МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛСР-000093- 190314
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Нексавар
наименование лекарственного препарата
таблетки покрытые пленочной оболочкой, 200 мг
лекарственная форма, дозировка
Байер Фарма АГ, Германия
наименование производителя, страна

Изменение № 12

Дата внесения Изменения «____» 190314 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
Фармакологическое действие **Фармакодинамика** Сорафениб является мультикиназным ингибитором. Уменьшает пролиферацию опухолевых клеток in vitro. Показано, что сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (c-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT- 3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR- 3 и PDGFR- ß). Полагают, что некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных системах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза. Сорафениб подавляет рост опухоли при печеночно-клеточном раке и почечно-клеточном раке у человека.	**Фармакологическое действие** **Фармакодинамика** Сорафениб является мультикиназным ингибитором. Уменьшает пролиферацию опухолевых клеток in vitro. Показано, что сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (c-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT- 3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR- 3 и PDGFR- ß). Полагают, что некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных системах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза. Сорафениб подавляет рост опухоли при печеночно-клеточном раке, почечно-клеточном раке,

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. <u>Всасывание и распределение</u> Максимальные концентрации (Cmax) 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 Cmax и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличиваются не пропорционально. Связь с белками – 99,5 %. <u>Метаболизм и выведение</u> Метаболизм сорафениба осуществляется,	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. <u>Всасывание и распределение</u> Максимальные концентрации (Cmax) сорафениба в плазме достигаются приблизительно через 3 часа после приема внутрь. При приеме вместе с пищей с умеренным содержанием жира

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 с калом, 19 % - с мочой в форме глюкуронидов. Неизмененный сорафениб, в количестве 51 % от назначенной дозы, определяется в кале. <u>Фармакокинетика в особых популяциях</u> Анализ демографических данных свидетельствует о том, что коррекции дозы препарата в зависимости от возраста или пола не требуется.	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 Cmax и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличиваются непропорционально. Связь с белками – 99,5 %. <u>Метаболизм и выведение</u> 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

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 легким, среднетяжелым или тяжелым снижением почечной функции, не нуждающихся в гемодиализе, необходимость в снижении дозировки отсутствует. *Печеночная недостаточность* Сорафениб выводится, главным образом, печенью. У больных печеночно-клеточным раком с легкими (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелыми (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушениями функции печени, фармакокинетические параметры сорафениба были таким же, как у больных с нормальной печеночной функцией. Фармакокинетика сорафениба у пациентов без печеночно-клеточного рака с легкими (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелыми (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушениями	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. <u>Фармакокинетика в особых популяциях</u> 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,

функции печени была сходной с фармакокинетикой сорафениба у здоровых людей. У больных с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика сорафениба не изучена.	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 Метастатический почечно-клеточный рак. Печеночно-клеточный рак.	**Показания к применению** Метастатический почечно-клеточный рак. Печеночно-клеточный рак. Местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду.
Раздел отсутствует.	**Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

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

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 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 сорафениба. При необходимости доза сорафениба может быть снижена до 400 мг 1 раз в сутки.

Рекомендации по снижению дозы сорафениба при развитии кожной токсичности:

Степень кожной токсичности	Эпизоды	Рекомендации по модификации доз сорафениба
1-я степень: онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная	Любой по счету	Лечение продолжают с применением местной симптомати-

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза препарата Нексавар 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 Нексавар.

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

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

Рекомендации по снижению дозы препарата Нексавар при развитии кожной токсичности:

Таблица 1.

Степень кожной токсичности	Эпизоды кожной токсичности	Рекомендации по модификации доз препарата Нексавар
1-я степень: онемение,	Любой по счету	Лечение препаратом

отечность, эритема или ощущение дискомфорта в руках или ногах, которые не препятствуют нормальной активности пациента		ческой терапии.	дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в ладонях или подошвах ног, которые не препятствуют нормальной активности пациента.		Нексавар продолжают на фоне местной симптоматической терапии.
2-я степень: эритема и отечность рук или ног, сопровождающиеся болью, и/или ощущением дискомфорта; которые ограничивают нормальную активность пациента.	При первом возникновении	Лечение продолжают с использованием сниженной дозировки Нексавара (400 мг в сутки на 28 дней) и с применением местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней - см. ниже. Если после снижения	**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 Нексавар продолжают на фоне местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней - см. ниже.

		дозы уровень токсичности возвращается к 0–1 степени, через 28 дней дозу сорафениба увеличивают до полной дозы.			
	Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней	Приостановить терапию Нексаваром на 7 или более дней (до тех пор пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности). При возобновлении терапии снизить дозу Нексавара до 400 мг/сутки ежедневно.		Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й или 3-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Нексавар до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Нексавар до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.
				4-й эпизод	Терапию препаратом Нексавар следует прекратить.
			3-я степень: влажная десквамация, изъязвления, волдыри или	1-й или 2-й эпизоды	Приостановить терапию препаратом Нексавар до тех пор, пока

	2-ой или 3-ий эпизод развития кожной токсичности	Приостановить терапию Нексаваром на 7 или более дней (до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности). При возобновлении терапии - снизить дозу Нексавара до 400 мг/сутки ежедневно.	выраженная боль в ладонях или подошвах ног, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя.		кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Нексавар до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.
				3-й эпизод	Терапию препаратом Нексавар следует прекратить.
	При возникновении кожной токсичности в 4-ый раз	Терапию Нексаваром следует прекратить. Решение об отмене терапии сорафенибом должно быть основано на клинической	<u>Снижение дозы у больных дифференцированным раком щитовидной железы</u> При необходимости снижения дозы препарата Нексавар до 600 мг в сутки препарат принимают 2 раза в день (2 таблетки и 1 таблетка с интервалом 12 часов). При необходимости доза препарата Нексавар может быть дополнительно снижена до 400 мг в сутки (1 таблетка 2 раза в день) или до 200 мг 1 раз в день. После		

		оценке состояния больного и его предпочтениях.
3-я степень: влажная десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в руках или ногах, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя.	При первом возникновении	Приостановить терапию Нексаваром на 7 или более дней (до тех пор пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности). Немедленно назначить местную симптоматическую терапию. При возобновлении терапии снизить дозу Нексавара до 400 мг/сутки ежедневно.

уменьшения выраженности нежелательных реакций, за исключением гематологических, доза препарата Нексавар может быть увеличена.

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

Таблица 2.

Снижение дозы	Суточная доза препарата Нексавар	
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

Рекомендации по снижению дозы препарата Нексавар при развитии кожной токсичности:

Таблица 3.

Степень	Эпизоды	Рекомендации

		Если после снижения дозы уровень токсичности возвращается к 0–1 степени, через 28 дней дозу сорафениба увеличивают до полной дозы	кожной токсичности		по модификации доз препарата Нексавар*
	При 2-ом эпизоде	Приостановить терапию Нексаваром на 7 или более дней (до тех пор пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности). Немедленно назначить местную симптоматическую	**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 Нексавар продолжают на фоне местной симптоматической терапии.
			2-я степень: эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью, и/или ощущением дискомфор-	1-й эпизод	Лечение продолжают с использованием сниженной дозы препарата Нексавар 600 мг в сутки (400 мг и 200 мг с

		терапию. При возобновлении терапии снизить дозу Нексавара до 400 мг/сутки ежедневно.	та, которые ограничивают нормальную активность пациента.		интервалом 12 часов) и с применением местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней - см. ниже.
		При 3-ем эпизоде Терапию Нексаваром следует прекратить. Решение об отмене терапии сорафенибом должно быть основано на клинической оценке состояния больного и его предпочтениях.		Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Нексавар до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Нексавар

Отдельные группы больных

Дети

Безопасность и эффективность назначения сорафениба 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 сорафенибом больных со снижением функции печени класса С по классификации Чайлд-Пью не изучено. Снижение почечной функции Больным с легкими, среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями функции почек (без гемодиализа) не требуется снижения дозы сорафениба. Использование сорафениба в лечении больных, находящихся на гемодиализе, не изучено. У пациентов с риском возникновения нарушения функции почек необходимо мониторировать водно-электролитный баланс.			(см. таблица 2).
		3-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Нексавар до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Нексавар (см. таблица 2).
		4-й эпизод	Терапию препаратом Нексавар следует полностью прекратить.
	3-я степень: влажная десквамация,	1-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Нексавар до

	изъязвления, волдыри или выраженная боль в ладонях или подошвах ног, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя.		тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Нексавар (первое снижение дозы см. таблица 2).
		2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Нексавар до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до

			1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Нексавар (второе снижение дозы см. таблица 2).
		3-й эпизод	Терапию препаратом Нексавар следует полностью прекратить.

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

Отдельные группы больных

Дети

Безопасность и эффективность назначения препарата Нексавар 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 Нексавар 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 Нексавар. Использование препарата Нексавар 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 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». В каждой частотной группе нежелательные	**Побочное действие** Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении препарата Нексавар 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». В каждой частотной группе нежелательные

явления представлены в порядке уменьшения их значимости.	явления представлены в порядке уменьшения их значимости.
Со стороны системы кроветворения: *очень часто* – лимфопения; *часто* – лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.	***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*; *нечасто* – гипертонический криз*; *редко* – удлинение интервала QT.	***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* – охриплость; *нечасто* – ринорея, явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких* (включая пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, пульмонит, воспаление легких).	***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* – кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд; *часто* – эксфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи; *нечасто* – фолликулит, экзема, мультиформная эритема,	***Со стороны кожи и кожных придатков:*** *очень часто* – сухость кожи, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд; *часто* – кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит;

кератоакантома/плоскоклеточная карцинома кожи; *частота неизвестна* – возвратный лучевой дерматит, лейкоцитокластический васкулит, синдром Стивенса-Джонсона, токсический эпидермальный некролиз. ***Со стороны системы пищеварения:*** *очень часто* – диарея, тошнота, рвота; *часто* – стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глоссодинию), диспепсия, дисфагия, анорексия, запор; *нечасто* – гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит, панкреатит, прободение желудочно-кишечного тракта*, повышение концентрации билирубина (включая желтуху), холецистит, холангит; *частота неизвестна* – лекарственный гепатит*. ***Со стороны нервной системы:*** *часто* – периферическая сенсорная нейропатия; *нечасто* - синдром задней обратимой энцефалопатии *. ***Психические нарушения***: *часто* – депрессия. ***Со стороны органа слуха:*** *часто* – звон в ушах. ***Со стороны костно-мышечной системы:*** *часто* – артралгия, миалгия; *частота неизвестна* – рабдомиолиз. ***Со стороны урогенитальной системы:*** *часто* – почечная недостаточность, протеинурия;	*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 глоссодинию), 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:*** *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 активности липазы и амилазы; *часто* – транзиторное повышение активности трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), гипокальциемия, гипокалиемия; *нечасто* – дегидратация, гипонатриемия, 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); *часто* – астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение	*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

массы тела; *нечасто* - инфекции. * - неблагоприятные реакции могут иметь угрожающие жизни последствия или летальный исход. Такие явления 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;	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.

гемцитабин/цисплатин: отношение рисков 1,22, 95 %; доверительный интервал 0,82-1,80). Определяющей причины этого явления выявлено не было.	
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	**Особые указания** Лечение препаратом Нексавар следует проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов. Во время терапии препаратом Нексавар необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты). Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме препарата Нексавар 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 Нексавар. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости временно прекращают лечение и/или изменяют дозы препарата Нексавар или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию препаратом Нексавар отменяют. У больных, получавших лечение препаратом Нексавар, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная

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	гипертензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения препаратом Нексавар 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 Нексавар. Препарат Нексавар может привести к увеличению риска кровотечений. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Нексавар. Учитывая потенциальный риск кровотечения, у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы перед назначением препарата Нексавар следует провести местное лечение опухолевых инфильтратов трахеи, бронхов и пищевода. При совместном назначении варфарина и препарата Нексавар у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышение Международного

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. Установлено, что применение препарата Нексавар приводит к удлинению интервала QT/QTc, что может повысить риск развития желудочковых аритмий. Следует применять сорафениб 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 Нексавар у таких пациентов следует проводить периодический электрокардиографический	Нормализованного Отношения (МНО). При совместном назначении варфарина и препарата Нексавар необходимо регулярное определение протромбинового времени, МНО, клинических признаков кровоточивости. В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии препаратом Нексавар с позиций предосторожности. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема препарата Нексавар после хирургических вмешательств, очень немногочисленны. Поэтому решение о возобновлении терапии препаратом Нексавар 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 Нексавар. Установлено, что применение препарата Нексавар приводит к удлинению интервала QT/QTc, что может повысить риск развития желудочковых аритмий. Следует применять препарат Нексавар 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

контроль и измерять уровень электролитов (магний, калий, кальций). Прободение желудочно-кишечного тракта встречается нечасто и описано менее чем у 1% больных, получавших сорафениб. В некоторых случаях эти события не были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения желудочно-кишечного тракта лечение сорафенибом следует отменить. Нет никаких данных о лечении сорафенибом 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. С осторожностью назначают сорафениб вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием UGT1A1 (например, иринотекан). Одновременное применение доцетаксела (75 или 100 мг/м^2) и сорафениба (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 сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность. Одновременное применение неомицина может привести к снижению	или другие лекарственные препараты, ведущие к удлинению интервала QT; а также у пациентов с электролитными нарушениями, включая гипокалиемию, гипокальциемию или гипомагниемию. При применении препарата Нексавар 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 Нексавар. В некоторых случаях эти события не были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения желудочно-кишечного тракта лечение препаратом Нексавар следует отменить. Нет никаких данных о лечении препаратом Нексавар 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 Нексавар 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

биодоступности сорафениба. *Беременность, лактация, влияние на фертильность*. Женщинам следует избегать наступления беременности в период лечения сорафенибом. Женщин с сохраненной репродуктивной способностью необходимо проинформировать о потенциальной опасности сорафениба 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. Неизвестно, выделяется ли сорафениб с женским молоком. 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 сорафенибом. Исследования сорафениба 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. У животных отмечается выделение с молоком сорафениба и/или его	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 Нексавар в клинических исследованиях, концентрация тиреотропного гормона превысила 0,5 мЕд/л. При применении препарата Нексавар у таких пациентов следует контролировать концентрацию тиреотропного гормона. С осторожностью назначают Нексавар вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием UGT1A1 (например, иринотекан). Одновременное применение доцетаксела (75 или 100 мг/м^2) и препарата Нексавар (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 Нексавар 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

метаболитов.	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.

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