

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Сорафениб**Регистрационный номер:****Торговое наименование:** Сорафениб**Международное непатентованное или группировочное наименование:** сорафениб**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой**Состав**Действующее вещество:

Сорафениб геми-тозилат моногидрат 245 мг, в пересчете на сорафениб 200 мг

Вспомогательные вещества:Ядро: целлюлоза микрокристаллическая – 22,20 мг; кроскармеллоза натрия – 53,40 мг; гипромеллоза Е15 – 14,80 мг; натрия лаурилсульфат – 2,20 мг; магния стеарат – 2,40 мгПленочная оболочка: гипромеллоза Е15 – 6,00 мг; макрогол 4000 – 2,0 мг; титана диоксид – 1,73 мг; краситель железа оксид желтый – 0,27 мг.**Описание**

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро желтого цвета.

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.**Код АТХ:** L01EX02.**Фармакологическое действие****Фармакодинамика**Сорафениб является мультикиназным ингибитором. Уменьшает пролиферацию опухолевых клеток *in vitro*.Показано, что сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR- β). Полагают, что некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных системах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза. Сорафениб подавляет рост опухоли при печеночно-клеточном, почечно-клеточном раке, дифференцированном раке щитовидной железы у человека.**Фармакокинетика**

После приема таблеток сорафениба его средняя относительная биодоступность составляет 38-49 %. Период полувыведения сорафениба составляет приблизительно 25-48 часов. Прием повторных доз сорафениба в течение 7 дней приводил к 2,5-7-кратному увеличению накопления по сравнению с приемом однократной дозы.

Равновесные концентрации сорафениба в плазме достигаются в течение 7 дней, отношение максимальной/минимальной концентрации составляет менее 2. Фармакокинетику сорафениба в равновесном состоянии в дозе 400 мг 2 раза в сутки при приеме внутрь изучали у больных раком щитовидной железы, печеночно-клеточным раком и почечно-клеточным раком. Наиболее высокую экспозицию отмечали у больных раком щитовидной железы, хотя вариабельность экспозиции была высокой для всех видов опухолей. Клиническая значимость большей площади под кривой «концентрация - время» (AUC) у больных раком щитовидной железы не установлена.

Всасывание и распределение

Максимальные концентрации (C_{max}) сорафениба в плазме достигаются приблизительно через 3 часа после приема внутрь. При приеме вместе с пищей с умеренным содержанием жира биодоступность сорафениба приблизительно соответствует биодоступности при приеме натощак. При приеме с пищей с высоким содержанием жира биодоступность снижается приблизительно на 29 % в сравнении с приемом препарата натощак.

При назначении пероральных доз, превышающих 400 мг 2 раза в сутки, средние C_{max} и площадь под кривой «концентрация - время» (AUC) увеличиваются непропорционально. Связь с белками - 99,5 %.

Метаболизм и выведение

Метаболизм сорафениба осуществляется, главным образом, в печени путем окисления, опосредованного изоферментом CYP3A4, а также путем глюкуронирования, опосредованного UGT1A9. Конъюгаты сорафениба могут расщепляться в желудочно-кишечном тракте благодаря активности бактериальной глюкуронидазы, что позволяет реабсорбироваться неконъюгированному лекарственному средству. Одновременное применение неомицина воздействует на этот процесс, уменьшая среднюю биодоступность сорафениба до 54 %. При достижении равновесного состояния на сорафениб приходится приблизительно 70-85 %. Идентифицировано 8 метаболитов сорафениба, 5 из них обнаружены в плазме. Основной циркулирующий в плазме метаболит сорафениба - пиридин N-оксид обладает *in vitro* активностью, сходной с активностью сорафениба, и составляет приблизительно 9-16 %.

После приема внутрь дозы 100 мг сорафениба в форме раствора в течение 14 дней выводится 96 % от назначенной дозы, 77 % выводится через кишечник, 19 % - почками в форме глюкуронидов. Неизмененный сорафениб, в количестве 51 % от назначенной дозы, определяется в кале.

Фармакокинетика в особых популяциях

Анализ демографических данных свидетельствует о том, что коррекции дозы препарата в зависимости от возраста или пола не требуется.

Дети

Данные по фармакокинетике препарата у детей отсутствуют.

Почечная недостаточность

Фармакокинетику сорафениба изучали после приема однократной дозы 400 мг у больных с нормальной почечной функцией и больных, не нуждающихся в диализе, с легким (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин), среднетяжелым (КК от 30 до <50 мл/мин) и тяжелым (КК <30 мл/мин) снижением почечной функции. Влияние снижения почечной функции на фармакокинетику сорафениба не обнаружено. Для больных с легкой, среднетяжелой или тяжелой степенью почечной недостаточности, не нуждающихся в гемодиализе, необходимость в снижении дозировки отсутствует.

Печеночная недостаточность

Сорафениб выводится, главным образом, печенью. У больных печеночно-клеточным раком с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелой (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности, фармакокинетические параметры сорафениба были такими же, как у больных с нормальной печеночной функцией. Фармакокинетика сорафениба у пациентов без печеночно-клеточного рака с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелой (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности была сходной с фармакокинетикой сорафениба у здоровых людей. У больных с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика сорафениба не изучена.

Показания к применению

- Метастатический почечно-клеточный рак.
- Печеночно-клеточный рак.
- Местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к сорафенибу или любому другому компоненту препарата.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях:

- кожные заболевания;
- артериальная гипертензия;
- повышенная кровоточивость или кровотечения в анамнезе;
- нестабильная стенокардия;
- перенесенный инфаркт миокарда;

- комплексная терапия с иринотеканом и доцетакселом.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Женщинам следует избегать наступления беременности в период лечения сорафенибом. Женщин с сохраненной репродуктивной способностью необходимо проинформировать о потенциальной опасности препарата Сорафениб для плода, которая включает тератогенность, проблемы с выживанием плода и эмбриотоксичность. Во время и как минимум в течение 2 недель после терапии сорафенибом необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Исследования препарата Сорафениб у беременных женщин не проводились. В исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность сорафениба, включающая способность данного вещества вызывать пороки развития. В экспериментах на крысах показано, что сорафениб и его метаболиты проникают через плаценту. Предполагается, что сорафениб подавляет ангиогенез у плода.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли сорафениб с женским молоком. У животных отмечается выделение с молоком сорафениба и/или его метаболитов. Поскольку многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и влияние сорафениба на детей раннего возраста не изучено, женщинам следует отказаться от грудного вскармливания в период лечения препаратом Сорафениб.

Фертильность

Результаты исследований, проводившихся на животных, в дальнейшем показали, что сорафениб может вызывать нарушения репродуктивной функции у самцов и самок.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза препарата Сорафениб составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки) либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия. Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может потребовать временного прекращения и/или уменьшения дозы препарата Сорафениб.

Снижение дозы у больных метастатическим почечно-клеточным раком и печеночно-клеточным раком

При необходимости доза препарата Сорафениб может быть снижена до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.

Таблица 1.

Рекомендации по снижению дозы препарата Сорафениб при развитии кожной токсичности:

<i>Степень кожной токсичности</i>	<i>Эпизоды кожной токсичности</i>	<i>Рекомендации по модификации доз препарата Сорафениб</i>
1-я степень: онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в ладонях или подошвах ног, которые не препятствуют нормальной активности пациента	Любой по счету	Лечение препаратом Сорафениб продолжают на фоне местной симптоматической терапии
2-я степень: эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью, и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента	1-й эпизод	Лечение препаратом Сорафениб продолжают на фоне местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней – см. ниже.
	Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й или 3-й эпизод.	Приостановить терапию препаратом Сорафениб до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.
	4-й эпизод	Терапию препаратом Сорафениб следует прекратить.
3-я степень: влажная десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в ладонях или	1-й или 2-й эпизоды	Приостановить терапию препаратом Сорафениб до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 –й степени токсичности.

подошвах ног, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя.		При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.
	3-й эпизод	Терапию препаратом Сорафениб следует прекратить.

Снижение дозы у больных дифференцированным раком щитовидной железы

При необходимости снижения дозы препарата Сорафениб до 600 мг в сутки препарат принимают 2 раза в день (2 таблетки и 1 таблетка с интервалом 12 часов).

При необходимости доза препарата Сорафениб может быть дополнительно снижена до 400 мг в сутки (1 таблетка 2 раза в день) или до 200 мг 1 раз в день. После уменьшения выраженности нежелательных реакций, за исключением гематологических, доза препарата Сорафениб может быть увеличена.

Таблица 2.

Рекомендуемые дозы препарата Сорафениб для больных с дифференцированным раком щитовидной железы, требующих снижения дозы:

<i>Снижение дозы</i>	<i>Суточная доза препарата Сорафениб</i>	
Первое снижение дозы	600 мг	2 таблетки и 1 таблетка с интервалом приема 12 часов (на первый прием может приходиться любая из этих доз)
Второе снижение дозы	400 мг	По 1 таблетке 2 раза в день
Третье снижение дозы	200 мг	По 1 таблетке 1 раз в день

Таблица 3.

Рекомендации по снижению дозы препарата Сорафениб при развитии кожной токсичности:

<i>Степень кожной</i>	<i>Эпизоды</i>	<i>Рекомендации по</i>
-----------------------	----------------	------------------------

<i>токсичности</i>		<i>Сорафениб*</i>
1-я степень: онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в ладонях или подошвах ног, которые не препятствуют нормальной активности пациента	Любой по счету	Лечение препаратом Сорафениб продолжают с применением местной симптоматической терапии
2-я степень: эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью, и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента	1-й эпизод	Лечение продолжают с использованием сниженной дозы препарата Сорафениб 600 мг в сутки (400 мг и 200 мг с интервалом 12 часов) и с применением местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней – см. ниже
	Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Сорафениб до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб (см. таблица 2).
	3-й эпизод	Приостановить терапию препаратом до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени. При возобновлении терапии

		Сорафениб (см. таблица 2). снизить дозу препарата
	4-й эпизод	Терапию препаратом Сорафениб следует полностью прекратить.
<p>3-я степень: влажная десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в ладонях или подошвах ног, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя.</p>	1-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Сорафениб до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб (первое снижение дозы см. таблица 2).
	2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб (второе снижение дозы см. таблица 2).
	3-й эпизод	Терапию препаратом Сорафениб следует полностью прекратить.

* Если в течение 28 дней терапии препаратом Сорафениб в сниженной дозе кожная токсичность не превысит 1-ю степень, возможно увеличение дозы препарата Сорафениб на один дозовый уровень по сравнению с уменьшенной дозой.

Отдельные группы больных

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Сорафениб у детей не установлена. Коррекция дозы в зависимости от возраста больного (старше 65 лет), пола или массы тела не

требуется.

Снижение функции печени

Больным со снижением функции печени классов А и В по классификации Чайлд-Пью коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Сорафениб больных со снижением функции печени класса С по классификации Чайлд-Пью не изучено.

Снижение функции почек

Больным с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью почечной недостаточности (без гемодиализа) не требуется снижения дозы препарата Сорафениб. Использование препарата Сорафениб в лечении больных, находящихся на гемодиализе, не изучено. У пациентов с риском возникновения нарушения функции почек необходимо мониторировать водно-электролитный баланс.

Побочное действие

Наиболее серьезными нежелательными реакциями при приеме препарата Сорафениб были инфаркт миокарда/ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечная перфорация, лекарственный гепатит, кровотечение и гипертония/гипертонический криз.

Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, усталость, алоpecia, инфекция, кожная реакция стоп и рук (соответствует синдрому ладонно-подошвенной эритродизестезии в словаре MedDRA) и сыпь. Нежелательные реакции, отмеченные при применении сорафениба в ходе клинических исследований или на основе данных пострегистрационного применения, представлены в таблице ниже в зависимости от системно-органного класса (в словаре MedDRA) и распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ но $< 1/1\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно) и перечислены в таблице 4.

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

Таблица 4

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	инфекция	фолликулит			
Нарушения со стороны крови и лимфатическ	лимфопени я	лейкопения нейтропения анемия тромбоцитопен			

ой системы		ия			
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции повышенной чувствительности (включая кожные реакции и крапивницу) анафилактические реакции	ангионевротический отек	
Эндокринные нарушения		гипотиреоз	гипертиреоз		
Нарушения со стороны метаболизма и питания	анорексия гипофосфатемия	гипокальциемия гипокалиемия гипонатриемия гипогликемия	дегидратация		
Психические нарушения		депрессия			
Нарушения со стороны нервной системы		периферическая сенсорная нейропатия дисгевзия	синдром задней обратимой энцефалопатии*		энцефалопатия***
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		звон в ушах			
Нарушения со стороны сердца		хроническая сердечная недостаточность* ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда*		удлинение интервала QT	

Нарушения со стороны сосудов	кровотечений (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта*, дыхательных путей* и кровоизлияние в головной мозг*) повышение артериального давления	приливы	гипертонический криз*		аневризмы и расслоения артерий
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		ринорея дисфония	явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких* (включая пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром и т.д.)		
Желудочно-кишечные нарушения	диарея тошнота рвота запор	стоматит (включая сухость слизистой оболочки	гастрит панкреатит прободение желудочно-кишечного		

		полости рта и глоссодинию) диспепсия дисфагия гастроэзофагеальный рефлюкс	тракта*		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			повышение концентрации билирубина (включая желтуху) холецистит холангит	лекарственный гепатит*	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сухость кожи кожная сыпь алопеция ладонно-подошвенная кожная реакция** эритема кожный зуд	кератоакантома / плоскоклеточный рак кожи эксфолиативный дерматит акне шелушение кожи гиперкератоз	экзема, мультиформная эритема	возвратный лучевой дерматит синдром Стивенса-Джонсона лейкоцитокластический васкулит токсический эпидермальный некролиз*	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия	миалгия мышечные спазмы		рабдомиолиз	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		почечная недостаточность протеинурия		нефротический синдром	
Нарушения		эректильная	гинекوماстия		

со стороны репродуктивной системы и молочных желез		дисфункция			
Общие нарушения и реакции в месте введения	повышенная утомляемость болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль) повышение температуры тела	астения гриппоподобный синдром воспаление слизистых оболочек			
Лабораторные и инструментальные данные	снижение массы тела увеличение активности липазы и амилазы	транзиторное повышение активности трансаминаз	транзиторное повышение активности щелочной фосфатазы отклонение от нормального значения		

			международно		
			го		
			нормализован		
			ного		
			отношения		
			(МНО) и		
			протромбина		

* нежелательные реакции могут иметь угрожающие жизни последствия или летальный исход. Такие явления происходили либо нечасто, либо реже чем нечасто.

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

*** о случаях сообщалось из данных пострегистрационного применения

В клинических исследованиях у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы заметно чаще наблюдались ладонно-подошвенная эритродизестезия, диарея, алопеция, снижение массы тела, повышение температуры тела, гипокальциемия, кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, чем у пациентов с почечно-клеточным раком и печеночно-клеточным раком.

Передозировка

Симптомы: изученная клинически максимальная доза сорафениба составляет 800 мг два раза в день. Нежелательные явления, наблюдаемые при такой дозе, представляли собой, прежде всего, диарею и кожные реакции.

Лечение: симптоматическое. Антидот сорафениба не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными средствами и другие формы взаимодействия

Индукторы CYP3A4

Препараты, индуцирующие активность CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, дексаметазон и препараты, содержащие экстракт травы зверобоя) могут увеличивать метаболизм сорафениба и, таким образом, снижать его концентрацию в организме.

Продолжительный одновременный прием сорафениба совместно с рифампицином приводил к уменьшению AUC (площадь под кривой «концентрация-время») сорафениба в среднем на 37 %.

Ингибиторы CYP3A4

Клинические фармакокинетические взаимодействия сорафениба с ингибиторами цитохрома CYP3A4 маловероятны.

Субстраты CYP2C9

Одновременный прием сорафениба и варфарина не привел к изменению средних значений протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО) по сравнению с плацебо. Однако рекомендуется регулярное определение МНО всем больным,

получающим сочетанную терапию варфарином и сорафенибом.

Субстраты специфических изоферментов из группы цитохрома P450

Одновременное назначение мидазолама, декстрометорфана и омепразола, являющихся субстратами цитохромов CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19 соответственно, и 4-недельного курса сорафениба не приводило к изменению уровня экспозиции перечисленных препаратов. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что сорафениб ни ингибирует, ни индуцирует изоферменты из группы цитохрома P450. В результате одновременного применения сорафениба и паклитаксела имело место увеличение, а не снижение экспозиции 6-ОН-паклитаксела, активного метаболита паклитаксела, который образуется с помощью CYP2C8. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб *in vivo* может не являться ингибитором CYP2C8. Одновременное применение сорафениба и циклофосфида приводило к незначительному снижению экспозиции циклофосфида, однако при этом не наблюдалось снижения системной экспозиции 4-ОН-циклофосфида, являющегося активным метаболитом циклофосфида, который образуется в основном с помощью CYP2B6. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб *in vivo* может не являться ингибитором CYP2B6.

Комбинация с другими противоопухолевыми препаратами

Сорафениб не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику гемцитабина, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и циклофосфида.

Паклитаксел/карбоплатин

Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м²) и карбоплатина (AUC = 6) совместно с сорафенибом (≤400 мг 2 раза в день), с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба до и после назначения паклитаксела и карбоплатина, не оказывало никакого существенного влияния на фармакокинетику паклитаксела. Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м² 1 раз в 3 недели) и карбоплатина (AUC = 6) с сорафенибом (по 400 мг 2 раза в день без перерыва в применении сорафениба) приводило к увеличению экспозиции сорафениба на 47 %, паклитаксела - на 29 % и 6-ОН производного паклитаксела - на 50 %. Фармакокинетика карбоплатина оставалась неизменной.

Эти данные показывают, что нет необходимости корректировать дозировку при применении паклитаксела и карбоплатина вместе с сорафенибом с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба. Остается неизвестным клиническое значение увеличения экспозиции сорафениба и паклитаксела при одновременном применении с сорафенибом без перерыва в его применении.

Капецитабин

Одновременное применение капецитабина (по 750-1050 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 14-й день через каждый 21-й день) и сорафениба (по 200 или 400 мг 2 раза в день без перерывов в приеме) не приводило к существенным изменениям в экспозиции сорафениба, однако экспозиция капецитабина увеличивалась на 15-50 %, а экспозиция фторурацила (метаболит капецитабина)

возрастала на 0-52%. Остается неизвестным клиническое значение этого небольшого или умеренного увеличения в экспозиции капецитабина и фторурацила при одновременном приеме сорафениба.

Доксорубицин/иринотекан

Одновременное назначение сорафениба и доксорубина приводит к увеличению AUC доксорубина на 21%. При одновременном назначении сорафениба и иринотекана, активный метаболит которого SN-38 в дальнейшем метаболизируется с участием UGT1A1, отмечалось увеличение AUC SN-38 на 67-120% и увеличение AUC иринотекана на 26-42%. Остается неизвестным клиническое значение данных наблюдений.

Доцетаксел

Одновременное применение доцетаксела (по 75 или 100 мг/м² однократно через каждый 21-й день) и сорафениба (200 или 400 мг 2 раза в день со 2-го по 19-й день в течение 21-дневного цикла) с 3-дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением AUC и C_{max} доцетаксела соответственно на 36-80% и 16-32%. При одновременном назначении сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность.

Неомицин

Одновременное применение неомицина, несистемного антибактериального препарата для эрадикации желудочно-кишечной флоры, приводит к воздействию на энтерогепатическую циркуляцию сорафениба с последующим снижением экспозиции сорафениба. У здоровых добровольцев, получавших неомицин в течение 5 дней, средняя биодоступность сорафениба снижалась до 54%. Клиническая значимость этих данных не известна. Влияние других антибиотиков на фармакокинетику сорафениба не изучалось, предполагается, что это влияние будет определяться способностью антибиотиков снижать активность глюкуронидазы.

Комбинация с ингибиторами протонного насоса

Омепразол

Одновременное применение омепразола не оказывает влияния на фармакокинетику сорафениба. Корректировка дозы сорафениба не требуется.

Особые указания

Кожные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме препарата Сорафениб были кожные реакции в области конечностей (ладонно-подошвенная эритродизэстезия) и сыпь. В большинстве случаев они были 1-й и 2-й степени тяжести и проявлялись, главным образом, в течение первых шести недель лечения препаратом Сорафениб. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости временно прекращают лечение и/или изменяют дозы препарата Сорафениб или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию препаратом Сорафениб

отменяют.

Артериальная гипертензия

У больных, получавших лечение препаратом Сорафениб, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения препаратом Сорафениб следует регулярно контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или при появлении гипертонических кризов, несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Сорафениб.

Кровотечение

Препарат Сорафениб может привести к увеличению риска кровотечений. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Сорафениб. Учитывая потенциальный риск кровотечения, у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы перед назначением препарата Сорафениб следует провести местное лечение опухолевых инфильтратов трахеи, бронхов и пищевода.

При совместном назначении варфарина и препарата Сорафениб у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышение Международного Нормализованного Отношения (МНО). При совместном назначении варфарина и препарата Сорафениб необходимо регулярное определение протромбинового времени, МНО, клинических признаков кровоточивости.

Осложнения при заживлении ран

В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии препаратом Сорафениб с позиций предосторожности. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема препарата Сорафениб после хирургических вмешательств, очень немногочисленны. Поэтому решение о возобновлении терапии препаратом Сорафениб после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны.

Ишемическая болезнь сердца и/или инфаркт

При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует временно или постоянно прекратить терапию препаратом Сорафениб.

Удлинение интервала QT

Установлено, что применение препарата Сорафениб приводит к удлинению интервала QT/QTc, что может повысить риск развития желудочковых аритмий. Следует применять препарат

Сорафениб с осторожностью у следующих пациентов с текущим удлинением интервала QTc или с риском развития такого состояния: с врожденным синдромом удлинённого интервала QT; получающих терапию антрациклинами в высокой общей дозе; принимающих определенные антиаритмические средства или другие лекарственные препараты, ведущие к удлинению интервала QT; а также у пациентов с электролитными нарушениями, включая гипокалиемию, гипокальциемию или гипомагниемию. При применении препарата Сорафениб у таких пациентов следует проводить периодический электрокардиографический контроль и измерять концентрацию электролитов (магний, калий, кальций).

Прободение желудочно-кишечного тракта

Прободение желудочно-кишечного тракта встречается нечасто и описано менее чем у 1 % больных, получавших препарат Сорафениб. В некоторых случаях эти события не были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения желудочно-кишечного тракта лечение препаратом Сорафениб следует отменить.

Нарушение функции печени

Нет никаких данных о лечении препаратом Сорафениб больных с тяжелым нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью). Поскольку сорафениб выводится, главным образом, печенью, у больных с тяжелым нарушением функции печени, возможно усиление действия препарата.

Лекарственные взаимодействия

С осторожностью назначают сорафениб вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием UGT1A1 (например, иринотекан).

Одновременное применение доцетаксела (75 или 100 мг/м²) и препарата Сорафениб (200 или 400 мг 2 раза в день) с 3-дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением AUC доцетаксела на 36–80%. При одновременном назначении препарата Сорафениб и доцетаксела следует соблюдать осторожность.

Одновременное применение неомицина может привести к снижению биодоступности сорафениба.

Лабораторные показатели

При применении препарата Сорафениб у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы рекомендуется контролировать концентрацию кальция в крови. В клинических исследованиях у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, особенно имеющих гипопаратиреоз в анамнезе, отмечались более частые и тяжелые проявления гипокальциемии, чем у пациентов с почечно-клеточным и печеночно-клеточным раком.

У части больных дифференцированным раком щитовидной железы, получавших лечение препаратом Сорафениб в клинических исследованиях, концентрация тиреотропного гормона превысила 0,5 мЕд/л. При применении препарата Сорафениб у таких пациентов следует контролировать концентрацию тиреотропного гормона.

Во время терапии препаратом Сорафениб необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты).

Данные клинических исследований

В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при сравнении безопасности и эффективности применения в качестве первой линии двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины (карбоплатин/паклитаксел и отдельно гемцитабин/цисплатин) в комбинации с сорафенибом или без него у пациентов с поздней стадией немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) не удалось получить данные по улучшению общей выживаемости. Данные по безопасности, в целом, соответствовали ранее описанным результатам. Однако, в обоих исследованиях в группе пациентов с плоскоклеточным раком легкого, получавших двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины в комбинации с сорафенибом, была отмечена более высокая смертность по сравнению с группой пациентов, получавших только двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины (паклитаксел/карбоплатин: отношение рисков 1,81, 95%; доверительный интервал 1,19–2,74; гемцитабин/цисплатин: отношение рисков 1,22, 95 %; доверительный интервал 0,82–1,80). Определяющей причины этого явления выявлено не было.

Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами

Исследования о влиянии препарата на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились. Нет никаких доказательств того, что сорафениб влияет на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

Форма выпуска

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 200 мг

Первичная упаковка лекарственного препарата.

По 7 или 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 30, 56, 60, 112, 120, 240 таблеток, покрытых пленочной оболочкой, в банку полимерную с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство заполняют ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной, или писчей или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата.

По 4 или 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона для потребительской тары.

Пачки помещают в групповую упаковку.

Срок годности

3 года. Не использовать по истечении срока годности.

Условия хранения

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Юридическое лицо, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

АО «Фармасинтез-Норд», Россия.

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, пом. 1-Н

Производители

АО «Фармасинтез-Норд», Россия.

Юридический адрес: 194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д.74, пом. 1-Н

Адрес производственной площадки: г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «Фармасинтез-Норд», Россия, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Тел: 8-800-100-1550,

www.pharmasyntez.com