

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ  
ИНСТРУКЦИЯ ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО  
ПРЕПАРАТА

МИНЗДРАВ РОССИИ

ЛП - 004369 - 070717

**СОРАФЕНИБ-НАТИВ**

СОГЛАСОВАНО

**Регистрационный номер:**

**Торговое наименование препарата:** Сорафениб-натив

**Международное непатентованное наименование:** сорафениб

**Лекарственная форма:** таблетки, покрытые пленочной оболочкой

**Состав на 1 таблетку:**

| Наименование компонента                                                                                                                | Количество, мг |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------|
| <i>Действующее вещество:</i>                                                                                                           |                |
| Сорафениба тозилат                                                                                                                     | 274,0          |
| в пересчете на сорафениб                                                                                                               | 200,0          |
| <i>Вспомогательные вещества:</i>                                                                                                       |                |
| Целлюлоза микрокристаллическая                                                                                                         | 16,00          |
| Кроскармеллоза натрия                                                                                                                  | 36,40          |
| Гипромеллоза                                                                                                                           | 10,20          |
| Магния стеарат                                                                                                                         | 2,55           |
| Натрия лаурилсульфат                                                                                                                   | 1,70           |
| <i>Оболочка:</i>                                                                                                                       |                |
| Опадрай синий                                                                                                                          |                |
| (спирт поливиниловый – 40,00 %, титана диоксид – 23,20 %, макрогол – 20,20 %, тальк – 14,80 %, краситель синий блестящий FCF – 1,80 %) | 10,0           |

**Описание**

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой голубого цвета. На поперечном разрезе ядро белого или почти белого цвета.

**Фармакотерапевтическая группа:** противоопухолевый препарат, ингибитор протеинкиназ

**Код АТХ:** L01XE05

## **Фармакологические свойства**

### **Фармакодинамика**

Сорафениб является мультикиназным ингибитором. Уменьшает пролиферацию опухолевых клеток *in vitro*.

Показано, что сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR- $\beta$ ). 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, дифференцированном раке щитовидной железы у человека.

### **Фармакокинетика**

**Всасывание.** Максимальные концентрации ( $C_{\max}$ ) сорафениба в плазме крови достигаются приблизительно через 3 часа после приема внутрь. Средняя относительная биодоступность сорафениба после приема внутрь составляет 38-49 %. 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 сорафениба натощак.

При назначении пероральных доз, превышающих 400 мг 2 раза в сутки, средние значения  $C_{\max}$  и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличиваются непропорционально.

Равновесные концентрации сорафениба в плазме крови достигаются в течение 7 суток, отношение максимальной/минимальной концентраций составляет менее 2.

Фармакокинетику сорафениба в равновесном состоянии при приеме внутрь в дозе 400 мг 2 раза в сутки изучали у пациентов с раком щитовидной железы, печеночно-клеточным раком и почечно-клеточным раком. Наиболее высокую экспозицию отмечали у пациентов с раком щитовидной железы, хотя вариабельность экспозиции была высокой для всех видов опухолей. Клиническая значимость большей площади под кривой «концентрация – время» у пациентов с раком щитовидной железы не установлена.

**Распределение.** Связь с белками плазмы – 99,5 %. Прием повторных доз сорафениба в течение 7 суток приводит к 2,5-7-кратному увеличению накопления по сравнению с приемом однократной дозы.

**Метаболизм.** 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 неомидина воздействует на этот процесс, уменьшая среднюю биодоступность сорафениба до 54 %.

При достижении равновесного состояния на долю сорафениба приходится приблизительно 70-85 %. Идентифицировано 8 метаболитов сорафениба, 5 из них обнаружены в плазме крови. Основным циркулирующим в плазме крови метаболит сорафениба – пиридин N-оксид обладает *in vitro* активностью, сходной с активностью сорафениба, и составляет приблизительно 9-16 %.

*Выведение.* Период полувыведения сорафениба составляет приблизительно 25-48 часов. После приема внутрь сорафениба в форме раствора в дозе 100 мг в течение 14 суток 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.

#### Фармакокинетика у отдельных групп пациентов

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

*Дети.* Данные по фармакокинетике сорафениба у детей отсутствуют.

*Пациенты с нарушениями функции почек.* Фармакокинетику сорафениба изучали после приема однократной дозы 400 мг у пациентов с нормальной почечной функцией и пациентов, не нуждающихся в диализе, с нарушениями функции почек легкой (клиренс креатинина (КК) 50-80 мл/мин), средней (КК от 30 до < 50 мл/мин) и тяжелой (КК < 30 мл/мин) степени. Влияния нарушений функции почек на фармакокинетику сорафениба не обнаружено. Для пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней или тяжелой степени, не нуждающихся в гемодиализе, необходимость в снижении дозировки отсутствует.

*Пациенты с нарушениями функции печени.* Сорафениб выводится, главным образом, печенью. У пациентов с печеночно-клеточным раком с печеночной недостаточностью легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести фармакокинетические параметры сорафениба были такими же, как у пациентов с нормальной функцией печени. Фармакокинетика сорафениба у пациентов без печеночно-клеточного рака с печеночной недостаточностью легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или средней (класс В по классификации Чайлд-Пью) степени тяжести была сходной с фармакокинетикой сорафениба у здоровых людей. У пациентов с печеночной недостаточностью тяжелой (класс С по классификации Чайлд-

Пью) степени фармакокинетика сорафениба не изучена.

### **Показания к применению**

- Метастатический почечно-клеточный рак.
- Печеночно-клеточный рак.
- Местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду.

### **Противопоказания**

- Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

### **С осторожностью**

При кожных заболеваниях, артериальной гипертензии, повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, при терапии совместно с иринотеканом и доцетакселом.

### **Применение при беременности и в период грудного вскармливания**

#### *Беременность*

Женщинам следует избегать наступления беременности в период терапии препаратом Сорафениб-натив. Женщин с сохраненным репродуктивным потенциалом 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 препаратом Сорафениб-натив необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Исследования сорафениба у беременных женщин не проводились. В исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность сорафениба, включающая способность вызывать пороки развития. Также 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 грудным молоком у человека. У животных отмечалось выделение сорафениба и/или его метаболитов с 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 терапии препаратом Сорафениб-натив.

### Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза препарата Сорафениб-натив 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 реакций может потребовать временного прекращения и/или уменьшения дозы препарата Сорафениб-натив.

*Снижение дозы у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком и печеночно-клеточным раком*

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

Рекомендации по снижению дозы препарата Сорафениб-натив при развитии кожной токсичности приведены в Таблице 1.

Таблица 1

Рекомендации по снижению дозы препарата Сорафениб-натив при развитии кожной токсичности

| Степень кожной токсичности                                                                                                                                                                           | Эпизоды кожной токсичности                                              | Рекомендации по модификации доз препарата Сорафениб-натив                                                                                                                                                       |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1-я степень:</b> 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 Сорафениб-натив продолжают на фоне местной симптоматической терапии.                                                                                                                         |
| <b>2-я степень:</b> эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента.                             | 1-й эпизод<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>Отсутствие уменьшения | Лечение препаратом Сорафениб-натив продолжают на фоне местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней – см. ниже.<br><br><br><br><br><br><br><br><br><br>Приостановить терапию |

| Степень кожной токсичности                                                                                                                                                                                                         | Эпизоды кожной токсичности                                                  | Рекомендации по модификации доз препарата Сорафениб-натив                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                    | интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й или 3-й эпизоды. | препаратом Сорафениб-натив до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб-натив до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.                       |
|                                                                                                                                                                                                                                    | 4-й эпизод                                                                  | Терапию препаратом Сорафениб-натив следует прекратить.                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>3-я степень:</b> влажная десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в ладонях или подошвах ног, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнить свои профессиональные обязанности или обслуживать себя. | 1-й или 2-й эпизоды                                                         | Приостановить терапию препаратом Сорафениб-натив до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб-натив до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день. |
|                                                                                                                                                                                                                                    | 3-й эпизод                                                                  | Терапию препаратом Сорафениб-натив следует прекратить.                                                                                                                                                                                                                            |

*Снижение дозы у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы*

При необходимости снижения дозы препарата Сорафениб-натив до 600 мг в сутки препарат принимают 2 раза в сутки (2 таблетки и 1 таблетка с интервалом 12 часов).

При необходимости доза препарата Сорафениб-натив может быть дополнительно снижена до 400 мг в сутки (1 таблетка 2 раза в сутки) или до 200 мг 1 раз в сутки. После уменьшения выраженности нежелательных реакций, за исключением гематологических, доза препарата Сорафениб-натив может быть увеличена.

Рекомендуемые дозы препарата Сорафениб-натив для пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, требующих снижения дозы, приведены в Таблице 2.

Таблица 2

Рекомендации по снижению дозы препарата Сорафениб-натив для пациентов с  
дифференцированным раком щитовидной железы

| Снижение дозы        | Суточная доза препарата Сорафениб-натив |                                                                                                            |
|----------------------|-----------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 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 сутки                                                                               |
| Третье снижение дозы | 200 мг                                  | По 1 таблетке 1 раз в сутки                                                                                |

Рекомендации по снижению дозы препарата Сорафениб-натив при развитии кожной токсичности приведены в таблице 3.

Таблица 3.

Рекомендации по снижению дозы препарата Сорафениб-натив при развитии кожной  
токсичности

| Степень кожной токсичности                                                                                                                                                                           | Эпизоды                                                                                 | Рекомендации по модификации доз препарата Сорафениб-натив                                                                                                                                                                                        |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1-я степень:</b> 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 Сорафениб-натив продолжают на фоне местной симптоматической терапии.                                                                                                                                                          |
| <b>2-я степень:</b> эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента.                             | 1-й эпизод                                                                              | Лечение продолжают с использованием сниженной дозы препарата Сорафениб-натив 600 мг в сутки (400 мг и 200 мг с интервалом 12 часов) и с применением местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней – см. ниже. |
|                                                                                                                                                                                                      | Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й эпизод | Приостановить терапию препаратом Сорафениб-натив до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб-натив (см. Таблица 2). |

| Степень кожной токсичности                                                                                                                                                                                                         | Эпизоды    | Рекомендации по модификации доз препарата Сорафениб-натив                                                                                                                                                                                                             |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                                                                                    | 3-й эпизод | Приостановить терапию препаратом Сорафениб-натив до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб-натив (см. Таблица 2).                                  |
|                                                                                                                                                                                                                                    | 4-й эпизод | Терапию препаратом Сорафениб-натив следует полностью прекратить.                                                                                                                                                                                                      |
| <b>3-я степень:</b> влажная десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в ладонях или подошвах ног, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя. | 1-й эпизод | Приостановить терапию препаратом Сорафениб-натив до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб-натив (первое снижение дозы см. Таблица 2). |
|                                                                                                                                                                                                                                    | 2-й эпизод | Приостановить терапию препаратом Сорафениб-натив до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб-натив (второе снижение дозы см. Таблица 2). |
|                                                                                                                                                                                                                                    | 3-й эпизод | Терапию препаратом Сорафениб-натив следует полностью прекратить.                                                                                                                                                                                                      |

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

#### *Применение у отдельных групп пациентов*

Коррекции дозы в зависимости от возраста пациента (старше 65 лет), пола и массы тела не требуется.

*Дети.* Безопасность и эффективность применения сорафениба у детей не установлены.

*Пациенты с нарушениями функции печени.* Пациентам с нарушениями функции печени классов А и В по классификации Чайлд-Пью коррекции дозы не требуется. Лечение препаратом Сорафениб-натив пациентов с нарушениями функции печени класса С по классификации Чайлд-Пью не изучено.

*Пациенты с нарушениями функции почек.* Пациентам с почечной недостаточностью (без гемодиализа) легкой, средней и тяжелой степени тяжести не требуется снижения дозы

препарата Сорафениб-натив. Применение сорафениба при лечении пациентов, находящихся на гемодиализе, не изучено.

У пациентов с риском возникновения нарушений функции почек необходимо мониторировать водно-электролитный баланс.

### **Побочное действие**

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов. Частота возникновения нежелательных реакций оценивается следующим образом: возникающие «очень часто» –  $>10\%$ , «часто» –  $>1\%$  и  $<10\%$ , «нечасто» –  $>0,1\%$  и  $<1\%$ , «редко» –  $>0,01\%$  и  $<0,1\%$ , «очень редко» –  $<0,01\%$ , включая отдельные сообщения, «частота неизвестна».

*Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто* – лимфопения; *часто* – лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

*Нарушения со стороны иммунной системы: нечасто* – анафилактические реакции, реакции повышенной чувствительности (включая кожные реакции и крапивницу); *частота неизвестна* – ангионевротический отек.

*Нарушения со стороны эндокринной системы: часто* – гипотиреоз; *нечасто* – гипертиреоз.

*Нарушения психики: часто* – депрессия.

*Нарушения со стороны нервной системы: часто* – периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия; *нечасто* – синдром задней обратимой энцефалопатии\*.

*Нарушения со стороны органа слуха и лабиринтные нарушения: часто* – звон в ушах.

*Нарушения со стороны сердца: часто* – хроническая сердечная недостаточность\*, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда\*; *редко* – удлинение интервала QT.

*Нарушения со стороны сосудов: очень часто* – кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта\*, дыхательных путей\* и кровоизлияние в головной мозг\*), повышение артериального давления; *часто* – приливы; *нечасто* – гипертонический криз\*.

*Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто* – ринорея, дисфония; *нечасто* – явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких\* (включая пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, пульмонит, воспаление легких).

*Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: 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\*.

*Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей: нечасто* – повышение концентрации билирубина (включая желтуху), холецистит, холангит; *редко* – лекарственный гепатит\*.

*Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: 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; *нечасто* – экзема, мультиформная эритема; *частота неизвестна* – возвратный лучевой дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, лейкоцитокластический васкулит, токсический эпидермальный некролиз\*.

*Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто* – артралгия; *часто* – миалгия, мышечные спазмы; *частота неизвестна* – рабдомиолиз, некроз челюсти.

*Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей: часто* – почечная недостаточность, протеинурия; *редко* – нефротический синдром.

*Нарушения со стороны половых органов и молочной железы: часто* – эректильная дисфункция; *нечасто* – гинекомастия.

*Общие расстройства и нарушения в месте введения: 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 тела; *часто* – астения, гриппоподобный синдром, воспаление слизистых оболочек.

*Лабораторные и инструментальные данные: очень часто* – гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы; *часто* – транзитное повышение активности трансаминаз (аспартатаминотрансфераза, аланинаминотрансфераза), гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия; *нечасто* – дегидратация, транзитное повышение активности щелочной фосфатазы, отклонение от нормального значения Международного Нормализованного Отношения (МНО) и протромбина.

\* – нежелательные реакции, которые могут иметь угрожающие жизни последствия или летальный исход. Такие явления происходят либо нечасто, либо реже чем нечасто.

У пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы заметно чаще наблюдаются 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.

## **Передозировка**

*Симптомы:* в случае передозировки возможно усиление вышеперечисленных нежелательных реакций, особенно диареи и кожных реакций.

*Лечение:* симптоматическое. Антидот к сорафенибу неизвестен.

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами**

### *Индукторы CYP3A4*

Лекарственные средства, индуцирующие активность CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал, 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 приводит 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 приводит к изменению средних значений протромбинового времени и МНО по сравнению с плацебо. Однако рекомендуется регулярное определение МНО всем пациентам, получающим сочетанную терапию варфарином и сорафенибом.

### *Субстраты специфических изоферментов из группы цитохрома P450*

Одновременное применение мидазолама, декстрометорфана и омепразола, являющихся субстратами цитохромов CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19 соответственно, и 4-недельного курса терапии сорафенибом не приводит к изменению уровня экспозиции перечисленных лекарственных средств. Это свидетельствует о том, что сорафениб ни ингибирует, ни индуцирует изоферменты из группы цитохрома P450. В результате одновременного применения сорафениба и паклитаксела имеет место увеличение, а не снижение экспозиции 6-ОН-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 циклофосфида приводит к незначительному снижению экспозиции циклофосфида, однако при этом не наблюдается снижения системной экспозиции 4-ОН-циклофосфида, являющегося активным метаболитом циклофосфида, 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 лекарственными средствами*

Сорафениб не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику гемцитабина, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и циклофосфида.

#### *Паклитаксел/карбоплатин*

Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м<sup>2</sup>) и карбоплатина (AUC=6) совместно с сорафенибом ( $\leq 400$  мг 2 раза в сутки с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба до и после назначения паклитаксела и карбоплатина) не оказывает никакого существенного влияния на фармакокинетику паклитаксела.

Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м<sup>2</sup> 1 раз в 3 недели) и карбоплатина (AUC=6) с сорафенибом (по 400 мг 2 раза в сутки без перерыва в применении сорафениба) приводит к увеличению экспозиции сорафениба на 47 %, паклитаксела – на 29 % и 6-ОН производного паклитаксела – на 50 %. Фармакокинетика карбоплатина остается неизменной.

Таким образом, 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<sup>2</sup> 2 раза в сутки с 1-го по 14-й день через каждый 21-й день) и сорафениба (по 200 или 400 мг 2 раза в сутки без перерывов в приеме) не приводит к существенным изменениям в экспозиции сорафениба, однако экспозиция капецитабина увеличивается на 15-50 %, а экспозиция 5-фторурацила (метаболит капецитабина) возрастает 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 применении 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 %. Клиническая значимость этих данных неизвестна.

#### *Доцетаксел*

Одновременное применение доцетаксела (по 75 или 100 мг/м<sup>2</sup> однократно через каждый 21-й день) и сорафениба (200 или 400 мг 2 раза в сутки 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 на 36-80 % и 16-32 % соответственно. При одновременном назначении сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность.

#### *Неомицин*

Одновременное применение неомицина, несистемного антибактериального лекарственного средства 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 суток, средняя биодоступность сорафениба снижалась до 54 %. Клиническая значимость этих данных неизвестна. Влияние других антибиотиков на фармакокинетику сорафениба не изучалось, предполагается, что это влияние будет определяться способностью антибиотиков снижать активность глюкуронидазы.

#### *Комбинация с ингибиторами протонной помпы*

##### *Омепразол*

Одновременное применение омепразола не оказывает влияния на фармакокинетику сорафениба. Коррекции дозы сорафениба не требуется.

#### **Особые указания**

Лечение препаратом Сорафениб-натив следует проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

Во время терапии препаратом Сорафениб-натив необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты).

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

У пациентов, получающих лечение сорафенибом, может повыситься частота развития артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носит легкий или умеренный характер, наблюдается в начале лечения и поддается лечению стандартными антигипертензивными лекарственными средствами. Во время лечения препаратом Сорафениб-натив 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 терапии препаратом Сорафениб-натив.

Прием сорафениба может привести к увеличению риска кровотечений. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Сорафениб-натив. Учитывая потенциальный риск кровотечения, у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы перед назначением сорафениба следует провести местное лечение опухолевых инфильтратов трахеи, бронхов и пищевода.

При совместном назначении варфарина и сорафениба могут отмечаться редкие эпизоды кровоточивости или повышение 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 препаратом Сорафениб-натив с целью предосторожности. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема сорафениба после хирургических вмешательств, очень немногочисленны. Поэтому решение о возобновлении терапии препаратом Сорафениб-натив 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 Сорафениб-натив.

Установлено, что применение сорафениба приводит к удлинению интервала QT/QTc, что может повысить риск развития желудочковых аритмий. Следует применять препарат Сорафениб-натив 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 средства, ведущие к удлинению интервала QT; а также у пациентов с электролитными нарушениями, включая гипокалиемию, гипокальциемию или гипомагниемию. При применении препарата Сорафениб-натив у таких пациентов следует проводить периодический электрокардиографический контроль и измерять концентрацию электролитов (магний, калий, кальций) в плазме крови.

Прободение желудочно-кишечного тракта встречается нечасто и описано менее чем у 1 % пациентов, получавших сорафениб. В некоторых случаях это не связано с опухолями в брюшной полости. В случае прободения желудочно-кишечного тракта лечение препаратом Сорафениб-натив следует отменить.

Нет никаких данных о лечении сорафенибом пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Поскольку сорафениб выводится, главным образом, печенью, у пациентов с нарушениями функции печени тяжелой степени возможно усиление действия препарата Сорафениб-натив.

При применении препарата Сорафениб-натив у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы рекомендуется контролировать концентрацию кальция в плазме крови. У пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, особенно имеющих гипопаратиреоз в анамнезе, отмечаются более частые и тяжелые проявления гипокальциемии, чем у пациентов с почечно-клеточным и печеночно-клеточным раком.

Имеются данные, что у некоторых пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, получавших сорафениб, концентрация тиреотропного гормона в плазме крови превысила 0,5 мЕд/л. При применении препарата Сорафениб-натив у таких пациентов следует контролировать концентрацию тиреотропного гормона. С осторожностью назначают препарат Сорафениб-натив вместе с лекарственными средствами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием UGT1A1 (например, иринотекан).

Одновременное применение доцетаксела (75 или 100 мг/м<sup>2</sup>) и сорафениба (200 или 400 мг 2 раза в сутки 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.

#### **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами**

Поскольку при применении препарата Сорафениб-натив могут развиваться такие нежелательные реакции как астения, болевой синдром, тошнота, рвота и др. необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами, а также при занятиях другими потенциально опасными видами деятельности, требующими повышенной концентрации внимания и быстроты психомоторных реакций.

При появлении описанных нежелательных реакций следует воздержаться от выполнения указанных видов деятельности.

### **Форма выпуска**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 200 мг

По 28, 56 или 112 таблеток во флаконы из полиэтилентерефталата, укупоренные крышками из полиэтилена высокой плотности. На флаконы наклеивают этикетку.

По 14 или 28 таблеток в контурной ячейковой упаковке из пленки поливинилхлоридной и фольги алюминиевой ламинированной печатной, или пленки поливинилхлоридной/поливинилиденхлоридной и фольги алюминиевой ламинированной печатной.

По 1 флакону, по 2, 4, 8 контурных ячейковых упаковок (по 14 таблеток), по 1, 2, 4 контурных ячейковых упаковок (по 28 таблеток) вместе с инструкцией по применению помещают в картонную пачку.

### **Условия хранения**

В защищенном от света месте при температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

### **Срок годности**

2 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

### **Условия отпуска**

Отпускают по рецепту.

**Владелец регистрационного удостоверения, производитель/организация, принимающая претензии потребителей**

**ООО «Натива», Россия**

Юридический адрес: 143402, Россия, Московская область, г. Красногорск, ул. Октябрьская, д. 13.

Тел: (495) 644-00-59

Тел/факс: (495) 502-16-43

e-mail: [info@nativa.pro](mailto:info@nativa.pro)

[www.nativa.pro](http://www.nativa.pro)

Адрес производственной площадки:

143422, Московская область, Красногорский район, с. Петрово-Дальнее

Генеральный директор  
ООО «Натива»



А.А. Малин