МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Нексавар
наименование лекарственного препарата
таблетки покрытые пленочной оболочкой
лекарственная форма, дозировка
Байер Шеринг Фарма АГ, Германия
наименование производителя, страна

Изменение № 7

Дата внесения Изменения «____» 080612 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
1. Побочное действие. Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении Нексавара в ходе клинических исследований или на основе данных постмаркетингового применения, 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), редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000). Для нежелательных эффектов, выявленных в процессе постмаркетинговых наблюдений и для которых не удается надежно оценить частоту или установить причинную связь с приемом препарата, указано «частота	**1. Побочное действие.** Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении Нексавара в ходе клинических исследований или на основе данных постмаркетингового применения, 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), редко (от ≥ 1/10 000 до <1/1 000). Для нежелательных эффектов, выявленных в процессе постмаркетинговых наблюдений и для которых не удается надежно оценить частоту или установить причинную связь с приемом препарата, указано «частота

неизвестна». ***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 – застойная сердечная недостаточность, «приливы» крови к лицу, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда, нечасто – гипертонический криз; редко – удлинение интервала QT. ***Со стороны дыхательной системы:*** часто – охриплость; нечасто – ринорея, явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких (пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, пульмонит, воспаление легких). ***Со стороны кожи и кожных придатков:*** очень часто – кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд; часто – эксфолиативныйдерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи; нечасто – фолликулит, экзема, мультиформная эритема, кератоакантома/плоскоклеточная карцинома кожи; частота неизвестна – возвратный лучевой дерматит, синдром Стивенса-Джонсона.	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* – застойная сердечная недостаточность*, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда*, *нечасто* – гипертонический криз*; *редко* – удлинение интервала QT. ***Со стороны дыхательной системы:*** *часто* – охриплость; *нечасто* – ринорея, 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* – кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд; *часто* – эксфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи;

Со стороны системы пищеварения: очень часто – диарея, тошнота, рвота, боли в животе; часто – стоматит, сухость слизистой ротовой полости, глоссодиния, диспепсия, дисфагия, анорексия, запор; нечасто – гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит, панкреатит, прободение желудочно-кишечного тракта, повышение уровня билирубина (включая желтуху), холецистит, холангит; частота неизвестна – лекарственный гепатит*. ***Со стороны нервной системы:*** часто – периферическая сенсорная нейропатия, обратимый энцефалопатический синдром. ***Психические нарушения***: часто – депрессия. ***Со стороны системы слуха:*** часто – звон в ушах. ***Со стороны костно-мышечной системы:*** часто – артралгия, миалгия. ***Со стороны урогенитальной системы:*** часто – почечная недостаточность. ***Со стороны репродуктивной функции:*** часто – эректильная дисфункция; нечасто – гинекомастия. ***Со стороны эндокринной системы:*** нечасто – гипотиреоз, гипертиреоз. ***Со стороны иммунной системы:*** нечасто – реакции повышенной чувствительности (включая кожные реакции и крапивницу); частота неизвестна – ангионевротический отек, анафилактические реакции. ***Нарушения лабораторных показателей:*** очень часто – гипофосфатемия, увеличение	*нечасто* – фолликулит, экзема, мультиформная эритема, кератоакантома/плоскоклеточная карцинома кожи; *частота неизвестна* – возвратный лучевой дерматит, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивена-Джонсона. ***Со стороны системы пищеварения:*** *очень часто* – диарея, тошнота, рвота; *часто* – стоматит (включая сухость слизистой ротовой полости и глоссодинию, диспепсия, дисфагия, анорексия, запор; *нечасто* – гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит, панкреатит, прободение желудочно-кишечного тракта*, повышение уровня билирубина (включая желтуху), холецистит, холангит; *частота неизвестна* – лекарственный гепатит*. ***Со стороны нервной системы:*** *часто* – периферическая сенсорная нейропатия; *нечасто* - обратимый энцефалопатический синдром*. ***Психические нарушения***: *часто* – депрессия. ***Со стороны системы слуха:*** *часто* – звон в ушах. ***Со стороны костно-мышечной системы:*** *часто* – артралгия, миалгия; *частота неизвестна* – рабдомиолиз. ***Со стороны урогенитальной системы:*** *часто* – почечная недостаточность. ***Со стороны репродуктивной функции:***

уровня липазы и амилазы; часто – транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ); нечасто – дегидратация, гипонатриемия, транзиторное повышение уровня щелочной фосфатазы, отклонение от нормального уровня значений 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 области опухоли, головная боль, боль в конечностях); часто – астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; нечасто - присоединение вторичных инфекций.	*часто* – эректильная дисфункция; *нечасто* – гинекомастия. ***Со стороны эндокринной системы:*** *нечасто* – гипотиреоз, гипертиреоз. ***Со стороны иммунной системы:*** *нечасто* – реакции повышенной чувствительности (включая кожные реакции и крапивницу); *частота неизвестна* – ангионевротический отек, анафилактические реакции. ***Нарушения лабораторных показателей:*** *очень часто* – гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы; *часто* – транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ); *нечасто* – дегидратация, гипонатриемия, транзиторное повышение уровня щелочной фосфатазы, отклонение от нормального уровня значений 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); *часто* – астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; *нечасто* - инфекции.
* - неблагоприятные реакции могут иметь угрожающие жизни последствия или летальный исход. Такие явления происходили либо нечасто, либо реже чем нечасто. В дополнение, в ходе клинических исследований Нексавара редко сообщалось о следующих значимых с медицинской точки зрения нежелательных явлениях: транзиторная ишемическая атака, аритмия, тромбоэмболия. Для этих нежелательных явлений не была подтверждена причинно-следственная связь с применением Нексавара. В двух рандомизированных плацебо-	* - неблагоприятные реакции могут иметь угрожающие жизни последствия или летальный исход. Такие явления

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.	происходили либо нечасто, либо реже чем нечасто. 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.

2. 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. Продолжительный одновременный прием сорафениба совместно с рифампицином приводил к уменьшению AUC 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	**2. 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. Продолжительный одновременный прием сорафениба совместно с рифампицином приводил к уменьшению AUC 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

CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19 соответственно, и 4-недельного курса сорафениба не приводило к изменению уровня экспозиции перечисленных препаратов. Эти наблюдения свидетельствую 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-OH-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 циклофосфамида приводило к незначительному снижению экспозиции циклофосфамида, однако при этом не наблюдалось снижения системной экспозиции 4-OH-циклофосфамида, являющегося активным метаболитом циклофосфамида, 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, оксалиплатина и циклофосфамида. **Паклитаксел / карбоплатин**	соответственно, и 4-недельного курса сорафениба не приводило к изменению уровня экспозиции перечисленных препаратов. Эти наблюдения свидетельствую 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-OH-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 циклофосфамида приводило к незначительному снижению экспозиции циклофосфамида, однако при этом не наблюдалось снижения системной экспозиции 4-OH-циклофосфамида, являющегося активным метаболитом циклофосфамида, 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

Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м^2) 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/м^2 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-OH 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/м^2 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	(по 225 мг/м^2) 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/м^2 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-OH 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/м^2 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

существенным изменениям в экспозиции сорафениба, однако экспозиция капецитабина увеличивалась на 15-50 %, а экспозиция 5-фторурацила (метаболит капецитабина) возрастала на 0-52 %. Остается неизвестным клиническое значение этого небольшого или умеренного увеличения в экспозиции капецитабина и 5-фторурацила при одновременном приеме сорафениба.	сорафениба, однако экспозиция капецитабина увеличивалась на 15-50 %, а экспозиция 5-фторурацила (метаболит капецитабина) возрастала на 0-52 %. Остается неизвестным клиническое значение этого небольшого или умеренного увеличения в экспозиции капецитабина и 5-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.	**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/м^2 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.	**Доцетаксел** Одновременное применение доцетаксела (по 75 или 100 мг/м^2 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

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.	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 протонной помпы** **Омепразол** Одновременное применение Омепразола не оказывает влияния на фармакокинетику сорафениба. Корректировка дозы сорафениба не требуется.

Руководитель отдела регистрации и сертификации
ЗАО «Байер» Сычева Е.И.