ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата

НЕКСАВАР
таблетки покрытые пленочной оболочкой 200 мг

Регистрационный номер: ЛСР-000093

Байер Шеринг Фарма АГ, Германия

Изменение № 5

Срок введения изменений с "08" октября 2010 г.

Старая редакция	Новая редакция
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). Для дополнительных 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, нечасто – гипертонический криз, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда. ***Со стороны дыхательной системы:*** часто – охриплость; нечасто – ринорея, явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких (пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония,	**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). Для дополнительных 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, нечасто – гипертонический криз, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда, редко – удлинение интервала QT. ***Со стороны дыхательной системы:*** часто – охриплость; нечасто – ринорея, явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких (пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-

Изменение № 5

Старая редакция	Новая редакция
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, кератоакантома/плоскоклеточная карцинома кожи, синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна – напоминающий лучевой дерматит. ***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.	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, кератоакантома/плоскоклеточная карцинома кожи, синдром Стивенса-Джонсона; частота неизвестна – возвратный лучевой дерматит. ***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

Старая редакция	Новая редакция
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 области опухоли, головная боль, боль в конечностях); часто – астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; нечасто - присоединение вторичных инфекций.	отек. ***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 области опухоли, головная боль, боль в конечностях); часто – астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; нечасто - присоединение вторичных инфекций.
* - были описаны случаи, угрожающие жизни, и случаи с летальным исходом. 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. Рандомизированное контролируемое исследование, направленное на сравнение безопасности и эффективности применения карбоплатина и паклитаксела в комбинации с сорафенибом или без него у пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) стадии IIIB-IV, ранее не получавших химиотерапию, было остановлено на основании заключения независимого Комитета мониторинга данных, что исследование не удовлетворяет своей главной конечной цели - увеличению общей выживаемости. Нежелательные явления, отмеченные в рамках исследования, в целом соответствовали известному профилю безопасности сорафениба, карбоплатина и паклитаксела. Однако, в группе пациентов с плоскоклеточным раком легкого, получавших карбоплатин и паклит-	* - были описаны случаи, угрожающие жизни, и случаи с летальным исходом. 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. Рандомизированное контролируемое исследование, направленное на сравнение безопасности и эффективности применения карбоплатина и паклитаксела в комбинации с сорафенибом или без него у пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) стадии IIIB-IV, ранее не получавших химиотерапию, было остановлено на основании заключения независимого Комитета мониторинга данных, что исследование не удовлетворяет своей главной конечной цели - увеличению общей выживаемости. Нежелательные явления, отмеченные в рамках исследования, в целом соответствовали известному профилю безопасности сорафениба, карбоплатина и паклитаксела. Однако, в

Старая редакция	Новая редакция
таксел в комбинации с сорафенибом, была отмечена более высокая смертность по сравнению с группой пациентов, получавших только карбоплатин и паклитаксел (отношение рисков 1.81, 95 %; доверительный интервал 1.19-2.74). Определяющей причины этого явления выявлено не было.	группе пациентов с плоскоклеточным раком легкого, получавших карбоплатин и паклитаксел в комбинации с сорафенибом, была отмечена более высокая смертность по сравнению с группой пациентов, получавших только карбоплатин и паклитаксел (отношение рисков 1.81, 95 %; доверительный интервал 1.19-2.74). Определяющей причины этого явления выявлено не было.
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 соответственно, и 4-х недельного курса сорафениба не приводило к изменению уровня экспозиции перечисленных препаратов. Эти наблюдения свидетельствую о том, что сорафениб ни ингибирует, ни индуцирует изо-	**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 соответственно, и 4-х недельного курса сорафениба не приводило к изменению уровня экспозиции перечисленных препаратов. Эти наблюдения свидетельствую о том, что сорафениб ни ингибирует, ни индуцирует изо-

Старая редакция	Новая редакция
ферменты 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.	ферменты 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.
Комбинация с другими противоопухолевыми препаратами: сорафениб не влияет на фармакокинетику гемцитабина и оксалиплатина.	**Комбинация с другими противоопухолевыми препаратами:** сорафениб не влияет на фармакокинетику гемцитабина и оксалиплатина.
Паклитаксел / карбоплатин	**Паклитаксел / карбоплатин**
Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м^2) и карбоплатина (AUC = 6) совместно с сорафенибом (≤ 400 мг 2 раза в день), с 3-х 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) и карбоплатина (AUC = 6) совместно с сорафенибом (≤ 400 мг 2 раза в день), с 3-х 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 35%, паклитаксела – на 29% и 6-OH производного паклитаксела – на 50%. Фармакокинетика карбоплатина оставалась неизменной.	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-х дневными интервалами в приеме сорафениба. Остается неизвестным клиническое значение небольшого увеличения экспозиции сорафениба и паклитаксела при одновременном применении с сорафенибом без перерыва в его применении.	Эти данные показывают, что нет необходимости корректировать дозировку при применении паклитаксела и карбоплатина вместе с сорафенибом с 3-х 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	**Капецитабин**
Одновременное применение капецитабина (по 750-1050 мг/м^2 с 1 по 14 дни через каждый 21 день) и сорафениба (по 200 или 400 мг 2 раза в день без перерывов в приеме)	Одновременное применение капецитабина (по 750-1050 мг/м^2 2 раза в день с 1 по 14 дни через каждый 21 день) и сорафениба (по 200 или 400 мг 2 раза в день без перерывов в приеме) не приводило к существенным

Старая редакция	Новая редакция
не приводило к существенным изменениям в экспозиции сорафениба, однако экспозиция капецитабина увеличивалось 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.	изменениям в экспозиции сорафениба, однако экспозиция капецитабина увеличивалось 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%. Клиническое значение данных наблюдений не известно.	**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%. Клиническое значение данных наблюдений не известно.
Доцетаксел Одновременное применение доцетаксела (по 75 или 100 мг/м^2 однократно через каждый 21 день) и сорафениба (200 или 400 мг 2 раза в день со 2 по 19 день в течение 21-дневного цикла) с 3-х 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 день) и сорафениба (200 или 400 мг 2 раза в день со 2 по 19 день в течение 21-дневного цикла) с 3-х дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением AUC и C_{max} доцетаксела соответственно на 36-80% и 16-32%. При одновременном назначении сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность.
Неомицин Одновременное применение неомицина, несистемного антибактериального препарата, применяемого для эрадикации желудочно-кишечной флоры, воздействует на энтерогепатическую циркуляцию сорафениба, приводя к снижению экспозиции сорафениба. У здоровых добровольцев, получавших в течение 5 дней неомицин, средняя биодоступность сорафениба снижалась до 54%. Клиническая значимость этих данных не известна. Влияние других антибиотиков не изучалось, но будет, по всей вероятности, зависеть от способности снижать активность глюкуронидазы.	**Неомицин** Одновременное применение неомицина, несистемного антибактериального препарата, применяемого для эрадикации желудочно-кишечной флоры, воздействует на энтерогепатическую циркуляцию сорафениба, приводя к снижению экспозиции сорафениба. У здоровых добровольцев, получавших в течение 5 дней неомицин, средняя биодоступность сорафениба снижалась до 54%. Клиническая значимость этих данных не известна. Влияние других антибиотиков не изучалось, но будет, по всей вероятности, зависеть от способности снижать активность глюкуронидазы.

Изменение № 5

Старая редакция	Новая редакция
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	**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

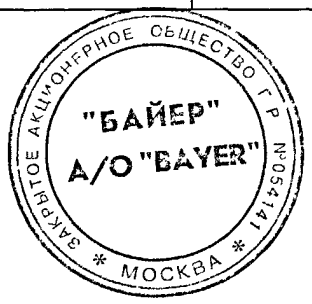
Старая редакция	Новая редакция
сорафениба у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышение Международного Нормализованного Отношения (МНО). При совместном назначении варфарина и сорафениба необходимо регулярное определение протромбинового времени, МНО, клинических признаков 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. 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 мо-	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. 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 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 трак-

Старая редакция	Новая редакция
жет привести к снижению 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 метаболитов.	та 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 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 пока-

Изменение № 5

Старая редакция	Новая редакция
	зано, 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 метаболитов.

Менеджер по регистрации
ЗАО «Байер»



_____Кругленко М.А.
подпись

«___»_____ 20___ г.

М.П.