ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
НЕКСАВАР (NEXAVAR)

Регистрационный номер:

Торговое название препарата: Нексавар
Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib)
Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав
1 таблетка содержит:
действующее вещество: сорафениба тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания)
вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гипромеллоза (5 сР), магния стеарат, натрия лаурилсульфат, гипромеллоза (15 сР)
состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 3350, диоксид титана, оксид железа красный

Описание
Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, с одной стороны таблетки выдавлен логотип компании, с другой стороны – цифра 200.

Фармакологическая группа: противоопухолевый препарат, ингибитор протеинкиназы
Код АТХ: L01XE05

Фармакологическое действие
Фармакодинамика
Сорафениб является ингибитором многочисленных ферментов из группы киназ. Сорафениб ингибирует размножение опухолевых клеток мышиной почечно-клеточной карциномы (RENCA), и широкого спектра человеческих опухолевых ксенотрансплантантов у мышей с удаленным тимусом. Ингибирование размножения опухолевых клеток сопровождается уменьшением ангиогенеза в опухолевой ткани.
Фармакокинетика
После приема таблеток сорафениба, его средняя относительная биодоступность составляет 38-49 %.
Период полувыведения сорафениба составляет приблизительно 25-48 часов. Многократный прием сорафениба в течение 7 суток по сравнению с однократным приемом ведет к его большему накоплению в 2.5 - 7 раз.
Равновесные концентрации сорафениба в плазме крови достигаются в пределах 7 суток его приема, при этом отношение пиковой концентрации к самой низкой концентрации составляет менее 2.
После приема внутрь пиковые концентрации сорафениба в плазме достигаются примерно через 3 часа. При приеме препарата вместе с пищей, содержащей умеренное количество жира, биодоступность препарата близка к таковой при приеме натощак. Прием сорафениба вместе с пищей, содержащей высокое количество жира, снижает его биодоступность на 29% по сравнению с приемом натощак.
Связь с белками - 99.5%.
Сорафениб преимущественно подвергается окислительному метаболизму в печени с участием CYP3A4 и глюкуронизации с участием UGT1A9.

участием CYP3A4 и глюкуронизации с участием UGT1A9.

Фармакокинетика в особых популяциях

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

Педиатрические больные. Данные по фармакокинетике препарата у педиатрических больных отстутствуют.

Почечная недостаточность. Фармакокинетические данные у больных с легкими или умеренными нарушениями функции почек не отличались от таковых у больных с нормальной функцией почек Фармакокинетика сорафениба у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и у больных на гемодиализе не изучалась.

Печеночная недостаточность. У больных с легкими или умеренными нарушениями функции печени, показатели экспозиции находились в тех же пределах, что и у больных без нарушения функции печени. Фармакокинетика сорафениба у больных с тяжелой печеночной недостаточностью не изучалась.

Показания

Метастатический почечно-клеточный рак

Противопоказания

Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата.

Беременность и период кормления грудью

Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью: при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза сорафениба 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 умеренное количество жира. Таблетки запивают 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 сорафениба. При необходимости доза сорафениба может быть снижена до 400-200 мг один раз в сутки.

Рекомендации по снижению дозы сорафениба при развитии кожной токсичности:

Степень кожной токсичности		Рекомендации по модификации доз сорафениба
1-я степень: онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в руках или ногах, которые не препятствуют нормальной активности пациента		Лечение продолжают с применением местной симптоматической терапии

2-я степень: эритема и отечность рук или ног, сопровождающиеся болью, и/или ощущение дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента	При первом возникновении	Лечение продолжают с применением местной симптоматической терапии В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней см. ниже.
	Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симпотоматики в течение 7 дней или 2 или 3 эпизод развития кожной токсичности	Приостановить терапию Нексаваром до тех пор пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу Нексавара на один уровень (400 мг/сутки ежедневно или по 400 мг через день)
	При возникновении кожной токсичности в 4-ый раз	Терапию Нексаваром следует прекратить.
3-я степень: влажная десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в руках или ногах, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональ- ные обязанности или обслуживать себя	При первом или втором возникновении	Приостановить терапию Нексаваром до тех пор пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу Нексавара на один уровень (400 мг/сутки ежедневно или по 400 мг через день)
	При 3- м эпизоде	Терапию Нексаваром следует прекратить.

Особые популяции

Педиатрические больные. Безопасность и эффективность назначения сорафениба педиатрическим больным не установлена.

Пожилые больные (старше 65 лет): коррекция дозы препарата не требуется.

Больные с почечной недостаточностью. При легких или умеренных нарушениях функции печени (клиренс креатинина >30мл/мин) коррекция дозы сорафениба не требуется. Данных по применению сорафениба у больных с тяжелой почечной недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) и у больных на гемодиализе нет.

Больные с печеночной недостаточностью. У больных с нарушением функции печени классов А и В по классификации Чайлд-Пью коррекции дозы препарата не требуется. Использование сорафениба у больных с гепатитом класса С по классификации Чайлд-Пью не изучалось.

Побочное действие

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении Нексавара, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто (≥1/10), часто (от ≥1/100 до <1/10) нечасто (от ≥ 1/1000 до <1/100).

Со стороны системы кроветворения: очень часто – лейкопения, лимфопения; часто – анемия, нейтропения, тромбоцитопения; нечасто – нарушение свертываемости крови
Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – кровотечения (включая кровотечения из ротовой полости, гастроинтенстинальные, ректальные, дыхательного тракта, носовые, ногтевого ложа, гематомы), приливы крови к лицу; часто – повышение артериального давления; нечасто – гипертонический криз, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда
Со стороны дыхательной системы: часто – охриплость; нечасто – ринорея
Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, прурит (зуд кожи); часто – эксфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи; нечасто – фолликулит, экзема, мультиформная эритема.
Со стороны системы пищеварения: очень часто – диарея, тошнота; часто – мукозит, стоматит, сухость слизистой ротовой полости, глоссодиния, диспепсия, дисфагия, рвота, анорексия, запор; нечасто –гастроинтенстинальный рефлюкс, гастрит, панкреатит, повышение уровня билирубина (включая желтуху).
Со стороны нервной системы: часто – дизестезия, парастезия, депрессия; нечасто – тиннит (звон в ушах)
Со стороны костно-мышечной системы: часто – артралгия, миалгия.
Со стороны репродуктивной функции: часто – эректильная дисфункция; нечасто – гинекомастия.
Аллергические реакции: нечасто - кожные реакции и уртикарии.
Нарушения лабораторных показателей: очень часто – гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы; часто – транзиторное повышение уровня трансаминаз (АСТ, АЛТ); нечасто – дегидратация, гипонатриемия, транзиторное повышение уровня щелочной фосфатазы, повышение международного нормализованного отношения (МНО), гипотиреоидизм.
Прочие: очень часто – астения, повышенная утомляемость; часто – гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; нечасто – присоединение вторичных инфекций.

Передозировка
В случае передозировки возможно усиление вышеперечисленных нежелательных явлений, особенно диареи и кожных реакций.
Лечение симптоматическое. Антидот к сорафенибу не известен.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами 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.
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-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 Р450: сорафениб ни ингибирует, ни индуцирует изоферменты из группы цитохрома Р450.

Комбинация с другими противоопухолевыми препаратами: сорафениб не влияет на фармакокинетику гемцитабина и оксалиплатина. Одновременное назначение сорафениба и доксорубицина приводит к увеличению максимальной плазменной концентрации (МПК) доксорубицина на 21%. При одновременном назначении сорафениба и иринотекана, активный метаболит которого SN-38 в дальнейшем метаболизируется с участием UGT1A1, отмечалось увеличение МПК SN-38 на 67-120% и увеличение МПК иринотекана на 26-42%. Клиническое значение данных наблюдений не известно.

Особые указания

Лечение сорафенибом следует проводить под наблюдением специалиста имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

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

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

У больных, получавших лечение сорафенибом, 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 сорафенибом 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 сорафенибом.

Сорафениб может привести к увеличению риска кровотечений. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом.
При совместном назначении варфарина и сорафениба у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышение Международного Нормализованного Отношения (МНО). При совместном назначении варфарина и сорафениба необходимо регулярное определение протромбинового времени, МНО, клинических признаков кровоточивости.

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

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

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

Во время и как минимум в течение 3-х месяцев после терапии сорафенибом необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Форма выпуска
Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 200 мг. По 28 таблеток в ПП/Al блистер. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения
При температуре не выше 25°С.
Хранить в недоступном для детей месте.
Срок годности
2,5 года.
Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.
Условия отпуска из аптек
По рецепту.

Название и адрес изготовителя
Байер Хелскэр АГ
Д-51368 Леверкузен , Германия
Дополнительную информацию можно получить по адресу:
129010, Москва, Грохольский пер.13, стр.2.
Тел.: +7 (495) 234-20-90, факс: +7(495) 234-20-70

Директор ИДКЭЛС С.В.Буданов

Представитель фирмы Е.П.Петрова