МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СТИВАРГА® / STIVARGA®

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Стиварга®/Stivarga®

Международное непатентованное наименование: Регорафениб/ Regorafenib

Лекарственная форма: таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Состав:

Одна таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: регорафениб - 40,00 мг.

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 100,00 мг, кроскармеллоза натрия - 154,00 мг, магния стеарат - 3,60 мг, повидон-25 - 160,00 мг, кремния диоксид коллоидный - 2,40 мг.

Пленочная оболочка: опадрай II™ 85G35294 розовый (железа оксид красный E172 - 0,0648 мг, железа оксид желтый E172 - 0,0732 мг, лецитин - 0,42 мг, макрогол/PEG 3350 - 1,482 мг, поливиниловый спирт, частично гидролизованный – 5,28 мг, тальк – 2,40 мг, титана диоксид E171- 2,28 мг) – 12,00 мг.

Описание

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, светло-розового цвета, на одной стороне методом выдавливания нанесено «40», на другой стороне – «BAYER».

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевый препарат, ингибитор протеинкиназы.

Код АТХ: L01XE21

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

103237

Регорафениб является ингибитором многочисленных протеинкиназ, включая киназы, участвующие в ангиогенезе опухоли (VEGFR1,-2,-3, TIE2), онкогенезе (KIT, RET, RAF-1, BRAF, $BRAF^{V600E}$), а также входящие в состав микроокружения опухоли (PDGFR, FGFR). В частности, регорафениб ингибирует мутантную киназу KIT, ключевой онкогенный фактор в развитии стромальных опухолей желудочно-кишечного тракта. Благодаря этому регорафениб блокирует пролиферацию опухолевых клеток. В доклинических исследованиях было показано, что регорафениб оказывает выраженное противоопухолевое действие на широком спектре опухолевых моделей, включая колоректальный рак и гастроинтестинальные стромальные опухоли. Эффект препарата связан с его антиангиогенным и антипролиферативным воздействием. Кроме того, регорафениб показывает антиметастатическое действие *in vivo*. Основные метаболиты препарата в организме человека (M-2 и M-5) по своей эффективности на моделях *in vitro* и *in vivo* сопоставимы с регорафенибом.

Фармакокинетика

Всасывание

После приема таблеток регорафениба его средняя относительная биодоступность по сравнению с раствором для приема внутрь составляет 69-83 %.

Среднее значение пикового уровня регорафениба в плазме крови (C_{max}) составляет около 2,5 мг/л приблизительно через 3-4 часа после однократной пероральной дозы регорафениба 160 мг (4 таблетки по 40 мг).

Наибольшая концентрация регорафениба и его основных фармакологически активных метаболитов M-2 (N-оксид) и M-5 (N-оксид и N-дезметил) достигается после приема завтрака с низким содержанием жиров по сравнению с приемом после завтрака с высоким содержанием жиров или приемом натощак. По сравнению с приемом натощак экспозиция регорафениба увеличивается на 48 % при приеме после завтрака с высоким содержанием жиров и на 36 % при приеме после завтрака с низким содержанием жиров. По сравнению с приемом натощак, экспозиция метаболитов M-2 и M-5 выше при приеме регорафениба после завтрака с низким содержанием жиров и ниже при приеме после завтрака с высоким содержанием жира.

Распределение

Кривая зависимости «концентрация-время» демонстрирует несколько пиков как для регорафениба, так и для его основных циркулирующих метаболитов, в течение 24 часов после приема дозы, что связано с печеночно-кишечной рециркуляцией препарата. Связь регорафениба с белками плазмы крови *in vitro* высокая и составляет 99,5 %.

103287

Метаболизм

Метаболизм регорафениба осуществляется, главным образом, в печени путем окисления, опосредованного изоферментом CYP3A4, а также путем глюкуронирования, опосредованного UGT1A9. В плазме выявляются два основных и шесть второстепенных метаболитов регорафениба. Основные циркулирующие в плазме крови метаболиты регорафениба M-2 (N-оксид) и M-5 (N-оксид и N-дезметил) обладают фармакологической активностью и в равновесном состоянии имеют концентрации, сходные с концентрацией регорафениба.

In vitro связь M-2 и M-5 с белками крови выше, чем у регорафениба и составляет 99,8 % и 99,95 % соответственно.

Метаболиты могут быть восстановлены и гидролизированы микрофлорой желудочно-кишечного тракта, при этом возможно повторное всасывание неконъюгированного препарата и его метаболитов (печеночно-кишечная рециркуляция).

Выведение

Период полувыведения регорафениба и его метаболита M-2 из плазмы составляет от 20 до 30 часов после приема внутрь. Средний период полувыведения метаболита M-5 составляет около 60 часов (40 - 100 часов).

Приблизительно 90 % дозы препарата, меченого радиоактивным изотопом, выводится в течение 12 дней после его приема, при этом 71 % выводится через кишечник (47 % в виде исходного соединения и 24 % в виде метаболитов) и около 19 % – почками в виде глюкуронидов. В равновесном состоянии выведение глюкуронидов почками уменьшается и составляет меньше 10 %. Исходное соединение, обнаруженное в каловых массах, может быть продуктом желудочно-кишечного расщепления глюкуронидов, или продуктом восстановления метаболита M-2 (N-оксида), или остатком неабсорбированного препарата.

Линейность/нелинейность

Системное воздействие регорафениба при равновесной концентрации возрастает пропорционально дозе при дозе до 60 мг и менее пропорционально при дозах более 60 мг.

Накопление препарата при равновесной концентрации приблизительно в два раза превышает концентрацию в плазме, которая соответствует периоду полувыведения и частоте приема лекарственного средства.

После перорального приема регорафениба в дозе 160 мг его средняя максимальная концентрация в плазме крови (C_{max}) в равновесном состоянии достигает 3,9 мг/л (8,1

193287

мкмоль). Соотношение максимальной и минимальной концентрации регорафениба в плазме крови составляет менее 2.

Для обоих метаболитов М-2 и М-5 свойственно нелинейное накопление в плазме крови. После однократного приема регорафениба концентрации метаболитов М-2 и М-5 намного ниже, чем у исходного соединения. В равновесном состоянии концентрации М-2 и М-5 сопоставимы с концентрацией регорафениба.

Фармакокинетика у различных групп пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или умеренной (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности, фармакокинетические параметры регорафениба были такими же, как у пациентов с нормальной печеночной функцией. У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика регорафениба не изучена. Поскольку печень имеет большое значение в выведении регорафениба, у пациентов с тяжелым нарушением функции печени возможно усиление действия препарата *(см. раздел «Особые указания»)*.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности экспозиция регорафениба и его метаболитов М-2 и М-5 в равновесном состоянии является такой же, как у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности или терминальной степенью почечной недостаточности фармакокинетика регорафениба не изучена.

Пациенты пожилого возраста

Влияние возраста на фармакокинетику регорафениба у пациентов от 29 до 85 лет не обнаружено.

Пол

Не выявлено различий в фармакокинетике регорафениба в зависимости от пола.

Этническая принадлежность

Не выявлено различий в фармакокинетических параметрах регорафениба в зависимости от принадлежности к этнической группе.

Электрофизиология сердца/удлинение QT

У пациентов с онкологическими заболеваниями не было выявлено удлинение интервала QT в равновесном состоянии при приеме регорафениба в дозе 160 мг.

Показания к применению

- Метастатический колоректальный рак у пациентов, которым уже проводилась или не показана химиотерапия фторпиримидиновыми препаратами, терапия, направленная против сосудистого эндотелиального фактора роста (VEGF) и терапия, направленная против рецепторов эпидермального фактора роста (EGFR);
- Неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или при непереносимости данного вида лечения.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата.
- Детский возраст до 18 лет
- Беременность и период грудного вскармливания *(см. раздел «Применение при беременности и в период грудного вскармливания)*
- Тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью).
- Тяжелая степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует).

С осторожностью

Необходимо соблюдать дополнительную осторожность при назначении препарата в следующих ситуациях:

- при нарушениях функции печени легкой и средней степени тяжести;
- при наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном применении с антикоагулянтами и другими препаратами, повышающими риск кровотечений;
- при ишемической болезни сердца.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Фертильность

Не проводилось специальных исследований применения регорафениба для оценки его влияния на фертильность человека.

В исследованиях на животных наблюдалось снижение мужской и женской фертильности.

Женщин репродуктивного возраста необходимо проинформировать об опасности препарата Стиварга® для плода. Во время лечения и в течение 8 недель после терапии

103267

препаратом Стиварга® женщины и мужчины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции.

Беременность

Данные о применении препарата Стиварга® у беременных женщин отсутствуют.

Учитывая механизм действия регорафениба, возможно негативное влияние препарата Стиварга® на плод. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность регорафениба.

Период грудного вскармливания

Не установлено, выделяются ли регорафениб и его метаболиты с женским молоком.

Исследования на животных показали, что регорафениб и его метаболиты выделяются с грудным молоком.

Поскольку нельзя исключить возможность негативного влияния регорафениба на рост и развитие детей раннего возраста, следует прекратить грудное вскармливание в период лечения препаратом Стиварга®.

Способ применения и дозы

Для приема внутрь.

Препарат Стиварга® должен назначаться только врачом, имеющим опыт противоопухолевой терапии.

Рекомендуемая суточная доза препарата Стиварга® составляет 160 мг (4 таблетки по 40 мг). Препарат назначается один раз в сутки в течение 3 недель. В последующую неделю (4-я неделя от начала лечения) следует перерыв в приеме препарата. Период продолжительностью 4 недели от начала приема является одним курсом лечения препаратом Стиварга®.

Таблетки принимают каждый день (один раз в сутки) в одно и то же время после приема пищи, содержащей низкое (< 30 %) количество жира *(см. раздел «Фармакокинетика»)*.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

Если очередной прием препарата пропущен, пациент должен принять таблетку в тот же день, как только об этом вспомнит. Не следует принимать двойную дозу препарата в течение одного дня с целью компенсировать пропущенный прием.

В случае рвоты после приема препарата Стиварга® дополнительную таблетку принимать не следует.

Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия *(см. раздел «Особые указания»)*.

Коррекция дозы

Индивидуальная переносимость и безопасность лечения может потребовать временного прекращения терапии и/или уменьшения дозы препарата Стиварга®.

Коррекция дозы на каждом этапе снижения дозы составляет 40 мг (1 таблетка). Наименьшая рекомендуемая доза препарата Стиварга® составляет 80 мг в сутки. Максимальная суточная доза 160 мг.

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата Стиварга® при развитии ладонно-подошвенной эритродизестезии

Степень кожной токсичности	*Эпизоды кожной токсичности*	*Рекомендации по коррекции дозы препарата Стиварга®*
1-я степень	Любой по счету	Лечение препаратом Стиварга® продолжить в той же дозе и немедленно начать поддерживающую симптоматическую терапию.
2-я степень	1-й эпизод	Снизить дозу препарата Стиварга® на 40 мг (1 таблетка) и немедленно начать поддерживающую терапию. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней, приостановить терапию препаратом Стиварга® до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0-1. Повторное повышение дозы препарата производят по рекомендации врача.
	Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Стиварга® до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0-1. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Стиварга® на 40 мг (1 таблетка).

103287

		Повторное повышение дозы препарата производят по рекомендации врача.
	3-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Стиварга® до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0-1. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Стиварга® на 40 мг (1 таблетка). Повторное повышение дозы препарата производят по рекомендации врача.
	4-й эпизод	Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить.
3-я степень	1-й эпизод	Немедленно начать поддерживающую терапию. Приостановить терапию препаратом Стиварга® минимум на 7 дней и до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0-1. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Стиварга® на 40 мг (1 таблетка). Повторное повышение дозы препарата производят по рекомендации врача.
	2-й эпизод	Немедленно начать поддерживающую терапию. Приостановить терапию препаратом Стиварга® минимум на 7 дней и до тех пор, пока кожная токсичность не снизится до степени 0-1. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Стиварга® на 40 мг (1 таблетка).
	3-й эпизод	Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить.

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы препарата Стиварга® при ухудшении биохимических показателей функции печени (см. раздел «Особые указания»)

Степень повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ)	*Эпизоды*	*Рекомендации по коррекции дозы препарата Стиварга®*
≤ 5 превышений верхней границы нормы (максимально 2-я степень)	Любой по счету	Лечение препаратом Стиварга® продолжают. Проводить еженедельный мониторинг функции печени до тех пор, пока степень повышения активности трансаминаз не вернется к исходному уровню или не составит < 3 превышений верхней границы нормы (1-я степень).
от > 5 до ≤ 20 превышений верхней границы нормы (3-я степень)	1-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Стиварга®. Проводить еженедельный мониторинг функции печени до тех пор, пока степень повышения активности трансаминаз не вернется к исходному уровню или не составит < 3 превышений верхней границы нормы. Терапию возобновить, если ожидаемая польза для пациента превышает риск развития гепатотоксичности. Снизить дозу препарата Стиварга® на 40 мг (1 таблетка). Проводить еженедельный мониторинг функции печени на протяжении минимум 4 недель.
	Повторный эпизод	Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить.
> 20 превышений верхней границы нормы (4-я степень)	Любой по счету	Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить.
> 3 превышений верхней границы нормы (2-я степень или выше) с превышением	Любой по счету	Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить.

уровня билирубина > 2		Проводить еженедельный мониторинг функции печени до состояния разрешения или до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к исходному уровню. Исключение: пациенты с синдромом Жильбера, у которых отмечено повышение активности трансаминаз, должны получать терапию в соответствии с рекомендациями, приведенными выше и касающимися повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспартатаминотрансферазы (АСТ).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Печень имеет большое значение в выведении регорафениба. Не было выявлено клинически значимых различий в воздействии препарата Стиварга® у пациентов со средним (класс А по классификации Чайлд-Пью) и умеренным (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушением функции печени в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени. Пациентам со средним и умеренным нарушением функции печени коррекция дозы не требуется. Рекомендуется проводить мониторинг функции печени на фоне терапии препаратом Стиварга® у данной категории пациентов *(см. разделы «Фармакокинетика», «Особые указания»).* Не рекомендуется лечение препаратом Стиварга® пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью), поскольку применение препарата у данной категории пациентов не изучено.

Пациенты с нарушением функции почек

В клинических исследованиях не отмечалось значимых различий безопасности и эффективности препарата Стиварга® у пациентов с легкой степенью почечной недостаточности (рСКФ 60-89 мл/мин/1,73 м^2) в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. Ограниченные данные по фармакокинетике не выявили различий в экспозиции у пациентов со средней степенью почечной недостаточности (рСКФ 30-59 мл/мин/1,73 м^2). Пациентам с легкой и средней степенью почечной недостаточности снижение дозы препарата не требуется *(см. раздел «Фармакокинетика»).* Применение

133287

препарата Стиварга® у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (рСКФ < 30 мл/мин/1,73 м^2) не изучено.

Дети

Безопасность и эффективность назначения препарата Стиварга® у детей и подростков до 18 лет не установлена.

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях не отмечалось значимых различий безопасности и эффективности препарата Стиварга® у пожилых (65 лет и старше) пациентов в сравнении с более молодыми пациентами. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется *(см. раздел «Фармакокинетика»)*.

Пол

В клинических исследованиях не отмечалось значимых различий безопасности и эффективности препарата Стиварга® между пациентами мужского и женского пола. Коррекция дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется *(см. раздел «Фармакокинетика»)*.

Этническая принадлежность

В клинических исследованиях не отмечалось значимых различий безопасности и эффективности препарата Стиварга® у пациентов разных этнических групп. Корректировка дозы препарата в зависимости от этнической принадлежности пациента не требуется *(см. раздел «Фармакокинетика»)*.

Побочное действие

Общий профиль безопасности препарата Стиварга® оценивается на данных клинических исследований с участием более 1200 пациентов, получавших терапию в плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы. Данная группа включала 500 пациентов с метастатическим колоректальным раком и 132 пациента с гастроинтестинальными стромальными опухолями.

Данный профиль безопасности регорафениба был подтвержден и в клиническом исследовании III В фазы с участием 2872 пациентов с метастатическим колоректальным раком при прогрессировании на стандартной терапии.

В клинических исследованиях наиболее частыми нежелательными реакциями (≥ 30% пациентов) были астения/усталость, ладонно-подошвенная эритродизестезия, диарея, снижение аппетита и потребления пищи, повышение артериального давления, дисфония, инфекции.

Наиболее серьезными нежелательными реакциями при приеме препарата Стиварга® были поражения печени, кровотечения, прободение желудочно-кишечного тракта.

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении препарата Стиварга® в ходе клинических исследований, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10), нечасто (от ≥ 1/1000 до <1/100), редко (от ≥ 1/10000 до <1/1000). Для классификации и описания конкретной реакции, ее синонимов и связанных с ней состояний, используется наиболее подходящий термин из Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA).

В каждой частотной группе нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их значимости.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы

Очень часто: тромбоцитопения, анемия.

Часто: лейкопения.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Очень часто: кровотечения*, повышение артериального давления.

Нечасто: инфаркт миокарда, ишемия миокарда, гипертонический криз.

Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения

Очень часто: дисфония.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей

Очень часто: ладонно-подошвенная эритродизестезия, кожная сыпь, алопеция.

Часто: сухость кожи, эксфолиативный дерматит.

Нечасто: поражение ногтей, мультиформная эритема.

Редко: синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз.

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта

Очень часто: диарея, стоматит, рвота, тошнота.

Часто: нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит.

Нечасто: прободение желудочно-кишечного тракта*, свищ желудочно-кишечного тракта.

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей

Очень часто: гипербилирубинемия.

Часто: повышение активности трансаминаз.

Нечасто: тяжелое нарушение функции печени*#.

Нарушения со стороны нервной системы

Очень часто: головная боль.

Часто: тремор.

Редко: синдром задней обратимой энцефалопатии.

Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани

Часто: мышечно-скелетная ригидность.

Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей

Часто: протеинурия.

Нарушения со стороны эндокринной системы

Часто: гипотиреоз.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания

Очень часто: снижение аппетита и потребления пищи.

Часто: гипокалиемия, гипофосфатемия, гипокальциемия, гипонатриемия, гипомагниемия, гиперурикемия.

Лабораторные и инструментальные данные

Очень часто: снижение массы тела.

Часто: увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)

Редко: кератоакантома/ плоскоклеточный рак кожи.

Инфекционные и паразитарные заболевания

Очень часто: инфекции.

Общие расстройства и нарушения в месте введения

Очень часто: астения/общая слабость, боль различной локализации, повышение температуры тела, воспаление слизистых оболочек.

---

* сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции;

в соответствии с критериями Международной рабочей группы экспертов по лекарственному поражению печени.

Поражения печени

В большинстве случаев тяжелого поражения печени дисфункция печени начиналась в течение первых двух месяцев терапии и характеризовалась повреждением гепатоцитов с

103287

повышением активности трансаминаз > 20 х ВГН (верхняя граница нормы), сопровождаемым увеличением концентрации билирубина. В клинических исследованиях тяжелые поражения печени со смертельным исходом чаще наблюдались у пациентов японской национальности, получавших препарат Стиварга® (около 1,5 %), в сравнении с пациентами не японской национальности (<0,1 %).

Кровотечения

В двух плацебо-контролируемых исследованиях III фазы общая частота кровотечений у пациентов, получавших препарат Стиварга®, составила 19,3 %. Большинство случаев кровотечения имели легкую или умеренную степень тяжести (1-я и 2-я степень: 16,9 %). Наиболее часто отмечалось носовое кровотечение (7,6 %). Летальные исходы у пациентов, получавших препарат Стиварга®, отмечались редко (0,6 %) и чаще были связаны с поражением дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем.

Инфекции

В двух плацебо-контролируемых исследованиях III фазы инфекционные заболевания чаще отмечались у пациентов, получавших лечение препаратом Стиварга®, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (все степени: 31,0 % по сравнению с 14,4 %). Чаще инфекции у пациентов, получавших препарат Стиварга®, имели легкую или умеренную степень выраженности (1-я и 2-я степень: 22,9 %) и включали инфекции мочевыводящих путей (6,8 %), назофарингит (4,2 %), а также кандидоз кожи и слизистых и системный микоз (2,4 %). Не наблюдалось различий по частоте летальных исходов в связи с развитием инфекции у пациентов, получавших препарат Стиварга® (0,6 %) и у пациентов, получавших плацебо (0,6 %).

Ладонно-подошвенная эритродизестезия

В плацебо-контролируемом исследовании III фазы общая частота возникновения ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациентов с метастатическим колоректальным раком, принимавших препарат Стиварга®, составила 45,2 % и у пациентов, получающих плацебо - 7,1 %. В плацебо-контролируемом исследовании III фазы у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями общая частота возникновения ладонно-подошвенной эритродизестезии составила 66,7 % у пациентов, получавших терапию препаратом Стиварга®, и 15,2 % у пациентов, получавших плацебо. В обоих исследованиях большинство случаев ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациентов, получавших препарат Стиварга®, отмечалось во время первого цикла лечения и имело легкую или среднюю степень тяжести (1-я и 2-я степени: 28,6 % у пациентов с метастатическим колоректальным раком и 44,7 % у пациентов с гастроинтестинальными

105287

стромальными опухолями). Частота возникновения ладонно-подошвенной эритродизестезии 3-й степени составила 16,6 % у пациентов с метастатическим колоректальным раком и 22,0 % у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями.

Повышение артериального давления

В плацебо-контролируемом исследовании III фазы у пациентов с метастатическим колоректальным раком общая частота случаев повышения артериального давления составила 30,4 % у пациентов, принимавших препарат Стиварга®, и 7,9 % у пациентов, принимавших плацебо. В плацебо-контролируемом исследовании III фазы у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями общая частота случаев повышения артериального давления составила 59,1 % у пациентов, получавших препарат Стиварга®, и 27,3 % у пациентов, получавших плацебо. В обоих исследованиях большинство случаев повышения артериального давления у пациентов, получавших препарат Стиварга®, было зарегистрировано в течение первого цикла лечения. При этом случаи повышения артериального давления имели легкую и умеренную степень тяжести (1-я и 2-я степень: 22,8 % у пациентов с метастатическим колоректальным раком и 31,1 % у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями). Частота случаев повышения артериального давления 2-й степени составила 7,6 % (у пациентов с колоректальным раком) и 27,3 % (у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями). Был зарегистрирован один случай повышения артериального давления 4-й степени у пациента с гастроинтестинальной стромальной опухолью.

Протеинурия

В плацебо-контролируемом исследовании III фазы среди пациентов с метастатическим колоректальным раком частота случаев протеинурии, связанной с лечением, составила 7,4 % у пациентов, получавших терапию препаратом Стиварга®, в сравнении с 2,4 % у пациентов, принимавших плацебо. После развития протеинурии у 40,5 % пациентов из группы препарата Стиварга® и 66,7 % пациентов из группы плацебо состояние не вернулось к исходным значением. В плацебо-контролируемом исследовании III фазы среди пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями общая частота случаев протеинурии составила 6,8 % у пациентов, получающих терапию препаратом Стиварга®, в сравнении с 1,5% у пациентов, принимавших плацебо.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Во всех проводимых клинических исследованиях нежелательные явления в виде нарушений со стороны сердца (все степени) чаще регистрировались (20,5 % относительно

103287

10,4 %) у пациентов, получавших терапию препаратом Стиварга®, в возрасте 75 лет или старше (N=78), чем у пациентов, получавших терапию препаратом Стиварга®, в возрасте до 75 лет (N=995).

Лабораторные и инструментальные данные

В двух плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у 26,1 % пациентов, получавших терапию препаратом Стиварга®, и у 15,1 % пациентов, получавших плацебо, концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) была выше верхней границы нормы. Значения ТТГ в 4 раза превышающие верхнюю границу нормы были зарегистрированы у 6,9 % пациентов, получавших терапию препаратом Стиварга®, и у 0,7 % пациентов, принимавших плацебо. Концентрация свободного трийодтиронина (Т3 свободный) меньше нижней границы нормы отмечалась у 25,6 % пациентов, получающих терапию Стиварга®, и у 20,9 % пациентов, получающих плацебо. Концентрация свободного тироксина (Т4 свободный) меньше нижней границы нормы отмечалась у 8,0 % пациентов в группе терапии препаратом Стиварга® и у 6,6 % пациентов из группы плацебо. В целом, приблизительно у 7 % пациентов, получающих терапию препаратом Стиварга®, развился гипотиреоз, требующий применения заместительной гормонотерапии.

Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях максимальная суточная доза препарата Стиварга® составляла 220 мг. Наиболее частыми нежелательными реакциями при данной дозе препарата были нежелательные реакции со стороны кожи, дисфония, диарея, воспаление слизистых оболочек, сухость слизистой оболочки полости рта, снижение аппетита, повышение артериального давления, общая слабость.

Лечение

Специфический антидот не известен.

В случае передозировки прием препарата Стиварга® следует прекратить и применять стандартную симптоматическую терапию. Пациент должен находиться под наблюдением врача до стабилизации состояния.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Фармакокинетические взаимодействия

Индукторы CYP3A4/ингибиторы CYP3A4 и UGT1A9

103257

In vitro было показано, что регорафениб метаболизируется цитохромом CYP3A4 и уридинфосфатглюкуронилтрансферазой UGT1A9.

Применение кетоконазола (400 мг в течение 18 дней), сильного ингибитора изофермента CYP3A4, в сочетании с однократным приемом регорафениба (160 мг на пятый день) приводило к увеличению среднего воздействия (AUC) регорафениба приблизительно на 33% и снижению среднего воздействия его активных метаболитов, M-2 (N-оксид) и M-5 (N-оксид и N-дезметил) приблизительно на 90 %. Не рекомендуется применять препарат Стиварга® совместно с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кларитромицин, грейпфрутовый сок, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, телитромицин и вориконазол), поскольку их влияние на воздействие регорафениба в стабильном состоянии и его метаболитов (M-2 и M-5) не изучалось.

Не рекомендуется применять сильные ингибиторы UGT1A9 (например, мефенаминовая кислота, дифлунизал и нифлумовая кислота) во время терапии регорафенибом, поскольку их влияние на экспозицию регорафениба и его метаболитов в равновесном состоянии не изучалось.

Применение рифампина (600 мг в течение 9 дней), сильного индуктора CYP3A4, в сочетании с однократным приемом регорафениба (160 мг на седьмой день) приводило к снижению среднего воздействия (AUC) регорафениба приблизительно на 50 %, увеличению среднего воздействия активного метаболита M-5 в 3-4 раза, при этом не отмечалось изменения экспозиции активного метаболита M-2. Другие сильные ингибиторы CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) могут увеличивать метаболизм регорафениба. Не рекомендуется применять препарат Стиварга® совместно с сильными индукторами CYP3A4 или подбирать лекарственные средства, которые не влияют на CYP3A4 или индуцируют его в минимальной степени.

Субстраты UGT1A1 и UGT1A9

In vitro было показано, что регорафениб, также как и его активный метаболит M-2, подавляет глюкуронизацию под действием UGT1A1 и UGT1A9, в то время как метаболит M-5 подавляет UGT1A1 только в концентрациях, которые достигаются в равновесном состоянии *in vivo*.

Применение регорафениба с последующим 5-дневным перерывом перед назначением иринотекана приводило к увеличению среднего воздействия (AUC) SN-38 , субстрата UGT1A1 и активного метаболита иринотекана приблизительно на 44%. Также отмечалось увеличение среднего воздействия (AUC) иринотекана приблизительно на 28%. Эти

103287

данные показывают, что комбинированное применение регорафениба может увеличивать системную экспозицию субстратов UGT1A1 и UGT1A9.

Субстраты белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и Р-гликопротеина

Применение регорафениба (160 мг в течение 14 дней) перед однократным приемом розувастатина (5 мг), который является субстратом BCRP, приводило к увеличению среднего воздействия (AUC) розувастатина в 3,8 раз и к увеличению его средней максимальной концентрации в плазме крови (C_{max}) в 4,6 раза. Комбинированное применение с регорафенибом может повышать концентрацию в плазме других субстратов BCRP (например, метотрексат, флувастатин, аторвастатин). Рекомендуется контролировать состояние пациентов с целью выявления признаков и симптомов увеличения экспозиции к субстратам BCRP.

В клинических исследованиях было показано, что регорафениб не оказывает влияния на фармакокинетические параметры дигоксина, поэтому его можно применять совместно с субтратами Р-гликопротеина, такими как дигоксин. При этом не отмечается клинически значимого взаимодействия между лекарственными препаратами.

Ингибиторы Р–гликопротеина и BCRP/стимуляторы Р–гликопротеина и BCRP

Исследования *in vitro* показывают, что метаболиты регорафениба М–2 и М–5 являются субстратами Р-гликопротеина и BCRP. Ингибиторы и стимуляторы BCRP и Р-гликопротеина могут препятствовать экспозиции М–2 и М–5. Клиническая значимость данных результатов исследований неизвестна.

Селективные субстраты изоформы CYP

In vitro было показано, что регорафениб является конкурентоспособным ингибитором цитохромов CYP2C8, CYP2C9, CYP2B6 в концентрациях, которые достигаются *in vivo* в стабильном состоянии (максимальная концентрация в плазме 8,1 мкмоль). *In vitro* ингибирующее действие в отношении CYP3A4 и CYP2C19 менее выражено.

Было проведено исследование с целью оценки влияния приема регорафениба в дозе 160 мг в течение 14 дней на фармакокинетику маркерных субстратов CYP2C8 (розиглитазон), CYP2C9 (варфарин), CYP2C19 (омепразол) и CYP3A4 (мидазолам).

Фармакокинетические данные показывают, что регорафениб можно применять совместно с субстратами CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 и CYP2C19. При этом не отмечается клинически значимого взаимодействия между лекарственными препаратами.

Антибиотики

Профиль концентрация-время показывает, что регорафениб и его метаболиты могут подвергаться печеночно-кишечной циркуляции *(см. раздел «Фармакокинетика»).*

103287

Комбинированное применение регорафениба с неомицином (слабо абсорбируемый противомикробный препарат, применяемый с целью эрадикации флоры желудочно-кишечного тракта) не оказывает влияние на экспозицию регорафениба, но может нарушить его печеночно-кишечную циркуляцию. Тем не менее при сравнении фармакологической активности регорафениба in vivo и in vitro было показано уменьшение экспозиции его активных метаболитов М-2 и М-5 приблизительно на 80 %. Клиническая значимость взаимодействия с неомицином не известна, но оно может являться причиной снижения эффективности регорафениба. Фармакокинетическое взаимодействие регорафениба с другими антибиотиками не изучалось.

Комплексообразующие соединения солей желчных кислот

Существует вероятность, что регорафениб и его метаболиты М-2 и М-5 могут подвергаться печеночно-кишечной циркуляции *(см. раздел «Фармакокинетика).* Комплексообразующие соединения солей желчных кислот, такие как холестирамин и холестагель могут взаимодействовать с регорафенибом, образуя нерастворимые комплексы, которые оказывают влияние на абсорбцию (или реабсорбцию), что потенциально может привести к снижению экспозиции. Клиническое значение данных потенциальных взаимодействий неизвестно, но может привести к снижению эффективности регорафениба.

Особые указания

Действие на печень

У пациентов, получавших лечение препаратом Стиварга®, часто регистрировались отклонения значений биохимических показателей функции печени (аланинаминотрансфераза (АЛТ), аспартатаминотрансфераза (АСТ) и билирубин). У небольшой части пациентов отмечались тяжелые нарушения показателей функции печени (3-4 степени тяжести) и клинически выраженные нарушения функции печени (в том числе с летальным исходом) *(см. раздел "Побочное действие").*

До начала лечения препаратом Стиварга® рекомендуется определить показатели функции печени (АСТ, АЛТ, билирубин). На протяжении первых двух месяцев терапии следует проводить контроль функции печени по меньшей мере каждые 2 недели, затем не реже 1 раза в месяц, а также согласно клиническим показателям.

Поскольку регорафениб является ингибитором уридиндифосфатглюкуронилтрансферазы (UGT1A1), у пациентов с синдромом Жильбера возможно появление слабовыраженной

163297

непрямой (неконъюгированной) гипербилирубинемии *(см. раздел "Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия").*

Если у больных, получающих лечение препаратом Стиварга®, отмечается ухудшение показателей функции печени, связанное с терапией (в отсутствие явной альтернативной причины, например, механической желтухи или прогрессирования основного заболевания), врачу следует изменить дозу препарата и наблюдать за состоянием пациента *(см. раздел «Способ применения и дозы», таблица 1).*

Печень имеет большое значение в выведении регорафениба. При применении препарата Стиварга® у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени следует проводить тщательный контроль за состоянием пациента *(см. раздел «Способ применения и дозы»).* Не рекомендуется применение препарата Стиварга® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью), поскольку препарат Стиварга® не изучен у данной категории пациентов (возможно увеличение экспозиции препарата).

Кровотечения

У больных, получавших препарат Стиварга®, было зарегистрировано повышение частоты эпизодов кровотечений, в некоторых случаях с летальным исходом *(см. раздел «Побочное действие").* При наличии факторов риска кровотечения, а также при совместном назначении с антикоагулянтами (например, варфарин, фенпрокумон) или другими лекарственными препаратами, повышающими риск кровотечения, следует контролировать показатели коагулограммы и общего анализа крови. При появлении тяжелого кровотечения, требующего экстренного медицинского вмешательства, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Стиварга®.

Ишемия миокарда и инфаркт миокарда

При приеме препарата Стиварга® отмечалось увеличение частоты случаев ишемии миокарда и инфаркта миокарда *(см. раздел "Побочное действие").*

Пациенты с нестабильной стенокардией или появлением стенокардии (в течение 3 месяцев до начала терапии препаратом Стиварга®), недавним инфарктом миокарда (в период 6 месяцев до начала терапии препаратом Стиварга®) и пациенты с сердечной недостаточностью 2 класса и выше по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации были исключены из клинических исследований.

У пациентов с ишемической болезнью сердца необходимо отслеживать клинические признаки и симптомы ишемии миокарда. При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует прекратить терапию препаратом Стиварга® до нормализации состояния.

105257

При принятии решения о возобновлении терапии врач должен оценивать соотношение пользы от приема препарата с потенциальным риском у каждого отдельного пациента. Если клинические проявления ишемии сохраняются, возобновлять терапию не следует.

Синдром обратимой задней энцефалопатии.

У пациентов, получавших препарат Стиварга®, были зарегистрированы случаи развития обратимой задней энцефалопатии *(см. раздел "Побочное действие")*. Обратимая задняя энцефалопатия проявлялась в виде судорог, головной боли, изменения сознания, нарушения зрения или корковой слепоты, иногда в сочетании с артериальной гипертензией. Для подтверждения диагноза пациентам следует провести томографию головного мозга. В случае развития обратимой задней энцефалопатии следует прекратить лечение препаратом Стиварга®, проводить контроль артериального давления и поддерживающую терапию.

Прободение и свищ желудочно-кишечного тракта

У пациентов, получавших препарат Стиварга®, были зарегистрированы случаи прободения желудочно-кишечного тракта и образования свища желудочно-кишечного тракта *(см. раздел «Побочное действие»)*. Эти события были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения желудочно-кишечного тракта или образования свища терапию препаратом Стиварга® следует прекратить.

Повышение артериального давления

На фоне терапии препаратом Стиварга® было зарегистрировано увеличение частоты повышения артериального давления *(см. раздел «Побочное действие»)*. Перед началом и во время лечения препаратом Стиварга® следует регулярно контролировать артериальное давление и корректировать его повышение в соответствии с принятыми стандартами лечения. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии, устойчивой к проводимой адекватной антигипертензивной терапии, врач должен временно прервать терапию и/или снизить дозу препарата *(см. раздел "Способ применения и дозы")*. В случае развития гипертонического криза лечение препаратом Стиварга® следует отменить.

Нарушения заживления ран

В случае проведения обширных хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии препаратом Стиварга®, поскольку лекарственные препараты, обладающие антиангиогенными свойствами, могут подавлять или ухудшать заживление ран. Решение о возобновлении терапии после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны.

103287

Кожная токсичность

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме препарата Стиварга® были ладонно-подошвенная эритродизестезия и сыпь *(см. раздел «Побочное действие»)*. С целью профилактики развития ладонно-подошвенной эритродизестезии следует контролировать образование мозолей и использовать специальные вкладыши для обуви и перчатки для предотвращения давления на подошвы и ладони. Для лечения ладонно-подошвенной эритродизестезии можно использовать кератолитические кремы (например, кремы на основе мочевины, салициловой кислоты или альфа-гидроксильной кислоты, которые следует наносить только на пораженные участки кожи) и увлажняющие кремы в обильном количестве для облегчения симптомов. При необходимости временно прекращают лечение и/или снижают дозу препарата Стиварга® или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию препаратом Стиварга® прекращают *(см. раздел "Способ применения и дозы")*.

Отклонения значений лабораторных показателей

При применении препарата Стиварга® было зарегистрировано повышение частоты электролитных нарушений (включая гипофосфатемию, гипокальциемию, гипонатриемию и гипокалиемию) и нарушений метаболизма (включая увеличение концентрации тиреотропного гормона, увеличение активности амилазы). Отклонения от нормы обычно носили легкий или умеренный характер и не сопровождались клиническими проявлениями. В случае возникновения электролитных нарушений или нарушений метаболизма коррекция дозы или прекращение терапии не требуется. Во время терапии препаратом Стиварга® рекомендуется контролировать биохимические и метаболические показатели. При необходимости назначают заместительную терапию в соответствии с принятыми стандартами лечения. В случаях устойчивых или рецидивирующих нарушений следует рассмотреть возможность временного прекращения лечения или снижения дозы, или полного прекращения терапии препаратом Стиварга® *(см. раздел «Способ применения и дозы»)*.

Информация о некоторых ингредиентах

Суточная доза регорафениба 160 г содержит 2,427 ммоль (или 55,8 мг) натрия. На это следует обратить внимание пациентов, соблюдающих диету, контролирующую потребление натрия. Суточная доза регорафениба 160 г содержит 1,68 мг лецитина (получен из сои).

Системная токсичность

103287

После повторного введения дозы у мышей, крыс и собак наблюдались нежелательные реакции со стороны ряда органов, прежде всего почек, печени, пищеварительного тракта, щитовидной железы, лимфатической/кроветворной системы, эндокринной системы, репродуктивной системы и кожи. В 26-недельном исследовании токсичности при введении повторных доз у крыс наблюдалось небольшое увеличение частоты случаев утолщения атриовентрикулярных клапанов сердца. Причиной данного явления может служить ускорение возрастного физиологического процесса. Данные реакции наблюдались при системных экспозициях, находящихся в диапазоне или ниже диапазона предполагаемой экспозиции у человека (основано на сравнении AUC).

Изменения зубов и костей, а также нежелательные явления в репродуктивной системе были наиболее выражены у молодых и растущих животных, а также у молодых крыс, что указывает на потенциальный риск для детей и подростков.

Тератогенность и эмбриотоксичность

Специальные исследования влияния регорафениба на фертильность не проводились. Следует учитывать способность регорафениба оказывать неблагоприятное воздействие на репродуктивную систему мужчин и женщин. В исследовании на крысах и собаках после многократного применения регорафениба при экспозициях ниже предполагаемой экспозиции у человека (при сравнении AUC) наблюдались морфологические изменения в яичках, яичниках и матке. Наблюдаемые изменения были обратимы только частично.

В исследовании на кроликах при экспозиции ниже предполагаемой экспозиции у человека наблюдалась эмбриотоксичность (при сравнении AUC). В основном были обнаружены нарушения формирования мочевыделительной системы, сердца и крупных сосудов, костей.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Специальные исследования не проводились, однако при возникновении нежелательных явлений, которые могут влиять на указанные способности, рекомендуется избегать управления транспортными средствами и занятий другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций (до исчезновения данных симптомов).

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг.

По 28 таблеток с влагопоглотителем в непрозрачном флаконе белого цвета из полиэтилена высокой плотности с завинчивающейся крышкой с герметизирующей вставкой и

устройством против вскрытия флакона детьми. 1 или 3 флакона с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

Хранить при температуре не выше 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускается по рецепту.

Производитель

Байер Фарма АГ, Кайзер-Вильгельм-Аллее, 51368 Леверкузен, Германия

Bayer Pharma AG, Kaiser-Wilhelm-Allee, 51368 Leverkusen, Germany

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Байер Фарма АГ, Мюллерштрассе 178, 13353 Берлин, Германия

Bayer Pharma AG, Mullerstrasse 178, 13353 Berlin, Germany

За дополнительной информацией и с претензиями обращаться по адресу:

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр.2

Тел.: +7 (495) 231 12 00

Факс: +7 (495) 231 12 02

www. bayer.ru

Руководитель по управлению регуляторной политикой Сычева Е.И.

АО «Байер»

АКЦИОНЕРНОЕ ОБЩЕСТВО «БАЙЕР» * ОГРН 1027739373903 * МОСКВА * АО «БАЙЕР» АО BAYER

МЗ РФ ФГБУ НЦЭСМП ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА 0 0 0 0 0 0 0 0 0 0 6

103287