

BILAGA 1
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Stivarga 40 mg filmdragerade tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg regorafenib.

Hjälpämnen med känd effekt

En daglig dos om 160 mg innehåller 2,427 mmol (eller 55,8 mg) natrium (se avsnitt 4.4).

En daglig dos om 160 mg innehåller 1,68 mg lecitin (framställt från soja) (se avsnitt 4.4).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Filmdragerad tablett.

Ljusrosa filmdragerade tabletter, ovala med en längd på 16 mm och en bredd på 7 mm, märkta med "BAYER" på ena sidan och "40" på den andra sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Stivarga som monoterapi är indicerat för behandling av vuxna patienter med:

- metastaserande kolorektal cancer (CRC) som tidigare har behandlats med, eller inte anses vara lämpade för tillgängliga behandlingar. Till dessa hör fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, en anti-VEGF-behandling och en anti-EGFR-behandling. (se avsnitt 5.1)
- icke resektabla eller metastaserande gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som har progredierat under eller varit intoleranta mot tidigare behandling med imatinib eller sunitinib
- levercellscancer (HCC) som tidigare har behandlats med sorafenib.

4.2 Dosering och administreringsätt

Stivarga ska förskrivas av läkare som har erfarenhet av behandling med antineoplastiska läkemedel.

Dosering

Den rekommenderade dosen av regorafenib är 160 mg (4 tabletter om 40 mg) en gång dagligen i 3 veckor följt av 1 vecka utan behandling. Denna 4-veckorsperiod utgör en behandlingscykel.

Om patienten glömmer en dos, ska den tas samma dag så snart patienten kommer ihåg det. Patienten ska inte ta två doser samma dag för att kompensera för glömd dos. Vid kräkning efter administrering av regorafenib ska patienten inte ta någon ytterligare dos.

Behandlingen ska fortsätta så länge patienten bedöms ha nytta av läkemedlet eller tills oacceptabel toxicitet uppstår (se avsnitt 4.4).

Patienter med performance status (PS) 2 eller högre ingick ej i kliniska studier. Det finns begränsade data för patienter med PS ≥ 2 .

Dosjusteringar

Dosavbrott och/eller dosreduktion kan vara nödvändigt på grund av misstänkta biverkningar och tolerans. Dosjusteringar ska ske i steg om 40 mg (en tablett). Den lägsta rekommenderade dagliga dosen är 80 mg. Den maximala dagliga dosen är 160 mg.

För rekommenderade dosjusteringar och åtgärder vid hand-fot-hudreaktion (HFSR)/palmar-plantar erytrodysestesi se tabell 1.

Tabell 1: Rekommenderade dosjusteringar och åtgärder vid HFSR

Grad av hudtoxicitet	Förekomst	Rekommenderad dosjustering och åtgärder
Grad 1	Alla	Bibehåll dosen och sätt omedelbart in symtomlindrande behandling
Grad 2	1:a förekomsten	Minska dosen med 40 mg (en tablett) och sätt omedelbart in understödjande behandling. Om ingen förbättring inträffar trots dosreduktionen, avbryt behandlingen i minst 7 dagar, tills toxiciteten återgår till grad 0-1. Doseskalering kan göras enligt läkarens beslut.
	Ingen förbättring inom 7 dagar eller 2:a förekomsten	Avbryt behandlingen tills toxiciteten återgår till grad 0-1. När behandlingen återupptas, minska dosen med 40 mg (en tablett). Doseskalering kan göras enligt läkarens beslut.
	3:e förekomsten	Avbryt behandlingen tills toxiciteten återgår till grad 0-1. När behandlingen återupptas, minska dosen med 40 mg (en tablett). Doseskalering kan göras enligt läkarens beslut.
	4:e förekomsten	Avbryt permanent behandlingen med Stivarga
Grad 3	1:a förekomsten	Sätt omedelbart in symtomatisk behandling. Avbryt behandlingen i minst 7 dagar tills toxiciteten återgår till grad 0-1. När behandlingen återupptas, minska dosen med 40 mg (en tablett). Doseskalering kan göras enligt läkarens beslut.
	2:a förekomsten	Sätt omedelbart in symtomatisk behandling. Avbryt behandlingen i minst 7 dagar tills toxiciteten återgår till grad 0-1. När behandlingen återupptas, minska dosen med 40 mg (en tablett).
	3:e förekomsten	Avbryt permanent behandlingen med Stivarga.

För rekommenderade åtgärder och dosjusteringar vid avvikande leverfunktionstester som anses ha samband med Stivarga, se tabell 2 (se även avsnitt 4.4).

Tabell 2: Rekommenderade åtgärder och dosjusteringar vid läkemedelsrelaterade avvikande leverfunktionstester

Observerade ökning av ALAT och/eller ASAT	Förekomst	Rekommenderade åtgärder och dosjustering
≤5 gånger övre normalgränsen (ULN) (max grad 2)	Alla förekomster	Fortsätt behandlingen med Stivarga. Kontrollera leverfunktionen varje vecka tills transaminasnivåerna återgår till <3 gånger ULN (grad 1) eller till ursprungsvärdet.
>5 gånger ULN ≤20 gånger ULN (grad 3)	1:a förekomsten	Avbryt behandlingen med Stivarga. Kontrollera transaminasnivåerna varje vecka tills de återgår till <3 gånger ULN eller till ursprungsvärdet. Återinsättning av Stivarga: Om den eventuella nyttan överväger riskerna för hepatotoxicitet, återinsätt Stivarga i reducerad dos (120 mg) och kontrollera leverfunktionen varje vecka i minst 4 veckor.
	Återkomst	Avbryt permanent behandlingen med Stivarga.
>20 gånger ULN (grad 4)	Alla förekomster	Avbryt permanent behandlingen med Stivarga.
>3 gånger ULN (grad 2 eller högre) och samtidigt bilirubin >2 gånger ULN	Alla förekomster	Avbryt permanent behandlingen med Stivarga. Kontrollera leverfunktionen varje vecka tills leverfunktionen normaliseras eller återgår till ursprungsvärdet. <u>Undantag:</u> patienter med Gilberts syndrom som utvecklar transaminasstegring ska behandlas enligt ovan angivna rekommendationer för ökning av ALAT och/eller ASAT.

Nedsatt leverfunktion

Regorafenib elimineras huvudsakligen via levern.

I kliniska studier observerades inga relevanta skillnader i exponering, säkerhet och effekt hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) jämfört med patienter med normal leverfunktion.

Dosjustering är inte nödvändig för patienter med lätt nedsatt leverfunktion. Eftersom bara begränsade data är tillgängliga för patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B), kan ingen dosrekommendation ges för dylika patienter. Noggrann övervakning avseende eventuella biverkningar rekommenderas för dessa patienter (se även avsnitt 4.4 och 5.2).

Stivarga rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) eftersom Stivarga inte har studerats i denna population.

Nedsatt njurfunktion

Tillgängliga kliniska data tyder på liknande exponering för regorafenib och dess metaboliter M-2 och M-5 hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Dosjustering är inte nödvändig hos patienter med lätt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (se även avsnitt 5.2).

Äldre

I kliniska studier sågs inga relevanta skillnader i exponering, säkerhet och effekt mellan äldre (65 år och äldre) och yngre patienter (se även avsnitt 5.2).

Kön

I kliniska studier observerades inga relevanta skillnader i exponering, säkerhet och effekt mellan manliga och kvinnliga patienter. Det krävs ingen dosjustering baserat på kön (se även avsnitt 5.2).

Etniska skillnader

I kliniska studier observerades inga relevanta skillnader i exponering och effekt mellan patienter från olika etniska grupper. En högre incidens av hand-fot-hudreaktion (HFSR)/palmar-plantar erythrodysestesi, kraftigt avvikande leverfunktionstester och nedsatt leverfunktion observerades hos asiatiska (främst japanska) patienter som behandlades med Stivarga jämfört med kaukasier. De asiatiska patienter som behandlades med Stivarga i kliniska studier kom huvudsakligen från Östasien (~90 %). Det finns begränsade data om regorafenib hos den svarta patientpopulationen. Det krävs ingen dosjustering baserat på etnicitet (se även avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Det finns ingen relevant användning av Stivarga för en pediatrik population för indikationen metastaserad kolorektal cancer.

Säkerhet och effekt för regorafenib för patienter i ålder under 18 år för indikationen gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av Stivarga för en pediatrik population för indikationen levercellscancer (HCC).

Administreringssätt

Stivarga är för oral användning.

Stivarga ska tas vid samma tidpunkt varje dag. Tabletterna ska sväljas hela med vatten efter en lätt måltid som innehåller mindre än 30 % fett. Ett exempel på en lätt (/fettfattig) måltid är 1 portion flingor (cirka 30 g), 1 glas lättmjölk, 1 skiva rostat bröd med marmelad, 1 glas äppeljuice och 1 kopp kaffe eller te (520 kalorier, 2 g fett).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Leverpåverkan

Avvikande leverfunktionstester (alaninaminotransferas [ALAT], aspartataminotransferas [ASAT] och bilirubin) har ofta observerats hos patienter som behandlas med Stivarga. Kraftigt avvikande leverfunktionstester (grad 3 och 4) och nedsatt leverfunktion med kliniska manifestationer (inklusive dödlig utgång) har rapporterats hos en liten andel patienter (se avsnitt 4.8).

I kliniska studier observerades en högre incidens av kraftigt avvikande leverfunktionstester och nedsatt leverfunktion hos asiatiska patienter (främst japaner) som behandlades med Stivarga jämfört med kaukasier (se avsnitt 4.2).

Leverfunktionstester (ALAT, ASAT och bilirubin) bör utföras innan behandling med Stivarga påbörjas och under de första två behandlingsmånaderna bör noggranna kontroller utföras (minst varannan vecka). Därefter ska regelbundna kontroller utföras minst en gång i månaden och därutöver utefter kliniskt behov.

Regorafenib är en uridindifosfatglukuronosyltransferas-(UGT)-1A1-hämmare (se avsnitt 4.5). Lätt, indirekt (okonjugerad) hyperbilirubinemi kan förekomma hos patienter med Gilberts syndrom.

Hos patienter med avvikelser i leverfunktionstester som anses kunna vara relaterad till behandling med Stivarga (dvs. där ingen uppenbar alternativ orsak föreligger såsom t ex posthepatisk kolestas eller sjukdomsprogression), ska den dosjustering och de övervakningsråd som anges i tabell 2 beaktas (se avsnitt 4.2).

Regorafenib elimineras huvudsakligen via levern.

Noggrann övervakning av den övergripande säkerheten rekommenderas för patienter med lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion (se även avsnitt 4.2 och 5.2). Stivarga rekommenderas inte för patienter med gravt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh C) eftersom Stivarga inte har studerats i denna population och exponeringen kan vara förhöjd hos dessa patienter.

Infektioner

Stivarga har förknippats med en ökad incidens av infektioner, av vilka några varit dödliga (se avsnitt 4.8).

Vid förvärring av en infektion bör avbrott i behandlingen med Stivarga övervägas.

Blödning

Stivarga har förknippats med en ökad incidens av blödningshändelser, av vilka några varit dödliga (se avsnitt 4.8). Blod- och koagulationsstatus ska monitoreras hos patienter med tillstånd som predisponerar för blödning, och hos patienter som behandlas med antikoagulantia (t.ex. warfarin och fenprokumon) eller andra läkemedel som ökar risken för blödning. Screening för och efterföljande behandling av esofagusvaricer hos patienter med levercirros ska utföras i enlighet med vårdstandard innan behandling med Stivarga påbörjas. I händelse av allvarlig blödning som kräver omedelbar medicinsk åtgärd, ska permanent utsättning av Stivarga övervägas.

Gastrointestinal perforation och fistel

Gastrointestinal perforation (inklusive dödlig utgång) och fistel har rapporterats hos patienter som behandlas med Stivarga (se avsnitt 4.8). Dessa tillstånd är även vanliga sjukdomsrelaterade komplikationer hos patienter med intraabdominell malignitet. Utsättande av Stivarga rekommenderas hos patienter som utvecklar gastrointestinal perforation eller fistel.

Hjärtischemi och infarkt

Stivarga har förknippats med en ökad incidens av myokardischemi och infarkt (se avsnitt 4.8). Patienter med instabil angina eller nydebuterad angina (inom tre månader från behandlingsstart med Stivarga), färsk myokardinfarkt (inom sex månader från behandlingsstart med Stivarga) och patienter med hjärtsvikt av NYHA-(New York Heart Association)-klass 2 eller högre ingick inte i de kliniska studierna.

Patienter med anamnes på ischemisk hjärtsjukdom ska kontrolleras för kliniska tecken och symtom på myokardischemi. Hos patienter som utvecklar kardiell ischemi och/eller infarkt, rekommenderas avbrytande av behandlingen med Stivarga till dess att besvären försvunnit. Beslut att återuppta behandling med Stivarga ska tas efter noggrant övervägande av fördelar och risker för den enskilda patienten. Stivarga ska sättas ut permanent om inte besvären försvinner.

Posterior reversibel encefalopatisyndrom (PRES)

PRES har rapporterats i samband med behandling med Stivarga (se avsnitt 4.8). Tecken och symtom på PRES inkluderar kramper, huvudvärk, mental påverkan, synstörning eller kortikal blindhet, med eller utan hypertension. PRES-diagnosen måste bekräftas med hjärnabbildning. Hos patienter som utvecklar PRES rekommenderas utsättning av Stivarga, behandling av eventuell hypertension och symtomatisk behandling.

Arteriell hypertension

Stivarga har förknippats med en ökad incidens av arteriell hypertension (se avsnitt 4.8). Blodtrycket ska kontrolleras innan behandling med Stivarga påbörjas. Blodtrycket bör kontrolleras och hypertension behandlas i enlighet med gängse medicinsk praxis. Vid grav eller ihållande hypertension, trots adekvat medicinsk behandling, ska behandlingen avbrytas tillfälligt och/eller dosen reduceras enligt läkarens bedömning (se avsnitt 4.2). Vid hypertensiv kris ska Stivarga sättas ut.

Sår läkningskomplikationer

Eftersom läkemedel med anti-angiogena egenskaper kan hämma eller störa sår läkningen, bör behandling med Stivarga av säkerhetsskäl avbrytas tillfälligt hos patienter som genomgår omfattande kirurgiska ingrepp. Beslutet att återinsätta behandling med Stivarga efter ett omfattande kirurgisk ingrepp ska baseras på klinisk bedömning av adekvat sår läkning.

Dermatologisk toxicitet

Hand-fot-hudreaktion (HFSR) eller palmar-plantar erythrodysestesi och utslag är de vanligast observerade dermatologiska biverkningarna med Stivarga (se avsnitt 4.8). I kliniska studier observerades en högre incidens av HFSR hos asiatiska patienter (främst japaner) som behandlades med Stivarga jämfört med kaukasier (se avsnitt 4.2). Åtgärder för att förebygga HFSR omfattar förebyggande behandling av förhårdnader och användning av skoinlägg och handskar för att förhindra tryckbelastning mot fotsulor och handflator. Behandling av HFSR kan även inkludera keratolytiska krämer (t.ex. krämer med urea, salicylsyra eller alfahydroxysyra som appliceras sparsamt på drabbade områden) och fuktighetsgivande krämer (applicerade liberalt) för symtomlindring. Dosreduktion och/eller tillfälligt utsättande av Stivarga bör övervägas, och vid grava eller ihållande fall bör man överväga att sätta ut Stivarga permanent (se avsnitt 4.2).

Avvikelse i biokemiska och metabola laboratorieanalyser

Stivarga har förknippats med en ökad incidens av elektrolytavvikelse (t.ex. hypofosfatemi, hypokalcemi, hyponatremi och hypokalemi) och metabola avvikelser (t.ex. förhöjt tyreoidstimulerande hormon, lipas och amylas). Avvikelse är generellt lätta till måttliga, inte förknippade med kliniska symtom och kräver vanligtvis inte dosavbrott eller dosreduktion. Biokemiska och metabola parametrar bör kontrolleras vid behandling med Stivarga och vid behov bör lämplig ersättningsbehandling sättas in i enlighet med gängse klinisk praxis. Dosavbrott eller dosreduktioner, eller permanent utsättande av Stivarga bör övervägas vid ihållande eller återkommande signifikanta avvikelser (se avsnitt 4.2).

Viktig information om vissa innehållsämnen

Detta läkemedel innehåller 55,8 mg natrium per daglig dos på 160 mg, motsvarande 3% av WHO:s högsta rekommenderat dagligt intag (2 gram natrium för vuxna).

En daglig dos på 160 mg innehåller 1,68 mg lecitin (framställt från soja).

Sjukdomsspecifika försiktighetsåtgärder - levercellscancer (HCC)

I den pivotala placebokontrollerade fas III-studien fick patienterna tidigare behandling med sorafenib. Det finns otillräckliga data på patienter som avbrutit behandling med sorafenib på grund av sorafenibrelaterad toxicitet eller på grund av att de endast tolererade en låg dos (<400 mg dagligen) sorafenib. Toleransen för Stivarga hos dessa patienter har inte fastställts.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Hämmare av CYP3A4 och UGT1A9/inducerare av CYP3A4

In vitro-data indikerar att regorafenib metaboliseras av cytokrom CYP3A4 och uridindifosfatglukuronosyltransferas UGT1A9.

Administrering av ketokonazol (400 mg i 18 dagar), en stark CYP3A4-hämmare, och enstaka dos regorafenib (160 mg dag 5) ledde till en ökning av genomsnittlig exponering (AUC) av regorafenib på cirka 33 % och en minskning av genomsnittlig exponering av de aktiva metaboliterna M-2 (N-oxid) och M-5 (N-oxid och N-desmetyl) på cirka 90 %. Samtidig användning av starka hämmare av CYP3A4 (t.ex. klaritromycin, grapefruktjuice, itraconazol, ketokonazol, posakonazol, telitromycin och vorikonazol) bör undvikas eftersom deras effekt på exponeringen av regorafenib och dess metaboliter vid steady state inte har studerats.

Samtidig administrering av starka UGT1A9-hämmare (t.ex. mefenaminsyra, diflunisal och nifluminsyra) under behandling med regorafenib bör undvikas eftersom deras effekt på exponeringen av regorafenib och dess metaboliter vid steady state inte har studerats.

Administrering av rifampicin (600 mg i 9 dagar), en kraftig CYP3A4-inducerare, och enstaka dos regorafenib (160 mg dag 7) ledde till en minskning av genomsnittlig AUC för regorafenib med cirka 50 %, en 3- till 4-faldig ökning av genomsnittlig exponering av den aktiva metaboliten M-5, och ingen förändring i exponering av den aktiva metaboliten M-2. Andra kraftiga CYP3A4-inducerare (t.ex. fenytoin, karbamazepin, fenobarbital och johannesört) kan också öka metabolismen av regorafenib. Starka inducerare av CYP3A4 bör undvikas, alternativt bör annat läkemedel, med liten eller helt utan effekt på CYP3A4, övervägas.

UGT1A1- och UGT1A9-substrat

In vitro-data indikerar att regorafenib och dess aktiva metabolit M-2 hämmar glukuronidering medierad av UGT1A1 och UGT1A9 medan M-5 endast hämmar UGT1A1 vid koncentrationer som uppnås *in vivo* vid steady state. Administrering av regorafenib med ett 5-dagars avbrott före administrering av irinotekan ledde till en ökning på cirka 44 % av AUC för SN-38, ett substrat för UGT1A1 och en aktiv metabolit av irinotekan. En ökning av AUC för irinotekan på cirka 28 % observerades också. Detta indikerar att samtidig administrering av regorafenib kan öka systemisk exponering av UGT1A1- och UGT1A9-substrat.

Bröstcancerresistent protein (BCRP) och P-glykoproteinsubstrat

Administrering av regorafenib (160 mg i 14 dagar) före en enkeldos rosuvastatin (5 mg), ett BCRP-substrat, gav 3,8-faldig ökning i genomsnittlig AUC och en 4,6-faldig ökning i C_{max} för rosuvastatin.

Detta indikerar att samtidig administrering av regorafenib kan öka plasmakoncentrationerna av andra BCRP-substrat (t.ex. metotrexat, fluvastatin, atorvastatin). Därför rekommenderas noggrann övervakning av patienter avseende symtom som kännetecknar ökad exponering av BCRP-substrat.

Kliniska data indikerar att regorafenib inte påverkar digoxin-farmakokinetiken, och kan därför ges samtidigt med P-glykoproteinsubstrat såsom digoxin, utan kliniskt betydelsefull läkemedelsinteraktion.

Hämmare av P-glykoprotein och BCRP/inducerare av P-glykoprotein och BCRP

In vitro-studier indikerar att de aktiva metaboliterna M-2 och M-5 är substrat för P-glykoprotein och BCRP. Hämmare och inducerare av BCRP och P-glykoprotein kan påverka exponeringen av M-2 och M-5. Den kliniska betydelsen av detta är okänd (se även avsnitt 5.2).

CYP-isoformselektiva substrat

In vitro-data indikerar att regorafenib är en kompetitiv hämmare av cytokrom CYP2C8 (K_i -värde 0,6 mikromolar), CYP2C9 (K_i -värde 4,7 mikromolar), CYP2B6 (K_i -värde 5,2 mikromolar) vid koncentrationer som uppnås *in vivo* vid steady state (maximal plasmakoncentration 8,1 mikromolar). *In vitro*-hämmningen av CYP3A4 (K_i -värde 11,1 mikromolar) och CYP2C19 (K_i -värde 16,4 mikromolar) var mindre uttalad.

En klinisk studie utfördes för att utvärdera effekten av 14 dagars dosering med 160 mg regorafenib på farmakokinetiken för probsubstrat av CYP2C8 (rosiglitazon), CYP2C9 (S-warfarin), CYP 2C19 (omeprazol) och CYP3A4 (midazolam).

Farmakokinetiska data tyder på att regorafenib kan ges samtidigt med substrat för CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 och CYP2C19 utan kliniskt betydelsefull läkemedelsinteraktion (se även avsnitt 4.4).

Antibiotika

Koncentration-tidskurvan indikerar att regorafenib och dess metaboliter kan genomgå enterohepatisk cirkulation (se avsnitt 5.2). Samtidig administrering av neomycin, ett antimikrobiellt medel med dålig absorption som används för att erradikera floran i magtarmkanalen (vilket kan störa den enterohepatiska cirkulationen av regorafenib) hade ingen påverkan på regorafenibexponeringen. Dock noterades en minskning i exponeringen av de aktiva metaboliter M-2 och M-5 på ca 80% vilka både in vitro och in vivo visat på farmakologisk aktivitet jämförbar med regorafenib. Den kliniska signifikansen av neomycin interaktionen är okänd, men skulle kunna leda till minskad effekt av regorafenib. Farmakokinetisk interaktion med andra antibiotika har inte studerats.

Gallsyrebindare

Regorafenib, M-2 och M-5 kommer sannolikt att genomgå enterohepatisk cirkulation (se avsnitt 5.2). Gallsyrebindare såsom kolestyramin och kolestagel kan interagera med regorafenib genom att bilda olösliga komplex som kan påverka absorptionen (eller reabsorptionen), potentiellt resulterande i minskad exponering. Den kliniska betydelsen av dessa potentiella interaktioner är okänd, men skulle kunna leda till minskad effekt av regorafenib.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/födelsekontroll hos män och kvinnor

Fertila kvinnor måste informeras om att regorafenib kan orsaka fosterskador.

Fertila kvinnor och män ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och upp till 8 veckor efter avslutad behandling.

Graviditet

Det finns inga data för användning av regorafenib hos gravida kvinnor.

Baserat på verkningsmekanismen för regorafenib misstänks det orsaka fosterskador vid administrering under graviditet. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Stivarga ska inte användas under graviditet om det inte är helt nödvändigt och då endast efter noggrant övervägande av fördelarna för mamman och risken för fostret.

Amning

Det är okänt om regorafenib eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk.

Hos råttor utsöndras regorafenib eller dess metaboliter i mjölken. Risker för det ammande barnet kan inte uteslutas. Regorafenib kan skada barnets tillväxt och utveckling (se avsnitt 5.3).

Amning måste avbrytas vid behandling med Stivarga.

Fertilitet

Det saknas data om effekt av Stivarga på human fertilitet. Resultat från djurstudier indikerar att regorafenib kan påverka fertiliteten negativt hos både män och kvinnor (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Inga studier av huruvida Stivarga påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner har utförts. Om patienter upplever symptom som påverkar koncentrations- och reaktionsförmågan under behandling med Stivarga, rekommenderas t de att inte framföra fordon eller använda maskiner förrän symptomen har avklingat.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den totala säkerhetsprofilen för Stivarga är baserad på data från mer än 4 800 behandlade patienter i kliniska studier inklusive data från 636 patienter med metastaserad kolorektal cancer (CRC), 132 patienter med gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) och 374 patienter med levercellscancer (HCC) behandlade i en placebokontrollerad fas III-studie.

Säkerhetsprofilen för regorafenib i dessa studier överensstämde med säkerhetsresultaten från en fas III B-studie med 2872 patienter med metastaserad kolorektalcancer, vilkas sjukdom hade progredierat efter standardbehandling.

De **allvarligaste** biverkningarna hos patienter som fått Stivarga är allvarlig leverskada, blödning, gastrointestinal perforation och infektion.

De **vanligaste** observerade biverkningarna ($\geq 30\%$) hos patienter som fått Stivarga är smärta, hand-fot-hudreaktion, asteni/trötthet, diarré, minskad aptit och minskat matintag, hypertension och infektion.

Tabell med biverkningar

De biverkningar som rapporterats i kliniska prövningar på patienter som behandlats med Stivarga anges i tabell 3. De klassificeras enligt organsystem och den mest lämpliga MedDRA-termen används för att beskriva en viss reaktion, dess synonymer och närbesläktade tillstånd.

Biverkningar är grupperade efter frekvens. Frekvensområden definieras enligt följande konvention: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) och sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$).

Biverkningarna presenteras inom varje frekvensområde efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Biverkningar rapporterade hos patienter behandlade med Stivarga i kliniska studier

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
Infektioner och infestationer	Infektion*			
Neoplasier – benigna, maligna och ospecificerade (inklusive cystor och polyper)				Keratoakantom/skiv epitelkarcinom i huden
Blod och lymfatiska systemet	Trombocytopeni Anemi	Leukopeni		
Immunsystemet			Överkänslighetsreaktion	
Endokrina systemet		Hypotyroidism		
Metabolism och nutrition	Minskad aptit och minskat matintag	Hypokalemi Hypofosfatemi Hypokalcemi Hyponatremi Hypomagnesemi Hyperurikemi		

Klassificering av organsystem (MedDRA)	Mycket vanliga	Vanliga	Mindre vanliga	Sällsynta
		Dehydrering		
Centrala och perifera nervsystemet		Huvudvärk Tremor Perifer neuropati		Posteriort, reversibelt encefalopati-syndrom (PRES)
Hjärtat			Myokardinfarkt Myokardischemi	
Blodkärl	Blödning* Hypertension		Hypertensiv kris	
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	Dysfoni			
Magtarmkanalen	Diarré Stomatit Kräkningar Illamående	Smakstörningar Muntorrhet Gastroesofagal reflux Gastroenterit	Gastrointestinal perforation* Gastrointestinal fistel Pankreatit	
Lever och gallvägar	Hyperbilirubinemi Ökning av transaminaser		Allvarlig leverskada*#	
Hud och subkutan vävnad	Hand-fot-hudreaktion** Hudutslag	Alopeci Torr hud Exfoliativt hudutslag	Nagelsjukdom Erythema multiforme	Stevens-Johnsons syndrom Toxisk epidermal nekrolys
Muskuloskeletala systemet och bindväv		Muskelkramp		
Njurar och urinvägar		Proteinuri		
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Asteni/trötthet Smärta Feber Slemhinne-inflammation			
Undersökningar	Viktminskning	Ökning av amylas Ökning av lipas Avvikande INR-värden		

* dödliga fall har rapporterats

** palmar-plantar erythrodysestesi i MedDRA-terminologi

enligt kriterierna för läkemedelsinducerad leverskada (kriterier från den internationella Drug Induced Liver Injury (DILI) arbetsgruppen)

Beskrivning av valda biverkningar

Hos de flesta patienter drabbade med allvarlig leverskada debuterade leverdysfunktionen inom de två första behandlingsmånaderna, och karakteriserades av ett hepatocellulärt skademönster med transaminashöjning >20xULN följt av förhöjt bilirubin. I kliniska prövningar observerades en högre incidence av allvarlig leverskada med dödlig utgång hos japanska patienter som behandlades med Sytivarga (~1,5 %) jämfört med icke-japanska patienter (<0,1 %).

I de placebokontrollerade fas III-studierna var den totala incidensen av blödningar 18,2% hos patienter behandlade med Stivarga och 9,5% hos patienter som fick placebo. Majoriteten av blödningarna hos patienter som behandlades med Stivarga var lätta till måttliga (grad 1 och 2: 15,2 %), och näsblödningar utgjorde 6,1 % av fallen. Dödlig utgång hos patienter som behandlades med Stivarga var mindre vanlig (0,7 %) och inkluderade blödning från hjärnan, luftvägarna, magtarmkanalen och urogenitala systemet.

I de placebokontrollerade fas III-studierna observerades infektioner oftare hos patienter behandlade med Stivarga än hos patienter som fick placebo (alla grader: 31,6 % jämfört med 17,2 %). De flesta infektionerna hos patienter behandlade med Stivarga var lätta till måttliga (grad 1 och 2: 23,0 %) och inkluderade urinvägsinfektioner (5,7 %), nasofaryngit (4,0 %), mukokutana och systemiska svampinfektioner (3,3 %) samt lunginflammation (2,6%). Dödlig utgång på grund av infektion observerades oftare hos patienter som behandlades med Stivarga (1,0%), jämfört med patienter som fick placebo (0,3%) och var främst relaterade till luftvägarna.

I de placebokontrollerade fas III-studierna var den totala incidensen hand-fot-hudreaktion högre hos patienter behandlade med Stivarga jämfört med patienter som fick placebo (alla grader: 51,4% jämfört med 6,5% CRC, 66,7% jämfört med 15,2% GIST, 51,6% jämfört med 7,3% HCC). De flesta fallen av hand-fot-hudreaktion hos patienter behandlade med Stivarga uppkom under den första behandlingscykeln och var av lätt till måttlig allvarlighetsgrad (grad 1 och 2: 34,3 % CRC, 44,7 % GIST och 39,3% HCC). Incidensen av hand-fot-hudreaktion av grad 3 var 17,1 % (CRC), 22,0 % (GIST) och 12,3% (HCC). Den totala incidensen av hand-fot hudreaktion (74,8% CRC, 88,2% GIST och 67,1% HCC) var högre hos asiatiska patienter behandlade med Stivarga jämfört med andra etniciteter. Incidensen av hand-fot hudreaktion av grad 3 var 20,5% (CRC), 23,5% (GIST) och 13,5% (HCC) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

I de placebokontrollerade fas III-studierna var den totala incidensen av hypertoni högre hos patienter behandlade med Stivarga jämfört med patienter som fick placebo (29,6% jämfört med 7,5% CRC; 60,6% jämfört med 25,8% GIST, 31,0% jämfört med 6,2% HCC). De flesta fallen av hypertoni hos patienter behandlade med Stivarga uppkom under den första behandlingscykeln och var av lätt till måttlig allvarlighetsgrad (grad 1 och 2: 20,9 % CRC, 31,8 %, GIST och 15,8% HCC). Incidensen av hypertoni grad 3 var 8,7 % (CRC), 28,0 % (GIST) och 15,2% (HCC). Ett fall av hypertoni av grad 4 rapporterades i GIST-studien.

I de placebokontrollerade fas III-studieerna var den samlade incidensen av behandlingsrelaterad proteinuri 9,1% hos patienter som behandlades med Stivarga jämfört med 1,9 % hos patienter som fick placebo. Av dessa händelser har 35,6 % i Stivarga-armen och 54,5 % i placeboarmen inte avklingat enligt rapporteringen.

I samtliga kliniska studier har hjärt-relaterade händelser (alla grader) rapporterats oftare (13,7 % jämfört med 6,5 %) hos patienter behandlade med Stivarga i åldern 75 år eller äldre (N=410) jämfört med patienter under 75 år som behandlades med Stivarga (N=4108).

Avvikande laboratorietester

Behandlingsrelaterade avvikelser i laboratorietester observerade i de placebokontrollerade fas III-studierna visas i tabell 4 och tabell 4a (se även avsnitt 4.4).

Tabell 4: Behandlingsrelaterade avvikande laborietester rapporterade i placebokontrollerade fas III-studier med patienter med metastaserad kolorektal cancer (CORRECT), GIST (GRID) och HCC (RESORCE)

Laborieparameter (i % av undersökta prov)	mCRC (CORRECT)				GIST (GRID)				HCC (RESORCE)			
	Stivarga plus BSC (N=500)	Placebo plus BSC (N=253)	Stivarga plus BSC (N=500)	Placebo plus BSC (N=253)	Stivarga plus BSC (N=132)	Placebo plus BSC (N=66)	Stivarga plus BSC (N=132)	Placebo plus BSC (N=66)	Stivarga plus BSC (N=374)	Placebo plus BSC (N=193)	Stivarga plus BSC (N=374)	Placebo plus BSC (N=193)
	Grad ^a				Grad ^b				Grad ^b			
	Alla grader %		Grad 3/4 %		Alla grader %		Grad 3/4 %		Alla grader %		Grad 3/4 %	
Blodet och lymfsystemet												
Minskning av hemoglobin	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
Trombocytopeni	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
Neutropeni	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
Lymfocytopeni	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
Metabolism och nutrition												
Hypokalcemi	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Hypokalemi	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Hypofosfatemi	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
Lever och gallvägar												
Hyperbilirubinemi	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
Ökning av ASAT	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
Ökning av ALAT	45,2	29,8	5,5	3,2	39,4	39,4	4,6	1,5	70,4	58,6	6,2	4,7
Njurar och urinvägar												
Proteinuri	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
Undersökningar												
Ökning av 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
Ökning av lipas	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Ökning av amylas	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

^a CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 3.0

^b CTCAE (Common Terminology Criteria for Adverse Events), Version 4.0

* International normalized ratio

Bästa understödjande behandling (BSC = Best Supportive Care)

Jämfört med den globala fas III-studien på kolorektal cancer (CORRECT) med huvudsakligen (~80 %) kaukasiska patienter, observerades en högre incidens av förhöjda leverenzymter hos Stivarga-behandlade patienter i den asiatiska fas III-studien på kolorektal cancer (CONCUR) med huvudsakligen (> 90 %) östasiatiska patienter.

Tabell 4a: Behandlingsrelaterade avvikande leverenzymtester rapporterade i en placebokontrollerad fas III-studie med asiatiska patienter med metastaserad kolorektal cancer (CONCUR)

Laboratorieparameter (i % av undersökta prov)	Stivarga plus BSC [§] (N=136)			Placebo plus BSC [§] (N=68)		
	Alla grader*	Grad 3*	Grad 4*	Alla grader*	Grad 3*	Grad 4*
Ökning av bilirubin	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Ökning av ASAT	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Ökning av ALAT	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] Bästa understödjande behandling (BSC = Best Supportive Care)

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

I de placebokontrollerade fas III-studierna, visade uppmätt tyreoidstimulerande hormon (TSH) efter behandlingsstart en postbaslinjenivå på >ULN hos 34,6 % hos patienterna som behandlades med Stivarga och hos 17,2 % hos patienterna som fick placebo. TSH-nivån efter behandlingsstart på >4 gånger ULN rapporterades hos 6,5 % av patienterna som behandlades med Stivarga och hos 1,3 % av patienterna som fick placebo.

Koncentration av fritt trijodotyronin (FT3) efter behandlingsstart under den nedre normalgränsen (<LLN, Lower Limit of Normal) rapporterades hos 29,2 % av patienterna som behandlades med Stivarga och hos 20,4 % av patienterna som fick placebo. Koncentration av fritt tyroxin (FT4) efter behandlingsstart <LLN rapporterades hos 8,1 % av patienterna som behandlades med Stivarga och hos 5,6 % av patienterna som fick placebo. Totalt utvecklade cirka 4,6 % av patienterna som behandlades med Stivarga hypotyreos som krävde hormonell ersättningsbehandling.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#)*.

4.9 Överdoser

Den högsta dosen av Stivarga som studerats kliniskt är 220 mg per dag. De vanligaste observerade biverkningarna vid denna dos var dermatologiska biverkningar, dysfoni, diarré, slemhinneinflammation, muntorrhet, minskad aptit, hypertension och trötthet.

Det finns ingen specifik antidot för Stivarga. Vid misstänkt överdosering ska behandlingen med Stivarga avbrytas omedelbart, bästa understödjande vård sättas in och, när så krävs, patienten övervakas tills situationen är kliniskt stabiliserad.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska preparat, proteinkinashämmare; ATC-kod: L01XE21

Verkningsmekanism och farmakodynamiska effekter

Regorafenib är ett peroralt tumördeaktiveringspreparat som effektivt blockerar flera proteinkinaser, inklusive kinaser med betydelse för tumörangiogenes (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogenes (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) metastaser (VEGFR3, PDGFR, FGFR) och tumörimunitet (CSFIR). I synnerhet hämmar regorafenib muterat KIT, en onkogen som spelar en viktig roll i utvecklingen av gastrointestinala stromacellstumörer, och blockerar därmed proliferation av tumörceller. I prekliniska studier har regorafenib visat potent antitumöraktivitet i ett brett spektrum av tumörmodeller, inklusive kolorektala, gastrointestinala stromacells- och levercancertumörer, som troligen medieras av dess antiangiogena och antiproliferativa effekter. Dessutom minskade regorafenib nivåerna av tumörrelaterade makrofager och har visat antimetastatiska effekter *in vivo*. De huvudsakliga humana metaboliterna (M-2 and M-5) uppvisade med regorafenib jämförbara effekter i *in vitro* och *in vivo*-modeller.

Klinisk effekt och säkerhet

Metastaserad kolorektal cancer (CRC)

Den kliniska effekten och säkerheten för Stivarga har utvärderats i en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III multicenterstudie (CORRECT) hos patienter med metastaserad kolorektalcancer som progredierat efter svikt på standardbehandling.

Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS). Sekundära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS), objektiv tumörsvarsfrekvens (ORR) och sjukdomskontrollfrekvens (DCR).

Totalt 760 patienter randomiserades i ett 2:1 förfarande till 160 mg regorafenib (4 tabletter Stivarga, vardera innehållande 40 mg regorafenib) oralt en gång dagligen (N=505) och bästa understödjande behandling (BSC) eller placebo (N=255) och BSC i 3 veckor följt av 1 behandlingsfri vecka. Den genomsnittliga dagliga dosen regorafenib var 147 mg.

Patienterna fortsatte med behandlingen tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. En förhandsplanerad interimanalys för effekt utfördes när 432 dödsfall hade inträffat. Studien avblindades efter denna planerade interimanalys då total överlevnad (OS) hade nått den förspecificerade effektgränsen.

Av de 760 randomiserade patienterna var medianåldern 61 år, 61 % var män, 78 % var vita och alla patienter hade ECOG Performance Status (PS) 0 eller 1 vid behandlingsstart. PS ≥ 2 rapporterades under Stivarga-behandling hos 11,4 % av patienterna. Medianbehandlingstid och daglig dos, liksom frekvens dosmodifieringar, var jämförbara med placebobehandlade patienter med PS ≥ 2 (8,3 %). De flesta patienterna med PS ≥ 2 avbröt behandlingen på grund av progredierande sjukdom. Den primära sjukdomslokaliseringen var kolon (65 %), rektum (29 %) eller båda (6 %). KRAS-mutation rapporterades hos 57 % av patienterna vid studiestart.

De flesta patienter (52 %) hade fått tre eller färre tidigare behandlingslinjer för metastaserad sjukdom. Behandlingarna inkluderade behandling med fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, en anti-VEGF-behandling och, om patienten hade en KRAS vildtyp tumör, en anti-EGFR-behandling.

Tillägget av Stivarga till BSC ledde till signifikant längre överlevnad jämfört med placebo plus BSC med ett p-värde av 0,005178 från stratifierat log rank-test, en riskkvot på 0,774 [95% KI 0,636, 0,942] och en median-OS på 6,4 månader jämfört med 5,0 månader (se tabell 5 och figur 1). PFS var

signifikant längre hos patienter som fick Stivarga plus BSC (riskkvot: 0,494, $p < 0,000001$, se tabell 5). Responsefrekvensen (komplett respons eller partiell respons) var 1 % och 0,4 % för Stivarga- respektive placebobehandlade patienter ($p = 0,188432$, ensidigt). DCR (komplett respons eller partiell respons eller stabil sjukdom) var signifikant högre hos patienter som behandlades med Stivarga (41,0 % jämfört med 14,9 %, $p < 0,000001$, ensidigt).

Tabell 5: Effektergebnat från CORRECT-studien

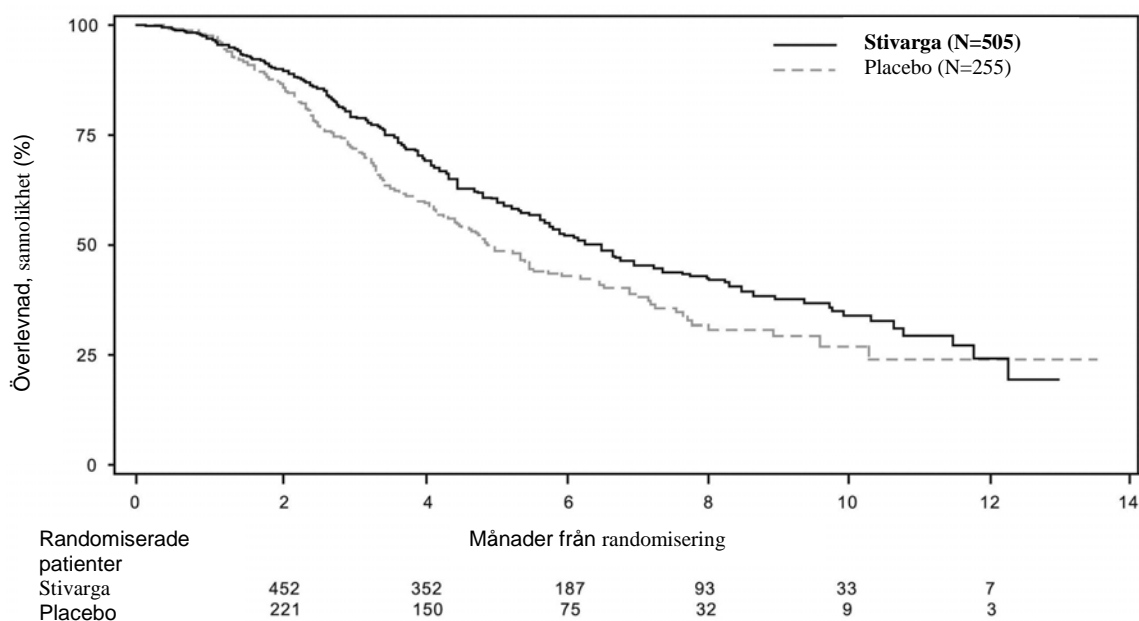
Effektparametrar	Riskkvot* (95 % KI)	P-värde (ensidigt)	Median (95 % KI)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=505)	Placebo plus BSC [§] (N=255)
OS	0,774 (0,636, 0,942)	0,005178	6,4 månader (5,9; 7,3)	5,0 månader (4,4; 5,8)
PFS**	0,494 (0,419, 0,582)	<0,000001	1,9 månader (1,9; 2,1)	1,7 månader (1,7; 1,7)

[§] Bästa understödande behandling (BSC = Best Supportive Care)

* Riskkvot <1 motsvarar en fördel för Stivarga genemot placebo

** Baserat på prövarens bedömning av tumorsvar

Figur 1: Kaplan-Meier kurvor för OS



Subgruppsanalyser för OS och PFS efter ålder (<65 år, ≥ 65), kön, ECOG PS, primärtumörens lokalisering, tid från diagnos av metastaserad sjukdom, tidigare behandlingar, antal tidigare behandlingslinjer för metastaserad sjukdom, och KRAS-mutationsstatus visade en behandlingseffekt till fördel för regorafenib jämfört med placebo.

Resultat från en subgruppsanalys baserad på historiskt KRAS mutationsstatus i primärtumören visade behandlingseffekt till fördel för regorafenib jämfört med placebo hos patienter med vildtyp KRAS medan en mindre sågs hos KRAS-muterade patienter. Dock observerades en gynnsam behandlingseffekt avseende progressionsfri överlevnad för regorafenib oavsett KRAS-mutationsstatus. Riskkvoten (95% konfidensintervall) för OS var 0,653 (0,476-0,895) för KRAS vildtyp och 0,867 (0,670-1,123) för KRAS muterande patienter. Ingenting talar för någon skillnad i behandlingseffekt

(icke-signifikant interaktionstest). Riskkvoten (95% konfidensintervall) för PFS för KRAS vildtyp respektive KRAS mutant var 0.550 (0,450 - 0.671) och 0.454 (0.332 – 0.620).

I en annan internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad, fas III multicenterstudie (CONCUR) utvärderades effekt och säkerhet för Stivarga hos 204 tidigare behandlade asiatiska patienter (> 90 % östasiater) med metastaserad kolorektal cancer som hade progredierat efter svikt på fluoropyrimidinbaserad kemoterapi. Endast 59,5 % av de rekryterade patienterna i CONCUR-studien hade tidigare även behandlats med läkemedel riktade mot VEGF eller EGFR. Det primära effektmåttet var OS. Tillägget av Stivarga till BSC ledde till signifikant längre överlevnad jämfört med placebo plus BSC med en riskkvot på 0,550 ($p = 0,000159$ stratifierat log rank-test) och en median-OS på 8,8 månader jämfört med 6,3 månader [95 % KI 0,395, 0,765]. PFS var också signifikant längre hos patienter som fick Stivarga plus BSC (riskkvot: 0,311, $p < 0,000001$), median-PFS 3,2 månader med Stivarga jämfört med 1,7 månader med placebo. Säkerhetsprofilen för Stivarga plus BSC i studien CONCUR överensstämde med den säkerhetsprofil som observerades i studien CORRECT.

Gastrointestinala stromacellstumörer (GIST)

Den kliniska effekten och säkerheten för Stivarga har utvärderats i en internationell, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III multicenterstudie (GRID) hos patienter med gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) som tidigare behandlats med 2 tyrosinkinashämmare (imatinib och sunitinib).

Analysen av det primära effektmåttet progressionsfri överlevnad (PFS) utfördes efter 144 PFS-händelser (central blindad bedömning). Sekundära effektmått inkluderande tid till progression (TTP) och total överlevnad (OS) (interimsanalys) utvärderades också.

Totalt 199 patienter med GIST randomiserades i ett 2:1-förfarande till 160 mg regorafenib och bästa understödjande behandling (BSC; $n=133$) oralt en gång dagligen eller matchande placebo och BSC ($n=66$) i 3 veckor följt av 1 behandlingsfri vecka. Den genomsnittliga dagliga dosen regorafenib var 140 mg.

Patienterna fortsatte med behandlingen tills sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet. Patienter som fick placebo hos vilka sjukdomen progredierade erbjöds behandling med regorafenib (crossover). Patienter som fick regorafenib hos vilka sjukdomen progredierade och som enligt provarens uppfattning hade klinisk nytta av behandlingen med regorafenib, erbjöds möjligheten att fortsätta behandling med regorafenib.

Bland de 199 randomiserade patienterna var genomsnittsåldern 58 år, 64 % var män, 68 % var av kaukasisk etnicitet och alla patienter hade ECOG Performance Status (PS) 0 eller 1 vid behandlingsstart. Den totala mediantiden från senaste progression eller recidiv till randomisering var 6 veckor.

Regorafenib och BSC ledde till signifikant längre PFS jämfört med placebo och BSC med en riskkvot på 0,268 [95 % KI 0,185; 0,388] och en median-PFS på 4,8 månader jämfört med 0,9 månader ($p < 0,000001$). Den relativa risken för sjukdomsprogression eller död minskade med cirka 73,2 % hos patienter behandlade med regorafenib jämfört med patienter som fick placebo (se tabell 6, figur 2). Ökningen av PFS var konsekvent oberoende av ålder, kön, geografisk region, tidigare behandling, ECOG performance status.

Tid till Progression (TTP) var signifikant längre hos de patienter som fick regorafenib och BSC än hos de patienter som fick placebo och BSC med en riskkvot på 0,248 [95 % KI 0,170; 0,364], och median-TTP på 5,4 månader jämfört med 0,9 månader ($p < 0,000001$) (se tabell 6).

Riskkvoten för total överlevnad (OS) var 0,772, ((95 % KI, 0,423; 1,408); $p=0,199$; median- total överlevnad (OS) uppnåddes inte i någon grupp); 85 % av de patienter som initialt randomiserades till placebogruppen bytte till aktiv behandling efter progression (se tabell 6, figur 3).

Tabell 6: Effektergebnis från GRID-studien

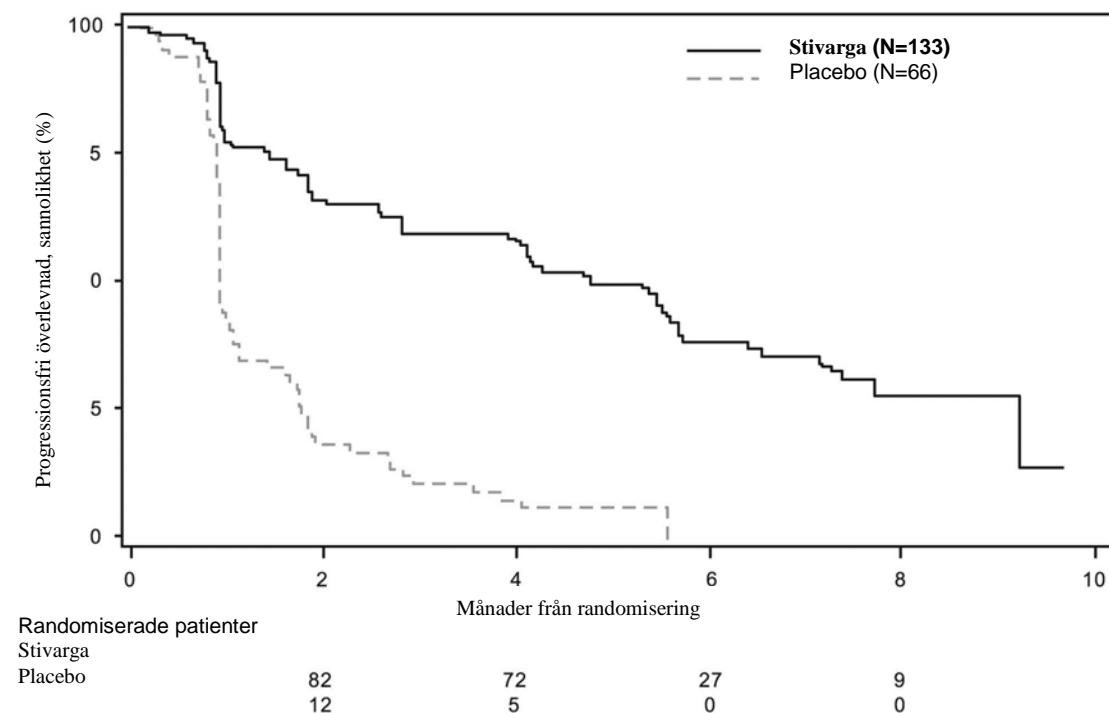
Effekt-parameter	Riskkvot* (95 % KI)	P-värde (ensidigt)	Median (95% KI)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=133)	Placebo plus BSC [§] (N=66)
PFS	0,268 (0,185; 0,388)	<0,000001	4,8 månader (4,0; 5,7)	0,9 månader (0,9; 1,1)
TTP	0,248 (0,170; 0,364)	<0,000001	5,4 månader (4,1; 5,7)	0,9 månader (0,9; 1,1)
OS	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	NR**	NR**

[§] Bästa understödjande behandling (BSC = Best Supportive Care)

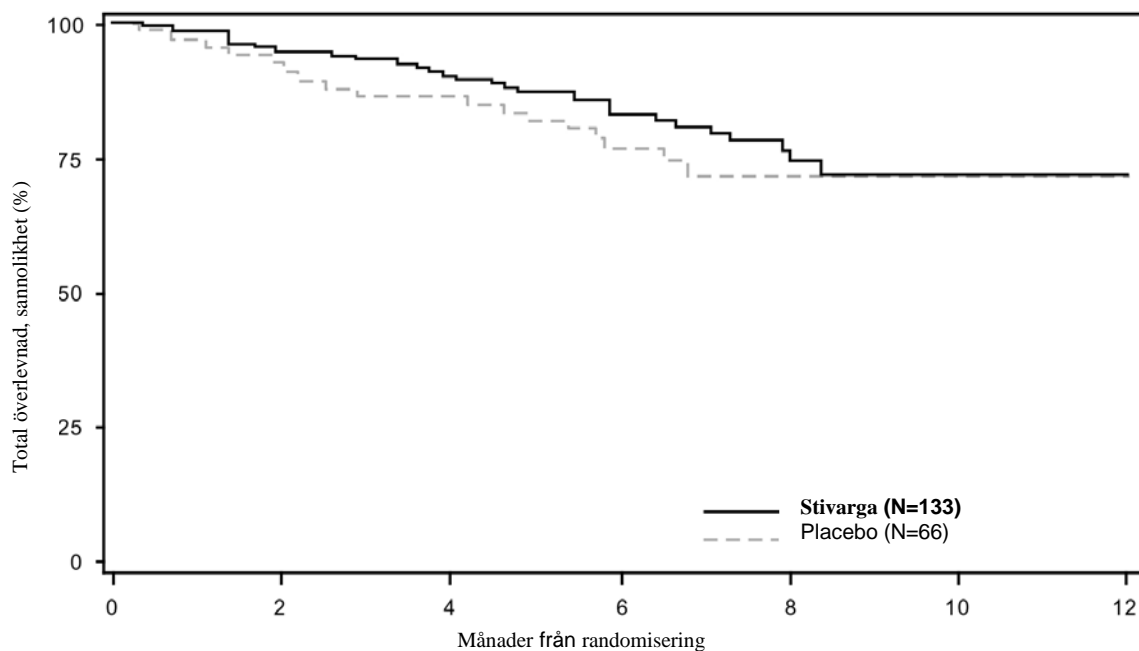
* Riskkvot <1 motsvarar en fördel för Stivarga genomet placebo

** NR (Not Reached): ej uppnådd

Figur 2: Kaplan-Meier-kurvor för PFS



Figur 3: Kaplan-Meier-kurvor för OS



Randomiserade patienter

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

ter behandlade med placebo och BSC öppen behandling med Stivarga efter cross-over till följd av sjukdomsprogression och totalt 41 patienter initialt behandlade med Stivarga och BSC fortsatte behandling med Stivarga efter sjukdomsprogression. Medianvärdet för sekundär PFS (mätt enligt prövarens bedömning) var 5,0 respektive 4,5 månader.

Levercellscancer (HCC)

Den kliniska effekten och säkerheten för Stivarga har utvärderats i en internationell, multicenter, randomiserad, dubbelblind, placebokontrollerad fas III-studie (RESORCE) hos patienter med hepatocellulärt karcinom som tidigare har behandlats med sorafenib.

Det primära effektmåttet var total överlevnad (OS). Sekundära effektmått var progressionsfri överlevnad (PFS), tid till progression (TTP), objektiv tumorsvarsfrekvens (ORR) och sjukdomskontrollfrekvens DCR).

Totalt 573 patienter med HCC randomiserades i ett 2:1-förfarande för att få antingen 160 mg regorafenib samtidigt med bästa understödande behandling (BSC) (n=379) oralt en gång dagligen, eller matchande placebo och BSC (n=194) i 3 veckor följt av en behandlingsfri vecka. Den genomsnittliga dagliga regorafenibdosen var 144 mg. Patienter som upplevde radiologisk sjukdomsprogression under behandling med sorafenib och som hade en leverfunktionsstatus Child-Pugh klass A var berättigade att delta i studien. Patienter som permanent avbröt behandlingen med sorafenib på grund av sorafenibrelaterad toxicitet eller som tolererade mindre än 400 mg sorafenib dagligen före avbrot, t exkluderades från studien. Randomiseringen utfördes inom 10 veckor efter den sista behandlingen med sorafenib. Patienterna fortsatte behandlingen med Stivarga tills klinisk eller radiologisk sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet uppträdde. Dock kunde patienterna fortsätta behandlingen med Stivarga efter sjukdomsprogression om prövaren bedömde det lämpligt.

Demografiska egenskaper och sjukdomskaraktäristika vid studiestart var jämförbara mellan de Stivarga- och placebobehandlade grupperna och visas nedan för alla 573 randomiserade patienter:

- Medianålder: 63 år
- Män: 88%

- Kaukasisk: 36%, Asiatisk: 41%
- ECOG Performance status (PS) 0: 66% eller ECOG PS på 1: 34%
- Child-Pugh A: 98%, Child-Pugh B: 2%
- Etiologin inkluderade hepatit B (38%), hepatit C (21%), icke alkoholbetingad steatohepatit (NASH, 7%)
- Frånvaro av både makroskopisk vaskulär invasion och extrahepatisk tumörspridning: 19%
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) stadie B: 13%; BCLC stadie C: 87%
- Transarteriell lokoregional embolisering eller kemoembolisering: 61%
- Radioterapi före behandling med regorafenib: 15%
- Mediantid för behandling med sorafenib: 7,8 månader

Tillägget av Stivarga till BSC gav en statistiskt signifikant förbättring av OS jämfört med placebo och BSC med en riskkvot på 0,624 [95% KI 0,498, 0,782], $p=0,000017$ baserat på ett stratifierat log rank-test och en median OS på 10,6 månader jämfört med 7,8 månader (se tabell 7 och figur 4).

Tabell 7: Effektergebnat från RESORCE-studien

Effektparameter	Riskkvot * (95 % KI)	P-värde (ensidigt)	Median (95% KI)	
			Stivarga plus BSC [§] (N=379)	Placebo plus BSC [§] (N=194)
OS	0,624 (0,498, 0,782)	0,000017	10,6 månader (9,1, 12,1)	7,8 månader (6,3, 8,8)
PFS **	0,453 (0,369, 0,555)	<0,000001	3,1 månader (2,8, 4,2)	1,5 månader (1,4, 1,6)
TTP**	0,439 (0,355,0,542)	<0,000001	3,2 månader (2,9, 4,2)	1,5 månader (1,4, 1,6)
			Procenttal	
ORR**#	NA	0,003650	11%	4%
DCR **#	NA	<0,000001	65%	36%

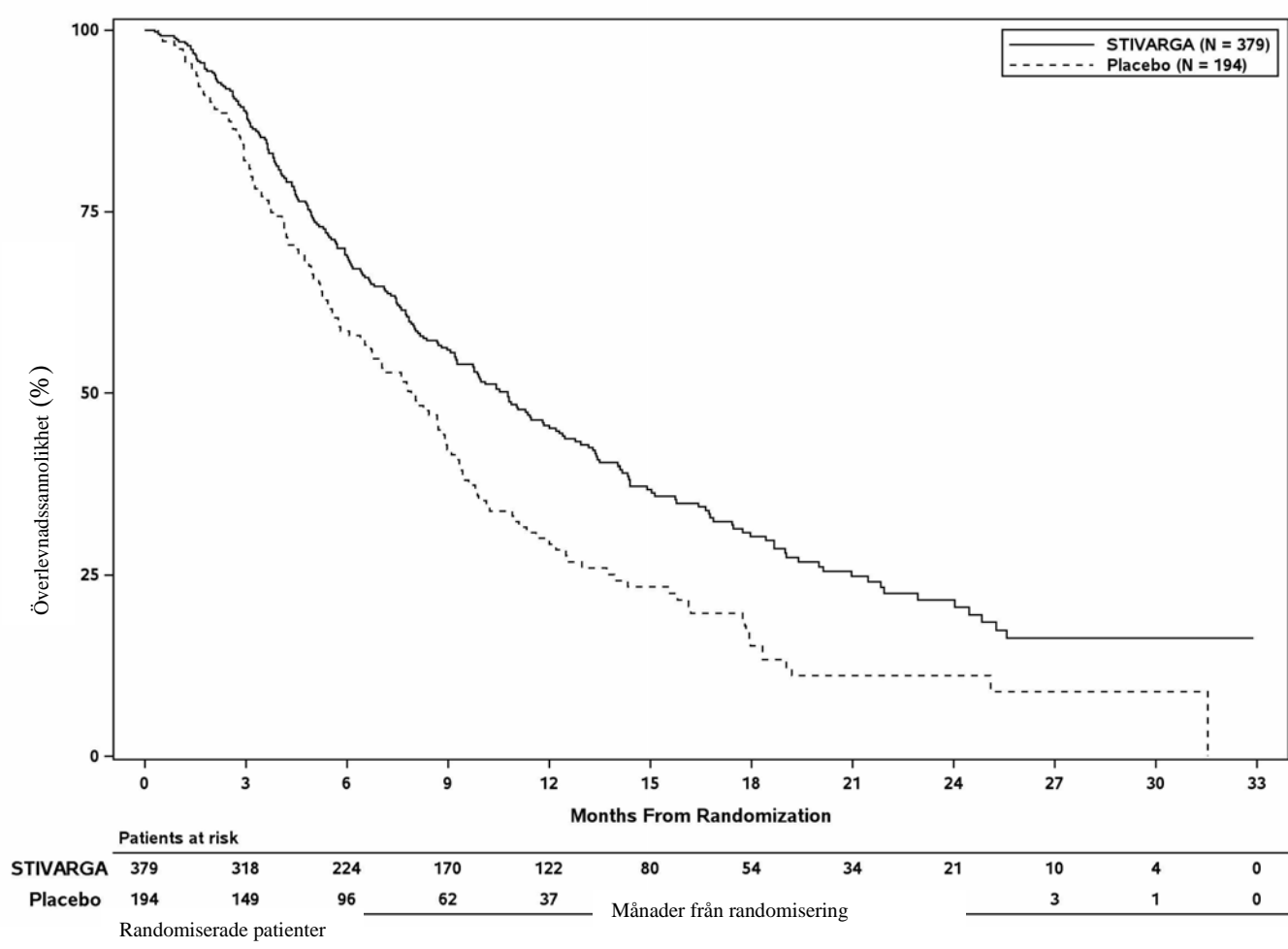
§ Bästa understödjande behandling (BSC = Best Supportive Care)

* Riskkvot <1 till fördel för Stivarga

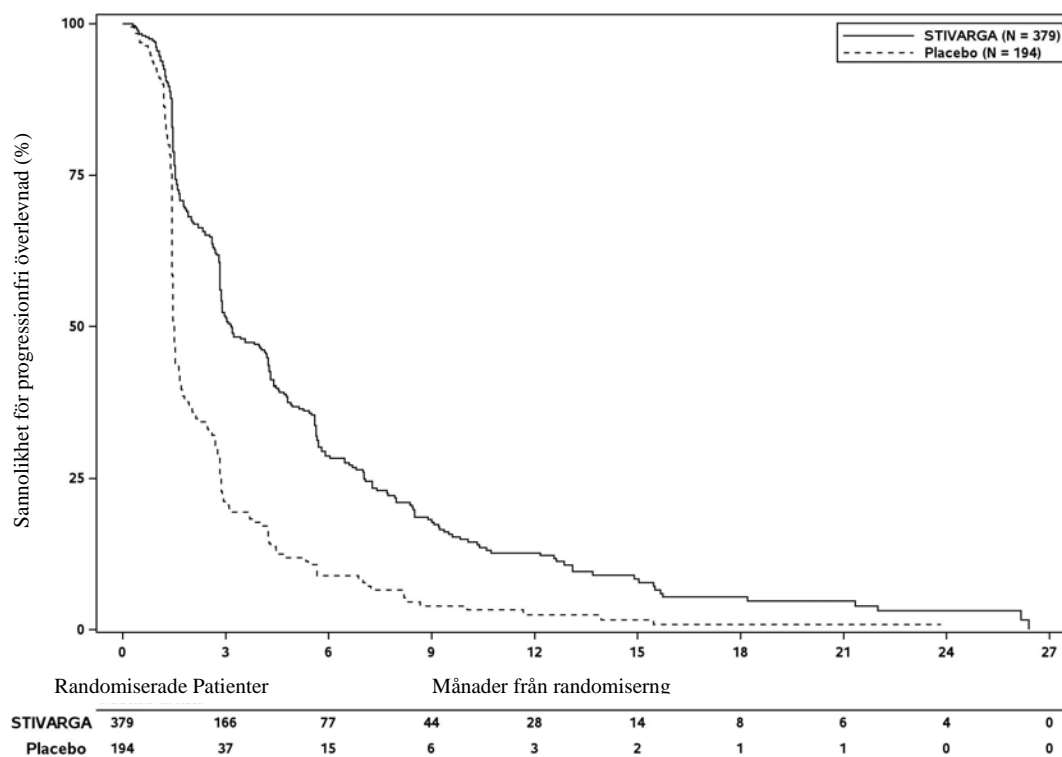
** Baserad på prövarens bedömning av tumörsvärsfrekvens med modifierad RECIST

Svärsfrekvens (komplett eller partiell respons; DCR (komplett respons, partiell respons och stabil sjukdom i 6 veckor).

Figur 4: Kaplan-Meier-kurvor för OS



Figur 5: Kaplan-Meier-kurvor för PFS (mRECIST)



Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet på att skicka in studieresultat för Stivarga för alla grupper av den pediatrika populationen för behandling av adenokarcinom i kolon och rektum (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har senarelagt kravet att skicka in studieresultat för Stivarga för en eller flera grupper av den pediatrika populationen för solida maligna tumörer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för Stivarga för alla grupper av den pediatrika populationen för levercancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Regorafenib når maximala plasmanivåer på cirka 2,5 mg/l 3 till 4 timmar efter en enstaka per oral dos på 160 mg administrerad som 4 tabletter, om vardera 40 mg. Efter en enstaka dos om 60 eller 100 mg var den genomsnittliga relativa biotillgängligheten för tabletter jämfört med en oral lösning 69 % respektive 83 %.

Koncentrationerna av regorafenib och dess farmakologiskt aktiva huvudmetaboliter (M-2 och M-5) var högst vid administrering efter en (lätt) frukost med lite fett jämfört med antingen en frukost med mycket fett eller efter fasta. Exponeringen för regorafenib ökade med 48 % vid administrering med en fettrik frukost och med 36 % vid administrering med en fettfattig frukost jämfört med fasta.

Exponeringen för metaboliterna M-2 (N-oxid) och M-5 (N-oxid och N-desmetyl) är högre när regorafenib ges med en fettfattig frukost jämfört med fasta och lägre när det ges med en fettrik måltid jämfört med fasta.

Distribution

Plasmakoncentration-tidsprofiler för regorafenib samt för de cirkulerande huvudmetaboliterna visar flera toppar under doseringsintervallet på 24 timmar, vilket tillskrivs enterohepatisk cirkulation.

Proteinbindningen av regorafenib till humana plasmaproteiner är hög *in vitro* (99,5 %).

Proteinbindningen av M-2 och M-5 *in vitro* är högre (99,8 % respektive 99,95 %) än för regorafenib. Metaboliterna M-2 och M-5 är svaga substrat för P-gp. Metaboliten M-5 är ett svagt BCRP-substrat.

Biotransformation

Regorafenib metaboliseras primärt i levern via oxidativ metabolism medierad av CYP3A4 samt via glukuronidering medierad av UGT1A9. Två huvudmetaboliter och sex mindre metaboliter för regorafenib har identifierats i plasma. De cirkulerande huvudmetaboliterna för regorafenib i human plasma är M-2 (N-oxid) och M-5 (N-oxid och N-desmetyl), som är farmakologiskt aktiva och har liknande koncentrationer som regorafenib vid steady state. M-2 metaboliseras vidare via oxidativ metabolism medierad av CYP3A4 samt via glukuronidering medierad av UGT1A9.

Metaboliter kan minska eller hydrolyseras i magtarmkanalen av den mikrobiella floran, vilket medger reabsorption av det okonjugerade läkemedlet och de okonjugerade metaboliterna (enterohepatisk cirkulation).

Eliminering

Efter oral administrering är den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för regorafenib och dess metabolit M-2 i plasma mellan 20 till 30 timmar i olika studier. Den genomsnittliga elimineringshalveringstiden för metaboliten M-5 är cirka 60 timmar (från 40 till 100 timmar).

Cirka 90 % av den radioaktiva dosen återfanns inom 12 dagar efter administrering, med cirka 71 % av dosen utsöndrad i feces (47 % som moderssubstans, 24 % som metaboliter) och cirka 19 % av dosen utsöndrad i urin som glukuronider. Vid steady state minskade utsöndringen via urinen till under 10 %. Den moderssubstans som ses i feces kan härröra från nedbrytning av glukuronider eller reduktion av metaboliten M-2 (N-oxid) samt av ej absorberat regorafenib.

M-5 kan reduceras till M-4 i magtarmkanalen av mikrobiell flora, vilket medger återabsorption av M-4 (enterohepatisk cirkulation). M-5 utsöndras slutligen via M-4 som M-6 (karboxylsyra) i feces.

Linjäritet/icke-linjäritet

Systemisk exponering av regorafenib vid steady-state ökar proportionellt med dosen för doser upp till 60 mg och mindre än proportionellt vid doser över 60 mg. Ackumulering av regorafenib vid steady state ger en cirka 2-faldig ökning av plasmakoncentrationen, vilket överensstämmer med elimineringshalveringstiden och doseringsfrekvensen. Vid steady state når regorafenib maximala plasmanivåer på cirka 3,9 mg/l (8,1 mikromolar) efter oral administrering av 160 mg regorafenib och förhållandet mellan högsta och lägsta värde (peak-to-trough ratio) av genomsnittliga plasmakoncentrationer är mindre än 2.

Båda metaboliterna, M-2 och M-5, uppvisar icke-linjär ackumulering, vilket kan bero på enterohepatisk återvinning eller mättnad av UGT1A9-vägen. Efter en enkeldos av regorafenib är plasmakoncentrationerna av M-2 och M-5 mycket lägre än för moderssubstansen, medan plasmakoncentrationerna av M-2 och M-5 vid steady state är jämförbara med regorafenib.

Nedsatt leverfunktion

Exponeringen av regorafenib och dess metaboliter M-2 och M-5 är jämförbar hos patienter med lätt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) och patienter med normal leverfunktion.

Begränsade data hos patienter med måttligt nedsatt leverfunktion (Child-Pugh B) indikerar liknande exponering jämfört med patienter med normal leverfunktion efter en enkel dos på 100 mg dos regorafenib. Det finns inga data för patienter med Child-Pugh C (gravt nedsatt leverfunktion).

Regorafenib elimineras huvudsakligen via levern och exponeringen kan vara högre i denna population.

Nedsatt njurfunktion

Tillgängliga kliniska data och fysiologi-baserad, farmakokinetisk modellering tyder på likartad steady-state-exponering av regorafenib och dess metaboliter M-2 och M-5 hos patienter med lätt eller måttligt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion. Exponering för regorafenib var likartad hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion jämfört med patienter med normal njurfunktion medan exponering för M-2 och M-5 minskade med ca 30% i steady-state, vilket inte anses vara kliniskt relevant.

Farmakokinetiken för regorafenib har inte studerats hos patienter med kronisk njursvikt.

Farmakokinetisk, fysiologi-baserad modellering förutser emellertid inte någon relevant förändring i exponeringen hos dessa patienter.

Äldre

Ålder påverkade inte farmakokinetiken för regorafenib för det studerade åldersintervallet (29-85 år).

Kön

Farmakokinetiken för regorafenib påverkas inte av kön.

Etniska skillnader

Exponeringen av regorafenib i olika asiatiska populationer (kinesisk, japansk, koreansk) ligger inom samma intervall som för vita.

Kardiell elektrofysiologi/QT-förlängning

Ingen QTc-förlängning observerades efter administrering av 160 mg regorafenib vid steady state i en särskild QT-studie med manliga och kvinnliga cancerpatienter.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Systemisk toxicitet

Efter upprepad dosering till mus, råttor och hund observerades biverkningar i ett antal organ, primärt i njurar, lever, matsmältningskanal, sköldkörtel, lymfsystemet/haematopoetiska systemet, endokrina systemet, reproduktionssystemet och i huden. En något förhöjd incidens av förtjockning av hjärtats atrioventrikulära klaffar sågs i den 26 veckor långa studien med upprepade doser till råttor. Detta kan bero på acceleration av en åldersrelaterad fysiologisk process. Dessa effekter uppkom vid systemisk exponering inom eller lägre än det intervall som är förväntat vid human exponering (baserat på AUC-jämförelse).

Förändringar av tänder och skelett och biverkningar i reproduktionssystemet var mer uttalade hos yngre och växande djur liksom hos juvenila råttor och indikerar en potentiell risk för barn och ungdomar.

Reproduktions- och utvecklingstoxicitet

Specifika studier avseende fertilitet har inte utförts. Risker för att regorafenib kan ha negativa effekter på manlig och kvinnlig reproduktion måste dock beaktas baserat på morfologiska förändringar i testiklar, äggstockar och livmoder som observerats efter upprepad dosering till råttor och hund vid exponering som är lägre än den förväntade humana exponeringen (baserat på AUC-jämförelse). De observerade förändringarna var bara delvis reversibla.

Effekter av regorafenib på intrauterin utveckling sågs hos kanin vid exponering lägre än den förväntade humana exponeringen (baserat på AUC-jämförelse). De huvudsakliga fynden var missbildningar av urinvägarna, hjärtat, de stora kärlen och skelettet.

Genotoxicitet och karcinogenicitet

Det fanns ingen tecken på genotoxiska effekter av regorafenib, baserat på standardanalyser *in vitro* och *in vivo* på mus.

Studier av karcinogen potential för regorafenib har inte utförts.

Miljöriskbedömning (Environmental Risk Assessment ERA)

Studier utförda för att bedöma påverkan på miljön har visat att regorafenib har potential att vara långlivat, bioackumulerande och giftigt för miljön och kan utgöra en risk för ytvatten och sedimentlageret (se avsnitt 6.6).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Tablettkärna

Mikrokristallin cellulosa

Kroskarmellosnatrium

Magnesiumstearat

Povidon (K-25)

Kolloidal vattenfri kiseldioxid

Filmdragering

Röd järnoxid (E172)

Gul järnoxid (E172)

Lecitin (framställt från soja)

Makrogol 3350

Polyvinylalkohol, delvis hydrolyserad

Talk

Titandioxid (E171)

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

När burken har öppnats har läkemedlet visat sig vara stabilt i 7 veckor. Därefter ska läkemedlet kastas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Tillslut burken väl.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Vit ogenomskinlig HDPE-burk försluten med skruvlock av PP/PP (polypropen) med försegling och en molekylsikt som torkmedel.

Varje burk innehåller 28 filmdragerade tabletter.

Förpackningsstorlekar

Förpackning med 28 filmdragerade tabletter.

Förpackning med 84 (3 burkar med 28 tabletter) filmdragerade tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Torkmedlet ska ligga kvar i burken.

Detta läkemedel kan utgöra en potentiell risk för miljö (se avsnitt 5.3).

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/13/858/001

EU/1/13/858/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 26 augusti 2013

Datum för den senaste förnyelsen: 22 maj 2018

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**

- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**

- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Germany

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Stivarga 40 mg filmdragerade tabletter
regorafenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg regorafenib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium och lecitin (framställt från soja), se bipacksedeln för mer information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter
84 (3 x 28) filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Låt torkmedlet ligga kvar i burken.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Tillslut burken väl.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

stivarga 40 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC:
SN:
NN:

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

ETIKETT PÅ BURKEN

1. LÄKEMEDELTS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Stivarga 40 mg filmdragerade tabletter
regorafenib

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg regorafenib.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller natrium och lecitin (framställt från soja) .
Läs bipacksedeln före användning.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

28 filmdragerade tabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Oral användning
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDELLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Låt torkmedlet ligga kvar i burken.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt. Förvara burken ordentligt stängd.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Stivarga 40 mg filmdragerade tabletter regorafenib

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information, se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Stivarga är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Stivarga
3. Hur du tar Stivarga
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Stivarga ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Stivarga är och vad det används för

Stivarga innehåller den aktiva substansen regorafenib. Det är ett läkemedel som används för att behandla cancer genom att hämma tillväxten och spridningen av cancercellerna och stänga av den blodtillförsel som gör att cancercellerna växer.

Stivarga används för behandling av:

- tjocktarms- eller ändtarmcancer som har spritt sig till andra delar av kroppen hos vuxna patienter som har fått annan behandling eller inte kan behandlas med andra läkemedel (fluoropyrimidinbaserad kemoterapi, en VEGF-hämmarebehandling eller en anti-EGFR-behandling)
- gastrointestinala stromacellstumörer (GIST), en typ av cancer i magsäcken och tarmen, som har spritt sig till andra delar av kroppen eller som inte kan behandlas kirurgiskt, hos vuxna patienter som tidigare har behandlats med andra cancerläkemedel (imatinib och sunitinib).
- levercancer hos vuxna patienter som tidigare har behandlats med ett annat cancerläkemedel (sorafenib).

Om du har några frågor om hur Stivarga fungerar eller varför du har ordinerats detta läkemedel, tala med din läkare.

2. Vad du behöver veta innan du tar Stivarga

Ta inte Stivarga

- om du är allergisk mot regorafenib eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Stivarga.

Var särskilt försiktig med Stivarga

- **om du har leverproblem**, t.ex. Gilberts syndrom, med tecken som gulaktig missfärgning av huden och ögonvitorna, mörkfärgad urin och förvirring och/eller desorientering. Behandling med Stivarga kan leda till en större risk för leverproblem. Före och under behandling med Stivarga tar läkaren blodprover för att kontrollera leverfunktionen. Om du har kraftigt nedsatt leverfunktion, ska du inte behandlas med Stivarga eftersom det inte finns några data om användningen av Stivarga hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.
- **om du får en infektion** med symtom såsom hög feber, svår hosta med eller utan ökad slem-bildning, mycket ont i halsen, andfåddhet, brännande känsla/smärta vid urinering, onormal vaginal flytning eller irritation, rodnad, svullnad och/eller smärta i någon del av kroppen kan din läkare tillfälligt göra ett uppehåll i behandlingen.
- **om du har eller haft blödningsproblem** och om du tar warfarin, fenprokumon eller ett annat läkemedel som tunnar ut blodet för att förhindra blodproppar. Behandling med Stivarga kan leda till en större risk för blödning. Innan du börjar ta Stivarga kan läkaren besluta att ta blodprover. Stivarga kan orsaka svår blödning i matsmältningssystemet, som magsäcken, halsen, ändtarmen, tjocktarmen eller tunntarmen, eller i lungorna, njurarna, munnen, vagina och/eller hjärnan. Uppsök omedelbart läkare om du får något av följande symtom: blod i avföringen eller svart avföring, blod i urinen, magsmärter, blodhosta eller blodkräkning.
- **om du får svåra mag- eller tarmbesvär** (gastrointestinal perforation eller fistel) ska din läkare besluta att behandlingen med Stivarga avbryts. Uppsök omedelbart medicinsk hjälp om du får följande symtom: svår magsmärta eller magsmärta som inte går över, blodiga kräkningar, röd eller svart avföring.
- **om du får bröstsmärta eller har hjärtproblem.** Innan du börjar ta Stivarga och under behandlingen kommer läkaren att kontrollera hur bra ditt hjärta fungerar. Uppsök omedelbart läkare om du får följande symtom eftersom de kan vara ett tecken på hjärtinfarkt eller minskat blodflöde till hjärtat: obehag eller smärta i bröstet som kan stråla ut till axlar, armar, rygg, hals, tänder, käke eller mage och som kan komma och gå, andfåddhet, plötsliga svettningar med kall, fuktig hud, yrsel eller svimfärdighet.
- **om du utvecklar en allvarlig eller ihållande huvudvärk, synstörningar, krampanfall eller förändrat psykiskt status** (som förvirring, förlust av minnet eller orienteringsförmågan) ska du omedelbart kontakta läkare.
- **om du har högt blodtryck.** Stivarga kan öka blodtrycket och läkaren kommer att kontrollera ditt blodtryck före och under behandlingen, och kan ge dig ett läkemedel för att behandla högt blodtryck.
- **om du nyligen har genomgått eller ska genomgå en operation.** Stivarga kan påverka sår-läkningen och behandlingen kan behöva avbrytas tills såret är läkt.
- **om du får hudproblem.** Stivarga kan orsaka rodnad, smärta, svullnad eller blås-bildning på handflator eller fotsulor. Om du märker några förändringar ska du kontakta läkare. Läkaren kan rekommendera att du använder krämer och/eller fotinlägg och handskar för att behandla symtomen. Om du får denna biverkning kan läkaren ändra dosen eller avbryta behandlingen tills tillståndet förbättras.

Innan du tar Stivarga **tala om för läkaren om något av ovanstående gäller dig**. Du kan behöva behandling och fler tester kan behöva göras (se även avsnitt 4 ”Eventuella biverkningar”).

Barn och ungdomar

Det finns ingen relevant användning av Stivarga för barn och ungdomar för indikationen kolorektal cancer med spridning till andra kroppsdelar.

Säkerhet och effekt för barn och ungdomar för indikationen gastrointestinala stromacellstumörer (GIST) har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Det finns ingen relevant användning av Stivarga för barn och ungdomar för indikationen levercancer.

Andra läkemedel och Stivarga

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel samt produkter som vitaminer, kosttillskott och örtpreparat. Vissa läkemedel kan påverka effekten av Stivarga eller så kan Stivarga påverka hur andra läkemedel fungerar och leda till allvarliga biverkningar. Du ska i synnerhet tala om för läkaren om du tar någonting i listan nedan eller något annat läkemedel:

- vissa läkemedel för att behandla svampinfektioner (t.ex. ketokonazol, itrakonazol, posakonazol eller vorikonazol)
- vissa läkemedel för att behandla smärta (t.ex. mefenaminsyra, diflunisal och nifluminsyra)
- vissa läkemedel för att behandla bakteriella infektioner (t.ex. rifampicin, klaritromycin, telitromycin)
- läkemedel som vanligtvis används för att behandla epilepsi (kramper) (t.ex. fenytoin, karbamazepin eller fenobarbital)
- metotrexat, ett läkemedel som vanligtvis används för att behandla cancer
- rosuvastatin, fluvastatin, atorvastatin, läkemedel som vanligtvis används för att behandla högt kolesterolvärde
- warfarin eller fenprokumon, läkemedel som vanligtvis används för att tunna ut blodet
- johannesört, traditionellt växtbaserat läkemedel använt vid lätt nedstämdhet och lindrig oro.

Rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du tar något läkemedel.

Intag av Stivarga med mat och dryck

Undvik att dricka grapefruktjuice medan du behandlas med Stivarga. Det kan påverka Stivargas verkningsmekanism.

Graviditet, amning och fertilitet

Tala om för läkaren om du tror du är gravid, kan vara gravid eller planerar att bli gravid eftersom Stivarga inte ska användas under graviditet om det inte är absolut nödvändigt. Läkaren kommer att diskutera eventuella risker med att ta Stivarga under graviditet med dig.

Undvik att bli gravid medan du behandlas med Stivarga eftersom detta läkemedel kan skada fostret.

Både fertila kvinnor och män ska använda effektiv preventivmetod under behandlingen och minst åtta veckor efter avslutad behandling.

Du får inte amma ditt barn när du behandlas med Stivarga eftersom detta läkemedel kan påverka barnets tillväxt och utveckling. **Tala om för läkaren om du ammar eller planerar att amma.**

Stivarga kan minska fertiliteten hos både män och kvinnor. Rådfråga läkare innan du tar Stivarga.

Körförmåga och användning av maskiner

Det är inte känt om Stivarga påverkar förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Kör inte bil eller använd maskiner om du får några behandlingsrelaterade symtom som påverkar din koncentrations- och reaktionsförmåga.

Viktig information om några innehållsämnen i Stivarga

Detta läkemedel innehåller 55,8 mg **natrium** (huvudingrediensen i koksalt/bordssalt) per daglig dos (4 tabletter). Detta motsvarar 3% av högsta rekommenderat dagligt intag av natrium för vuxna.

Detta läkemedel innehåller 1,68 mg **lecitin** (framställt från soja) per daglig dos (4 tabletter).

3. Hur du tar Stivarga

Ta alltid Stivarga enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Den rekommenderade dagliga dosen till vuxna är 4 tabletter Stivarga á 40 mg (160 mg regorafenib). Läkaren kan ändra dosen. Ta den dos Stivarga som läkaren har ordinerat.

Läkaren ber dig vanligtvis ta Stivarga i 3 veckor och därefter göra ett uppehåll i 1 vecka. Detta motsvarar en behandlingscykel.

Ta Stivarga vid samma tidpunkt varje dag efter en lätt (fettsnål) måltid. Svälj tabletten hel med vatten efter en lätt måltid som innehåller mindre än 30 % fett. Ett exempel på en lätt (fettsnål) måltid är 1 portion flingor (cirka 30 g), 1 glas lättmjölk, 1 skiva rostat bröd med marmelad, 1 glas äppeljuice och 1 kopp kaffe eller te (520 kalorier, 2 g fett). Du ska inte ta Stivarga tillsammans med grapefruktjuice (se även avsnittet ”Intag av Stivarga med mat och dryck”).

Om du kräks efter att ha tagit regorafenib, ska du inte ta några extra tabletter och du ska informera läkaren.

Läkaren kan behöva minska dosen eller besluta att du måste avbryta eller sluta med behandlingen permanent vid behov. Du ska normalt ta Stivarga så länge du har nytta av behandlingen och inte drabbas av oacceptabla biverkningar.

Ingen dosjustering är nödvändig om du har en lätt nedsatt leverfunktion. Om du har lätt eller måttligt nedsatt leverfunktion medan du behandlas med Stivarga ska läkaren kontrollera dig noggrant. Om du har kraftigt nedsatt leverfunktion, ska du inte behandlas med Stivarga eftersom det inte finns någon information om användningen av Stivarga till patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion.

Ingen dosjustering är nödvändig om du har en lätt, måttligt eller kraftigt nedsatt njurfunktion.

Om du har tagit för stor mängd av Stivarga

Kontakta läkaren omedelbart om du har tagit mer än den ordinerade dosen. Du kan behöva vård och läkaren kan be dig sluta ta Stivarga.

Intag av för stor mängd Stivarga kan göra vissa biverkningar mer troliga eller mer allvarliga, speciellt:

- hudreaktioner (utslag, blåsor, rodnad, smärta, svullnad, klåda eller fjällning av huden)
- röstförändringar eller heshet (*dysfoni*)
- täta eller lösa tarmtömningar (*diarré*)
- munsår (*slemhinneinflammation*)
- muntorrhet
- minskad aptit
- högt blodtryck (*hypertension*)
- överdriven trötthet (*utmattning*).

Om du har glömt att ta Stivarga

Om du har glömt en dos, ta den samma dag så snart du kommer på det. Ta inte två doser av Stivarga samma dag för att kompensera för en glömd dos dagen före. Tala om för läkaren att du har glömt en dos.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Detta läkemedel kan också påverka resultaten av vissa blodprover.

De allvarligaste biverkningarna, för vilka dödlig utgång har observerats, är:

- allvarliga leverproblem, blödning, perforation i magtarmkanalen och infektion.

Tala omedelbart om för läkaren om du får något av följande symtom:

Leverproblem

Behandling med Stivarga kan leda till en större risk för allvarliga leverproblem. Sök omedelbart vård om du får följande symtom:

- gulaktig missfärgning av huden och ögonvitorna
- mörkfärgad urin
- förvirring och/eller desorientering.

Dessa kan vara tecken på allvarlig leverskada.

Blödning

Stivarga kan leda till allvarlig blödning i matsmältningssystemet, t.ex. i mage, hals, ändtarm eller tarmar, eller i lungor, njurar, mun, slida och/eller hjärna. Sök omedelbart vård om du får följande symtom:

- blod i avföringen eller svart avföring
- blod i urinen
- magsmärta
- blodhosta/blodkräkning.

Dessa kan vara tecken på blödning.

Allvarliga mag- och tarmproblem (gastrointestinal perforation eller fistel)

Sök omedelbart vård om du får följande symtom:

- svår magsmärta eller magsmärta som inte försvinner
- blodkräkningar
- röd eller svart avföring.

Dessa kan vara tecken på allvarliga mag- eller tarmproblem.

Infektion

Behandling med Stivarga kan leda till en högre risk för infektioner, särskilt i urinvägarna, näsan, halsen och lungorna. Behandling med Stivarga kan också medföra högre risk för svampinfektioner i slemhinnan, på huden eller kroppen. Kontakta omedelbart läkare om du får följande symtom:

- hög feber
- svår hosta med eller utan ökad slembildning
- mycket ont i halsen
- andfåddhet
- brännande känsla/smärta vid urinering
- onormal vaginal flytning eller irritation
- rodnad, svullnad och/eller smärta i någon del av kroppen.

Detta kan vara tecken på en infektion.

Andra biverkningar med Stivarga angivna efter frekvens:

Mycket vanliga biverkningar (kan förekomma hos fler än 1 av 10 användare)

- minskat antal blodplättar som kan kännetecknas av att lättare få blåmärken eller blödningar (*trombocytopeni*)
- minskat antal röda blodkroppar (*anemi*)
- minskad aptit och minskat matintag
-
- högt blodtryck (*hypertension*)
- röstförändringar eller heshet (*dysfoni*)
- täta eller lösa tarmtömningar (*diarré*)
- smärta i munnen eller muntorrhet, smärta i tungan, munsår (*stomatit och/eller slemhinneinflammation*)
- illamående
- kräkningar
- höga nivåer av bilirubin i blodet, ett ämne som produceras av levern (*hyperbilirubinemi*)
- förändringar i leverenzymmer som kan tyda på att något är fel i levern (ökning av transaminaser)
- rodnad, smärta, blåsor och svullnad på handflator eller fotsulor (*hand-fot-hudreaktion*)
- utslag
- svaghet (*asteni*) och överdriven trötthet (*utmattning*)
- smärta
- feber
- viktninskning

Vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 10 användare)

- minskat antal vita blodkroppar (*leukopeni*)
- minskad aktivitet i sköldkörteln (*hypotyreoidism*)
- låga nivåer av kalium, fosfat, kalcium, natrium eller magnesium i blodet (*hypokalemi, hypofosfatemi, hypokalcemi, hyponatremi och hypomagnesemi*)
- hög nivå av urinsyra i blodet (*hyperurikemi*)
- förlust av kroppsvätskor (*uttorkning*)
- huvudvärk
- skakningar (*tremor*)
- nervsjukdom som kan orsaka förändringar i sinnesförmåelser t.ex domningar, stickningar, svaghet eller smärta (*perifer neuropati*)
- smakstörningar
- muntorrhet
- halsbränna (*gastroesofageal reflux*)
- infektion eller irritation av mage eller tarmar (*gastroenterit*)
- hårfall (*alopeci*)
- torr hud
- fjällande hudutslag (*exfoliativa utslag*)
- plötslig, ofrivilliga muskelsammandragningar (*muskelspasmer*)
- protein i urinen (*proteinuri*)
- höga nivåer av andra enzymer inblandade i matsmältningen (*ökning av amylas och lipas*)
- avvikande levering av blodet (*avvikande INR-värde*)

Mindre vanliga biverkningar (kan förekomma hos upp till 1 av 100 användare)

- tecken/symtom på en allergisk reaktion som kan omfatta utbredda allvarliga utslag, illamående, feber, andnöd, gulsot, förändringar av kemiska ämnen som produceras av levern (*överkänslighetsreaktion*)
- hjärtinfarkt, bröstsmärta (*myokardinfarkt och ischemi*)
- allvarlig ökning av blodtrycket som leder till huvudvärk, förvirring, dimsyn, illamående, kräkningar och kramper (*hypertensiv kris*)
- inflammation i bukspottkörteln yttrar sig som smärta i magen, illamående, kräkningar och feber (pankreatit)
- nagelsjukdom (förändringar på naglarna som fårör och/eller delning)
- flera hudutslag (*erythema multiforme*)

Sällsynta biverkningar (kan drabba upp till 1 av 1 000 användare)

- vissa typer av hudcancer (*keratoakantom/skivepitelcancer*)
- huvudvärk, förvirring, kramper och synförlust i samband med eller utan högt blodtryck (*posteriort reversibelt encefalopatisyndrom/PRES*)
- allvarliga reaktioner i hud och/eller slemhinnor som kan bestå av smärtsamma blåsor och feber med omfattande hudavlossning (*Stevens-Johnson syndrom och toxisk epidermal nekrolys*).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#)*. Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Stivarga ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongens och burkens etikett efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i originalförpackningen. Fuktkänsligt.

Tillslut burken väl.

När burken har öppnats ska läkemedlet kastas efter 7 veckor.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den **aktiva** substansen är regorafenib. Varje filmdragerad tablett innehåller 40 mg regorafenib.
- **Övriga** innehållsämnen är: mikrokristallin cellulosa, kroskarmellosnatrium, magnesiumstearat, povidon (K-25) och kolloidal vattenfri kiseloxid, röd järnoxid (E172), gul järnoxid (E172), lecitin (framställt från soja), makrogol 3350, polyvinylalkohol (delvis hydrolyserad), talk och titandioxid (E171) (se också avsnitt ” Viktigt information om några innehållsämnen i Stivarga”)..

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Stivarga 40 mg tabletter är ljusrosa och ovala, märkta med "BAYER" på ena sidan och "40" på den andra sidan.

Varje burk innehåller 28 filmdragerade tabletter.

Stivarga 40 mg tabletter finns i förpackningar som innehåller 1 burk eller 3 burkar. Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

Låt torkmedlet stå kvar i burken. Torkmedlet är ett fuktabsorberande material i en liten behållare som skyddar tabletterna från fukt

Innehavare av godkännande för försäljning

Bayer AG
51368 Leverkusen
Tyskland

Tillverkare

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Tyskland

Ytterligare upplysningar om detta läkemedel kan erhållas hos ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning.

België / Belgique / Belgien

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

България

Байер България ЕООД
Тел. +359-(0)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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>