

ІНСТРУКЦІЯ для медичного застосування лікарського засобу

РЕГОРАФЕНІБ (REGORAFENIB)

Склад:

діюча речовина: regorafenib;

1 таблетка містить регорафенібу моногідрату 41,49 мг (що відповідає 40 мг регорафенібу);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, повідон, кремнію діоксид колоїдний безводний, заліза оксид червоний (E 172), заліза оксид жовтий (E 172), лецитин, поліетиленгліколь 3350, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (E 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.

Код АТХ L01X E21.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Регорафеніб – пероральний потужний інгібітор великої кількості протеїнкіназ, в тому числі кіназ, що беруть участь у процесах ангіогенезу (VEGFR1, -2, -3, TIE2), онкогенезу пухлини (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}) та кіназ у мікрооточенні пухлини (PDGFR, FGFR). Зокрема, регорафеніб пригнічує мутовану кіназу KIT, основний онкогенний фактор розвитку гастроінтестинальних стромальних пухлин, і у такий спосіб блокує проліферацію клітин пухлини. У ході доклінічних досліджень регорафеніб продемонстрував потужну протипухлинну активність відносно широкого спектра пухлинних моделей, включаючи моделі колоректальних пухлин та гастроінтестинальних стромальних пухлин, що зумовлено його антиангіогенними та антипроліферативними властивостями. Крім цього, регорафеніб виявив антиметастатичну дію в умовах *in vivo*. Основні метаболіти, що виявляються в організмі людини (M-2 та M-5), на моделях *in vitro* та *in vivo* проявили ефективність, подібну до ефективності регорафенібу.

Клінічна ефективність та безпека

Метастатичний колоректальний рак (КРР)

Клінічну ефективність та безпеку застосування препарату Регорафеніб оцінювали у ході міжнародного, багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази III (CORRECT) у пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, у яких спостерігалось прогресування захворювання після стандартної терапії.

Основною кінцевою точкою ефективності була загальна виживаність (ЗВ). Вторинними кінцевими точками були виживаність без прогресування (ВБП), частота об'єктивної відповіді пухлини на лікування та частота контролю захворювання.

Загалом було рандомізовано 760 пацієнтів у співвідношенні 2:1, які отримували 160 мг регорафенібу (4 таблетки препарату Регорафеніб, кожна з яких містить 40 мг регорафенібу) перорально один раз на день (N=505) та підтримувальна терапія (ПТ) або плацебо (N=255) та ПТ протягом 3 тижнів з наступною перервою у лікуванні протягом 1 тижня. Середня добова доза регорафенібу становила 147 мг.

Лікування тривало до прогресування захворювання або появи клінічно неприйнятних ознак токсичності. Завчасно спланований проміжний аналіз ефективності здійснювався після реєстрації 432 летальних випадків. Дослідження стало відкритим після того, як результати

цього запланованого проміжного аналізу ЗВ вийшли за попередньо визначені межі ефективності.

У 760 рандомізованих пацієнтів середній вік становив 61 рік, 61 % пацієнтів були чоловічої статі, 78 % належали до європеїдної раси, загальний стан (ЗС) усіх пацієнтів на початку дослідження оцінювали як 0 або 1 за шкалою ECOG (шкала оцінки загального стану пацієнтів Eastern Cooperative Oncology Group). Під час лікування препаратом Регорафеніб у 11,4 % пацієнтів ЗС становив ≥ 2 . Середня тривалість лікування та добова доза, а також частота модифікації дози та зниження дози були такими ж, як і у пацієнтів із ЗС ≥ 2 , які отримували плацебо (8,3 %). Більшість хворих із ЗС ≥ 2 припинили лікування через прогресування захворювання. Первинним місцем появи пухлини була товста кишка (65 %), пряма кишка (29 %) або товста та пряма кишка (6 %). На момент включення у дослідження мутації KRAS відмічалися у 57% пацієнтів.

Більшість пацієнтів (52 %) отримали 3 або менше попередніх курсів протипухлинної терапії з приводу метастатичного захворювання. Лікування включало хіміотерапію на базі фторпіримідину, анти-VEGF терапію, а у хворих з KRAS дикого типу – анти-EGFR терапію.

Додавання препарату Регорафеніб до КПТ призвело до суттєвого підвищення виживаності пацієнтів порівняно з комбінацією плацебо та ПТ, відношення ризиків становило 0,774 ($p=0,005178$ за стратифікованим логранговим критерієм), а медіана ЗВ складала 6,4 місяця і 5,0 місяця (95 % ДІ 0,636; 0,942) (див. таблицю 1). Показник ВБП був значно вищим у пацієнтів, які отримували препарат Регорафеніб та ПТ (відношення ризиків: 0,4949, $p<0,000001$, див. таблицю 1). Частота відповіді (повної або часткової) становила у хворих, які отримували лікування препаратом Регорафеніб, 1 % і 0,4 % – у пацієнтів з плацебо-групи ($p = 0,188432$). Частота контролю захворювання (повна чи часткова відповідь або стабілізація захворювання) була суттєво вищою у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб (41 % проти 14,9 %, $p<0,000001$).

Таблиця 1. Результати щодо ефективності, отримані у дослідженні CORRECT

Показник ефективності	Відношення ризиків* (95 % ДІ)	Значення Р (одностороннє)	Медіана (95 % ДІ)	
			Регорафеніб + ПТ [§] (N=505)	Плацебо + ПТ [§] (N=255)
Медіана загальної виживаності	0,774 (0,636; 0,942)	0,005178	6,4 місяця (5,9; 7,3)	5,0 місяця (4,4; 5,8)
Медіана виживаності без прогресування**	0,494 (0,419; 0,582)	<0,000001	1,9 місяця (1,9; 2,1)	1,7 місяця (1,7; 1,7)

[§] Підтримувальна терапія.

* Відношення ризиків < 1 на користь препарату Регорафеніб.

** Виходячи з оцінки відповіді пухлини, складеної дослідником.

Проведені аналізи загальної виживаності та виживаності без прогресування у підгрупах за віком (< 65; ≥ 65), статтю, ЗС згідно з ECOG, первинним місцем ураження, часом від першого діагностування метастатичного процесу, отриманою раніше протипухлинною терапією, попередніми курсами протипухлинної терапії метастатичного процесу та мутаційним статусом KRAS показали, що дані ефективності свідчать на користь застосування регорафенібу порівняно з плацебо.

Результати аналізу в підгрупах за анамнестичним статусом мутацій KRAS свідчать, що у пацієнтів, які мають пухлини з мутаціями KRAS дикого типу, регорафеніб виявив позитивний вплив на показники ЗВ на відміну від плацебо, в той же час у пацієнтів, які мають пухлини з мутаціями KRAS, спостерігався нижчий ефект у числовому еквіваленті; позитивний вплив на ВБП у групі регорафенібу відмічався незалежно від статусу мутацій KRAS. Відношення ризиків (95 % ДІ) до показників загальної виживаності становило 0,653 (від 0,476 до 0,895) у пацієнтів з пухлинами KRAS дикого типу та 0,867 (від 0,670 до 1,123) у пацієнтів, які мають пухлини з

мутаціями KRAS, без будь-яких ознак неоднорідності терапевтичного ефекту (тест на незначимі взаємодії).

Відношення ризиків (95 % ДІ) до показників виживаності без прогресування становило 0,475 (0,362-0,623) у пацієнтів з пухлинами з KRAS дикого типу та 0,525 (0,425-0,649) у пацієнтів з пухлинами з мутаціями KRAS.

Клінічну ефективність та безпеку застосування препарату Регорафеніб оцінювали у ході міжнародного, багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження (CONCUR) фази III у 204 пацієнтів монголоїдної раси (> 90 % східна Азія), з метастатичним колоректальним раком, які попередньо отримували лікування, у яких спостерігалось прогресування захворювання після хіміотерапії на основі фторпіримідину. Лише 59,5 % пацієнтів, включених до дослідження CONCUR, попередньо отримували VEGF та EGFR терапію. Основною кінцевою точкою ефективності була загальна виживаність (ЗВ). Додавання препарату Регорафеніб до ПТ призвело до достовірного підвищення виживаності пацієнтів порівняно з комбінацією плацебо та ПТ, відношення ризиків становило 0,550 ($p=0,000159$ за стратифікованим логранговим критерієм), а медіана ЗВ складала 8,8 місяця і 6,3 місяця (95 % ДІ 0,395; 0,765).

Показник ВБП був значно вищим у пацієнтів, які отримували препарат Регорафеніб та ПТ (відношення ризиків: 0,311, $p<0,000001$), медіана ВБП 3,2 місяця з препаратом Регорафеніб і 1,9 місяця з плацебо. Профіль безпеки препарату Регорафеніб плюс ПТ у дослідженні CONCUR був співставний із профілем безпеки отриманим у дослідженні CORRECT.

Гастроінтестинальні стромальні пухлини

Клінічну ефективність та безпеку застосування препарату Регорафеніб оцінювали у ході міжнародного, багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження фази III (GRID) у пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами (ГІСП), які раніше отримували лікування двома інгібіторами тирозинкінази (імаїніб та сунітиніб).

Аналіз основної кінцевої точки ефективності – виживаності без прогресування (ВБП) – проводився після реєстрації 144 випадків ВБП (основна маскована оцінка). Також оцінювалися вторинні кінцеві точки, в тому числі час до прогресування (ЧДП) та загальна виживаність (ЗВ) (проміжний аналіз).

Загалом були рандомізовані 199 пацієнтів з ГІСП у співвідношенні 2:1, які отримували регорафеніб у дозі 160 мг перорально один раз на добу та ПТ (N=133) або плацебо та ПТ (N=66) упродовж 3 тижнів з наступною тижневою перервою у лікуванні. Середня добова доза регорафенібу становила 140 мг.

Лікування тривало до прогресування захворювання або появи клінічно неприйнятних ознак токсичності. Пацієнтам, які отримували плацебо і у яких спостерігали прогресування захворювання, було запропоноване відкрите застосування регорафенібу (перехресний варіант). Пацієнти, які приймали регорафеніб, у яких відмічали прогресування захворювання і для яких (за рекомендацією лікарів, які проводили дослідження) лікування регорафенібом мало клінічну користь, мали можливість продовжити відкрите застосування регорафенібу.

Зі 199 рандомізованих пацієнтів, середній вік яких становив 58 років, 64 % склали чоловіки, 68 % належали до європеїдної раси. Загальний стан (ЗС) усіх пацієнтів на початку дослідження оцінювали як 0 або 1 за шкалою ECOG. Медіана часу, що пройшов від останнього прогресування або рецидиву до рандомізації, становила 6 тижнів.

У результаті застосування регорафенібу разом з ПТ суттєво підвищився показник ВБП; при порівнянні з даними групи плацебо та ПТ відношення ризиків становило 0,268 (95 % ДІ 0,185; 0,388), а медіана ВБП складала 4,8 місяця і 0,9 місяця відповідно ($p<0,000001$). Відносний ризик прогресування захворювання або смерті знизився приблизно на 73,2 % у пацієнтів, які отримували лікування регорафенібом, на відміну від хворих з плацебо-групи (див. таблицю 2).

Збільшення показника ВБП було стійким, незалежно від віку, статі, географічного регіону, попередніх курсів лікування, ЗС за ECOG.

ЧДП виявився значно довшим у пацієнтів, які отримували регорафеніб та ПТ, ніж у хворих, які отримували плацебо та ПТ, відношення ризиків склало 0,248 (95 % ДІ 0,170; 0,364), а медіана ЧДП становила 5,4 місяця і 0,9 місяця відповідно ($p < 0,000001$) (див. таблицю 2).

Відношення ризиків щодо ЗВ становило 0,772 (95 % ДІ, 0,423; 1,408; $p = 0,199$; медіана ЗВ не досягнута у жодній групі); 85 % пацієнтів, які спочатку були рандомізовані до плацебо-групи, отримали після прогресування захворювання лікування регорафенібом (див. таблицю 2).

Таблиця 2. Результати щодо ефективності, отримані у дослідженні GRID

Показник ефективності	Відношення ризиків* (95 % ДІ)	Значення Р (одностороннє)	Медіана (95 % ДІ)	
			Регорафеніб + ПТ [§] (N=133)	Плацебо + ПТ [§] (N=66)
Медіана виживаності без прогресування	0,268 (0,185; 0,388)	<0,000001	4,8 місяця (4,0; 5,7)	0,9 місяця (0,9; 1,1)
Медіана часу до прогресування	0,248 (0,170; 0,364)	<0,000001	5,4 місяця (4,1; 5,7)	0,9 місяця (0,9; 1,1)
Медіана загальної виживаності	0,772 (0,423; 1,408)	0,199	Не досягнуто	Не досягнуто

[§] Підтримувальна терапія.

* Відношення ризиків < 1 на користь препарату Регорафеніб.

Крім цього, 56 пацієнтів з групи, яка отримувала плацебо та ПТ, застосовували препарат Регорафеніб після перехресного етапу в рамках відкритої частини дослідження у зв'язку із прогресуванням захворювання, а 41 пацієнт з групи, яка отримувала лікування препаратом Регорафеніб та ПТ, продовжили терапію препаратом Регорафеніб після прогресування захворювання. Медіана вторинної ВБП (згідно з оцінкою лікарів, які проводили дослідження) становила 5,0 і 4,5 місяця, відповідно.

Застосування дітям

Європейська медична агенція відмовилась від права вимагати виконання зобов'язання щодо подання результатів досліджень застосування препарату Регорафеніб для лікування аденокарциноми ободової та прямої кишки в усіх підгрупах педіатричних пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Європейська медична агенція відклала зобов'язання щодо подання результатів досліджень застосування препарату Регорафеніб в одній або більше підгрупах педіатричних пацієнтів для лікування солідних злоякісних пухлин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Фармакокінетика

Абсорбція. Середні пікові концентрації регорафенібу у плазмі крові на рівні близько 2,5 мг/л досягаються приблизно через 3-4 години після застосування разової пероральної дози 160 мг у вигляді 4 таблеток по 40 мг кожна. Після разових доз 60 мг або 100 мг середня відносна біодоступність таблеток та перорального розчину становила відповідно 69 % і 83 %.

Концентрації регорафенібу та його основних фармакологічно активних метаболітів (М-2 і М-5) були вищими при застосуванні препарату після нежирного (легкого) сніданку, ніж після сніданку з високим вмістом жирів або у разі прийому натще. Якщо порівнювати із застосуванням натще, експозиція регорафенібу підвищувалася на 48 % при застосуванні препарату разом із жирним сніданком і на 36 % при прийомі з легким сніданком. Експозиція метаболітів М-2 (N-оксид) та М-5 (N-оксид і N-десметил) зростає при застосуванні регорафенібу з нежирним сніданком, на відміну від прийому натще, і знижується при застосуванні з жирною їжею, на відміну від прийому натще.

Розподіл. Профілі відношення концентрація–час для регорафенібу та для основних циркулюючих метаболітів показали множинні піки впродовж 24-годинних інтервалів дозування, що зумовлені ентерогепатичною циркуляцією. Зв'язування регорафенібу з білками плазми крові людини *in vitro* є високим (99,5 %). М-2 та М-5 мають вищі показники зв'язування

з білками плазми *in vitro* (99,8 % та 99,95 % відповідно), ніж регорафеніб. Метаболіти М-2 і М-5 є слабкими субстратами Р-глікопротеїну.

Метаболіт М-5 виступає слабким субстратом BCRP.

Метаболізм. Регорафеніб головним чином метаболізується у печінці в ході окислювального метаболізму, опосередкованого CYP3A4, та глюкуронізації, опосередкованої UGT1A9. У плазмі крові людини виділені 2 основних та 6 другорядних циркулюючих метаболітів регорафенібу.

Основними циркулюючими метаболітами регорафенібу у плазмі крові людини є М-2 (N-оксид) та М-5 (N-оксид і N-десметил), що фармакологічно активні і в рівноважному стані знаходяться у таких самих концентраціях в організмі, як і регорафеніб. М-2 проходить подальшу біотрансформацію в ході процесу окислювального метаболізму за допомогою CYP3A4 та глюкуронізації за допомогою UGT1A9.

Кількість метаболітів може знижуватися або вони можуть зазнавати гідролізу в шлунково-кишковому тракті під дією мікрофлори, завдяки чому забезпечується реабсорбція некон'югованої активної речовини та метаболітів (ентерогепатична циркуляція).

Виведення. При пероральному застосуванні середній час напіввиведення з плазми крові регорафенібу та його метаболіту М-2 за даними різних досліджень становить від 20 до 30 годин. Середній час напіввиведення метаболіту М-5 складає приблизно 60 годин (від 40 до 100 годин).

Близько 90 % міченої ізотопами дози виявляли протягом 12 днів після застосування, при цьому майже 71 % дози виводилося з фекаліями (47% як вихідна сполука і 24 % як метаболіти), а близько 19 % дози виводилося з сечею у вигляді глюкуронідів. У рівноважних умовах виведення глюкуронідів з сечею знижувалося до менше 10%. Вихідна сполука, що виявляється у калі, може бути продуктом розпаду глюкуронідів в кишечнику або результатом трансформації метаболіту

М-2 (N-оксид) чи неабсорбованим регорафенібом.

У шлунково-кишковому тракті під дією мікрофлори метаболіт М-5 може перетворюватися на М-4, забезпечуючи реабсорбцію М-4 (ентерогепатична циркуляція). М-5 остаточно виводиться з організму з калом через М-4 у вигляді М-6 (карбонова кислота).

Лінійність/нелінійність. Системна експозиція регорафенібу в рівноважному стані збільшується пропорційно дозі при застосуванні доз до 60 мг і менш ніж пропорційно при дозах понад 60 мг. Кумуляція регорафенібу в рівноважному стані призводить до підвищення концентрації препарату в плазмі крові майже в два рази, що відповідає періоду напіввиведення та частоті застосування лікарського засобу. У рівноважному стані середня пікова концентрація регорафенібу досягає близько 3,9 мг/л (8,1 мікромоль) після перорального застосування 160 мг регорафенібу, а відношення пікової середньої концентрації у плазмі крові до мінімальної складає менше 2.

Обидва метаболіти, М-2 та М-5, виявляють нелінійний характер кумуляції, що може бути зумовлене ентерогепатичною рециркуляцією або насиченням шляху UGT1A9. Незважаючи на те, що концентрації в плазмі крові М-2 та М-5 після одноразової дози регорафенібу є значно нижчими, ніж концентрації вихідної сполуки, в рівноважному стані плазмові концентрації М-2 та М-5 є аналогічними концентраціям регорафенібу.

Печінкова недостатність. Експозиція регорафенібу та його метаболітів М-2 та М-5 є схожою у пацієнтів із незначним порушенням функції печінки (клас А за класифікацією Чайлда – П'ю) та у пацієнтів зі збереженою печінковою функцією. Обмежені дані щодо пацієнтів із помірним порушенням функцій печінки (клас В за класифікацією Чайлда – П'ю) показали схожу експозицію порівняно з пацієнтами із нормальною функцією печінки, які приймали одну дозу регорафенібу 100 мг. Застосування регорафенібу у пацієнтів із важкими порушеннями функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю) не вивчали. Регорафеніб виводиться переважно печінкою, експозиція може підвищуватися у пацієнтів з печінковою недостатністю.

Ниркова недостатність. Доступні клінічні дані та дані фармакокінетичного моделювання, що базуються на фізіологічних показниках, показали схожу експозицію у стабільному стані для регорафенібу і його метаболітів М-2 та М-5 у пацієнтів із нирковою недостатністю легкого або

середнього ступеня тяжкості порівняно із пацієнтами з нормальною функцією нирок. У пацієнтів із нирковою недостатністю тяжкого ступеня порівняно із пацієнтами з нормальною функцією експозиція регорафенібу була подібною, у той час експозиція до М-2 та М-5 була підвищена на 30 % у стані рівноваги, що не вважається суттєвим.

Фармакокінетику регорафенібу не досліджували у пацієнтів із тяжкою нирковою недостатністю або термінальною стадією захворювання нирок. Однак дані фармакокінетичного моделювання, що базуються на фізіологічних показниках, не передбачають релевантних змін експозиції у таких пацієнтів.

Пацієнти літнього віку. У межах досліджуваного вікового діапазону (29-85 років) не виявлено жодного впливу віку на фармакокінетику регорафенібу.

Стать. Стать не впливає на фармакокінетику регорафенібу.

Міжетнічні відмінності. Експозиція регорафенібу у представників монголоїдної раси (китайці, японці, корейці) та представників європеїдної раси не відрізняється.

Кардіоелектрофізіологія/подовження інтервалу QT. У спеціальному дослідженні інтервалу QT за участі чоловіків та жінок, хворих на рак, не виявлено жодних ознак подовження QTc після застосування 160 мг регорафенібу у рівноважному стані.

Клінічні характеристики.

Показання.

Регорафеніб показаний для лікування дорослих пацієнтів з:

- метастатичним колоректальним раком (КРР), які попередньо отримували лікування або які не підходять для такого лікування, що включає фторпіримідин, анти-VEGF та анти-EGFR терапію;
- неоперабельними або метастатичними гастроінтестинальними стромальними пухлинами (ГІСП), що прогресують на терапії іматинібом та сунітинібом або у разі непереносимості такої терапії.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до діючої речовини або до будь-якої з допоміжних речовин.

Особливі заходи безпеки.

Даний лікарський засіб може представляти небезпеку для навколишнього середовища.

Будь-який невикористаний лікарський засіб або залишки слід утилізувати відповідно до локальних вимог.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Інгібітори CYP3A4 та UGT1A9/ індуктори CYP3A4

За даними *in vitro*, регорафеніб метаболізується цитохромом CYP3A4 та уридиндифосфат-глюкуронілтрансферазою UGT 1A9.

При застосуванні кетоконазолу (400 мг протягом 18 днів) – потужного інгібітора CYP3A4 – разом із одноразовою дозою регорафенібу (160 мг на 5-ту добу) відмічалось підвищення середньої експозиції (AUC) регорафенібу приблизно на 33 % та зниження середньої експозиції активних метаболітів, М-2 (N-оксид) та М-5 (N-оксид і N-десметил), майже на 90 %. Рекомендується уникати одночасного застосування потужних інгібіторів активності CYP3A4 (кларитроміцин, грейпфрутовий сік, ітраконазол, кетоконазол, позаконазол, телітроміцин та вориконазол), оскільки їх вплив на рівноважну концентрацію регорафенібу та його метаболітів не вивчено.

Під час лікування регорафенібом слід уникати супутнього застосування сильнодіючих інгібіторів UGT1A9 (мефенамінова кислота, дифлюнізал та нифлумова кислота), оскільки їх вплив на рівноважну концентрацію регорафенібу та його метаболітів не досліджено.

Застосування рифампіцину (600 мг протягом 9 днів), потужного індуктора CYP3A4, з одноразовою дозою регорафенібу (160 мг на 7-му добу) призводило до зменшення AUC

регорафенібу приблизно на 50 %, підвищення середньої експозиції активного метаболіту М-5 у 3-4 рази, без змін експозиції активного метаболіту М-2. Інші потужні індуктори СYP3A4 (фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал та препарати звіробоя) також можуть посилювати метаболізм регорафенібу. Необхідно уникати одночасного застосування потужних індукторів СYP3A4 або розглянути можливість призначення альтернативних супутніх лікарських засобів із мінімальним потенціалом до індукування СYP3A4 чи без такого потенціалу.

Субстрати UGT1A1 та UGT1A9

Дані *in vitro* свідчать, що регорафеніб і його активний метаболіт М-2 пригнічують глюкуронування, що здійснюється за допомогою UGT1A1 та UGT1A9, тоді як М-9 пригнічує тільки UGT1A1 у концентраціях, що отримують в умовах *in vivo* у рівноважному стані. При застосуванні регорафенібу з 5-денним інтервалом до призначення іринотекану відмічалось підвищення показника АUC майже на 44 % для SN-38 – субстрату UGT1A1 та активного метаболіту іринотекану. Також спостерігали підвищення АUC іринотекану приблизно на 28 %. Це означає, що супутнє застосування регорафенібу може збільшувати системну експозицію субстратів UGT1A1 та UGT1A9.

Субстрати білка резистентності раку молочної залози (BCRP) та Р-глікопротеїну

Застосування регорафенібу (160 мг протягом 14 днів) перед застосуванням разової дози розувастатину (5 мг), субстрату BCRP, призводило до підвищення експозиції (АUC) розувастатину у 3,8 рази, максимальної концентрації (C_{max}) у 4,6 рази. Це вказує на те, що одночасне застосування регорафенібу може підвищити концентрації в плазмі крові супутніх субстратів BCRP (наприклад метотрексату, флувастатину, аторвастатину). Тому рекомендовано ретельно спостерігати за пацієнтами щодо симптомів підвищення експозиції субстратів BCRP.

Клінічні дані вказують на відсутність впливу регорафенібу на фармакокінетику дигоксину, тому його можна застосовувати одночасно із субстратами Р-глікопротеїну, такими як дигоксин, не очікуючи клінічно значущої взаємодії.

Інгібітори Р-глікопротеїну та BCRP/ індуктори Р-глікопротеїну та BCRP

Дослідження *in vitro* свідчать, що активні метаболіти М-2 та М-5 є субстратами Р-глікопротеїну і BCRP. Інгібітори та індуктори BCRP і Р-глікопротеїну можуть порушувати експозицію М-2 і М-5. Клінічна значимість цих даних невідома (див. розділ «Фармакокінетика»).

Ізоформ-селективні субстрати цитохрому

Дані *in vitro* вказують на те, що регорафеніб є конкурентним інгібітором цитохромів СYP2C8 (значення константи сповільнення швидкості виділення ензимів (K_i) 0,6 мкмоль), СYP2C9 (значення K_i 4,7 мкмоль), СYP2B6 (значення K_i 5,2 мкмоль) в концентраціях, що досягаються в умовах *in vivo* у рівноважному стані (максимальна концентрація в плазмі крові – 8,1 мкмоль). Інгібіторна активність *in vitro* відносно СYP3A4 (значення K_i – 11,1 мікромоль) та СYP2C19 (значення K_i – 16,4 мкмоль) була менш вираженою.

Було проведено клінічне дослідження маркерного субстрату з метою оцінки впливу застосування регорафенібу в дозі 160 мг протягом 14 днів на фармакокінетику маркерних субстратів СYP2C8 (розиглітазон), СYP2C9 (S-варфарин), СYP 2C19 (омепразол) та СYP3A4 (мідазолам).

Фармакокінетичні дані вказують на те, що регорафеніб можна застосовувати одночасно з субстратами СYP2C8, СYP2C9, СYP3A4 та СYP2C19, не очікуючи клінічно значущих медикаментозних взаємодій (див. також розділ «Особливості застосування»).

Антибіотики

Профіль «концентрація – час» показує, що регорафеніб та його метаболіти можуть брати участь у ентерогепатичній циркуляції (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Супутнє застосування неоміцину, антимікробного лікарського засобу, що слабо абсорбується та застосовується для ерадикації шлунково-кишкової мікрофлори (може порушувати ентерогепатичну циркуляцію регорафенібу), не впливало на експозицію регорафенібу, але спостерігалось зниження приблизно на 80 % експозиції активних метаболітів М-2 та М-5, що показали порівнянню фармакологічну активність *in vitro* та *in vivo*.

Клінічна значущість цієї взаємодії з неоміцином невідома, але її результатом може стати ослаблення ефективності регорафенібу. Фармакокінетичні взаємодії з іншими антибіотиками не досліджувалися.

Секвестранти жовчних кислот

Регорафеніб, М-2 та М-5 вірогідно беруть участь у ентерогепатичній циркуляції (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Секвестранти жовчних кислот, такі як холестирамін та холестагель, можуть взаємодіяти з регорафенібом з утворенням нерозчинних комплексів, здатних впливати на абсорбцію (або реабсорбцію), що в результаті може призвести до зниження експозиції. Клінічна значимість таких потенційних взаємодій невідома, але їх результатом може стати ослаблення ефективності регорафенібу.

Особливості застосування.

Вплив на гепатобіліарну систему

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб, часто відмічалися відхилення від норми показників печінкових проб (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспаратамінотрансферази (АСТ) та білірубину). У деяких хворих спостерігалися про серйозні зміни показників функціональних проб печінки (3-4-го ступеня) та порушення функції печінки з клінічними проявами (в тому числі з летальними наслідками) (див. розділ «Побічні реакції»).

У ході клінічних досліджень спостерігалася вища частота тяжких відхилень від норми лабораторних показників функції печінки та печінкової дисфункції у пацієнтів монголоїдної раси (особливо у японців), які отримували терапію препаратом Регорафеніб, порівняно з пацієнтами європеїдної раси (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

До початку лікування препаратом Регорафеніб необхідний контроль показників роботи печінки (АЛТ, АСТ та білірубін) і моніторинг їх як мінімум раз на два тижні протягом двох перших місяців лікування. Надалі необхідно контролювати вказані показники щонайменше 1 раз на місяць і у разі наявності для цього клінічних показань.

Регорафеніб – інгібітор уридиндифосфатглюкуронілтрансферази (UGT) 1A1 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). У пацієнтів із синдромом Жильбера може розвиватись слабка, непрямая (некон'югована) гіпербілірубінемія.

Якщо у пацієнтів відмічено погіршення показників функціональних проб печінки (наприклад, постгепатитний холестааз або прогресування захворювання), що вважається пов'язаним із лікуванням препаратом Регорафеніб (тобто коли інші причини такого погіршення не очевидні), необхідно дотримуватися рекомендацій щодо модифікації доз та контролю, викладених в таблиці 4 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Регорафеніб виводиться з організму переважно печінкою.

У пацієнтів із печінковою недостатністю слабого або помірного ступеня тяжкості рекомендується здійснювати ретельний моніторинг загальних показників безпеки (див. також розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакологічні властивості»). Не рекомендується застосовувати препарат Регорафеніб пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю), оскільки в цій категорії пацієнтів застосування препарату Регорафеніб не вивчалось і можливе підвищення експозиції у цих пацієнтів.

Кровотечі

Препарат Регорафеніб призводив до підвищення частоти кровотеч, деякі з яких виявилися летальними (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів зі схильністю до кровотеч і у пацієнтів, які отримують антикоагулянти (наприклад, варфарин та фенпрокумон) або інші супутні лікарські засоби, що підвищують ризик розвитку кровотеч, слід контролювати показники формули крові та параметри коагуляції. При виникненні тяжкої кровотечі, що вимагає негайного медичного втручання, доцільно тимчасово призупинити терапію препаратом Регорафеніб.

Ішемія та інфаркт міокарда

Препарат Регорафеніб асоціювався зі збільшенням частоти розвитку ішемії та інфаркту міокарда (див. розділ «Побічні реакції»). З клінічних досліджень були виключені пацієнти з

нестабільною стенокардією, стенокардією, що виникла вперше (впродовж 3 місяців після початку терапії препаратом Регорафеніб), нещодавно перенесеним інфарктом міокарда (протягом 6 місяців після початку лікування препаратом Регорафеніб) та хворі з серцевою недостатністю II функціонального класу або вище за класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації (NYHA).

У пацієнтів з ішемічною хворобою серця в анамнезі необхідно відстежувати клінічні ознаки ішемії міокарда. При розвитку ішемії та/або інфаркту міокарда рекомендується призупинити терапію препаратом Регорафеніб до нормалізації стану пацієнта. Рішення про відновлення прийому препарату Регорафеніб необхідно приймати, ретельно зваживши потенційну користь та ризику для кожного пацієнта. У разі відсутності позитивної динаміки стану пацієнта препарат Регорафеніб слід відмінити остаточно.

Синдром оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ)

Повідомляли про випадки СОЗЕ у зв'язку із лікуванням препаратом Регорафеніб (див. розділ «Побічні реакції»). Симптоми СОЗЕ включають судоми, головний біль, зміни психічного стану, розлади зору або коркову сліпоту, що супроводжуються/ не супроводжуються артеріальною гіпертензією. Діагноз СОЗЕ має бути підтверджений результатами томографії головного мозку. У пацієнтів із СОЗЕ рекомендується припинити лікування препаратом Регорафеніб та забезпечити контроль артеріальної гіпертензії і підтримувальну терапію з приводу інших симптомів.

Перфорації шлунково-кишкового тракту або фістули

У пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб, спостерігалися перфорації шлунково-кишкового тракту (включаючи летальні наслідки) та фістули (див. розділ «Побічні реакції»). Також відомо, що ці явища є частими ускладненнями інтраабдомінальних злоякісних пухлин. Рекомендується остаточно припинити застосування препарату Регорафеніб пацієнтам із перфорацією шлунково-кишкового тракту або фістулами.

Артеріальна гіпертензія

Застосування препарату Регорафеніб асоціювалося із підвищенням частоти розвитку артеріальної гіпертензії (див. розділ «Побічні реакції»). Перед початком терапії препаратом Регорафеніб необхідно забезпечити контроль артеріального тиску. Рекомендується здійснювати моніторинг артеріального тиску та проводити лікування гіпертензії відповідно до стандартів ведення пацієнтів із відповідною патологією. У випадку тяжкої або стійкої артеріальної гіпертензії, що зберігається незважаючи на вжиті належні медичні заходи, лікарю необхідно прийняти рішення про припинення лікування або зменшення дози (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі гіпертонічного кризу терапію препаратом Регорафеніб припиняють.

Ускладнення при загоєнні ран

Оскільки лікарські засоби з антиангіогенними властивостями можуть пригнічувати або порушувати процес загоєння ран, у пацієнтів, яким заплановано проведення великих хірургічних втручань, рекомендується тимчасово припинити терапію препаратом Регорафеніб. Рішення про відновлення лікування препаратом Регорафеніб після проведення великих хірургічних втручань необхідно приймати, виходячи з клінічної оцінки процесу загоєння рани.

Шкірна токсичність

До найчастіших побічних реакцій з боку шкіри, відмічених при застосуванні препарату Регорафеніб, належать долонно-підшовний синдром (ДПС), або синдром долонно-підшовної еритродизестезії (ДПЕ), та висипання (див. розділ «Побічні реакції»). У ході клінічних досліджень спостерігалася вища частота ДПС / ДПЕ у пацієнтів монголоїдної раси (особливо у японців), які отримували терапію препаратом Регорафеніб, порівняно з пацієнтами європеїдної раси (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Запобіжні заходи щодо ДПС включають контроль пухирців та використання прокладок у взутті і рукавичок для зменшення тиску на підшви та долоні. Лікування ДПС може включати застосування кератолітичних кремів (наприклад, нанесення невеликої кількості крему на основі сечовини, саліцилової кислоти або

альфа-гідроксикислоти тільки на уражені ділянки) та зволожуючих кремів (густе нанесення) з метою полегшення симптомів. Може бути доцільним зменшення дози та/або тимчасове припинення лікування препаратом Регорафеніб, а у випадках тяжкої чи стійкої токсичності – повна відміна препарату Регорафеніб (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Відхилення від норми лабораторних біохімічних показників та параметрів метаболізму

Застосування препарату Регорафеніб асоціювалося зі збільшенням частоти випадків порушень електролітного балансу крові (в тому числі гіпофосфатемією, гіпокальціємією, гіпонатріємією та гіпокаліємією) і метаболічними розладами (в тому числі із підвищенням рівня тиреотропного гормону (ТТГ), ліпази та амілази). Зазвичай відхилення від норми є незначними або помірними, не асоціюються з клінічними проявами та не вимагають припинення терапії чи зниження дози. Під час лікування препаратом Регорафеніб рекомендується контролювати біохімічні та метаболічні параметри і, за потреби, проводити належну замісну терапію відповідно до стандартів ведення пацієнтів із відповідною патологією. У випадку стійких або рецидивних відхилень від норми слід розглянути необхідність тимчасового припинення терапії, зниження дози або повної відміни препарату Регорафеніб (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Важливі дані щодо деяких компонентів препарату

Кожна добова доза, що становить 160 мг, містить 2,427 ммоль (або 55,8 мг) натрію. Це повинні враховувати пацієнти, які перебувають на дієті з контрольованим споживанням натрію.

Кожна добова доза, що становить 160 мг, містить 1,68 мг лецитину (отриманого з сої).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку повинні бути поінформовані, що регорафеніб може справляти шкідливий вплив на плід. Жінки репродуктивного віку та чоловіки повинні використовувати ефективні методи контрацепції протягом лікування та 8 тижнів після завершення курсу лікування.

Вагітність. Немає даних щодо застосування препарату Регорафеніб вагітним жінкам. У разі застосування вагітною жінкою регорафеніб може шкідливо впливати на плід. У ході досліджень на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Препарат Регорафеніб не слід застосовувати протягом вагітності, окрім випадків нагальної необхідності після ретельної оцінки співвідношення користь для матері/ризик для плода.

Лактація. Невідомо, чи потрапляє регорафеніб або його метаболіти у молоко людини. Встановлено, що регорафеніб та його метаболіти потрапляють у молоко тварин. Не можна виключати ризик для немовляти, яке перебуває на грудному вигодовуванні. Регорафеніб може порушувати ріст та розвиток немовляти (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Під час лікування препаратом Регорафеніб необхідно припинити грудне вигодовування.

Фертильність. Даних щодо впливу препарату Регорафеніб на фертильність людини немає. Результати досліджень на тваринах вказують на те, що регорафеніб може негативно вплинути на фертильність у чоловіків та жінок (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не було проведено досліджень щодо здатності препарату Регорафеніб впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Якщо під час лікування препаратом Регорафеніб у пацієнтів відмічаються симптоми, що порушують їх здатність концентрувати увагу та негативно впливають на швидкість реакції, до зникнення симптомів рекомендується уникати керування автотранспортом або механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Лікування повинні проводити лікарі, які мають досвід проведення протипухлинної терапії.

Дозування

Рекомендована доза складає 160 мг регорафенібу (4 таблетки по 40 мг), які застосовують 1 раз на день протягом 3 тижнів з наступною перервою у лікуванні тривалістю 1 тиждень. Вказаний 4-тижневий період вважається курсом лікування.

У разі пропуску прийому дози, її слід прийняти одразу, як тільки пацієнт згадає про це. Пацієнтові не слід приймати подвійну дозу протягом одного дня, щоб компенсувати пропущену дозу. У випадку блювання після застосування регорафенібу пацієнт не повинен приймати додаткові таблетки. Рекомендовано продовжувати лікування, доки зберігається клінічна користь від застосування препарату або доки не виникнуть явища клінічно неприйнятної токсичності (див. розділ «Особливості застосування»).

Корекція дози

Залежно від індивідуальної переносимості, може потребуватися тимчасове переривання терапії та/або зменшення дози. Зміну дози потрібно здійснювати поступово, на 40 мг (1 таблетка). Найнижча рекомендована добова доза становить 80 мг. Максимальна добова доза – 160 мг. Рекомендовані модифікації доз та заходи в разі розвитку ДПС/ДПЕ викладені в Таблиці 3.

Таблиця 3. Рекомендовані зміни дози та заходи при ДПС

Ступінь шкірної токсичності	Епізод	Рекомендовані зміни дози та заходи
1-й ступінь	Будь-який	Продовжити застосування обраної дози та негайно розпочати підтримувальну терапію для зменшення симптомів.
2-й ступінь	Вперше	Зменшити дозу на 40 мг (1 таблетка) та негайно розпочати підтримувальну терапію. При відсутності покращення після зниження дози призупинити лікування принаймні на 7 днів, доки токсичність не знизиться до 0-1-го ступеня.
	Відсутність поліпшення впродовж 7 днів або 2-й епізод	Припинити лікування, доки токсичність не знизиться до 0-1-го ступеня. При відновленні терапії зменшити дозу на 40 мг (1 таблетка). Допускається подальше підвищення дози за рішенням лікаря.
	3-й епізод	Припинити лікування, доки токсичність не знизиться до 0-1-го ступеня. При відновленні терапії зменшити дозу на 40 мг (1 таблетка). Допускається подальше підвищення дози за рішенням лікаря.
	4-й епізод	Повністю відмінити терапію препаратом Регорафеніб.
3-й ступінь	Вперше	Негайно розпочати підтримувальну терапію. Призупинити лікування принаймні на 7 днів до зниження токсичності до 0-1-го ступеня. При відновленні терапії зменшити дозу на 40 мг (1 таблетка). Допускається подальше підвищення дози за рішенням лікаря.
	2-й епізод	Негайно розпочати підтримувальну терапію. Призупинити лікування принаймні на 7 днів до зниження токсичності до 0-1-го ступеня. При відновленні терапії зменшити дозу на 40 мг (1 таблетка).
	3-й епізод	Повністю відмінити терапію препаратом Регорафеніб.

Рекомендовані заходи та порядок зміни дози при погіршенні показників функціональних проб печінки, що вважається пов'язаним з терапією препаратом Регорафеніб, наведені в таблиці 4 (див. також розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 4. Рекомендовані заходи та зміни дози у разі відхилення від норми показників функціональних проб печінки, що пов'язано з лікуванням

Відмічене збільшення АЛТ та/або АСТ	Епізод	Рекомендовані заходи та зміни дози
Перевищення верхньої межі норми в ≤ 5 разів (максимум 2-й ступінь)	Будь-який	Продовжити лікування препаратом Регорафеніб. Контролювати показники функції печінки щотижнево, доки рівень трансаміназ не буде перевищувати верхню межу норми в < 3 рази (1-й ступінь) або повернеться до вихідних значень.
Перевищення верхньої межі норми в >5 разів, але ≤ 20 разів (3-й ступінь)	1-й	Призупинити лікування препаратом Регорафеніб. Контролювати показники функції печінки щотижнево, доки рівень трансаміназ не буде перевищувати верхню межу норми в < 3 рази або повернеться до вихідних значень. Відновлення лікування: якщо потенційна користь переважає ризик гепатотоксичності, відновити терапію препаратом Регорафеніб, зменшити дозу на 40 мг (1 таблетка) та контролювати показники печінкової функції щотижнево принаймні протягом 4 тижнів.
	Повторний	Повністю відмінити терапію препаратом Регорафеніб.
Перевищення верхньої межі норми в > 20 разів (4-й ступінь)	Будь-який	Повністю відмінити терапію препаратом Регорафеніб.
Перевищення верхньої межі норми в > 3 рази (2-й ступінь або вище) з одночасним перевищенням верхньої межі норми для білірубину в >2 рази	Будь-який	Повністю відмінити терапію препаратом Регорафеніб. Контролювати показники печінкової функції щотижнево до їх покращення або повернення до вихідних значень. <u>Виняток:</u> для пацієнтів з синдромом Жильбера, у яких підвищується рівень трансаміназ, застосовуються вищезазначені рекомендації стосовно відповідного відміченого збільшення АЛТ та/або АСТ.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Регорафеніб виводиться з організму переважно через печінку.

У ході клінічних досліджень не відмічено суттєвих відмінностей щодо експозиції, безпеки або ефективності застосування препарату між пацієнтами з незначними порушеннями функції печінки (клас А за класифікацією Чайлда – П'ю) та хворими з нормальною функцією печінки. Пацієнти з незначними порушеннями функції печінки не потребують корекції доз. Через обмеженість даних щодо пацієнтів з помірним порушенням функції печінки (клас В за класифікацією Чайлда – П'ю) не можна надати рекомендацій стосовно корекції доз. Рекомендується забезпечити ретельний контроль показників загальної безпеки для таких пацієнтів (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).

Препарат Регорафеніб не рекомендується пацієнтам із тяжким порушенням функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда – П'ю), оскільки він не досліджувався у цій категорії пацієнтів.

Пацієнти з нирковою недостатністю

Наявні клінічні дані свідчать про однакову експозицію регорафенібу та його метаболітів М-2 і М-5 у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого, середнього та важкого ступеня тяжкості порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Пацієнти з нирковою недостатністю легкого, середнього та важкого ступеня тяжкості не потребують корекції дози (див. також розділ «Фармакологічні властивості»).

Пацієнти похилого віку

У ході клінічних досліджень не відмічено суттєвих відмінностей щодо експозиції, безпеки або ефективності застосування препарату між пацієнтами літнього віку (від 65 років) та молодшими пацієнтами (див. також розділ «Фармакологічні властивості»).

Стать

У ході клінічних досліджень не відмічено суттєвих відмінностей щодо експозиції, безпеки або ефективності застосування препарату між пацієнтами чоловічої та жіночої статі. Корекція дози залежно від статевої приналежності не потрібна (див. також розділ «Фармакологічні властивості»).

Міжетнічні відмінності

У клінічних дослідженнях не відмічено суттєвих відмінностей щодо експозиції, безпеки або ефективності застосування препарату між пацієнтами, які належать до різних етнічних груп.

У пацієнтів монголоїдної раси, які отримували терапію препаратом Регорафеніб, спостерігалася вища частота ДПС / ДПЕ, тяжких відхилень від норми лабораторних показників функції печінки та печінкової дисфункції (особливо у японців) порівняно з пацієнтами європеїдної раси. Пацієнти монголоїдної раси, які отримували терапію препаратом Регорафеніб у ході клінічних досліджень були переважно зі східної Азії ($\approx 90\%$). Дані щодо застосування регорафенібу пацієнтам негроїдної раси обмежені.

Корекція дози залежно від етнічної приналежності не потрібна (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Спосіб застосування

Препарат Регорафеніб призначений для перорального застосування.

Препарат застосовують в один і той же час кожного дня. Таблетки проковтують цілими, запиваючи водою, після прийому легкої їжі, що містить менше 30 % жирів. Прикладом легкої (нежирної) їжі є одна порція пластівців (близько 30 г), 1 склянка знежиреного молока, 1 тост з джемом, 1 склянка яблучного соку, 1 чашка кави або чаю.

Діти.

Препарат Регорафеніб не застосовувався в педіатрії за показанням метастатичний колоректальний рак.

Безпека та ефективність регорафенібу для пацієнтів віком до 18 років при застосуванні за показанням гастроінтестинальні стромальні пухлини (ГІСП) не встановлені. Відповідні дані відсутні.

Передозування.

Найвища доза препарату Регорафеніб, яку вивчали у клінічних умовах, становила 220 мг на день. На тлі цієї дози частіше відмічали такі побічні реакції, як шкірні реакції, дисфонія, діарея, запалення слизових оболонок, сухість у роті, зниження апетиту, артеріальна гіпертензія та втомлюваність.

Специфічний антидот препарату Регорафеніб відсутній. При підозрі на передозування необхідно негайно припинити застосування препарату Регорафеніб, розпочати симптоматичне лікування та ретельно контролювати стан пацієнта до його стабілізації.

Побічні реакції.

Загальний профіль безпеки препарату Регорафеніб базується на даних стосовно понад 1200 пацієнтів, які отримали лікування у ході клінічних досліджень, включаючи дані плацебо-контрольованих досліджень фази III за участі 500 пацієнтів з метастатичним колоректальним раком (КРР) та 132 пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами (ГІСП).

Профіль безпеки регорафенібу у ході цих досліджень був порівнянний з результатами безпеки III В фази, проведеної за участі 2872 пацієнтів з метастатичним колоректальним раком, у яких хвороба прогресувала після застосування стандартної терапії.

Найбільш тяжкими побічними реакціями у пацієнтів, які застосовували препарат Регорафеніб, є тяжкі ураження печінки, кровотечі та перфорації шлунково-кишкового тракту.

Побічними реакціями, що найчастіше (≥ 30 %) спостерігалися у пацієнтів, які приймали препарат Регорафеніб, є астения/втома; ДПС; діарея; зниження апетиту/ кількості їжі, що вживає пацієнт; артеріальна гіпертензія; дисфонія та інфекції.

Побічні реакції, відмічені в ході клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб, наведені в Таблиці 5. Вони розподілені за системами органів. Для опису певної реакції і пов'язаних станів використано найбільш відповідний термін MedDRA.

Побічні реакції на препарат згруповані за частотою їх виникнення. Виділяють такі категорії: дуже часті ($\geq 1/10$); часті ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасті ($\geq 1/1000$ до $< 1/100$) та поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$).

У межах кожної групи небажані явища наведено в порядку зниження тяжкості.

Таблиця 5. Побічні реакції, відмічені у ході клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб

Система органів (MedDRA)	Дуже часті	Часті	Нечасті	Поодинокі
Інфекції та інвазії	інфекції			
Доброякісні, злоякісні та новоутворення з неуточною морфологією (включаючи кісти та поліпи)				кератоакантома/ плоскоклітинний рак шкіри
З боку кровоносної та лімфатичної систем	тромбоцитопенія, анемія	лейкопенія		
З боку імунної системи			реакції гіперчутливості	
З боку органів ендокринної системи		гіпотиреоз		
Порушення обміну речовин та харчування	зниження апетиту та зменшення споживання їжі	гіпокаліємія, гіпофосфатемія, гіпокальціємія, гіпонатріємія, гіпомагніємія, гіперурикемія		
З боку нервової системи	головний біль	тремор		синдром оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ)
З боку серця			інфаркт міокарда, ішемія міокарда	

Система органів (MedDRA)	Дуже часті	Часті	Нечасті	Поодинокі
З боку судин	кровотечі*, артеріальна гіпертензія		гіпертонічний криз	
Респіраторні розлади, патологія середостіння та грудної клітки	дисфонія			
З боку шлунково-кишкового тракту	діарея, стоматит, блювання, нудота,	розлади смакових відчуттів, сухість у роті, гастроезофагальний рефлекс, гастро-ентерит	шлунково-кишкові перфорації*, шлунково-кишкові фістули	
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	гіпербіліру-бінемія	підвищення рівня трансаміназ	тяжке ураження печінки*#	
З боку шкіри та підшкірної клітковини	долонно-підшовний синдром**, висипання, алопеція	сухість шкіри, ексфолюативні висипання	ушкодження нігтів, поліморфна еритема	синдром Стівенса – Джонсона, токсичний епідермальний некроліз
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини		ригідність скелетно-м'язової системи		
З боку нирок та сечовивідної системи		протеїнурія		
Загальні розлади	астенія/втомлюваність, біль, лихоманка, запалення слизових оболонок			
Лабораторні показники	зменшення маси тіла	підвищення рівня амілази, підвищення рівня ліпази, відхилення від норми показників міжнародного нормалізованого відношення (МНВ)		

*Повідомлялося про летальні випадки.

** За визначенням MedDRA – синдром долонно-підшовної еритродизестезії.

#Згідно з критеріями медикаментозного ураження печінки міжнародної експертної робочої групи.

Опис окремих побічних реакцій

Тяжкі медикаментозні ураження печінки з летальним наслідком спостерігалися у 3 пацієнтів з понад 1200 хворих, які отримували лікування препаратом Регорафеніб у ході усіх клінічних досліджень (0,25 %). Двоє пацієнтів мали метастази в печінку. Порушення функції печінки у таких пацієнтів почалося впродовж перших 2 місяців лікування і характеризувалося гепатоцелюлярними ураженнями та підвищенням рівня трансаміназ, що був більше як у 20 разів вищим за верхню межу норми, з наступним зростанням рівня білірубіну. Результати біопсії печінки у 2 пацієнтів показали гепатоцелюлярний некроз із запальною інфільтрацією.

У ході двох плацебо-контрольованих досліджень фази III загальна частота крововиливів/епізодів кровотеч становила 19,3 % у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб. Більшість випадків кровотеч, відмічених у пацієнтів які отримували, препарат Регорафеніб, були слабкого або помірного ступеня тяжкості (1-й і 2-й ступінь: 16,9 %), до найбільш виражених кровотеч належали носові кровотечі (7,6 %). Летальні випадки серед пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб, траплялися нечасто (0,6 %) та були пов'язані з розладами шлунково-кишкового тракту, респіраторної та сечостатевої систем.

У ході двох плацебо-контрольованих досліджень фази III інфекції частіше спостерігалися у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (всі ступені: 31,0 % проти 14,4 %). У переважній більшості інфекції у пацієнтів, які приймали препарат Регорафеніб, були слабкого або помірного ступеня тяжкості (1-й і 2-й ступені: 22,9 %) і включали інфекції сечовивідних шляхів (6,8 %), назофарингіт (4,2 %), а також грибові інфекції з ураженням слизових оболонок і шкірних покривів та грибові інфекції системного характеру (2,4 %). Жодних відмінностей між групами лікування щодо летальних наслідків, пов'язаних з інфекціями, не відмічено (0,6 % для групи лікування препаратом Регорафеніб і 0,6 % для плацебо-групи).

У ході плацебо-контрольованого дослідження фази III за участі пацієнтів із метастатичним КРР загальна частота розвитку долонно-підшовного синдрому становила 45,2 % у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб, та 7,1 % у пацієнтів з плацебо-групи. У ході плацебо-контрольованого дослідження ГІСП фази III загальна частота долонно-підшовного синдрому склала 66,7 % у пацієнтів, які отримували препарат Регорафеніб, і 15,2 % у пацієнтів, які отримували плацебо. В обох дослідженнях більшість випадків долонно-підшовного синдрому у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб, відмічалися протягом першого курсу лікування і були слабкого або помірного ступеня тяжкості (1-й і 2-й ступінь: 28,6 % для КРР і 44,7 % для ГІСП).

Долонно-підшовний синдром 3-го ступеня тяжкості зустрічався з частотою 16,6 % (КРР) та 22,0 % (ГІСП). В обох дослідженнях загальна частота розвитку долонно-підшовного синдрому (78,4 % для КРР і 88,2 % для ГІСП) на тлі застосування препарату Регорафеніб була вищою у пацієнтів монголоїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас. Частота долонно-підшовного синдрому 3-го ступеня тяжкості серед пацієнтів монголоїдної раси становила 28,4 % (КРР) і 23,5 % (ГІСП) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

У ході плацебо-контрольованого дослідження фази III за участі пацієнтів з КРР загальна частота артеріальної гіпертензії склала 30,4 % у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб, та 7,9 % у пацієнтів, які отримували плацебо. У ході плацебо-контрольованого дослідження фази III за участі пацієнтів з ГІСП загальна частота артеріальної гіпертензії становила у пацієнтів, які застосовували препарат Регорафеніб, 59,1 % і у пацієнтів з плацебо-групи 27,3 %. В обох дослідженнях більшість випадків артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб, відмічалися протягом першого курсу терапії і були слабкого або помірного ступеня тяжкості (1-й і 2-й ступінь: 22,8 % для КРР і 31,1 % для ГІСП). Артеріальна гіпертензія 3-го ступеня тяжкості зустрічалась з частотою 7,6 % (КРР) і 27,3 % (ГІСП). У ході дослідження за участі пацієнтів з ГІСП повідомлялося про 1 випадок розвитку артеріальної гіпертензії 4-го ступеня тяжкості.

У ході плацебо-контрольованого дослідження фази III у пацієнтів з метастатичним КРР загальна частота протеїнурії, спричиненої лікуванням склала 7,4 % серед пацієнтів, які отримували препарат Регорафеніб, і 2,4 % у пацієнтів з плацебо-групи. З-поміж усіх відмічених випадків протеїнурії у 40,5 % пацієнтів групи прийому препарату Регорафеніб, і 66,7 % пацієнтів у плацебо-групі показники не відновилися до нормальних значень. У ході плацебо-контрольованого дослідження ГіСП фази III загальна частота протеїнурії склала 6,8 % у пацієнтів, які отримували препарат Регорафеніб, і 1,5 % у пацієнтів, які отримували плацебо. За даними всіх клінічних досліджень, розлади з боку серця (будь-якого ступеня тяжкості) на тлі застосування препарату Регорафеніб зустрічались частіше (20,5 % і 10,4 %) у пацієнтів віком від 75 років (N=78), ніж у хворих до 75 років (N=995).

Відхилення від норми лабораторних показників

Відхилення від норми лабораторних показників, які спостерігалися на тлі лікування в ході плацебо-контрольованих досліджень фази III, представлено в Таблицях 6, 6а та 7 (див. також розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 6. Відхилення від норми лабораторних показників, що спостерігалися на тлі лікування в ході плацебо-контрольованого дослідження фази III у пацієнтів з метастатичним КРР (CORRECT)

Лабораторний показник (у % від досліджених проб)	Регорафеніб + ПТ [§] (N=500)			Плацебо + ПТ [§] (N=253)		
	Всі ступені*	3-й ступінь*	4-й ступінь*	Всі ступені*	3-й ступінь*	4-й ступінь*
<i>З боку кровоносної та лімфатичної систем</i>						
Зниження рівня гемоглобіну	78,5	4,7	0,6	66,3	2,8	0
Зниження кількості тромбоцитів	40,5	2,4	0,4	16,8	0,4	0
Зниження кількості нейтрофілів	2,8	0,6	0	0	0	0
Зниження кількості лімфоцитів	54,1	9,3	0	34,4	3,2	0
<i>Порушення обміну речовин та розлади харчування</i>						
Зниження рівня кальцію	59,3	1,0	0,2	18,3	1,2	0
Зниження рівня калію	25,7	4,3	0	8,3	0,4	0
Зниження рівня фосфатів	57,4	30,5	0,6	11,1	3,6	0
<i>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>						
Підвищення рівня білірубіну	44,6	9,6	2,6	17,1	5,2	3,2
Підвищення рівня АСТ	65,0	5,3	0,6	45,6	4,4	0,8
Підвищення рівня АЛТ	45,2	4,9	0,6	29,8	2,8	0,4
<i>З боку нирок та сечовивідної системи</i>						
Протеїнурія	59,7	0,4	0	34,1	0,4	0
<i>Обстеження</i>						
Підвищення МНВ**	23,7	4,2	-#	16,6	1,6	-#
Підвищення ліпази	46,0	9,4	2,0	18,7	2,8	1,6

Підвищення амілази	25,5	2,2	0,4	16,7	2,0	0,4
--------------------	------	-----	-----	------	-----	-----

§ Підтримувальна терапія.

* Загальні термінологічні критерії побічних реакцій (СТСАЕ), версія 3.0.

** Міжнародне нормалізоване відношення.

Реакції 4-го ступеня за СТСАЕ, версія 3.0, не відмічені.

У пацієнтів, які отримували терапію препаратом Регорафеніб у дослідженні фази III КРР (CORRECT) переважно ($\approx 80\%$) з пацієнтами європеоїдної раси, включених до досліджень, вища частота підвищення рівнів ензимів спостерігалася у пацієнтів монголоїдної раси у фазі III дослідження КРР (CONCUR) переважно ($> 90\%$) з пацієнтами монголоїдної раси, включених до досліджень.

Таблиця 6а. Відхилення від норми лабораторних показників, що спостерігалися на тлі лікування в ході плацебо-контрольованого дослідження фази III у пацієнтів монголоїдної раси з метастатичним КРР (CORRECT)

Лабораторний показник (у % від досліджених проб)	Регорафеніб + ПТ [§] (N=136)			Плацебо + ПТ [§] (N=68)		
	Всі ступені*	3-й ступінь*	4-й ступінь*	Всі ступені*	3-й ступінь*	4-й ступінь*
Підвищення рівня білірубіну	66,7	7,4	4,4	32,8	4,5	0,0
Підвищення рівня АСТ	69,6	10,4	0,7	47,8	3,0	0,0
Підвищення рівня АЛТ	54,1	8,9	0,0	29,9	1,5	0,0

§ Підтримувальна терапія.

* Загальні термінологічні критерії побічних реакцій (СТСАЕ), версія 4.0.

Таблиця 7. Відхилення від норми лабораторних показників, що спостерігалися на тлі лікування у ході плацебо-контрольованого дослідження фази III (подвійна сліпа фаза) у пацієнтів з ГІСП (GRID)

Лабораторний показник (у % від досліджених проб)	Регорафеніб + ПТ [§] (N=132)			Плацебо + ПТ [§] (N=66)		
	Всі ступені*	3-й ступінь*	4-й ступінь*	Всі ступені*	3-й ступінь*	4-й ступінь*
<i>З боку кровоносної та лімфатичної систем</i>						
Зниження рівня гемоглобіну	75,0	3,0	0	72,7	1,5	0
Зниження кількості тромбоцитів	12,9	0,8	0	1,5	0	1,5
Зниження кількості нейтрофілів	15,9	2,3	0	12,1	3,0	0
Зниження кількості лімфоцитів	29,5	7,6	0	24,2	3,0	0
<i>Порушення обміну речовин та розлади харчування</i>						
Зниження рівня кальцію	16,7	1,5	0	4,5	0	0
Зниження рівня калію	20,5	3,0	0	3,0	0	0
Зниження рівня фосфатів	54,5	19,7	1,5	3,1	1,5	0
<i>З боку печінки та</i>						

<i>Жовчовивідних шляхів</i>						
Підвищення рівня білірубіну	33,3	3,0	0,8	12,1	1,5	0
Підвищення рівня АСТ	58,3	3,0	0,8	47,0	3,0	0
Підвищення рівня АЛТ	39,4	3,8	0,8	39,4	1,5	0
<i>З боку нирок та сечовивідної системи</i>						
Протеїнурія	38,5	1,5	-	39,0	1,7	-
<i>Обстеження</i>						
Підвищення МНВ**	9,3	1,6	-	12,5	4,7	-
Підвищення ліпази	14,4	0	0,8	4,6	0	0

§ Підтримувальна терапія.

* Загальні термінологічні критерії побічних реакцій (СТСАЕ), версія 4.0.

** Міжнародне нормалізоване відношення.

- Реакції 4-го ступеня за СТСАЕ, версія 4.0, не відмічені.

У ході двох плацебо-контрольованих досліджень фази III визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) показало перевищення верхньої межі норми вказаного показника у 26,1 % пацієнтів, які приймали препарат Регорафеніб, та 15,1 % пацієнтів, які отримували плацебо. У 6,9 % пацієнтів, які отримували препарат Регорафеніб, та у 0,7 % пацієнтів плацебо-групи показник ТТГ перевищував верхню межу норми більш як у 4 рази. Концентрації вільного трийодотироніну (Т₃ вільний) менше нижньої межі норми відмічалися у 25,6 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб, та у 20,9 % пацієнтів з плацебо-групи. У 8,0 % пацієнтів з групи, яка отримувала препарат Регорафеніб, і у 6,6 % пацієнтів з плацебо-групи концентрації вільного тироксину (Т₄ вільний) були менше нижньої межі норми. Загалом, майже у 7 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Регорафеніб, розвився гіпотиреоз, що вимагав застосування гормонозамісної терапії.

Повідомлення про побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу є важливими. Вони дозволяють проводити безперервний моніторинг співвідношення користь/ризик препарату. Медичні працівники повинні повідомляти про будь-які підозрювані побічні реакції.

Термін придатності. 3 роки.

Застосувати таблетки протягом 7 тижнів після першого відкриття флакона.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 30 °С, в оригінальній упаковці.

Після першого відкриття зберігати флакон щільно закритим.

Зберігати в недоступному для дітей місці.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Категорія відпуску. За рецептом.