

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

ФЛУТРИКСАН, 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 тозилата).

Вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Двояковыпуклые круглые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета.

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

- Печеночно-клеточный рак.

ФЛУТРИКСАН показан для лечения взрослых пациентов с печеночно-клеточным раком (см. раздел 5.1).

- Почечно-клеточный рак.

ФЛУТРИКСАН показан для лечения взрослых пациентов с прогрессирующим почечно-клеточным раком, которые не достигли ответа на фоне предшествующей терапии на основе интерферона-альфа или интерлейкина-2 либо для которых данный вид терапии считается неприемлемым.

- Дифференцированный рак щитовидной железы.

ФЛУТРИКСАН показан для лечения взрослых пациентов с прогрессирующим местно-распространенным или метастатическим дифференцированным раком (папиллярным раком / фолликулярным раком / аденомой из клеток Гюртле) щитовидной железы, рефрактерным к радиоактивному йоду.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза препарата ФЛУТРИКСАН 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 ФЛУТРИКСАН.

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

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

Таблица 1 – Рекомендации по снижению дозы препарата ФЛУТРИКСАН при развитии кожной токсичности		
Степень кожной токсичности	Эпизоды кожной токсичности	Рекомендации по модификации доз препарата ФЛУТРИКСАН
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 ФЛУТРИКСАН 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 ФЛУТРИКСАН 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 ФЛУТРИКСАН до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата ФЛУТРИКСАН до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.
	4-й эпизод	Терапию препаратом ФЛУТРИКСАН следует прекратить.
3-я степень: влажная десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в ладонях или подошвах ног, или	1-й или 2-й эпизоды	Приостановить терапию препаратом ФЛУТРИКСАН до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее

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

Снижение дозы у больных дифференцированным раком щитовидной железы

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

При необходимости доза препарата ФЛУТРИКСАН 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 ФЛУТРИКСАН может быть увеличена.

Таблица 2 – Рекомендуемые дозы препарата ФЛУТРИКСАН для больных с дифференцированным раком щитовидной железы, требующих снижения дозы

Снижение дозы	Суточная доза препарата ФЛУТРИКСАН	
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

Таблица 3 – Рекомендации по снижению дозы препарата ФЛУТРИКСАН при развитии кожной токсичности

Степень кожной токсичности	Эпизоды	Рекомендации по модификации доз препарата ФЛУТРИКСАН*
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 ФЛУТРИКСАН продолжают на фоне местной симптоматической терапии.
2-я степень: эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью, и/или ощущением	1-й эпизод	Лечение продолжают с использованием сниженной дозы препарата ФЛУТРИКСАН 600 мг в сутки (400 мг и 200 мг с интервалом 12 часов) и с

дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента.		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 ФЛУТРИКСАН до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата ФЛУТРИКСАН (см. таблица 2).
	3-й эпизод	Приостановить терапию препаратом ФЛУТРИКСАН до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени. При возобновлении терапии снизить дозу препарата ФЛУТРИКСАН (см. таблица 2).
	4-й эпизод	Терапию препаратом ФЛУТРИКСАН 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 обязанности или обслуживать себя.	1-й эпизод	Приостановить терапию препаратом ФЛУТРИКСАН до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата ФЛУТРИКСАН (первое снижение дозы см. таблица 2).
	2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом ФЛУТРИКСАН до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу препарата ФЛУТРИКСАН (второе снижение дозы см. таблица 2).
	3-й эпизод	Терапию препаратом ФЛУТРИКСАН следует полностью прекратить.
* Если в течение 28 дней терапии препаратом ФЛУТРИКСАН в сниженной дозе кожная токсичность не превысит 1-ю степень, возможно увеличение дозы препарата ФЛУТРИКСАН на один дозовый уровень по сравнению с уменьшенной дозой.		

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

Больным с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью почечной недостаточности (без гемодиализа) не требуется снижения дозы препарата ФЛУТРИКСАН. Использование препарата ФЛУТРИКСАН 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 ФЛУТРИКСАН 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 и грудное вскармливание (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Дерматологическая токсичность

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме сорафениба являются ладонно-подошвенная кожная реакция (синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии) и сыпь. В большинстве случаев эти реакции имели 1-ю или 2-ю степень тяжести и проявлялись преимущественно в течение первых 6 недель лечения сорафенибом. Для терапии кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости терапию приостанавливают и/или изменяют дозу сорафениба, а в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций – терапию сорафенибом отменяют (см. раздел 4.8).

Гипертензия

На фоне терапии сорафенибом было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Гипертензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время приема препарата ФЛУТРИКСАН следует регулярно контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать его повышение с помощью стандартной антигипертензивной терапии. При развитии тяжелой и стойкой гипертензии или появлении гипертонических кризов, несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом ФЛУТРИКСАН (см. раздел 4.8).

Аневризма и расслоение артерии

Использование ингибиторов VEGF у пациентов с артериальной гипертензией или без нее может способствовать развитию аневризмы и/или расслоения артерии. До начала лечения препаратом ФЛУТРИКСАН у пациентов с такими факторами риска, как гипертензия или аневризма в анамнезе, следует тщательно оценить риск развития данных состояний.

Гипогликемия

Снижение уровня глюкозы, которое в отдельных случаях сопровождалось клиническими симптомами и требовало госпитализации в связи с потерей сознания, было зарегистрировано в ходе лечения сорафенибом. При симптоматической гипогликемии терапию сорафенибом следует приостановить. Следует регулярно контролировать уровень глюкозы в крови у пациентов с диабетом для оценки необходимости коррекции дозы антидиабетического препарата.

Кровотечение

Сорафениб может привести к увеличению риска кровотечений. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом ФЛУТРИКСАН (см. раздел 4.8).

Ишемия и/или инфаркт миокарда

В рандомизированном плацебо-контролируемом двойном слепом исследовании (исследование 1, см. раздел 5.1) частота ишемии и/или инфаркта миокарда, возникших на фоне лечения, была выше в группе пациентов, принимавших сорафениб (4,9%), по сравнению с группой пациентов, получавших плацебо (0,4%). В другом исследовании (исследование 3, см. раздел 5.1) частота случаев ишемии и/или инфаркта миокарда, возникших на фоне лечения, в группе пациентов, принимавших сорафениб, соответствовала 2,7%, а в группе пациентов, получавших плацебо, составляла 1,3%. Пациенты с нестабильной болезнью коронарных артерий или недавним инфарктом миокарда не были включены в данные исследования. При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует приостановить или отменить лечение препаратом ФЛУТРИКСАН (см. раздел 4.8).

Удлинение интервала QT

Установлено, что применение сорафениба приводит к удлинению интервала QT/QTc (см. раздел 5.1), что может повысить риск развития желудочковых аритмий. ФЛУТРИКСАН следует применять с осторожностью у пациентов с текущим удлинением интервала QTc или с риском развития такого состояния (например, у пациентов с врожденным синдромом удлиненного интервала QT); у пациентов, получающих терапию антрациклинами в высокой кумулятивной дозе; у пациентов, принимающих определенные антиаритмические средства или другие лекарственные препараты, способные удлинять интервал QT; у пациентов с нарушениями баланса электролитов (включая гипокалиемию, гипокальциемию или гипомagneмию). При применении препарата ФЛУТРИКСАН у таких пациентов следует

проводить периодический электрокардиографический контроль и измерять концентрацию электролитов (магний, калий, кальций).

Перфорация желудочно-кишечного тракта

Перфорация желудочно-кишечного тракта встречается нечасто и описана менее чем у 1% пациентов, получавших сорафениб. В некоторых случаях эти события не были связаны с опухолями в брюшной полости. При перфорации желудочно-кишечного тракта терапию препаратом ФЛУТРИКСАН следует отменить (см. раздел 4.8).

Синдром лизиса опухоли

В ходе постмаркетингового наблюдения у пациентов, получавших сорафениб, были зарегистрированы случаи синдрома лизиса опухоли, некоторые из которых были с летальным исходом. Факторы риска включают высокую опухолевую массу, ранее существовавшую хроническую почечную недостаточность, олигурию, обезвоживание, гипотонию и кислую мочу. Эти пациенты должны находиться под пристальным наблюдением и получать своевременное лечение в соответствии с клиническими показаниями, а также следует рассмотреть вопрос о профилактической гидратации.

Нарушение функции печени

Нет данных о применении сорафениба у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Поскольку сорафениб выводится главным образом печенью, экспозиция препарата может повышаться у пациентов с тяжелым нарушением функции печени (см. разделы 4.2 и 5.2).

Совместный прием с варфарином

При совместном применении варфарина и сорафениба у некоторых пациентов отмечались нечастые эпизоды кровотечения или повышение МНО. При совместном применении сорафениба с варфарином или фенпрокумоном необходимо регулярно определять протромбиновое время, МНО и клинические признаки кровоточивости (см. разделы 4.5 и 4.8).

Осложнения заживления ран

Исследование эффектов сорафениба на заживление ран не проведено. При проведении хирургических вмешательств в качестве меры предосторожности рекомендуется приостановка терапии препаратом ФЛУТРИКСАН. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема сорафениба после серьезных хирургических вмешательств, очень немногочисленны. Поэтому решение о возобновлении терапии препаратом ФЛУТРИКСАН после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны.

Лица пожилого возраста

Имеются данные о случаях почечной недостаточности у пациентов пожилого возраста. При лечении препаратом ФЛУТРИКСАН у таких пациентов следует контролировать функцию почек.

Лекарственные взаимодействия

ФЛУТРИКСАН следует с осторожностью использовать с препаратами, которые метаболизируются / элиминируются главным образом с помощью ферментов UGT1A1 (например, иринотекан) или UGT1A9 (см. раздел 4.5).

С осторожностью нужно применять сорафениб с доцетакселом (см. раздел 4.5).

Совместное использование с неомицином и другими антибиотиками, которые могут явиться причиной дисбаланса микрофлоры желудочно-кишечного тракта, может привести к снижению

биодоступности сорафениба (см. раздел 4.5). Следует оценить риск снижения концентрации сорафениба в плазме перед началом терапии антибиотиками.

Отмечен высокий риск летальных исходов у пациентов с плоскоклеточной карциномой легкого, получавших сочетанную терапию сорафенибом и платиносодержащими химиопрепаратами. В двух рандомизированных клинических исследованиях с участием пациентов с немелкоклеточным раком легкого в подгруппе пациентов с плоскоклеточной карциномой, получавших лечение сорафенибом как дополнение к терапии паклитакселом или карбоплатином, отношение рисков для общей выживаемости составило 1,81 (95% ДИ 1,19; 2,74), при приеме сорафениба в качестве дополнения к терапии гемцитабином или цисплатином – 1,22 (95% ДИ 0,82; 1,80). Ни одна из причин смерти не доминировала, однако более высокая частота дыхательной недостаточности, геморрагии и инфекционных нежелательных явлений наблюдалась у пациентов, получавших сорафениб в качестве дополнения к химиотерапии препаратами платины.

Меры предосторожности при отдельных заболеваниях

Дифференцированный рак щитовидной железы

Перед началом лечения врачам рекомендуется тщательно оценить прогноз у каждого пациента с учетом размера поражения (см. раздел 5.1), симптомов, связанных с заболеванием (см. раздел 5.1), и частоты прогрессирования.

При развитии нежелательных реакций может потребоваться приостановка терапии или снижение дозы сорафениба. В клиническом исследовании сорафениба (исследование 5, см. раздел 5.1) у 37% пациентов имела место приостановка терапии и у 35% пациентов – снижение дозы уже во время первого цикла терапии сорафенибом.

Редукция дозы снижала выраженность нежелательных реакций только в отдельных случаях, поэтому рекомендуется проводить повторную оценку соотношения «польза-риск» с учетом противоопухолевой активности и переносимости терапии.

Кровотечение при дифференцированном раке щитовидной железы

Ввиду возможного риска кровотечений до начала терапии препаратом ФЛУТРИКСАН у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы следует провести местную терапию инфильтратов трахеи, бронхов и пищевода.

Гипокальциемия при дифференцированном раке щитовидной железы

При применении препарата ФЛУТРИКСАН у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы рекомендуется тщательно контролировать концентрацию кальция в крови. В клинических исследованиях у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, особенно имеющих гипопаратиреоз в анамнезе, наблюдали более частые и тяжелые проявления гипокальциемии, чем у пациентов с почечно-клеточным раком и печеночно-клеточным раком. Гипокальциемия 3-й и 4-й степени тяжести зарегистрирована соответственно у 6,8% и 3,4% пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, получавших сорафениб (см. раздел 4.8). При тяжелой гипокальциемии следует назначить соответствующее лечение для предотвращения таких осложнений, как удлинение интервала QT или желудочковая тахикардия типа «пируэт» (см. подраздел «Удлинение интервала QT»).

Уровень тиреотропного гормона (ТТГ) при дифференцированном раке щитовидной железы

В клинических исследованиях у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (исследование 5, см. раздел 5.1), получавших лечение сорафенибом, повышение уровня ТТГ превысило 0,5 мЕд/л. При применении препарата ФЛУТРИКСАН у таких пациентов следует тщательно контролировать уровень ТТГ.

Почечно-клеточный рак

Пациенты с почечно-клеточным раком группы высокого риска согласно прогностической шкале Центра по лечению рака Слоун-Кеттеринг (шкала MSKCC) не были включены в клиническое испытание III фазы и оценка соотношения «польза-риск» у таких пациентов не проведена (исследование 1, см. раздел 5.1).

Вспомогательные вещества

Данный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на дозу, то есть практически не содержит натрия.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Индукторы ферментов, участвующих в метаболизме

Применение рифампицина в течение 5 дней до приема однократной дозы сорафениба сопровождалось снижением AUC в среднем на 37%. Другие индукторы активности изофермента CYP3A4 и/или глюкуронирования (например, препараты, содержащие зверобой продырявленный, фенитоин, карбамазепин, фенobarбитал и дексаметазон) могут также ускорить метаболизм сорафениба и таким образом снизить его концентрацию в организме.

Ингибиторы изофермента CYP3A4

Кетоконазол (сильный ингибитор изофермента CYP3A4), который вводили 1 раз в сутки в течение 7 дней здоровым добровольцам, не влиял на значение AUC сорафениба при его однократном использовании в дозе 50 мг. Эти данные свидетельствуют о том, что фармакокинетические взаимодействия сорафениба и ингибиторов изофермента CYP3A4 в клинических условиях маловероятны.

Субстраты изоферментов CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9

Сорафениб ингибирует активность изоферментов CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C9 в условиях *in vitro*. Вместе с тем, в клинических фармакокинетических исследованиях совместное применение сорафениба в дозе 400 мг 2 раза в сутки с циклофосфамидом (субстратом изофермента CYP2B6) или паклитакселом (субстратом изофермента CYP2C8) не приводило к клинически значимому ингибированию. Эти данные указывают на то, что сорафениб, применяемый в рекомендованной дозе (400 мг 2 раза в сутки), в условиях *in vivo* не является ингибитором изоферментов CYP2B6 и CYP2C8.

Кроме того, одновременное применение сорафениба и варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) не приводило к изменению средних значений протромбинового времени и МНО по сравнению с плацебо. Таким образом, риск клинически значимого ингибирования активности изофермента CYP2C9 в условиях *in vivo* невысок. Однако рекомендуется регулярное определение МНО у всех пациентов, получающих сорафениб совместно с варфарином или фенпрокумоном (см. раздел 4.4).

Субстраты изоферментов CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19

Одновременное применение сорафениба и мидазолама, декстрометорфана или омепразола, являющихся субстратами цитохромов CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19, соответственно, не приводило к изменению уровня экспозиции этих препаратов. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб не обладает способностью индуцировать или ингибировать активность указанных изоферментов цитохрома P₄₅₀, поэтому фармакокинетическое взаимодействие сорафениба с субстратами этих ферментов в клинических условиях маловероятно.

Субстраты ферментов UGT1A1 и UGT1A9

В условиях *in vitro* сорафениб ингибировал глюкуронирование с помощью ферментов UGT1A1 и UGT1A9. Клиническая значимость этих данных не известна (см. ниже и раздел 4.4).

Исследования *in vitro* индукции изоферментов CYP

В культуре гепатоцитов человека сорафениб не влиял на активность изоферментов CYP1A2 и CYP3A4, что указывает на то, что сорафениб не является индуктором CYP1A2 и CYP3A4.

Субстраты Р-гликопротеина (Р-gr)

Исследования *in vitro* показали, что сорафениб ингибирует транспорт Р-гликопротеина (Р-gr). При одновременном использовании сорафениба с субстратами Р-gr (например, с дигоксином) нельзя исключить возможное повышение плазменной концентрации субстратов Р-gr.

Комбинация с другими противоопухолевыми препаратами

В клинических исследованиях сорафениб применялся одновременно со множеством других противоопухолевых препаратов, включая гемцитабин, цисплатин, оксалиплатин, паклитаксел, карбоплатин, капецитабин, доксорубицин, иринотекан, доцетаксел и циклофосфамид, режимы введения которых были стандартными. Сорафениб не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику гемцитабина, цисплатина, карбоплатина, оксалиплатина и циклофосфамида.

Паклитаксел/карбоплатин

- Одновременное применение паклитаксела (225 мг/м²) и карбоплатина (AUC=6) с сорафенибом (по ≤ 400 мг 2 раза в сутки) с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба (2 дня до введения паклитаксела/карбоплатина и в день введения паклитаксела/карбоплатина) не оказывало 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 сутки без перерыва в применении сорафениба) приводило к повышению экспозиции сорафениба на 47%, экспозиции паклитаксела – на 29% и экспозиции 6-ОН производного паклитаксела – на 50%. Фармакокинетика карбоплатина оставалась неизменной.

Эти данные указывают на отсутствие необходимости корректировать дозу при применении паклитаксела и карбоплатина вместе с сорафенибом с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба (2 дня до введения паклитаксела/карбоплатина и в день введения паклитаксела/карбоплатина). Остается неизвестным клиническое значение повышения экспозиции сорафениба и паклитаксела при одновременном использовании с сорафенибом без перерыва в его применении.

Капецитабин

Совместное использование капецитабина (750-1050 мг/м² 2 раза в сутки с 1-го по 14-й день каждый 21 день) и сорафениба (200 или 400 мг 2 раза в сутки без перерывов в приеме) не приводило к существенным изменениям экспозиции сорафениба, однако экспозиция капецитабина повышалась на 15-50%, а экспозиция фторурацила (метаболит капецитабина) возрастала на 0-52%. Клиническая значимость этих изменений в экспозиции капецитабина и фторурацила не известна.

Доксорубицин/иринотекан

Одновременное применение сорафениба и доксорубицина приводит к увеличению AUC доксорубицина на 21%. При совместном использовании сорафениба и иринотекана, активный метаболит которого SN-8 в дальнейшем метаболизируется с участием фермента UGT1A1, отмечалось увеличение AUC SN-38 на 67-120% и увеличение AUC иринотекана на 26-42%. Остается неизвестным клиническое значение данных наблюдений (см. раздел 4.4).

Доцетаксел

Совместное применение доцетаксела (по 75 мг/м² или 100 мг/м² однократно каждый 21-й день) и сорафениба (200 мг 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) сопровождалось повышением AUC и C_{max} доцетаксела соответственно на 36-80% и 16-32%. При совместном применении сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность (см. раздел 4.4).

Комбинация с другими препаратами

Неомицин

Совместное применение неомицина, несистемного антибактериального препарата для эрадикации желудочно-кишечной флоры, воздействует на энтерогепатическую циркуляцию сорафениба (см. раздел 5.2), приводя к снижению экспозиции сорафениба. У здоровых добровольцев, получавших неомицин в течение 5 дней, средняя экспозиция сорафениба снижалась на 54%. Эффекты других антибиотиков не были изучены, но, вероятно, они будут зависеть от их способности влиять на микроорганизмы с глюкуронидазной активностью.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

Пациенток с сохраненной репродуктивной способностью следует информировать о необходимости использования надежных методов контрацепции в течение лечения препаратом ФЛУТРИКСАН и как минимум 2 недели после его завершения. Пациенток также следует информировать о потенциальной опасности препарата ФЛУТРИКСАН для плода, которая включает тератогенность, проблемы с выживанием плода и эмбриотоксичность.

Беременность

Данные о применении сорафениба у беременных женщин отсутствуют. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность сорафениба, включая способность вызывать пороки развития (см. раздел 5.3). В экспериментах на крысах показано, что сорафениб и его метаболиты проникают через плаценту, поэтому сорафениб может оказывать вредное воздействие на плод. Применение препарата ФЛУТРИКСАН противопоказано при беременности (см. раздел 4.3).

Лактация

Сведения о проникновении сорафениба в грудное молоко человека отсутствуют. У животных сорафениб и/или его метаболиты экскретируются с молоком. Поскольку сорафениб может оказывать неблагоприятное воздействие на рост и развитие новорожденных, находящихся на грудном вскармливании (см. раздел 5.3), женщинам следует отказаться от грудного вскармливания в период лечения препаратом ФЛУТРИКСАН.

Фертильность

Результаты доклинических исследований свидетельствуют о том, что сорафениб может снижать женскую и мужскую фертильность (см. раздел 5.3).

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

Влияние сорафениба на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами не изучено. Отсутствуют подтвержденные данные о способности сорафениба оказывать влияние на выполнение этих видов деятельности.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее значимыми серьезными нежелательными реакциями являются инфаркт/ишемия миокарда, перфорация желудочно-кишечного тракта, лекарственный гепатит, кровотечение и гипертензия/гипертонический криз.

Наиболее частыми нежелательными реакциями являются диарея, усталость, алопеция, инфекция, ладонно-подошвенная кожная реакция (синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии согласно терминологии MedDRA) и сыпь.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции приведены ниже в соответствии с системно-органной классификацией и классификацией Всемирной Организации Здравоохранения (ВОЗ) по нисходящей частоте возникновения:

очень часто ($\geq 1/10$);

часто ($\geq 1/100, < 1/10$);

нечасто ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$);

редко ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$);

очень редко ($< 1/10\ 000$);

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В пределах каждой группы нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их значимости.

Таблица 4 – Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов в ходе клинических исследований или в период пострегистрационного применения

Инфекции и инвазии	
<i>очень часто</i>	инфекция
<i>часто</i>	фолликулит
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>очень часто</i>	лимфопения
<i>часто</i>	лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения
Нарушения со стороны иммунной системы	
<i>нечасто</i>	реакции гиперчувствительности (включая кожные реакции и крапивницу), анафилактическая реакция
<i>редко</i>	ангиоотек
Эндокринные нарушения	
<i>часто</i>	гипотиреоз
<i>нечасто</i>	гипертиреоз
Нарушения метаболизма и питания	
<i>очень часто</i>	анорексия, гипофосфатемия
<i>часто</i>	гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия, гипогликемия
<i>нечасто</i>	обезвоживание
<i>частота неизвестна</i>	синдром лизиса опухоли*
Психические нарушения	
<i>часто</i>	депрессия
Нарушения со стороны нервной системы	
<i>часто</i>	периферическая сенсорная нейропатия, дисгевзия

<i>нечасто</i>	синдром обратимой задней лейкоэнцефалопатии**
<i>частота неизвестна</i>	энцефалопатия*
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта	
<i>часто</i>	тиннитус
Нарушения со стороны сердца	
<i>часто</i>	застойная сердечная недостаточность**, ишемия миокарда**, инфаркт миокарда**
<i>редко</i>	удлинение интервала QT
Нарушения со стороны сосудов	
<i>очень часто</i>	кровоизлияние (в том числе кровоизлияние в желудочно-кишечный тракт**, дыхательные пути** и внутримозговое кровоизлияние**), гипертензия
<i>часто</i>	приливы крови
<i>нечасто</i>	гипертонический криз**
<i>частота неизвестна</i>	аневризма, расслоение артерии
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
<i>часто</i>	ринорея, дисфония
<i>нечасто</i>	явления, сходные с интерстициальной болезнью легких** (пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром и др.).
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
<i>очень часто</i>	диарея, тошнота, рвота, запор
<i>часто</i>	стоматит (включая сухость во рту и глоссодинию), диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальная рефлюксная болезнь
<i>нечасто</i>	панкреатит, гастрит, перфорация желудочно-кишечного тракта**
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
<i>нечасто</i>	высокий уровень билирубина, желтуха, холецистит, холангит
<i>редко</i>	медикаментозный гепатит**
Нарушения со стороны кожи и подкожной ткани	
<i>очень часто</i>	сухая кожа, сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная кожная реакция***, эритема, зуд
<i>часто</i>	кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, угри, кожная десквамация, гиперкератоз
<i>нечасто</i>	экзема, многоформная эритема
<i>редко</i>	повторное возникновение побочных эффектов лучевой терапии (реакции со стороны кожи), синдром Стивенса-Джонсона, лейкоцитокластический васкулит, токсический эпидермальный некролиз**
Нарушения со стороны мышечной, костной и соединительной ткани	
<i>очень часто</i>	артралгия
<i>часто</i>	миалгия, мышечные спазмы
<i>редко</i>	рабдомиолиз
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
<i>часто</i>	почечная недостаточность, протеинурия
<i>редко</i>	нефротический синдром
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез	
<i>часто</i>	эректильная дисфункция
<i>нечасто</i>	гинекомастия

Общие нарушения и реакции в месте введения	
<i>очень часто</i>	усталость, боль различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль), повышение температуры тела
<i>часто</i>	астения, гриппоподобное заболевание, воспаление слизистой оболочки
Лабораторные и инструментальные данные	
<i>очень часто</i>	снижение веса, повышение уровня амилазы, повышение уровня липазы
<i>часто</i>	транзиторное повышение уровня трансаминаз
<i>нечасто</i>	транзиторное повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, отклонение от нормы международного нормализованного отношения (МНО), отклонение уровня протромбина от нормы
* Случаи были зарегистрированы в пострегистрационный период. ** Нежелательные реакции могут иметь жизнеугрожающие последствия или летальный исход. Такие явления происходили либо нечасто, либо реже чем нечасто. *** Ладонно-подошвенная кожная реакция соответствует синдрому ладонно-подошвенной эритродизестезии согласно терминологии MedDRA.	

Описание отдельных нежелательных реакций

Застойная сердечная недостаточность

В клинических испытаниях о застойной сердечной недостаточности сообщалось как о нежелательном явлении у 1,9% пациентов, получавших сорафениб (N = 2276). В исследовании 11213 (RCC) нежелательные явления, связанные с застойной сердечной недостаточностью, были зарегистрированы у 1,7% пациентов, получавших сорафениб, и у 0,7% пациентов, получавших плацебо. В исследовании 100554 (HCC) эти явления были зарегистрированы у 0,99% пациентов, получавших сорафениб, и у 1,1% получавших плацебо.

Дополнительная информация об особых группах населения

В клинических испытаниях некоторые нежелательные реакции, такие как ладонно-подошвенная кожная реакция, диарея, алопеция, снижение массы тела, артериальная гипертензия, гипокальциемия и кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, встречались значительно чаще у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы по сравнению с пациентами с почечно-клеточным или печеночно-клеточным раком.

Отклонения от нормы лабораторных тестов у пациентов с печеночно-клеточным раком (исследование 3) и почечно-клеточным раком (исследование 1)

Очень часто сообщалось об увеличении уровня липазы и амилазы. Повышение уровня липазы 3 или 4 степени по СТСАЕ наблюдалось у 11% и 9% пациентов в группе сорафениба в исследовании 1 (почечно-клеточный рак) и исследовании 3 (печеночно-клеточный рак) соответственно, по сравнению с 7% и 9% пациентов в группе плацебо. Повышение амилазы степени 3 или 4 по СТСАЕ было зарегистрировано у 1% и 2% пациентов в группе сорафениба в исследовании 1 и исследовании 3, соответственно, по сравнению с 3% пациентов в каждой группе плацебо. Клинический панкреатит был зарегистрирован у 2 из 451 пациентов, получавших сорафениб (СТСАЕ степень 4) в исследовании 1, у 1 из 297 пациентов, получавших сорафениб, в исследовании 3 (СТСАЕ степень 2) и у 1 из 451 пациента (СТСАЕ степень 2) в группе плацебо в исследовании 1.

Гипофосфатемия была очень частым лабораторным признаком, наблюдаемым у 45% и 35% пациентов, получавших сорафениб, по сравнению с 12% и 11% пациентов, получавших плацебо, в исследовании 1 и исследовании 3 соответственно. Гипофосфатемия 3 степени по СТСАЕ (1–2 мг/дл) в исследовании 1 наблюдалась у 13% пациентов, получавших сорафениб,

и у 3% пациентов в группе плацебо, в исследовании 3 — у 11% пациентов, получавших сорафениб, и у 2% пациентов в группе плацебо. Не было зарегистрировано ни одного случая гипофосфатемии 4 степени по СТСАЕ (<1 мг/дл) ни у пациентов с сорафенибом, ни у пациентов, получавших плацебо, в исследовании 1, и 1 случай в группе плацебо в исследовании 3. Этиология гипофосфатемии, связанной с сорафенибом, неизвестна.

Лабораторные отклонения 3 или 4 степени по СТСАЕ, возникающие у $\geq 5\%$ пациентов, получавших сорафениб, включали лимфопению и нейтропению.

Гипокальциемия была зарегистрирована у 12% и 26,5% пациентов, получавших сорафениб, по сравнению с 7,5% и 14,8% пациентов, получавших плацебо, в исследовании 1 и исследовании 3 соответственно. Большинство сообщений о гипокальциемии были низкой степени (СТСАЕ степени 1 и 2). Гипокальциемия 3 степени по СТСАЕ (6,0–7,0 мг/дл) наблюдалась у 1,1% и 1,8% пациентов, получавших сорафениб, и у 0,2% и 1,1% пациентов в группе плацебо, а гипокальциемия 4 степени по СТСАЕ (< 6,0 мг/дл) наблюдалась у 1,1% и 0,4% пациентов, получавших сорафениб, и 0,5% и 0% пациентов в группе плацебо в исследованиях 1 и 3 соответственно. Этиология гипокальциемии, связанной с сорафенибом, неизвестна.

В исследованиях 1 и 3 снижение калия наблюдалось у 5,4% и 9,5% пациентов, получавших сорафениб, по сравнению с 0,7% и 5,9% пациентов, получавших плацебо, соответственно. Большинство сообщений о гипокалиемии были низкой степени тяжести (СТСАЕ степень 1). В этих исследованиях гипокалиемия 3 степени по СТСАЕ наблюдалась у 1,1% и 0,4% пациентов, получавших сорафениб, и у 0,2% и 0,7% пациентов в группе плацебо. Сообщений о гипокалиемии 4 степени по СТСАЕ не поступало.

Нарушения лабораторных показателей у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (ДРЩЖ, исследование 5)

Гипокальциемия была зарегистрирована у 35,7% пациентов, получавших сорафениб, по сравнению с 11,0% пациентов, получавших плацебо. Большинство сообщений о гипокальциемии были низкой степени. Гипокальциемия 3 степени по СТСАЕ наблюдалась у 6,8% пациентов, получавших сорафениб, и 1,9% пациентов в группе плацебо, а гипокальциемия 4 степени по СТСАЕ — у 3,4% пациентов, получавших сорафениб, и у 1,0% пациентов в группе плацебо.

Другие клинически значимые лабораторные отклонения, наблюдаемые в исследовании 5, показаны в таблице 5.

Таблица 5 – Отклонения лабораторных показателей от нормы, развившиеся во время лечения, которые были зарегистрированы в течение двойного слепого периода исследования у пациентов с ДРЩЖ (исследование 5)

Лабораторный показатель, (в % от исследованных выборок)	Сорафениб N=207			Плацебо N=209		
	Все степени*	Степень 3*	Степень 4*	Все степени*	Степень 3*	Степень 4*
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы						
анемия	30,9	0,5	0	23,4	0,5	0
тромбоцитопения	18,4	0	0	9,6	0	0
нейтропения	19,8	0,5	0,5	12	0	0
лимфопения	42	9,7	0,5	25,8	5,3	0
Нарушения метаболизма и питания						
гипокалиемия	17,9	1,9	0	2,4	0	0
гипофосфатемия**	19,3	12,6	0	2,4	1,4	0

Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей						
повышенный уровень билирубина	8,7	0	0	4,8	0	0
повышенная активность АЛТ	58,9	3,4	1,0	24,4	0	0
повышенная активность АСТ	53,6	1,0	1,0	14,8	0	0
Лабораторные и инструментальные данные						
повышенная активность амилазы	12,6	2,4	1,4	6,2	0	1,0
повышенная активность липазы	11,1	2,4	0	2,9	0,5	0
* Общие терминологические критерии для оценки нежелательных явлений (СТСАЕ), версия 3.0						
** Этиология гипофосфатемии, связанной с сорафенибом, неизвестна.						

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

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

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

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru или npr@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер., 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Факс: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.rceth.by>

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

Специфический антидот при передозировке сорафенибом неизвестен. При передозировке следует приостановить прием препарата ФЛУТРИКСАН и назначить соответствующее симптоматическое лечение.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01EX02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

Сорафениб является мультикиназным ингибитором, который обладает антипролиферативной и антиангиогенной активностью в условиях *in vitro* и *in vivo*.

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 раке, 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, пациентов с прогрессирующим почечно-клеточным раком и пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

Печеночно-клеточный рак

Исследование 3 (исследование 100554) представляло собой международное многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование III фазы с участием 602 пациентов с печеночно-клеточным раком. Демографические и исходные характеристики заболевания были сопоставимы между группами сорафениба и плацебо в отношении статуса ECOG (статус 0: 54 % против 54 %; статус 1: 38% против 39%; статус 2: 8% против 7%), стадия TNM (стадия I: <1% против <1%; стадия II: 10,4 % против 8,3%; стадия III: 37,8% против 43,6%; стадия IV: 50,8% против 46,9%) и стадия BCLC (этап В: 18,1% против 16,8%; этап С: 81,6% против 83,2%; этап D: < 1% против 0%).

Исследование было прекращено после того, как в рамках запланированного промежуточного анализа ОВ был преодолен предварительно установленный порог эффективности. Этот анализ ОВ показал статистически значимое преимущество сорафениба над плацебо в отношении ОВ (ОР: 0,69, $p = 0,00058$, см. таблицу 6).

Имеются ограниченные данные этого исследования у пациентов с нарушением функции печени класса В по классификации Чайлд-Пью, и был включен только один пациент с нарушением функции печени класса С по классификации Чайлд-Пью.

Таблица 6 – Результаты изучения эффективности, полученные в исследовании 3 (исследование 100554), при печеночно-клеточном раке

Параметр эффективности	Сорафениб (N=299)	Плацебо (N=303)	P- значение	ОР (95% ДИ)
Общая выживаемость (ОВ) [медиана, недели (95% ДИ)]	46,3 (40,9, 57,9)	34,4 (29,4, 39,4)	0,00058*	0,69 (0,55, 0,87)

Время без прогрессирования (ВБП) [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 по сравнению с плацебо) * статистически значимо, так как значение р было ниже заданного граничного критерия О'Брайена-Флеминга, составляющего 0,0077. ** независимая рентгенологическая оценка				

Во втором международном многоцентровом рандомизированном двойном слепом плацебо-контролируемом исследовании III фазы (исследование 4, 11849) оценивалась клиническая польза сорафениба у 226 пациентов с прогрессирующим печеночно-клеточным раком. Это исследование, проведенное в Китае, Корее и Тайване, подтвердило результаты исследования 3 в отношении благоприятного соотношения пользы и риска 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 при лечении распространенного почечно-клеточного рака изучали в 2-х клинических исследованиях.

Исследование 1 (исследование 11213) представляло собой многоцентровое рандомизированное двойное слепое плацебо-контролируемое исследование фазы III 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 заболевания (ВБП).

Приблизительно у половины пациентов статус работоспособности по шкале ECOG был равен 0, а половина пациентов относилась к прогностической группе MSKCC с низким риском.

ВБП оценивали с помощью слепого независимого радиологического обзора с использованием критериев RECIST. Анализ ВБП был проведен при 342 событиях у 769 пациентов. Медиана ВБП составила 167 дней для пациентов, рандомизированных в группу сорафениба, по сравнению с 84 днями для пациентов, получавших плацебо (ОР = 0,44; 95% ДИ: 0,35–0,55; $p < 0,000001$). Возраст, прогностическая группа MSKCC, общее состояние по ECOG и предшествующая терапия не влияли на величину эффекта лечения.

Промежуточный анализ (второй промежуточный анализ) общей выживаемости был проведен при 367 случаях смерти у 903 пациентов. Номинальное значение альфа для этого анализа составляло 0,0094. Медиана выживаемости составила 19,3 месяца для пациентов, рандомизированных в группу сорафениба, по сравнению с 15,9 месяца для пациентов, получавших плацебо (ОР = 0,77; 95% ДИ: 0,63–0,95; $p = 0,015$). На момент проведения этого анализа около 200 пациентов перешли на сорафениб из группы плацебо.

Исследование 2 представляло собой исследование прекращения лечения II фазы у пациентов с метастатическими злокачественными новообразованиями, включая почечно-клеточный рак. Пациенты со стабильным заболеванием на терапии сорафенибом были рандомизированы для получения плацебо или продолжения терапии сорафенибом.

Выживаемость без прогрессирования у пациентов с почечно-клеточным раком была значительно выше в группе сорафениба (163 дня), чем в группе плацебо (41 день) ($p = 0,0001$, OR = 0,29).

Дифференцированный рак щитовидной железы (ДРЩЖ)

Исследование 5 (исследование 14295) представляло собой международное, многоцентровое, рандомизированное, двойное слепое, плацебо-контролируемое исследование III фазы с участием 417 пациентов с местнораспространенным или метастатическим ДРЩЖ, рефрактерным к радиоактивному йоду. Первичной конечной точкой исследования была выживаемость без прогрессирования, оцененная слепым независимым рентгенологическим обзором с использованием критериев RECIST. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость, скорость ответа опухоли и продолжительность ответа. После прогрессирования заболевания пациентам разрешалось получать сорафениб в открытом режиме.

Пациентов включали в исследование, если у них наблюдалось прогрессирование заболевания в течение 14 месяцев после включения и у них был ДРЩЖ, рефрактерный к радиоактивному йоду (РЙ). ДРЩЖ, рефрактерный к РЙ, определялся как наличие поражения без поглощения йода при сканировании РЙ, или получение кумулятивного РЙ $\geq 22,2$ ГБк, или прогрессирование после лечения РЙ в течение 16 месяцев после включения или после двух курсов лечения РЙ в течение 16 месяцев друг от друга.

Исходные демографические данные 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 кумулятивной активности РЙ перед включением в исследование составляла примерно 14,8 ГБк. У большинства пациентов была папиллярный рак (56,8%), за ней следовали фолликулярный (25,4%) и малодифференцированный рак (9,6%).

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

Влияние сорафениба на ВБП было постоянным независимо от географического региона, возраста старше или младше 60 лет, пола, гистологического подтипа и наличия или отсутствия метастазов в костях.

В анализе общей выживаемости, проведенном через 9 месяцев после отсечки данных для окончательного анализа ВБП, не было обнаружено статистически значимой разницы в общей выживаемости между группами лечения (OR = 0,884; 95% ДИ: 0,633, 1,236, односторонний $p < 0,236$). 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, рандомизированных в группу сорафениба, получали сорафениб в открытом режиме.

Средняя продолжительность 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. Частота общего ответа (ПО + частичный ответ (ЧО)) по данным независимой рентгенологической оценки была 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 имел место ЧО.

Апостериорный анализ подгруппы по максимальному размеру опухоли показал терапевтический эффект для ВБП в пользу сорафениба по сравнению с плацебо у пациентов с максимальным размером опухоли 1,5 см или более (OR 0,54 (95% ДИ: 0,41–0,71)), тогда как

численно более низкий эффект был зарегистрирован у пациентов с максимальным размером опухоли менее 1,5 см (ОР 0,87 (95% ДИ: 0,40–1,89)).

Апостериорный анализ подгрупп по симптомам рака щитовидной железы на исходном уровне показал эффект лечения ВВП в пользу сорафениба по сравнению с плацебо как у пациентов с симптомами, так и у бессимптомных пациентов. ОР выживаемости без прогрессирования составил 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 удлинялся на 4 ± 19 мс, а QTcF — на 9 ± 18 мс по сравнению с исходным лечением плацебо. Ни у одного субъекта не было QTcB или QTcF > 500 мс во время мониторинга ЭКГ после лечения (см. раздел 4.4).

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция и распределение

После приема таблеток сорафениб относительная биодоступность в среднем составляет 38-49% по сравнению с пероральным раствором. Значение абсолютной биодоступности неизвестно. После приема внутрь максимальные концентрации ($C_{\max}$) сорафениба в плазме наблюдаются примерно через 3 часа. При приеме с пищей с высоким содержанием жира абсорбция сорафениба снижается приблизительно на 30% в сравнении с приемом натощак.

При использовании сорафениба внутрь в дозах, превышающих 400 мг 2 раза в сутки, средние значения $C_{\max}$ и площади под фармакокинетической кривой (AUC) увеличиваются непропорционально. Связывание сорафениба с белками плазмы крови в условиях *in vitro* – 99,5%.

Множественный прием сорафениба в течение 7 дней приводил к 2,5-7-кратному увеличению накопления по сравнению с однократным приемом дозы. Равновесные концентрации сорафениба в плазме достигаются в течение 7 дней, при этом отношение максимума к минимуму для средних концентраций составляет менее 2.

Равновесные концентрации сорафениба, вводимого в дозе 400 мг 2 раза в сутки, оценены у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, почечно-клеточным и печеночно-клеточным раком. Наибольшая концентрация зарегистрирована у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы (приблизительно в 2 раза выше, чем у других пациентов), при этом вариабельность была высокой для всех типов опухоли. Причина повышения концентрации сорафениба, наблюдавшегося у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, неизвестна.

Биотрансформация и элиминация

Период полувыведения сорафениба составляет около 25-48 часов. Сорафениб метаболизируется главным образом в печени и подвергается окислительному метаболизму, опосредованному изоферментом CYP3A4, а также глюкуронированию, опосредованному ферментом уридиндифосфатглюкуронилтрансферазой изоформы UGT1A9. Конъюгаты сорафениба могут расщепляться в желудочно-кишечном тракте под действием бактериальной глюкуронидазы, что обеспечивает реабсорбцию неконъюгированного активного вещества. Одновременное применение неомицина влияет на этот процесс, снижая среднюю биодоступность сорафениба до 54%.

При достижении равновесного состояния на долю сорафениба приходится приблизительно 70-85% циркулирующих аналитов в плазме крови. Идентифицированы 8 метаболитов сорафениба, 5 из которых обнаружены в плазме. Основной циркулирующий в плазме метаболит сорафениба (пиридина N-оксид) в условиях *in vitro* обладает активностью, сходной с активностью сорафениба. Данный метаболит составляет приблизительно 9-16% циркулирующих аналитов в равновесном состоянии.

После перорального приема 100 мг сорафениба в виде раствора в течение 14 дней выводится 96% введенной дозы, при этом 77% дозы выводится с калом, а 19% – с мочой в виде глюкуронидированных метаболитов. Неизмененный сорафениб в количестве 51% от введенной дозы определяется в кале, но не в моче, что указывает на то, что экскреция неизмененного действующего вещества с желчью может способствовать выведению сорафениба из организма.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

Анализ демографических данных свидетельствует об отсутствии взаимосвязи между фармакокинетикой и возрастом (до 65 лет), полом и массой тела.

Раса

Отсутствуют какие-либо клинически значимые различия в фармакокинетике между субъектами европеоидной и монголоидной расы.

Нарушение функции почек

В 4-х клинических исследованиях фазы I экспозиция сорафениба в равновесном состоянии была аналогичной у пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени и пациентов с нормальной функцией почек. При исследовании фармакокинетики сорафениба после приема однократной дозы 400 мг среди пациентов с нормальной функцией почек и пациентов с нарушением почек легкой, умеренной и тяжелой степени не выявлено взаимосвязи между экспозицией сорафениба и нарушением функции почек. Данные о фармакокинетике сорафениба у пациентов, нуждающихся в гемодиализе, отсутствуют.

Нарушение функции печени

Среди пациентов с печеночно-клеточным раком с нарушением функции печени класса А или В по классификации Чайлд-Пью (легкой или умеренной степени) значения экспозиции были сопоставимы и находились в пределах диапазона, наблюдаемого у пациентов без нарушения функции печени. Фармакокинетика сорафениба у пациентов с нарушением функции печени класса А или В по Чайлд-Пью без печеночно-клеточного рака была аналогична фармакокинетике у здоровых добровольцев. Отсутствуют данные о фармакокинетике сорафениба у пациентов с нарушениями функции печени класса С (тяжелой степени). Сорафениб выводится главным образом через печень, поэтому экспозиция сорафениба может повышаться в данной популяции пациентов.

Дети

Фармакокинетика сорафениба в педиатрической популяции не изучена.

5.3. Данные доклинической безопасности

Доклинический профиль безопасности сорафениба оценивали на мышах, крысах, собаках и кроликах.

Исследования токсичности при повторном введении выявили изменения (дегенерации и регенерации) в различных органах при воздействии ниже предполагаемого клинического воздействия (на основе сравнений AUC).

После многократного введения молодым и растущим собакам воздействие на кости и зубы наблюдалось при воздействии ниже клинического. Изменения заключались в неравномерном

утолщении бедренной пластинки роста, гипоклеточности костного мозга рядом с измененной пластинкой роста и изменениях состава дентина. Подобное воздействие не было индуцировано у взрослых собак.

Была проведена стандартная программа исследований генотоксичности, и были получены положительные результаты, поскольку наблюдалось увеличение структурных хромосомных aberrаций в анализе клеток млекопитающих *in vitro* (яичники китайского хомяка) на кластогенность в присутствии метаболической активации. Сорафениб не проявлял генотоксичности в тесте Эймса или микроядерном тесте на мышах *in vivo*. Один промежуточный продукт процесса производства, который также присутствует в конечном действующем веществе ($<0,15\%$), оказался положительным в отношении мутагенеза в анализе бактериальных клеток *in vitro* (тест Эймса). Кроме того, партия сорафениба, протестированная в стандартной батарее генотоксичности, включала 0,34% PAPE.

Исследования канцерогенности сорафениба не проводились.

Специальных исследований сорафениба на животных для оценки влияния на фертильность не проводилось. Однако можно ожидать неблагоприятного воздействия на мужскую и женскую фертильность, поскольку исследования повторных доз у животных показали изменения в мужских и женских репродуктивных органах при воздействии ниже ожидаемого клинического воздействия (на основе AUC). Типичными изменениями были признаки дегенерации и замедления развития семенников, придатков яичка, предстательной железы и семенных пузырьков крыс. У самок крыс наблюдался центральный некроз желтых тел и остановка развития фолликулов в яичниках. У собак наблюдалась тубулярная дегенерация в семенниках и олигоспермия.

Было показано, что сорафениб является эмбриотоксичным и тератогенным при введении крысам и кроликам при воздействиях ниже клинического воздействия. Наблюдаемые эффекты включали снижение массы тела матери и плода, увеличение числа резорбций плода и увеличение количества внешних и висцеральных пороков развития.

Исследования по оценке риска для окружающей среды показали, что тозилат сорафениба может быть стойким, способным к биоаккумуляции и токсичным для окружающей среды (см. раздел 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Натрия кроскармеллоза
Гипромеллоза
Магния стеарат
Натрия лаурилсульфат
Целлюлоза микрокристаллическая

Пленочная оболочка Opadry® розовый 03F240070:

Гипромеллоза
Макрогол 3350
Титана диоксид (E171)
Железа оксид красный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в оригинальной упаковке (флаконе) для защиты от света при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

По 56 таблеток во флаконах из полиэтилена низкого давления, укупоренных крышками из полипропилена с осушителем с контролем первого вскрытия. На флакон наклеивают самоклеящуюся этикетку из бумаги этикеточной. По одному флакону с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Этот лекарственный препарат может иметь потенциальный риск для окружающей среды. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Республика Беларусь

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»,

220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2

Тел.: +375 (17) 357 87 61

Факс: +375 (17) 357 87 61

Адрес электронной почты: info@iboch.by

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Публичное акционерное общество «Фармсинтез»

188663, Ленинградская область, Всеволожский район, городской поселок Кузьмоловский, станция Капитолово, № 134, литер 1

Тел.: +7 (812) 329-92-36, + 7 (812) 329-80-80

Республика Беларусь

Государственное научное учреждение «Институт биоорганической химии Национальной академии наук Беларуси»,

220084, г. Минск, ул. Академика Купревича, 5/2

Тел.: +375 (17) 397-96-12

Факс: +375 (17) 393-96-17

Адрес электронной почты: reclamation@iboch.by

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

Общая характеристика лекарственного препарата ФЛУТРИКСАН доступна в едином реестре зарегистрированных лекарственных средств Евразийского экономического союза и на официальном сайте уполномоченного органа (экспертной организации) http://lk.regmed.ru/Register/EAEU_SmPC.