

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Сорафениб, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сорафениб

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг сорафениба (в виде геми-тозилата моногидрата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой

Круглые двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета. На поперечном разрезе ядро желтого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Сорафениб показан к применению у взрослых для лечения:

- метастатического почечно-клеточного рака;
- печечно-клеточного рака;
- местно-распространенного или метастатического дифференцированного рака щитовидной железы, резистентного к радиоактивному йоду.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение препаратом Сорафениб следует проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза препарата Сорафениб составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг).

Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки).

Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия.

Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может потребовать временного прекращения и/или уменьшения дозы препарата Сорафениб.

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

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

Рекомендации по снижению дозы препарата Сорафениб при развитии кожной токсичности:

Таблица 1.

Степень кожной токсичности	Эпизоды кожной токсичности	Рекомендации по модификации доз препарата Сорафениб
1-я степень: онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в ладонях или подошвах ног, которые не препятствуют нормальной активности пациента.	Любой по счету	Лечение препаратом Сорафениб продолжают на фоне местной симптоматической терапии.
2-я степень: эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью, и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента.	1-й эпизод	Лечение препаратом Сорафениб продолжают на фоне 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 или 3-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Сорафениб 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 до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.
	4-й эпизод	Терапию препаратом Сорафениб следует прекратить.
3-я степень: влажная десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в ладонях или	1-й или 2-й эпизоды	Приостановить терапию препаратом Сорафениб до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При

подошвах ног, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя.		возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.
	3-й эпизод	Терапию препаратом Сорафениб следует прекратить.

Снижение дозы у больных дифференцированным раком щитовидной железы

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

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

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

Таблица 2.

Снижение дозы	Суточная доза препарата Сорафениб	
Первое снижение дозы	600 мг	2 таблетки и 1 таблетка с интервалом приема 12 часов (на первый прием может приходиться любая из этих доз)
Второе снижение дозы	400 мг	по 1 таблетке 2 раза в день
Третье снижение дозы	200 мг	по 1 таблетке 1 раз в день

Рекомендации по снижению дозы препарата Сорафениб при развитии кожной токсичности:

Таблица 3.

Степень кожной токсичности	Эпизоды	Рекомендации по модификации доз препарата Сорафениб*
1-я степень: онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в	Любой по счету	Лечение препаратом Сорафениб продолжают на фоне местной симптоматической терапии.

ладонях или подошвах ног, которые не препятствуют нормальной активности пациента.		
2-я степень: эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью, и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента.	1-й эпизод	Лечение продолжают с использованием сниженной дозы препарата Сорафениб 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 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 (см. таблица 2).
	3-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Сорафениб до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб (см. таблица 2).
	4-й эпизод	Терапию препаратом Сорафениб следует полностью прекратить.
3-я степень: влажная десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в ладонях или подошвах ног, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные	1-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Сорафениб 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 (первое снижение дозы см. таблица 2).

обязанности обслуживать себя.	или	2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Сорафениб 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 (второе снижение дозы см. таблица 2).
		3-й эпизод	Терапию препаратом Сорафениб следует полностью прекратить.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста, пол, масса тела

Коррекция дозы в зависимости от возраста больного (старше 65 лет), пола или массы тела не требуется.

Пациенты с нарушением функции печени

Больным со снижением функции печени классов А и В по классификации Чайлд-Пью коррекция дозы не требуется. Лечение препаратом Сорафениб больных со снижением функции печени класса С по классификации Чайлд-Пью не изучено.

Пациенты с нарушением функции почек

Больным с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью почечной недостаточности (без гемодиализа) не требуется снижения дозы препарата Сорафениб. Использование препарата Сорафениб в лечении больных, находящихся на гемодиализе, не изучено.

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

Дети

Безопасность и эффективность препарата Сорафениб у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены.

Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

Рекомендуется принимать сорафениб либо в промежутках между приемами пищи, либо

вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Если пациент намеревается принимать пищу с высоким содержанием жира, таблетки сорафениба следует принимать как минимум за 1 час до или через 2 часа после приема пищи. Таблетки следует проглатывать, запивая стаканом воды.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к сорафенибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.
- Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

С осторожностью

Препарат следует применять с осторожностью при следующих заболеваниях:

- кожные заболевания;
- артериальная гипертензия;
- повышенная кровоточивость или кровотечения в анамнезе;
- нестабильная стенокардия;
- перенесенный инфаркт миокарда;
- комплексная терапия с иринотеканом и доцетакселом.

Кожные реакции

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

Артериальная гипертензия

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 препаратом Сорафениб следует регулярно контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или при появлении гипертензивных кризов, несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Сорафениб.

Кровотечение

Препарат Сорафениб 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. Учитывая потенциальный риск кровотечения, у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы перед назначением препарата Сорафениб следует провести местное лечение опухолевых инфильтратов трахеи, бронхов и пищевода.

При совместном назначении варфарина и сорафениба у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышение Международного Нормализованного Отношения (МНО). При совместном назначении варфарина и препарата Сорафениб необходимо регулярное определение протромбинового времени, МНО, клинических признаков кровоточивости.

Осложнения при заживлении ран

В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии препаратом Сорафениб с позиций предосторожности. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема сорафениба после хирургических вмешательств, очень немногочисленны. Поэтому решение о возобновлении терапии препаратом Сорафениб после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны.

Ишемическая болезнь сердца и/или инфаркт

При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует временно или постоянно прекратить терапию препаратом Сорафениб.

Удлинение интервала QT

Установлено, что применение сорафениба приводит к удлинению интервала QT/QTc, что может повысить риск развития желудочковых аритмий. Следует применять препарат 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 Сорафениб у таких пациентов следует проводить периодический электрокардиографический контроль и измерять концентрацию электролитов (магний, калий, кальций).

Прободение желудочно-кишечного тракта

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 препаратом Сорафениб следует отменить.

Нарушение функции печени

Нет никаких данных о лечении сорафенибом больных с тяжелым нарушением функции печени (класс C по классификации Чайлд-Пью). Поскольку сорафениб выводится, главным образом, печенью, у больных с тяжелым нарушением функции печени, возможно усиление действия препарата.

Лекарственные взаимодействия

С осторожностью назначают сорафениб вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием UGT1A1 (например, иринотекан).

Одновременное применение доцетаксела (75 или 100 мг/м²) и препарата Сорафениб (200 или 400 мг 2 раза в день) с 3-дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением AUC доцетаксела на 36–80 %. При одновременном назначении препарата Сорафениб и доцетаксела следует соблюдать осторожность.

Одновременное применение неомицина может привести к снижению биодоступности сорафениба.

Лабораторные показатели

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

У части больных дифференцированным раком щитовидной железы, получавших лечение сорафенибом в клинических исследованиях, концентрация тиреотропного гормона

превысила 0,5 мЕд/л. При применении препарата Сорафениб у таких пациентов следует контролировать концентрацию тиреотропного гормона. Во время терапии препаратом Сорафениб необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты).

Данные клинических исследований

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.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Индукторы CYP3A4: препараты, 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 приводил к уменьшению AUC (площадь под кривой «концентрация–время») 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-недельного курса сорафениба не приводило к изменению уровня экспозиции перечисленных препаратов. Эти наблюдения свидетельствуют 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-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 приводило к незначительному снижению экспозиции циклофосфида, однако при этом не наблюдалось 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 препаратами: сорафениб не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику гемцитабина, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и циклофосфида.

Паклитаксел / карбоплатин

Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м²) 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/м² 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/м² 2 раза в день с 1-го по 14-й

день через каждый 21-й день) и сорафениба (по 200 или 400 мг 2 раза в день без перерывов в приеме) не приводило к существенным изменениям в экспозиции сорафениба, однако экспозиция капецитабина увеличивалась на 15–50 %, а экспозиция фторурацила (метаболит капецитабина) возрастала на 0–52%. Остается неизвестным клиническое значение этого небольшого или умеренного увеличения в экспозиции капецитабина и фторурацила при одновременном приеме сорафениба.

Доксорубицин / иринотекан

Одновременное назначение сорафениба и доксорубина приводит к увеличению AUC доксорубина 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/м² однократно через каждый 21-й день) и сорафениба (200 или 400 мг 2 раза в день со 2-го по 19-й день в течение 21-дневного цикла) с 3-дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением AUC и C_{max} доцетаксела соответственно на 36–80 % и 16–32 %. При одновременном назначении сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность.

Неомицин

Одновременное применение неомицина, несистемного антибактериального препарата для эрадикации желудочно-кишечной флоры, приводит к воздействию на энтерогепатическую циркуляцию сорафениба с последующим снижением экспозиции сорафениба. У здоровых добровольцев, получавших неомицин в течение 5 дней, средняя биодоступность сорафениба снижалась до 54 %. Клиническая значимость этих данных не известна. Влияние других антибиотиков на фармакокинетику сорафениба не изучалось, предполагается, что это влияние будет определяться способностью антибиотиков снижать активность глюкуронидазы.

Комбинация с ингибиторами протонного насоса

Омепразол

Одновременное применение Омепразола не оказывает влияния на фармакокинетику сорафениба. Корректировка дозы сорафениба не требуется.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Во время и как минимум в течение 2 недель после терапии сорафенибом необходимо использовать надежные методы контрацепции.

Беременность

Женщинам следует избегать наступления беременности в период лечения сорафенибом. Женщин с сохраненной репродуктивной способностью необходимо проинформировать о потенциальной опасности препарата Сорафениб для плода, которая включает тератогенность, проблемы с выживанием плода и эмбриотоксичность.

Исследования препарата Сорафениб 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.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли сорафениб с женским молоком. У животных отмечается выделение с молоком сорафениба и/или его метаболитов. Поскольку многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и влияние сорафениба на детей раннего возраста не изучено, женщинам следует отказаться от грудного вскармливания в период лечения препаратом Сорафениб.

Фертильность

Результаты исследований, проводившихся на животных, в дальнейшем показали, что сорафениб может вызывать нарушения репродуктивной функции у самцов и самок (см. раздел 5.3).

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследования о влиянии препарата на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами не проводились. Нет никаких доказательств того, что сорафениб влияет на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее серьезными нежелательными реакциями при приеме сорафениба были инфаркт миокарда/ишемическая болезнь сердца, желудочно-кишечная перфорация, лекарственный гепатит, кровотечение и гипертония/гипертонический криз.

Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, усталость, алопеция, инфекция, кожная реакция стоп и рук (соответствует синдрому ладонно-подошвенной эритродизестезии в словаре MedDRA) и сыпь. Нежелательные реакции, отмеченные при применении сорафениба в ходе клинических исследований или на основе данных пострегистрационного применения, представлены в таблице ниже в зависимости от системно-оргannого класса (в словаре MedDRA) и распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ но $< 1/10$), нечасто (от $\geq 1/1\ 000$ но $< 1/100$), редко (от $\geq 1/10\ 000$ но $< 1/1\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно) и перечислены в таблице 4.

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их значимости.

Табличное резюме нежелательных реакций

Таблица 4

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	инфекция	фолликулит			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	лимфопения	лейкопения нейтропения анемия тромбоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы			реакции повышенной чувствительности (включая кожные реакции и крапивницу) анафилактические реакции	ангионевротический отек	
Эндокринные		гипотиреоз	гипертиреоз		

нарушения					
Нарушения со стороны метаболизма и питания	анорексия гипофосфатемия	гипокальциемия гипокалиемия гипонатриемия гипогликемия	дегидратация		
Психические нарушения		депрессия			
Нарушения со стороны нервной системы		периферическая сенсорная нейропатия дисгевзия	синдром задней обратимой энцефалопатии*		энцефалопатия***
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		звон в ушах			
Нарушения со стороны сердца		хроническая сердечная недостаточность* ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда*		удлинение интервала QT	
Нарушения со стороны сосудов	кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта*,	приливы	гипертонический криз*		аневризмы и расслоения артерий

	дыхательных путей* и кровоизлияние в головной мозг*) повышение артериального давления				
Нарушения со стороны дыхательно й системы, органов грудной клетки и средостения		ринорея дисфония	явления, сходные с интерстициал ьными заболеваниям и легких* (включая пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторны й дистресс- синдром и т.д.)		
Желудочно- кишечные нарушения	диарея тошнота рвота запор	стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глоссодинию) диспепсия дисфагия гастроэзофаге альный	гастрит панкреатит прободение желудочно- кишечного тракта*		

		рефлюкс			
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			повышение концентрации билирубина (включая желтуху) холецистит холангит	лекарственный гепатит*	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	сухость кожи кожная сыпь алопеция ладонно-подошвенная кожная реакция** эритема кожный зуд	кератоакантома/ плоскоклеточный рак кожи эксфолиативный дерматит акне шелушение кожи гиперкератоз	экзема мультиформная эритема	возвратный лучевой дерматит синдром Стивенса-Джонсона лейкоцитокластический васкулит токсический эпидермальный некролиз*	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	артралгия	миалгия мышечные спазмы		рабдомиолиз	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		почечная недостаточность протеинурия		нефротический синдром	

щих путей					
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		эректильная дисфункция	гинекомастия		
Общие нарушения и реакции в месте введения	повышенная утомляемость болевого синдрома различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль) повышение температуры тела	астения гриппоподобный синдром воспаление слизистых оболочек			
Лабораторные и инструментальные данные	снижение массы тела увеличение активности липазы и амилазы	транзиторное повышение активности трансаминаз	транзиторное повышение активности щелочной фосфатазы отклонение от нормального значения международн		

			ого		
			нормализован		
			ного		
			отношения		
			(МНО) и		
			протромбина		

* нежелательные реакции могут иметь угрожающие жизни последствия или летальный исход. Такие явления происходили либо нечасто, либо реже чем нечасто

** ладонно-подошвенная реакция соответствует синдрому ладонно-подошвенной эритродизестезии в словаре MedDRA

*** о случаях сообщалось из данных пострегистрационного применения

В клинических исследованиях у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы заметно чаще наблюдались ладонно-подошвенная эритродизестезия, диарея, алопеция, снижение массы тела, повышение температуры тела, гипокальциемия, кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, чем у пациентов с почечно-клеточным раком и печеночно-клеточным раком.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза:

Российская Федерация

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, строение 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Телефон: +7 (499) 578-06-70, +7 (499) 578-02-20

Адрес электронной почты: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Интернет-сайт: www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Изученная клинически максимальная доза сорафениба составляет 800 мг два раза в день. Нежелательные явления, наблюдаемые при такой дозе, представляли собой, прежде всего,

диарею и кожные реакции.

Лечение

Показано симптоматическое лечение. Антитокс сорафениба не известен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX02

Механизм действия

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-β). Полагают, что некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных системах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза. Сорафениб подавляет рост опухоли при печеночно-клеточном, почечно-клеточном раке, дифференцированном раке щитовидной железы у человека.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая безопасность и эффективность сорафениба изучались у пациентов с печеночно-клеточным раком, у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком и у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

Печеночно-клеточный рак

Исследование 3 (исследование 100554) было исследованием III фазы, международным, многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием с участием 602 пациентов с печеночно-клеточным раком. Демографические и исходные характеристики заболевания были сопоставимы между группами пациентов, принимающих сорафениб, и группами пациентов, принимающих плацебо, в отношении статуса ECOG (статус 0: 54% против 54%; статус 1: 38% против 39%; статус 2: 8% против 7%), TNM стадия (стадия I: <1% против <1%; стадия II: 10,4% против 8,3%; III стадия: 37,8% против 43,6%; IV этап: 50,8% против 46,9%) и стадия BCLC (стадия B: 18,1% против 16,8%; стадия C: 81,6% против 83,2%; стадия D: <1% против 0%).

Исследование было остановлено после того, как запланированный промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) пересек predeterminedную границу эффективности. Данный анализ ОВ продемонстрировал статистически значимое преимущество сорафениба по

сравнению с плацебо для ОВ (ОР: 0,69, $p = 0,00058$, см. таблицу 5).

На основании этого исследования получены ограниченные данные о пациентах с нарушением функции печени класса В по Чайлд-Пью и только один пациент с нарушением функции печени класса С по Чайлд-Пью был включен в исследование.

Результаты эффективности на основе исследования 3 (исследование 100554) при печеночно-клеточном раке

Таблица 5:

Показатель эффективности	Сорафениб (N = 299)	Плацебо (N = 303)	Значение P	ОР (95% ДИ)
Общая выживаемость (ОВ) [медиана, недель (95% ДИ)]	46,3 (40,9; 57,9)	34,4 (29,4; 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55; 0,87)
Время до начала прогрессирования болезни (ТТР) [медиана, недели (95% ДИ)]**	24,0 (18,0; 30,0)	12,3 (11,7; 17,1)	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

ДИ = доверительный интервал, ОР = отношение рисков (сорафениб над плацебо)

*статистически значимо, так как значение p было ниже заданной границы остановки О'Брайена Флеминга 0,0077

**независимый радиологический анализ

В рамках еще одного исследования фазы III, которое представляло собой международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование (исследование 4, 11849), оценивали клиническую пользу сорафениба у 226 пациентов с прогрессирующим печеночно-клеточным раком. Это исследование, проведенное в Китае, Корее и на Тайване, подтвердило результаты исследования 3 в отношении благоприятного профиля соотношения «польза – риск» для сорафениба (ОР (ОВ): 0,68, $p = 0,01414$).

В предварительно указанных факторах стратификации (статус ECOG, наличие или отсутствие макроскопической сосудистой инвазии и/или распространения внепеченочной опухоли) в обоих исследованиях 3 и 4 в отношении ОР предпочтение неизменно было на стороне сорафениба по сравнению с плацебо. Исследовательский анализ в подгруппах показал, что у пациентов с отдаленными метастазами в начале исследования был менее

выраженный эффект лечения.

Почечно-клеточный рак

Безопасность и эффективность сорафениба в лечении прогрессирующего почечно-клеточного рака были в двух клинических исследованиях:

Исследование 1 (исследование 11213) было исследованием фазы III, многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием, проводимом с участием 903 пациентов. В него были включены только пациенты со светлоклеточным почечно-клеточным раком и низким и промежуточным риском в соответствии с MSKCC (Мемориальный онкологический центр Слоуна-Кеттеринга). Первичными конечными точками были общая выживаемость и выживаемость без прогрессирования (ВБП).

Приблизительно половина пациентов имела статус эффективности ECOG 0, а половина пациентов была в прогностической группе с низким риском в соответствии с MSKCC.

ВБП оценивали при помощи слепого независимого радиологического анализа с применением критериев оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST). Анализ ВБП был проведен на 342 явлениях у 796 пациентов. Медиана ВБП составила 167 дней для пациентов, рандомизированных на сорафениб, по сравнению с 84 днями для пациентов с плацебо (OR = 0,44; 95% ДИ: 0,35–0,55; $p < 0,000001$). Возраст, прогностическая группа в соответствии с MSKCC, ОС по шкале ECOG и предшествующая терапия не оказали влияния на величину эффекта лечения.

Промежуточный анализ (второй промежуточный анализ) общей выживаемости был проведен на 367 смертельных случаях у 903 пациентов. Нормальное значение альфа для этого анализа было 0,0094. Медиана выживаемости составила 19,3 месяцев для пациентов, рандомизированных на сорафениб, по сравнению с 15,9 месяцами для пациентов с плацебо (OR = 0,77; 95% ДИ: 0,63–0,95; $p < 0,015$). Во время выполнения данного анализа около 200 пациентов из группы плацебо перешли на прием сорафениба.

Исследование 2 было исследованием в фазе II, прекращенным исследованием на пациентах с опухолевыми метастазами, в том числе почечно-клеточным раком. Пациенты со стабильным заболеванием, получавшие терапию сорафенибом, были рандомизированы на плацебо или продолжали терапию сорафенибом. Выживаемость без прогрессирования заболевания у пациентов с почечно-клеточным раком была значительно больше по длительности в группе сорафениба (163 дня), чем в группе плацебо (41 день) ($p = 0,0001$, OR = 0,29).

Дифференцированный рак щитовидной железы

Исследование 5 (исследование 14295) было исследованием фазы III, международным,

многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием с участием 417 пациентов с местнораспространенным или метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоактивному йоду. Выживаемость без прогрессирования заболевания, оцененная при помощи слепого независимого рентгенологического анализа с использованием критериев RECIST, была основной конечной точкой исследования. Вторичные конечные точки включали в себя общую выживаемость, частоту ответа и продолжительность ответа опухоли. После прогрессирования пациентам было разрешено продолжить прием сорафениба в расслепленном режиме.

Пациенты были включены в исследование, если они испытывали прогрессирование в течение 14 месяцев после включения и имели дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду, определялся как наличие поражения без поглощения йода при сканировании на резистентность к радиоактивному йоду, или получение кумулятивной резистентности к радиоактивному йоду $\geq 22,2$ ГБк, или прогрессирование после лечения резистентности к радиоактивному йоду в течение 16 месяцев после регистрации или после двух этапов лечения резистентности к радиоактивному йоду в течение 16 месяцев одно после другого.

Исходная демография и характеристики пациентов были хорошо сбалансированы для обеих групп лечения. Метастазы присутствовали в легких у 86%, в лимфатических узлах у 51% и в костях у 27% пациентов. Медиана полученной кумулятивной активности радиоактивного йода до включения в исследование составляла приблизительно 14,8 ГБк. У большинства пациентов был папиллярный рак (56,8%), затем фолликулярный (25,4%) и слабо дифференцированный рак (9,6%).

Медиана ВБП составила 10,8 месяцев в группе сорафениба по сравнению с 5,8 месяцев в группе плацебо (ОР = 0,587; 95% доверительный интервал (ДИ): 0,454, 0,758; односторонний $p < 0,0001$).

Воздействие сорафениба на ВБП оставалось неизменным вне зависимости от географического региона, возраста моложе или старше 60 лет, пола, гистологического подтипа и наличия или отсутствия костных метастазов.

В анализе общей выживаемости, проведенном через 9 месяцев после прекращения учета данных для окончательного анализа ВБП, не было статистически значимой разницы в общей выживаемости между группами лечения (ОР = 0,884; 95% ДИ: 0,633, 1,236 значение одностороннего p 0,236). Медиана ОВ не была достигнута в группе сорафениба и составила 36,5 месяцев в группе плацебо. 157 (75%) пациентов, рандомизированных в группу плацебо,

и 61 (30%) пациент, рандомизированный в группу сорафениба, продолжали прием сорафениба в расслепленном режиме.

Медиана продолжительности терапии в двойном слепом периоде составила 46 недель (диапазон 0,3–135) для пациентов, получавших сорафениб, и 28 недель (диапазон 1,7–132) для пациентов, получавших плацебо.

Полного ответа (ПО) по критериям RECIST не наблюдалось. Общая частота полного ответа (ПО) + частичный ответ (ЧО) на независимую рентгенологическую оценку был выше в группе сорафениба (24 пациента, 12,2%), чем в группе плацебо (1 пациент, 0,5%), односторонний $p < 0,0001$. Медиана продолжительности ответа составила 309 дней (95% ДИ: 226, 505 дней) у пациентов, получавших сорафениб, у которых наблюдали ЧО.

Ретроспективный анализ данных в подгруппах по максимальному размеру опухоли продемонстрировал эффект лечения в отношении ВБП в пользу сорафениба по сравнению с плацебо для пациентов с максимальным размером опухоли 1,5 см или более (ОР 0,54 (95% ДИ: 0,41 – 0,71)), тогда как численно меньший эффект был зарегистрирован у пациентов с максимальным размером опухоли менее 1,5 см (ОР 0,87 (95% ДИ: 0,40 – 1,89)).

Ретроспективный анализ данных в подгруппах по симптомам рака щитовидной железы на исходном уровне продемонстрировал эффект лечения в отношении ВБП в пользу сорафениба по сравнению с плацебо как у пациентов с симптомами, так и у пациентов без симптомов. ОР выживаемости без прогрессирования составляла 0,39 (95% ДИ: 0,21 – 0,72) для пациентов с симптомами на исходном уровне и 0,60 (95% ДИ: 0,45 – 0,81) для пациентов без симптомов на исходном уровне.

Удлинение интервала QT

В клиническом фармакологическом исследовании измерения QT/QTc были зарегистрированы у 31 пациента на исходном уровне (до лечения) и после лечения. После одного 28-дневного цикла лечения во время максимальной концентрации сорафениба QTcB был продлен на 4 ± 19 мсек, а QTcF на 9 ± 18 мсек по сравнению с лечением плацебо на исходном уровне. Ни у одного испытуемого не было продемонстрировано QTcB или QTcF > 500 мсек во время контроля ЭКГ после лечения (см. раздел 4.4).

5.2. Фармакокинетические свойства

После приема таблеток сорафениба его средняя относительная биодоступность составляет 38–49 %. Период полувыведения сорафениба составляет приблизительно 25–48 часов. Прием повторных доз сорафениба в течение 7 дней приводил к 2,5–7-кратному увеличению накопления по сравнению с приемом однократной дозы.

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

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

Абсорбция и распределение

Максимальные концентрации ($C_{\max}$) 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 $C_{\max}$ и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличиваются непропорционально. Связь с белками – 99,5 %.

Биотрансформация и элиминация

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 через кишечник, 19 % – почками в форме глюкуронидов. Неизмененный сорафениб, в количестве 51 % от назначенной дозы, определяется в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

Почечная недостаточность

Фармакокинетику сорафениба изучали после приема однократной дозы 400 мг у больных с нормальной почечной функцией и больных, не нуждающихся в диализе, с легким (клиренс креатинина (КК) 50–80 мл/мин), среднетяжелым (КК от 30 до < 50 мл/мин) и тяжелым (КК < 30 мл/мин) снижением почечной функции. Влияние снижения почечной функции на фармакокинетику сорафениба не обнаружено. Для больных с легкой, среднетяжелой или тяжелой степенью почечной недостаточности, не нуждающихся в гемодиализе, необходимость в снижении дозировки отсутствует.

Печеночная недостаточность

Сорафениб выводится, главным образом, печенью. У больных печеночно-клеточным раком с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелой (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности, фармакокинетические параметры сорафениба были такими же, как у больных с нормальной печеночной функцией. Фармакокинетика сорафениба у пациентов без печеночно-клеточного рака с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелой (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности была сходной с фармакокинетикой сорафениба у здоровых людей. У больных с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика сорафениба не изучена.

Дети

Данные по фармакокинетике препарата у детей отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинический профиль безопасности сорафениба оценивали у мышей, крыс, собак и кроликов. Исследования токсичности при повторных дозах выявили изменения (дегенерации и регенерации) в различных органах при воздействии ниже ожидаемого клинического воздействия (на основе сравнений площади под кривой).

После повторного введения дозы щенкам и молодым собакам воздействие препарата на кости и зубы наблюдалось при воздействиях ниже клинического. Изменения заключались в нерегулярном утолщении ростовой пластинки бедра, гипоклеточности костного мозга наряду с измененной ростовой пластинкой и изменениях в составе дентина. Подобное воздействие не было индуцировано у взрослых собак.

Была проведена стандартная программа исследований генотоксичности и получены положительные результаты в виде структурных хромосомных aberrаций при анализе клеток млекопитающих *in vitro* (яичник китайского хомячка) на кластогенность в присутствии метаболической активации. Сорафениб не был генотоксичным в тесте Эймса

или в анализе микроядер мышей в условиях *in vivo*. Один промежуточный продукт в процессе производства, который также присутствует в конечном активном веществе ($<0,15\%$), был положительным в отношении мутагенеза в анализе бактериальных клеток в условиях *in vitro* (тест Эймса). Кроме того, серия сорафениба, протестированная в ходе стандартного комплексного исследования генотоксичности, содержала 0,34% PAPE.

Исследования канцерогенности с сорафенибом не проводились.

Никаких конкретных исследований на животных с сорафенибом для оценки влияния на фертильность не проводилось. Однако, можно ожидать неблагоприятного влияния на фертильность у мужчин и женщин, поскольку исследования с повторными дозами на животных продемонстрировали изменения в репродуктивных органах у самцов и самок при воздействии ниже ожидаемого клинического воздействия (на основе площади под кривой). Типичные изменения состояли из признаков дегенерации и торможения в развитии яичек, эпидидимидов, предстательной железы и семенных пузырьков крыс. У самок крыс отмечался центральный некроз желтого тела и остановка развития фолликулов в яичниках. У собак наблюдалась тубулярная дегенерация яичек и олигоспермия.

Было продемонстрировано, что сорафениб является эмбриотоксичным и тератогенным при введении крысам и кроликам при воздействии ниже клинического воздействия. Наблюдаемого воздействие включало снижение массы тела матери и плода, увеличение количества резорбций плода и увеличение количества внешних и внутренних пороков развития.

Исследования по оценке экологических рисков показали, что сорафениба тозилат может быть стойким, биоаккумулятивным и токсичным для окружающей среды (см. раздел 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро:

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза E15

Натрия лаурилсульфат

Магния стеарат

Пленочная оболочка:

Гипромеллоза E15

Макрогол 4000

Титана диоксид

Краситель железа оксид желтый

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищённом от света месте при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7 или 10 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в контурную ячейковую упаковку из пленки поливинилхлоридной марки ЭП-73 и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 28, 30, 56, 60, 112, 120 или 240 таблеток, покрытых пленочной оболочкой в банку полимерную из полиэтилена с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия. Свободное пространство может быть заполнено ватой медицинской. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

По 4 или 8 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 3 или 6 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Пачки помещают в групповую упаковку.

По 1 банке вместе с инструкцией по применению помещают в пачку из картона. На пачку может наклеиваться этикетка с маркировкой из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящаяся. Пачки помещают в групповую упаковку.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н.

Тел.: +7 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей следует направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

194356, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А.

Тел.: 8-800-100-1550

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Сорафениб доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>