

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Stivarga 40 mg tabletit, kalvopäällysteiset

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg regorafenibia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan

Yksi vuorokausiannos (160 mg) sisältää 2,438 mmol (56,06 mg) natriumia (ks. kohta 4.4).

Yksi vuorokausiannos (160 mg) sisältää 1,68 mg lesitiiniä (peräisin soijasta) (ks. kohta 4.4).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti, kalvopäällysteinen.

Vaaleanpunainen kalvopäällysteinen, soikionmuotoinen tabletti, jonka pituus on 16 mm ja leveys 7 mm ja jonka toisella puolella on merkintä "BAYER" ja toisella puolella "40".

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Stivarga on tarkoitettu monoterapiana aikuispotilaiden hoitoon,

- joilla on metastasoitunut kolorektaalisyöpä (CRC) ja joita on aiemmin hoidettu käytettävissä olleilla hoidoilla tai joille näitä hoitoja ei ole pidetty sopivina. Tällaisia hoitoja ovat fluoropyrimidiinipohjainen kemoterapia, anti-VEGF-hoito ja anti-EGFR-hoito (ks. kohta 5.1).

- joilla on ei-leikattavissa oleva tai metastaattinen ruoansulatuskanavan stroomakasvain (GIST), joka on edennyt edeltävästä imatinibi- ja sunitinibihoidosta huolimatta tai jotka eivät siedä sunitinibia ja imatinibia.

- joilla on hepatosellulaarinen karsinooma (HCC) ja joita on aiemmin hoidettu sorafenibilla.

4.2 Annostus ja antotapa

Stivarga-valmistetta saavat määrätä sellaiset lääkärit, joilla on kokemusta syöpälääkkeiden antamisesta.

Annostus

Regorafenibin suositeltu annos on 160 mg (4 kpl 40 mg:n tablettia) otettuna kerran päivässä 3 viikon ajan, jota seuraa 1 viikon tauko. Tämä 4 viikon jakso katsotaan yhdeksi hoitotaksaksi.

Jos potilas unohtaa ottaa annoksen, se on otettava samana päivänä heti potilaan muistaessa sen. Potilas ei saa ottaa kahta annosta samana päivänä unohtetun annoksen korvaamiseksi. Jos potilas oksentaa regorafenibin käytön jälkeen, hänen ei pidä ottaa enempää tabletteja.

Hoitoa jatketaan niin kauan kuin siitä todetaan olevan hyötyä tai kunnes ilmenee kohtuutonta toksisuutta (ks. kohta 4.4).

Potilaat, joiden suorituskykyluokka (*performance status*, PS) on 2 tai korkeampi, suljettiin pois kliinisistä tutkimuksista. Potilaista, joiden PS ≥ 2 , on vain vähäisiä tietoja.

Annoksen säätäminen

Annostelutauko ja/tai annoksen pienentäminen saattaa olla tarpeen yksilöllisen turvallisuuden ja siedettävyyden perusteella. Annosta muutetaan 40 mg (yksi tabletti) kerrallaan. Pienin suositeltu vuorokausiannos on 80 mg. Suurin vuorokausiannos on 160 mg.

Tiedot suositelluista annosmuutoksista ja toimenpiteistä käsi-jalkaihoreaktion/palmoplantaarisen erythrodysestesian ilmetessä, ks. taulukko 1.

Taulukko 1: Suositellut annosmuutokset ja toimenpiteet käsi-jalkaihoreaktiossa

Ihon toksisuusaste	Esiintyminen	Suosittelut annosmuutokset ja toimenpiteet
1. aste	Kaikki esiintymiset	Pidä annostaso ennallaan ja aloita välittömästi oireita lievittävät hoitotoimenpiteet.
2. aste	1. esiintyminen	Pienennä annosta 40 mg (yhden tabletin verran) ja aloita välittömästi hoitotoimenpiteet. Jos oireet eivät parane annoksen pienentämisestä huolimatta, keskeytä hoito vähintään 7 vuorokaudeksi, kunnes toksisuus lieventyy 0.-1. asteelle. Annosta voidaan nostaa uudelleen lääkärin harkinnan mukaan.
	Oireet eivät parane 7 vrk:n kuluessa tai 2. esiintyminen	Keskeytä hoito, kunnes toksisuus lieventyy 0.-1. asteelle. Hoitoa uudelleen aloitettaessa pienennä annosta 40 mg (yhden tabletin verran). Annosta voidaan nostaa uudelleen lääkärin harkinnan mukaan.
	3. esiintyminen	Keskeytä hoito, kunnes toksisuus lieventyy 0.-1. asteelle. Hoitoa uudelleen aloitettaessa pienennä annosta 40 mg (yhden tabletin verran). Annosta voidaan nostaa uudelleen lääkärin harkinnan mukaan.
	4. esiintyminen	Lopeta Stivarga-hoito pysyvästi.
3. aste	1. esiintyminen	Aloita hoitotoimenpiteet välittömästi. Keskeytä hoito vähintään 7 vuorokaudeksi, kunnes toksisuus lieventyy 0.-1. asteelle. Hoitoa uudelleen aloitettaessa pienennä annosta 40 mg (yhden tabletin verran). Annosta voidaan nostaa uudelleen lääkärin harkinnan mukaan.

Ihon toksisuusaste	Esiintyminen	Suosittelut annosmuutokset ja toimenpiteet
	2. esiintyminen	Aloita hoitotoimenpiteet välittömästi. Keskeytä hoito vähintään 7 vuorokaudeksi, kunnes toksisuus lieventyy 0.-1. asteelle. Hoitoa uudelleen aloitettaessa pienennä annosta 40 mg (yhden tabletin verran).
	3. esiintyminen	Lopeta Stivarga-hoito pysyvästi.

Katso taulukosta 2 suositellut toimenpiteet ja annosmuutokset, jos maksan toimintakokeiden tulosten huononemisen katsotaan liittyvän Stivarga-hoitoon (ks. myös kohta 4.4).

Taulukko 2: Suositellut toimenpiteet ja annosmuutokset, kun maksan toimintakokeiden tulokset ovat poikkeavia lääkkeestä johtuen

Todettu ALAT- ja/tai ASAT-arvon kohoaminen	Esiintyminen	Suosittelut toimenpiteet ja annosmuutokset
≤ 5 kertaa yli normaalin ylärajan (ULN) (enintään 2. aste)	Kaikki esiintymiset	Jatka Stivarga-hoitoa. Seuraa maksan toimintaa viikoittain, kunnes transaminaasiarvot palaavat tasolle < 3 kertaa ULN* (1. aste) tai lähtötasolle.
> 5 kertaa ULN – ≤ 20 kertaa ULN (3. aste)	1. esiintyminen	Keskeytä Stivarga-hoito. Seuraa transaminaasiarvoja viikoittain, kunnes ne palaavat tasolle < 3 kertaa ULN tai lähtötasolle. Uudelleenaloitus: Jos mahdollinen hyöty on suurempi kuin hepatotoksisuuden riski, aloita Stivarga-hoito uudelleen, pienennä annosta 40 mg (yhden tabletin verran) ja seuraa maksan toimintaa viikoittain vähintään 4 viikon ajan.
	Uudelleen-esiintyminen	Lopeta Stivarga-hoito kokonaan.
> 20 kertaa ULN (4. aste)	Kaikki esiintymiset	Lopeta Stivarga-hoito kokonaan.
> 3 kertaa ULN (2. aste tai suurempi) kun samalla bilirubiini > 2 kertaa ULN	Kaikki esiintymiset	Lopeta Stivarga-hoito kokonaan. Seuraa maksan toimintaa viikoittain tilanteen korjaantumiseen tai lähtötasolle palautumiseen saakka. <u>Poikkeus:</u> Gilbertin oireyhtymää sairastavia potilaita, joiden transaminaasiarvot kohoavat, on hoidettava edellä annettujen suositusten mukaisesti ALAT- ja/tai ASAT-arvojen kohoamisen osalta.

*viitearvojen yläraja

Maksan vajaatoiminta

Regorafenibi eliminoiduu pääasiassa maksan kautta.

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu olennaisia eroja altistuksessa, turvallisuudessa tai tehossa potilailla, jotka sairastavat lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A) ja joiden maksan toiminta on normaalia. Annoksen sovittaminen ei ole tarpeen lievää maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Koska kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastavista potilaista on saatavana vain

vähän tietoa, annossuositusta ei voida antaa. Näille potilaille suositellaan kokonaisturvallisuuden tarkkaa seurantaa (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Stivarga-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilailla, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C), koska Stivarga-valmistetta ei ole tutkittu tässä ryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Saatavilla olevat kliiniset tiedot osoittavat samanlaista altistumista regorafenibille ja sen metaboliiteille (M-2 ja M-5) potilailla, joilla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta on normaalia. Annoksen säätäminen lievää, kohtalaista tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tarpeen (ks. myös kohta 5.2).

Iäkkäät potilaat

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu olennaisia eroja altistuksessa, turvallisuudessa tai tehossa vanhempien (vähintään 65-vuotiaiden) ja nuorempien potilaiden välillä (ks. myös kohta 5.2).

Sukupuoli

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu olennaisia eroja altistuksessa, turvallisuudessa tai tehossa mies- ja naispotilaiden välillä. Annoksen säätäminen sukupuolen perusteella ei ole tarpeen (ks. myös kohta 5.2).

Etnisten ryhmien väliset erot

Kliinisissä tutkimuksissa ei ole todettu olennaisia eroja altistuksessa tai tehossa eri etnisiin ryhmiin kuuluvien potilaiden välillä. Stivarga-valmisteella hoidetuilla aasialaisilla (erityisesti japanilaisilla) potilailla havaittiin enemmän käsi-jalkaihoreaktioita/palmoplaantaria erytrodysesiesiaa, vaikeita poikkeamia maksan toimintakokeissa ja maksan vajaatoimintaa verrattuna kaukaasialaisiin. Kliinisissä tutkimuksissa Stivarga-hoitoa saaneet aasialaiset potilaat olivat pääasiassa Itä-Aasiasta (~90 %). Regorafenibin käytöstä mustaihoisilla potilailla on vain vähän tietoa. Annoksen säätäminen etnisen ryhmän perusteella ei ole tarpeen (ks. kohta 5.2).

Pediatriset potilaat

Ei ole asianmukaista käyttää Stivarga-valmistetta pediatrialle potilaille levinneen kolorektaalisyövän (CRC) hoidossa.

Regorafenibin turvallisuutta ja tehoa alle 18-vuotiaiden lasten ruoansulatuskanavan stroomakasvainten (GIST) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Ei ole asianmukaista käyttää Stivarga-valmistetta pediatrialle potilaille hepatosellulaarisen karsinooman hoidossa.

Antotapa

Stivarga-valmiste otetaan suun kautta.

Stivarga-valmiste on otettava samaan aikaan joka päivä. Tabletit on nielaistava kokonaisina veden kanssa kevyen aterian (rasvapitoisuus alle 30 %) jälkeen. Kevyt (vähärasvainen) ateria voi sisältää esimerkiksi 1 annoksen muroja (noin 30 g), 1 lasin rasvatonta maitoa, 1 hillolla päällystetyn paahtoleipäviipaleen, 1 lasin omenamehua, ja 1 kupin kahvia tai teetä (520 kaloria, 2 g rasvaa).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Vaikutukset maksaan

Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla on usein todettu poikkeava tulos maksan toimintakokeessa (alaniiniaminotransferaasi [ALAT], aspartaattiaminotransferaasi [ASAT] ja bilirubiini). Pienellä osalla potilaista on raportoitu vaikeita poikkeamia maksan toimintakokeissa (3. tai 4. aste) ja maksan toimintahäiriön klinisiä oireita (mukaan lukien maksan vajaatoiminta ja kuolemaan johtavia) (ks. kohta 4.8).

Kliinisissä tutkimuksissa Stivarga-hoitoa saaneilla aasialaisilla (erityisesti japanilaisilla) potilailla havaittiin enemmän vaikeita poikkeamia maksan toimintakokeissa ja maksan vajaatoimintaa kuin kaukaasialaisilla (ks. kohta 4.2).

Maksan toimintakokeiden (ALAT, ASAT ja bilirubiini) suorittamista ennen Stivarga-hoidon aloittamista ja tulosten tarkkaa seuranta (vähintään kahden viikon välein) suositellaan hoidon kahden ensimmäisen kuukauden ajan. Sen jälkeen säännöllistä seuranta jatketaan vähintään kuukausittain ja kliinisen tarpeen mukaisesti.

Regorafenibi on uridiinidifosfaatti-glukuronosyylitransferaasi 1A1:n (UGT1A1:n) estäjä (ks. kohta 4.5). Gilbertin oireyhtymää sairastavilla potilailla saattaa esiintyä lievää, epäsuoraa (konjugoimatonta) hyperbilirubinemiaa.

Potilailla, joilla maksan toimintakokeiden tulosten huononemisen katsotaan johtuvan Stivarga-valmisteesta (ts. mikään muu syy, kuten posthepaattinen kolestaasi tai sairauden eteneminen, ei ole todennäköinen), on noudatettava taulukon 2 mukaisia annosmuutos- ja seurantaohjeita (ks. kohta 4.2).

Regorafenibi eliminoituu pääasiassa maksan kautta.

Kokonaisturvallisuuden tarkkaa seuranta suositellaan potilailla, joilla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta (ks. myös kohdat 4.2 ja 5.2). Stivarga-valmistetta ei suositella käytettäväksi potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (Child-Pugh C), koska Stivarga-valmistetta ei ole tutkittu tällä väestöryhmällä ja altistus voisi näillä potilailla suurentua.

Infektiot

Stivarga-valmisteeseen on liittynyt lisääntyntä infektioiden esiintymistä., joista jotkut ovat olleet kuolemaanjohtavia (ks. kohta 4.8).

Stivarga-hoidon keskeyttämistä on harkittava tapauksissa, joissa infektio pahenee.

Verenvuoto

Stivarga-valmisteeseen on liittynyt kohonnut verenvuototapahtumien esiintyisyys. Jotkut niistä johtivat kuolemaan (ks. kohta 4.8). Veri- ja hyytymisarvoja on seurattava potilailla, joilla on verenvuodolle altistavia sairauksia, sekä potilailla, joita hoidetaan hyytymisenestolääkkeillä (esim. varfariini ja fenprokumoni) tai samanaikaisesti muilla verenvuotoriskiä lisäävillä lääkevalmisteilla. Maksakirroosipotilaat tulisi hoitosuosituksen mukaisesti seuloa ruokatorven laskimolaajentumien varalta ja ne tulisi hoitaa ennen Stivarga-hoidon aloittamista. Stivarga-hoidon lopettamista kokonaan on harkittava, jos potilaalla esiintyy vaikea, kiireellistä hoitoa vaativa verenvuoto.

Maha-suolikanavan perforaatio ja fisteli

Maha-suolikanavan perforaatioita (mukaan lukien kuolemaan johtaneita) ja fisteleitä on raportoitu Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla (ks. kohta 4.8). Näiden tapahtumien tiedetään myös olevan yleisiä sairauteen liittyviä komplikaatioita potilailla, joilla on vatsaontelon sisäisiä maligniteetteja. Stivarga-hoidon keskeyttämistä suositellaan potilaille, joille kehittyy maha-suolikanavan perforaatio tai fisteli.

Sydäniskemia ja -infarkti

Stivarga-valmisteeseen on liitetty lisääntynyt sydänlihasiskemian ja sydäninfarktin ilmaantuvuus (ks. kohta 4.8). Kliinisistä tutkimuksista suljettiin pois potilaat, joilla oli epästabili angina pectoris tai joilla angina pectoris oli alkanut uudelleen (3 kuukauden kuluessa Stivarga-hoidon aloittamisesta),

joilla oli äskettäin ollut sydäninfarkti (6 kuukauden kuluessa Stivarga-hoidon aloittamisesta) ja joilla oli New York Heart Association (NYHA) luokan 2 tai korkeamman luokan sydämen vajaatoiminta.

Potilaita, joilla on aiemmin ollut iskeeminen sydänsairaus, on seurattava sydänlihaskemian kliinisten löydösten ja oireiden varalta. Potilaille, joille kehittyy sydäniskemia ja/tai -infarkti, suositellaan Stivarga-valmisteen keskeyttämistä, kunnes oireet ovat hävinneet. Päätös Stivarga-hoidon aloittamisesta uudelleen on tehtävä kyseiselle potilaalle mahdollisesti aiheutuvien hyötyjen ja riskien huolellisen arvioinnin perusteella. Jos oireet eivät häviä, Stivarga-valmisteen käyttö on lopetettava kokonaan.

Hyperammoneeminen enkefalopatia

Hyperammoneemista enkefalopatiaa on havaittu regorafenibin käytön yhteydessä, mukaan lukien kuolemaan johtaneet tapaukset (ks. kohta 4.8). Jos potilaalla ilmenee selittämätöntä letargiaa tai psyykkisen tilan muutoksia, on mitattava ammoniakkipitoisuus ja aloitettava asianmukainen kliininen hoito. Jos hyperammoneeminen enkefalopatia on vahvistettu, on harkittava regorafenibihoitoa lopettamista pysyvästi.

Posteriorinen reversiibeli leukoenkefalopatia -oireyhtymä (PRES)

Stivarga-hoitoon liittyen on raportoitu PRES-oireyhtymä (ks. kohta 4.8). PRES-oireyhtymän löydöksiä ja oireita ovat mm. kouristuskouraukset, päänsärky, psyykkisen tilan muutos, näköhäiriöt tai kortikaalinen sokeus, johon voi liittyä hypertensio. PRES-diagnoosi on vahvistettava aivojen kuvantamisella. Potilaille, joille kehittyy PRES, suositellaan Stivarga-valmisteen käytön keskeyttämistä sekä hypertension hoitoa ja muiden oireiden hoitamista.

Arteriaalinen hypertensio

Stivarga-valmisteseen on liitetty lisääntynyt arteriaalisen hypertension ilmaantuvuus (ks. kohta 4.8). Verenpaine on mitattava ennen Stivarga-hoidon aloittamista. Verenpaineen seuranta ja hypertension hoito asianmukaisten hoitokäytäntöjen mukaan on suositeltavaa. Jos hypertensio on vaikea tai jatkuva asianmukaisesta hoidosta huolimatta, hoito on lopetettava tilapäisesti ja/tai annosta pienennettävä hoitavan lääkärin harkinnan mukaan (ks. kohta 4.2). Hypertensiivisen kriisin ilmetessä Stivarga-hoito on lopetettava.

Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot

VEGF-reitin estäjien käyttö potilailla, joilla on kohonnut verenpaine tai joilla ei ole kohonnutta verenpainetta, saattaa edistää aneurysmien ja/tai valtimon dissekaatioiden muodostumista. Tämä riski on arvioitava tarkoin ennen Stivarga-hoidon aloittamista potilaille, joilla on riskitekijöitä, kuten kohonnut verenpaine tai aikaisempi aneurysma.

Tromboottinen mikroangiopatia

Tromboottinen mikroangiopatia, mukaan lukien tromboottinen trombositopeninen purppura, on liitetty regorafenibin käyttöön (ks. kohta 4.8). Tromboottisen mikroangiopatian mahdollisuutta on harkittava potilailla, joilla on hemolyytinen anemia, trombositopenia, väsymystä, vaihtelevia neurologisia oireita ja merkkejä, munuaisten vajaatoimintaa ja kuumetta. Regorafenibihoito on lopetettava potilailta, joille kehittyy tromboottinen mikroangiopatia, ja nopea hoito on tarpeen. Tromboottisen mikroangiopatian vaikutusten on havaittu häviävän hoidon lopettamisen jälkeen.

Haavan paranemiseen liittyvät komplikaatiot

Koska lääkkeitä, joilla on antiangiogeenisiä ominaisuuksia, voivat estää haavan paranemisen tai haitata sitä, Stivarga-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti suositellaan varotoimenpiteenä potilaille, joille tehdään suuria kirurgisia toimenpiteitä. Päätöksen Stivarga-hoidon jatkamisesta suuren kirurgisen toimenpiteen jälkeen tulee perustua kliiniseen arvioon haavan asianmukaisesta paranemisesta.

Ihotoksisuus

Käsi-jalkaihoreaktio eli palmoplantaarinen erythrodysestesia ja ihottuma ovat yleisimmät Stivarga-hoidon yhteydessä todetut dermatologiset haittavaikutukset (ks. kohta 4.8). Kliinisissä tutkimuksissa Stivarga-hoitoa saaneilla aasialaisilla (erityisesti japanilaisilla) potilailla havaittiin enemmän käsi-jalkaihoreaktioita kuin kaukasialaisilla (ks. kohta 4.2). Käsi-jalkaihoreaktion ehkäisytöimenpiteitä ovat mm. kovettumien tarkastus sekä pehmustettujen kenkien ja käsineiden käyttö jalkapohjiin ja kämmeniin kohdistuvan paineen välttämiseksi. Käsi-jalkaihoreaktiota voidaan hoitaa mm. keratolyttisillä voiteilla (esim. urea-, salisyylihappo- tai alfahydroksyylihappopohjaiset voiteet, joita levitetään ohut kerros vain kyseisille alueille), sekä kosteuttavilla voiteilla, joita levitetään runsaasti oireiden lievittämiseksi. Annoksen pienentämistä ja/tai Stivarga-hoidon keskeyttämistä tilapäisesti tai, vaikeissa tai jatkuvissa tapauksissa, Stivarga-hoidon lopettamista kokonaan on harkittava (ks. kohta 4.2).

Poikkeavat biokemialliset ja metaboliset laboratoriotulokset

Stivarga-hoitoon on liitetty poikkeavien elektrolyyttiarvojen (mukaan lukien hypofosfatemia, hypokalsemia, hyponatremia ja hypokalemia) lisääntynyt esiintyvyys ja poikkeavia aineenvaihduntaan liittyviä arvoja (mukaan lukien kilpirauhasta stimuloivan hormonin, lipaasin ja amylaasin lisääntyminen). Nämä poikkeavuudet ovat yleensä lieviä tai kohtalaisia, niihin ei liity klinisiä oireita eivätkä ne yleensä vaadi annostelun keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä. Stivarga-hoidon aikana suositellaan biokemiallisten ja aineenvaihduntaan liittyvien parametrien seuranta sekä tarvittaessa asianmukaisen korvaushoidon aloittamista normaalin hoitokäytännön mukaisesti. Annostelun keskeyttämistä tai annoksen pienentämistä tai Stivarga-hoidon lopettamista kokonaan on harkittava, jos merkittävästi poikkeavat arvot jatkuvat tai palaavat uudelleen (ks. kohta 4.2).

Tärkeää tietoa joistakin ainesosista:

Tämä lääkevalmiste sisältää 56,06 mg natriumia per vuorokausiannos (160 mg), joka vastaa 3 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille. Yksi vuorokausiannos (160 mg) sisältää 1,68 mg lesitiiniä (peräisin soijasta).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

CYP3A4:n ja UGT1A9:n estäjät/CYP3A4:n induktorit

In vitro -tiedot viittaavat siihen, että regorafenibi metaboloituu sytokromi CYP3A4:n ja uridiinidifosfaatti-glukuronyylitransferaasin UGT1A9 välityksellä.

Kun voimakasta CYP3A4:n estäjää ketokonatsolia (400 mg 18 vuorokauden ajan) annettiin regorafenibin kerta-annoksen (160 mg 5. päivänä) kanssa, keskimääräinen altistuminen (AUC) regorafenibille nousi noin 33 %, ja keskimääräinen altistuminen aktiivisille aineenvaihduntatuotteille M-2 (N-oksidi) ja M-5 (N-oksidi ja N-desmetyyli) laski noin 90 %. Voimakkaiden CYP3A4:n toiminnan estäjien (esim. klaritromysiini, greippimehu, itrakotatsoli, ketokonatsoli, posakonatsoli, telitromysiini ja vorakonatsoli) samanaikaisen käytön välttäminen on suositeltavaa, sillä niiden vaikutusta regorafenibin ja sen metaboliittien vakaan tilan altistukseen ei ole tutkittu.

Voimakkaan UGT1A9:n estäjän (esim. mefenaamihappo, diflunisaali ja nifluminihappo) samanaikaista antamista regorafenibihoidon aikana on vältettävä, koska niiden vaikutusta regorafenibin ja sen metaboliittien vakaan tilan altistukseen ei ole tutkittu.

Kun voimakasta CYP3A4:n induktoria rifampisiinia (600 mg 9 vuorokauden ajan) annettiin regorafenibin kerta-annoksen (160 mg 7. päivänä) kanssa, keskimääräinen altistuminen (AUC) regorafenibille laski noin 50 %, keskimääräinen altistuminen aktiiviselle aineenvaihduntatuotteelle M-5 nousi 3-4-kertaisesti ja aktiiviselle aineenvaihduntatuotteelle M-2 altistuminen pysyi muuttumattomana. Muut voimakkaat CYP3A4:n induktorit (esim. fenytoiini, karbamatsepiini, fenobarbitaali ja mäkikuisma) voivat myös lisätä regorafenibin aineenvaihduntaa. Koska regorafenibin plasmapitoisuuden väheneminen voi johtaa tehon heikkenemiseen, voimakkaita CYP3A4:n

induktoreita on vältettävä tai on harkittava sellaisen vaihtoehtoisen samanaikaisen lääkevalmisteen valitsemista, jolla ei ole lainkaan tai on vain vähäinen CYP3A4:n indusointikyky.

UGT1A1- ja UGT1A9-substraatit

In vitro -tiedot osoittavat, että sekä regorafenibi että sen aktiivinen aineenvaihduntatuote M-2 estävät glukuronidaatiota uridiinidifosfaatti-glukuronyylitransferaasien UGT1A1 ja UGT1A9 välityksellä, pitoisuuksissa, jotka saavutetaan *in vivo* vakaassa tilassa. M-5 puolestaan estää vain UGT1A1:aa. Kun regorafenibin annon jälkeen pidettiin 5 päivän tauko ennen irinotekaanin antoa, SN-38:n (UGT1A1:n substraatti ja irinotekaanin aktiivinen aineenvaihduntatuote) AUC nousi noin 44 %. Myös irinotekaanin AUC nousi noin 28 %. Tämä osoittaa, että regorafenibin antaminen samanaikaisesti voi lisätä systeemistä altistumista UGT1A1- ja UGT1A9-substraateille.

Rintasyövän resistenssiproteiinin (BCRP) ja P-glykoproteiinin substraatit

Regorafenibin anto (160 mg 14 vuorokauden ajan) ennen kerta-annoksena annettavaa rosuvastatiinia (5 mg), joka on BCRP:n substraatti, aiheutti 3,8-kertaisen kasvun rosuvastatiinin keskimääräiselle altistumiselle (AUC) sekä ja 4,6-kertaisen kasvun plasman huippupitoisuudessa (C_{max}).

Tämä viittaa siihen, että regorafenibin samanaikainen anto muiden BCRP:n substraattien (esim. metotreksaatti, fluvastatiini, atorvastatiini) kanssa voi lisätä näiden plasmapitoisuuksia. Tämän vuoksi on suositeltavaa tarkkailla potilaita huolellisesti BCRP:n substraattien lisääntyneen altistuksen merkkien ja oireiden varalta.

Kliiniset tiedot viittaavat siihen, että regorafenibi ei vaikuta digoksiinin farmakokinetiikkaan. Tämän vuoksi regorafenibia voidaan antaa samanaikaisesti P-glykoproteiinin substraattien, kuten digoksiinin, kanssa, ilman kliinisesti merkittävää lääkeinteraktiota.

P-glykoproteiinin ja BCRP:n estäjät/P-glykoproteiinin ja BCRP:n induktorit ja BCRP

in vitro -tutkimukset osoittavat, että aktiiviset aineenvaihduntatuotteet M-2 ja M-5 ovat P-glykoproteiinin ja BCRP:n substraatteja. BCRP:n ja P-glykoproteiinin estäjät ja induktorit voivat vaikuttaa M-2:n ja M-5:n altistukseen. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta (ks. myös kohta 5.2).

CYP-isoformien selektiiviset substraatit

In vitro -tiedot osoittavat, että regorafenibi on sytokromien CYP2C8 (K_i -arvo 0,6 mikromolaaria), CYP2C9 (K_i -arvo 4,7 mikromolaaria) ja CYP2B6 (K_i -arvo 5,2 mikromolaaria) kilpaileva estäjä pitoisuuksissa, jotka saavutetaan *in vivo* vakaassa tilassa (plasman huippupitoisuus 8,1 mikromolaaria). *In vitro* CYP3A4:ää (K_i -arvo 11,1 mikromolaaria) ja CYP2C19:ää (K_i -arvo 16,4 mikromolaaria) estävä vaikutus oli vähäisempi.

Kliinisessä testisubstraattitutkimuksessa, jossa regorafenibia annettiin 160 mg 14 vuorokauden ajan, arvioitiin annostelun vaikutusta seuraavien CYP-testisubstraattien farmakokinetiikkaan: CYP2C8 (rosiglitasoni), CYP2C9 (S-varfariini), CYP2C19 (omepratsoli) ja CYP3A4 (midatsolaami).

Farmakokineettiset tiedot osoittavat, että regorafenibia voidaan antaa samanaikaisesti CYP2C8:n, CYP2C9:n, CYP3A4:n ja CYP2C19:n substraattien kanssa ilman kliinisesti merkittävää interaktiota (ks. myös kohta 4.4).

Antibiootit

Pitoisuus/aika-profiili viittaa siihen, että regorafenibi ja sen aineenvaihduntatuotteet saattavat käydä läpi enterohepaattisen kierron (ks. kohta 5.2). Huonosti imeytyvän antimikrobisen aineen, neomysiinin, jota käytetään mahasuolikanavan mikroflooran hävittämiseen (mikä saattaa haitata regorafenibin enterohepaattista kiertoa), antaminen samanaikaisesti ei vaikuttanut regorafenibilta altistumiseen. Aktiivisten aineenvaihduntatuotteiden M-2 ja M-5, joilla on osoitettu olevan regorafenibia vastaava farmakologinen aktiivisuus *in vitro* ja *in vivo*, altistuminen väheni noin 80 %.

Tämän neomysiinin yhteisvaikutuksen kliinistä merkitystä ei tiedetä, mutta se saattaa johtaa regorafenibin tehon heikkenemiseen. Muiden antibioottien farmakokineettisiä yhteisvaikutuksia ei ole tutkittu.

Sappihappoja sitovat aineet

Regorafenibi, M-2 ja M-5 käyvät todennäköisesti läpi enterohepaattisen kierron (ks. kohta 5.2). Sappihappoja sitovat aineet, kuten kolestyramiini ja cholestagel, voivat reagoida regorafenibin kanssa muodostaen liukenemattomia komplekseja. Nämä liukenemattomat kompleksit voivat vaikuttaa imeytymiseen (tai takaisinimeytymiseen) ja siten johtaa mahdollisesti alentuneeseen altistumiseen. Näiden mahdollisten yhteisvaikutusten kliininen merkitys on tuntematon, mutta ne saattavat johtaa regorafenibin tehon heikkenemiseen.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Hedelmällisessä iässä olevat naiset/Raskauden ehkäisy naisilla ja miehillä

Hedelmällisessä iässä oleville naisille on kerrottava, että regorafenibi voi aiheuttaa haittaa sikiölle. Hedelmällisessä iässä olevien naisten ja miesten on käytettävä tehokasta raskauden ehkäisyä hoidon aikana ja enintään 8 viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja regorafenibin käytöstä raskaana oleville naisille.

Vaikutusmekanisminsa vuoksi regorafenibin epäillään vahingoittavan sikiötä, kun sitä annetaan raskauden aikana. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

Stivarga-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana, ellei tämä ole selkeästi välttämätöntä vielä senkin jälkeen, kun on tarkoin otettu huomioon äidin tarpeet ja sikiöön kohdistuvat riskit.

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö regorafenibi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Rotilla regorafenibi tai sen metaboliitit erittyvät rintamaitoon. Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Regorafenibi voi haitata vastasyntyneen kasvua ja kehitystä (ks. kohta 5.3).

Rintaruokinta on lopetettava Stivarga-hoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Stivarga-valmisteen vaikutuksesta ihmisen hedelmällisyyteen ei ole tietoja. Eläintutkimusten tulokset osoittavat, että regorafenibi voi heikentää uroksen ja naaraan hedelmällisyyttä (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Tutkimuksia Stivarga-valmisteen vaikutuksesta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn ei ole tehty. Jos potilailla ilmenee keskittymis- ja reaktiokykyä häiritseviä oireita Stivarga-hoidon aikana, on suositeltavaa olla ajamatta ja käyttämättä koneita kunnes vaikutus häviää.

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuudesta

Stivarga-valmisteen yleinen turvallisuusprofiili perustuu kliinisissä tutkimuksissa yli 4 800 hoidetusta potilaasta saatuihin tietoihin. Näihin sisältyivät lumelääkkeellä kontrolloidusta vaiheen III tutkimuksesta saadut levinnyttä kolorektaalisyöpää (CRC) sairastaneiden 636 potilaan tiedot, 132 potilaan tiedot, joilla oli ruoansulatuskanavan stroomakasvain (GIST) ja 374 potilaan tiedot, joilla oli hepatosellulaarinen karsinoma (HCC).

Näissä tutkimuksissa regorafenibin turvallisuusprofiili oli yhdenmukainen vaiheen III B-tutkimuksesta saatujen turvallisuustulosten kanssa, joka tehtiin 2872 levinnyttä kolorektaalisyöpää sairastaville potilaille, joiden sairaus oli edennyt standardihoidon jälkeen.

Vakavimmat lääkkeen haittavaikutukset Stivarga-valmistetta saavilla potilailla ovat vaikea maksavaurio, verenvuoto, maha-suolikanavan perforaatio ja infektio.

Useimmiten havaitut lääkkeen haittavaikutukset ($\geq 30\%$) Stivarga-valmistetta saavilla potilailla ovat kipu, käsi-jalkaihoreaktio, astenia/väsymys, ripuli, ruokahalun ja syömisen väheneminen, hypertensio ja infektio.

Yhteenveto haittavaikutuksista taulukon muodossa

Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut haittavaikutukset esitetään taulukossa 3. Ne on luokiteltu elinjärjestelmän mukaan ja sopivinta MedDRA-termiä käytetään kuvaamaan tiettyä reaktiota ja sen synonyymia sekä siihen liittyviä oireita.

Haittavaikutukset on ryhmitelty niiden esiintyvyyden mukaan. Esiintyvyydet on määritelty seuraavan käytännön mukaisesti: hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) ja tuntematon (saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin).

Haittavaikutukset on esitetty kussakin esiintyvyyden luokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla kliinisissä tutkimuksissa ja markkinoille tulon jälkeen raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä (MedDra)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Infektiot	Infektio*				
Hyvän- ja pahanlaatuiset kasvaimet (mukaan lukien kystat ja polyypit)				Kerato-akantooma/ ihon okasolusyöpä	
Veri ja imukudos	Trombo-sytopenia Anemia	Leukopenia		Tromboottinen mikroangiopatia	
Immuunijärjestelmä			Yliherkkyysoireet		
Umpieritys		Kilpirauhasen vajaatoiminta			
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Vähentynyt ruokahalu ja syöminen	Hypokalemia Hypofosfatemia Hypokalsemia Hyponatremia Hypomagnesemia Hyperurikemia Dehydraatio			

Elinjärjestelmä (MedDra)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Hermosto		Päänsärky Vapina Perifeerinen neuropatia		Posteri- orinen reversiibeli leuko- enkefalo- patia oireyhtymä (PRES)	Hyperammon- eeminen enkefalopatia
Sydän			Sydäninfarkti Sydänlihas- iskemia		
Verisuonisto	Veren- vuoto* Kohonnut verenpain- e		Hypertensiivi- nen kriisi		Aneurysmat ja valtimon dissekaatiot
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	Dysfonia				
Ruoansulatu- selimistö	Ripuli Stomatiitti Oksentelu Pahoinvoi- nti Ummetus	Makuaistin häiriöt Suun kuivuminen Ruokatorve- n refluksitauti Gastro- enteriitti	Maha- suolikanavan perforaatio* Maha- suolikanavan fisteli Pankreatiitti		
Maksa ja sappi	Hyper- bilirubi- nemia Transa- minaasien nouse- minen		Vaikea maksavaurio (mukaan lukien maksan vajaatoiminta)*#		
Iho ja ihonalainen kudos	Käsi- jalkaiho- reaktio** Ihottuma	Hiustenlähtö Kuiva iho Kesivä ihottuma	KynsisairausEr- ythema multiforme	Stevens Johnsonin syndrooma Toksinen epiderma- alinen nekrolyysi	
Luusto, lihakset ja sidekudos		Lihäs- kouristukset			
Munuaiset ja virtsatiet		Proteinuria			
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Astenia/ uupumus Kipu*** Kuume Limakalvo tulehdus				

Elinjärjestelmä (MedDra)	Hyvin yleinen	Yleinen	Melko harvinainen	Harvinainen	Tuntematon
Tutkimukset	Painon- lasku	Amylaasien nouseminen Lipaasien nouseminen Poikkeava INR-arvo (Internatio- nal normalised ratio)			

* Kuolemaan johtavia tapauksia on raportoitu

** Palmoplantaarinen erytrodysestesia MedDRA-terminologiassa

*** Yleisimmin ilmoitetut kiputyypit ($\geq 10\%$) ovat vatsakipu ja selkäkipu

Kansainvälisen DILI-asiantuntijatyöryhmän (DILI = *drug-induced liver injury* eli lääkkeen aiheuttama maksavaurio) DILI-kriteerien mukaan.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Useimmissa tapauksissa maksavaurio, maksan toimintahäiriöt alkoivat hoidon ensimmäisten 2 kuukauden aikana, ja niille oli ominaista hepatosellulaarinen vaurio, jossa transaminaasit kohosivat yli 20-kertaisiksi normaaliarvojen ylärajaan nähden, ja jota seurasi bilirubiinipitoisuuden nousu. Kliinissä tutkimuksissa suurempi esiintyvyys vaikeita kuolemaan johtaneita maksavaurioita havaittiin japanilaisilla (noin 1,5 %) Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla verrattuna ei-japanilaisiin potilaisiin ($< 0,1\%$).

Lumelääkekontrolloiduissa vaiheen III tutkimuksissa Stivarga-hoitoa saaneilla potilailla hemorragian kokonaisesiintyvyys oli 18,2 % potilailla, joita hoidettiin Stivarga-valmisteella ja 9,5 % potilailla, jotka saivat lumelääkettä. Useimmat Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla ilmenneet verenvuototapahtumat olivat lieviä tai kohtalaisia (1. ja 2. aste: 15,2 %), useimmin nenäverenvuoto (6,1 %). Kuolemaan johtavat tapaukset olivat Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla melko harvinaisia (0,7 %), ja niihin sisältyi aivoperäisiä, hengitysteiden, maha-suolikanavan sekä urogenitaalialueen tapauksia.

Lumelääkekontrolloiduissa vaiheen III tutkimuksissa infektioita todettiin useammin Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla kuin lumelääkettä saavilla potilailla (kaikki asteet: 31,6 % vs. 17,2 %). Useimmat Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla todetut infektiot olivat vaikeudeltaan lieviä tai kohtalaisia (1. ja 2. aste: 23,0 %), ja niitä olivat mm. virtsatietulehdukset (5,7 %), nasofaryngiitti (4,0 %), mukokutaaniset ja systeemiset sienitulehdukset (3,3 %) sekä keuhkokuume (2,6 %). Infektioihin liittyviä kuolemantapauksia havaittiin useammin potilailla, joita hoidettiin Stivarga-valmisteella (1,0 %) kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä (0,3 %). Tapaukset olivat pääasiassa hengitystietapahtumia.

Lumelääkekontrolloiduissa vaiheen III tutkimuksissa käsi-jalkaihoreaktion kokonaisesiintyvyys oli Stivarga-hoitoa saaneilla potilailla suurempi kuin lumelääkettä saaneilla potilailla (kaikki asteet: 51,4 % vs. 6,5 % CRC, 66,7 % vs. 15,2 % GIST ja 51,6 % vs. 7,3 % HCC). Useimmat käsi-jalkaihoreaktiotapaukset Stivarga-hoitoa saaneilla potilailla ilmenivät ensimmäisen hoitojakson aikana ja olivat vaikeudeltaan lieviä tai kohtalaisia (1. ja 2. aste: 34,3 % CRC, 44,7 % GIST ja 39,3 % HCC). 3. asteen käsi-jalkaihoreaktion esiintyvyys oli 17,1 % CRC-, 22,0 % GIST- ja 12,3 % HCC-potilailla. Käsi-jalkaihoreaktion kokonaisesiintyvyys oli suurempi Stivarga-valmisteella hoidetuilla aasialaisilla potilailla verrattuna muihin etnisiin ryhmiin (74,8 % CRC-, 88,2 % GIST- ja 67,1 % HCC-potilailla). 3. asteen käsi-jalkaihoreaktion esiintyvyys oli aasialaisilla 20,5 % (CRC), 23,5 % (GIST) ja 13,5 % (HCC) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4.).

Lumelääkekontrolloiduissa vaiheen III tutkimuksissa hypertension kokonaisesiintyvyys oli suurempi potilailla, joita hoidettiin Stivarga-valmisteella verrattuna lumelääkettä saaneisiin potilaisiin (29,6 % vs. 7,5 % CRC, 60,6 % vs. 25,8 % GIST ja 31,0 % vs. 6,2 % HCC). Useimmat hypertensiotapaukset Stivarga-hoitoa saaneilla potilailla ilmenivät ensimmäisen hoitojakson aikana ja olivat vaikeudeltaan lieviä tai kohtalaisia (1. ja 2. aste: 20,9 % CRC-, 31,8 % GIST- ja 15,8 % HCC-potilailla). 3. asteen hypertension esiintyvyys oli 8,7 % CRC-, 28,0 % GIST- ja 15,2 % HCC-potilailla. GIST-tutkimuksessa raportoitiin yksi 4. asteen hypertensiotapaus.

Lumelääkekontrolloiduissa vaiheen III tutkimuksissa hoidosta aiheutuneen proteinurian kokonaisesiintyvyys oli 9,1 % Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla, kun lumelääkettä saaneilla vastaava luku oli 1,9 %. Stivarga-ryhmässä 35,6 % ja lumelääkeryhmässä 54,5 % potilaista ei parantunut/tilanne ei korjaantunut.

Kaikissa kliinisissä tutkimuksissa sydänsairauteen liittyviä tapahtumia (kaikki asteet) raportoitiin useammin (13,7 % vs. 6,5 %) 75-vuotiailla tai vanhemmilla Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla (N=410) verrattuna alle 75-vuotiaisiin (N=4108) Stivarga-valmisteella hoidettuihin potilaisiin.

Poikkeavat laboratoriokokeiden tulokset

Taulukossa 4 ja taulukossa 4a esitetään lumelääkekontrolloiduissa vaiheen III tutkimuksissa todetut hoidosta aiheutuneet poikkeavat laboratoriokokeiden tulokset (ks. myös kohta 4.4).

Taulukko 4: Levinnyttä kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla lumelääkekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksissa raportoidut hoidosta aiheutuvat poikkeavat laboratoriokokeiden tulokset (CORRECT), GIST (GRID) ja HCC (RESORCE)

	mCRC (CORRECT)				GIST (GRID)				HCC (RESORCE)			
Laboratorio- parametri (% tutkituista näytteistä)	Stivarga ja BSC (n= 500)	Placebo ja BSC (n=253)	Stivarga ja BSC (n= 500)	Placebo ja BSC (n=253)	Stivarga ja BSC (n= 132)	Placebo ja BSC (n= 66)	Stivarga ja BSC (n=132)	Placebo ja BSC (n= 66)	Stivarga ja BSC (n= 374)	Placebo ja BSC (n=193)	Stivarga ja BSC (n= 374)	Placebo ja BSC (n=193)
	Aste ^a				Aste ^b				Aste ^b			
	Kaikki asteet %		Aste 3/4 %		Kaikki asteet %		Aste 3/4 %		Kaikki asteet %		Aste 3/4 %	
Veri ja imukudos												
Hemoglobiinin lasku	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
Thrombositopenia	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
Neutropenia	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
Lymfopenia	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
Aineenvaihdunta ja ravitsemus												
Hypokalsemia	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Hypokalemia	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Hypofosfatemia	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
Maksa ja sappi												
Hyperbilirubinemia	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
ASAT-arvon kohoaminen	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
ALAT-arvon kohoaminen	45,2	29,8	5,5	3,2	39,4	39,4	4,6	1,5	70,4	58,6	6,2	4,7
Munuaiset ja virtsatiet												
Proteinuria	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
Tutkimukset												
INR-arvon kohoaminen *	23,7	16,6	4,2	1,6	9,3	12,5	1,6	4,7	44,4	35,4	0,7	2,1
Lipaasien nousu	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Amylaasin nousu	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

^a CTCAE -luokitus (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), versio 3.0

^b CTCAE -luokitus (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE)), versio 4.0

* International normalized ratio

Paras tukihoito = BCS (Best Supportive Care)

Verrattuna maailmanlaajuiseen vaiheen III kolorektaalisyöpätutkimukseen (CORRECT), johon osallistui pääasiassa (~80 %) kaukaasialaisia potilaita, Stivarga-hoitoa saaneilla potilailla havaittiin enemmän maksaentsyymien pitoisuuksien nousua Aasiassa tehdyssä vaiheen III kolorektaalisyöpätutkimuksessa (CONCUR), johon osallistui pääasiassa (> 90 %) itäaasialaisia potilaita.

Taulukko 4a: Levinnyttä kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla tehdyssä, lumelääkekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa raportoidut hoidosta aiheutuvat poikkeavat maksan entsyymikokeiden tulokset aasialaisilla potilailla (CONCUR)

Laboratorioparametri, (% tutkituista näytteistä)	Stivarga ja BSC [§] (N=136)			Lumelääke ja BSC [§] (N=68)		
	Kaikki asteet*	3. aste*	4. aste*	Kaikki asteet*	3. aste*	4. aste*
Bilirubiinin nousu	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
ASAT-arvon kohoaminen	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
ALAT-arvon kohoaminen	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

[§] Paras tukihoito (Best Supportive Care)

* CTCAE-luokitus (Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 4.0

Näissä lumelääkekontrolloidussa vaiheen III tutkimuksessa kilpirauhasen toimintaa stimuloivalla hormonilla (TSH) tehdyissä testeissä ilmeni yleisesti ottaen, että TSH oli lähtötason jälkeen normaaliarvojen ylärajaa suurempi (> ULN) 34,6 %:lla Stivarga-valmisteella hoidetuista potilaista ja 17,2 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Lähtötason jälkeen >4 kertaa normaaliarvojen ylärajaa suurempi (> ULN) TSH raportoitiin 6,5 %:lla Stivarga-valmisteella hoidetuista potilaista ja 1,3 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Lähtötason jälkeen normaaliarvojen alarajan alapuolella oleva (< LLN) vapaan trijodityroniinin (FT3) pitoisuus raportoitiin 29,2 %:lla Stivarga-valmisteella hoidetuista potilaista ja 20,4 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Lähtötason jälkeen normaaliarvojen alarajan alapuolella (<LLN) oleva vapaan tyroksiinin (FT4) pitoisuus ilmoitettiin 8,1 %:lla Stivarga-valmisteella hoidetuista potilaista ja 5,6 %:lla lumelääkettä saaneista potilaista. Kaiken kaikkiaan 4,6 % Stivarga-valmisteella hoidetuista potilaista kehittyi hypotyreoosi, joka edellytti hormonikorvaushoitoa.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurin kliinisesti tutkittu Stivarga-annos oli 220 mg vuorokaudessa. Tämän annoksen yhteydessä useimmiten todetut haittavaikutukset olivat dermatologiset tapahtumat, dysfonia, ripuli, limakalvotulehdus, suun kuivuminen, vähentynyt ruokahalu, hypertensio ja uupumus.

Stivarga-valmisteen yliannostukselle ei ole erityistä vastalääkettä. Jos epäillään yliannosta, Stivarga-hoito keskeytetään viipymättä, terveydenhoitoalan ammattilainen aloittaa hoitotoimenpiteet ja potilasta tarkkaillaan, kunnes hänen tilansa vakiintuu kliinisesti.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: antineoplastiset aineet, proteiinikinaasin estäjät, ATC-koodi: L01EX05

Vaikutusmekanismi ja farmakodynaamiset vaikutukset

Regorafenibi on suun kautta otettava kasvaimen aktiivisuutta vähentävä aine, joka estää voimakkaasti proteiinikinaaseja, mukaan lukien kasvaimen angiogeneesiin (VEGFR1, -2, -3, TIE2), onkogeneesiin (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), metastaasiin (VEGFR3, PDGFR, FGFR) ja kasvaimen immunitettiin (CSF1R) liittyviä kinaaseja. Regorafenibi inhiboi erityisesti mutatoitunutta KIT:iä, joka on merkittävä onkogeeninen tekijä ruoansulatuskanavan stroomakasvaimissa ja siten se estää kasvainsolujen proliferaatiota. Prekliinisissä tutkimuksissa regorafenibilla todettiin voimakas kasvaimen kasvua hidastava vaikutus lukuissa kasvaintyypeissä mukaan lukien kolorektaali-, ruoansulatuskanavan stromaaliset ja hepatosellulaariset kasvaintyyppit. Vaikutus välittyy todennäköisesti sen antiangiogeenisten ja antiproliferatiivisten vaikutusten kautta. Lisäksi regorafenibi laski kasvaimen liittyvien makrofagien määrää ja regorafenibilla on todettu antimetastaattisia vaikutuksia *in vivo*. Tärkeillä ihmisen aineenvaihduntatuotteilla (M-2 ja M-5) havaittiin samanlainen teho regorafenibiin verrattuna *in vitro*- ja *in vivo* -malleissa.

Kliininen teho ja turvallisuus

Metastaattinen kolorektaalisyöpä (CRC)

Stivarga-valmisteen kliinistä tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (CORRECT) levinnyttä kolorektaalisyöpää sairastavilla potilailla, joiden sairaus on edennyt standardihoidon jälkeen.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaolonaika (*overall survival*, OS). Toissijaiset päätetapahtumat olivat taudin etenemisvapaa elossaoloaika (*progression-free survival*, PFS), objektiivinen kasvaimen hoitovaste (*objective tumor response rate*, ORR) ja taudin hallinta (*disease control rate*, DCR).

Yhteensä 760 potilasta satunnaistettiin 2:1 saamaan 160 mg regorafenibia (neljä 40 mg regorafenibia sisältävää Stivarga-tablettia) suun kautta kerran päivässä (n=505) ja parasta tukihoidoa (*Best Supportive Care*, BSC) tai sopivaa lumelääkettä (n=255) ja parasta tukihoidoa 3 hoitoviikon ajan, jota seurasi yksi hoitovapaa viikko. Keskimääräinen regorafenibin vuorokausiannos oli 147 mg.

Potilaat saivat hoitoa sairauden etenemiseen tai kohtuuttoman toksisuuden ilmenemiseen asti. Ennalta suunniteltu tehon välianalyysi suoritettiin 432 kuolemantapauksen jälkeen. Tutkimus oli sokkouttamaton sen jälkeen, kun tämä suunniteltu kokonaiselossaoloajan välianalyysi oli ylittänyt ennalta määritetyn tehorajan.

760 satunnaistetun potilaan iän mediaani oli 61 vuotta. 61 % oli miehiä, 78 % oli kaukaasialaisia, ja kaikkien potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli lähtötasolla 0 tai 1. Suorituskykyluokka (PS) ≥ 2 ilmoitettiin Stivarga-hoidon aikana 11,4 %:lla potilaista. Hoidon keston mediaani ja vuorokausiannos, samoin kuin annosmuutosten nopeus ja annoksen pienentäminen olivat samanlaisia kuin niillä lumelääkettä saaneilla (8,3 %) potilailla, joiden suorituskykyluokaksi oli ilmoitettu ≥ 2 . Suurin osa potilaista, joiden suorituskykyluokka oli ≥ 2 , keskeyttivät hoidon taudin edetessä. Tauti sijaitsi ensisijassa paksusuoleessa (65 %), peräsuoleessa (29 %) tai kummassakin (6 %). KRAS-mutaatio raportoitiin 57 %:lla potilaista tutkimuksen alkaessa.

Useimmat potilaat (52 %) olivat saaneet aiemmin enintään 3 hoitolinjaa levinneeseen tautiin. Aikaisempia hoitoja olivat mm. fluoropyrimidiinipohjainen kemoterapia, anti-VEGF-hoito ja jos potilaalla oli KRAS-villityypin kasvain, anti-EGFR-hoito.

Stivarga-valmisteen ja parhaan tukihoidon yhdistäminen johti huomattavasti pidempään eloonjäämisaikaan verrattuna lumelääkkeen ja parhaan tukihoidon yhdistelmään p:n arvon ollessa 0,005178 osoitetussa log rank -testissä, riskisuhteen ollessa 0,774 [95 % CI 0,636, 0,942] ja kokonaiselossaoloajan mediaanin ollessa 6,4 kuukautta vs. 5,0 kuukautta (ks. taulukko 5 ja kuva 1). Taudin etenemisvapaa elossaoloaika oli huomattavasti pidempi Stivarga-valmistetta ja parasta tukihoidtoa saaneilla potilailla (riskisuhde: 0,494, $p < 0,000001$, ks. taulukko 5). Vaste (täydellinen vaste tai osittainen vaste) oli Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla 1 % ja lumelääkkeellä hoidetuilla potilailla 0,4 % ($p = 0,188432$, 1-puolinen). Taudin hallintaprosentti (*disease control rate*, DCR) (täydellinen vaste tai osittainen vaste tai stabiili tauti) oli merkitsevästi suurempi Stivarga-valmisteella hoidetuilla potilailla (41,0 % vs. 14,9 %, $p < 0,000001$, 1-puolinen).

Taulukko 5: CORRECT-tutkimuksen tehoa kuvaavat tulokset

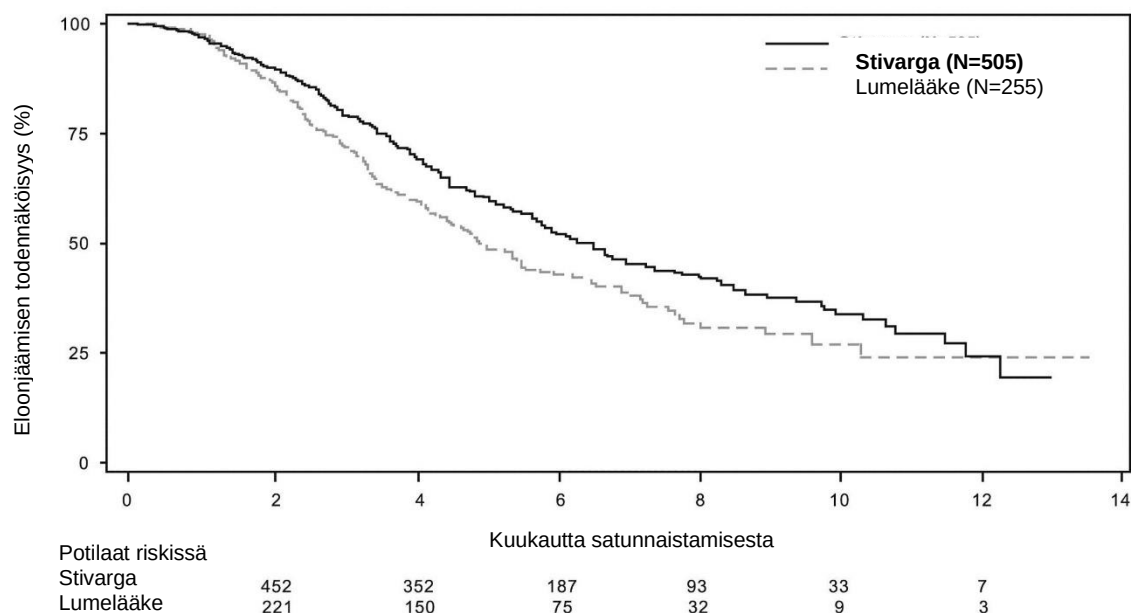
Tehon parametri	Riskisuhde* (95 % CI)	P-arvo (yksipuolinen)	Mediaani (95 % CI)	
			Stivarga ja BSC§ (N=505)	Lumelääke ja BSC§ (N=255)
Kokonaiselossaoloaika (OS)	0,774 (0,636, 0,942)	0,005178	6,4 kuukautta (5,9, 7,3)	5,0 kuukautta (4,4, 5,8)
Taudin etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)**	0,494 (0,419, 0,582)	<0,000001	1,9 kuukautta (1,9, 2,1)	1,7 kuukautta (1,7, 1,7)

§ Paras tukihoidto (*Best Supportive Care*)

* Riskisuhde < 1 Stivarga-valmisteen eduksi

** perustuu tutkijan arvioon kasvaimen vasteesta

Kuva 1: Kaplan-Meierin käyrä kokonaiselossaoloajasta (OS)



Kokonaiselossaoloajan ja etenemisvapaa elossaoloajan alaryhmäanalyysit iän (<65; ≥65), sukupuolen, ECOG-suorituskykyluokan (ECOG PS), taudin ensisijaisen sijaintipaikan, ajan ensimmäisestä diagnoosista levinneeseen tautiin, aikaisempien syöpälääkitysten, aikaisempien levinneen taudin hoitolinjojen ja KRAS mutaatiostatuksen mukaan osoittivat hoitovaikutuksen suosivan regorafenibiä verrattuna lumelääkkeeseen.

Edeltävän KRAS mutaatiostatuksen alaryhmäanalyysi osoitti kokonaiselossaoloajan olevan pidempi regorafenibillä kuin lumelääkkeellä potilailla, joilla oli KRAS villityypin kasvain. Potilailla, joilla oli KRAS mutaatio kasvaimessa, elossaoloajan pitenemisen raportoitiin olevan numeerisesti vähäisempi. Riippumatta potilaan KRAS mutaatiostatuksesta, etenemisvapaan elossaoloajan hoitovaste oli parempi regorafenibillä kuin lumelääkkeellä. Kokonaiselossaoloajan riskisuhde (95 % luottamusväli) oli 0,653 (0,476-0,895) potilailla, joilla oli KRAS villityypin kasvain ja 0,867 (0,670-1,123) potilailla, joiden kasvaimessa oli KRAS mutaatio, ilman että osoitettiin olevan eroa hoitovasteessa (ei merkitsevä yhteisvaikutustesti). Etenemisvapaan elossaoloajan riskisuhde (95 % luottamusväli) oli 0,475 (0,362-0,623) potilailla, joilla oli KRAS villityypin kasvain ja 0,525 (0,425-0,649) potilailla, joilla oli KRAS mutaatio kasvaimessa.

Stivarga-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin toisessa vaiheen III kansainvälisessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa monikeskustutkimuksessa 204:lla edeltävää hoitoa saaneella, aasialaisella potilaalla (> 90 % itäaasialaisia), joilla oli levinnyt kolorektaalisyöpä, joka oli edennyt fluoropyrimidiinipohjaisen kemoterapian epäonnistuttua. Vain 59,5 % CONCUR-tutkimukseen osallistuneista potilaista oli saanut aiemmin VEGF-kasvutekijöihin tai EGFR-reseptoreihin kohdistunutta lääkehoitoa. Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (OS). Stivarga-valmisteen ja parhaan tukihoiton (BSC) yhdistäminen johti huomattavasti pidempään eloonjäämisaikaan verrattuna lumelääkkeen ja parhaan tukihoiton yhdistelmään riskisuhteen ollessa 0,550 ($p = 0,000159$ ositettu log rank -testi) ja kokonaiselossaoloajan mediaanin ollessa 8,8 kuukautta vs. 6,3 kuukautta [95 % CI 0,395; 0,765]. Myös taudin etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) oli huomattavasti pidempi Stivarga-valmistetta ja parasta tukihoitoa saaneilla potilailla (riskisuhde: 0,311; $p < 0,000001$), mediaani PFS 3,2 kuukautta (Stivarga-hoito) vs. 1,7 kuukautta (lumelääkehoito). Stivargan ja parhaan tukihoiton turvallisuusprofiili oli CONCUR-tutkimuksessa johdonmukainen CORRECT-tutkimuksessa havaitun turvallisuusprofiilin kanssa.

Ruoansulatuskanavan stroomakasvaimet (GIST)

Stivarga-valmisteen kliinistä tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kansainvälisessä satunnaistetussa kaksoissokkoutetussa lumelääkekontrolloidussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (GRID) potilailla, joilla on ruoansulatuskanavan stroomakasvain (GIST) ja joita oli aiemmin hoidettu kahdella tyrosiinikinaasin estäjällä (imatinibi ja sunitinibi).

Ensisijaisen päätetapahtuman eli etenemisvapaan elossaoloajan (PFS) analyysi suoritettiin 144 PFS-tapahtuman jälkeen (keskitetty sokkoutettu analyysi). Myös toissijaisia päätetapahtumia, mukaan lukien aika taudin etenemiseen (*time to progression*, TTP) ja kokonaiselossaoloaika (OS) (välianalyysi), analysoitiin.

Kaiken kaikkiaan 199 GIST-potilasta satunnaistettiin suhteessa 2:1 saamaan 3 viikon hoidon ajan joko 160 mg regorafenibia suun kautta kerran päivässä ja parasta tukihoitoa (BSC; $n=133$) tai lumelääkettä ja parasta tukihoitoa ($n=66$). Tämän jälkeen seurasi 1 viikko ilman hoitoa. Potilaan saama keskimääräinen päivittäinen regorafenibiannos oli 140 mg.

Potilaat jatkoivat hoitoa sairauden etenemiseen tai kohtuuttoman toksisuuden ilmenemiseen asti. Lumelääkeryhmän potilaille, joilla todettiin sairauden eteneminen, tarjottiin mahdollisuutta avoimeen regorafenibihoitoon (*cross-over* -mahdollisuus). Regorafenibiryhmän potilaille, joilla ilmeni taudin eteneminen ja joille tutkijan mielestä regorafenibihoitosta oli kliinistä hyötyä, tarjottiin mahdollisuus jatkaa avointa regorafenibihoitoa.

199 satunnaistetun potilaan keski-ikä oli 58 vuotta, 64 % oli miehiä, 68 % oli kaukaasialaisia ja lähtötilanteessa kaikkien potilaiden ECOG-suorituskykyluokka oli 0 tai 1. Kokonaismediaaniaika taudin viimeisimmästä etenemisestä tai relapsista satunnaistamiseen oli 6 viikkoa.

Regorafenibillä ja parhaalla tukihoitolla (BSC) saavutettiin merkitsevästi pitempi etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) verrattuna lumelääkkeeseen ja parhaaseen tukihoitoon (BSC) riskisuhteen ollessa

0,268 [95 % CI 0,185; 0,388] ja PFS:n mediaanin ollessa 4,8 kuukautta vs. 0,9 kuukautta ($p < 0,000001$). Taudin etenemisen tai kuoleman suhteellinen riski väheni noin 73,2 % regorafenibilla hoidetuilla potilailla verrattuna lumelääkkeellä hoidettuihin potilaisiin (ks. taulukko 6, kuva 2). Etenemisvapaa elossaoloajan (PFS) suureneminen oli johdonmukainen riippumatta iästä, sukupuolesta, maantieteellisestä alueesta, aikaisemmista hoitolinjoista tai ECOG-suorituskykyluokasta.

Aika taudin etenemiseen (TTP) oli merkitsevästi pitempi regorafenibia ja parasta tukihoitoa (BSC) saaneilla potilailla kuin potilailla, jotka saivat lumelääkettä ja parasta tukihoitoa (BSC) riskisuhteen ollessa 0,248 [95 % CI 0,170; 0,364] ja mediaanin TTP:n ollessa 5,4 kuukautta vs. 0,9 kuukautta ($p < 0,000001$) (ks. taulukko 6).

Kokonaiselossaoloaika-analyysin riskisuhde (HR) oli 0,772 (95 % CI, 0,423; 1,408; $p = 0,199$); mediaania kokonaiselossaoloaikaa ei saavutettu kummassakaan tutkimushaarassa). Taudin etenemisen jälkeen 85 % lumelääkeryhmän potilaista siirtyi regorafenibihoitoon (ks. taulukko 6, kuva 3).

Taulukko 6: GRID-tutkimuksen tehoa kuvaavat tulokset

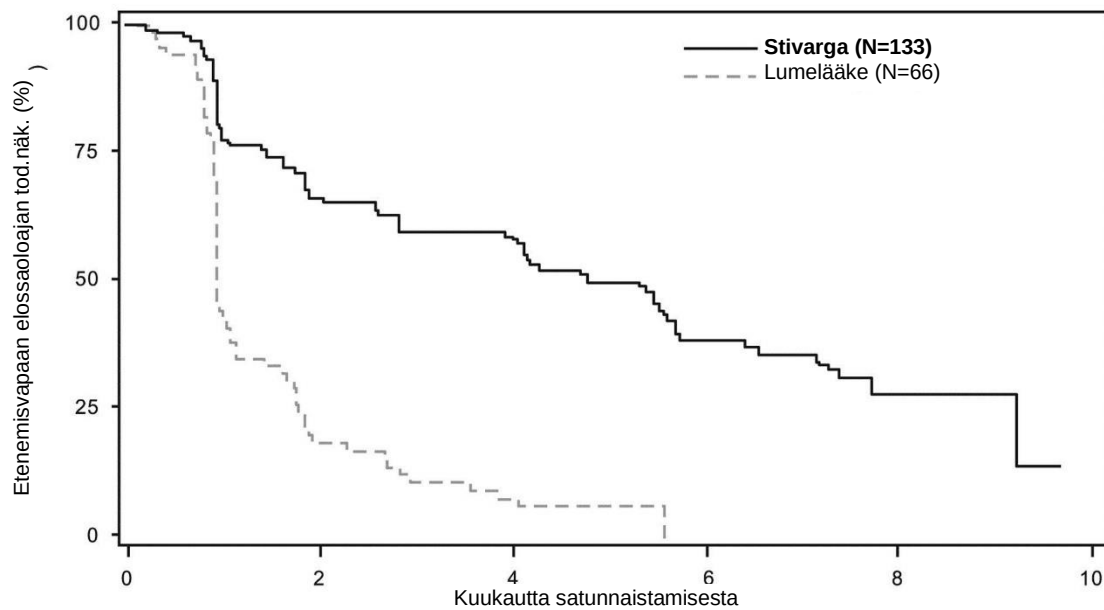
Tehon parametri	Riskisuhde* (95 % CI)	P-arvo (yksipuolinen)	Mediaani (95 % CI)	
			Stivarga ja BSC [§] (N=133)	Lumelääke ja BSC [§] (N=66)
Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS)	0,268 (0,185; 0,388)	< 0,000001	4,8 kuukautta (4,0; 5,7)	0,9 kuukautta (0,9; 1,1)
Aika taudin etenemiseen (TTP)	0,248 (0,170; 0,364)	< 0,000001	5,4 kuukautta (4,1; 5,7)	0,9 kuukautta (0,9; 1,1)
Kokonais-elossaoloaika (OS)	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	ES**	ES**

[§] Paras tukihoito (Best Supportive Care)

* Riskisuhde < 1 Stivarga-valmisteen eduksi

** ES: ei saavutettu

Kuva 2: Kaplan-Meierin käyrät etenemisvapaasta elossaoloajasta (PFS)



Potilaat riskissä
Stivarga
Lumelääke

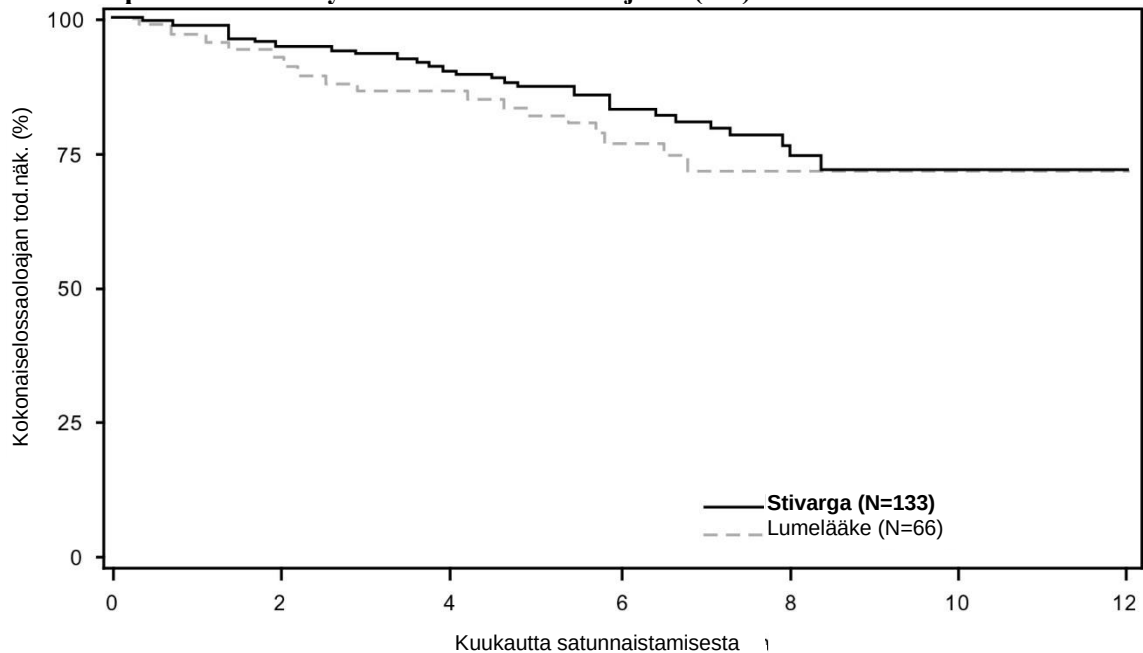
82
12

72
5

27
0

9
0

Kuva 3: Kaplan-Meierin käyrät kokonaiselossaoloajasta (OS)



Potilaat riskissä
Stivarga
Lumelääke

126
61

119
57

94
41

39
16

10
3

1
1

Lisäksi 56 potilasta, joita hoidettiin lumelääkkeellä ja parhaalla tukihoidolla (BSC) sai avointa Stivarga-hoitoa taudin etenemisen jälkeen ja kaikkiaan 41 potilasta, joita hoidettiin Stivarga-valmisteella ja parhaalla tukihoidolla (BSC) jatkoi Stivarga-hoidossa taudin etenemisen jälkeen. Mediaanit toissijaiset etenemisvapaat elossaoloajat (PFS) (mitattuna tutkijan arvioinnin mukaan) olivat 5,0 ja 4,5 kuukautta.

Hepatosellulaarinen karsinoma (HCC)

Stivarga-valmisteen kliinistä tehoa ja turvallisuutta on arvioitu kansainvälisessä, satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumelääkekontrolloidussa vaiheen III monikeskustutkimuksessa (RESOURCE) hepatosellulaarista karsinomaa sairastavilla potilailla, joita oli aiemmin hoidettu sorafenibilla.

Tehon ensisijainen päätetapahtuma oli kokonaiselossaoloaika (*overall survival*, OS). Toissijaiset päätetapahtumat olivat taudin etenemisvapaa elossaoloaika (*progression-free survival*, PFS), aika taudin etenemiseen (*time to progression*, TTP), objektiivinen kasvaimen hoitovaste ja taudin hallinta.

Yhteensä 573 hepatosellulaalista karsinomaa sairastavaa potilasta satunnaistettiin 2:1 saamaan joko 160 mg regorafenibia suun kautta kerran päivässä (n=379) ja parasta tukihoitoa (*Best Supportive Care*, BSC) tai vastaavaa lumelääkettä (n=194) ja parasta tukihoitoa 3 hoitoviikon ajan, minkä jälkeen seurasi yksi hoitovapaa viikko. Keskimääräinen regorafenibin vuorokausiannos oli 144 mg. Potilaat voivat osallistua tutkimukseen, jos heillä sorfenibihoidon aikana todettiin radiologisesti sairauden etenemistä ja maksantoimintaluokitus oli Child-Pugh A. Potilaat, jotka pysyvästi keskeyttivät sorafenibihoidon siihen liittyvän toksisuuden vuoksi tai jotka sietivät alle 400 mg sorafenibia vuorokaudessa ennen hoidon keskeyttämistä, rajattiin pois. Potilaat satunnaistettiin 10 viikon kuluessa viimeisen sorafenibihoidon jälkeen ja he jatkoivat Stivarga-hoitoa siihen asti kunnes kliinisesti tai radiologisesti todettiin taudin etenemistä tai toksisia vaikutuksia, joita ei voitu hyväksyä. Potilaat saattoivat kuitenkin jatkaa Stivarga-hoitoa taudin etenemisen jälkeen tutkijan harkinnan mukaan.

Potilaiden taustatiedot ja taudin lähtötason ominaisuudet olivat vertailukelpoisia Stivarga-valmistetta ja lumelääkettä saavissa ryhmissä. Ne esitetään kaikkien 573 satunnaistetun potilaan osalta alla:

- keskimääräinen ikä: 63 vuotta
- miehiä: 88 %
- kaukasialaisia: 36 %, aasialaisia: 41 %
- ECOG-suorituskykyluokka 0: 66 % tai ECOG-suorituskykyluokka 1: 34 %
- Child-Pugh A: 98 %, Child-Pugh B: 2 %
- HCC:n etiologia: hepatiitti-B (38 %), hepatiitti-C (21 %), alkoholiin liittymätön rasvamaksatulehdus (7 %)
- Potilaista 19 %:lla ei ollut makroskooppista vaskulaarista invaasiota tai kasvainta maksan ulkopuolella
- Barcelona Clinic Liver Cancer (BCLC) aste B: 13 %; BCLC aste C: 87 %
- lokoregionaalinen toimenpide: transarteriaalinen kemoembolisaatio tai kemoinfuusio: 61 %
- sädehoito ennen regorafenibihoitoa: 15 %
- sorafenibihoidon keskimääräinen pituus: 7,8 kuukautta

Kokonaiseloaika oli merkitsevästi pitempi Stivarga-valmistetta ja parasta tukihoitoa (BSC) saaneilla potilailla verrattuna potilaisiin, jotka saivat lumelääkettä ja parasta tukihoitoa (BSC). Riskisuhde oli 0,624 [95 % CI 0,498; 0,782], p=0,000017 ositettu log rank -testi ja mediaanin kokonaiseloaika oli 10,6 kuukautta vs. 7,8 kuukautta (ks. taulukko 7 ja kuva 4).

Taulukko 7: RESORCE-tutkimuksen tehon tulokset

Tehon parametri	Riskisuhde* (95% CI)	P-arvo (yksipuolinen)	Mediaani (95% CI)	
			Stivarga ja BSC [§] (N=379)	Lumelääke ja BSC [§] (N=194)
Kokonais-elossaoloaika (OS)	0,624 (0,498; 0,782)	0,000017	10,6 kuukautta (9,1; 12,1)	7,8 kuukautta (6,3; 8,8)
Etenemisvapaa elossaoloaika (PFS) **	0,453 (0,369; 0,555)	<0,000001	3,1 kuukautta (2,8; 4,2)	1,5 kuukautta (1,4; 1,6)
Aika taudin etenemiseen (TTP) **	0,439 (0,355; 0,542)	<0,000001	3,2 kuukautta (2,9; 4,2)	1,5 kuukautta (1,4; 1,6)
			Prosenttiosuus	
Objektiivinen hoitovaste (ORR)**#	Ei oleellinen	0,003650	11 %	4 %
Taudin hallinta (DCR)**#	Ei oleellinen	<0,000001	65 %	36 %

[§] Paras tukihoito (*Best Supportive Care*)

* Riskisuhde < 1 Stivarga-valmisteen eduksi

** perustuu tutkijan arvioon kasvaimen hoitovasteeseen RECIST-kriteerein

Hoitovaste (*disease control rate*, DCR) (täydellinen tai osittainen vaste), taudin hallinta (täydellinen vaste tai osittainen vaste tai stabiili tauti 6 viikon ajan)

Kuva 4: Kaplan-Meierin käyrät kokonaiselossaoloajasta (OS)

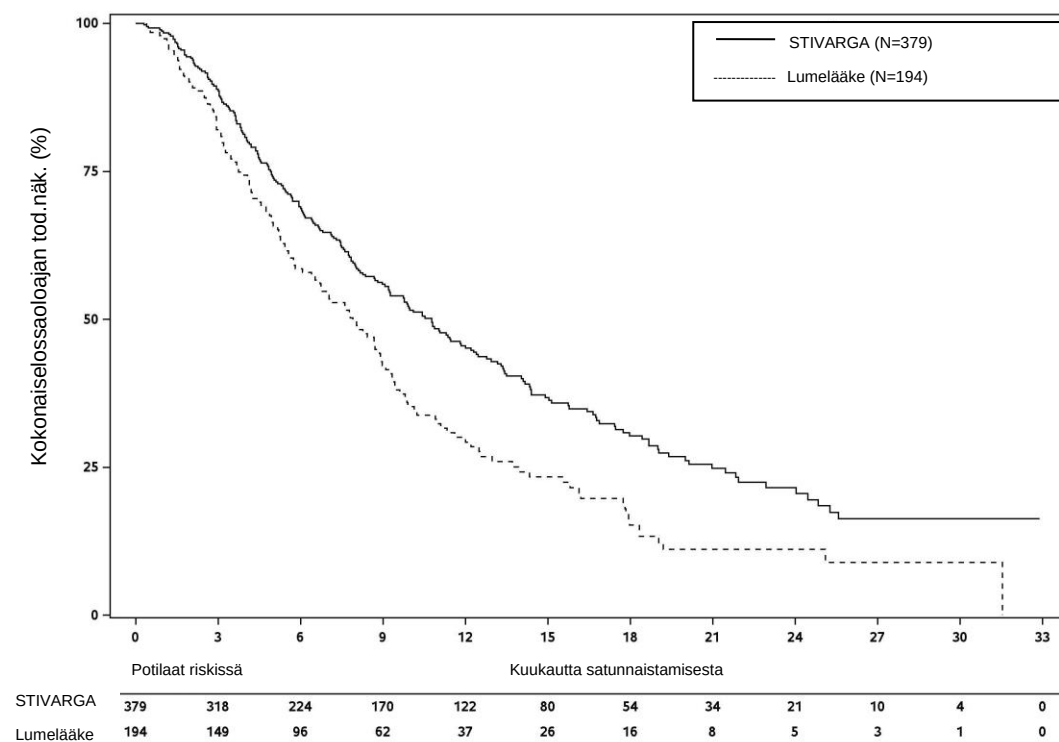
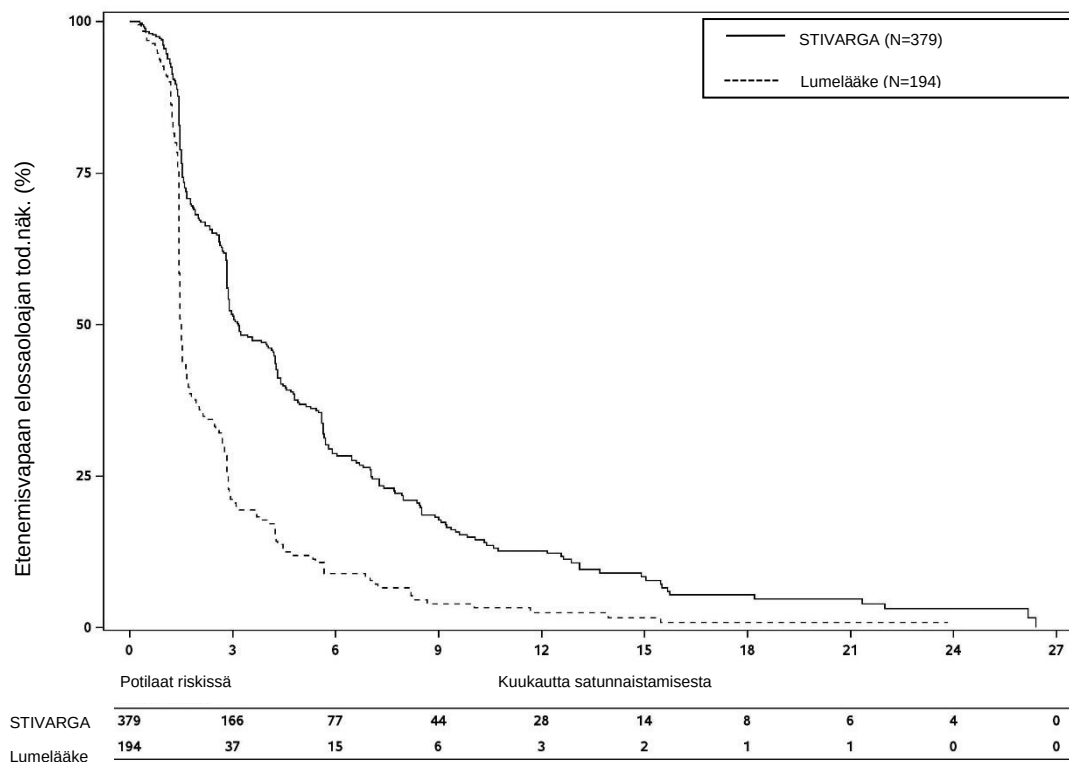


Figure 5: Kaplan-Meierin käyrät etenemisvapaasta elossaoloajasta (PFS) (mRECIST)



Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Stivarga-valmisteen käytöstä paksusuolen ja peräsuolen adenokarsinooman hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa). Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset Stivarga-valmisteen käytöstä kiinteiden pahanlaatuisten kasvaimien hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa). Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Stivarga-valmisteen käytöstä hepatosellulaarisen karsinooman hoidossa kaikissa pediatriassa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Regorafenibi saavuttaa keskimääräisen plasman huipputasoon noin 2,5 mg/l noin 3–4 tunnin kuluttua suun kautta otetun 160 mg regorafenibin kerta-annoksen jälkeen, joka annetaan neljänä 40 mg sisältävänä tablettina. 60 mg tai 100 mg kerta-annosten jälkeen tablettien keskimääräinen suhteellinen hyötyosuus oli vastaavasti 69 % ja 83 % suun kautta otettuun liuokseen verrattuna.

Regorafenibin ja sen tärkeimpien farmakologisesti aktiivisten aineenvaihduntatuotteiden (M-2 ja M-5) pitoisuudet olivat suurimmillaan vähärasvaisen (kevyen) aamiaisen jälkeen annettuna verrattaessa joko runsaasti rasvaa sisältävään aamiaiseen tai paastotilanteeseen. Regorafenibin altistuminen lisääntyi 48 %, kun se annettiin runsasrasvaisen aamiaisen yhteydessä ja 36 %, kun se annettiin vähärasvaisen aamiaisen yhteydessä verrattaessa paastotilanteeseen. Aineenvaihduntatuotteiden M-2 (N-oksidi) ja M-5 (N-oksidi ja N-desmetyyli) altistuminen on suurempi, kun regorafenibi annetaan vähärasvaisen aamiaisen yhteydessä verrattuna paastotilanteeseen, ja pienempi, kun se annetaan runsasrasvaisen aterian yhteydessä verrattuna paastotilanteeseen.

Jakautuminen

Regorafenibin ja sen tärkeimpien verenkierron esiintyvien aineenvaihduntatuotteiden pitoisuus/aika-profiilit plasmassa osoittivat useita huippuarvoja 24 tunnin annosvälillä, mikä liittyy enterohepaattiseen kiertoon. Regorafenibin sitoutuminen ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* on voimakasta (99,5 %). M-2:n ja M-5:n sitoutuminen proteiineihin *in vitro* on suurempi (99,8 % ja 99,95 %, tässä järjestyksessä) kuin regorafenibin sitoutuminen. Aineenvaihduntatuotteet M-2 ja M-5 ovat P-gp:n heikkoja substraatteja. Aineenvaihduntatuote M-5 on heikko BCRP-substraatti.

Biotransformaatio

Regorafenibin aineenvaihdunta tapahtuu pääsääntöisesti maksassa. Se läpikäy oksidatiivisen aineenvaihdunnan, jonka välittää CYP3A4, sekä glukuronidaation, jonka välittää UGT1A9. Plasmassa on identifioitu regorafenibille kaksi pääaineenvaihduntatuotetta ja kuusi muuta aineenvaihduntatuotetta. Regorafenibin verenkierron ilmenevät pääaineenvaihduntatuotteet ovat M-2 (N-oksidi) ja M-5 (N-oksidi ja N-desmetyyli), jotka ovat farmakologisesti aktiivisia ja joiden pitoisuudet vastaavat regorafenibia vakaassa tilassa. M-2 metaboloituu edelleen CYP3A4:n välittämän oksidatiivisen aineenvaihdunnan kautta sekä UGT1A9:n välittämän glukuronidaation kautta.

Aineenvaihduntatuotteet saattavat vähentyä tai hydrolysoitua maha-suolikanavassa mikrobiflooran vaikutuksesta, mikä mahdollistaa konjugoimattoman vaikuttavan aineen ja aineenvaihduntatuotteiden takaisinimeytymisen (enterohepaattinen kierto).

Eliminaatio

Suun kautta annetun regorafenibin ja sen aineenvaihduntatuotteen M-2 keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika plasmassa oli 20–30 tuntia eri tutkimuksissa. Aineenvaihduntatuotteen M-5 keskimääräinen eliminaation puoliintumisaika on noin 60 tuntia (vaihteluväli 40–100 tuntia). Noin 90 % radioaktiivisesta annoksesta havaittiin 12 vuorokauden kuluessa annostelusta: noin 71 % annoksesta erittyi ulosteisiin (47 % kanta-aineena, 24 % aineenvaihduntatuotteina) ja noin 19 %

annoksesta erittyi virtsaan glukuronideina. Glukuronidien erittyminen virtsaan väheni vakaassa tilassa alle 10 %. Ulosteissa löydetty kanta-aine saattaa johtua glukuronidien intestinaalisesta hajoamisesta tai aineenvaihduntatuote M-2:n (N-oksidin) vähenemisestä sekä imeytymättömästä regorafenibistä. Mikrobikasvusto saattaa pelkistää M-5:n M-4:ksi maha-suolikanavassa, jolloin M-4:n takaisinimeytyminen on mahdollista (enterohepaattinen kiertokulku). Lopuksi M-5 erittyy M-4:n kautta M-6:na (karboksyylihappona) ulosteeseen.

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Regorafenibin systeeminen altistuminen vakaassa tilassa lisääntyy annosriippuvaisesti 60 mg saakka ja vähemmän kuin annosriippuvaisesti annoksen ollessa yli 60 mg. Regorafenibin kertyminen vakaassa tilassa johtaa noin 2-kertaiseen plasmapitoisuuden nousuun, mikä on yhdenmukainen eliminaation puoliintumisajan ja annosvälin kanssa. Vakaassa tilassa regorafenibin saavuttama keskimääräinen plasman huipputaso on noin 3,9 mg/l (8,1 mikromolaaria) suun kautta annetun 160 mg regorafenibiannoksen jälkeen, ja keskimääräisen plasmapitoisuuden huippu-minimisuhde on alle 2. Molemmilla aineenvaihduntatuotteilla, sekä M-2:lla että M-5:lla, kertyminen on ei-lineaarista, mikä saattaa johtua enterohepaattisesta kierrätyksestä tai UGT1A9-reitin saturoitumisesta. Vaikka M-2:n ja M-5:n pitoisuudet plasmassa regorafenibin kerta-annoksen jälkeen ovat paljon alhaisempia kuin sen emoyhdisteen pitoisuudet, M-2:n ja M-5:n vakaan tilan plasmapitoisuudet ovat verrattavissa regorafenibin vastaaviin pitoisuuksiin.

Maksan vajaatoiminta

Regorafenibille ja sen aineenvaihduntatuotteille M-2 ja M-5 altistuminen on verrattavissa lievää maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh A) sairastavilla potilailla sekä normaalin maksantoiminnan omaavilla potilailla.

Kohtalaista maksan vajaatoimintaa (Child-Pugh B) sairastavista potilaista saadut rajalliset tiedot osoittavat altistumisen olevan samanlainen verrattuna potilaisiin, joiden maksantoiminta on normaalia, 100 mg regorafenibin kerta-annoksen jälkeen. Tietoja potilaista, joilla on Child-Pugh -luokan C (vaikea) maksan vajaatoiminta, ei ole. Regorafenibi eliminoituu pääasiassa maksan kautta ja altistuminen voi lisääntyä tässä potilasryhmässä.

Munuaisten vajaatoiminta

Saataavissa olevat kliiniset tiedot ja fysiologiaan perustuva farmakokineettinen mallinnus osoittavat samanlaista altistumista vakaassa tilassa regorafenibille ja sen metaboliiteille M-2 ja M-5 potilailla, jotka sairastavat lievää tai kohtalaista munuaisten vajaatoimintaa verrattuna normaalin munuaistoiminnan omaaviin potilaisiin. Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla altistuminen regorafenibille on samanlaista verrattuna potilaisiin, joilla munuaisten toiminta on normaalia. Kun taas altistuminen metaboliiteille (M-2 ja M-5) pieneni noin 30 % vakaassa tilassa. Tämän ei katsota olevan kliinisesti merkityksellistä.

Regorafenibin farmakokineetiikkaa ei ole tutkittu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla. Fysiologiaan perustuva farmakokineettinen mallinnus ei kuitenkaan ennusta olennaista altistumisen muutosta näillä potilailla.

Ikäkkäät potilaat

Ikällä ei ollut vaikutusta regorafenibin farmakokineetiikkaan tutkitulla ikävälikillä (29–85 vuotta).

Sukupuoli

Sukupuoli ei vaikuta regorafenibin farmakokineetiikkaan.

Etnisten ryhmien väliset erot

Altistuminen regorafenibille eri aasialaisten väestöjen (kiinalaiset, japanilaiset, korealaiset) keskuudessa on samalla vaihteluvälillä kuin kaukaasialaisten keskuudessa.

Sydämen elektrofysiologia/pidentynyt QT-väli

QTc-aikaa pidentäviä vaikutuksia ei todettu 160 mg regorafenibin annon jälkeen vakaassa tilassa erityisessä QT-tutkimuksessa, joka suoritettiin syöpää sairastavilla mies- ja naispotilailla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Systeeminen toksisuus

Kun oli annettu toistuvia annoksia hiirille, rotille ja koirille, haittavaikutuksia todettiin useissa elimissä, ensisijassa munuaisissa, maksassa, ruoansulatuskanavassa, kilpirauhasessa, sydämessä, lymfo-/hemopoieettisessä järjestelmässä, endokriinisessä järjestelmässä, sukupuolielimissä ja ihossa. Rotilla tehdyssä 26 viikon toistetun annoksen toksisuustutkimuksessa sydämen eteiskammio-öppien paksuuntumisen esiintyvyyden havaittiin hieman lisääntyneen. Tämä saattaa johtua ikään liittyvän fysiologisen tapahtumaketjun kiihtymisestä. Näitä vaikutuksia ilmeni, kun eläinten altistuminen oli vähemmän tai yhtä paljon kuin otaksuttavissa oleva ihmisen altistuminen (perusteena AUC-vertailu). Muutokset hampaissa ja luissa ja haittavaikutukset sukupuolielimissä olivat selvempiä nuorilla ja kasvuikäisillä eläimillä samoin kuin nuorilla rotilla, viitaten mahdolliseen riskiin lapsille ja nuorille.

Lisääntymis- ja kehitystoksisuus

Erityisiä tutkimuksia hedelmällisyydestä ei ole suoritettu. Kuitenkin on huomioitava regorafenibin mahdollinen heikentävä vaikutus miesten ja naisten lisääntymiseen, sillä kiveksissä, munasarjoissa ja kohdussa todettiin morfologisia muutoksia annettaessa rotille ja koirille toistuvia annoksia, kun altistuminen oli vähäisempää kuin otaksuttavissa oleva ihmisen altistuminen (perusteena AUC-vertailu). Todetut muutokset olivat ainoastaan osittain palautuvia.

Kaneilla todettiin regorafenibin vaikutus kohdunsisäiseen kehitykseen, kun altistuminen oli vähemmän kuin otaksuttavissa oleva ihmisen altistuminen (perusteena AUC-vertailu). Suurimpia muutoksia olivat virtsateiden, sydämen ja tärkeimpien verisuonien sekä luuston epämuodostumat.

Genotoksisuus ja karsinogeenisuus

Hiirillä suoritetuissa vakiotesteissä *in vitro* ja *in vivo* ei todettu merkkejä regorafenibin genotoksisesta potentiaalista.

Tutkimuksia regorafenibin karsinogeenisesta potentiaalista ei ole tehty.

Ympäristöön kohdistuvien riskien arviointi

Tutkimuksissa regorafenibin ympäristöön kohdistuvista riskeistä on osoitettu, että regorafenibilla on potentiaalia olla pysyvä, bioakkumulatiivinen ja toksinen ympäristölle ja voi aiheuttaa vaaraa pintavesistöille ja sedimenteille (ks. kohta 6.6).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Tabletin ydin:

Selluloosa, mikrokiteinen
Kroskarmelloosinatrium
Magnesiumstearaatti
Povidoni (K-25)
Piidioksidi, kolloidinen, vedetön

Kalvopäällyste:

Punainen rautaoksidi (E172)
Keltainen rautaoksidi (E172)
Lesitiini (peräisin soijasta)

Makrogoli 3350
Polyvinyylialkoholi, osittain hydrolysoitu
Talkki
Titaanidioksidi (E171)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

3 vuotta

Avatussa pullossa lääkevalmisteen on osoitettu olevan stabiili 7 viikon ajan. Sen jälkeen lääkevalmiste on hävitettävä.

6.4 Säilytys

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.
Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Valkoinen läpinäkymätön HDPE-pullo, joka on suljettu tiivisteellä varustetulla PP/PP (polypropyleeni) -kierrekorkilla, ja jossa on kuivausaine (molekyylliseula).

Yksi pullo sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Pakkauskoot:

28 kalvopäällysteistä tablettia sisältävä pakkaus

84 (3 pulloa à 28 tablettia) kalvopäällysteistä tablettia sisältävä pakkaus.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Pidä kuivausaine pullossa.

Tämä lääkevalmiste voi aiheuttaa vaaraa ympäristölle (ks. kohta 5.3).

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/13/858/001

EU/1/13/858/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämispäivämäärä: 26. elokuuta 2013

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 22. toukokuuta 2018

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla

<https://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT JA RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Bayer AG

Kaiser-Wilhelm-Allee

51368 Leverkusen

Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT JA RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2)

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

- Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritetty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC, 107c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

- Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

LIITE III
MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Stivarga 40 mg tabletit, kalvopäällysteiset
regorafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg regorafenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia ja lesitiiniä (peräisin soijasta), katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia
84 (3 x 28) kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Pidä kuivausaine pullossa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

stivarga 40 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLON ETIKETTI

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Stivarga 40 mg tabletit, kalvopäällysteiset
regorafenibi

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg regorafenibia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää natriumia ja lesitiiniä (peräisin soijasta).
Lue pakkausseloste ennen käyttöä..

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 kalvopäällysteistä tablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Suun kautta.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Pidä kuivausaine pullossa.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET
--

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle. Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN
--

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE
--

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

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

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU
--

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI
--

18. YKSILÖLLISET TUNNISTEET – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT
--

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Stivarga® 40 mg tabletit, kalvopäällysteiset regorafenibi

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Stivarga on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Stivarga-valmistetta
3. Miten Stivarga-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Stivarga-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Stivarga on ja mihin sitä käytetään

Stivarga sisältää vaikuttavana aineena regorafenibiä. Tätä lääkettä käytetään syövän hoitoon. Se hidastaa syöpäsolujen kasvua ja leviämistä sekä estää syöpäkasvaimen kasvuun tarvittavan veren pääsyn syöpäsoluihin.

Stivarga-valmistetta käytetään aikuispotilaiden hoitoon, joilla on:

- levinnyt paksu- tai peräsuolisyöpä, joita on hoidettu tai joille ei voida antaa muita lääkkeitä (fluoropyrimidiinipohjainen kemoterapia, anti-VEGF-hoito ja anti-EGFR-hoito)
- ruoansulatuskanavan stroomakasvain (GIST), eräs vatsassa ja suolistossa esiintyvä syöpätyyppi, joka on levinnyt elimistön muihin osiin tai joka ei ole leikattavissa, ja jota on hoidettu aiemmin muilla syöpälääkkeillä (imatinibi ja sunitinibi)
- maksasyöpä aikuispotilailla, joita on aiemmin hoidettu toisella syöpälääkkeellä (sorafenibi)

Jos sinulla on kysymyksiä Stivarga-valmisteen vaikutuksista tai siitä, minkä vuoksi sinulle on määrätty tätä lääkettä, ota yhteyttä lääkäriisi.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Stivarga-valmistetta

Älä ota Stivarga-valmistetta

- jos olet allerginen regorafenibille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Stivarga-valmistetta.

Ole erityisen varovainen Stivarga-valmisteen suhteen

- **jos sinulla on ollut maksavaivoja**, mukaan lukien Gilbertin oireyhtymä, jonka oireita ovat esimerkiksi ihon tai silmän valkuaisten keltaisuus, tummanvärinen virtsa ja sekavuus ja/tai keskittymishäiriö. Stivarga-hoito saattaa lisätä maksavaivojen riskiä. Lääkäri ottaa verikokeita ennen Stivarga-hoitoa ja sen aikana maksan toiminnan seuraamista varten. Jos maksasi toiminta on vaikeasti heikentynyt, sinua ei pidä hoitaa Stivarga-valmisteella, koska tietoa Stivarga-valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole.
- **jos saat infektion (tulehduksen)**, johon liittyy seuraavia oireita: korkea kuume, vaikea limainen tai kuiva yskä, vaikea kurkkukipu, hengenahdistus, kirvely tai polttelu virtsatessa, epätavallinen emätinvuoto tai ärsytys, punoitus, turvotus ja/tai kipu missä tahansa kehon alueella. Lääkäri voi keskeyttää hoitosi väliaikaisesti.
- **jos sinulla on tai on aiemmin ollut verenvuoto-ongelmia** ja jos otat varfariinia, fenprokumonia tai muuta verta ohentavaa lääkettä, joka ehkäisee verihyytymien syntymistä. Stivarga-hoito saattaa lisätä verenvuotoriskiä. Lääkärisi saattaa tehdä verikokeita, ennen kuin aloitat Stivarga-valmisteen ottamisen. Stivarga voi aiheuttaa vaikeaa verenvuotoa ruoansulatusjärjestelmässä, esimerkiksi vatsassa, kurkussa, peräsuolella tai suolella, tai keuhkoissa, munuaisissa, suussa, emättimessä ja/tai aivoissa. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu seuraavia oireita: verta ulosteessa tai mustat ulosteet, verta virtsassa, vatsakipu, veren yskiminen/veren oksentaminen.
- **jos sinulle ilmaantuu vaikeita vatsa- ja suolivaivoja** (reikiä tai aukko ruoansulatuskanavassa), lääkärin on päätettävä, jatketaanko Stivarga-hoitoa. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu seuraavia oireita: vaikea vatsakipu tai vatsakipu, joka ei hellitä, verinen oksennus, punaiset tai mustat ulosteet.
- **jos saat rintakipua tai jos sinulla on sydänoireita**. Lääkärisi tutkii sydämesi toiminnan, ennen kuin aloitat Stivarga-valmisteen ottamisen sekä hoidon aikana. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu seuraavia oireita, sillä ne voivat olla merkkejä sydänkohtauksesta tai heikentyneestä sydänverenkierrosta: tunne rintakehässä tai rintakipu, joka voi leviää rintakehästä olkapäihin, käsivarsiin, selkään, kaulaan, hampaisiin, leukaan tai vatsaan ja voi välillä hävitä; hengenahdistus; äkillinen hikoilu, johon liittyy kylmä, kylmänhikinen iho, huimauksen tai pyörtymisen tunne.
- **jos sinulla on vaikeaa ja jatkuvaa päänsärkyä, näköhäiriöitä, kouristuksia, voimakasta väsymystä, uneliaisuutta, tajunnan tason alenemista tai mielentilan muutoksia** (kuten sekavuutta, muistinmenetystä tai epätietoisuutta ajasta, paikasta tai henkilöistä), ota yhteys lääkäriin välittömästi.

- **jos sinulla on korkea verenpaine.** Stivarga voi aiheuttaa verenpaineen nousua. Lääkäri tarkistaa verenpaineesi ennen hoitoa ja sen jälkeen, ja hän saattaa antaa sinulle korkean verenpaineen hoitoon tarkoitettua lääkettä.
- **jos sinulla on tai on ollut aneurysma** (verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen) **tai verisuonen seinämän repeämä.**
- **jos sinulla on tai on ollut pienimpien verisuonten vaurioita (tromboottinen mikroangiopatia).** Kerro lääkärille, jos sinulla ilmenee kuumetta, uupumusta, väsymystä, mustelmia, verenvuotoa, turvotusta, sekavuutta, näön heikkenemistä ja kohtauksia.
- **jos sinulle on äskettäin tehty leikkaus tai jos olet menossa leikkaukseen.** Stivarga saattaa vaikuttaa haavojen paranemiseen ja hoito on ehkä lopetettava siksi aikaa, kunnes haava on parantunut.
- **jos sinulla on iho-ongelmia.** Stivarga saattaa aiheuttaa kämmenissä tai jalkapohjissa punoitusta, kipua, turvotusta tai rakkuloita. Jos huomaat muutoksia, ota ehdottomasti yhteys lääkäriin. Näiden oireiden hallitsemiseksi lääkäri saattaa suositella voiteiden käyttöä ja/tai pohjallisten tai pehmusteiden käyttöä kengissä ja käsineiden käyttöä. Jos sinulla ilmenee tämä haittavaikutus, lääkäri saattaa muuttaa annostasi tai keskeyttää hoidon, kunnes vointisi paranee.

Kerro lääkärillesi ennen Stivarga-valmisteen ottamista, **jos jokin näistä vaivoista koskee sinua.** Voi olla, että tarvitset niihin hoitoa, ja lisätutkimuksia saatetaan tehdä. (Katso myös kohta 4, Mahdolliset haittavaikutukset).

Lapset ja nuoret

Stivarga-valmistetta ei käytetä lapsille ja nuorille kehon muihin osiin levinneen paksusuolen tai peräsuolen syövän hoitoon.

Stivargan turvallisuutta ja tehoa lasten ja nuorten ruoansulatuskanavan stroomakasvainten (GIST) hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Stivarga-valmistetta ei käytetä lapsille ja nuorille maksasyövän hoitoon.

Muut lääkevalmisteet ja Stivarga

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat joutua käyttämään muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt, tai käsikauppalääkkeitä, kuten vitamiineja, ravintolisä tai rohdosvalmisteita. Jotkut lääkkeet voivat vaikuttaa Stivarga-valmisteen tehoon ja vastaavasti Stivarga voi vaikuttaa muiden lääkkeiden tehoon ja aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia. Kerro lääkärillesi, jos otat jotakin tässä luettelossa mainituista valmisteista tai jotain muuta lääkettä:

- lääkkeitä, joita käytetään sieni- infektioiden hoitoon (esim. ketokonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli ja vorikonatsoli)
- lääkkeitä, joita käytetään kivun hoitoon (esim. mefenaamihappo, diflunisaali ja nifluminihappo)
- lääkkeitä, joita käytetään bakteeri-infektioiden hoitoon (esim. rifampisiini, klaritromysiini, telitromysiini)
- yleensä epilepsian (kohtausten) hoitoon käytetyt lääkkeet (esim. fenytoiini, karpamatsepiin tai fenobarbitaali)
- metotreksaatti, yleensä syövän hoitoon käytetty lääke
- rosvastatiini, fluvastatiini, atorvastatiini, yleensä korkean kolesterolin hoitoon käytettäviä lääkkeitä
- varfariini tai fenprokumoni, yleensä veren ohentamiseen käytettyjä lääkkeitä
- mäkikuisma (myös ilman reseptiä saatava lääke), rohdoslääke masennukseen.

Kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen minkään lääkkeen käyttöä.

Stivarga-valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa

Vältä greippimehua käyttäessäsi Stivarga-valmistetta. Greippimehu voi muuttaa Stivarga-valmisteen vaikutustapaa.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Kerro lääkärille, jos epäilet olevasi raskaana tai suunnittelet lapsen hankkimista, sillä Stivarga-valmistetta ei pidä käyttää raskauden aikana ellei se ole ehdottoman välttämätöntä. Lääkäri keskustele kanssasi Stivarga-valmisteen raskaudenaikaisesta käytöstä aiheutuvista mahdollisista vaaroista.

Vältä raskaaksi tulemista Stivarga-hoidon aikana, sillä tämä lääke voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.

Hedelmällisessä iässä olevien naisten ja miesten on käytettävä tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään kahdeksan viikon ajan hoidon päättymisen jälkeen.

Älä imetä lastasi Stivarga-hoidon aikana, sillä tämä lääke voi vaikuttaa lapsesi kasvuun ja kehitykseen. **Kerro lääkärille, jos imetät tai aiot imettää.**

Stivarga saattaa heikentää hedelmällisyyttä sekä miehillä että naisilla. Kysy lääkäriltä neuvoa ennen Stivarga-valmisteen ottamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Ei tiedetä, muuttaako Stivarga-valmiste ajokykyä tai koneiden käyttökykyä. Jos sinulla ilmenee hoitoon liittyviä, keskittymis- ja reagointikykyysi vaikuttavia oireita, älä aja äläkä käytä mitään työkaluja tai koneita.

Tärkeää tietoa Stivarga-valmisteen sisältämistä aineista

Tämä lääkevalmiste sisältää 56,06 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per vuorokausiannos (4 tablettia). Tämä vastaa 3 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

Tämä lääkevalmiste sisältää 1,68 mg **lesitiiniä** (peräisin soijasta) per vuorokausiannos (4 tablettia).

3. Miten Stivarga-valmistetta otetaan

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Suositteltu vuorokausiannos aikuisille on 4 Stivarga 40 mg -tablettia (160 mg regorafenibia).

Lääkärisi saattaa muuttaa annostasi. Ota lääkärisi sinulle määräämä Stivarga-annos.

Yleensä lääkäri määrää, että otat Stivarga-valmistetta 3 viikon ajan ja keskeytät sen sitten 1 viikoksi.

Tämä on 1 hoitajakso.

Ota Stivarga samaan aikaan joka päivä kevyen (vähärasvaisen) aterian jälkeen. Nielaise tabletti kokonaisena veden kanssa kevyen aterian jälkeen, joka sisältää alle 30 % rasvaa. Kevyt (vähärasvainen) ateria voi sisältää esimerkiksi 1 annoksen muroja (noin 30 g), 1 lasin rasvatonta maitoa, 1 hillolla päällystetyn paahtoleipäviipaleen, 1 lasin omenamehua ja 1 kupin kahvia tai teetä (520 kaloria, 2 g rasvaa). Älä ota Stivarga-valmistetta yhtä aikaa greippimehun kanssa (ks. myös kohta "Stivarga-valmisteen otto ruuan ja juoman kanssa").

Jos oksennat regorafenibin antamisen jälkeen, älä ota enempää tabletteja ja kerro tapahtuneesta lääkärille.

Tarvittaessa lääkäri saattaa päättää pienentää annostasi tai keskeyttää hoidon tai lopettaa hoidon pysyvästi. Tavallisesti Stivarga-valmistetta käytetään niin kauan kuin siitä on hyötyä ja haittavaikutukset ovat hyväksyttäviä.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos sinulla on lievä maksan vajaatoiminta. Jos sinulla on lievä tai kohtalainen maksan vajaatoiminta Stivarga-hoidon aikana lääkärin pitää seurata vointiasi tarkasti. Jos sinulla on vaikea maksan vajaatoiminta, sinua ei pidä hoitaa Stivarga-valmisteella, koska Stivarga-valmisteen käytöstä vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole tietoa.

Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen, jos sinulla on lievä, kohtalainen tai vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Jos otat enemmän Stivarga-valmistetta kuin sinun pitäisi

Kerro välittömästi lääkärille, jos olet ottanut lääkettä enemmän kuin on määrätty. Saatat tarvita lääkärinhoitoa, ja lääkäri saattaa määrätä Stivarga-hoidon lopetettavaksi.

Liian suuri Stivarga-annos saattaa aiheuttaa sen, että jotkin haittavaikutukset ovat todennäköisempiä tai vaikeampia, erityisesti:

- ihoreaktiot (ihottuma, rakkulat, punotus, kipu, turvotus, kutina tai ihon kesiminen),
- äänen muutokset tai käheys (*dysfonia*)
- tihentynyt ulostamisen tarve tai löysä uloste (*ripuli*)
- suuhaavaumat (*limakalvotulehdus*)
- suun kuivuus
- vähentynyt ruokahalu
- korkea verenpaine (*hypertensio*)
- liiallinen väsymys (*uupumus*)

Jos unohdat ottaa Stivarga-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, ota se niin pian kuin muistat samana päivänä. Älä ota kaksinkertaista Stivarga-annosta samana päivänä korvataksesi edellisenä päivänä unohtamasi annoksen. Kerro lääkärille, jos unohdat annoksen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Tämä lääke saattaa myös vaikuttaa joidenkin verikokeiden tuloksiin.

Vakavimmat haittavaikutukset, joiden on todettu olevan hengenvaarallisia, ovat:

- vaikeat maksavaivat (mukaan lukien maksan vajaatoiminta), verenvuoto, maha-suolikanavan puhkeama ja tulehdus.

Kerro välittömästi lääkärille, jos sinulla on joitakin seuraavista oireista:

Maksavaivat

Stivarga-hoito saattaa lisätä vakavien maksavaivojen riskiä. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu seuraavia oireita:

- ihon ja silmän valkuaisten keltaisuus
- tummanvärinen virtsa
- sekavuus ja/tai ajan ja paikan tajun hämärtyminen

Nämä voivat olla merkkejä vaikeasta maksavauriosta.

Verenvuoto

Stivarga voi aiheuttaa vaikeaa verenvuotoa ruoansulatusjärjestelmässä kuten vatsassa, kurkussa, peräsuoleissa tai suolessa, tai keuhkoissa, munuaisissa, suussa, emättimessä ja/tai aivoissa. Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu seuraavia oireita:

- verta ulosteessa tai mustaa ulostetta
- verta virtsassa
- vatsakipua
- veriyskää/verioksennusta

Nämä voivat olla merkkejä verenvuodosta.

Vaikeat vatsa- ja suolistovaivat (maha-suolikanavan puhkeama tai fisteli)

Hakeudu välittömästi lääkärin hoitoon, jos sinulle ilmaantuu seuraavia oireita:

- vaikeita vatsa (suolisto-) kipuja tai vatsakipua, joka ei lopu
- veren oksentaminen
- punaiset tai mustat ulosteet

Nämä voivat olla merkkejä vaikeista vatsa- tai suolistovaivoista.

Infektio (tulehdus)

Stivarga-hoito voi aiheuttaa lisääntyneen infektioriskin, erityisesti virtsateissä, nenässä, kurkussa, ja keuhkoissa. Stivarga-hoito voi myös aiheuttaa lisääntyneen sieni-infektioriskin limakalvoilla, iholla tai elimistössä. Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin, jos saat seuraavia oireita:

- korkea kuume
- vaikea yskä (johon liittyy joko lisääntynyt liman eritys tai kuiva yskä)
- vaikea kurkkukipu
- hengenahdistus
- kirvely tai kipu virtsatessa
- epätavallinen emätinvuoto tai ärsytys
- punoitus, turvotus ja/tai kipu missä tahansa kehon alueella.

Nämä voivat olla merkkejä infektiosta.

Muita Stivarga-valmisteen haittavaikutuksia niiden esiintyvyyden mukaan lueteltuina:

Hyvin yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- verihiutaleiden määrän väheneminen, minkä oireita ovat mm. mustelmien muodostuminen helposti tai verenvuoto (*trombosytopenia*)
- veren punasolujen vähäisyys (*anemia*)
- pienentynyt ruokahalu ja nautitun ruuan määrä
- korkea verenpaine (*hypertensio*)
- äänen muutokset ja käheys (*dysfonia*)
- tihentynyt ulostamisen tarve ja löysä uloste (*ripuli*)
- suun kipu tai kuivuus, kielikipu, suun haavaumat (*stomatiitti ja/tai limakalvotulehdus*)
- pahoinvointi (*kuvotus*)
- oksentelu
- korkea bilirubiinin eli maksan tuottaman aineen pitoisuus veressä (*hyperbilirubinemia*)
- maksan tuottamien entsyymien muutokset, mikä saattaa olla merkki maksan toimintahäiriöstä (*transaminaasien lisääntyminen*)
- punoitus, kipu, rakkulat ja turvotus kämmenissä ja/tai jalkapohjissa (*kämmenten ja jalkapohjien ihoreaktio*)
- ihottuma
- heikkous, voimattomuus ja energian puute, epätavallinen uneliaisuus ja yletön väsymys (*astenia/uupumus*)
- kipu (mukaan lukien vatsakipu ja selkäkipu)
- ummetus

- kuume
- painon lasku

Yleiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- veren valkosolujen määrän väheneminen (*leukopenia*)
- kilpirauhasen vajaatoiminta (*hypotyreoosi*)
- kaliumin, fosfaatin, kalsiumin, natriumin tai magnesiumin matala pitoisuus veressä (*hypokalemia, hypofosfatemia, hypokalsemia, hyponatremia ja hypomagnesemia*)
- suuri virtsahapon määrä veressä (*hyperurikemia*)
- elimistön nestevaje (*dehydraatio*)
- päänsärky
- vapina (*tremori*)
- hermoston toimintahäiriö, joka voi aiheuttaa tuntoaistin muutoksia kuten puutumista, pistelyä, heikkoutta tai kipua (*perifeerinen neuropatia*)
- makuaistin häiriöt
- suun kuivuminen
- närästys (*gastroesofageaalinen refluksi*)
- vatsan ja suoliston tulehdus tai ärsytys (*gastroenteriitti*)
- hiustenlähtö (*alopecia*)
- kuiva iho
- kesivä ihottuma
- äkillinen, tahtomaton lihaskouristus (*spasmi*)
- valkuaista virtsassa (*proteinuria*)
- tiettyjen ruoansulatukseen osallisten entsyymien korkea taso (*amylaasien ja lipaasien lisääntyminen*)
- epänormaali veren hyytyminen (*epänormaali International Normalized Ratio -arvo (INR)*)

Melko harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- allergisen reaktion merkit/oireet, joihin kuuluvat laajalle levinnyt ihottuma, sairauden tunne, kuume, hengenahdistus, keltaisuus, muutokset maksan tuottamissa kemiallisissa aineissa (*yliherkkyysoireet*)
- sydänkohtaus, rintakipu (*sydäninfarkti, iskemia*)
- vaikea korkea verenpaine, joka aiheuttaa päänsärkyä, sekavuutta, näön sumentumista, pahoinvointia, oksentelua ja kouristuskohdauksia (*hypertensiivinen kriisi*)
- haimatulehdus, jolle on ominaista kipua vatsan alueella, pahoinvointi, oksentelu ja kuume (*pankreatiitti*)
- kynsisairaus (kynnen muutokset kuten juovat ja/tai halkeamat)
- monimuotoinen punavihoittuma (*erythema multiforme*)

Harvinaiset haittavaikutukset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 1 000:sta)

- verihyytymät pienissä verisuonissa (*tromboottinen mikroangiopatia*)
- tietyt ihosyövät (*keratoakantooma/ihon okasolusyöpä*)
- päänsärky, sekavuus, kouristuskohdaukset ja näön menetys, johon liittyy tai ei liity korkea verenpaine (*posteriorinen reversiibeli enkefaliitti-oireyhtymä, PRES*)
- ihon ja/tai limakalvojen vakavat reaktiot, joihin saattaa liittyä kivuliaita rakkuloita ja kuume, mukaan lukien ihon laaja hilseily (*Stevens-Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi*)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- verisuonen seinämän laajentuma ja heikentyminen tai verisuonen seinämän repeäminen (*aneurysmat ja valtimon dissekaatiot*).

- voimakas väsymys, sekavuus, uneliaisuus, vapina, tajunnan heikkeneminen – nämä oireet voivat olla merkkejä aivoihin kohdistuvasta toksisuudesta, joka johtuu veren korkeasta ammoniakkipitoisuudesta (*hyperammoneeminen enkefalopatia*).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Stivarga-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja pullon etiketissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä alkuperäispakkauksessa. Herkkä kosteudelle.

Pidä pullo tiiviisti suljettuna.

Kun pullo on avattu, lääke on hävitettävä 7 viikon kuluttua.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Stivarga sisältää

- **Vaikuttava** aine on regorafenibi. Yksi kalvopäällysteinen tabletti sisältää 40 mg regorafenibia.
- **Muut** aineet ovat: mikrokiteinen selluloosa, kroskarmelloosinatrium, magnesiumstearaatti, povidoni (K-25) ja vedetön kolloidinen piioksidi, punainen rautaoksidi (E 172), keltainen rautaoksidi (E 172), lesitiini (peräisin soijasta), makrogoli 3350, polyvinyylialkoholi (osittain hydrolysoitu), talkki ja titaanidioksidi (E 171) (katso myös osio "Tärkeää tietoa Stivarga-valmisteen sisältämisestä aineista").

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Stivarga 40 mg tabletit ovat vaaleanpunaisia ja soikionmuotoisia, ja niiden toisella puolella on merkintä "BAYER" ja toisella puolella "40".

Yksi pullo sisältää 28 kalvopäällysteistä tablettia.

Stivarga 40 mg tabletit ovat saatavana 1 tai 3 pullon pakkauksessa.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

Pidä kuivausaine pullossa. Kuivausaine on kosteutta imevää materiaalia, joka on pakattu pieneen säiliöön. Kuivausaineen tarkoitus on suojata tabletteja kosteudelta.

Myyntiluvan haltija

Bayer AG
51368 Leverkusen
Saksa

Valmistaja

Bayer AG
Kaiser-Wilhelm-Allee
51368 Leverkusen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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 ABEE

Τηλ:+30 210 618 75 00

España

Bayer Hispania S.L.

Tel: +34-93-495 65 00

France

Bayer Health Care

Tél: +33-(0)800 87 54 54

Hrvatska

Bayer d.o.o.

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

Ireland

Bayer Limited

Tel: +353 1 216 3300

Ísland

Icepharma hf.

Sími: +354 540 80 00

Italia

Bayer S.p.A.

Tel: +39-02-397 81

Κύπρος

NOVAGEM Limited

Τηλ: +357 22 48 38 58

Latvija

SIA Bayer

Tel: +371 67 84 55 63

Lietuva

UAB Bayer

Tel. +370 5 23 36 868

Luxembourg / Luxemburg

Bayer SA-NV

Tél/Tel: +32-(0)2-535 63 11

Magyarország

Bayer Hungária Kft.

Tel.: +36-14 87-41 00

Malta

Alfred Gera and Sons Ltd.

Tel: +356-21 44 62 05

Nederland

Bayer B.V.

Tel: +31-(0)23 799 1000

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 21 529 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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivuilta

<https://www.ema.europa.eu/>.