

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ЛП - 004908 - 030718

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

СОРАФЕНИБ

СОГЛАСОВАНО

Регистрационный номер:

Торговое наименование: Сорафениб

Международное непатентованное 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 мг

Пленочная 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: Противоопухолевое средство – ингибитор протеинкиназы.

Код АТХ: L01XE05

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 Софенекс 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 Софенекс 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 Софенекс.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза препарата Софенекс 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 Софенекс.

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

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

Таблица 1.

Рекомендации по снижению дозы препарата Софенекс при развитии кожной токсичности:

<i>Степень кожной токсичности</i>	<i>Эпизоды кожной токсичности</i>	<i>Рекомендации по модификации доз препарата Софенекс</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 Софенекс 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 Софенекс продолжают на фоне местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней-см.ниже, 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 Софенекс до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до токсичности 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Софенекс до 400 мг 1 раз в сутки или 400 мг через день
	4-й эпизод	Терапию препаратом Софенекс следует прекратить.
3-я степень: влажная	1-й или 2-й	Приостановить терапию препаратом

десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в ладонях или подошвах ног, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя.	эпизоды	Софенекс до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 –й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Софенекс до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.
	3-й эпизод	Терапию препаратом Софенекс следует прекратить.

Снижение дозы у больных дифференцированным раком щитовидной железы

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

При необходимости доза препарата Софенекс 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 Софенекс может быть увеличена.

Таблица 2.

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

<i>Снижение дозы</i>	<i>Суточная доза препарата Софенекс</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 Софенекс при развитии кожной токсичности:

<i>Степень кожной токсичности</i>	<i>Эпизоды</i>	<i>Рекомендации по модификации доз препарата</i>
-----------------------------------	----------------	--------------------------------------------------

		<i>Софенекс*</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 Софенекс 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 Софенекс 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 Софенекс до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Софенекс (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 снизить дозу препарата Софенекс (см. таблица 2).
	4-й эпизод	Терапию препаратом Софенекс следует полностью прекратить.

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.	1-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Софенекс до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 -й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Софенекс (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 Софенекс (второе снижение дозы см. таблица 2).
	3-й эпизод	Терапию препаратом Софенекс следует полностью прекратить.

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

Отдельные группы больных

Дети

Безопасность и эффективность применения препарата Софенекс 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 Софенекс 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 Софенекс. Использование препарата Софенекс в лечении больных, находящихся на гемодиализе, не изучено. У

пациентов с риском возникновения нарушения функции почек необходимо мониторировать водно-электролитный баланс.

Побочное действие

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении препарата Софенекс в ходе клинических исследований или на основе данных постмаркетингового применения, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$).

Для нежелательных эффектов, выявленных в процессе постмаркетинговых наблюдений и для которых не удастся надежно оценить частоту или установить причинную связь с приемом препарата, указано «частота неизвестна».

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

Со стороны системы кроветворения: очень часто - лимфопения; часто - лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта*, дыхательных путей* и кровоизлияние в головной мозг*), повышение артериального давления; часто - хроническая сердечная недостаточность*, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда*, приливы; нечасто - гипертонический криз*; редко - удлинение интервала QT.

Со стороны дыхательной системы: часто - ринорея, дисфония; нечасто - явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких* (включая пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, пульмонит, воспаление легких).

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто - сухость кожи, кожная сыпь, алоpecia, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд; часто - кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит; нечасто - экзема, мультиформная эритема; частота неизвестна - возвратный лучевой дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, лейкоцитокластический васкулит, токсический эпидермальный некролиз*.

Со стороны системы пищеварения: очень часто - диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия; часто - стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глоссодию), диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто - гастрит, панкреатит, прободение желудочно-кишечного тракта*, повышение концентрации билирубина (включая желтуху), холецистит, холангит; редко - лекарственный гепатит*.

Со стороны нервной системы: часто - периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия; нечасто - синдром задней обратимой энцефалопатии*.

Психические нарушения: часто - депрессия.

Со стороны органа слуха: часто - звон в ушах.

Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - артралгия; часто - миалгия, мышечные спазмы; частота неизвестна - рабдомиолиз, некроз челюсти.

Со стороны урогенитальной системы: часто - почечная недостаточность, протеинурия; редко - нефротический синдром.

Со стороны репродуктивной функции: часто - эректильная дисфункция; нечасто - гинекомастия.

Со стороны эндокринной системы: часто - гипотиреоз; нечасто - гипертиреоз.

Со стороны иммунной системы: нечасто - анафилактические реакции, реакции повышенной чувствительности (включая кожные реакции и крапивницу); частота неизвестна - ангионевротический отек.

Нарушения лабораторных показателей: очень часто - гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы; часто - транзиторное повышение активности трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия; нечасто - дегидратация, транзиторное повышение активности щелочной фосфатазы, отклонение от нормального значения международного нормализованного отношения (МНО) и протромбина.

Прочие: очень часто - 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), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела; часто - астения, гриппоподобный синдром, воспаление слизистых оболочек.

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

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: возможно усиление побочных явлений, особенно диареи и кожных реакций.

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 циклофосамида приводило к незначительному снижению экспозиции циклофосамида, однако при этом не наблюдалось снижения системной экспозиции 4-ОН-циклофосамида, являющегося активным метаболитом циклофосамида, 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 циклофосфамида.

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 доксорубицина приводит к увеличению AUC доксорубицина 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.

Лечение препаратом Софенекс следует проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Во время терапии препаратом Софенекс необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты). Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме препарата Софенекс 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 Софенекс. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости временно прекращают лечение и/или изменяют дозы препарата Софенекс или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию препаратом Софенекс отменяют. У больных, получавших лечение препаратом Софенекс, 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 Софенекс 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 Софенекс. Препарат Софенекс может привести к увеличению риска кровотечений. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Софенекс.

Учитывая потенциальный риск кровотечения, у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы перед назначением препарата Софенекс следует провести местное лечение опухолевых инфильтратов трахеи, бронхов и пищевода.

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

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

При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует временно или постоянно прекратить терапию препаратом Софенекс. Установлено, что применение препарата Софенекс приводит к удлинению интервала QT/QTc, что может повысить риск развития желудочковых аритмий. Следует применять препарат Софенекс с осторожностью у следующих пациентов с текущим удлинением интервала QTc или с риском развития такого состояния: с врожденным синдромом удлиненного 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 Софенекс у таких пациентов следует проводить периодический электрокардиографический контроль и измерять концентрацию электролитов (магний,

калий, кальций).

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

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

При применении препарата Софенекс 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 Софенекс в клинических исследованиях, концентрация тиреотропного гормона превысила 0,5 мЕд/л. При применении препарата Софенекс у таких пациентов следует контролировать концентрацию тиреотропного гормона.

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

Одновременное применение доцетаксела (75 или 100 мг/м²) и препарата Софенекс (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 Софенекс и доцетаксела следует соблюдать осторожность.

Одновременное применение неомицина может привести к снижению биодоступности сорафениба.

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

Нет данных о влиянии сорафениба на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Тем не менее, следует учитывать профиль побочных эффектов препарата.

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, указанного на упаковке.

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
194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку, д. 74, пом. 1-Н, тел. 8(495)961-20-63
доб. 7109

или

АО «Фармасинтез», Россия

Юридический адрес: 664007, г. Иркутск, ул. Красногвардейская, д. 23, оф. 3

Адрес производственной площадки: г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184,
тел. (3952)550355, факс 550325

Претензии потребителей направлять по адресу:

АО «ФАРМАСИНТЕЗ-НОРД», Россия, 194356, г. Санкт-Петербург, Дорога в Каменку,
д. 74, пом. 1-Н, тел. 8(495)961-20-63 доб. 7109

или

АО «Фармасинтез», Россия, 6644040, г. Иркутск, ул. Р. Люксембург, д. 184,
тел. (3952)550355, факс 550325

Представитель

АО «Фармасинтез-Норд»



Н.Ю. Малых