorafenib og umbrotsefni þess fari um lifrar-þarmahringrás (enterohepatic circulation) (sjá kafla 5.2). Samtímis gjöf neomycíns, lyfs við sýkingum sem frásogast lítið og notað er til upprætingar sýklaflóru í meltingarvegi (sem getur haft áhrif á lifrar-þarmahringrás regorafenibs) hafði engin áhrif á útsetningu fyrir regorafenibi, en útsetning fyrir virku umbrotsefnunum M-2 og M-5, sem sýndu svipaða lyfjafræðilega virkni og regorafenib *in vitro* og *in vivo*, minnkaði um u.þ.b. 80%. Klínísk þýðing þessarar milliverkunar við neomycín er ekki þekkt, en hún getur leitt til skertrar virkni regorafenibs. Milliverkanir annarra sýklalyfja á lyfjahvörf hafa ekki verið rannsakaðar.

#### Efni sem binda gallsölt

Líklegt er að regorafenib, M-2 og M-5 fari um lifrar-þarmahringrás (sjá kafla 5.2). Efni sem binda gallsölt, svo sem cholestýramín og cholestagel, geta milliverkað við regorafenib með því að mynda óleysanleg efnasambönd sem geta haft áhrif á frásog (eða endurfrásog) og þannig hugsanlega valdið minnkaðri útsetningu. Klínískt mikilvægi þessara hugsanlegu milliverkana er óþekkt, en þær geta valdið skertri virkni regorafenibs.

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf**

#### Konur á barneignaraldri/Getnaðarvarnir hjá körlum og konum

Upplýsa á konur á barneignaraldri um að regorafenib geti valdið fósturskaða.



Konur á barneignaraldri og karlar þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í allt að 8 vikur eftir að henni lýkur.

#### Meðganga

Engin gögn liggja fyrir um notkun regorafenibs á meðgöngu.

Vegna verkunarháttar lyfsins má búast við að regorafenib valdi fósturskaða ef það er gefið á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eituráhrif á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki á að nota Stivarga á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til og að undangengnu vandlegu mati á ávinningi fyrir móður og áhættu fyrir fóstur.

#### Brjóstagiöf

Ekki er vitað hvort regorafenib eða niðurbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólk.

Hjá rottum skiljast regorafenib og niðurbrotsefni þess út í mjólk. Ekki er hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti. Regorafenib getur verið skaðlegt fyrir vöxt og þroska ungbarna (sjá kafla 5.3). Hætta á brjóstagiöf meðan á meðferð með Stivarga stendur.

#### Frijósemi

Engin gögn liggja fyrir um áhrif Stivarga á frijósemi hjá mönnum. Niðurstöður dýrarannsóknna benda til að regorafenib geti skert frijósemi karl- og kvendýra (sjá kafla 5.3).

### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

Engar rannsóknir hafa verið gerðar á áhrifum Stivarga á hæfni til aksturs eða notkunar véla. Ef sjúklingar finna fyrir einkennum sem hafa áhrif á getu þeirra til að einbeita sér og bregðast við meðan á meðferð með Stivarga stendur, er ráðlagt að þeir aki ekki eða stjórni vélum fyrr en áhrifin eru gengin til baka.

### **4.8 Aukaverkanir**

#### Samantekt öryggisupplýsinga

Heildarupplýsingar um öryggi Stivarga eru byggðar á gögnum frá fleiri en 4.800 meðhöndluðum sjúklingum sem hafa fengið meðferð í klínískum rannsóknum, þ.m.t. gögnum úr III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu var hjá 636 sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, 132 sjúklingum með strómaæxli í meltingarfærum (GIST) og 374 sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein.

Upplýsingar um öryggi regorafenibs úr þessum rannsóknum voru í samræmi við öryggisupplýsingar úr fasa III B rannsókn sem gerð var á 2872 sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum þar sem sjúkdómur hafði ágerst eftir hefðbundnar meðferðir.

**Alvarlegustu** aukaverkanir sem sáust hjá sjúklingum sem fengu Stivarga voru alvarlegar lifrarskemmdir, blæðingar, götun á meltingarvegi og sýkingar.

**Algengustu** aukaverkanir ( $\geq 30\%$ ) sem sáust hjá sjúklingum sem fengu Stivarga voru verkur, handa-fóta húðeinkenni, þróttleysi/þreyta, niðurgangur, minnkuð matarlyst og næring, háþrýstingur og sýking.

#### Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir sem tilkynnt var um í klínískum rannsóknum á sjúklingum sem fengu Stivarga eru sýndar í töflu 3, flokkaðar eftir líffæraflokkum og er mest viðeigandi MedDRA hugtak notað til að lýsa tiltekinni aukaverkun, samheitum hennar og tengdum kvillum.

Aukaverkanir eru flokkaðar eftir tíðni og eru tíðniflokkar eftirfarandi: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ); algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ); sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ); mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ).

Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

**Tafla 3: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu Stivarga í klínískum rannsóknum**

Líffæraflokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýkingar*			
Æxli, góðkynja og illkynja (einnig blöðrur og separ)				Góðkynja staðbundinn vöxtur í húð (kerato-acanthoma) / Flöguþekjukrabba mein í húð
Blóð og eitlar	Blóðflagnafæð Blóðleysi	Hvítfrumnafæð		
Ónæmiskerfi			Ofnæmisviðbrögð	
Innkirtlar		Vanstarfsemi skjaldkirtils		
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst og fæðunám	Lækkað gildi kalíums Lækkað gildi fosfats Lækkað gildi kalsíums Lækkað gildi natríums Lækkað gildi magnesíums Þvagsýrudreyri Vökvaskortur		
Taugakerfi		Höfuðverkur Skjálfti Úttaugakvilli		Afturkræft aftara heilakvillaheilkeni (posterior reversible encephalopathy syndrome)
Hjarta			Vöðvadrep í hjartavöðva Blóðþurrð í hjartavöðva	
Æðar	Blæðing* Háþrýstingur		Lífshættulegur háþrýstingur	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	Raddtruflun			
Meltingarfæri	Niðurgangur Munnbólga Uppköst Ógleði	Bragðtruflanir Munnþurrkur Vélindabakflæði Maga- og garnabólga	Götun í meltingarvegi* Fistill í meltingarvegi Brisbólga	
Lifur og gall	Hækkað gildi gallrauða Hækkað gildi transamínasa		Alvarlegar lifrarskemmdir* #	

Líffæraflokkur (MedDRA)	Mjög algengar	Algengar	Sjaldgæfar	Mjög sjaldgæfar
Húð og undirhúð	Handa-fóta húðeinkenni ** Útbrot	Hárlos Húðþurrkur Húðflagningsbólga (exfoliative rash)	Naglakvilli Regnboga-roðasótt (erythema multiforme)	Stevens-Johnson heilkenni Eitrunardreplós húðþekju (toxic epidermal necrolysis)
Stoðkerfi og stoðvefur		Vöðvakrampar		
Nýru og þvagfæri		Próteinmiga		
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Þróttleysi/þreyta Verkir Hiti Bólga í slímhúð			
Rannsóknaniðurstöður	Þyngdartap	Hækkað gildi amýlása Hækkað gildi lípasa Óeðlilegt INR-gildi (international normalised ratio)		

\* tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik

\*\* handa-fótaheilkenni samkvæmt hugtakalista MedDRA

# samkvæmt DILI-viðmiðum (drug-induced liver injury) alþjóðlega DILI-sérfræðingavinnuhópsins

#### Lýsing valinna aukaverkana

Í flestum tilvikum alvarlegra lifrarskemmda kom röskun á lifrarstarfsemi fram á fyrstu 2 mánuðum meðferðar og einkenndist af skemmdum á lifrarfrumum með hækkun á gildum transamínasa í blóði í >20 sinnum efri mörk eðlilegra gilda og síðan hækkun á gildi gallrauða í blóði. Í klínískum rannsóknum sást meiri tíðni alvarlegra lifrarskemmda sem leiddu til dauða hjá japönskum sjúklingum (~1,5%) sem fengu Stivarga en hjá sjúklingum sem ekki voru af japönskum uppruna (<0,1%).

Í III. stigs rannsóknunum með samanburði við lyfleysu var heildartíðni blæðinga 18,2% hjá sjúklingum sem fengu Stivarga og 9,5% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Flest blæðingatilvik hjá sjúklingum sem fengu Stivarga voru væg eða miðlungi alvarleg (stig 1 og 2: 15,2%), einkum blóðnasir (6,1%). Í sjaldgæfum tilfellum (0,7%) leiddu tilvikin til dauða hjá sjúklingum sem fengu Stivarga og var þá um að ræða blæðingar í heila, öndunarvegi, meltingarvegi eða þvagfærum.

Í III. stigs rannsóknunum með samanburði við lyfleysu voru sýkingar algengari hjá sjúklingum sem fengu Stivarga en sjúklingum sem fengu lyfleysu (öll stig: 31,6% borið saman við 17,2%). Flestar sýkingar hjá sjúklingum sem fengu Stivarga voru vægar eða miðlungi alvarlegar (stig 1 og 2: 23,0%), en meðal þeirra voru þvagfærasýkingar (5,7%), nefkoksbólga (4,0%), sveppasýkingar í slímhúð og almennar sveppasýkingar (3,3%) ásamt lungnabólgu (2,65). Dauðsföll sem tengdust sýkingum voru algengari hjá sjúklingum sem fengu Stivarga (1,0%) en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (0,3%) og tengdust þau einkum sýkingum í öndunarfærum.

Í III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu var heildartíðni handa-fóta heilkennis meiri hjá sjúklingum sem fengu Stivarga en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (öll stig: 51,4% borið saman við 6,5% hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, 66,7% borið saman við 15,2% hjá sjúklingum með strómaæxli í meltingarfærum og 51,6% borið saman við 7,3% hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein). Flest tilvik handa-fóta heilkennis hjá sjúklingum sem fengu Stivarga komu fram við fyrstu meðferðarlotu og voru væg eða miðlungi alvarleg (stig 1 og 2: 34,3% hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, 44,7% hjá sjúklingum með strómaæxli í meltingarfærum og 39,3% hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein). Nýgengi handa-fóta heilkennis af stigi 3 var 17,1% (krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum), 22,0% (strómaæxli í meltingarfærum) og 12,3% (lifrarfrumukrabbamein). Heildartíðni handa-fóta heilkennis

(74,8% hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, 88,2% hjá sjúklingum með strómaæxli í meltingarfærum og 67,1% hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein) var hærri hjá sjúklingum af asískum uppruna sem fengu Stivarga meðferð en hjá sjúklingum af öðrum uppruna. Tíðni 3. stigs handa-fóta heilkennis hjá sjúklingum af asískum uppruna var 20,5% (krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum), 23,5% (strómaæxli í meltingarfærum) og 13,5% (lifrarfrumukrabbamein) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Í III. stigs rannsóknnum með samanburði við lyfleysu var heildartíðni háþrýstings meiri hjá sjúklingum sem fengu Stivarga en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu (29,6% borið saman við 7,5% hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, 60,6% borið saman við 25,8% hjá sjúklingum með strómaæxli í meltingarfærum og 31,0% borið saman við 6,2% hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein). Flest tilfelli háþrýstings hjá sjúklingum sem fengu Stivarga komu fram við fyrstu meðferðarlotu og voru væg eða miðlungi alvarleg (stig 1 og 2: 20,9% hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, 31,8% hjá sjúklingum með strómaæxli í meltingarfærum og 15,8% hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein). Tíðni háþrýstings af stigi 3 var 8,7% (krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum), 28,0% (strómaæxli í meltingarfærum) og 15,2% (lifrarfrumukrabbamein). Tilkynnt var um eitt tilvik háþrýstings af stigi 4 í rannsókninni á strómaæxlum í meltingarfærum.

Í III. stigs rannsóknnum með samanburði við lyfleysu var heildartíðni próteinmigu sem kom fram við meðferð 9,1% hjá sjúklingum sem fengu Stivarga en 1,9% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu. Af þessum tilvikum hefur verið tilkynnt um að 35,6% tilvika hjá sjúklingum sem fengu Stivarga og 54,5% tilvika hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu hafi ekki batnað.

Í öllum klínískum rannsóknnum var oftast tilkynnt um hjartakvilla (af öllum stigum) hjá sjúklingum sem fengu Stivarga og voru 75 ára eða eldri (N=410) samanborið við sjúklinga sem fengu Stivarga og voru yngri en 75 ára (N=4108) (13,7% borið saman við 6,5%).

#### Afbrigðilegar rannsóknaniðurstöður

Afbrigðilegar rannsóknaniðurstöður sem komu fram í III. stigs rannsóknnum með samanburði við lyfleysu eru sýndar í töflu 4 og töflu 4a (sjá einnig kafla 4.4).

**Tafla 4: Afbrigðilegar rannsóknaniðurstöður sem komu fram við meðferð í III. stigs rannsóknum með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum (CORRECT), sjúklingum með strómaæxli í meltingarfærum (GRID) og sjúklingum með lifrarkrabbamein (RESORCE)**

Rannsóknarstofubreyta (% af rannsökuðum sýnum)	Krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum (CORRECT)				Strómaæxli í meltingarfærum (GRID)				Lifrarkrabbamein (RESORCE)			
	Stivarga ásamt bestu stuðnings- meðferð (n= 500)	Lyfleysa ásamt bestu stuðnings- meðferð (n=253)	Stivarga ásamt bestu stuðnings- meðferð (n= 500)	Lyfleysa ásamt bestu stuðnings- meðferð (n=253)	Stivarga ásamt bestu stuðnings- meðferð (n= 132)	Lyfleysa ásamt bestu stuðnings- meðferð (n= 66)	Stivarga ásamt bestu stuðnings- meðferð (n=132)	Lyfleysa ásamt bestu stuðnings- meðferð (n= 66)	Stivarga ásamt bestu stuðnings- meðferð (n= 374)	Lyfleysa ásamt bestu stuðnings- meðferð (n=193)	Stivarga ásamt bestu stuðnings- meðferð (n= 374)	Lyfleysa ásamt bestu stuðnings- meðferð (n=193)
	Stig <sup>a</sup>				Stig <sup>b</sup>				Stig <sup>b</sup>			
	Öll stig %		Stig 3/4 %		Öll stig %		Stig 3/4 %		Öll stig %		Stig 3/4 %	
<b>Blóð og eitlar</b>												
Minnkaður blóðrauði	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
Blóðflagnafæð	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
Daufkyrningafæð	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
Eitilfrumnafæð	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
<b>Efnaskipti og næring</b>												
Blóðkalsíumlækkun	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Blóðkalíumlækkun	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Blóðfosfatlækkun	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
<b>Lifur og gall</b>												
Aukinn gallrauði í blóði	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
Hækkað gildi AST	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
Hækkað gildi ALT	45,2	29,8	5,5	3,2	39,4	39,4	4,6	1,5	70,4	58,6	6,2	4,7
<b>Nýru og þvagfæri</b>												
Próteinmiga	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>												
Hækkað INR*	23,7	16,6	4,2	1,6	9,3	12,5	1,6	4,7	44,4	35,4	0,7	2,1
Hækkað gildi lípasa	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Hækkað gildi amýlasa	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

<sup>a</sup> Almenn viðmið fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), útgáfa 3.0

<sup>b</sup> Almenn viðmið fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), útgáfa 4.0

\* International normalized ratio (viðmiðunargildi fyrir blóðþynningu)

Hæri tíðni hækkaðra gilda á lifrarprófum sást hjá sjúklingum sem fengu Stivarga í asísku III. stigs rannsókninni á krabbameini í ristli eða endaparmi (CONCUR), þar sem aðallega tóku þátt sjúklingar frá Austur-Asíu (> 90%) en í III. stigs rannsókninni á krabbameini í ristli eða endaparmi sem gerð var um allan heim (CORRECT), þar sem meirihluti sjúklinga sem tóku þátt (~80%) voru af hvítum kynþætti.

**Tafla 4a: Afbrigðilegar niðurstöður lifrarprófa sem komu fram við meðferð hjá sjúklingum af asískum uppruna með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum í III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (CONCUR)**

Rannsóknaniðurstöður (í % rannsakaðra sýna)	Stivarga ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=136)			Lyfleysa ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=68)		
	Öll stig*	Stig 3*	Stig 4*	Öll stig*	Stig 3*	Stig 4*
Hækkað gildi gallrauða	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Hækkað gildi AST	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Hækkað gildi ALT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

\* Almenn viðmið fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE), útgáfa 4.0

Í III. stigs rannsóknunum með samanburði við lyfleysu sýndu mælingar að gildi skjaldkirtilsvaka (thyroid-stimulating hormone, TSH) hækkuðu yfir efri mörk eðlilegra gilda eftir upphaf rannsókna hjá 34,6% sjúklinga sem fengu Stivarga og 17,2% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tilkynt var um hækkun gilda TSH í >4 sinnum efri mörk eðlilegra gilda eftir upphaf rannsókna hjá 6,5% sjúklinga sem fengu Stivarga og 1,3% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tilkynt var um þéttni frís þrijoðthýroníns (FT3) undir lægri mörkum eðlilegra gilda eftir upphaf rannsókna hjá 29,2% sjúklinga sem fengu Stivarga og 20,4% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Tilkynt var um þéttni frís thyroxíns (FT4) undir lægri mörkum eðlilegra gilda eftir upphaf rannsókna hjá 8,1% sjúklinga sem fengu Stivarga og 5,6% sjúklinga sem fengu lyfleysu. Í heildina fengu um það bil 4,6% sjúklinga sem fengu meðferð með Stivarga vanstarfsemi í skjaldkirtli sem þarfnaðist hormónauppbótarmeðferðar.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

## 4.9 Ofskömmun

Stærsti skammtur af Stivarga sem rannsakaður hefur verið í klínískum rannsóknum er 220 mg á dag. Algengustu aukaverkanir við þann skammt voru aukaverkanir á húð, raddtruflun, niðurgangur, bólga í slímhúð, munnþurrkur, minnkuð matarlyst, háþrýstingur og þreyta.

Ekkert móteitur er til við ofskömmun Stivarga. Ef grunur leikur á um ofskömmun á að hætta notkun Stivarga tafarlaust, veita bestu stuðningsmeðferð og læknishjálpmál sem völ er á og fylgjast vel með sjúklingnum þar til klínísk einkenni eru orðin stöðug.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, próteínkinasahemlar, ATC-flokkur: L01XE21.

## Verkunarháttur og lyfhrif

Regorafenib er æxlishefjandi lyf til inntöku, sem er öflugur hemill fyrir ýmsa próteínkínasa, þ.m.t. kínasa sem taka þátt í nýmyndun æða í æxlum (VEGFR1, -2, -3, TIE2), myndun krabbameins (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF<sup>V600E</sup>), meinvörpum (VEGFR3, PDGFR, FGFR) og ónæmi gegn krabbameini (CSF1R). Einkum hamlar regorafenib stökkbreyttu KIT, sem er mikilvægt krabbameinsmyndandi drifefni í strómaæxlum í meltingarfærum, og blokkar þar með fjölgun krabbameinsfrumna. Í forklínískum rannsóknum hefur regorafenib sýnt öflugna virkni gegn æxlum í margvíslegum æxlisgerðum, þ.m.t. æxlum í ristli og endaparmi, strómaæxlum í meltingarfærum og lifrarfrumukrabbameini, en þar byggir virknin á hömlun á nýmyndun æða og hömlun á frumfjölgun. Að auki dró regorafenib úr fjölda æxlistengdra áfrumna og hefur sýnt virkni gegn meinvörpum *in vivo*. Helstu niðurbrotsefni lyfsins hjá mönnum (M-2 og M-5) sýndu svipaða virkni og regorafenib *in vitro* og *in vivo*.

## Klínísk verkun og öryggi

### *Krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum*

Lagt hefur verið mat á klíniska verkun og öryggi Stivarga í fjölþjóðlegri, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (CORRECT) hjá sjúklingum með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, þar sem sjúkdómur hafði versnað eftir að venjubundin meðferð hafði brugðist.

Aðalmælibreyta fyrir virkni var heildarlifun. Viðbótarmælibreytur voru lifun án framvindu sjúkdóms, hlutlægt svörunarhlutfall æxla og tíðni sjúkdómshömlunar (disease control rate (DCR).)

Alls var 760 sjúklingum slembiraðað í hlutföllunum 2:1 í hópa sem fengu annars vegar 160 mg af regorafenib (4 töflur af Stivarga, sem hver innihélt 40 mg af regorafenib) til inntöku einu sinni á dag (N=505) ásamt bestu stuðningsmeðferð og hins vegar lyfleysu (N=255) ásamt bestu stuðningsmeðferð í 3 vikur og síðan 1 viku án meðferðar. Meðaldagskammtur af regorafenib sem var tekinn var 147 mg.

Sjúklingar héldu meðferð áfram þar til vart varð við framvindu sjúkdómsins eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Fyrir fram ákveðin áfangagreining á virkni var gerð á gögnunum eftir 432 dauðsföll. Rannsóknin var afblinduð þegar þessi áfangagreining sýndi að heildarlifun var komin yfir fyrir fram skilgreind virknimörk.

Meðal 760 sjúklinga sem var slembiraðað var meðalaldur 61 ár, 61% voru karlkyns, 78% voru af hvítum kynstofni (Caucasian) og allir sjúklingar voru með ECOG færnistuðul 0 eða 1 við upphaf rannsóknar. Meðan á meðferð með Stivarga stóð var tilkynnt um færnistuðul  $\geq 2$  hjá 11,4% sjúklinga. Miðgildi meðferðarlengdar og daglegra skammta, ásamt tíðni skammtabreytinga og skammtaminnkunar var svipað og sást hjá sjúklingum með færnistuðul  $\geq 2$  sem fengu lyfleysu (8,3%). Meirihluti sjúklinga með færnistuðul  $\geq 2$  hættu meðferð vegna versnandi sjúkdóms. Helsta staðsetning sjúkdómsins var í ristli (65%), endaparmi (29%) eða á báðum stöðum (6%). KRAS stökkbreyting var greind hjá 57% sjúklinga við inntöku þeirra í rannsóknina.

Flestir sjúklinganna (52%) höfðu fengið 3 eða færri fyrri meðferðir við sjúkdómi með meinvörpum. Meðal þeirra var krabbameinslyfjameðferð sem byggðist á flúorópýrimidíni, meðferð sem byggðist á hömlun VEGF eða meðferð sem byggðist á hömlun EGFR, ef tjáð var eðlileg gerð (wild type) af KRAS-geninu.

Viðbót Stivarga við bestu stuðningsmeðferð leiddi til marktækt lengri lifunar en meðferð með lyfleysu ásamt bestu stuðningsmeðferð og var p-gildið 0,005178 með lagskiptu log-rank prófi, áhættuhlutfallið 0,774 [95% öryggismörk 0,636; 0,942] og miðgildi heildarlifunar var 6,4 mánuðir, borið saman við 5,0 mánuði (sjá töflu 5 og mynd 1). Lifun án framvindu sjúkdóms var marktækt lengri hjá sjúklingum sem fengu Stivarga ásamt bestu stuðningsmeðferð (áhættuhlutfall: 0,494;  $p < 0,000001$ , sjá töflu 5). Svörunarhlutfall (alger svörun eða hlutasvörun) var 1% hjá sjúklingum sem fengu Stivarga og 0,4% hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ( $p = 0,188432$ , einhliða). Tíðni sjúkdómshömlunar (alger svörun, hlutasvörun eða stöðugur sjúkdómur) var marktækt hærri hjá sjúklingum sem fengu Stivarga (41,0% borið saman við 14,9%,  $p < 0,000001$ , einhliða).

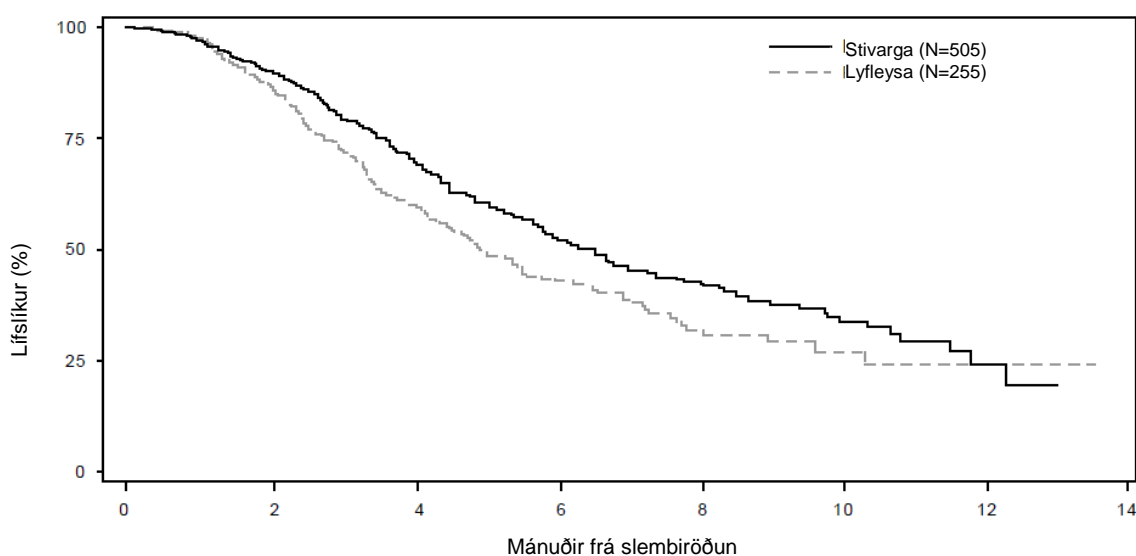
**Tafla 5: Niðurstöður varðandi virkni úr CORRECT-rannsókninni**

Virknibreyta	Áhættuhlutfall* (95% öryggismörk)	P-gildi (einhlíða)	Miðgildi (95% öryggismörk)	
			Stivarga ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=505)	Lyfleysa ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=255)
Heildarlifun	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 mánuðir (5,9; 7,3)	5,0 mánuðir (4,4; 5,8)
Lifun án framvindu sjúkdóms**	0,494 (0,419; 0,582)	<0,000001	1,9 mánuðir (1,9, 2,1)	1,7 mánuðir (1,7; 1,7)

\* áhættuhlutfall <1 sýnir að Stivarga sé betra

\*\* byggt á mati rannsakenda á svörum æxla

**Mynd 1: Kaplan-Meier ferlar yfir heildarlifun**



Sjúklingar í áhættu	452	352	187	93	33	7
Stivarga	221	150	75	32	9	3
Lyfleysa						

Greining heildarlifunar og lifunar án framvindu sjúkdóms hjá undirhópum eftir aldri (<65; ≥65), kyni, ECOG færnistuðli, upphafsstað sjúkdóms, tímalengd frá fyrstu greiningu meinvarpa, fyrri krabbameinsmeðferð, fyrri meðferð við sjúkdómi með meinvörpum og KRAS stökkbreytingum sýndi að meðferðaráhrif voru betri af meðferð með regorafenib en af meðferð með lyfleysu.

Greining á undirhópum eftir KRAS-stökkbreytingum sýndi meðferðaráhrif á heildarlifun regorafenib í hag umfram lyfleysu hjá sjúklingum með eðlileg (wild-type) KRAS-gen en hjá sjúklingum með stökkbreytingar í KRAS-geni voru áhrifin minni; meðferðaráhrif á lifun án framvindu sjúkdóms, regorafenib í hag, voru óháð KRAS-stökkbreytingum. Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) fyrir heildarlifun var 0,653 (0,476 til 0,895) hjá sjúklingum með eðlileg KRAS-gen og 0,867 (0,670 til 1,123) hjá sjúklingum með stökkbreytingar í KRAS-geni, engar vísbendingar voru um breytileika í meðferðaráhrifum (próf á milliverkunum var ekki marktækt). Áhættuhlutfall (95% öryggismörk) fyrir lifun án framvindu sjúkdóms var 0,475 (0,362 til 0,623) hjá sjúklingum með eðlileg KRAS-gen og 0,525 (0,425 til 0,649) hjá sjúklingum með stökkbreytingar í KRAS-geni.

Í annarri alþjóðlegri, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (CONCUR) var lagt mat á verkun og öryggi Stivarga hjá 204 sjúklingum af asískum uppruna (>90% frá Austur-Asíu) með krabbamein í ristli eða endaparmi með meinvörpum, sem áður höfðu fengið meðferð og þar sem sjúkdómur hafði versnað eftir að meðferð með krabbameinslyfjum sem byggðu á flúorópýrimidíni hefði brugðist. Aðeins 59,5% sjúklinga sem teknir voru inn í CONCUR-rannsóknina höfðu einnig áður fengið lyf sem beindust að VEGF eða EGFR. Aðalmælibreytan fyrir



verkun var heildarlifun. Viðbót Stivarga við bestu stuðningsmeðferð leiddi til marktækt lengri lifunar en viðbót lyfleysu við bestu stuðningsmeðferð og var áhættuhlutfallið 0,550 ( $p = 0,000159$  með lagskiptu log rank prófi) og var miðgildi heildarlifunar 8,8 mánuðir borið saman við 6,3 mánuði [95% öryggismörk 0,395; 0,765]. Lifun án versnunar sjúkdóms var einnig marktækt lengri hjá sjúklingum sem fengu Stivarga ásamt bestu stuðningsmeðferð (áhættuhlutfall: 0,311,  $p < 0,000001$ ), miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms var 3,2 mánuðir hjá þeim sem fengu Stivarga en 1,7 mánuðir hjá þeim sem fengu lyfleysu. Öryggissnið fyrir Stivarga ásamt bestu stuðningsmeðferð í CONCUR-rannsókninni var í samræmi við öryggissnið sem sást í CORRECT-rannsókninni.

### *Strómaæxli í meltingarfærum (GIST)*

Klínísk verkun og öryggi Stivarga voru metin í fjölpjódlegri, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri III. stigs rannókn með samanburði við lyfleysu hjá sjúklingum með strómaæxli í meltingarfærum sem áður höfðu fengið 2 týrósinkínasahemla (imatinib og sunitinib) (GRID rannsóknin).

Greining á megin endapunkti lifunar án framvindu sjúkdóms var framkvæmd eftir 144 tilvik lifunar án framvindu sjúkdóms (miðlægt blindað mat). Aukalegir endapunktur, svo sem tími fram að framvindu sjúkdóms og heildarlifun (bráðbirgðagreining) voru einnig metnir.

Alls var 199 sjúklingum með strómaæxli í meltingarfærum slembiraðað sem nam 2:1 til að fá annaðhvort 160 mg regorafenib ásamt bestu stuðningsmeðferð (besta stuðningsmeðferð; N=133) til inntöku einu sinni á dag eða lyfleysu ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=66) í 3 vikur og síðan 1 viku hlé frá meðferð. Meðal dagsskammtur af regorafenibi var 140 mg.

Sjúklingar héldu meðferð áfram þar til sjúkdómur ágerðist eða þar til eiturverkanir urðu óviðunandi. Sjúklingum sem fengu lyfleysu og sjúkdómur ágerðist var boðið að fá regorafenib í opinni rannsókn (víxln). Sjúklingum sem fengu regorafenib og sjúkdómur ágerðist og talið var að hefðu klínískan ávinning af meðferð með regorafenibi að áliti rannsakanda, var boðið að halda áfram að fá regorafenib í opinni rannsókn.

Hjá þessum 199 slembiröðuðu sjúklingum var meðalaldurinn 58 ár, 64% voru karlkyns, 68% voru hvítir og allir sjúklingar höfðu ECOG færnistöðu við grunngildi sem nam 0 eða 1. Heildarmiðgildi tíma frá síðustu framvindu eða endurkomu fram að slembiröðun var 6 vikur.

Regorafenib og besta stuðningsmeðferð veittu mun lengri lifun án framvindu sjúkdóms en lyfleysa ásamt bestu stuðningsmeðferð, en áhættuhlutfallið var 0,268 [95% öryggismörk 0,185; 0,388] og miðgildi lifunar án framvindu sjúkdóms var 4,8 mánuðir samanborið við 0,9 mánuði ( $p < 0,000001$ ). Hlutfallsleg hætta á framvindu sjúkdóms eða dauða minnkaði um u.þ.b. 73,2% hjá sjúklingum sem fengu regorafenib samanborið við sjúklinga sem fengu lyfleysu (sjá töflu 6, mynd 2). Þessi aukna lifun án framvindu sjúkdóms var undantekningalaus, óháð aldri, kyni, landsvæði, fyrri meðferð og ECOG færnistöðu.

Tími þar til sjúkdómur ágerðist var mun lengri hjá sjúklingum sem fengu regorafenib ásamt bestu stuðningsmeðferð en hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu ásamt bestu stuðningsmeðferð, en áhættuhlutfallið var 0,248 [95% öryggismörk 0,170; 0,364], og miðgildi tíma fram að framvindu sjúkdóms var 5,4 mánuðir samanborið við 0,9 mánuði ( $p < 0,000001$ ) (sjá töflu 6).

Áhættuhlutfall greiningar á heildarlifun var 0,772 (95% öryggismörk, 0,423, 1,408;  $p = 0,199$ ; miðgildi heildarlifunar var náð í hvorugum armi); 85% sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað í lyfleysuarminn fengu meðferð með regorafenibi þegar sjúkdómur ágerðist (sjá töflu 6, mynd 3).

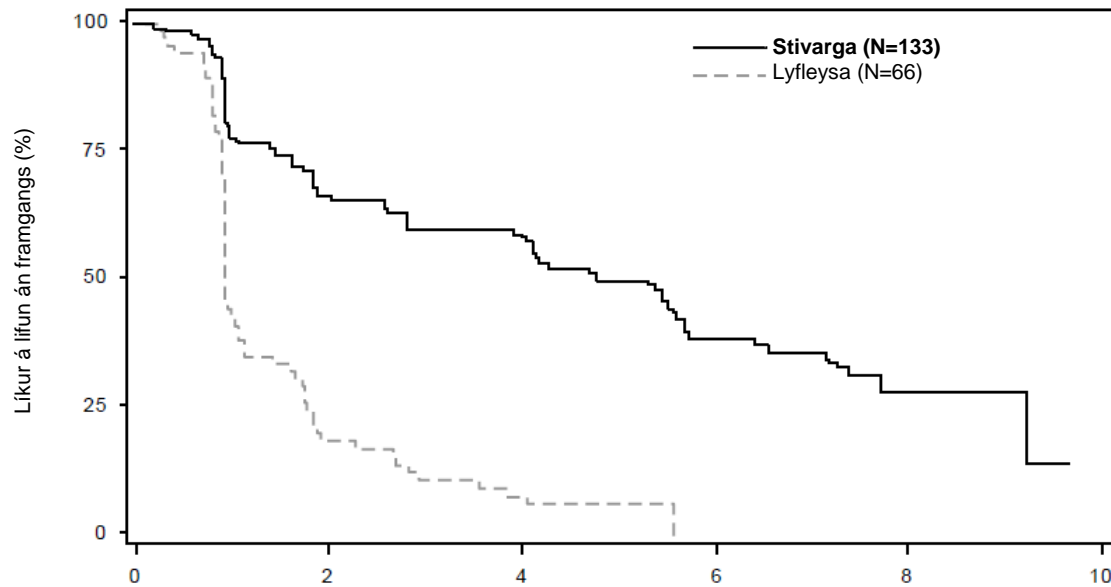
**Tafla 6: Niðurstöður varðandi virkni úr GRID-rannsókninni**

Virknibreyta	Áhættuhlutfall* (95% öryggismörk)	P-gildi (einhliða)	Miðgildi (95% öryggismörk)	
			Stivarga ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=133)	Lyfleysa ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=66)
Lifun án framvindu sjúkdóms	0,268 (0,185; 0,388)	<0,000001	4,8 mánuðir (4,0; 5,7)	0,9 mánuðir (0,9; 1,1)
Tími fram að framvindu sjúkdóms	0,248 (0,170; 0,364)	<0,000001	5,4 mánuðir (4,1; 5,7)	0,9 mánuðir (0,9; 1,1)
Heildarlifun	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NE**	NE**

\* áhættuhlutfall <1 sýnir að Stivarga sé betra

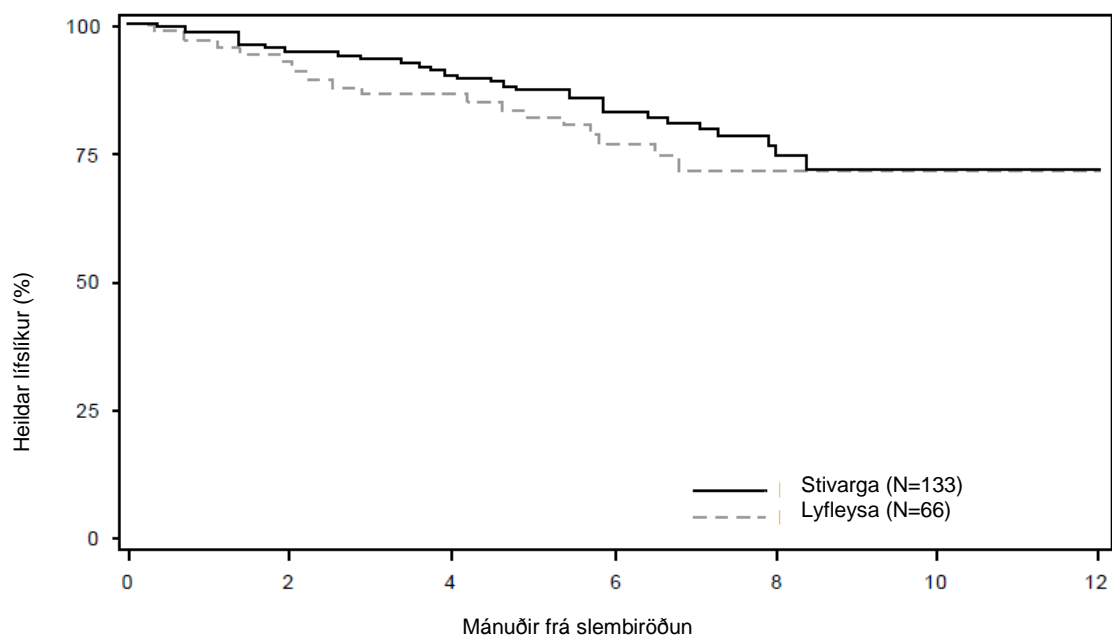
\*\* NE: náðist ekki

**Mynd 2: Kaplan-Meier ferlar yfir lifun án framvindu sjúkdóms**



Sjúklingar í áhættu	Mánuðir frá slembiröðun			
Stivarga	82	72	27	9
Lyfleysa	12	5	0	0

**Mynd 3: Kaplan-Meier ferlar yfir heildarlifun**



Sjúklingar í áhættu						
Stivarga	126	119	94	39	10	1
Lyfleysa	61	57	41	16	3	1

Að auki fengu 56 sjúklingar í hópnum sem fékk lyfleysu ásamt bestu stuðningsmeðferð Stivarga í opinni rannsókn eftir víxlun í kjölfar framvindu sjúkdóms og alls 41 sjúklingur í hópnum sem fékk Stivarga regorafenib ásamt bestu stuðningsmeðferð fékk áframhaldandi meðferð með Stivarga eftir framvindu sjúkdóms. Miðgildi aukalegra gilda lifunar án framvindu sjúkdóms (mæling samkvæmt mati rannsakanda) voru 5,0 og 4,5 mánuðir, í þessari röð.

#### Lifrarfrumukrabbamein

Klínísk verkun og öryggi Stivarga voru metin í fjölpjódlegri, fjölsetra, slembiraðaðri, tvíblindri III. stigs rannsókn með samanburði við lyfleysu (RESORCE) hjá sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein sem áður höfðu fengið meðferð með sorafenibi.

Aðalmælibreyta fyrir verkun var heildarlifun. Viðbótarmælibreytur voru lifun án versunar sjúkdóms, tími fram að framvindu sjúkdóms, hlutlægt svörunarhlutfall æxla (Objective Tumour Response Rate) og tíðni sjúkdómshömlunar (Disease Control Rate).

Alls var 573 sjúklingum með lifrarfrumukrabbamein slembiraðað í hlutföllunum 2:1 til að fá annaðhvort 160 mg af regorafenibi til inntöku einu sinni á dag (n=379) ásamt bestu stuðningsmeðferð eða lyfleysu (n=194) ásamt bestu stuðningsmeðferð í 3 vikur, fylgt eftir með 1 viku án meðferðar í hverri meðferðarlotu. Meðaldagskammtur af regorafenibi sem sjúklingar tóku var 144 mg. Sjúklingar voru gjaldgengir til þátttöku í rannsókninni ef sjúkdómur þeirra hafði versnað samkvæmt röntgenmyndum meðan á meðferð með sorafenibi stóð og lifrarstarfsemi þeirra var í Child-Pugh flokki A. Sjúklingar sem hættu meðferð með sorafenibi fyrir fullt og allt vegna eituráhrifa sem tengdust sorafenibi eða þöldu minna en 400 mg af sorafenibi einu sinni á dag áður en þeir hættu meðferð voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Sjúklingum var slembiraðað innan 10 vikna eftir að þeir fengu síðasta skammt af sorafenibi. Sjúklingar héldu áfram meðferð með Stivarga þar til sjúkdómurinn versnaði samkvæmt klínískum einkennum eða röntgenmyndum eða óásættanleg eituráhrif komu fram. Sjúklingar gátu þó haldið meðferð með Stivarga áfram eftir að sjúkdómurinn versnaði ef rannsakandi ákvað það.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseiginleikar við upphaf meðferðar voru sambærilegir í hópnum sem fékk Stivarga og hópnum sem fékk lyfleysu, eins og sýnt er hér fyrir neðan fyrir alla 573 sjúklingana sem var slembiraðað:

- Miðgildi aldurs: 63 ár
- Karlkyns: 88%
- Hvítur kynstofn: 36%, asískur kynstofn: 41%
- ECOG færnistuðull 0: 66% og ECOG færnistuðull 1: 34%
- Child-Pugh flokkur A: 98%, Child-Pugh flokkur B: 2%
- Saga um lifrabólgu B (38%), lifrabólgu C (21%) eða fitulifrabólgu sem ekki var af völdum áfengissýki (Non-Alcoholic Steato Hepatitis, NASH, 7%)
- Hlutfall sem hvorki var með stórsæja æðaíferð (macroscopic vascular invasion) né dreifingu æxla út fyrir lifur: 19%
- BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer) stig B: 13%; BCLC stig C: 87%
- Staðbundin meðferð með æðastíflun eða lyfjagegnflæði (loco-regional transarterial embolisation or chemoinfusion): 61%
- Geislameðferð fyrir meðferð með regorafenibi: 15%
- Miðgildi lengdar meðferðar með sorafenibi: 7.8 mánuðir

Viðbót Stivarga við bestu stuðningsmeðferð leiddi til tölfraðilega marktækrar lengingar heildarlifunar umfram viðbót lyfleysu við bestu stuðningsmeðferð og var áhættuhlutfallið 0,624 [95% öryggismörk 0,498; 0,782],  $p=0,000017$  samkvæmt lagskiptu log-rank prófi og var miðgildi heildarlifunar annars vegar 10,6 mánuðir og hins vegar 7,8 mánuðir (sjá töflu 7 og mynd 4).

**Tafla 7: Niðurstöður varðandi verkun í RESORCE-rannsókninni**

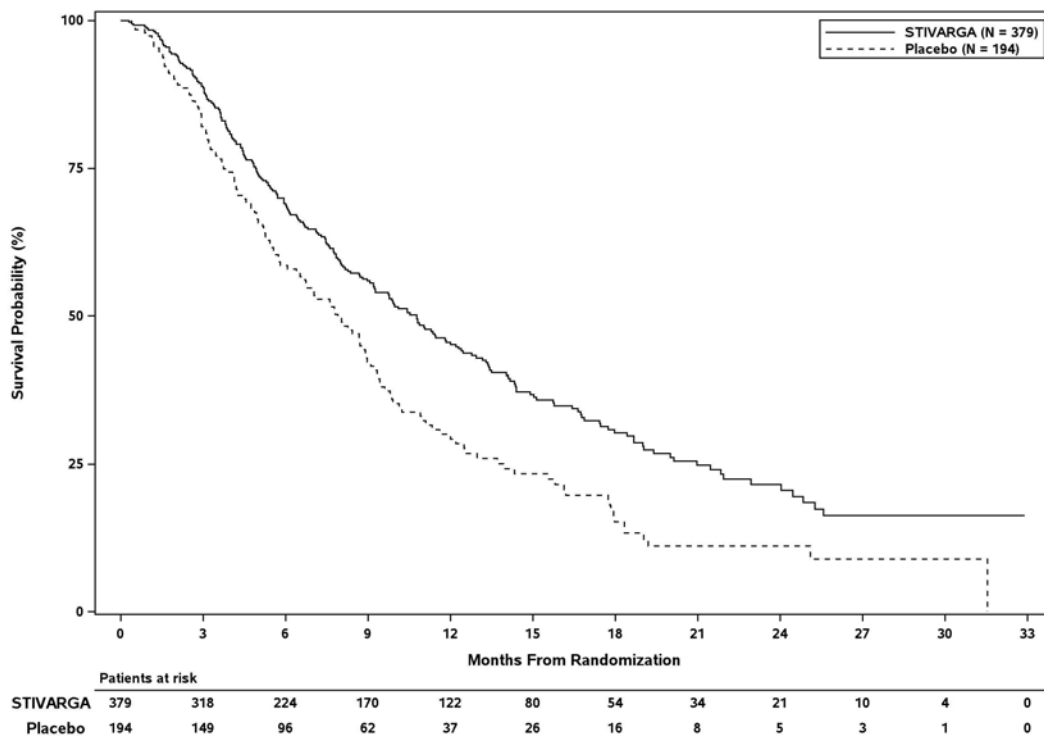
Mælibreyta fyrir verkun	Áhættuhlutfall* (95% öryggismörk)	P-gildi (einhliða)	Miðgildi (95% öryggismörk)	
			Stivarga ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=379)	Lyfleysa ásamt bestu stuðningsmeðferð (N=194)
Heildarlifun	0,624 (0,498;0,782)	0,000017	10,6 mánuðir (9,1; 12,1)	7,8 mánuðir (6,3; 8,8)
Lifun án framvindu sjúkdóms **	0,453 (0,369; 0,555)	<0,000001	3,1 mánuðir (2,8; 4,2)	1,5 mánuðir (1,4; 1,6)
Tími fram að framvindu sjúkdóms **	0,439 (0,355;0,542)	<0,000001	3,2 mánuðir (2,9; 4,2)	1,5 mánuðir (1,4; 1,6)
			Hlutfall	
Hlutfægt svörunarhlutfall ***#	NA	0,003650	11%	4%
Tíðni sjúkdómshömlunar***#	NA	<0,000001	65%	36%

\* Áhættuhlutfall < 1 er Stivarga í hag

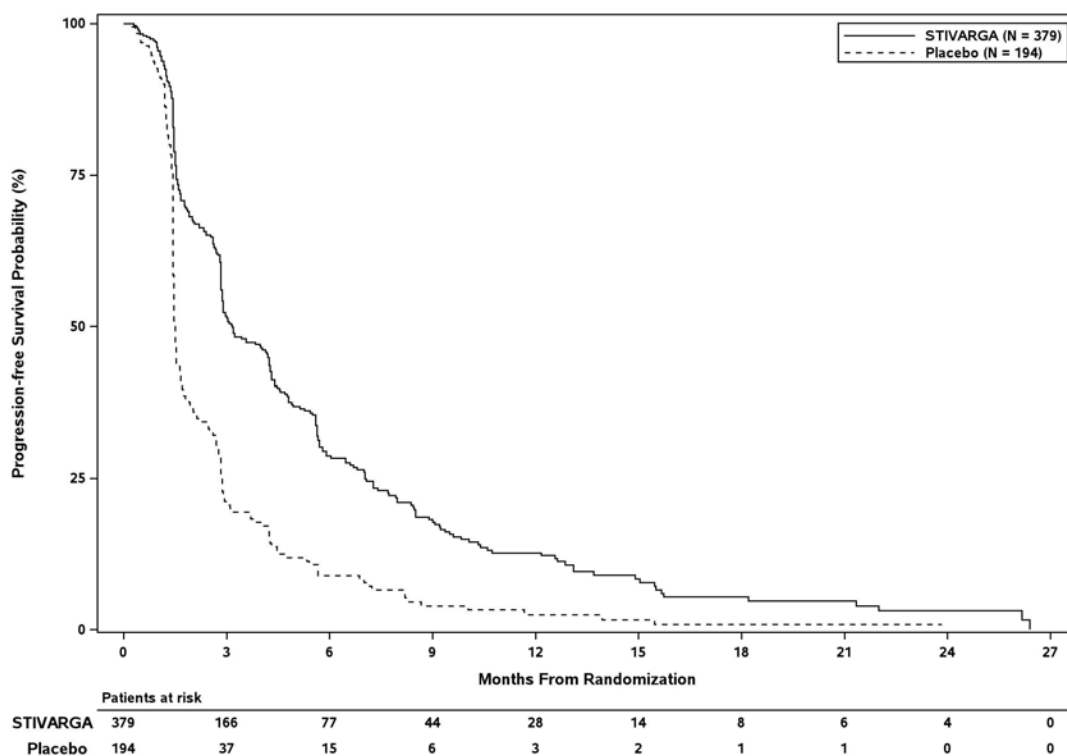
\*\* byggt á mati rannsakenda á æxlissvörun samkvæmt breyttum RECIST-viðmiðum (mRECIST)

# Svörunarhlutfall (alger svörun eða hlutasvörun), Tíðni sjúkdómshömlunar (alger svörun, hlutasvörun eða sjúkdómur stöðugur í 6 vikur)

**Mynd 4: Kaplan-Meier ferlar yfir heildarlifun**



**Mynd 5: Kaplan-Meier ferlar yfir lifun án framvindu sjúkdóms (samkvæmt mRECIST)**



## Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Stivarga hjá öllum undirhópum barna við meðferð kirtilkrabbameins í ristli og endaparmi (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á Stivarga hjá einum eða fleiri undirhópum barna við föstum illkynja æxlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum á Stivarga hjá öllum undirhópum barna við meðferð lifrfarfrumukrabbameins (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásög

Regorafenib nær mestu þéttni í plasma, sem er að meðaltali u.þ.b. 2,5 mg/l, u.þ.b. 3 to 4 klukkustundum eftir stakan 160 mg skammt til inntöku, gefinn sem 4 töflur sem hver inniheldur 40 mg. Hlutfallslegt aðgengi taflnanna miðað við mixtúru var að meðaltali 69% eftir stakan 60 mg skammt og 83% eftir stakan 100 mg skammt.

Þéttni regorafenib og helstu lyfjafræðilega virkra niðurbrotsefna þess (M-2 og M-5) var mest ef lyfið var gefið eftir léttan morgunverð (sem innihélt litla fitu), borið saman við morgunverð sem innihélt mikla fitu eða á fastandi maga. Útsetning fyrir regorafenib var aukin um 48% eftir morgunverð sem innihélt mikla fitu og 36% eftir morgunverð sem innihélt litla fitu, borið saman við á fastandi maga. Útsetning fyrir niðurbrotsefnunum M-2 (N-oxíð) og M-5 (N-oxíð og N-desmetýl) er meiri ef regorafenib er gefið með morgunverði sem inniheldur litla fitu, borið saman við á fastandi maga, og minni ef lyfið er gefið með máltíð sem inniheldur mikla fitu, borið saman við á fastandi maga.

### Dreifing

Línurit af þéttni regorafenibs og helstu niðurbrotsefna þess í blóðrás yfir tíma sýndi nokkra toppa á 24 klukkustunda skömmtunartímabilinu og eru þeir raktir til lifrar-þarmahringrásar (enterohepatic circulation). *In vitro* binding regorafenibs við plasmaprótein úr mönnum er mikil (99,5%). *In vitro* próteinbinding M-2 (99,8%) og M-5 (99,95%) er meiri en próteinbinding regorafenibs. Niðurbrotsefnin M-2 og M-5 eru væg hvarfefni fyrir P-gp. Niðurbrotsefnið M-5 er vægt hvarfefni fyrir BCRP.

### Umbrot

Regorafenib er einkum umbrotið í lifur með oxunarferlum sem hvataðir eru af CYP3A4 og með glúkúróníderingu sem hvötuð er af UGT1A9. Tvö meiriháttar og sex minniháttar niðurbrotsefni regorafenibs hafa verið greind í plasma. Helstu niðurbrotsefni regorafenibs í plasma hjá mönnum eru M-2 (N-oxíð) og M-5 (N-oxíð og N-desmetýl), sem eru lyfjafræðilega virk og hafa svipaða þéttni og regorafenib við stöðugt ástand. M-2 er umbrotið frekar við oxun af völdum CYP3A4 og glúkúróníderingu af völdum UGT1A9.

Hugsanlegt er að niðurbrotsefni séu afoxuð eða vatnsrofin af örverum í meltingarvegi, þannig að ósamtengt virkt efni og niðurbrotsefni þess gætu verið frásoguð á ný (lifrar-þarmahringrás).

### Brotthvarf

Meðalhelmingunartími regorafenibs og niðurbrotsefnisins M-2 í plasma eftir inntöku var á bilinu 20 til 30 klukkustundir í mismunandi rannsóknum. Meðalhelmingunartími niðurbrotsefnisins M-5 var u.þ.b. 60 klukkustundir (á bilinu 40 til 100 klukkustundir).

U.þ.b. 90% af geislavirkum skammti endurheimtist innan 12 daga eftir gjöf og kom u.þ.b. 71% fram í hægðum (47% sem upprunalegt lyf, 24% sem niðurbrotsefni) og u.þ.b. 19% af skammtinum voru skilin út í þvagi sem glúkúróníð. Útskilnaður glúkúróníða í þvagi minnkaði í undir 10% við jafnvægi. Upprunalegt lyf sem kom fram í hægðum gæti átt uppruna sinn í niðurbroti glúkúróníða í þörmum eða afoxunar niðurbrotsefnisins M-2 (N-oxíð), auk þess að vera regorafenib sem ekki hafði frásogast. M-5 getur afoxast í M-4 af völdum örveruflóru í meltingarvegi og gert þannig mögulegt endurfrásög M-4 (þarma-lifrar hringrás). Eftir breytingu í M-4 er M-5 loks skilið út sem M-6 (karboxýlsýra) í hægðum.

### Línulegt/ólínulegt samband

Almenn útsetning fyrir regorafenib við stöðugt ástand eykst skammtaháð allt að 60 mg, en minna en hlutfallslega við stærri skammta en 60 mg. Uppsöfnun regorafenibs við stöðugt ástand leiðir til u.þ.b. tvöfaldrar aukningar á plasmabéttni, sem er í samræmi við helmingunartíma og skömmtunartíðni. Við stöðugt ástand nær regorafenib hámarksbéttni í plasma, sem er að meðaltali u.þ.b. 3,9 mg/l (8,1 míkromólar) eftir inntöku 160 mg skammts af regorafenib og hlutfallið milli hæstu og lægstu béttni í plasma er minna en 2.

Bæði niðurbrotsefnin, M-2 og M-5 safnast upp með ólínulegum hætti, sem getur stafað af þarma-lifrar hringrás eða metnun UGT1A9 ferilsins. Þó béttni M-2 og M-5 í plasma eftir stakan skammt af regorafenib sé miklu lægri en upprunalega efnisins er béttni M-2 og M-5 í plasma svipuð og béttni regorafenibs við jafnvægi.

### Skert lifrarstarfsemi

Útsetning fyrir regorafenib og niðurbrotsefnin M-2 og M-5 er svipuð hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) og sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi.

Takmörkuð gögn frá sjúklingum með miðlungi skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B) benda til svipaðrar útsetningar og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi eftir inntöku staks 100 mg skammts af regorafenib. Engin gögn liggja fyrir um sjúklinga með alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh C). Regorafenib er aðallega skilið út um lifur og útsetning gæti verið aukin hjá þessum sjúklingahópi.

### Skert nýrnastarfsemi

Tiltæk klínísk gögn og lífeðlisfræðileg lyfjahvarfalíkön benda til þess að útsetning fyrir regorafenib og niðurbrotsefnin M-2 og M-5 við stöðugt ástand sé svipuð hjá sjúklingum með vægt eða miðlungi alvarlega skerta nýrnastarfsemi og sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi er útsetning fyrir regorafenib svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, en útsetning fyrir M-2 og M-5 var u.þ.b. 30% minni við jafnvægi en hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi, sem ekki er talið skipta máli klínískt.

Lyfjahlvörð regorafenibs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi. Lífeðlisfræðileg lyfjahvarfalíkön benda þó ekki til neinna breytinga á útsetningu sem skipta máli hjá þessum sjúklingum.

### Aldraðir

Aldur hafði ekki áhrif á lyfjahlvörð regorafenibs á því aldursbili sem rannsakað var (29 – 85 ára).

### Kyn

Kyn hefur ekki áhrif á lyfjahlvörð regorafenibs.

### Kynþáttur

Útsetning fyrir regorafenib hjá mismunandi asískum þjóðfélagshópum (kínverskum, japönskum, kóreönskum) var á sama bili og sást hjá sjúklingum af hvítum kynstofni (Caucasians).

### Raflífeðlisfræði hjartans/lenging QT-bils

Engin áhrif til lengingar QTc sást eftir gjöf 160 mg af regorafenib við stöðugt ástand í sérstakri rannsókn á QT hjá karlkyns og kvenkyns krabbameinssjúklingum.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

### Almenn eituráhrif

Eftir endurtekna skömmtun hjá músum, rottum og hundum sást aukaverkanir á ýmis líffæri, einkum nýru, lifur, meltingarveg, skjaldkirtil, eitilfrumu- og blóðmyndunarkerfi, innkirtla, æxlunarfæri og húð. Lítillega aukin tíðni þykkunar á hjartalokum milli gátta og slegla (atrioventricular valves) í hjartanu sást í 26 vikna langri rannsókn á eituráhrifum endurtekinna skammta hjá rottum. Þetta getur stafað af hröðun aldurstengdra lífeðlisfræðilegra ferla. Þessar aukaverkanir komu fram við almenna útsetningu sem var á sama bili eða lægri en útsetning sem búast má við hjá mönnum (byggt á samanburði AUC). Breytingar á tönnum og beinum og aukaverkanir á æxlunarfæri voru meira áberandi hjá ungum dýrum í vexti og hjá ungum rottum og getur það bent til hugsanlegrar hættu fyrir börn og unglinga.

### Eituráhrif á æxlun og þroska

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á áhrifum lyfsins á frjósemi. Á grundvelli útlitsbreytinga á eistum, eggjastokkum og legi, sem sést hafa eftir endurtekna skammta hjá rottum og hundum við útsetningu minni en búast má við hjá mönnum (byggt á samanburði AUC), þarf þó að hafa í huga hugsanleg neikvæð áhrif regorafenib á æxlun hjá karl- og kvendýrum. Breytingarnar sem sáust voru aðeins afturkræfar að hluta til.

Áhrif af regorafenib á þroskun fósturs í legi sáust hjá kanínum við útsetningu minni en búast má við hjá mönnum (byggt á samanburði AUC). Helstu áhrif voru vansköpun þvaggfæra, hjarta og helstu æða og beinagrindar.

### Eituráhrif á erfðaefni og krabbameinsvaldandi áhrif

Niðurstöður úr hefðbundnum *in vitro* og *in vivo* prófum í músum bentu ekki til eituráhrifa á erfðaefni.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum regorafenibs.

### Mat á áhættu fyrir lífríkið

Rannsóknir sem gerðar hafa verið til að meta áhættu fyrir lífríkið hafa sýnt að regorafenib getur verið þrávirkt, safnast upp og haft eituráhrif á umhverfið og getur verið hættulegt ef það berst í yfirborðsvatn eða setlög (sjá kafla 6.6).

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

#### Töflukjarni

Örkristallaður sellulósi  
Natríum kroskarmellósi  
Magnesíum sterat  
Povidone (K-25)  
Vatnsfrí kísilkvoða

#### Filmuhúð

Rautt járnnoxíð (E172)  
Gult járnnoxíð (E172)  
Lesítín (úr soja)  
Macrogol 3350  
Pólývinýl alkóhól, vatnsrofið að hluta  
Talkúm  
Títantvíoxíð (E171)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

Sýnt hefur verið fram á að lyfið er stöðugt í 7 vikur eftir að glasið er opnað. Að þeim tíma liðnum á að farga lyfinu.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.  
Hafið glasið vandlega lokað.



## **6.5 Gerð íláts og innihald**

Hvítu ógegnsett glas úr HDPE, lokað með skrúftappa úr PP/PP (pólýprópýleni) með þéttum tappa og þurrkefni sem byggir á sameindasíun.

Hvert glas inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur.

### Pakkningastærðir:

Pakkning með 28 filmuhúðuðum töflum

Pakkning með 84 filmuhúðuðum töflum (3 glös með 28 töflum).

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Geymið þurrkefnið í glasinu.

Þetta lyf getur haft í för með sér hættu fyrir umhverfið (sjá kafla 5.3).  
Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Þýskaland

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/13/858/001

EU/1/13/858/002

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 26. ágúst 2013

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 22. maí 2018

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, [www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is)

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR  
LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG  
NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG  
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Þýskaland

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

### YTRI ASKJA

#### 1. HEITI LYFS

Stivarga 40 mg filmhúðaðar töflur  
regorafenib

#### 2. VIRK(T) EFNI

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 40 mg af regorafenib.

#### 3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur natríum og lesítín (úr soja), sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

#### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 filmhúðaðar töflur  
84 (3 x 28) filmhúðaðar töflur

#### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til inntöku.  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

#### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

#### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Geymið þurrkefnið í glasinu.

#### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

#### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vandlega lokað.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

stivarga 40 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á þakningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC:  
SN:  
NN:

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM**

**MERKIMIÐI Á GLAS**

**1. HEITI LYFS**

Stivarga 40 mg filmhúðaðar töflur  
regorafenib

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver filmhúðuð tafla inniheldur 40 mg af regorafenib.

**3. HJÁLPAEFNI**

Inniheldur natríum og lesitín (úr soja).  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 filmhúðaðar töflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Til inntöku  
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

Geymið þurrkefnið í glasinu.

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka. Geymið glasið vandlega lokað.



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Þýskaland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### Stivarga 40 mg filmhúðaðar töflur Regorafenib

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Stivarga og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Stivarga
3. Hvernig nota á Stivarga
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Stivarga
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um Stivarga og við hverju það er notað

Stivarga inniheldur virka efnið regorafenib. Það er lyf sem notað er til meðferðar við krabbameini, en það hægir á vexti og útbreiðslu krabbameinsfrumna og rýfur blóðflæðið sem gerir krabbameinsfrumum kleift að vaxa.

Stivarga er notað til meðferðar við:

- krabbameini í ristli eða endaparmi, sem hefur dreift sér til annarra líkamshluta, hjá fullorðnum sjúklingum sem hafa fengið aðra meðferð eða geta ekki fengið meðferð með öðrum lyfjum (krabbameinslyfjameðferð sem byggist á flúorópýrimidíni, meðferð sem byggist á hömlun VEGF eða meðferð sem byggist á hömlun EGFR).
- Strómaæxlum í meltingarfærum, sem er tegund krabbameins í maga og þörmum, sem hefur dreifst í aðra líkamshluta eða ekki er hægt að nema brott með skurðaðgerð, hjá fullorðnum sjúklingum sem þegar hafa fengið önnur krabbameinslyf (imatinib og sunitinib).
- lifrarkrabbameini hjá fullorðnum sjúklingum sem áður hafa fengið meðferð með öðru krabbameinslyfi (sorafenibi).

Ef þú ert með spurningar um hvernig Stivarga verkar eða hvers vegna þú færð þetta lyf skaltu spyrja lækni þinn.

### 2. Áður en byrjað er að nota Stivarga

#### Ekki má nota Stivarga

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir regorafenib eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Stivarga er notað.

### Gæta skal sérstakrar varúðar við notkun Stivarga

- **ef þú ert með lifrarkvilla**, þ.m.t. Gilberts heilkenni, með einkennum á borð við: gullitun húðar og augnhvítu, dökkt þvag og rugl og/eða vanáttun. Meðferð með Stivarga getur leitt til meiri hættu á lifrarkvillum. Læknirinn mun framkvæma blóðpróf til að fylgjast með lifrarstarfsemi þinni áður en meðferð með Stivarga hefst og meðan á henni stendur. Ef lifrarstarfsemi þín er alvarlega skert átt þú ekki að fá Stivarga, þar sem engin gögn liggja fyrir um notkun Stivarga hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.
- **ef þú færð sýkingu** með einkennum svo sem háum hita, alvarlegum hósta með eða án aukinnar slímmyndunar (uppgangs), alvarlegri hálsbólgu, mæði, sviða/verk við þvaglát, óvenjulegri útferð eða ertingu í leggöngum, roða, þrota og/eða verk einhvers staðar í líkamanum. Læknirinn gæti gert hlé á meðferðinni.
- **ef þú ert með eða hefur haft blæðingakvilla** og ef þú notar warfarín, fenprókúmon eða önnur blóðþynningarlyf til að fyrirbyggja blóðtappa. Meðferð með Stivarga getur leitt til meiri hættu á blæðingum. Læknirinn gæti ákveðið að framkvæma blóðrannsókn áður en þú byrjar að taka Stivarga. Stivarga getur valdið alvarlegum blæðingum í meltingarvegi, svo sem í maga, koki, endaþarmi eða smáþörmum, eða í lungum, nýrum, munn, leggöngum og/eða heila. Leitaðu tafarlaust til læknis ef eftirtalin einkenni koma fram: blóð í hægðum eða svartar hægðir, blóð í þvagi, magaverkur, blóðhósti / blóðug uppköst.
- **ef þú færð alvarlega kvilla í maga eða meltingarvegi** (rof eða fistla í meltingarvegi) ætti læknirinn að ákveða að hætta meðferð með Stivarga. Leitaðu lækniástoðar tafarlaust ef þú færð eftirtalin einkenni: alvarlega kviðverki eða kviðverki sem ekki hætta, blóðug uppköst, rauðar eða svartar hægðir
- **ef þú færð brjóstverk eða ert með einhverja hjartakvilla**. Læknirinn mun rannsaka starfsemi hjartans áður en þú byrjar að taka Stivarga og meðan á meðferð stendur. Leitaðu tafarlaust til læknis ef eftirtalin einkenni koma fram, þar sem þau geta verið til marks um hjartaáfall eða skert blóðflæði til hjartans: óþægindi eða verkur fyrir brjósti sem dreifst geta út í axlir, handleggi, bak, háls, tennur, kjálka eða maga og geta komið og farið; mæði; skyndileg svitaköst með kaldri og þvalri húð, sundl eða yfirliðstilfinning
- **ef þú færð alvarlegan og viðvarandi höfuðverk, sjóntruflanir, krampa eða geðrænar breytingar** (svo sem rugl, minnisleysi eða vanáttun) skaltu hafa tafarlaust samband við lækninn
- **ef þú ert með háan blóðþrýsting**. Stivarga getur valdið hækkun blóðþrýstings. Læknirinn mun mæla blóðþrýsting þinn áður en meðferð hefst og meðan á henni stendur og gæti látið þig fá lyf við of háum blóðþrýstingi
- **ef þú hefur nýlega gengist undir skurðaðgerð eða þarft að gera það**. Stivarga getur haft áhrif á það hvernig sár gróa og nauðsynlegt gæti verið að hætta meðferð með Stivarga þar til sár þín eru gróin
- **ef þú færð húðkvilla**. Stivarga getur valdið roða, verk, þrota eða blöðrum í lófum og á iljum. Hafðu samband við lækninn ef vart verður við einhverjar breytingar. Læknirinn gæti ráðlagt að nota húðáburð og/eða skóinnlegg og hanska til að slá á einkennin. Ef þú færð þessa aukaverkun gæti læknirinn breytt skömmtum þínum eða gert hlé á meðferðinni þar til einkennin batna

Áður en þú byrjar að taka Stivarga skaltu láta lækninn vita ef eitthvað af þessu á við um þig. Þú gætir þurft á meðferð að halda og það gæti þurft að gera fleiri próf (sjá einnig kafla 4, Hugsanlegar aukaverkanir).

## **Börn og unglingar**

Engin viðeigandi not eru fyrir Stivarga hjá börnum og unglungum við krabbameini í ristli eða endaþarmi sem hefur dreift sér til annarra hluta líkamans.

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Stivarga hjá börnum og unglungum við ábendingunni strómaæxlum í meltingarfærum. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Engin viðeigandi not eru fyrir Stivarga við lifrarfrumukrabbameini hjá börnum og unglungum.

## **Notkun annarra lyfja samhliða Stivarga**

**Látið lækninn eða lyfjafræðing vita** um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils eða í lausasölu, svo sem vítamín, fæðubótarefni eða náttúruylf. Sum lyf geta haft áhrif á verkun Stivarga og Stivarga getur haft áhrif á verkun annarra lyfja og valdið alvarlegum aukaverkunum. Láttu lækninn einkum vita ef þú notar eftirtalin lyf eða einhver önnur lyf:

- sum lyf við sveppasýkingum (t.d. ketókónazól, itrakónazól, posakónazól og vorikónazól)
- sum verkjalyf (t.d. mefenamsýra, díflúnísal og niflumsýra)
- sum lyf við bakteríusýkingum (t.d. rifampicín, klaritrómýcín, telitrómýcín)
- lyf við flogaveiki (krömpum) (t.d. fenýtóín, carbamazepín eða fenóbarbítal)
- metótrexat, lyf sem notað er við krabbameini
- rosuvastatín, fluvastatín, atorvastatín, lyf sem eru yfirleitt notuð við kólesterólhækkun í blóði
- warfarín eða fenprókúmon, lyf sem notuð eru til blóðþynningar
- jóhannesarjurt (lyf sem einnig er fánlegt án lyfseðils), náttúruylf við þunglyndi.

Leitaðu ráða hjá lækni eða lyfjafræðingi áður en lyf eru notuð.

## **Notkun Stivarga með mat eða drykk**

Forðast á að drekka greipaldinsafa meðan Stivarga er tekið. Hann getur haft áhrif á verkun Stivarga.

## **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

**Við meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum** áður en lyfið er notað, þar sem ekki ætti að nota Stivarga á meðgöngu nema brýna nauðsyn beri til.

Læknirinn mun ræða við þig um hugsanlega áhættu af notkun Stivarga á meðgöngu.

**Forðast á þungun meðan á meðferð með Stivarga stendur**, þar sem lyfið getur skaðað ófætt barn.

**Bæði konur á barneignaraldri og karlar** verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í a.m.k. átta vikur eftir að henni lýkur.

**Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Stivarga stendur**, þar sem lyfið getur haft áhrif á vöxt og þroska barnsins. **Láttu lækninn vita ef þú ert með eða fyrirhugar að hafa barn á brjósti.**

Stivarga getur dregið úr frjósemi bæði karla og kvenna. Spurðu lækninn ráða áður en þú notar Stivarga.

## **Akstur og notkun véla**

Ekki er vitað hvort Stivarga hefur áhrif á færni til aksturs eða notkunar véla. Ef þú finnur fyrir meðferðartengdum einkennum sem hafa áhrif á getu þína til að einbeita þér eða bregðast við skaltu ekki aka eða stjórna vélum.

## **Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Stivarga**

Lyfið inniheldur 55,8 mg natríum (aðalefnið í matarsalti) í hverjum dagskammti (4 töflur). Þetta jafngildir 3% af ráðlögðum heildardagskammti af neyslu natríums úr fæðu hjá fullorðnum.

Lyfið inniheldur 1,68 mg af **lesitíni** (úr soja) í hverjum dagskammti (4 töflur).

### 3. Hvernig nota á Stivarga

Notið lyfið alltaf eins og lækurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

**Ráðlagður dagskammtur** fyrir fullorðna er fjórar 40 mg töflur af Stivarga (160 mg af regorafenib). Lækurinn gæti breytt skammtinum. Taktu þann skammt af Stivarga sem lækurinn mælir fyrir um. Lækurinn mun yfirleitt segja þér að taka Stivarga í 3 vikur og gera síðan hlé í 1 viku. Það er ein meðferðarlota.

Taktu Stivarga á sama tíma hvern dag eftir léttu máltíð (sem inniheldur litla fitu). Gleypu töflurnar heilar með vatni eftir léttu máltíð sem inniheldur minna en 30% fitu. Dæmi um léttu (fitusnaúða) máltíð er 1 skammtur af morgunkorni (u.þ.b. 30 g), 1 glas af undanrennu, 1 ristud brauðsneið með sultu, 1 glas af eplasafa og 1 bolli af kaffi eða te (520 hitaeiningar, 2 g af fitu). Ekki má taka Stivarga með greipaldinsafa (sjá einnig kaflann Notkun Stivarga með mat eða drykk).

Ef þú kastar upp eftir töku regorafenibs átt þú ekki að taka aukatöflur, heldur láta lækinn vita.

Lækurinn gæti þurft að minnka skammtinn sem þú færð, gera hlé á meðferðinni eða stöðva hana fyrir fullt og allt ef þörf krefur. Yfirleitt átt þú að taka Stivarga meðan þú hefur gagn af því og aukaverkanir eru ásættanlegar.

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum þó þú sért með vægt skerta lifrarstarfsemi. Lækurinn á að fylgjast náið með þér meðan þú tekur Stivarga ef þú ert með vægt eða miðlungi skerta lifrarstarfsemi. Þú átt ekki að fá Stivarga ef lifrarstarfsemi þín er alvarlega skert, þar sem engin gögn liggja fyrir um notkun Stivarga hjá sjúklingum með alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum þó þú sért með vægt, miðlungi eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

#### **Ef notaður er stærri skammtur en mælt er fyrir um**

Láttu lækinn vita tafarlaust ef þú hefur tekið stærri skammt en ávísað var. Þú gætir þurft á lækniástoð að halda og lækurinn gæti sagt þér að hætta að taka Stivarga.

Ef of mikið er tekið af Stivarga getur það aukið líkur á sumum aukaverkunum eða valdið því að þær verði alvarlegri, einkum:

- aukaverkanir á húð (útbrot, blöðrur, roði, verkur, þroti, kláði eða flögnun húðar)
- breytingar á málróm eða hæsi (*raddbreytingar*)
- tíðar eða linar hægðir (*niðurgangur*)
- sár í munni (*bólga í slímhúð*)
- munnþurrkur
- minnkuð matarlyst
- hækkaður blóðþrýstingur (*háþrýstingur*)
- óvenju mikil þreyta.

#### **Ef gleymist að taka Stivarga**

Ef skammtur gleymist á að taka hann eins fljótt og kostur er þann dag sem þú manst eftir því. Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka. Segðu læknum frá því ef skammtar gleymast.

### 4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Lyfið getur einnig haft áhrif á niðurstöður tiltekinna blóðrannsóknna.

**Alvarlegustu aukaverkanirnar**, sem hafa leitt til dauðsfalla, eru:

- alvarlegir lifrarkvillar, blæðingar, götun á meltingarvegi og sýkingar.

**Láttu lækninn vita tafarlaust** ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna:

### **Lifrarkvillar**

Meðferð með Stivarga getur leitt til aukinnar hættu á alvarlegum lifrarkvillum. Leitaðu tafarlaust lækniástoðar ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna:

- gullitun húðar eða augnhvítu
- dökkt þvag
- rugl og/eða vanáttun

Þetta gætu verið merki um alvarlega lifraráverka.

### **Blæðingar**

Stivarga getur valdið alvarlegum blæðingum í meltingarfærum, svo sem maga, koki, endaparmi eða þörmum, eða í lungum, nýrum, munn, leggöngum og/eða heila. Leitaðu tafarlaust lækniástoðar ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna:

- blóð í hægðum eða svartar hægðir
- blóð í þvagi
- verk í maga
- blóðhósta/blóðuppköst

Þetta gætu verið merki um blæðingar.

### **Alvarlegir kvillar í meltingarfærum (götun eða fistlar í meltingarvegi)**

Leitaðu tafarlaust lækniástoðar ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna:

- mikla kviðverki eða kviðverki sem ekki hætta
- blóðug uppköst
- rauðar eða svartar hægðir

Þetta gætu verið merki um alvarlega kvilla í maga eða meltingarvegi.

### **Sýkingar**

Meðferð með Stivarga getur leitt til aukinnar tíðni sýkinga, einkum í þvagrás, nefi, hálsi eða lungum. Meðferð með Stivarga getur einnig leitt til aukinnar hættu á sveppasýkingum í slímhúð, húð eða annars staðar í líkamanum. Leitaðu tafarlaust lækniástoðar ef vart verður við einhver eftirtalinna einkenna:

- háan hita
- alvarlegan hósta með eða án aukinnar slímmyndunar (uppgangs)
- alvarlega hálsbólgu
- mæði
- sviða/verk við þvaglát
- óvenjulega útferð eða ertingu í leggöngum
- roða, þrota og/eða verk einhvers staðar í líkamanum.

Þetta geta verið ummerki sýkinga.

Aðrar aukaverkanir af Stivarga taldar upp eftir tíðniflokkum:

### **Mjög algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10)

- fækkun blóðflagna með einkennum svo sem aukinni tilhneigingu til mars eða blæðinga (*blóðflagnafæð*)
- fækkun rauðra blóðkorna (*blóðleysi*)
- minnkuð matarlyst og neysla fæðu
- hækkaður blóðþrýstingur (*háþrýstingur*)
- breytingar á málrómi eða hæsi (*raddbreytingar*).
- tíðar eða linar hægðir (*niðurgangur*)
- verkur eða þurrkur í munn, verkur í tungu, sár í munn (*munnbólga og/eða bólga í slímhúð*)
- flökurleiki (*ógleði*)
- uppköst
- hækkað gildi gallrauða, efnis sem lifrin framleiðir (*gallrauðadreyri*)

- breytingar á ensímum sem lifrin framleiðir, sem geta bent til þess að eitthvað sé að lifrinni (hækkuð gildi transamínasa)
- roði, verkur, þroti og blöðrur á lófum eða iljum (*handa-fóta húðviðbrögð*)
- útbrot
- máttleysi, orkuleysi, mikil þreyta og óvenjuleg syfja (*þróttleysi/preyta*)
- verkir
- hiti
- þyngdartap

#### **Algengar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10)

- fækkun hvítra blóðfrumna (*hvítfrumnafeð*)
- minnkuð starfsemi skjaldkirtils
- lækkað gildi kalíums, fosfats, kalsíums, natríums eða magnesíums í blóði
- mikið magn þvagsýru í blóði (*þvagsýrudreyri*)
- vökvatap (*vökvaskortur*)
- höfuðverkur
- skjálfti
- taugakvilli sem getur valdið breytingu á skynjun, svo sem dofa, náladofa, þróttleysi eða verk (*úttaugakvilli*)
- bragðtruflanir
- munnþurrkur
- nábitur (*vélindabakflæði*)
- sýking eða erting í maga og þörmum (*maga- og garnabólga*)
- hárlós
- húðþurrkur
- útbrot ásamt flögnun húðar (*húðflagningsbólga*)
- skyndilegur ósjálfráður vöðvasamdráttur (*vöðvakrampar*)
- prótein í þvagi (*próteinmiga*)
- mikið magn tiltekinna meltingarensíma (*hækkuð gildi amýlasa og lípasa*)
- óeðlileg blóðstorknun (*óeðlileg INR-gildi*)

#### **Sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100)

- einkenni um ofnæmisviðbrögð sem geta m.a. verið mjög útbreidd alvarleg útbrot, slappleiki, sóttihiti, mæði, gula, breytingar á efnum sem framleidd eru í lifrinni (*ofnæmisviðbrögð*).
- hjartaáfall, brjóstverkur (*vöðvadrep og blóðþurrð í hjartavöðva*)
- alvarleg hækkun á blóðþrýstingi sem veldur höfuðverk, rugli, óskýrri sjón, ógleði, uppköstum og krömpum (*lífshættulegur háþrýstingur*)
- bólga í brisi, sem einkennist af verk í þeim hluta kviðarins, ógleði, uppköstum og hita (*brísbólga*)
- naglakvilli (breytingar á nöglum, svo sem ójöfnur eða klofnar neglur)
- mikil útbrot á húð (*regnbogaroðasótt*).

#### **Mjög sjaldgæfar aukaverkanir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000)

- tilteknar gerðir húðkrabbameina (*góðkynja staðbundinn vöxtur í húð / flöguþekjukrabbamein í húð*)
- höfuðverkur, rugl, krampar og sjóntap, með eða án hækkaðs blóðþrýstings (*afturkræft aftara heilakvillaheilkenni*)
- alvarleg viðbrögð í húð og/eða slímhúð sem geta m.a. verið sársaukafullar blöðrur og hiti, auk mikillar húðflögnunar (*Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju*).

#### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um **allar aukaverkanir**. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig**, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.



## 5. Hvernig geyma á Stivarga

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og merkimiðanum á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn raka.

Geymið glasið vandlega lokað.

Farga á lyfinu 7 vikum eftir að glasið er fyrst opnað.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Stivarga inniheldur

- **Virka** innihaldsefnið er regorafenib. Hver filmuhúðuð tafla inniheldur 40 mg regorafenib.
- **Önnur** innihaldsefni eru: örkrystallaður sellulósi, natríum kroskarmellósi, magnesíum sterat, povidone (K-25) og vatnsfrí kísilkvoða, rautt járnnoxíð (E172), gult járnnoxíð (E172), lesítín (úr soja), macrogol 3350, pólývinýl alkóhól (vatnsrofið að hluta), talkúm og títantvíoxíð (E171) (sjá einnig kaflann „Mikilvægar upplýsingar um tiltekin innihaldsefni Stivarga“).

### Lýsing á útliti Stivarga og pakkningastærðir

Stivarga 40 mg töflur eru ljósbleikar og sporöskjulagaðar, merktar með ‘BAYER’ á annarri hliðinni og ‘40’ á hinn.

Hvert glas inniheldur 28 filmuhúðaðar töflur.

Stivarga 40 mg töflur eru fáanlegar í pakkningum með einu glasi eða þremur glösum.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

Geymið þurrkefnið í glasinu. Þurrkefnið er rakadrægt efni í litlu hylki, sem ver töflurnar gegn raka.

### Markaðsleyfishafi

Bayer AG  
51368 Leverkusen  
Þýskaland

### Framleiðandi

Bayer AG  
Kaiser-Wilhelm-Allee  
51368 Leverkusen  
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

**België / Belgique / Belgien**

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

**България**

Байер България ЕООД  
Тел. +359-(2)-424 72 80

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Bayer OÜ  
Tel: +372 655 85 65

**Ελλάδα**

Bayer Ελλάς 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) 118 206 3000

**Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður**

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar, [www.serlyfjaskra.is](http://www.serlyfjaskra.is)