ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

НЕКСАВАРÒ

(NEXAVARÒ)

Склад:

діюча речовина: сорафеніб;

1 таблетка містить сорафенібу тозилату 274 мг (що відповідає 200 мг сорафенібу);

допоміжні речовини:целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, макрогол 3350, титану діоксид (Е 171), заліза оксид червоний (Е 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Основні фізико-хімічні властивості:

круглі таблетки червоного кольору, з маркуванням верхньої сторони «200» та маркуванням нижньої сторони у вигляді «байєрівського хреста» або круглі, двоопуклі з фаскою таблетки, вкриті плівковою оболонкою, червоного кольору, з маркуванням верхньої сторони «200» та маркуванням нижньої сторони: у вигляді «байєрівського хреста».

Фармакотерапевтична група. Протипухлинний препарат, інгібітор протеїнкіназ.

Код АТХ L01EX02.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Сорафеніб є мультикіназним інгібітором та демонструє антипроліферативні та антиангіогенні властивості *in vitro* та *in vivo*.

Механізм дії та фармакодинамічний вплив

Сорафеніб є мультикіназним інгібітором, що знижує проліферацію пухлинних клітин *in vitro*.

Сорафеніб пригнічує ріст пухлини людських пухлинних ксенотрансплантантів у імуноскомпроментованих мишей шляхом пригнічення ангіогенезу пухлин. Сорафеніб пригнічує активність внутрішньоклітинних кіназ, присутніх в пухлинній клітині (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT та FLT-3) та судинної системи пухлини (CRAF, VEGFR-2, VEGFR-3 та PDGFR-ß). RAF-кінази є серин/треоніновими кіназами, тоді як c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 та PDGFR-ß є рецепторними тирозинкіназами.

Клінічна ефективність

Клінічну безпеку та ефективність сорафенібу досліджували у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою (ГЦК), нирковоклітинним раком (НКР) та диференційованим раком щитоподібної залози (ДРЩЗ).

Гепатоцелюлярна карцинома

Дослідження 3 (дослідження 100554) було міжнародним багатоцентровим рандомізованим подвійним сліпим плацебо-контрольованим дослідженням фази III за участю 602 пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою. Демографічні дані та характеристики захворювання були порівнянними у групах застосування сорафенібу та плацебо за шкалою Східної об’єднаної онкологічної групи (ECOG) (статус 0: 54 % порівняно з 54 %; статус 1: 38 % порівняно з 39 %; статус 2: 8 % порівняно з 7 %), стадіями TNM (стадія I: <1 % порівняно з <1 %; стадія II: 10,4 % порівняно з 8,3 %; стадія III: 37,8 % порівняно з 43,6 %; стадія IV: 50,8 % порівняно з 46,9 %) та стадіями BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer stage) (стадія B: 18,1 % порівняно з 16,8 %; стадія C: 81,6 % порівняно з 83,2 %; стадія D: < 1 % порівняно з 0 %).

Дослідження було завершено після того, як у рамках запланованого проміжного аналізу загальної виживаності (ЗВ) були досягнуті критерії підтвердження ефективності. Результати цього дослідження засвідчили статистично значущу перевагу застосування сорафенібу порівняно з плацебо щодо ЗВ (відносний ризик – 0,69; p = 0,00058, див. таблицю 1). Наявні обмежені дані цього дослідження для пацієнтів з печінковою недостатністю класу B за класифікацією Чайлда – П’ю, до дослідження був включений лише один пацієнт класу C за класифікацією Чайлда – П’ю.

Таблиця 1. Результати дослідження 3 (дослідження 100554) при гепатоцелюлярній карциномі

Параметр ефективності	Сорафеніб (N = 299)	Плацебо (N = 303)	Значення p	ВР (95 % ДІ)
Загальна виживаність (ЗВ) (тижнів, середнє значення 95 % (ДІ))	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Період до прогресування пухлини (ППП) (місяців, середнє значення 95 % ДІ)**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

ДІ – довірчий інтервал.

ВР – відношення ризиків, сорафеніб/плацебо.

* Стратифікований логранговий критерій (для проміжного аналізу виживаності, односторонній

критерій дострокового завершення дослідження альфа=0,0077).

** Незалежна радіологічна оцінка.

У другому (дослідження 4, 11849) міжнародному багатоцентровому рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні фази III за участю 226 пацієнтів з прогресивною формою ГЦК оцінювали клінічні переваги сорафенібу. Це дослідження, що проводилося у Китаї, Кореї та Тайвані, підтвердило висновки дослідження 3 щодо позитивного профілю переваги/ризик застосування сорафенібу (ВР (ЗВ): 0,68; р 0,01414).

За попередньо визначеними стратифікованими факторами (статус ECOG, наявність або відсутність макроскопічних судинних інвазій та/або позапечінкового розповсюдження пухлини) у обох дослідженнях (3 і 4) засвідчено статистично значущу перевагу застосування сорафенібу порівняно з плацебо щодо ЗВ. Дані пошукового субгрупового аналізу дають змогу припустити, що пацієнти з віддаленими метастазами на етапі включення отримували менш виражений терапевтичний ефект.

Нирково-клітинний рак

Безпека та ефективність застосування препарату Нексавар® при лікуванні розповсюдженого нирково-клітинного раку (НКР) вивчали у двох клінічних дослідженнях:

Дослідження 1 (дослідження 11213) було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим та плацебоконтрольованим дослідженням фази III за участю 903 пацієнтів. У дослідження були включені тільки пацієнти з НКР та низьким або середнім ризиком за класифікацією MSKCC (Меморіальний онкологічний центр Слоана-Кеттерінга). Первинними кінцевими точками були ЗВ та ВБП.

Приблизно половина пацієнтів мала статус 0 за шкалою ECOG і половина пацієнтів знаходилися у групі з низьким ризиком за класифікацією MSKCC. ВБП визначали шляхом сліпої незалежної радіологічної оцінки із застосуванням критеріїв RECIST (критерії оцінки відповіді при солідних пухлинах). ВБП визначали за 342 подіями на 769 пацієнтів. Середній показник ВБП склав 167 днів для пацієнтів, яких було рандомізовано в групу сорафенібу, порівняно з 84 днями у пацієнтів з групи плацебо (ВР = 0,44; 95 % ДІ: 0,35-0,55; р < 0,000001). Вік, прогнозований ступінь ризику MSKCC, статус ECOG та проведення попередньої терапії не впливали на ефект лікування.

Проміжний наліз (другий проміжний наліз) ЗВ було проведено за 367 летальними випадками на 903 пацієнти. Номінальне значення альфа для цього аналізу становило 0,0094. Медіана виживаності становила 19,3 місяця для пацієнтів, рандомізованих у групу сорафенібу, порівняно з 15,9 місяця для пацієнтів групи плацебо (ВР = 0,77; 95% ДІ: 0,63 – 0,95; р = 0,015). На момент даного аналізу близько 200 пацієнтів перейшли з групи плацебо до групи відкритого застосування сорафенібу.

Дослідження 2 проводили як дослідження фази II з вивчення відміни терапії у пацієнтів з метастазуючими злоякісними пухлинами, включаючи нирковоклітинний рак. Пацієнти із встановленим захворюванням, які отримували терапію сорафенібом, були рандомізовані в групу плацебо або продовжили терапію сорафенібом. Виживаність без прогресування (ВБП) з НКР була значно довшою у групі застосування сорафенібу (163 дні), ніж у групі плацебо (41 день) (р = 0,0001; ВР = 0,29).

Диференційований рак щитоподібної залози

Дослідження 5 (дослідження 14295) було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим та плацебоконтрольованим дослідженням фази III за участю 417 пацієнтів з рефрактерним до терапії радіоактивним йодом (РЙ) місцеворозповсюдженим або метастатичним прогресуючим диференційованим раком щитоподібної залози (ДРЩЗ). Основним критерієм оцінки була ВБП за результатами незалежної радіологічної оцінки із застосуванням критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах RECIST. Додаткові показники ефективності включали ЗВ, рівень пухлинної відповіді та тривалість пухлинної відповіді. Після прогресування пацієнти мали змогу перейти на відкрите застосування сорафенібу.

Усі пацієнти мали активно прогресуюче захворювання, визначене як прогресування протягом 14 місяців після включення до дослідження, та мали рефрактерний до терапії радіоактивним йодом ДРЩЗ. Рефрактерність до терапії РЙ визначалася відсутністю поглинання йоду за даними сканування, або накопиченні дози РЙ ³ 22,2 ГБк, або прогресуванням після терапії РЙ протягом 16 місяців після включення, або після кожних двох терапій РЙ, проведених з інтервалом 16 місяців.

Вихідні демографічні дані та характеристики захворювання були порівнянними у двох групах терапії. Метастази спостерігалися у пацієнтів у легенях – у 86 %, у лімфатичних вузлах – у 51 % та в кістках – у 27 %. Середня кумулятивна активність терапії РЙ, проведеної до включення у дослідження, становила 14,8 ГБк. 56,8 % пацієнтів з популяції дослідження мали папілярний рак, 25,4 % – фолікулярний та 9,6 % – низькодиференційований рак.

Медіана ВБП становила 10,8 місяця у групі застосування сорафенібу порівняно з 5,8 місяця у групі плацебо (ВР = 0,587; ДІ: 0,454; 0,758; p<0,0001). Вплив сорафенібу на показник ВБП не залежав від географічного регіону, віку пацієнта до або від 60 років, статі, гістологічного субтипу та наявності або відсутності метастазів у кістки.

Згідно з аналізом ЗВ, проведеним через 9 місяців після закінчення збору даних для остаточного аналізу ВБП, не відзначено статистично значущих відмінностей загальних показників виживаності в обох терапевтичних групах (ВР = 0,884; 95% ДІ: 0,633; 1,236; значення p 0,236). Медіана ЗВ не була досягнута для сорафенібу та становила 36,5 місяця для плацебо. 157 (75 %) пацієнтів, рандомізованих у контрольну групу, перейшли на відкрите застосування сорафенібу, а в групі, що отримувала сорафеніб, відкрите застосування розпочав 61 пацієнт (30 %).

Середня тривалість терапії у подвійному сліпому періоді становила 46 тижнів (інтервал 0,3–135) для пацієнтів, які отримували сорафеніб, і 28 тижнів (інтервал 1,7–132) для пацієнтів, які отримували плацебо.

Згідно з RECIST, не спостерігалося повної відповіді (ПВ). Загальна частота відповіді [ПВ часткова відповідь (ЧВ)] згідно з незалежною радіологічною оцінкою була вищою у групі застосування сорафенібу (24 пацієнти; 12,2 %) порівняно з групою застосування плацебо (1 пацієнт; 0,5 %), одностороннє значення p<0,0001. Середня тривалість відповіді становила 309 днів (95 % ДІ: 226; 505 днів) у пацієнтів, які застосовували сорафеніб та мали часткову відповідь.

Ретроспективний субгрупний аналіз максимального розміру пухлин свідчив на користь терапевтичного впливу сорафенібу на показник ВБП порівняно з плацебо для пацієнтів із максимальним розміром пухлин 1,5 см або більше [ВР 0,54 (95 % ДІ: 0,41-0,71)] в той час як кількісно нижчий вплив спостерігався у пацієнтів з максимальним розміром пухлин менше ніж

1,5 см [ВР 0,87 (95 % ДІ: 0,40-1,89)].

Ретроспективний субгрупний аналіз симптомів тиреоїдної карциноми на етапі включення свідчив на користь терапевтичного впливу сорафенібу на показник ВБП порівняно з плацебо для пацієнтів із виявленими симптомами або без виявлених симптомів. ВР показника ВБП становив 0,39 (95 % ДІ: 0,21-0,72) для пацієнтів із виявленими симптомами на етапі включення та 0,60 (95 % ДІ: 0,45-0,81) для пацієнтів без виявлених симптомів на етапі включення.

Подовження інтервалу QT

У ході дослідження фармакологічних властивостей при клінічному використанні вимірювання QT/QTc фіксувалися у 31 пацієнта на етапі включення (попереднє лікування) та після терапії. Після одного 28-денного циклу лікування при максимальній концентрації сорафенібу QTcB подовжувалося на 4±9 мс та QTcF на 9±18 мс порівняно з плацебо на етапі включення. Не спостерігалося QTcB або QTcF >500 мс під час моніторингу ЕКГ після лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Педіатричні пацієнти

Європейська медична агенція відклала зобов'язання стосовно подання результатів досліджень в усіх підгрупах представників дитячої популяції з раком нирки та нирковоклітинним раком (за винятком нейробластоми, нефробластоматозу, світлоклітинної саркоми, мезобластичної нефроми, ниркової медулярної карциноми та рабдоїдної пухлини нирки) та гепатоцелюлярною карциномою і карциномою внутрішньопечінкових жовчних проток (за винятком гепатобластоми) диференційованого раку щитоподібної залози (для ознайомлення з інформацією щодо застосування дітям див. розділ «Діти»).

Фармакокінетичні властивості

Всмоктування і біодоступність

Після прийому таблеток сорафенібу його середня відносна біодоступність становить 38-49 % порівняно з розчином для перорального застосування. Абсолютна біодоступність невідома.

Після перорального прийому пікові концентрації сорафенібу у плазмі крові досягаються приблизно через 3 години. При застосування з їжею з високим вмістом жиру абсорбція знижувалася на 30 % порівняно із прийомом натще.

Середня C_{max} і AUC збільшуються менш ніж пропорційно при дозах понад 400 мг, які застосовують перорально двічі на добу. Зв'язування з білками плазми *in vitro* становить 99,5%.

Багаторазове застосування сорафенібу упродовж 7 діб порівняно з одноразовим прийомом призводить до збільшення його накопичення у 2,5–7 разів. Рівноважні концентрації сорафенібу у плазмі крові досягаються у межах 7 діб його застосування, при цьому відношення пікової концентрації до найнижчої концентрації становить менше 2.

Оцінку рівноважних концентрацій сорафенібу після застосування препарату Нексавар® у дозі 400 мг 2 рази на добу проводили у пацієнтів з ДРЩЗ, НКР та ГЦК. Середня рівноважна концентрація у хворих з ДРЩЗ була у 1,8 раза вища, ніж у пацієнтів з ГЦК, і у 2,3 раза вища за концентрацію, відзначену у хворих з НКР. Причина підвищення концентрації сорафенібу у пацієнтів з ДРЩЗ невідома.

Метаболізм та виведення

Період напіввиведення сорафенібу становить приблизно 25-48 годин.Сорафеніб переважно підлягає окиснювальному метаболізму у печінці з участю CYP3A4 і глюкуронізації з участю UGT1A9. Кон'югати сорафенібу можуть розщеплюватися у шлунково-кишковому тракті мікроорганізмами з глюкуронідазною активністю, що сприяє повторній реабсорбції некон'югованої активної субстанції. Одночасне застосування із неоміцином вказувало на взаємодію у межах даного процесу та зниження середньої біодоступності сорафенібу на 54 %.

У стані рівноваги приблизно 70-85 % циркулюючих у плазмі похідних сорафенібу є сорафенібом у незміненому вигляді. Вісім метаболітів сорафенібу були ідентифіковані, з них п'ять були виявлені у плазмі. Основний метаболіт сорафенібу у плазмі крові – N-оксид піридину – показав *in vitro* порівняну з сорафенібом активність. У стані рівноваги цей метаболіт становить приблизно 9-16 % від всіх циркулюючих метаболітів.

Після перорального застосування розчину сорафенібу в дозі 100 мг 96 % дози виводилося упродовж 14 днів, причому 77 % дози екскретувалося з калом, а 19 % – із сечею у вигляді глюкуронідованих метаболітів. Немодифікований сорафеніб, що становив 51 % дози, був виявлений у випорожненнях, а не у сечі, вказуючи на те, що екскреція з жовчю незміненої активної субстанції може сприяти виведенню сорафенібу.

Фармакокінетика в особливих популяціях

Аналіз демографічних даних свідчить про те, що немає потреби у корекції дози препарату залежно від віку (до 65 років) або статі пацієнтів.

Педіатричні пацієнти

Досліджень фармакокінетики сорафенібу у педіатричних пацієнтів не проводилося.

Расова приналежність

Відсутня клінічно значуща різниця у фармакокінетиці між представниками європеоїдної та монголоїдної рас.

Ниркова недостатність

У ході 4 досліджень фази I стаціонарна експозиція сорафенібу була подібною у пацієнтів з нирковою недостатністю легкого або середнього ступеня та у пацієнтів із нормальною функцією нирок. У ході дослідження фармакологічних властивостей при клінічному застосуванні (разова доза сорафенібу 400 мг) не спостерігалося взаємозв'язку між розподілом сорафенібу та функцією нирок у пацієнтів із нормальною функцією нирок, з нирковою недостатністю легкого, середнього та тяжкого ступеня. Відсутні дані для пацієнтів, які потребують діалізу.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У пацієнтів з ГЦК з печінковою недостатністю класу А або В (легкого або середнього ступеня) за класифікацією Чайлда – П'ю значення експозиції були порівнянними та знаходилися у межах діапазонів, що спостерігалися у пацієнтів без печінкової недостатності. Фармакокінетика (ФК) сорафенібу у пацієнтів без ГЦК з печінковою недостатністю класу А або В була подібною до ФК у здорових добровольців. Відсутні дані щодо пацієнтів з печінковою недостатністю класу С (тяжкого ступеня) за класифікацією Чайлда – П'ю. Сорафеніб переважно виводиться печінкою, тому експозиція може збільшуватися у даної категорії

пацієнтів.

Доклінічні дані з безпеки

Було отримано позитивні результати на кластогенність у тестовій системі клітин ссавців *in vitro* (Chinese Hamster Ovaries), де спостерігали метаболічну активність. При проведенні тесту Еймса та у тестовій системі *in vivo* (Mouse Micronucleus Assay) сорафеніб не показав мутагенної дії. Проміжний продукт синтезу сорафенібу, який міститься також у складі активної субстанції в незначних кількостях (< 0,15%), показав позитивний результат при проведенні бактеріального тесту на мутагенність *in vitro* (тест Еймса).

У дворічному дослідженні канцерогенності на мишах спостерігалися випадки аденокарциноми товстої кишки, яка супроводжувалася тяжкою гіперплазією та запаленням. У дворічному дослідженні канцерогенності на щурах спостерігалися випадки аденоми острівцевих клітин підшлункової залози. Системна експозиція, досягнута в обох дослідженнях канцерогенності, була нижчою за клінічну експозицію у людини при застосуванні рекомендованої дози. Виявлені випадки були нечисленними, і клінічна значущість цих результатів невідома.

Окремі доклінічні дослідження впливу сорафенібу на фертильність не проводили. Проте, можна очікувати небажаний ефект на чоловічу та жіночу фертильність, оскільки результати досліджень застосування повторних доз у тварин показали зміни у чоловічих та жіночих статевих органах при експозиції, що була нижче очікуваної клінічної експозиції (ґрунтуючись на показниках AUC). Типовими змінами у щурів були ознаки дегенерації та ретардації яєчок, придатків яєчок, простати та сім'яних пухирців. У самок щурів виявляли центральний некроз жовтого тіла (Corpus luteum) та порушення формування фолікул у яєчниках. У собак виявляли дегенерацію яєчок та олігоспермію.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нирково-клітинний рак (НКР).

Нексавар® призначають для лікування пацієнтів з розповсюдженою формою нирково-клітинного раку, які попередньо отримували базове лікування інтерфероном-альфа або інтерлейкіном-2 або які не підходять для такого лікування.

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК).

Нексавар® призначають для лікування пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою.

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ).

Нексавар® призначають для лікування пацієнтів із місцеворозповсюдженим або метастатичним, прогресуючим, диференційованим раком (папілярний/ фолікулярний/ з клітин Гюртля) щитоподібної залози, рефрактерним до лікування радіоактивним йодом.

Протипоказання.

Гіперчутливість до сорафенібу або до будь-якої із допоміжних речовин препарату.

Препарат протипоказаний при одночасному призначенні з карбоплатином та паклітакселом хворим з плоскоклітинним раком легенів (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Індуктори метаболічних ферментів

Застосування рифампіцину протягом 5 днів до застосування одноразової дози сорафенібу зумовило зниження AUC сорафенібу в середньому на 37 %. Інші індуктори цитохрому CYP3A4 та/або глюкуронідації (наприклад препарати, що містять екстракт трави звіробою, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал та дексаметазон) також можуть підвищувати метаболізм сорафенібу і відповідно знижувати концентрації сорафенібу.

Інгібітори цитохрому CYP3A4

Кетоконазол, потужний інгібітор CYP3A4, що вводили 1 раз на добу упродовж 7 днів здоровим добровольцям, не змінював середній показник AUC після одноразової дози 50 мг сорафенібу. Ці дані свідчать про те, що клінічно значущі взаємодії сорфенібу з інгібіторми CYP3A4 є малоймовірними.

Субстрати CYP2B6, CYP2C8 та CYP2C9

Сорафеніб пригнічує CYP2B6, CYP2C8 та CYP2C9 *in vitro* з порівняною інтенсивністю. Проте в клінічних фармакокінетичних дослідженнях одночасний прийом сорафенібу 400 мг двічі на добу разом з циклофосфамідом, субстратом CYP2B6, або паклітакселом, субстратом CYP2C8, не показав клінічно значущого інгібування. Ці дані вказують на те, що сорафеніб при застосуванні в рекомендованій дозі 400 мг двічі на добу не є інгібітором *in vivo* CYP2B6 або CYP2C8.

Крім того, одночасний прийом сорафенібу і варфарину (субстрат CYP2C9) не призвів до зміни середніх значень протромбінового часу/міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) порівняно з плацебо. Тому можна очікувати, що ризик клінічно значущого інгібування сорафенібом *in vivo* субстрату CYP2C9 є низьким. Проте рекомендується регулярне визначення МНВ всім хворим, які одержують супутню терапію варфарином або фенпрокумоном (див. розділ «Особливості застосування»).

Субстрати CYP3A4, CYP2D6 та CYP2C19

Одночасний прийом сорафенібу та мідазоламу, декстраметаморфану або омепразолу, які є субстратами цитохрому CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, не вплинув на експозицію зазначених препаратів. Це свідчить про те, що сорафеніб не є ані інгібітором, ані індуктором цих ізоензимів цитохрому Р450. Тому клінічно значущі взаємодії сорафенібу із субстратами цих ферментів є малоймовірними.

Субстрати UGT1A1 та UGT1A9

In vitro сорафеніб пригнічує глюкуронізацію шляхом впливу на субстрати UGT1A1 та UGT1A9. Клінічна значущість цих даних на даний час невідома (див. розділ «Особливості застосування»).

In vitro дослідження індукції ензимів CYP

Активність CYP1A2 і CYP3A4 не змінилася після терапії культивованими людськими гепатоцитами з сорафенібом; малоймовірно, що сорафеніб є індуктором CYP1A2 і CYP3A4.

Субстрати Р-глікопротеїну

In vitro сорафеніб пригнічує транспортний протеїн Р-глікопротеїн. Підвищені плазмові концентрації субстратів Р-глікопротеїну, таких як дигоксин, не можна виключати при одночасному застосуванні сорафенібу.

Комбінація з іншими антинеопластичними засобами

Під час клінічних досліджень сорафеніб застосовували разом з різними антинеопластичними засобами, включаючи гемцитабін, цисплатин, оксаліплатин, паклітаксел, карбоплатин, капецитабін, доксорубіцин, іринотекан, доцетаксел, циклофосфамід у стандартному режимі дозування. Сорафеніб не має клінічно значущого ефекту на фармакокінетику гемцитабіну, цисплатину, карбоплатину, оксаліплатину або циклофосфаміду.

Паклітаксел/карбоплатин

· Застосування паклітакселу (225 мг/м^2) і карбоплатину (AUC = 6) з сорафенібом (≤ 400 мг двічі на день) з триденною перервою у дозуванні сорафенібу (два дні до та у день застосування паклітакселу/карбоплатину) не спричиняло значного впливу на фармакокінетику плаклітакселу.

· Одночасне застосування паклітакселу (225 мг/м^2 один раз кожні три тижні) і карбоплатину (AUC = 6) з сорафенібом (≤ 400 мг двічі на день без перерви у дозуванні сорафенібу) спричиняло підвищення розподілу сорафенібу на 47 %, плаклітакселу – на 29 % та 6-OH плаклітакселу на 50 %. Впливу на фармакокінетику карбоплатину не спостерігалося.

Зазначені дані вказують на відсутність необхідності коригування дози плаклітакселу і карбоплатину при одночасному застосуванні з сорафенібом з триденною перервою у дозуванні сорафенібу (два дні до та у день застосування паклітакселу/карбоплатину). Клінічна значущість підвищення експозиції сорафенібу та паклітакселу при одночасному застосуванні сорафенібу без перерви у дозуванні не відома.

Капецитабін

Одночасне застосування капецитабіну (750-1050 мг/м^2 2 рази на добу з 1-го по 14-й день кожен 21 день) та сорафенібу (200 мг або 400 мг 2 рази на добу, тривалий безперервний прийом) не призводило до значних змін в експозиції сорафенібу, але реєструвалося 15-50 % збільшення експозиції капецитабіну та 0-52 % збільшення експозиції 5-FU. Клінічне значення такого незначного/помірного збільшення експозиції капецитабіну та 5-FU при їх одночасному застосуванні з сорафенібом на даний час невідоме.

Доксорубіцин/іринотекан

Одночасне застосування сорафенібу і доксорубіцину призводить до збільшення AUC доксорубіцину на 21 %. При одночасному застосуванні сорафенібу та іринотекану, активний метаболіт якого SN-38 у подальшому метаболізується з участю UGT1A1, відзначалося збільшення AUC SN-38 на 67-120 % і збільшення AUC іринотекану на 26-42 %. Клінічне

значення цих спостережень остаточно не з’ясоване (див. розділ «Особливості застосування»).

Доцетаксел

Супутнє застосування доцетакселу (75 або 100 мг/м^2 один раз на добу продовж 21 дня) із сорафенібом (200 або 400 мг двічі на добу упродовж 19 днів з 21-денного курсу лікування, початок прийому – другий день курсу), що застосовувався з триденною перервою під час прийому доцетакселу, зумовило підвищення AUC доцетакселу на 36-80 % та зростання його максимальної плазмової концентрації C_{max} на 16-32 %. Рекомендується з обережністю застосовувати сорафеніб разом з доцетакселом (див. розділ «Особливості застосування»).

Вплив сорафенібу на інші лікарські засоби

Неоміцин. Одночасне застосування неоміцину, несистемного протимікробного лікарського засобу, що застосовується для ерадикації шлунково-кишкової флори, впливає на ентерогепатичну циркуляцію сорафенібу (див. розділ «Фармакокінетичні властивості») та призводить до зниження експозиції сорафенібу. У здорових добровольців, які застосовували 5-денний режим неоміцину, середня експозиція сорафенібу була знижена на 54 %. Вплив інших антибіотиків на фармакокінетику сорафенібу не був вивчений, проте ймовірно буде залежати від їхньої здатності взаємодіяти з мікроорганізмами з глюкуронідазною активністю.

Лікарські засоби, що спричиняють підвищення рівня pH шлунка

Розчинність сорафенібу у воді залежить від рівня pH – чим більшим є рівень pH, тим гіршою є розчинність. Однак інгібітор протонної помпи омепразол при застосуванні в дозі 40 мг 1 раз на добу протягом 5 днів не спричиняє клінічно значущих змін експозиції одноразової дози сорафенібу. Корекція дози препарату Нексавар® не потрібна.

Особливості застосування.

Шкірні токсичні реакції

Найчастішими небажаними реакціями при застосуванні сорафенібу були шкірні реакції у ділянці кінцівок (долонно-підошовний синдром) і висипання. У більшості випадків вони були I і II ступеня тяжкості за CTC (загальними критеріями токсичності) і з’являлися головним чином протягом перших шести тижнів лікування сорафенібом. Для лікування шкірних токсичних реакцій можна застосовувати місцеву симптоматичну терапію. У разі необхідності тимчасово припиняти лікування та/або змінювати дозування сорафенібу або, у разі тяжких чи персистувальних шкірних реакцій, терапію сорафенібом відміняти (див. розділ «Побічні реакції»).

Артеріальна гіпертензія

У пацієнтів, які отримували терапію сорафенібом спостерігалася підвищена частота розвитку артеріальної гіпертензії. Артеріальна гіпертензія зазвичай носила легкий або помірний характер, спостерігалася на початку курсу лікування і піддавалася лікуванню стандартними антигіпертензивними препаратами. Слід періодично контролювати артеріальний тиск і, у разі необхідності, при підвищенні артеріального тиску

призначати антигіпертензивну терапію.У випадках розвитку тяжкої або стійкої артеріальної гіпертензії або при появі гіпертонічних кризів, незважаючи на проведення адекватної антигіпертензивної терапії, слід розглянути питання про тимчасове або повне припинення лікування сорафенібом (див. розділ «Побічні реакції»).

Аневризми та розшарування артерії

Застосування інгібіторів VEGF у пацієнтів з артеріальною гіпертензією або без неї може сприяти утворенню аневризм та /або розшаруванню артерії. Перед початком застосування лікарського засобу Нексавар® цей ризик потрібно ретельно враховувати у пацієнтів з такими факторами ризику, як артеріальна гіпертензія або аневризма в анамнезі.

Гіпоглікемія

У пацієнтів, які отримували терапію сорафенібом, спостерігалося зниження рівнів глюкози у крові, у деяких випадках із клінічними симптомами та необхідністю госпіталізації внаслідок втрати свідомості. У разі розвитку симптоматичної гіпоглікемії слід тимчасово припинити лікування сорафенібом. У пацієнтів з цукровим діабетом слід регулярно перевіряти рівні глюкози у крові для оцінки необхідності зміни дозування протидіабетичних лікарських засобів.

Кровотечі

У пацієнтів, які отримували терапію сорафенібом, спостерігалася підвищена частота розвитку артеріальних кровотеч. При появі будь-якої кровотечі, що вимагає медичного втручання, рекомендується розглянути питання про тимчасове припинення лікування сорафенібом (див. розділ «Побічні реакції»).

Ішемія та/або інфаркт міокарда

У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (дослідження 1) частота розвитку пов’язаних з лікуванням випадків ішемії/інфаркту міокарда була вищою у групі, яка отримувала терапію сорафенібом (4,9 %), порівняно з такою у групі плацебо (0,4 %). У дослідженні 3 випадки ішемії/інфаркту міокарда виникали з частотою 2,7 % у групі, де застосовували сорафеніб, порівняно з 1,3% у плацебо-групі. Пацієнти з гострим коронарним синдромом або нещодавно перенесеним інфарктом міокарда були виключені з цих досліджень. При виникненні ішемії та/або інфаркту міокарда слід тимчасово або остаточно припинити терапію сорафенібом (див. розділ «Побічні реакції»).

Подовження інтервалу QT

Сорафеніб може спричиняти подовження інтервалу QT/QTc (див. розділ «Фармакологічні властивості»), що може бути причиною підвищеного ризику шлуночкових аритмій. Слід з обережністю застосовувати сорафеніб пацієнтам з подовженим інтервалом QT або тим, у кого він може розвинутися, наприклад пацієнтам з вродженим синдромом подовженого інтервалу QT, які отримують високі кумулятивні дози антрациклінів, застосовують певні протиаритмічні засоби або інші лікарські засоби з відомою здатністю подовжувати інтервал QT, та пацієнтам з розладами електролітного балансу, такими як гіпокаліємія, гіпокальціємія або гіпомагнезіємія. При застосуванні сорафенібу таким пацієнтам необхідно проводити періодичний контроль рівнів електролітів плазми крові (магній, калій, кальцій).

Перфорації шлунково-кишкового тракту

Про розвиток перфорацій шлунково-кишкового тракту як побічної дії, яка виникає нечасто, повідомлялось у менш ніж 1 % пацієнтів, які отримували терапію сорафенібом. У деяких випадках вони не були пов'язані з наявністю внутрішньочеревної пухлини. При появі перфорацій терапію сорафенібом слід припинити (див. розділ «Побічні реакції»).

Синдром лізису пухлини (СЛП)

Під час постмаркетингового спостереження за пацієнтами, які отримували сорафеніб, повідомлялося про випадки СЛП, деякі з яких були летальними. Фактори ризику розвитку СЛП включають високе пухлинне навантаження, наявну хронічну ниркову недостатність, олігурію, зневоднення, гіпотензію та кислу реакцію сечі. За станом таких пацієнтів слід уважно спостерігати та негайно лікувати за клінічними показаннями, а також потрібно розглянути можливість профілактичної гідратації.

Пацієнти з печінковою недостатністю

Відсутні дані щодо пацієнтів з печінковою недостатністю класу С (тяжкого ступеня) за класифікацією Чайлда – П'ю. Експозиція може бути підвищена у пацієнтів з печінковою недостатністю тяжкого ступеня, оскільки сорафеніб переважно виводиться печінкою (див. розділи «Спосіб застосування та дози» і «Фармакокінетичні властивості»).

Одночасне застосування з варфарином

При одночасному застосуванні варфарину і сорафенібу у деяких пацієнтів повідомлялося про нечасті епізоди кровоточивості або підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). При одночасному застосуванні варфарину і сорафенібу необхідно регулярно контролювати протромбіновий час, МНВ, спостерігати за клінічними епізодами кровотеч, якщо такі виникнуть (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» та «Побічні реакції»).

Ускладнення при загоєнні ран

Не проводили окремих досліджень щодо впливу сорафенібу на загоєння ран. У разі проведення великих хірургічних втручань рекомендується тимчасове припинення терапії сорафенібом. Кількість клінічних спостережень, що стосуються відновлення прийому сорафенібу після хірургічних втручань, незначна. Тому рішення про відновлення терапії препаратом після великих хірургічних втручань має ґрунтуватися на клінічній оцінці післяопераційного періоду.

Пацієнти літнього віку

Повідомлялося про випадки ниркової недостатності. Слід проводити моніторинг ниркової функції.

Медикаментозні взаємодії

Рекомендується з обережністю застосовувати сорафеніб зі сполуками, що метаболізуються/ виводяться переважно за допомогою UGT1A1 (наприклад, іринотекан) або UGT1A9 (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Рекомендується з обережністю застосовувати сорафеніб та доцетаксел (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне призначення неоміцину або інших антибіотиків, що спричиняє значне порушення

екологічного балансу шлунково-кишкової мікрофлори може призвести до зниження біодоступності сорафенібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Перед початком курсу лікування антибіотиками слід прийняти до уваги ризик зниження концентрації сорафенібу.

Підвищений рівень летальності відмічений у пацієнтів з плоскоклітинним раком легень при застосуванні сорафенібу у комбінації з хіміотерапевтичними засобами, що містять платину. У двох рандомізованих дослідженнях пацієнтів з недрібноклітинним раком легень у підгрупі пацієнтів з плоскоклітинним раком легень, які отримували терапію сорафенібом додатково до терапії карбоплатином/паклітакселом загальний показник виживаності становив ВР 1,81
(95 % ДІ 1,19; 2,74) та додатково до терапії гемцитабіном/цисплатином - 1,22 (95 % ДІ 0,82; 1,80). Відсутнє домінування окремих причин летальності, але підвищена частота дихальної недостатності, кровотечі та побічні реакції, викликані інфекціями, спостерігалися у пацієнтів, які отримували сорафеніб додатково до хіміотерапевтичних засобів, що містять платину.

Застереження щодо окремих захворювань

Диференційований рак щитоподібної залози (ДРЩЗ)

Лікарю рекомендовано провести ретельну оцінку прогнозу для кожного пацієнта, беручи до уваги максимальний розмір патологічних змін (див. розділ «Фармакологічні властивості»), пов’язані із захворюванням симптоми (див. розділ «Фармакологічні властивості») та швидкість прогресування перед початком терапії. Вивчення підозрюваних побічних реакцій може вимагати тимчасового припинення застосування або зниження дози сорафенібу. У ході дослідження (див. розділ «Фармакологічні властивості») 37 % осіб припинили застосування і 35 % мали зниження дозування у першому циклі терапії сорафенібом. Зниження дози було частково успішним для полегшення побічних реакцій. Тому рекомендовано проведення повторної оцінки співвідношення користь/ризик сорафенібу, беручи до уваги протипухлинну активність та переносимість.

Кровотечі при ДРЩЗ

Пацієнтам з ДРЩЗ перед початком терапії сорафенібом слід провести локалізовану терапію трахеальної, бронхіальної та езофагальної інфільтрації через потенційний ризик розвитку кровотечі.

Гіпокальціємія при ДРЩЗ

При застосуванні сорафенібу пацієнтам з ДРЩЗ рекомендоване ретельне спостереження рівнів кальцію у крові. У ході клінічних досліджень гіпокальціємія спостерігалася найчастіше і найтяжче у пацієнтів з ДРЩЗ, особливо у пацієнтів з гіпопаратиреоїдизмом в анамнезі порівняно з пацієнтами з нирковоклітинним раком або гепатоцелюлярною карциномою. Гіпокальціємія III і IV ступеня спостерігалася у 6,8 % та 3,4 % пацієнтів з ДРЩЗ, які отримували терапію сорафенібом (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжку гіпокальціємію слід коригувати для попередження ускладнень, таких як подовження інтервалу QT або піруетної тахікардії (torsade de pointes)(див. підрозділ «Подовження інтервалу QT»).

Супресія тиреотропного гормону при ДРЩЗ

У ході дослідження у пацієнтів, які отримували терапію сорафенібом, початковий рівень

тиреотропного гормону (ТТГ) був менше 0,5 мОД/л. У пацієнтів з ДРЩЗ, які отримують терапію сорафенібом, рекомендується здійснювати контроль рівня ТТГ.

Нирковоклітинний рак

Пацієнти з високим ризиком згідно з прогностичною групою Меморіального онкологічного центру Слоана–Кеттеринга (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) не були включені до фази III клінічного дослідження нирковоклітинного раку (дослідження 1 у розділі «Фармакологічні властивості») і співвідношення користь/ризик сорафенібу для цієї групи пацієнтів не оцінювалося.

Допоміжні речовини

Цей лікарський засіб містить менш ніж 1 ммоль натрію (23 мг) на мілілітр, тобто практично не містить натрію.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність. Відсутні дані щодо застосування сорафенібу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність, включаючи розвиток мальформацій (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У ході досліджень на щурах сорафеніб та його метаболіти проникали через плаценту; очікується, що сорафеніб спричиняє шкідливий вплив на плід.

Сорафеніб не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків явної необхідності та після ретельної оцінки потреб матері та ризиків для плода.

Жінки репродуктивного віку мають знати про необхідність використання ефективних засобів контрацепції під час терапії сорафенібом.

Лактація. Невідомо, чи екскретується сорафеніб у грудне молоко людини. У ході досліджень на тваринах сорафеніб та/або його метаболіти екскретувалися у молоко. Оскільки сорафеніб може негативно впливати на ріст та розвиток немовлят (див. розділ «Фармакологічні властивості»), слід розглянути питання про припинення грудного вигодовування під час терапії сорафенібом.

Фертильність. Результати досліджень на тваринах вказують на те, що сорафеніб може знижувати фертильність у жінок та чоловіків (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Контрацепція

Жінки. Застосування лікарського засобу Нексавар® може спричинити шкідливий вплив на плід при застосуванні вагітними жінками. Жінки репродуктивного віку мають знати про необхідність використання ефективних засобів контрацепції під час терапії препаратом та протягом 6 місяців після застосування останньої дози лікарського засобу Нексавар®.

Чоловіки. На основі даних генотоксичності та даних репродуктивних досліджень на тваринах, чоловіки, партнерки яких є жінками репродуктивного віку або вагітними,

мають знати про необхідність використання ефективних засобів контрацепції під час терапії препаратом та протягом 3 місяців після застосування останньої дози лікарського засобу Нексавар®.

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

Не проводилося вивчення впливу сорафенібу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Про випадки впливу сорафенібу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не повідомлялося.

Спосіб застосування та дози.

Лікування має проходити під спостереженням лікаря із досвідом протиракової терапії.

Дозування

Рекомендована добова доза сорафенібу для дорослих становить 400 мг (2 таблетки по 200 мг) 2 рази на добу (еквівалентно загальній добовій дозі 800 мг).

Курс лікування повинен тривати так довго, поки відзначається клінічна ефективність препарату або до появи тяжких токсичних реакцій.

Коригування дозування

Вивчення підозрюваних побічних реакцій може потребувати тимчасового припинення терапії або зниження дози сорафенібу.

У разі необхідності зниження дози під час терапії ГКЦ та НКР доза препарату Нексавар® може бути знижена до 2 таблеток по 200 мг сорафенібу 1 раз на добу (див. розділ«Особливості застосування»).

Якщо зниження дози необхідне під час терапії ДРЩЗ, доза препарату Нексавар® може бути знижена до 600 мг сорафенібу на добу з розділеним застосуванням (2 таблетки по 200 мг і 1 таблетка по 200 мг з інтервалом застосування 12 годин).

Якщо необхідне додаткове зниження дози, то доза препарату Нексавар® може бути знижена до 400 мг сорафенібу на добу з розділеним застосуванням (2 таблетки по 200 мг з інтервалом застосування 12 годин). За необхідності можливе подальше зниження дози до 1 таблетки по 200 мг на добу. Після поліпшення негематологічних побічних реакцій дозу препарату Нексавар® можна збільшувати.

Пацієнти літнього віку

Немає необхідності коригування дози пацієнтам літнього віку (пацієнти віком від 65 років).

Ниркова недостатність

Немає необхідності коригування дози пацієнтам з нирковою недостатністю легкого, середнього та тяжкого ступеня. Відсутні дані для пацієнтів, які потребують діалізу (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Рекомендовано проводити моніторинг балансу рідини та електролітів пацієнтам з нирковою дисфункцією.

Печінкова недостатність

Немає необхідності коригування дози пацієнтам з печінковою недостатністю класу А або В (легкого або середнього ступеня) за класифікацією Чайлда – П'ю. Відсутні дані щодо пацієнтів з печінковою недостатністю класу С (тяжкого ступеня) за класифікацією Чайлда – П'ю (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакокінетичні властивості»).

Спосіб застосування

Для перорального застосування.

Рекомендується приймати сорафеніб без вживання їжі або з їжею з низьким/середнім вмістом жиру. Якщо пацієнт має намір приймати їжу з високим вмістом жиру, то таблетку сорафенібу слід прийняти щонайменше за 1 годину до прийому їжі або через 2 години після їди. Таблетку слід запити склянкою води.

Діти.

Безпека та ефективність застосування препарату Нексавар® дітям не встановлені. Дані відсутні.

Передозування.

Специфічної терапії при передозуванні сорафенібом не існує.

Найвища доза сорафенібу, що досліджувалась клінічно, становить 800 мг двічі на добу. До побічних реакцій, що спостерігалися при цій дозі, належали в основному діарея та шкірні реакції. У разі підозри на передозування застосування сорафенібу слід призупинити та, у разі необхідності, призначити симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

Найбільш важливими серйозними побічними реакціями були інфаркт міокарда/ішемія, перфорації шлунково-кишкового тракту, медикаментозний гепатит, кровотечі, артеріальна гіпертензія/ гіпертонічний криз.

Найчастішими побічними реакціями були діарея, втомлюваність, інфекційні захворювання, алопеція, долонно-підошовний синдром (відповідає синдрому долонно-підошовної

еритродизестезії згідно з класифікацією MedDRA) та висипання.

Побічні реакції, що спостерігалися у ході багатоцентрових клінічних досліджень або у післяреєстраційний період, наведено у таблиці 2 за системами органів (згідно з класифікацією MedDRA) і частотою. Частота визначається таким чином: дуже часто (³1/10), часто (³1/100 до <1/10), нечасто (³1/1000 до <1/100), рідко (³1/10000 до <1/1000), невідомо (не може бути встановлено з наявних даних).

У кожній групі побічні реакції представлено у порядку зменшення їх серйозності.

Таблиця 2. Побічні реакції, що спостерігалися у ході багатоцентрових клінічних досліджень або у післяреєстраційний період

Системи органів	Дуже часто	Часто	Нечасто	Рідко	Невідомо
Інфекції та інвазії	інфекції	фолікуліт			
З боку крові та лімфатичної системи	лімфопенія	лейкопенія, нейтропенія, анемія, тромбоцитопенія			
З боку імунної системи			реакції гіпер-чутливості (включаючи шкірні реакції та кропив'янку, анафілактичні реакції	ангіо-невротичний набряк	
З боку ендокринної системи		гіпотироїдизм	гіпертироїдизм		
З боку харчування та метаболізму	анорексія, гіпофосфат-емія	гіпокальціємія, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпоглікемія	дегідратація		синдром лізису пухлин
Психічні розлади		депресія			
З боку нервової системи		периферична сенсорна нейропатія, дисгевзія	оборотня лейко-енцефалопатія*		енцефало-патія
З боку органів слуху		тинітус			
З боку серця		застійна серцева недостатність*, ішемія та інфаркт міокарду*		подовження інтервалу QT	
З боку судинної системи	кровотеча (включа-ючи шлунково-кишкову*, дихальних шляхів* та крововилив у мозок), гіпертензія	приливи	гіпертонічний криз*		аневризми та розшару-вання артерії
Респіраторні, медіа-стинальні розлади, патологія грудної клітки		ринорея, дисфонія	стани, подібні до інтер-стиціального захворювання легень* (пневмоніт, променевий пневмоніт, гостра дихальна недостатність, тощо)		
З боку шлунково-кишкового тракту	діарея, нудота, блювання, запор	стоматит (включаючи сухість у ротовій порожнині та глосалгія), диспепсія, дисфагія, гастроезо-фагеальна рефлюксна хвороба	панкреатит, гастрит, перфорації шлунково-кишкового тракту*		

Гепато-біліарні розлади			підвищення рівня білірубіну та жовтяниця, холецистит, холангіт	медикамен-тозний гепатит*	
З боку шкіри та підшкірної клітковини	сухість шкіри, висипання, алопеція, долонно-підошов-ний синдром**, еритема, свербіж	кератоакантома/ плоскоклітин-ний рак шкіри, ексфоліативний дерматит, акне, відлущування шкіри, гіперкератоз	екзема, мультиформна еритема	реактивація променевих опіків, дерматит, синдром Стівенса-Джонсона, лейкоцито-кластичний васкуліт, токсичний епідермаль-ний некроліз*	
З боку скелетно-м'язової системи та сполучної тканини	артралгія	міалгія, спазми м'язів		рабдоміоліз	
З боку нирок та сечовивід-них шляхів		ниркова недостатність, протеїнурія		нефротичний синдром	
З боку репро-дуктивної системи та грудних залоз		еректильна дисфункція	гінекомастія		
Розлади загального стану та у місці введення	втомлюва-ність, біль (включаючи біль у ротовій порожнині, абдоміналь-ний біль, біль у кістках, у пухлині та головний біль), лихоманка	астенія, грипоподібне захворювання, запалення слизової оболонки			
Дослідження	зниження маси тіла, підвищення рівня амілази, підвищення рівня ліпази	транзиторне підвищення рівня трансаміназ	транзиторне підвищення рівня лужної фосфатази у крові, відхилення від норми показників МНВ, відхилення від норми рівня протромбіну		

* Побічні реакції можуть мати загрозливі життю або летальні наслідки. Такі явища спостерігалися нечасто або з нижчою частотою, ніж нечасто.

** Долонно-підошовний синдром відповідає синдрому долонно-підошовної еритродизестезії згідно з класифікацією MedDRA.

° Спостерігалися у післяреєстраційний період.

–

Опис окремих побічних реакцій

Застійна серцева недостатність

У ході клінічних досліджень про застійну серцеву недостатність повідомлялось як про побічну реакцію у 1,9 % пацієнтів, які отримували терапію сорафенібом (N=2276). У ході дослідження 11213 (НКР) побічні реакції, що вказували на застійну серцеву недостатність, спостерігалися у 1,7 % пацієнтів, які отримували терапію сорафенібом, та у 0,7 % пацієнтів, які отримували плацебо. У ході дослідження 100554 (ГЦК) такі побічні реакції спостерігалися у 0,99 % пацієнтів, які отримували терапію сорафенібом, і у 1,1 % пацієнтів, які отримували плацебо.

Додаткова інформація щодо окремих груп пацієнтів

У ході клінічних досліджень окремі побічні реакції, такі як долонно-підошовний синдром, діарея, алопеція, зниження маси тіла, артеріальна гіпертензія, гіпокальціємія та

кератоакантома/ плоскоклітинний рак шкіри, спостерігалися із вищою частотою у пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози порівняно з пацієнтами з нирковоклітинним раком або гепатоцелюлярною карциномою.

Відхилення від норми результатів лабораторних досліджень у пацієнтів з ГЦК (дослідження 3) та НКР (дослідження 1)

Дуже часто спостерігалося підвищення рівня ліпази та амілази. Підвищення рівня амілази III і IV ступенів за CTCAE спостерігали у 11 % та 9 % пацієнтів групи застосування сорафенібу у дослідженні 1 (НКР) та дослідженні 3 (ГЦК) порівняно з 7 % та 9 % пацієнтів групи плацебо. Підвищення рівня амілази III і IV ступенів за CTCAE спостерігали у 1 % та 2 % пацієнтів групи застосування сорафенібу у дослідженні 1 та дослідженні 3 порівняно з 3 % пацієнтів з групи плацебо. Панкреатит відзначено у 2 з 451 пацієнта, які отримували сорафеніб (IV ступеня за класифікацією CTCAE) у дослідженні 1, у 1 з 279 пацієнтів, які отримували сорафеніб у дослідженні 3 (II-го ступеня за CTCAE), і у 1 з 451 пацієнта групи плацебо у дослідженні 1 (II ступеня за CTCAE).

Гіпофосфатемія була дуже частим розладом і спостерігалася у 45 % і 35 % пацієнтів на тлі терапії сорафенібом порівняно з 12 % і 11 % пацієнтів, які отримували плацебо, у дослідженні 1 і дослідженні 3. Гіпофосфатемія III ступеня за CTCAE (1–2 мг/дл) у дослідженні 1 виникала у 13 % пацієнтів групи застосування сорафенібу та у 3 % пацієнтів групи плацебо, у дослідженні 3 виникала у 11 % пацієнтів групи застосування сорафенібу та у 2 % пацієнтів групи плацебо. Не зареєстровано випадків гіпофосфатемії IV ступеня за CTCAE (<1 мг/дл) ні у групі застосування сорафенібу, ні у групі плацебо у дослідженні 1. У дослідженні 3 зареєстровано один випадок у плацебо-групі. Механізм розвитку гіпофосфатемії, пов'язаної із застосуванням сорафенібу, невідомий.

У ³ 5 % пацієнтів групи застосування сорафенібу відзначалася лімфопенія та нейтропенія III або IV ступеня за CTCAE.

Гіпокаліємія спостерігалася у 12 % і 26,5 % пацієнтів групи застосування сорафенібу, порівняно з 7,5 % і 14,8 % пацієнтів, які отримували плацебо, у дослідженні 1 і дослідженні 3. У більшості випадків гіпокаліємія мала легкий характер (I та II ступеня за CTCAE). Гіпокаліємія III ступеня (6,0–7,0 мг/дл) відзначалася у 1,1 % та 1,8 % пацієнтів групи застосування сорафенібу та у 0,2 % і 1,1 % пацієнтів групи плацебо. Гіпокаліємія IV ступеня (< 6,0 мг/дл) відзначалася у 1,1 % та 0,4 % пацієнтів групи застосування сорафенібу та у 0,5 % і 0 % пацієнтів групи плацебо у дослідженні 1 і дослідженні 3. Механізм розвитку гіпокаліємії, пов'язаної із застосуванням сорафенібу, невідомий.

У дослідженні 1 і дослідженні 3 спостерігалося зниження рівня калію у 5,4 % і 9,5 % пацієнтів групи застосування сорафенібу та у 0,7 % і 5,9 % пацієнтів групи плацебо. У більшості випадків гіпокаліємія мала легкий характер (1 ступеня за CTCAE). У цих дослідженнях гіпокаліємія III ступеня відзначалася у 1,1 % і 0,4 % пацієнтів групи застосування сорафенібу та у 0,2 % і 0,7 % пацієнтів групи плацебо. Повідомлення про випадки гіпокаліємії IV ступеня відсутні.

Відхилення від норми результатів лабораторних досліджень у пацієнтів з ДРЩЗ (дослідження 5)

Гіпокаліємія спостерігалася у 35,7 % пацієнтів групи застосування сорафенібу порівняно з 11,0 % пацієнтів, які отримували плацебо. У більшості випадків гіпокаліємія мала легкий характер. Гіпокаліємія III ступеня відзначалася у 6,8 % пацієнтів групи застосування сорафенібу та у 1,9 % пацієнтів групи плацебо. Гіпокаліємія IV ступеня відзначалася у 3,4 % пацієнтів групи застосування сорафенібу та у 1,0 % пацієнтів групи плацебо. Інші клінічно

значущі відхилення від норми результатів лабораторних досліджень, що спостерігалися у дослідженні 5, наведено у таблиці 3.

Таблиця 3. Відхилення від норми результатів лабораторних досліджень у пацієнтів з ДРЩЗ (дослідження 5)

Результати лабораторних досліджень	Сорафеніб N=207			Плацебо N=209		
	Усі* ступені %	III* ступінь %	IV* ступінь %	Усі* ступені %	III* ступінь %	IV* ступінь %
З боку крові та лімфатичної системи						
Анемія	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
Тромбоцитопенія	18,4	0	0	9,6	0	0
Нейтропенія	19,8	0,5	0,5	12	0	0
Лімфопенія	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Розлади метаболізму та харчування						
Гіпокаліємія	17,9	1,9	0	2,4	0	0
Гіпофосфатемія**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0
Гепатобіліарні розлади						
Підвищення рівня білірубіну	8,7	0	0	4,8	0	0
Підвищення рівня АЛТ	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
Підвищення рівня АСТ	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Дослідження						
Підвищення рівня амілази	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
Підвищення рівня ліпази	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0

*Загальні термінологічні критерії небажаних явищ (CTCAE), версія 3.0.

** Механізм розвитку гіпофосфатемії, пов’язаної із застосуванням сорафенібу, невідомий.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: https://aisf.dec.gov.ua.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Упаковка.

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 200 мг. По 28 таблеток у блістері. По 4 блістери у картонній пачці.

Категорія відпуску.

За рецептом.

Виробник.

Байєр АГ.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

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