# Инструкция по применению
# Стиварга Таблетки покрытые пленочной оболочкой 40 мг 84 шт

## Характеристики




Форма выпуска: Таблетки покрытые оболочкой
Страна: Германия
Производитель: Байер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Регорафениб
Количество в упаковке: 84
Дозировка действующего вещества: 40 мг
Срок годности: 60

## Действующее вещество

Регорафениб

## Состав

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой - 1 табл.: активное вещество: регорафениб - 40 мг; вспомогательные вещества: МКЦ — 100 мг; кроскармеллоза натрия — 154 мг; магния стеарат — 3,6 мг; повидон 25 — 160 мг; кремния диоксид коллоидный — 2,4 мг; оболочка пленочная: Opadry II™ 85G35294 розовый (железа оксид красный Е172 — 0,0648 мг, железа оксид желтый Е172 — 0,0732 мг, лецитин — 2,28 мг, поливиниловый спирт, частично гидролизованный —5,28 мг, тальк — 2,4 мг, титана диоксид Е171 — — 2,28 мг) — 12 мг. Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 40 мг. По 28 табл. с влагопоглотителем в непрозрачном флаконе белого цвета из ПЭВП с завинчивающейся крышкой с герметизирующей вставкой и устройством против вскрытия флакона детьми. 1 или 3 фл. помещены в картонную пачку.

## Форма выпуска

Таблетки покрытые оболочкой

## Фармакокинетика

Всасывание. После приема таблеток регорафениба его средняя относительная

биодоступность по сравнению с раствором для приема внутрь составляет 69– 83%. Среднее значение Cmax регорафениба в плазме крови составляет около 2,5 мг/л приблизительно через 3–4 ч после однократной пероральной дозы регорафениба 160 мг (4 табл. 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 жиров. Распределение. AUC демонстрирует несколько пиков как для регорафениба, так и для его основных циркулирующих метаболитов, в течение 24 ч после приема дозы, что связано с печеночно-кишечной рециркуляцией препарата. Связь регорафениба с белками плазмы крови in vitro высокая и составляет 99,5%. 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 их Css, сходны с Css 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 гидролизованы микрофлорой ЖКТ, при этом возможно повторное всасывание неконъюгированного препарата и его метаболитов (печеночно-кишечная рециркуляция). Выведение. T1/2 регорафениба и его метаболита M-2 из плазмы составляет от 20 до 30 ч после приема внутрь. Средний T1/2 метаболита M-5 составляет около 60 ч (40–100 ч). Приблизительно 90% дозы радиоактивного препарата выводятся 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 Css возрастает пропорционально дозе при дозе до 60 мг и менее пропорционально при дозах более 60 мг. Накопление препарата при Css приблизительно в 2 раза превышает

концентрацию в плазме, которая соответствует T1/2 и частоте приема ЛС. После перорального приема регорафениба в дозе 160 мг его средняя Css в плазме крови достигает 3,9 мг/л (8,1 мкмоль). Соотношение Cmax и Cmin регорафениба в плазме крови составляет менее 2. Для обоих метаболитов M-2 и M-5 свойственно нелинейное накопление в плазме крови. После однократного приема регорафениба концентрации метаболитов M-2 и M-5 намного ниже, чем у исходного соединения. Css M-2 и M-5 сопоставимы с Css регорафениба. Фармакокинетика у различных групп пациентов Нарушение 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. Нарушение функции почек. У пациентов с легкой и средней степенью почечной недостаточности экспозиция регорафениба и его метаболитов M-2 и M-5 в равновесном состоянии является такой же, как у пациентов с нормальной функцией почек. У пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности или терминальной стадией почечной недостаточности фармакокинетика регорафениба не изучена. Пожилой возраст. 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**

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) при диком типе KRAS; неоперабельные или метастатические гастроинтестинальные стромальные опухоли у пациентов при прогрессировании на терапии иматинибом и сунитинибом или непереносимости данного вида лечения.

**Способ применения и дозы**

Внутрь, таблетки следует проглатывать целиком, запивая водой. Препарат Стиварга® должен назначаться только врачом, имеющим опыт противоопухолевой терапии. Рекомендуемая суточная доза препарата Стиварга® составляет 160 мг (4 табл. по 40 мг). Препарат назначается 1 раз в сутки в течение 3 нед. В последующую неделю (4-я нед от начала лечения) следует перерыв в приеме препарата. Период, продолжительностью 4 нед от начала приема, является одним курсом лечения препаратом Стиварга®. Таблетки принимают каждый день (1 раз в сутки) в одно и то же время после приема пищи, содержащей низкое ( 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. 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 табл.). Наименьшая рекомендуемая доза препарата Стиварга® составляет 80 мг/сут. Максимальная суточная доза 160 мг. 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 табл.) 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 табл.) 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 табл.) 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 табл.) 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 табл.) 3-й эпизод Терапию препаратом Стиварга®следует прекратить Рекомендации по коррекции дозы препарата Стиварга® при ухудшении биохимических показателей функции печени Степень повышения активности АЛТ и/или АСТ Эпизоды Рекомендации по коррекции дозы препарата Стиварга® ≤5 превышений ВГН (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 ВГН (1-я степень) от >5 до ≤20 превышений ВГН (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 ВГН Терапию возобновить, если ожидаемая польза для пациента превышает риск развития гепатотоксичности. Снизить дозу препарата Стиварга®на 40 мг (1 табл.) Проводить еженедельный мониторинг функции печени на протяжении минимум 4 нед Повторный эпизод Терапию препаратом Стиварга®следует прекратить >20 превышений ВГН (4-я степень) Любой по счету Терапию препаратом Стиварга® следует прекратить >3 превышений ВГН (2-я степень или выше) с превышением уровня билирубина >2 Любой по счету Терапию препаратом Стиварга®следует прекратить 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 АЛТ и/или 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. 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 показатель скорости клубочковой фильтрации (рСКФ) — 60–89 мл/мин/1,73 м2 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 м2). Пациентам с легкой и средней степенью почечной недостаточности снижение дозы препарата не требуется. Применение препарата Стиварга® у пациентов с тяжелой степенью почечной недостаточности (рСКФ 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. 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. 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.

**Противопоказания**

повышенная чувствительность к регорафенибу или любому другому компоненту, входящему в состав препарата; тяжелая степень печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью); тяжелая степень почечной недостаточности (опыт клинического применения отсутствует); беременность; период грудного вскармливания; детский возраст до 18 лет.

**Применение при беременности и кормлении грудью**

Женщин репродуктивного возраста необходимо проинформировать об опасности препарата Стиварга® для плода. Во время лечения и в течение 8 нед после терапии препаратом Стиварга® женщины и мужчины репродуктивного возраста должны применять надежные методы контрацепции. 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. 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®. Фертильность. Не проводилось специальных исследований применения регорафениба для оценки его влияния на фертильность человека. В исследованиях на животных наблюдалось снижение мужской и женской фертильности.

**Побочные действия**

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. В клинических исследованиях наиболее частыми нежелательными реакциями (≥30% пациентов) были астения /усталость, ладонно-подошвенная эритродизестезия, диарея, снижение аппетита и потребления пищи, повышение АД, дисфония, инфекции. Наиболее серьезными нежелательными реакциями при приеме препарата Стиварга® были поражения печени, кровотечения, прободение ЖКТ. 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 Для классификации и описания конкретной реакции, ее синонимов и связанных с ней состояний, используется наиболее подходящий термин из MedDRA. В каждой частотной группе нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их значимости. Со стороны крови и лимфатической системы: очень часто — тромбоцитопения, анемия; часто — лейкопения. Со стороны сердца и сосудов: очень часто — кровотечения1, повышение АД; нечасто — инфаркт миокарда, ишемия миокарда, гипертонический криз. Со стороны дыхательной системы, органов грудной

клетки и средостения: очень часто — дисфония. 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. Со стороны ЖКТ: очень часто — диарея, стоматит, рвота, тошнота; часто — нарушение вкуса, сухость слизистой оболочки полости рта, гастроэзофагеальный рефлюкс, гастроэнтерит; нечасто — прободение ЖКТ1, свищ ЖКТ. Со стороны печени и желчевыводяших путей: очень часто — гипербилирубииемия; часто — повышение активности трансаминаз; нечасто — тяжелое нарушение функции печени^1,2. Со стороны нервной системы: очень часто — головная боль; часто — тремор; редко — синдром задней обратимой энцефалопатии. Со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: часто — мышечно-скелетная ригидность. Со стороны почек и мочевыводящих путей: часто — протеинурия. Со стороны эндокринной системы: часто — гипотиреоз. 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 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. 1 Сообщалось о летальном исходе в результате неблагоприятной реакции. 2 В соответствии с критериями Международной рабочей группы экспертов по лекарственному поражению печени. Поражения печени. Тяжелое лекарственное поражение печени со смертельным исходом наблюдалось у трех пациентов из более чем 1200 пациентов, принимавших участие во всех клинических исследованиях и получавших терапию препаратом Стиварга® (0,25%). У двоих из данных пациентов отмечались метастазы в печени. Дисфункция печени у данных пациентов началась в течение первых двух месяцев терапии и характеризовалась повреждением гепатоцитов с повышением активности трансаминаз >20×ВГН, сопровождаемым увеличением концентрации билирубина. В результате биопсии печени у двух пациентов был обнаружен некроз клеток печени с воспалительным инфильтратом. 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% 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 наблюдались различия 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 стромальными опухолями). Частота возникновения ладонно-подошвенной эритродизестезии 3-й степени составила 16,6% у пациентов с метастатическим колоректальным раком и 22% у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями. Повышение АД. В плацебо-контролируемом исследовании III фазы у пациентов с метастатическим колоректальным раком общая частота случаев повышения АД составила 30,4% у пациентов, принимавших препарат Стиварга®, и 7,9% у пациентов, принимавших плацебо. В плацебо-контролируемом исследовании Ш фазы у пациентов с гастроинтестинальными стромальными опухолями общая частота случаев повышения АД составила 59,1% — у пациентов, получавших препарат Стиварга®, и 27,3% — у пациентов, получавших плацебо. В обоих исследованиях большинство случаев повышения АД у пациентов, получавших препарат Стиварга®, было зарегистрировано в течение первого цикла лечения. При этом случаи повышения АД 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 АД 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 АД 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. 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 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 ТТГ была выше ВГН. Значения ТТГ в 4 раза превышающие ВГН 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% 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 АД, 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 препаратами**

Фармакокинетические взаимодействия Индукторы CYP3A4/ингибиторы CYP3A4 и UGT1A9. In vitro было показано, что регорафениб метаболизируется цитохромом CYP3A4 и УДФ-ГТ (UGT1A9). Применение кетоконазола (400 мг в течение 18 дней) — сильного ингибитора изофермента CYP3A4 — в сочетании с однократным приемом регорафениба (160 мг на 5-й 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 7-й 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 изменение экспозиции активного метаболита M-2. Другие сильные индукторы CYP3A4 (например, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал) могут увеличивать метаболизм регорафениба. Не рекомендуется применять препарат Стиварга® совместно с сильными индукторами CYP3A4 или подбирать ЛС, 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 действиемUGT1A1 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 AUC иринотекана приблизительно на 28%. Эти данные показывают, что комбинированное применение регорафениба может увеличивать системную экспозицию субстратов UGT1A1 и UGT1A9. Субстраты белка резистентности рака молочной железы (BCRP) и P-гликопротеина. In vitro было показано, что регорафениб (IC50 около 40–70 нмоль) и его метаболиты M-2 (IC50 390 нмоль) и M-5 (IC50 150 нмоль) являются ингибиторами белка резистентности рака молочной железы BCRP (breast cancer resistance protein). Регорафениб (IC50 около 2 мкмоль) и его метаболит M-2 (IC50 1,5 мкмоль) ингибируют P-гликопротеин. Комбинированное применение с регорафенибом может повышать концентрацию в плазме сопутствующих субстратов BCRP (например метотрексат) или субстратов P-гликопротеина (например, дигоксин). Ингибиторы P-гликопротеина и BCRP/стимуляторы P-гликопротеина и BCRP. Исследования in vitro показывают, что метаболиты регорафениба M-2 и M-5 являются субстратами P-гликопротеина и BCRP. Ингибиторы и стимуляторы BCRP и P-гликопротеина могут препятствовать экспозиции M-2 и M-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 (Cmax 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 значимое взаимодействие между лекарственными препаратами. Антибиотики. Профиль концентрация-время показывает, что регорафениб и его метаболиты могут подвергаться печеночно-кишечной циркуляции. Комбинированное применение антибиотиков, влияющих на флору ЖКТ, может нарушить печеночно-кишечную циркуляцию регорафениба и привести к уменьшению его экспозиции. Клиническая значимость данного взаимодействия неизвестна, но может являться причиной снижения эффективности регорафениба. Комплексообразующие соединения солей желчных кислот. Существует вероятность, что регорафениб и его метаболиты M-2 и M-5 могут подвергаться печеночно-кишечной циркуляции (см. «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 (АЛТ, АСТ и билирубин). У небольшой части пациентов отмечались тяжелые нарушения показателей функции печени (3–4-й степени тяжести) и клинически выраженные нарушения функции печени (в т.ч. с летальным исходом). 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 нед, затем не реже 1 раза в месяц, а также согласно клиническим показателям. Поскольку регорафениб является ингибитором УДФ-ГТ (UGTEA1), у пациентов с синдромом Жильбера возможно появление слабовыраженной непрямой (неконъюгированной) гипербилирубинемии. 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. 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. Не рекомендуется применение препарата Стиварга® у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью), поскольку он не изучен у данной категории пациентов (возможно увеличение экспозиции препарата). Пациенты с опухолями и мутациями в гене KRAS У пациентов с мутациями в гене KRAS наблюдалось значительное улучшение показателей выживаемости без прогрессирования (ВБП) и было зарегистрировано численно более слабое воздействие на общую выживаемость (ОВ). Принимая во внимание значительную токсичность, связанную с терапией, врачам рекомендуют внимательно оценивать пользу и риск при назначении регорафениба пациентам с опухолями, имеющими мутации в гене KRAS. Кровотечения У больных, получавших препарат Стиварга®, было зарегистрировано повышение частоты эпизодов кровотечений, в некоторых случаях с летальным исходом. 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. Пациенты с нестабильной стенокардией или появлением стенокардии (в течение 3 мес до начала терапии препаратом Стиварга®), недавним инфарктом миокарда (в период 6 мес 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 ИБС необходимо отслеживать клинические признаки и симптомы ишемии миокарда. При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует прекратить терапию препаратом Стиварга® 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 обратимой задней энцефалопатии У пациентов, получавших препарат Стиварга®, были зарегистрированы случаи развития обратимой задней энцефалопатии. 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 АД и поддерживающую терапию. Прободение и свищ ЖКТ У пациентов, получавших препарат Стиварга®, были зарегистрированы случаи прободения ЖКТ и образования свища ЖКТ. Эти события были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения ЖКТ или образования свища терапию препаратом Стиварга® следует прекратить. Повышение АД На фоне терапии препаратом Стиварга® было зарегистрировано увеличение частоты повышения АД. Перед началом и во время лечения препаратом Стиварга® следует регулярно контролировать АД 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. 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. Кожная токсичность Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме препарата Стиварга® были ладонно-подошвенная эритродизестезия и сыпь. 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. 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 ТТГ, 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®. 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 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 AV 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).

**Условия хранения**

Беречь от детей