

**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 тозилата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

**3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого 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 пациентов с метастатическим почечно-клеточным и печечно-клеточным раком*

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

**Таблица 1.** Рекомендации по снижению дозы препарата Сорафениб при развитии кожной токсичности

| 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. 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 подошвах ног, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя | 1-й 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. При 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 пациентов с 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.

**Таблица 2.** Рекомендуемые дозы препарата Сорафениб для пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, требующих снижения дозы

| 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                                                                                 |

**Таблица 3.** Рекомендации по снижению дозы препарата Сорафениб при развитии кожной токсичности

| Степень кожной токсичности                                                                                                                                                                          | Эпизоды                                                                                 | Рекомендации по модификации доз препарата Сорафениб *                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>1-я степень:</b> онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в ладонях или подошвах ног, которые не препятствуют нормальной активности пациента | Любой по счету                                                                          | Лечение препаратом Сорафениб продолжают на фоне местной симптоматической терапии.                                                                                                                                                          |
| <b>2-я степень:</b> эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента                             | 1-й эпизод                                                                              | Лечение продолжают с использованием сниженной дозы препарата Сорафениб 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. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Сорафениб (см. табл. 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. табл. 2).                     |
|                                                                                                                                                                                                     | 4-й эпизод                                                                              | Терапию препаратом Сорафениб следует полностью прекратить.                                                                                                                                                                                 |
| <b>3-я степень:</b> влажная десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в ладонях или подошвах ног, или                                                                                   | 1-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                                                                     |

|                                                                                                                 |            |                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя |            | снизить дозу препарата Сорафениб (первое снижение дозы - см. табл. 2).                                                                                                                                                                        |
|                                                                                                                 | 2-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 (второе снижение дозы - см. табл. 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*

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

#### *Пациенты с нарушением функции печени*

Пациентам со снижением функции печени классов А и В по классификации Чайлд-Пью коррекции дозы не требуется. Лечение сорафенибом пациентов со снижением функции печени класса С по классификации Чайлд-Пью не изучено.

#### *Пациенты с нарушением функции почек*

Пациентам с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью почечной недостаточности (без гемодиализа) не требуется снижения дозы сорафениба. Использование сорафениба в лечении пациентов, находящихся на гемодиализе, не изучено.

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

### Дети

Безопасность и эффективность сорафениба 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 жиров. Если пациент намеревается принимать пищу с высоким содержанием жиров, сорафениб 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.

#### 4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

##### Кожные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме сорафениба были кожные реакции в области конечностей (ладонно-подошвенная эритродизестезия) и сыпь. В большинстве случаев они были 1-й и 2-й степени тяжести и проявлялись главным образом в течение первых 6 недель лечения сорафенибом. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости временно прекращают лечение и/или изменяют дозы сорафениба либо, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию сорафенибом отменяют.

##### Артериальная гипертензия

У пациентов, получавших лечение сорафенибом, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения сорафенибом следует регулярно контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или при появлении гипертонических кризов несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом.

##### Кровотечение

Прием сорафениба может привести к увеличению риска кровотечений. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом. Учитывая потенциальный риск кровотечения, у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы перед назначением сорафениба следует провести местное лечение опухолевых инфильтратов трахеи; бронхов и пищевода. При совместном назначении варфарина и сорафениба у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышение Международного Нормализованного Отношения (МНО). При совместном назначении варфарина и сорафениба необходимо

регулярное определение протромбинового времени, МНО, мониторинг клинических признаков кровоточивости.

#### Осложнения при заживлении ран

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

#### Ишемическая болезнь сердца и/или инфаркт

При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует временно или полностью прекратить терапию сорафенибом.

#### Удлинение интервала QT

Установлено, что применение сорафениба приводит к удлинению интервала QT/QTc, что может повысить риск развития желудочковых аритмий. Следует применять сорафениб с осторожностью у следующих категорий 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, прием которых ведет к удлинению интервала QT, а также у пациентов с электролитными нарушениями, включая гипокалиемию, гипокальциемию или гипوماгниемию. При применении сорафениба 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 % пациентов, получавших сорафениб. В некоторых случаях эти события не были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения желудочно-кишечного тракта лечение сорафенибом следует отменить.

#### Нарушение функции печени

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

#### Лекарственные взаимодействия

С осторожностью назначают сорафениб вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) (например, иринотеканом). Одновременное применение доцетаксела (75 или 100 мг/м<sup>2</sup>) и сорафениба (200 или 400 мг 2 раза в день) с 3-дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением площади под кривой «концентрация – время» (AUC) доцетаксела на 36–80 %. При одновременном назначении сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность. Одновременное применение неомидина может привести к снижению биодоступности сорафениба.

#### Лабораторные показатели

При применении сорафениба 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 пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, получавших лечение сорафенибом в клинических исследованиях, концентрация тиреотропного гормона превысила 0,5 мЕд/л. При применении сорафениба у таких пациентов следует контролировать концентрацию тиреотропного гормона.

Во время терапии сорафенибом 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 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 (ОР) 1,81, 95 % доверительный интервал (ДИ) 1,19–2,74; гемцитабин/цисплатин: ОР 1,22, 95 % ДИ 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, фенобарбитал, дексаметазон и препараты, содержащие экстракт травы зверобоя продырявленного), могут увеличивать метаболизм сорафениба и, таким образом, снижать его концентрацию в организме.

Продолжительный одновременный прием сорафениба совместно с рифампицином приводил к уменьшению площади под кривой «концентрация – время» (AUC) сорафениба в среднем на 37 %.

##### Ингибиторы CYP3A4

Клинические фармакокинетические взаимодействия сорафениба с ингибиторами цитохрома CYP3A4 маловероятны.

##### Субстраты CYP2C9

Одновременный прием сорафениба и варфарина не привел к изменению средних значений протромбинового времени и МНО по сравнению с плацебо. Однако рекомендуется регулярное определение МНО всем пациентам, получающим сочетанную терапию варфарином и сорафенибом.

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

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

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

Эти данные показывают, что нет необходимости корректировать дозировку при применении паклитаксела и карбоплатина вместе с сорафенибом с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба. Остается неизвестным клиническое значение увеличения экспозиции сорафениба и паклитаксела при одновременном применении с сорафенибом без перерыва в его применении.

#### *Капецитабин*

Одновременное применение капецитабина (по 750–1050 мг/м<sup>2</sup> 2 раза в день с 1-го по 14-й день 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 (метаболита капецитабина) возрастала на 0–52 %. Остается неизвестным клиническое значение этого небольшого или умеренного увеличения экспозиции капецитабина и фторурацила при одновременном приеме сорафениба.

#### *Доксорубицин/иринотекан*

Одновременное назначение сорафениба и доксорубицина приводит к увеличению AUC доксорубицина на 21 %. При одновременном назначении сорафениба и иринотекана, активный метаболит которого SN-38 в дальнейшем метаболизируется с участием UGT1A1, отмечалось увеличение AUC SN-38 на 67–120 % и увеличение AUC иринотекана на 26–42 %. Остается неизвестным клиническое значение данных наблюдений.

#### *Доцетаксел*

Одновременное применение доцетаксела (по 75 или 100 мг/м<sup>2</sup> однократно 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 на 36–80 % и 16–32 % соответственно. 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. Коррекции 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 препаратом Сорафениб необходимо использовать надежные методы контрацепции.

#### Беременность

Женщинам следует избегать наступления беременности в период лечения препаратом Сорафениб. Женщин с сохраненной репродуктивной способностью необходимо проинформировать о потенциальной опасности препарата Сорафениб для плода, которая включает тератогенность, проблемы с выживанием плода и эмбриотоксичность. Исследования сорафениба у беременных женщин не проводились. В исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность сорафениба, включающая способность данного вещества вызывать пороки развития. В экспериментах на крысах показано, что сорафениб и его метаболиты проникают через плаценту. Предполагается, что сорафениб подавляет ангиогенез у плода.

#### 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 влияния 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 артериальная гипертензия/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.

#### Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные при применении сорафениба в ходе клинических исследований или на основе данных пострегистрационного применения, представлены в таблице 4 в зависимости от системно-оргannого класса (словарь MedDRA) и распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ( $\geq 1/10$ ), часто ( $\geq 1/100$ , но  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ , но  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10000$ , но  $< 1/1000$ ), очень редко ( $< 1/10000$ ), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

**Таблица 4.**

| Системно-органный класс | Очень часто | Часто      | Нечасто | Редко | Частота неизвестна |
|-------------------------|-------------|------------|---------|-------|--------------------|
| Инфекции и инвазии      | Инфекция    | Фолликулит |         |       |                    |

| Системно-органный класс                            | Очень часто                      | Часто                                                                             | Нечасто                                                                                         | Редко                   | Частота неизвестна             |
|----------------------------------------------------|----------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------|--------------------------------|
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | Лимфопения                       | Лейкопения<br>нейтропения<br>анемия<br>тромбоцитопения                            |                                                                                                 |                         |                                |
| Нарушения со стороны иммунной системы              |                                  |                                                                                   | Реакции гиперчувствительности (включая кожные реакции и крапивницу)<br>Анафилактические реакции | Ангионевротический отек |                                |
| Эндокринные нарушения                              |                                  | Гипотиреоз                                                                        | Гипертиреоз                                                                                     |                         |                                |
| Нарушения со стороны метаболизма и питания         | Анорексия<br>Гипофосфатемия      | Гипокальциемия<br>Гипокалиемия<br>Гипонатриемия<br>Гипогликемия                   | Дегидратация                                                                                    |                         |                                |
| Психические нарушения                              |                                  | Депрессия                                                                         |                                                                                                 |                         |                                |
| Нарушения со стороны нервной системы               |                                  | Периферическая сенсорная нейропатия<br>дисгевзия                                  | Синдром задней обратной лейкоэнцефалопатии*                                                     |                         | Энцефалопатия****              |
| Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта      |                                  | Звон в ушах                                                                       |                                                                                                 |                         |                                |
| Нарушения со стороны сердца                        |                                  | Хроническая сердечная недостаточность*<br>Ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда* |                                                                                                 | Удлинение интервала QT  |                                |
| Нарушения со стороны сосудов                       | Кровотечения (включая кровотече- | «Приливы»                                                                         | Гипертонический криз*                                                                           |                         | Аневризмы и расслоения артерий |

| Системно-органный класс                                                        | Очень часто                                                                                                                  | Часто                                                                                                                         | Нечасто                                                                                                                                         | Редко                  | Частота неизвестна |
|--------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------|--------------------|
|                                                                                | ния из желудочно-кишечного тракта*, дыхательных путей* и кровоизлияние в головной мозг*)<br>Повышение артериального давления |                                                                                                                               |                                                                                                                                                 |                        |                    |
| Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения |                                                                                                                              | Ринорея<br>дисфония                                                                                                           | Явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких* (включая пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром и т.д.) |                        |                    |
| Желудочно-кишечные нарушения                                                   | Диарея<br>Тошнота<br>Рвота<br>Запор                                                                                          | Стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глоссодию)<br>Диспепсия<br>Дисфагия<br>Гастроэзофагеальный рефлюкс | Гастрит<br>Панкреатит<br>Прободение желудочно-кишечного тракта*                                                                                 |                        |                    |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей                             |                                                                                                                              |                                                                                                                               | Повышение концентрации билирубина (включая желтуху)<br>Холецистит                                                                               | Лекарственный гепатит* |                    |

| Системно-органный класс                                         | Очень часто                                                                                                                                                                              | Часто                                                                                                               | Нечасто                                     | Редко                                                                                                                  | Частота неизвестна |
|-----------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей                    | Сухость кожи<br>кожная сыпь<br>алопеция<br>ладонно-подошвенная<br>кожная реакция**<br>эритема<br>кожный зуд                                                                              | Кератоаканто-ма/плоскоклеточный рак<br>кожи<br>Эксфолиативный дерматит<br>Акне<br>Шелушение<br>кожи<br>Гиперкератоз | Холангит<br>Экзема<br>Мультиформная эритема | Лучевой дерматит<br>Синдром Стивенса-Джонсона<br>Лейкоцитокластический васкулит<br>Токсический эпидермальный некролиз* |                    |
| Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани | Артралгия                                                                                                                                                                                | Миалгия<br>Мышечные спазмы                                                                                          |                                             | Рабдомиолиз                                                                                                            |                    |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей                |                                                                                                                                                                                          | Почечная недостаточность<br>протеинурия                                                                             |                                             | Нефротический синдром                                                                                                  |                    |
| Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез    |                                                                                                                                                                                          | Эректильная дисфункция                                                                                              | Гинекомастия                                |                                                                                                                        |                    |
| Общие нарушения и реакции в месте введения                      | Повышенная утомляемость<br>Болевой синдром<br>различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль)<br>Повыше- | Астения<br>Гриппоподобный синдром<br>Воспаление слизистых оболочек                                                  |                                             |                                                                                                                        |                    |

| Системно-органный класс                | Очень часто                                                   | Часто                                         | Нечасто                                                                                                      | Редко | Частота неизвестна |
|----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------|--------------------|
|                                        | ние температуры тела                                          |                                               |                                                                                                              |       |                    |
| Лабораторные и инструментальные данные | Снижение массы тела<br>Увеличение активности липазы и амилазы | Транзиторное повышение активности трансаминаз | Транзиторное повышение активности щелочной фосфатазы<br>Отклонение от нормального значения МНО и протромбина |       |                    |

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

\*\* Ладонно-подошвенная кожная реакция соответствует синдрому ладонно-подошвенной эритродизестезии в словаре MedDRA.

\*\*\* О случаях сообщалось при пострегистрационном применении.

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

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

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:  
<http://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

#### 4.9. Передозировка

##### Симптомы

Изученная клинически максимальная доза сорафениба составляет 800 мг 2 раза в день. Нежелательные явления, наблюдаемые при такой дозе, представляли собой прежде всего диарею и кожные реакции.

##### Лечение

Лечение симптоматическое. Антидот к сорафенибу не известен.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

#### 5.1. Фармакодинамические свойства

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

Код АТХ: L01XE05.

##### 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-B). 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 эффективность и безопасность 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 международным, многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием III фазы 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 стадии (стадия I: <1 % против <1 %; стадия 2: 10,4% против 8,3 %; стадия 3: 37,8 % против 43,6 %; стадия 4: 50,8% против 46,9 %) и стадии BCLC (стадия В: 18,1% против 16,8 %; стадия С: 81,6 % против 83,2 %; стадия D: <1 % против 0 %).

Исследование было остановлено после того, как запланированный промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) пересек predetermined границу эффективности. Данный анализ ОВ продемонстрировал статистически значимое преимущество сорафениба по сравнению с плацебо для ОВ (отношение рисков (ОР) 0,69,  $p=0,00058$ , см. табл. 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.

**Таблица 5.** Результаты эффективности на основе исследования 3 (исследование 100554) при печеночно-клеточном раке

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

ДИ – доверительный интервал; ОР — отношение рисков (сорафениб над плацебо); ОВ – общая выживаемость

\* Статистически значимо, так как значение p было ниже заданной границы остановки О'Брайена-Флеминга 0,0077.

\*\* Независимый радиологический анализ.

В рамках еще одного исследования III фазы, 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 изучены в двух клинических исследованиях:

Исследование 1 (исследование 11213) было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием III фазы, проведенным с участием 903 пациентов. В него были включены только пациенты со светлоклеточным почечно-клеточным раком и низким и промежуточным риском в соответствии с классификацией Мемориального онкологического центра Слоуна-Кеттеринга (MSKCC). Первичными конечными точками были ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Приблизительно половина пациентов имели статус эффективности ECOG 0, а половина пациентов были в прогностической группе с низким риском в соответствии с классификацией 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 769 пациентов. Медиана ВБП составила 167 дней для пациентов, рандомизированных в группу сорафениба, по сравнению с 84 днями для пациентов из группы плацебо (OR = 0,44; 95 % ДИ 0,35-0,55;  $p < 0,000001$ ). Возраст, прогностическая группа в соответствии с классификацией MSKCC, ОВ по шкале ECOG и предшествующая терапия не оказали влияния на величину эффекта лечения.

Промежуточный анализ (второй промежуточный анализ) ОВ был проведен на 367 смертельных случаях у 903 пациентов. Номинальное значение альфа для этого анализа было 0,0094. Медиана выживаемости составила 19,3 месяцев для пациентов, рандомизированных в группу сорафениба, по сравнению с 15,9 месяца для пациентов из группы 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 прекращенным исследованием II фазы с участием пациентов с опухолевыми метастазами, в том числе с почечно-клеточным раком. Пациенты со стабильным заболеванием, получавшие терапию сорафенибом, были рандомизированы в группу плацебо или продолжали терапию сорафенибом. ВБП у пациентов с почечно-клеточным раком была значительно больше по длительности в группе сорафениба (163 дня), чем в группе плацебо (41 день) (OR=0,29;  $p=0,0001$ ).

#### *Дифференцированный рак щитовидной железы*

Исследование 5 (исследование 14295) было международным, многоцентровым,

рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием III фазы с участием 417 пациентов с местно-распространенным или метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоактивному йоду. ВБП, оцененная при помощи слепого независимого рентгенологического анализа с использованием критериев RECIST, была основной конечной точкой исследования. Вторичные конечные точки включали ОВ, частоту ответа и продолжительность ответа опухоли. После прогрессирования пациентам было разрешено продолжить приём сорафениба в расслепленном режиме.

Пациентов включали в исследование, если у них наблюдалось прогрессирование в течение 14 месяцев после включения и, если они 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  $> 22,2$  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 месяца в группе сорафениба по сравнению с 5,8 месяца в группе плацебо (ОР = 0,587; 95% ДИ 0,454, 0,758; односторонний  $p < 0,0001$ ).

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

В анализе ОВ, проведенном через 9 месяцев после прекращения учета данных для окончательного анализа ВБП, не было статистически значимой разницы в ОВ между группами лечения (ОР=0,884; 95 % ДИ 0,633–1,236; односторонний  $p=0,236$ ). Медиана ОВ не была достигнута в группе сорафениба и составила 36,5 месяца в группе плацебо. 157 (75 %) пациентов, рандомизированных в группу плацебо, и 61 (30 %) пациент, рандомизированный в группу сорафениба, продолжали приём 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 ПО + частичный ответ (ЧО) на независимую рентгенологическую оценку 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 с ЧО, получавших сорафениб. 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 ВБП 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 регистрировались у 31 пациента на исходном уровне (до лечения) и после лечения. После одного 28-дневного цикла лечения во время максимальной концентрации сорафениба QTcB был увеличен на  $4 \pm 19$  мс, а QTcF – на  $9 \pm 18$  мс по сравнению с плацебо на исходном уровне. Ни у одного испытуемого не было продемонстрировано QTcB или QTcF  $> 500$  мс 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 пациентов с раком щитовидной железы, печеночно-клеточным

раком и почечно-клеточным раком. Наиболее высокую экспозицию отмечали у пациентов с раком щитовидной железы, хотя вариабельность экспозиции была высокой для всех видов опухолей. Клиническая значимость большей AUC у пациентов с 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 жиров биодоступность сорафениба приблизительно соответствует биодоступности при приеме натощак. При приеме с пищей с высоким содержанием жиров биодоступность снижается приблизительно на 29 % по сравнению с приемом препарата натощак.

При назначении пероральных доз, превышающих 400 мг 2 раза в сутки, средние  $C_{\max}$  и 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 влияет на этот процесс (уменьшение средней биодоступности 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 в особых группах 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 пациентов с нормальной функцией почек и пациентов, 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 функции почек на фармакокинетику сорафениба не обнаружено. Для пациентов с легкой, среднетяжелой или тяжелой степенью почечной недостаточности, не нуждающихся в гемодиализе, необходимость в снижении дозы отсутствует.

#### Печеночная недостаточность

Сорафениб выводится главным образом печенью. У пациентов с печеночно-клеточным раком и 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 пациентов 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 таковой у здоровых людей. У пациентов с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика сорафениба не изучена.

#### Дети

Данные по фармакокинетики препарата у детей отсутствуют.

### **5.3. Данные доклинической безопасности**

Доклинический профиль безопасности сорафениба оценивали у мышей, крыс, собак и кроликов. В исследованиях 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 увеличения структурных хромосомных aberrаций при анализе клеток млекопитающих в условиях *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, эпидидимитов, 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.

Наблюдаемое 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:

Маннитол

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный

Натрия стеарилфумарат

Кроскармеллоза натрия

Пленочная оболочка: Опадрай® АМВ II белый 88A180040

Поливиниловый спирт (E1203)

Тальк (E553b)

Титана диоксид (E171)

Глицерина монокаприлокапрат (тип 1)

Натрия лаурилсульфат

## **6.2. Несовместимость**

Не применимо.

## **6.3. Срок годности (срок хранения)**

3 года.

## **6.4. Особые меры предосторожности при хранении**

Хранить при температуре не выше 25 °С.

## **6.5. Характер и содержание первичной упаковки**

По 10, 28, 30, 56, 60, 112 или 120 таблеток в банке из полиэтилена высокой плотности с завинчивающимися крышками из полипропилена с осушителем или без него, с защитой от детей или без защиты от детей, с контролем первого вскрытия или без контроля первого вскрытия.

На каждую банку наклеивают этикетку из бумаги этикеточной или самоклеящуюся этикетку.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона.

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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

## **7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

Российская Федерация

ООО «МБА-групп»

115230, г. Москва, Хлебозаводский проезд, д. 7, стр. 9, этаж 3, комната 309

Тел.: +7 (495) 982-59-56

Адрес электронной почты: [info@mba-group.ru](mailto:info@mba-group.ru)

### **7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения**

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «МБА-групп»

115230, г. Москва, Хлебозаводский проезд, д. 7, стр. 9, этаж 3, комната 309

Тел.: +7 (495) 982-59-56

Адрес электронной почты: [info@mba-group.ru](mailto:info@mba-group.ru)

**8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ**

**9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)**

Дата первичной регистрации:

**10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА**

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