

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Регорафениб-АМЕДАРТ, 40 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: регорафениб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 40 мг регорафениба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные таблетки, покрытые пленочной оболочкой, белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Регорафениб-АМЕДАРТ показан к применению у взрослых в качестве монотерапии для лечения следующих заболеваний:

- 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;
- печеночно-клеточный рак у пациентов, которым уже проводилась терапия сорафенибом.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Регорафениб-АМЕДАРТ должен назначаться только врачом, имеющим опыт противоопухолевой терапии.

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза препарата Регорафениб-АМЕДАРТ 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 Регорафениб-АМЕДАРТ.

Пропуск дозы

Если очередной прием препарата пропущен, пациент должен принять таблетки 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 Регорафениб-АМЕДАРТ дополнительную таблетку принимать не следует.

Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия (см. раздел 4.4).

Коррекция дозы

Индивидуальная переносимость и безопасность лечения может потребовать временного прекращения терапии и/или уменьшения дозы препарата Регорафениб-АМЕДАРТ.

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

Таблица 1. Рекомендации по коррекции дозы препарата Регорафениб-АМЕДАРТ при развитии ладонно-подошвенной эритродизестезии

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

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

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы препарата Регорафениб-АМЕДАРТ при ухудшении биохимических показателей функции печени (см. раздел 4.4).

Степень повышения активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) и/или аспаргатаминотрансферазы (АСТ)	Эпизоды	Рекомендации по коррекции дозы препарата Регорафениб-АМЕДАРТ
≤ 5 превышений верхней границы нормы (максимально 2-я степень)	Любой по счету	Лечение препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ 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 Регорафениб-АМЕДАРТ. 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 Регорафениб-АМЕДАРТ на 40 мг (1 таблетка). Проводить еженедельный мониторинг функции печени на протяжении минимум 4 недель.
	Повторный эпизод	Терапию препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ следует прекратить.
> 20 превышений верхней границы нормы (4-я степень)	Любой по счету	Терапию препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ следует прекратить.
> 3 превышений верхней границы нормы (2-я степень или выше) с превышением уровня билирубина > 2	Любой по счету	Терапию препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ следует прекратить. Проводить еженедельный мониторинг функции печени до состояния разрешения или до тех пор, пока показатели функции печени не вернутся к исходному уровню. <u>Исключение:</u> 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 аспаратаминотрансферазы (АСТ).

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Печень имеет большое значение в выведении регорафениба. Не было выявлено клинически значимых различий в воздействии регорафениба у пациентов с легким (класс А по классификации Чайлд-Пью) или средним (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушением функции печени в сравнении с пациентами с нормальной функцией печени.

Пациентам с нарушением функции печени легкой или средней степени тяжести коррекция дозы не требуется. Следует проводить мониторинг функции печени на фоне терапии препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ у данной категории пациентов (см. разделы 4.4 и 5.2).

Не рекомендуется лечение препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ 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

Имеющиеся клинические данные свидетельствуют о схожей экспозиции регорафениба и его метаболитов М-2 и М-5 у пациентов с почечной недостаточностью в сравнении с пациентами с нормальной функцией почек. Пациентам с легкой, средней и тяжелой степенью почечной недостаточности коррекция дозы не требуется. Не рекомендуется лечение препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ пациентов с терминальной степенью почечной недостаточности, поскольку применение препарата у данных категорий пациентов не изучено (см. раздел 5.2).

Пациенты пожилого возраста

В клинических исследованиях не отмечалось значимых различий безопасности и эффективности регорафениба у пожилых (65 лет и старше) пациентов в сравнении с более

молодыми пациентами. Пациентам пожилого возраста коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пол

В клинических исследованиях не отмечалось значимых различий безопасности и эффективности регорафениба между пациентами мужского и женского пола. Коррекция дозы препарата в зависимости от пола пациента не требуется (см. раздел 5.2).

Этническая принадлежность

В клинических исследованиях не отмечалось значимых различий безопасности и эффективности регорафениба у пациентов разных этнических групп. Корректировка дозы препарата в зависимости от этнической принадлежности пациента не требуется (см. раздел 5.2).

Дети

Безопасность и эффективность препарата Регорафениб-АМЕДАРТ у детей в возрасте до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Для приема внутрь.

Таблетки принимают каждый день (один раз в сутки) в одно и то же время после приема пищи, содержащей низкое (< 30 %) количество жира. Пример блюд, содержащих низкое количество жира в одной порции: около 30 г хлопьев, стакан обезжиренного молока, ломтик хлеба с джемом, стакан яблочного сока, чашка кофе или чая (520 калорий, 2 г жира).

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к регорафенибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Действие на печень

У пациентов, получавших лечение регорафенибом, 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 4.8).

До начала лечения препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ 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 уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (УДФ-ГТ1А1), у пациентов с синдромом Жильбера возможно появление слабовыраженной непрямой (неконъюгированной) гипербилирубинемии (см. раздел 4.5).

Если у пациентов, получающих лечение препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ, 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 4.2, таблица 2).

Печень имеет большое значение в выведении регорафениба. При применении препарата Регорафениб-АМЕДАРТ у пациентов с легким и умеренным нарушением функции печени следует проводить тщательный контроль за состоянием пациента (см. раздел 4.2 и 5.2). Не рекомендуется применение препарата Регорафениб-АМЕДАРТ у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью), поскольку регорафениб не изучен у данной категории пациентов (возможно увеличение экспозиции препарата).

Инфекции

У пациентов, получавших регорафениб, было зарегистрировано повышение частоты возникновения инфекций, в некоторых случаях с летальным исходом (см. раздел 4.8). В случаях ухудшения состояния на фоне прогрессирования инфекции следует рассмотреть вопрос о приостановке лечения препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ.

Кровотечения

У больных, получавших регорафениб, было зарегистрировано повышение частоты эпизодов кровотечений, в некоторых случаях с летальным исходом (см. раздел 4.8). 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. Перед началом лечения препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ у пациентов с циррозом печени следует проводить обследование и последующее лечение варикозно расширенных вен пищевода в соответствии со стандартным подходом. При появлении тяжелого кровотечения, требующего экстренного медицинского вмешательства, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ.

Прободение и свищ желудочно-кишечного тракта

У пациентов, получавших регорафениб, были зарегистрированы случаи прободения желудочно-кишечного тракта (включая летальный исход) и образования свища желудочно-кишечного тракта (см. раздел 4.8). Эти события были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения желудочно-кишечного тракта или образования свища терапию препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ следует прекратить.

Ишемия миокарда и инфаркт миокарда

При приеме регорафениба отмечалось увеличение частоты случаев ишемии миокарда и инфаркта миокарда (см. раздел 4.8).

Пациенты с нестабильной стенокардией или появлением стенокардии (в течение 3 месяцев до начала терапии регорафенибом), недавним инфарктом миокарда (в период 6 месяцев до начала терапии регорафенибом) 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 Регорафениб-АМЕДАРТ до нормализации состояния.

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 задней обратимой энцефалопатии

У пациентов, получавших регорафениб, были зарегистрированы случаи развития синдрома задней обратимой энцефалопатии (см. раздел 4.8). Синдром задней обратимой энцефалопатии проявлялся 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 синдрома задней обратимой энцефалопатии следует прекратить лечение препаратом

Регорафениб-АМЕДАРТ, проводить контроль артериального давления и поддерживающую терапию.

Повышение артериального давления

На фоне терапии регорафенибом было зарегистрировано увеличение частоты повышения артериального давления (см. раздел 4.8). Перед началом и во время лечения препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ 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 4.2). В случае развития гипертонического криза лечение препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ следует отменить.

Аневризмы и расслоение стенок артерий

Применение ингибиторов сигнального пути фактора роста эндотелия сосудов (VEGF) у пациентов с артериальной гипертензией или без артериальной гипертензии может способствовать образованию аневризмы и/или расслоению стенок артерий. Перед началом применения препарата Регорафениб-АМЕДАРТ следует тщательно оценить этот риск у пациентов с гипертензией или расслоением стенок артерий в анамнезе.

Тромботическая микроангиопатия (ТМА)

У пациентов, получавших препарат регорафениб, были зарегистрированы случаи развития ТМА, включая тромботическую тромбоцитопеническую пурпуру (см. раздел 4.8). Диагноз ТМА следует рассматривать у пациентов с гемолитической анемией, тромбоцитопенией, повышенной утомляемостью, непостоянными неврологическими проявлениями, нарушением функции почек и лихорадкой. В случае развития ТМА терапию препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ следует отменить, и провести незамедлительное лечение развившейся ТМА.

После прекращения терапии препаратом регорафенибом наблюдалась приостановка развития ТМА.

Нарушения заживления ран

В случае проведения обширных хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ, 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.

Кожная токсичность

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме регорафениба были ладонно-подошвенная эритродизестезия и сыпь (см. раздел 4.8). 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 Регорафениб-АМЕДАРТ или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ прекращают (см. раздел 4.2).

Отклонения значений лабораторных показателей

При применении регорафениба 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 сопровождалась клиническими проявлениями.

В случае возникновения электролитных нарушений или нарушений метаболизма коррекция дозы или прекращение терапии не требуется. Во время терапии препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ 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 Регорафениб-АМЕДАРТ (см. раздел 4.2).

Вспомогательные вещества

Суточная доза регорафениба 160 мг содержит 2,427 ммоль (или 55,8 мг) натрия. На это следует обратить внимание пациентов, соблюдающих диету, контролируемую потребление натрия.

Меры предосторожности у пациентов с печеночно-клеточным раком

В ключевом плацебо-контролируемом исследовании III фазы было получено недостаточное количество данных в отношении пациентов, ранее получавших сорафениб, у которых терапия сорафенибом была отменена ввиду его токсичности или переносимости только низкой дозы сорафениба (< 400 мг в сутки). Переносимость регорафениба у этих пациентов не оценивалась.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Индукторы CYP3A4/ингибиторы CYP3A4 и УДФ-ГТ1А9

In vitro было показано, что регорафениб метаболизируется цитохромом CYP3A4 и уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазой 1A9 (УДФ-ГТ1А9).

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 (площадь под кривой «концентрация – время» (AUC)) регорафениба приблизительно на 33 % и снижению среднего воздействия его активных метаболитов, М-2 (N-оксид) и М-5 (N-оксид и N-дезметил) приблизительно на 90 %. Не рекомендуется применять регорафениб совместно с сильными ингибиторами CYP3A4 (например, кларитромицин, грейпфрутовый сок, итраконазол, кетоконазол, позаконазол, телитромицин и вориконазол), поскольку их влияние на воздействие регорафениба в равновесном состоянии и его метаболитов (М-2 и М-5) не изучалось.

Следует избегать одновременного приема сильного ингибитора УДФ-ГТ1А9 (например, мефенамовая кислота, дифлунисал и нифлумовая кислота) и регорафениба, так как их влияние на воздействие в равновесном состоянии регорафениба и его метаболитов не было изучено.

Применение рифампицина (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 М-5 в 3–4 раза, при этом не отмечалось изменения экспозиции активного метаболита М-2. Другие сильные ингибиторы CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал и препараты, содержащие зверобой продырявленный) могут увеличивать метаболизм регорафениба. Не рекомендуется применять регорафениб совместно с сильными индукторами CYP3A4 или подбирать лекарственные средства, которые не влияют на CYP3A4 или индуцируют его в минимальной степени.

Субстраты УДФ-ГТ1А1 и УДФ-ГТ1А9

In vitro было показано, что регорафениб, также как и его активный метаболит М-2, подавляет глюкуронизацию под действием УДФ-ГТ1А1 и УДФ-ГТ1А9, в то время как метаболит М-5 подавляет УДФ-ГТ1А1 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 УДФ-ГТ1А1 и активного метаболита иринотекана приблизительно на 44 %. Также отмечалось увеличение среднего воздействия (AUC) иринотекана приблизительно на 28 %. Эти данные показывают, что комбинированное применение регорафениба может увеличивать системную экспозицию субстратов УДФ-ГТ1А1 и УДФ-ГТ1А9.

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). Рекомендуются 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 субстратами 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 СYP

In vitro было показано, что регорафениб является конкурентным ингибитором цитохромов СYP2C8, СYP2C9, СYP2B6 в концентрациях, которые достигаются *in vivo* в стабильном состоянии (максимальная концентрация в плазме 8,1 мкмоль). *In vitro* ингибирующее действие в отношении СYP3A4 и СYP2C19 менее выражено.

Было проведено исследование с целью оценки влияния приема регорафениба в дозе 160 мг в течение 14 дней на фармакокинетику маркерных субстратов СYP2C8 (розиглитазон), СYP2C9 (варфарин), СYP2C19 (омепразол) и СYP3A4 (мидазолам).

Фармакокинетические данные показывают, что регорафениб можно применять совместно с субстратами СYP2C8, СYP2C9, СYP3A4 и СYP2C19. 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 5.2). 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 неизвестна, 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 5.2). 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.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

Женщин репродуктивного возраста необходимо проинформировать об опасности препарата Регорафениб-АМЕДАРТ для плода. Во время лечения и в течение 8 недель после терапии препаратом Регорафениб-АМЕДАРТ женщины и мужчины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции.

Беременность

Данные о применении регорафениба у беременных женщин отсутствуют.

Учитывая механизм действия регорафениба, возможно негативное влияние препарата на плод. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность регорафениба (см. раздел 5.3).

Препарат Регорафениб-АМЕДАРТ не следует принимать во время беременности, за исключением случаев, когда предполагаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода.

Лактация

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

Исследования на животных показали, что регорафениб и его метаболиты выделяются с грудным молоком (см. раздел 5.3).

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

Фертильность

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

В исследованиях на животных наблюдалось снижение мужской и женской фертильности (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с 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 скорости психомоторных реакций (до исчезновения данных симптомов).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Общий профиль безопасности регорафениба оценивается на данных клинических исследований с участием более 4800 пациентов, получавших терапию в плацебо-контролируемых клинических исследованиях III фазы. Данная группа включала 636 пациентов с метастатическим колоректальным раком, 132 пациента с

гастроинтестинальными стромальными опухолями и 374 пациента с печеночно-клеточным раком.

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

Наиболее серьезными нежелательными реакциями при приеме регорафениба были поражения печени, кровотечения, прободение желудочно-кишечного тракта и инфекции.

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

Табличное резюме нежелательных реакций

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении регорафениба в ходе клинических исследований, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\,000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1\,000$), очень редко ($< 1/10\,000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). 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 реакции представлены в порядке уменьшения их значимости.

Таблица 3. Нежелательные реакции, отмеченные при применении регорафениба в ходе клинических исследований.

Системно-органный класс (MedDRA)	Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	Очень часто	Инфекции*
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Редко	Кератоакантома / плоскоклеточный рак кожи
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Очень часто	Тромбоцитопения Анемия
	Часто	Лейкопения
	Редко	Тромботическая микроангиопатия
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	Реакции гиперчувствительности
<i>Эндокринные нарушения</i>	Часто	Гипотиреоз
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Снижение аппетита и потребления пищи
	Часто	Гипокалиемия Гипофосфатемия Гипокальциемия Гипонатриемия Гипомагниемия Гиперурикемия Дегидратация
<i>Психические нарушения</i>	Часто	Головная боль Тремор Периферическая нейропатия

	Редко	Синдром заднеи обратимой энцефалопатии
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Нечасто	Инфаркт миокарда Ишемия миокарда
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Очень часто	Кровотечения* Повышение артериального давления
	Нечасто	Гипертонический криз
	Частота неизвестна	Аневризмы Расслоения стенок артерий
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень часто	Дисфония
<i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i>	Очень часто	Диарея Стоматит Рвота Тошнота Запор
	Часто	Нарушение вкуса Сухость слизистой оболочки полости рта Гастроэзофагеальный рефлюкс Гастроэнтерит
	Нечасто	Прободение желудочно-кишечного тракта* Свищ желудочно-кишечного тракта Панкреатит
<i>Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей</i>	Очень часто	Гипербилирубинемия Повышение активности трансаминаз
	Нечасто	Тяжелое нарушение функции печени (включая печеночную недостаточность)*#
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Ладонно-подошвенная кожная реакция **
	Часто	Алопеция Сухость кожи Экфолиативный дерматит
	Нечасто	Поражение ногтей Мультиформная эритема
	Редко	Синдром Стивенса-Джонсона Токсический эпидермальный некролиз
<i>Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани</i>	Часто	Мышечные спазмы
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Часто	Протеинурия
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Астения / общая слабость Боль различной локализации*** Повышение температуры тела Воспаление слизистых оболочек
	Очень часто	Снижение массы тела

<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Часто	Увеличение активности амилазы и липазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО)
---	-------	--

* сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции;

** ладонно-подошвенная кожная реакция соответствует синдрому ладонно-подошвенной эритродизестезии в словаре MedDRA;

*** наиболее частыми видами боли, о которых сообщалось ($\geq 10\%$), являлись боли в животе и спине;

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

Описание отдельных нежелательных реакций

Поражения печени

В большинстве случаев тяжелого поражения печени дисфункция печени начиналась в течение первых двух месяцев терапии и характеризовалась повреждением гепатоцитов с повышением активности трансаминаз $> 20 \times \text{ВГН}$ (верхняя граница нормы), сопровождаемым увеличением концентрации билирубина. В клинических исследованиях тяжелые поражения печени со смертельным исходом чаще наблюдались у пациентов японской национальности, получавших регорафениб (около 1,5 %), в сравнении с пациентами не японской национальности ($< 0,1\%$).

Кровотечения

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы общая частота кровотечений составила 18,2 % у пациентов, получавших регорафениб, и 9,5 % у пациентов, получавших плацебо. Большинство случаев кровотечения имели легкую или умеренную степень тяжести (1-я и 2-я степень: 15,2 %). Наиболее часто отмечалось носовое кровотечение (6,1 %). Летальные исходы у пациентов, получавших регорафениб, отмечались нечасто (0,7 %) и чаще были связаны с поражением церебральной, дыхательной, пищеварительной и мочеполовой систем.

Инфекции

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы инфекционные заболевания чаще отмечались у пациентов, получавших лечение регорафенибом, по сравнению с пациентами, получавшими плацебо (все степени: 31,6 % относительно 17,2 %). Чаще инфекции у пациентов, получавших регорафениб, имели легкую или умеренную степень выраженности (1-я и 2-я степень: 23,0 %) и включали инфекции мочевыводящих путей (5,7 %), назофарингит (4,0 %), кандидоз кожи и слизистых и системный микоз (3,3%), а также пневмонию (2,6 %). Летальные исходы в связи с развитием инфекции отмечались чаще у пациентов, получавших регорафениб (1,0 %), чем у пациентов, получавших плацебо (0,3 %), и преимущественно были связаны с поражением дыхательной системы.

Ладонно-подошвенная эритродизестезия

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы общая частота возникновения ладонно-подошвенной эритродизестезии была выше у пациентов, принимавших регорафениб, в сравнении с пациентами, получавшими плацебо (все степени: 51,4 % относительно 6,5 % у пациентов с метастатическим колоректальным раком; 66,7 % относительно 15,2 % у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями; 51,6 % относительно 7,3 % у пациентов с печеночно-клеточным раком). Большинство случаев ладонно-подошвенной эритродизестезии у пациентов, получавших регорафениб, отмечалось во время первого цикла лечения и имело легкую или среднюю степень тяжести (1-я и 2-я степени: 34,3 % у пациентов с метастатическим колоректальным раком, 44,7 % у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями и 39,3 % у пациентов с печеночно-клеточным раком). Частота возникновения ладонно-подошвенной эритродизестезии 3-й степени составила 17,1 % у пациентов с метастатическим колоректальным раком, 22,0 % у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями и 12,3 % у пациентов с печеночно-клеточным раком.

Повышение артериального давления

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы общая частота случаев повышения артериального давления была выше у пациентов, принимавших регорафениб, в сравнении с пациентами, принимавшими плацебо (29,6 % относительно 7,5 % у пациентов с метастатическим колоректальным раком; 60,6 % относительно 25,8 % у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями; 31,0 % относительно 6,2 % у пациентов с печеночно-клеточным раком). Большинство случаев повышения артериального давления у пациентов, получавших регорафениб, 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: 20,9 % у пациентов с метастатическим колоректальным раком, 31,8 % у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями и 15,8 % у пациентов с печеночно-клеточным раком). Частота случаев повышения артериального давления 3-й степени составила 8,7 % (у пациентов с колоректальным раком), 28 % (у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями) и 15,2 % (у пациентов с печеночно-клеточным раком). Был зарегистрирован один случай повышения артериального давления 4-й степени у пациента с гастроинтестинальной стромальной опухолью.

Протеинурия

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы общая частота случаев протеинурии, связанной с лечением, составила 9,1 % у пациентов, получавших терапию регорафенибом, в сравнении с 1,9 % у пациентов, принимавших плацебо. После развития протеинурии у 35,6 % пациентов из группы регорафениба и 54,5 % пациентов из группы плацебо состояние не вернулось к исходным значениям.

Нарушения со стороны сердца и сосудов

Во всех проводимых клинических исследованиях нежелательные явления в виде нарушений со стороны сердца (все степени) чаще регистрировались (13,7 % относительно 6,5 %) у пациентов, получавших терапию регорафенибом, в возрасте 75 лет или старше (N=410), чем у пациентов, получавших терапию регорафенибом, в возрасте до 75 лет (N=4108).

Лабораторные и инструментальные данные

В плацебо-контролируемых исследованиях III фазы у 34,6 % пациентов, получавших терапию регорафенибом, и у 17,2 % пациентов, получавших плацебо, концентрация тиреотропного гормона (ТТГ) была выше верхней границы нормы. Значения ТТГ в 4 раза превышающие верхнюю границу нормы были зарегистрированы у 6,5 % пациентов, получавших терапию регорафенибом, и у 1,3 % пациентов, принимавших плацебо.

Концентрация свободного трийодтиронина (Т3 свободный) меньше нижней границы нормы отмечалась у 29,2 % пациентов, получавших терапию регорафенибом, и у 20,4 % пациентов, получавших плацебо. Концентрация свободного тироксина (Т4 свободный) меньше нижней границы нормы отмечалась у 8,1 % пациентов в группе терапии регорафенибом и у 5,6 % пациентов из группы плацебо. В целом, приблизительно у 4,6 % пациентов, получающих терапию регорафенибом, развился гипотиреоз, требующий применения заместительной гормонотерапии.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях.

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация
Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения
Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1
Телефон: +7 (800) 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

В клинических исследованиях максимальная суточная доза регорафениба 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 неизвестен.

В случае передозировки прием Регорафениб-АМЕДАРТ следует немедленно прекратить и применять стандартную симптоматическую терапию. Пациент должен находиться под наблюдением врача до стабилизации состояния.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX05.

Механизм действия

Регорафениб является ингибитором многочисленных протеинкиназ, включая киназы, участвующие в ангиогенезе опухоли (VEGFR1,-2,-3, TIE2), онкогенезе (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{v600E}), метастазировании (VEGFR3, PDGFR, FGFR), а также в противоопухолевом иммунном ответе (CSF1R). 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, гастроинтестинальные стромальные опухоли и печеночно-клеточный рак. Эффект препарата возможно связан с его антиангиогенным и антипролиферативным воздействием. Кроме того, регорафениб снижает уровень макрофагов, ассоциированных с опухолью, и показывает антиметастатическое действие *in vivo*. Основные метаболиты препарата в организме человека (М-2 и М-5) по своей эффективности на моделях *in vitro* и *in vivo* сопоставимы с регорафенибом.

Клиническая эффективность и безопасность

Метастатический колоректальный рак

Клиническая эффективность и безопасность регорафениба были оценены в международном, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (CORRECT) у пациентов с метастатическим колоректальным раком, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после стандартной терапии.

Первичной конечной точкой оценки эффективности являлась общая выживаемость (ОВ). Вторичными критериями являлись выживаемость без прогрессирования (ВБП), уровень объективного ответа опухоли и частота контроля заболевания.

Всего было рандомизировано 760 пациентов в соотношении 2:1. Пациенты получали либо регорафениб 160 мг перорально (4 таблетки, содержащие 40 мг регорафениба каждая) один раз в день (N=505) плюс оптимальная поддерживающая терапия (ОПТ) (N=255), либо плацебо плюс ОПТ, в течение 3-х недель и перерывом терапии в одну неделю. Средняя суточная доза регорафениба составила 147 мг.

Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или возникновения клинически неприемлемых признаков токсичности. Предварительно запланированный промежуточный анализ эффективности осуществлялся после регистрации 432 летальных случаев. Исследование было выведено из слепого метода после того, как результаты данного запланированного промежуточного анализа ОВ вышли за пределы предварительно определенных границ эффективности.

Среди 760 пациентов, средний возраст которых составлял 61 год, 61 % составляли мужчины, 78 % пациентов принадлежали к европеоидной расе, общее состояние всех пациентов в начале исследования оценивали как 0 или 1 по шкале общего состояния (ОС) ECOG. Во время лечения регорафенибом показатель общего состояния ≥ 2 был отмечен у 11,4 % пациентов. Средняя продолжительность лечения и суточная доза, а также частота коррекции дозы и снижение дозы были такими же, как у пациентов ОС ≥ 2 получавших плацебо (8,3 %). Большинство пациентов с ОС ≥ 2 прервали лечение в связи с прогрессированием заболевания. Первичной локализацией опухоли являлась толстая кишка (65 %), прямая кишка (29 %) или обе (6 %). На момент включения в исследование мутации KRAS отмечались у 57 % пациентов. Большинство пациентов (52 %) получили 3 или меньше предыдущих курсов противоопухолевой терапии при метастазах. Терапия включала в себя химиотерапию на основе фторпиримидинов, лечение ингибиторами фактора роста эндотелия сосудов (VEGF), и при диком типе KRAS терапию ингибиторами рецептора эпидермального фактора роста (EGFR).

Добавление регорафениба к ОПТ показало значительное увеличение выживаемости по сравнению с плацебо плюс ОПТ при значении $p = 0,005178$ согласно стратифицированному тесту логарифмических рангов, относительный риск (ОР) составил: 0,774 (95 % ДИ 0,636; 0,942) и средней ОВ равной 6,4 месяца по сравнению с 5,0 месяцами. ВБП была значительно дольше среди пациентов, принимавших регорафениб плюс ОПТ (ОР: 0,494, $p < 0,000001$). Частота ответа (полный ответ или частичный ответ) составила 1 % и 0,4 % для пациентов, принимающих регорафениб и плацебо соответственно ($p=0.188432$). Частота контроля заболевания (полный ответ, частичный ответ или стабильное заболевание) была значительно выше для пациентов, принимающих регорафениб (41,0 % против 14,9 %, $p < 0,000001$).

Таблица 4. Результаты эффективности в исследовании CORRECT

Показатель эффективности	Отношение рисков* (95% ДИ)	Значение Р (одностороннее)	Медиана (95% ДИ)	
			Регорафениб плюс ОПТ *** (N=505)	Плацебо плюс ОПТ*** (N=255)
Общая выживаемость	0.774 (0.636, 0.942)	0.005178	6.4 месяца (5.9, 7.3)	5.0 месяцев (4.4, 5.8)
Выживаемость без прогрессирования **	0.494 (0.419, 0.582)	<0.000001	1.9 месяцев (1.9, 2.1)	1.7 месяцев (1.7, 1.7)

* Отношение рисков < 1 – в пользу регорафениба

** на основании оценки ответа опухоли исследователем

*** ОПТ – оптимальная поддерживающая терапия

Анализ подгрупп в отношении общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования показал эффективность регорафениба по сравнению с плацебо вне зависимости от возраста

(< 65; ≥ 65), пола, статуса по шкале ECOG, первичного очага заболевания, времени от установления диагноза до выявления метастазов, предшествующей противоопухолевой терапии, предшествующих линий терапии метастатического рака и мутации в гене KRAS.

Анализ подгрупп в отношении статуса мутаций в гене KRAS в анамнезе пациентов свидетельствует о том, что у пациентов, имеющих опухоли, содержащие ген KRAS дикого типа, регорафениб оказывал положительное влияние на показатели ОБ в отличие от плацебо, в то время как у пациентов, имеющих опухоли с мутациями в гене KRAS, наблюдался низкий эффект в числовом эквиваленте; положительное влияние на ВБП в группе регорафениба отмечалось независимо от статуса мутаций в гене KRAS.

Относительный риск (95 % ДИ) к показателям общей выживаемости составил 0,653 (от 0,476 до 0,895) у пациентов с опухолями, содержащими ген KRAS дикого типа и 0,867 (от 0,670 до 1,123) у пациентов, которые имели опухоли с мутациями в гене KRAS, без каких-либо признаков неоднородности терапевтического эффекта (тест на незначимые взаимодействия). Относительный риск (95 % ДИ) к показателям выживаемости без прогрессирования составило 0,475 (0,362–0,623) у пациентов с опухолями, содержащими ген KRAS дикого типа, и 0,525 (0,425–0,649) у пациентов с опухолями, имеющими мутации в гене KRAS.

Клиническую эффективность и безопасность применения регорафениба у пациентов монголоидной расы оценивали в ходе международного, многоцентрового, рандомизированного, двойного слепого плацебо-контролируемого исследования (CONCUR) III фазы, на 204 пациентах (> 90 % из Восточной Азии), с метастатическим колоректальным раком, предварительно получавших лечение, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после химиотерапии на основе фторпиримидинов.

Только 59,5 % пациентов, включенных в исследование CONCUR, предварительно получали VEGF и EGFR терапию. Основной конечной точкой эффективности была общая выживаемость (ОБ). Добавление регорафениба к ОПТ привело к достоверному повышению выживаемости пациентов по сравнению с комбинацией плацебо и ОПТ, относительный риск составил 0,550 ($p = 0,000159$ по стратифицированному тесту логарифмических рангов), а средняя ОБ составляла 8,8 месяца и 6,3 месяца (95 % ДИ 0,395; 0,765).

Показатель ВБП был значительно выше у пациентов, получавших регорафениб и ОПТ (ОР: 0,311, $p < 0,000001$), средняя ВБП составила 3,2 месяца с регорафенибом и 1,9 месяца с плацебо. Профиль безопасности регорафениба плюс ОПТ в исследовании CONCUR был сопоставим с профилем безопасности, полученным в исследовании CORRECT.

Неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли

Клиническая эффективность и безопасность регорафениба при лечении пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями, ранее получавших терапию двумя ингибиторами тирозинкиназы (иматинибом и сунитинибом), были оценены в международном, многоцентровом, рандомизированном, двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы.

Анализ основного показателя эффективности – выживаемости без прогрессирования заболевания (ВБП) – проводили после регистрации 144 случаев ВБП. Также оценивали вторичные показатели, в том числе время до прогрессирования заболевания (ВДП) и общую выживаемость (ОБ).

Всего было рандомизировано 199 пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями в соотношении 2:1, принимавших регорафениб в дозе 160 мг плюс ОПТ или плацебо плюс ОПТ (N=66) перорально один раз в день (N=133) в течение 3 недель, с последующим перерывом в приеме продолжительностью в 1 неделю. Средняя суточная принимаемая доза регорафениба составила 140 мг.

Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или появления клинически неприемлемых признаков токсичности. Пациентам, получавшим плацебо, у которых наблюдалось возобновление заболевания, было предложено открытое применение регорафениба (перекрестный вариант). Пациенты, получавшие регорафениб, у которых наблюдалось возобновление заболевания и для кого, по мнению исследователя, терапия регорафенибом приносила клиническую пользу, имели возможность продолжить прием регорафениба в открытом исследовании.

Среди 199 рандомизированных пациентов, средний возраст которых составил 58 лет, 64 % составляли мужчины, 68 % пациентов составляли представители европеоидной расы, все пациенты имели показатель общего состояния 0 или 1 на исходном уровне по шкале общего состояния (ОС) ECOG. Общее среднее время с момента последнего возобновления заболевания или рецидива до момента рандомизации составило 6 недель.

ВВП была значительно выше среди пациентов, принимавших регорафениб плюс ОПТ, чем плацебо плюс ОПТ с ОР 0,268 [95% ДИ 0,185; 0,388] и средней ВВП 4,8 месяцев по сравнению с 0,9 месяцами ($p < 0,000001$). Относительный риск возобновления заболевания или смерти снизился примерно на 73,2 % у пациентов, принимавших регорафениб, по сравнению с пациентами, принимавшими плацебо. Увеличение ВВП носило постоянный характер независимо от возраста, пола, географического региона, ранее проводимого лечения, ОС по шкале ECOG.

ВДП было значительно продолжительнее у пациентов, получавших регорафениб плюс ОПТ, чем у пациентов, получавших плацебо плюс ОПТ с ОР 0,248 [95 % ДИ 0,170; 0,364], и среднее ВДП составило 5,4 месяца по сравнению с 0,9 месяцами ($p < 0,000001$).

ОР для ОВ составило 0,772 (95 % ДИ 0,423; 1,408; $p = 0,199$); 85 % пациентов, изначально рандомизированных в группу плацебо, после возобновления заболевания получали лечение регорафенибом.

Таблица 5. Результаты эффективности в исследовании GRID

Показатель эффективности	Отношение рисков* (95% ДИ)	Значение Р (одностороннее)	Медиана (95% ДИ)	
			Регорафениб плюс ОПТ *** (N=133)	Плацебо плюс ОПТ*** (N=66)
Выживаемость без прогрессирования	0.268 (0.185, 0.388)	<0.000001	4.8 месяцев (4.0, 5.7)	0.9 месяцев (0.9, 1.1)
Время до прогрессирования	0.248 (0.170, 0.364)	<0.000001	5.4 месяца (4.1, 5.7)	0.9 месяцев (0.9, 1.1)
Общая выживаемость	0.772 (0.423, 1.408)	0.199	НД**	НД**

* Отношение рисков < 1 – в пользу регорафениба

** НД: не достигнута

*** ОПТ – оптимальная поддерживающая терапия

Кроме того, 56 пациентов, получавших плацебо плюс ОПТ, в рамках открытого исследования, после перекреста принимали регорафениб вследствие возобновления заболевания, и всего 41 пациент, принимавший регорафениб плюс ОПТ, продолжили лечение регорафенибом после возобновления заболевания. Средняя вторичная ВВП (измеренная согласно оценке исследователя) составила 5,0 и 4,5 месяца соответственно.

Печеночно-клеточный рак

Клиническая эффективность и безопасность регорафениба при лечении пациентов с печеночно-клеточным раком, ранее получавших терапию сорафенибом, были оценены в международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (RESORCE).

Первичной конечной точкой оценки эффективности являлась общая выживаемость (ОВ). Вторичными критериями являлись выживаемость без прогрессирования (ВБП), время до прогрессирования заболевания (ВДП), уровень объективного ответа опухоли и частота контроля заболевания.

Всего было рандомизировано 573 пациента с ПКР в соотношении 2:1, принимавших регорафениб в дозе 160 мг плюс ОПТ (N=379) или плацебо плюс ОПТ (N=194) перорально один раз в день в течение 3 недель, с последующим перерывом в приеме продолжительностью в 1 неделю. Средняя суточная принимаемая доза регорафениба составила 144 мг.

В исследование включались пациенты, у которых наблюдалось прогрессирование заболевания после терапии сорафенибом, и пациенты с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по шкале Чайлд-Пью). Из исследования исключались пациенты, полностью прекратившие терапию вследствие развития токсичности, вызванной приемом сорафениба, или переносившие менее 400 мг сорафениба один раз в день до отмены терапии. Рандомизация проводилась в течение 10 недель после прекращения терапии сорафенибом. Пациенты продолжали прием регорафениба до радиологического или клинического прогрессирования заболевания или выявления признаков неприемлемой токсичности. Однако пациенты могли продолжить терапию регорафенибом после выявления прогрессирования по усмотрению исследователя.

Для всех 573 рандомизированных пациентов демографические и базовые характеристики заболевания, представленные ниже, были сопоставимы между группами, получавшими терапию регорафенибом и плацебо:

- Медиана возраста: 63 года
- Мужчины: 88 %
- Европеоидная раса: 36 %, монголоидная раса: 41 %
- ОС по шкале ECOG: 0 баллов – 66 %, 1 балл – 34
- Печеночная недостаточность: класс А по шкале Чайлд-Пью – 98 %, класс В по шкале Чайлд-Пью – 2 %
- Этиология включала гепатит В (38 %), гепатит С (21 %), неалкогольный стеатогепатит (7 %)
- Отсутствие как макроскопической сосудистой инвазии, так и внепеченочного распространения опухоли: 19 %
- Рак печени: стадия В – 13 % (по BCLC – Барселонская классификация рака печени), стадия С – 87 %
- Локально-региональная трансартериальная эмболизация или инфузионная химиотерапия: 61 %
- Лучевая терапия до применения регорафениба: 15 %
- Медиана продолжительности лечения: 7,8 месяцев

Добавление регорафениба к ОПТ показало статистически значимое увеличение выживаемости по сравнению с плацебо плюс ОПТ с ОР 0,624 (95 % ДИ 0,498; 0,7852), $p=0,000017$ по стратифицированному тесту логарифмических рангов, и медианой общей выживаемости 10,6 месяцев против 7,8 месяцев.

Таблица 6. Результаты эффективности в исследовании RESORCE

Показатель эффективности	Отношение рисков* (95% ДИ)	Значение Р (одностороннее)	Медиана (95% ДИ)	
			Регорафениб плюс ОПТ [§] (N=379)	Плацебо плюс ОПТ [§] (N=194)
Общая выживаемость	0.624 (0.498,0.782)	0.000017	10.6 месяцев (9.1, 12.1)	7.8 месяцев (6.3, 8.8)

Выживаемость без прогрессирования **	0.453 (0.369, 0.555)	<0.000001	3.1 месяцев (2.8, 4.2)	1.5 месяцев (1.4, 1.6)
Время до прогрессирования **	0.439 (0.355, 0.542)	<0.000001	3.2 месяцев (2.9, 4.2)	1.5 месяцев (1.4, 1.6)
			Проценты	
Уровень объективного ответа опухоли **#	НП	0.003650	11 %	4 %
Частота контроля заболевания **#	НП	<0.000001	65 %	36 %

§ ОПТ – оптимальная поддерживающая терапия

* Отношение рисков <1 – в пользу регорафениба

** Основан на оценке исследователем ответа опухоли с помощью модифицированных критериев RECIST

Уровень ответа (полный или частичный ответ), частота контроля заболевания (полный, частичный ответ и стабилизация заболевания на протяжении 6 недель)

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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

Среднее значение максимальной концентрации 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 М-2 (N-оксид) и М-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 М-2 и М-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 %. Связывание М-2 и М-5 с белками *in vitro* выше (99,8 % и 99,95 % соответственно), чем у регорафениба. Метаболиты М-2 и М-5 являются слабыми субстратами Р-гликопротеина. Метаболит М-5 является слабым субстратом BCRP.

Биотрансформация

Метаболизм регорафениба осуществляется главным образом в печени путем окисления, опосредованного изоферментом CYP3A4, а также путем глюкуронирования, опосредованного УДФ-ГТ1A9. В плазме выявляются два основных и шесть второстепенных метаболитов регорафениба. Основные циркулирующие в плазме крови метаболиты регорафениба М-2 (N-оксид) и М-5 (N-оксид и N-дезметил) обладают фармакологической активностью и в равновесном состоянии имеют концентрации, сходные с концентрацией регорафениба.

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

Элиминация

Период полувыведения регорафениба и его метаболита М-2 из плазмы составляет от 20 до 30 часов после приема внутрь. Средний период полувыведения метаболита М-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 М-2 (N-оксида), или остатком неабсорбированного препарата.

В желудочно-кишечном тракте микробная флора может расщеплять метаболит М-5 до М-4, что способствует реабсорбции М-4 (печеночно-кишечная рециркуляция). В итоге метаболит М-5 выводится кишечником через метаболит М-4 в качестве метаболита М-6 (карбоновая кислота).

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 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, что могло быть вызвано печеночно-кишечной рециркуляцией или насыщением УДФ-ГТ1А9 пути. 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.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) степень печеночной недостаточности экспозиция регорафениба и его метаболитов М-2 и М-5 была такой же, как у пациентов с нормальной печеночной функцией.

Имеющиеся ограниченные данные свидетельствуют о схожей экспозиции у пациентов с нормальной функцией печени и пациентов со средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности при однократном приеме регорафениба в дозе 100 мг. 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 4.4).

Пациенты с нарушением функции почек

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

недостаточности экспозиция регорафениба в равновесном состоянии была такой же, как и у пациентов с нормальной функцией почек, в то время как экспозиция М-2 и М-5 уменьшалась приблизительно на 30 %, что не является клинически значимым. У пациентов с терминальной степенью почечной недостаточности фармакокинетика регорафениба не изучена. Данные, полученные при моделировании фармакокинетических процессов, не дают оснований предполагать значимые изменения экспозиции у таких пациентов.

Пациенты пожилого возраста

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

Пол

Не выявлено различий в фармакокинетики 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.

5.3. Данные доклинической безопасности

Системная токсичность

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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро

Целлюлоза микрокристаллическая
Кроскармеллоза натрия
Магния стеарат
Повидон К25
Кремния диоксид коллоидный
Пленочная оболочка
Опадрай® АМВ II белый 88A180040
Поливиниловый спирт (Е1203)
Тальк (Е553b)
Титана диоксид (Е171)
Глицерол монокаприлокапрат (тип 1)
Натрия лаурилсульфат

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности

Невскрытая банка

3 года.

Первое вскрытие

Не применять по истечении 7 недель после первого вскрытия.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре не выше 25 °С в оригинальной упаковке (банка с осушителем), для того, чтобы защитить от влаги. Хранить банку плотно закрытой.

Условия хранения после первого вскрытия лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 28 или 84 таблетки в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающимися крышками из полипропилена с осушителем, с защитой от детей или без неё, с контролем первого вскрытия или без него.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

6.6. Особые меры предосторожности при утилизации использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация
ООО «АМЕДАРТ»
109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1
Тел.: +7(495)-741-46-65
Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата Регорафениб-АМЕДАРТ доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) https://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.