МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Нексавар

наименование лекарственного препарата

таблетки покрытые пленочной оболочкой 200 мг

лекарственная форма, дозировка

Байер Шеринг Фарма АГ, Германия

наименование производителя, страна

Изменение № 6

Дата внесения Изменения «____» 230911 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, распо-ложенные 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-	**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-

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
клеточном раке и почечно-клеточном раке у человека.	клеточном раке и почечно-клеточном раке у человека.
Фармакокинетика	**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.	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.	Равновесные концентрации сорафениба в плазме достигаются в течение 7 дней, отношение максимальной/минимальной концентрации составляет менее 2.
<u>Всасывание и распределение</u>	<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.	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 пропор-	При назначении пероральных доз, превышающих 400 мг 2 раза в сутки, средние Cmax и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличиваются не пропор-

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
ционально. Связь с белками - 99.5 %. Метаболизм и выведение 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, 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.	ционально. Связь с белками – 99,5 %. Метаболизм и выведение 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, 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.

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
Фармакокинетика в особых популяциях 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 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, не нуждающихся в диализе. 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 с легкими (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелыми (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушениями функции печени, фармакокинетические параметры сорафениба бы-	Фармакокинетика в особых популяциях 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 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

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
ли таким же, как у больных с нормальной печеночной функцией. У больных с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика сорафениба не изучена.	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 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.
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	**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, тромбоцитопе-

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
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-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, пан-	ния. ***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, ~~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-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, синдром Стивенса-Джонсона. ***Со стороны системы пищеварения:*** очень

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
креатит, 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. ***Нарушения лабораторных показателей:*** очень часто – гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы; часто – транзи-	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

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
торное 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, 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 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 не-	* - 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

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
мелкоклеточным 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 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.	связь с применением Нексавара. 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.

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ ВЗАИМОДЕЙСТВИЯ	**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%.	**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.	**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 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 цито-	**Субстраты специфических изоферментов из группы цитохрома P450:** одновременное назначение мидазолама, декстрометорфана и омепразола, являющихся субстратами цито-

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
хромов 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 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. **Комбинация с другими противоопухолевыми препаратами:** сорафениб не влияет на фармакокинетику гемцитабина и оксалиплатина. **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 1 раз в 3 недели) и карбоплатина (AUC = 6) с сорафенибом (по 400 мг	хромов 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**

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
2 раза в день без перерыва в применении сорафениба) приводило к увеличению экспозиции сорафениба на **47%**, паклитаксела – на 29% и 6-ОН 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 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 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 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 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-ОН 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

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
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. **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%. Кли-	перерывов в приеме) не приводило к 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. **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

Изменение № 6

Старая редакция	Новая редакция
ническая значимость этих данных не известна. Влияние других антибиотиков не изучалось, но будет, по всей вероятности, зависеть от способности снижать активность глюкуронидазы.	сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность. **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.

Руководитель организации-заявителя

"БАЙЕР" А/О "BAYER"

Подпись

Сычева Е.И.

ФИО