

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СТІВАР®

(STIVAR®)

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 (Е 172), заліза оксид жовтий (Е 172), лецитин, поліетиленгліколь 3350, спирт полівініловий, тальк, титану діоксид (Е 171).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості: світло-рожеві таблетки, вкриті плівковою оболонкою, овальної форми з написом «BAYER» з одного боку та «40» – з іншого боку.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні та імуномодуючі засоби.

Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Інші інгібітори протеїнкінази. Регорафеніб.

Код АТХ L01EX05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії та фармакодинамічні ефекти

Регорафеніб – пероральний потужний інгібітор великої кількості протеїнкіназ, в тому числі кіназ, що беруть участь у ангиогенезі (VEGFR1, -2, -3, TIE2), онкогенезі пухлини (KIT, RET, RAF-1, BRAF, BRAF^{V600E}), метастазуванні пухлини (VEGFR3, PDGFR, FGFR) та імунітеті до пухлин (CSF1R). 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 (М-2 та М-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 лікарського засобу Стівар® 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 лікарського засобу Стівар®, кожна з яких містить 40 мг регорафенібу) перорально один раз на день (N = 505) та підтримувальну терапію (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 терапії лікарським засобом Стівар® 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, терапію анти-VEGF (судинний ендотеліальний фактор росту), а у хворих з KRAS дикого типу – терапію анти-EGFR (рецептор епідермального фактора росту).

Додавання лікарського засобу Стівар® до ПТ суттєво підвищило виживаність пацієнтів порівняно з комбінацією плацебо та ПТ, відношення ризиків становило 0,774 ($p=0,005178$ за стратифікованим лог-ранговим критерієм), а медіана ЗВ складала 6,4 місяця і 5,0 місяця (95 % довірчий інтервал (ДІ) 0,636; 0,942) (див. таблицю 1). Показник ВБП був значно вищим у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Стівар® та ПТ (відношення ризиків: 0,4949, $p < 0,000001$, див. таблицю 1). Частота відповіді (повної або часткової) становила у хворих, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, 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 терапію лікарським засобом Стівар® (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)	
			Стівар® 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 лікарського засобу Стівар®.

** 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 незначущі 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 лікарського засобу Стівар® 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 і 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 лікарського засобу Стівар® до ПТ призвело до достовірного підвищення виживаності пацієнтів порівняно з комбінацією плацебо та ПТ, відношення ризиків становило 0,550 ($p = 0,000159$ за стратифікованим лог-ранговим 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 лікарський засіб Стівар® та ПТ (відношення ризиків: 0,311, $p < 0,000001$), медіана ВБП 3,2 місяця з лікарським засобом Стівар® і 1,9 місяця з плацебо. Профіль безпеки лікарського засобу Стівар® плюс ПТ у дослідженні CONCUR був співставний із профілем безпеки отриманим у дослідженні CORRECT.

Гастроінтестинальні стромальні пухлини

Клінічну ефективність та безпеку застосування лікарського засобу Стівар® 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 європеоїдної 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; порівняно 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)	
			Стівар® 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 лікарського засобу Стівар®.

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

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК)

Клінічну ефективність та безпеку лікарського засобу Стівар® оцінювали у ході міжнародного багатоцентрового, рандомізованого, подвійного сліпого, плацебо-контрольованого дослідження фази III (RESORCE) за участю пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою, які раніше отримували терапію сорафенібом.

Основною кінцевою точкою ефективності була загальна виживаність (ЗВ). Як вторинні кінцеві точки використовувались виживаність без прогресування (ВБП), час до прогресування (ЧДП), частота об'єктивної відповіді пухлини на лікування та частота контролю захворювання.

Загалом було рандомізовано 573 пацієнти з ГЦК у співвідношенні 2 : 1, які отримували 160 мг регорафенібу перорально один раз на добу (N = 379) та підтримувальну терапію (ПТ) або плацебо (N = 194) та ПТ протягом 3 тижнів з подальшою перервою у лікуванні протягом 1 тижня. Середня добова доза регорафенібу становила 144 мг.

Пацієнти мали право брати участь у дослідженні, якщо у них відмічали радіологічне прогресування захворювання під час терапії сорафенібом і якщо у них стан функції печінки відповідав класу А за класифікацією Чайлда – П'ю. Пацієнти, які тимчасово припинили терапію сорафенібом через появу токсичності внаслідок застосування сорафенібу або які застосовували дозу менше 400 мг сорафенібу один раз на день до припинення лікування, були виключені із дослідження. Рандомізацію було проведено протягом 10 тижнів після терапії сорафенібом. Пацієнти продовжували терапію лікарським засобом Стівар® до клінічного або радіаційного прогресування захворювання або розвитку неприпустимої токсичності. Однак пацієнти могли продовжувати терапію лікарським засобом Стівар® після прогресування за рішенням дослідника.

Демографічні та вихідні характеристики захворювання були порівнянними у групах застосування лікарського засобу СтіварО та плацебо:

- середній вік – 63 роки;
- чоловіки – 88 %;
- європеїднa расa – 36 %, монголоїднa расa – 41 %;
- загальний стан онкологічного хворого за шкалою ECOG 0 – 66 % або загальний стан онкологічного хворого за шкалою ECOG 1 – 34 %;
- клас А за класифікацією Чайлда – П'ю – 98 %, клас В за класифікацією Чайлда – П'ю – 2 %;
- етіологія, включаючи гепатит В (38 %), гепатит С (21 %), стеатогепатит неалкогольного генезу (НАСГ, 7 %);
- відсутність макроскопічних васкулярних інвазій та екстрагепатичного поширення пухлин – 19 %;
- стадія В (за Барселонською клінічною класифікацією гепатоцелюлярного раку) – 13 %; стадія С за Барселонською клінічною класифікацією гепатоцелюлярного раку) – 87 %;
- місцево-регіональна трансартеріальна емболізація або гемоінфузійні процедури – 61 %;
- радіотерапія до початку терапії регорафенібом – 15 %;
- середня тривалість терапії сорафенібом – 7,8 місяця.

В результаті застосування лікарського засобу СтіварО додатково до ПТ суттєво покращились показники виживаності, якщо порівнювати з даними групи застосування плацебо та ПТ; відношення ризиків становило 0,624 (95% ДІ 0,498, 0,782), $p = 0,000017$ за стратифікованим лог-ранговим критерієм, а медіана ЗВ становила 10,6 місяця проти 7,8 місяця (див. таблицю 3).

Таблиця 3. Результати щодо ефективності, отримані в дослідженні RESORCE

Показник ефективності	Відношення ризиків* (95% ДІ)	Значення Р (одностороннє)	Медіана (95 % ДІ)	
			СтіварО ПТ [§] (N 379)	Плацебо ПТ [§] (N = 194)
Загальна виживаність	0,624 (0,498;0,782)	0,000017	10,6 місяців (9,1; 12,1)	7,8 місяця (6,3, 8,8)
Виживаність без прогресування**	0,453 (0,369; 0,555)	< 0,000001	3,1 місяців (2,8; 4,2)	1,5 місяця (1,4; 1,6)
Час до прогресування (ЧДП)**	0,439 (0,355; 0,542)	< 0,000001	3,2 місяців (2,9; 4,2)	1,5 місяця (1,4; 1,6)
			Відсотки	
Частота об'єктивної відповіді**#	NA	0,003650	11	4

Частота контролю захворювання**#	NA	< 0,000001	65	36
----------------------------------	----	------------	----	----

§ Підтримувальна терапія.

* Відношення ризиків < 1 на користь лікарського засобу СтіварО.

** Виходячи з оцінки відповіді пухлини, складеної дослідником RECIST.

Частота відповіді (повна або часткова відповідь), частота контролю захворювання (повна відповідь, часткова відповідь та стабільне захворювання протягом 6 тижнів).

-

Застосування дітям

Європейська медична агенція відмовилась від права вимагати подання результатів досліджень застосування лікарського засобу Стівар® для лікування аденокарциноми ободової та прямої кишки в усіх підгрупах педіатричних пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Європейська медична агенція відстрочила подання результатів досліджень застосування лікарського засобу Стівар® в одній або більше підгрупах педіатричних пацієнтів для лікування солідних злоякісних пухлин (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Європейська медична агенція відстрочила подання результатів досліджень застосування лікарського засобу Стівар® в одній або більше підгрупах педіатричних пацієнтів для лікування гепатоцелюлярної карциноми (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 лікарського засобу 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 лікарського засобу 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» регорафенібу та 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 білка резистентності раку молочної залози (БРРМЗ).

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 лікарського засобу 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 ентеногепатичною 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. Окремі 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 тяжкими 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 рівноважному стані 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 М-2 та М-5 була підвищена на 30 % у стані рівноваги, що не вважається клінічно суттєвим.

Фармакокінетику регорафенібу не досліджували у пацієнтів з 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.

Стівар® 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;
- гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), які попередньо отримували лікування сорафенібом.

Протипоказання.

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

Особливі заходи безпеки.

Даний лікарський засіб може становити небезпеку для навколишнього середовища.
Невикористаний лікарський засіб або залишки слід утилізувати відповідно до місцевих 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 CYP3A4 (фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал та препарати звіробою) також можуть посилювати метаболізм регорафенібу. Необхідно уникати одночасного застосування потужних індукторів CYP3A4 або розглянути можливість призначення альтернативних супутніх лікарських засобів із мінімальним потенціалом до індукування CYP3A4 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 AUC майже на 44 % для SN-38 – субстрату UGT1A1 та активного метаболіту іринотекану. Також спостерігали підвищення AUC іринотекану приблизно на 28%. Це означає, що супутнє застосування регорафенібу може збільшувати системну експозицію субстратів UGT1A1 та UGT1A9.

Субстрати BPRM3 та Р-глікопротеїну

Застосування регорафенібу (160 мг протягом 14 днів) перед застосуванням разової дози розувастатину (5 мг), субстрату BCRP, призводило до підвищення експозиції (AUC) розувастатину у 3,8 раза, максимальної концентрації (C_{max}) у 4,6 раза. 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 BPRM3/ індуктори Р-глікопротеїну та BPRM3

Дослідження *in vitro* свідчать, що активні метаболіти М-2 та М-5 є субстратами Р-глікопротеїну і BPRM3. Інгібітори та індуктори BPRM3 і Р-глікопротеїну можуть порушувати експозицію М-2 і М-5. Клінічна значущість цих даних невідома (див. розділ «Фармакокінетика»).

Ізоформ-селективні субстрати цитохрому

Дані *in vitro* вказують на те, що регорафеніб є конкурентним інгібітором цитохромів CYP2C8 (значення константи сповільнення швидкості виділення ензимів (K_i) 0,6 мкмоль), CYP2C9 (значення K_i 4,7 мкмоль), CYP2B6 (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 CYP3A4 (значення K_i – 11,1 мікромоль) та CYP2C19 (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 CYP2C8 (розиглітазон), CYP2C9 (S-варфарин), CYP 2C19 (омепразол) та CYP3A4 (мідазолам).

Фармакокінетичні дані вказують на те, що регорафеніб можна застосовувати одночасно з субстратами CYP2C8, CYP2C9, CYP3A4 та CYP2C19, 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 порівнянну 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 значущість таких потенційних взаємодій невідома, але їх результатом може стати ослаблення ефективності регорафенібу.

Особливості застосування.

Вплив на гепатобіліарну систему

У пацієнтів, які отримували лікування лікарським засобом Стівар®, часто відмічалися відхилення від норми показників печінкових проб (аланінамінотрансферази (АЛТ), аспартатаміно-трансферази (АСТ) та білірубину). У деяких хворих спостерігалися серйозні зміни показників функціональних проб печінки (3-4-го ступеня) та порушення функції печінки з клінічними проявами (в тому числі печінкова недостатність та летальні наслідки) (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 лікарським засобом Стівар®, порівняно з пацієнтами європеїдної раси (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

До початку лікування лікарським засобом Стівар® 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, непряма (некон'югована) гіпербілірубінемія.

Якщо у пацієнтів відмічено погіршення показників функціональних проб печінки (наприклад, постгепатитний холестаз або прогресування захворювання), що вважається пов'язаним із терапією лікарським засобом Стівар® (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 через печінку.

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 лікарський засіб Стівар® пацієнтам із тяжкими порушеннями функції печінки (клас С за класифікацією Чайлда - П'ю), оскільки в цій категорії пацієнтів застосування лікарського засобу Стівар® не вивчалось і можливе підвищення експозиції.

-

Інфекції

Лікарський засіб Стівар® призводив до підвищення частоти інфекцій, деякі з яких виявилися летальними (див. розділ «Побічні реакції»). При погіршенні перебігу інфекційної хвороби доцільно призупинити терапію лікарським засобом Стівар®.

Кровотечі

Лікарський засіб Стівар® 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. Слід провести скринінг та відповідне лікування варикозного розширення вен стравоходу у пацієнтів із цирозом печінки відповідно до стандарту лікування до початку терапії лікарським засобом Стівар®. При виникненні тяжкої кровотечі, що вимагає негайного медичного втручання, доцільно тимчасово призупинити терапію лікарським засобом Стівар®.

Перфорації шлунково-кишкового тракту або фістули

У пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, 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 лікарського засобу Стівар® пацієнтам із перфорацією шлунково-кишкового тракту або фістулами.

Ішемія та інфаркт міокарда

Лікарський засіб Стівар® призводив до підвищення 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 лікарським засобом Стівар®), нещодавно перенесеним інфарктом міокарда (протягом 6 місяців після початку терапії лікарським засобом Стівар®) 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 лікарським засобом Стівар® до нормалізації стану пацієнта. Рішення про відновлення прийому лікарського засобу Стівар® необхідно приймати, ретельно зваживши потенційну користь та ризики для кожного пацієнта. У разі відсутності позитивної динаміки стану пацієнта лікарський засіб Стівар® слід відмінити остаточно.

Синдром оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ)

Повідомляли про випадки СОЗЕ у зв'язку із терапією лікарським засобом Стівар® (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 терапію лікарським засобом Стівар® та забезпечити контроль артеріальної гіпертензії і підтримувальну терапію з приводу інших симптомів.

Артеріальна гіпертензія

Застосування лікарського Стівар® призводило до підвищення частоти розвитку артеріальної гіпертензії (див. розділ «Побічні реакції»). Перед початком терапії лікарським засобом Стівар® 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 лікарським засобом Стівар® припиняють.

Аневризма аорти та розшарування стінки аорти

Застосування інгібіторів VEGF пацієнтам з гіпертензією або без неї може сприяти утворенню аневризми аорти та /або розшаруванню стінки аорти. Перед початком застосування лікарського засобу Стівар® цей ризик слід ретельно враховувати у пацієнтів з такими факторами ризику, як наявна артеріальна гіпертензія або аневризма в анамнезі.

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 лікарським засобом Стівар®. Рішення про відновлення терапії лікарським засобом Стівар® 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 лікарського засобу Стівар®, 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 лікарським засобом Стівар®, порівняно з пацієнтами європеоїдної 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 терапії лікарським засобом Стівар®, а у випадках тяжкої чи стійкої токсичності – повна відміна лікарського засобу Стівар® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Відхилення від норми лабораторних біохімічних показників та параметрів метаболізму

Застосування лікарського засобу Стівар® 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 лікарським засобом Стівар® 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 лікарського засобу Стівар® (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Важливі дані щодо деяких компонентів лікарського засобу

Лікарський засіб містить 56,06 мг натрію у добовій дозі 160 мг, що еквівалентно 3 % максимальної добової дози натрію 2 г згідно з рекомендаціями ВООЗ для дорослої людини. Кожна добова доза, що становить 160 мг, містить 1,68 мг лецитину (отриманого з сої).

Застереження щодо пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК)

У ході плацебо-контрольованого дослідження фази III пацієнти отримували попередню терапію сорафенібом. На сьогодні недостатньо даних щодо пацієнтів, які припинили терапію сорафенібом через розвиток токсичності, спровокованої застосуванням сорафенібу, або які застосовували тільки найменшу дозу (< 400 мг) сорафенібу. Переносимість лікарського засобу Стівар® у таких пацієнтів не досліджувалася.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку повинні бути поінформовані, що регорафеніб може шкідливо впливати 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 лікарського засобу Стівар® 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»). Лікарський засіб Стівар® 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 лікарським засобом Стівар® необхідно припинити грудне вигодовування.

Фертильність. Даних щодо впливу лікарського засобу Стівар® 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 лікарського засобу Стівар® впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами. Якщо під час терапії лікарським засобом Стівар® 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 добу 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 лікарського засобу 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 4.

Таблиця 4. 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 лікарським засобом Стівар®.

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 лікарським засобом Стівар®.

Рекомендовані заходи та порядок зміни дози при погіршенні показників функціональних проб печінки, що вважається пов'язаним з терапією лікарським засобом Стівар®, наведені в таблиці 5 (див. також розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 5. 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 терапію лікарським засобом Стівар®. 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 терапію лікарським засобом Стівар®. 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 лікарським засобом Стівар®, зменшити дозу на 40 мг (1 таблетка) та контролювати показники печінкової функції щотижнево принаймні протягом 4 тижнів.
	Повторний	Повністю відмінити терапію лікарським засобом Стівар®.
Перевищення верхньої межі норми в > 20 разів (4-й ступінь)	Будь-який	Повністю відмінити терапію лікарським засобом Стівар®.
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 лікарським засобом Стівар®. Контролювати показники печінкової функції щотижнево до їх покращення або повернення до вихідних значень. Виняток: 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 лікарського засобу 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»).

Лікарський засіб Стівар® 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 тяжкого ступеня порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Пацієнти з нирковою недостатністю легкого, середнього та тяжкого ступеня 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 лікарського засобу 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 лікарського засобу 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 лікарського засобу між пацієнтами, які належать до різних етнічних груп.

У пацієнтів монголоїдної раси, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, спостерігалася вища частота ДПС/ ДПЕ, тяжких відхилень від норми лабораторних показників функції печінки та печінкової дисфункції (особливо у японців) порівняно з пацієнтами європеоїдної раси. Пацієнти монголоїдної раси, які отримували терапію лікарським засобом Стівар® у ході клінічних досліджень, були переважно зі Східної Азії (≈ 90 %). Дані щодо застосування регорафенібу пацієнтам негроїдної раси обмежені.

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

Спосіб застосування

Лікарський засіб Стівар® призначений для перорального застосування.

Лікарський засіб 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 із джемом, 1 склянка яблучного соку, 1 чашка кави або чаю.

Діти.

Лікарський засіб Стівар® 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.

Лікарський засіб Стівар® не застосовувався в педіатрії за показанням гепатоцелюлярна карцинома.

Передозування.

Найвища доза лікарського засобу Стівар®, 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 лікарського засобу Стівар® відсутній. При підозрі на передозування необхідно негайно припинити застосування лікарського засобу Стівар®, розпочати симптоматичне лікування та ретельно контролювати стан пацієнта до його стабілізації.

Побічні реакції.

Загальний профіль безпеки лікарського засобу Стівар® базується на даних стосовно понад 4800 пацієнтів, які отримали лікування у ході клінічних досліджень, включаючи дані плацебо-контрольованих досліджень фази III за участі 636 пацієнтів з метастатичним колоректальним раком (КРР), 132 пацієнтів з гастроінтестинальними стромальними пухлинами (ГІСП) та 374 пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою.

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 лікарський засіб Стівар®, є тяжкі ураження печінки, кровотечі, перфорації шлунково-кишкового тракту та інфекції.

Побічними реакціями, що найчастіше ($\geq 30\%$) спостерігалися у пацієнтів, які приймали лікарський засіб Стівар®, є біль, ДПС, астения/втома, діарея, зниження апетиту/ кількості їжі, що вживає пацієнт, артеріальна гіпертензія та інфекції.

Побічні реакції, відмічені в ході клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, наведені в таблиці 6. Вони розподілені за системами органів. Для опису певної реакції і пов'язаних станів використано найбільш відповідний термін MedDRA.

Побічні реакції на лікарський засіб 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 $< 1/100$), поодинокі ($\geq 1/10000$ до $< 1/1000$) та частота невідома (не може бути встановлено з наявних даних).

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

Таблиця 6. Побічні реакції, відмічені у ході клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®

Система органів (MedDRA)	Дуже часті	Часті	Нечасті	Поодинокі	Частота невідома
Інфекції та інвазії	інфекції				
Доброякісні, злоякісні та новоутворення з неуточненою морфологією (включаючи кісти та поліпи)				керато-акантома/ плоско-клітинний 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, гіпогідратація			
З боку нервової системи		головний біль, тремор, периферична нейропатія		синдром оборотної задньої енцефалопатії (СОЗЕ)	
З боку серця	-		інфаркт міокарда, ішемія міокарда		
З боку судин	кровотечі*, артеріальна гіпертензія		гіпертонічний криз		аневризма аорти та розшарування стінки аорти

Система органів (MedDRA)	Дуже часті	Часті	Нечасті	Поодинокі	Частота невідома
Респіраторні розлади, патологія середостіння та грудної клітки	дисфонія				
З боку шлунково-кишкового тракту	діарея, стоматит, блювання, нудота, закреп	розлади смакових відчуттів, сухість у роті, гастроезофагальний рефлюкс, гастроентерит	шлунково-кишкові перфорації*, шлунково-кишкові фістули, панкреатит		
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	гіпербіліру-бінемія, підвищення рівня трансаміназ		тяжке ураження печінки (включаючи печінкову недостат-ність)*#		
З боку шкіри та підшкірної клітковини	долонно-підшовний синдром**, висипання	алопеція, сухість шкіри, ексфоліативні висипи	Ушкоджен-ня нігтів, поліморфна еритема	синдром Стівенса-Джонсона, токсичний епідермаль-ний 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/втом-люваність, біль***, лихоманка, запалення слизових оболонок				
Лабораторні показники	зменшення маси тіла	підвищення рівня амілази, підвищення рівня ліпази, відхилення від норми міжнародного нормалізованого відношення (MHB)			

*Повідомлялося про летальні випадки.

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

*** Найбільш поширеними типами болю ($\geq 10\%$) є біль у животі та спині.

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

-

Опис окремих побічних реакцій

Тяжкі медикаментозні ураження печінки виникали впродовж перших 2 місяців лікування і характеризувалися гепатоцелюлярними ураженнями та підвищенням рівня трансаміназ, що був більше як у 20 разів вищим за верхню межу норми, з наступним зростанням рівня білірубіну. У ході клінічних досліджень вища частота тяжких медикаментозних уражень печінки з летальним наслідком спостерігалась у пацієнтів монголоїдної раси (~ 1,5 %), які отримували терапію лікарським засобом СтіварО, порівняно з пацієнтами інших рас (< 0,1 %).

У ході двох плацебо-контрольованих досліджень фази III загальна частота крововиливів/епізодів кровотеч становила 18,2 % у пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом

Стівар®, та 9,5 % у пацієнтів, які отримували плацебо. Більшість випадків кровотеч, відмічених у пацієнтів, які отримували лікарський засіб Стівар®, були слабкого або помірного ступеня тяжкості (1-й і 2-й ступінь: 15,2 %), до найбільш виражених кровотеч належали носові кровотечі (6,1 %). Летальні випадки серед пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, траплялися нечасто (0,7 %) та були пов'язані з церебральними розладами, розладами респіраторної системи, шлунково-кишкового тракту та сечостатевої системи.

У ході плацебо-контрольованого дослідження фази III інфекції частіше спостерігалися у пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, ніж у пацієнтів, які отримували плацебо (всі ступені: 31,6 % проти 17,2 %). У переважній більшості інфекції у пацієнтів, які приймали лікарський засіб Стівар®, були слабкого або помірного ступеня тяжкості (1-й і 2-й ступені: 23,0 %) і включали інфекції сечовивідних шляхів (5,7 %), назофарингіт (4,0 %), а також грибкові інфекції з ураженням слизових оболонок і шкірних покривів та грибкові інфекції системного характеру (3,3 %), а також пневмонію (2,6 %). Летальні випадки, пов'язані з інфекціями, спостерігалися частіше в групі терапії лікарським засобом Стівар® (1,0 %) порівняно з плацебо-групою (0,3 %) та мали переважно респіраторний характер.

У ході плацебо-контрольованого дослідження фази III загальна частота розвитку долонно-підшовного синдрому була вищою у пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, порівняно з пацієнтами плацебо-групи (всі ступені: 51,4 % проти 6,5 % при КРР, 66,7 % проти 15,2 % при ГІСП та 51,6 % проти 7,3 % при ГЦК). Більшість випадків долонно-підшовного синдрому у пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, відмічалися протягом першого курсу лікування і були слабкого або помірного ступеня тяжкості (1-й і 2-й ступінь: 34,3% при КРР і 44,7 % при ГІСП та 39,3% при ГЦК). Долонно-підшовний синдром 3-го ступеня тяжкості зустрічався з частотою 17,1% (КРР), 22,0 % (ГІСП) та 12,3% (ГЦК). Загальна частота розвитку долонно-підшовного синдрому (78,4 % при КРР, 88,2 % при ГІСП та 61,7% при ГЦК) на тлі застосування лікарського засобу Стівар® була вищою у пацієнтів монголоїдної раси, ніж у пацієнтів інших рас. Частота виникнення долонно-підшовного синдрому 3-го ступеня тяжкості серед пацієнтів монголоїдної раси становила 20,5% при КРР, 23,5 % при ГІСП та 13,5% при ГЦК (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

У ході плацебо-контрольованого дослідження фази III загальна частота артеріальної гіпертензії була вищою у пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, порівняно з пацієнтами які отримували плацебо (29,6 % проти 7,5 % при КРР, 60,6 % проти 25,8 % при ГІСП та 31,0 % проти 6,2 % при ГЦК). Більшість випадків артеріальної гіпертензії у пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, відмічалися протягом першого курсу терапії і були слабкого або помірного ступеня тяжкості (1-й і 2-й ступінь: 20,9 % при КРР, 31,8 % при ГІСП та 15,8% при ГЦК). Артеріальна гіпертензія 3-го ступеня тяжкості зустрічалась з частотою 8,7 % при КРР, 28,0 % при ГІСП та 15,2 % при ГЦК. 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 загальна частота протейнурії, спричиненої лікуванням, склала 9,1 % серед пацієнтів, які отримували лікарський засіб Стівар®, і 1,9 % у пацієнтів з плацебо-групи. З-поміж усіх відмічених випадків протейнурії у 35,6 % пацієнтів групи терапії лікарським засобом Стівар® і 54,5 % пацієнтів у плацебо-групі показники не відновилися до нормальних значень.

За даними всіх клінічних досліджень, розлади з боку серця (будь-якого ступеня тяжкості) на тлі застосування лікарського засобу Стівар® зустрічались частіше (13,7 % проти 6,5 %) у пацієнтів віком від 75 років (N = 410), ніж у хворих до 75 років (N = 4108).

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 7 та 7а (див. також розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 7. Відхилення від норми лабораторних показників, що спостерігалися на тлі лікування в ході плацебо-контрольованого дослідження фази III у пацієнтів з метастатичним KPP (CORRECT), ГІСП (GRID) та ГЦК (RESORCE)

Лабораторний показник (у % від досліджених проб)	мKPP (CORRECT)				ГІСП (GRID)				ГЦК (RESORCE)			
	Стівар® ПТ (N = 500)	Плацебо ПТ (N = 253)	Стівар® ПТ (N = 500)	Плацебо ПТ (N = 253)	Стівар® ПТ (N = 132)	Плацебо ПТ (N = 66)	Стівар® ПТ (N = 132)	Плацебо ПТ (N = 66)	Стівар® ПТ (N = 374)	Плацебо ПТ (N = 193)	Стівар® ПТ (N = 374)	Плацебо ПТ (N = 193)
	Ступінь ^a				Ступінь ^b				Ступінь ^b			
	Всі ступені, %		Ступінь 3/4, %		Всі ступені, %		Ступінь 3/4, %		Всі ступені, %		Ступінь 3/4, %	
<i>З боку кровоносної та лімфатичної систем</i>												
Зниження рівня гемоглобіну	78,5	66,3	5,3	2,8	75,0	72,7	3,0	1,5	72,5	71,3	6,0	4,8
Зниження кількості тромбоцитів	40,5	16,8	2,8	0,4	12,9	1,5	0,8	1,5	63,1	50,0	5,4	0
Зниження кількості нейтрофілів	2,8	0	0,6	0	15,9	12,1	3,1	3,0	13,6	14,9	3,0	1,0
Зниження кількості лімфоцитів	54,1	34,8	9,3	4,0	29,9	24,2	7,6	3,0	67,8	58,5	17,4	11,7
<i>Порушення обміну речовин та розлади харчування</i>												
Зниження рівня кальцію	59,3	18,3	1,2	1,2	16,7	4,5	1,5	0	23,4	10,1	0,3	0
Зниження рівня калію	25,7	8,3	4,3	0,4	20,5	3,0	3,0	0	30,7	9,0	4,3	2,1
Зниження рівня фосфатів	57,4	11,1	31,1	3,6	54,5	3,1	21,2	1,5	70,4	31,4	33,9	6,9
<i>З боку печінки та жовчовивідних шляхів</i>												
Підвищення рівня білірубіну	44,6	17,1	12,2	8,4	33,3	12,1	3,8	1,5	78,2	54,5	15,9	15,7
Підвищення рівня АСТ	65,0	45,6	5,9	5,2	58,3	47,0	3,8	3,0	92,7	84,3	17,8	19,9
Підвищення рівня АЛТ	45,2	29,8	5,5	3,2	39,4	39,4	4,6	1,5	70,4	58,6	6,2	4,7
<i>З боку нирок та сечовивідної системи</i>												
Протеїнурія	83,6	61,0	1,8	0,8	59,2	52,5	3,1	3,4	51,0	36,5	16,7	3,1
<i>Обстеження</i>												
Підвищення МНВ**	23,7	16,6	4,2	1,6	9,3	12,5	1,6	4,7	44,4	35,4	0,7	2,1
Підвищення ліпази	46,0	18,7	11,4	4,4	14,4	4,6	0,8	0	40,5	27,0	14,2	8,7
Підвищення амілази	25,5	16,7	2,6	2,4	-	-	-	-	23,0	19,0	2,8	2,7

^a Загальні термінологічні критерії побічних реакцій (CTCAE), Версія 3.0.

^b Загальні термінологічні критерії побічних реакцій (CTCAE), Версія 4.0.

*Міжнародне нормалізоване відношення.

ПТ – Підтримувальна терапія.

У пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, у дослідженні III KPP

(CORRECT) переважно з пацієнтами європеїдної раси ($\approx 80\%$) спостерігалася вища частота підвищення рівнів печінкових ферментів порівняно з пацієнтами монголоїдної раси ($> 90\%$) у фазі III дослідження KPP (CONCUR)

Таблиця 7а. Відхилення від норми лабораторних показників, що спостерігалися на тлі лікування в ході плацебо-контрольованого дослідження фази III у пацієнтів монголоїдної раси з метастатичним KPP (CORRECT)

Лабораторний показник (у % від досліджених проб)	Стівар® 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 (CTCAE), версія 4.0.

У ході плацебо-контрольованого дослідження фази III визначення рівня тиреотропного гормону (ТТГ) показало перевищення верхньої межі норми вказаного показника у 34,6 % пацієнтів, які приймали лікарський засіб Стівар®, та 17,2 % пацієнтів, які отримували плацебо. У 6,5 % пацієнтів, які приймали лікарський засіб Стівар®, та у 1,3 % пацієнтів плацебо-групи показник ТТГ перевищував верхню межу норми більш як у 4 рази. Концентрації вільного трийодотироніну (T_3 вільний) менше нижньої межі норми відмічалися у 29,2 % пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, та у 20,4 % пацієнтів з плацебо-групи. У 8,1 % пацієнтів з групи, які приймали лікарський засіб Стівар®, і у 5,6 % пацієнтів з плацебо-групи концентрації вільного тироксину (T_4 вільний) були менше нижньої межі норми. Загалом майже у 4,6 % пацієнтів, які отримували терапію лікарським засобом Стівар®, 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 моніторинг співвідношення користь/ризик застосування лікарського засобу. 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.

Упаковка.

По 28 таблеток у флаконі, по 3 флакони у картонній упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байер АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Кайзер-Вільгельм-Алее, 51368, Леверкузен, Німеччина.