

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Имаксал, 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.

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

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Имаксал показан к применению у взрослых для лечения:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза сорафениба 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 реакций может потребовать временного прекращения приема и/или уменьшения дозы сорафениба.

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

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

Таблица 1. Рекомендации по снижению дозы сорафениба при развитии кожной токсичности

Степень кожной токсичности	Эпизоды кожной токсичности	Рекомендации по модификации доз сорафениба
1 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 сорафенибом продолжают на фоне местной симптоматической терапии
2 степень: эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью, и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента	1 эпизод	Лечение сорафенибом 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 или 3 эпизод	Приостановить терапию сорафенибом до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу сорафениба до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день
	4 эпизод	Терапию сорафенибом следует прекратить
3 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 или 2 эпизоды	Приостановить терапию сорафенибом до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу сорафениба до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день
	3 эпизод	Терапию сорафенибом следует прекратить

Снижение дозы у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы

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

При необходимости доза сорафениба 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 сорафениба может быть увеличена.

Таблица 2. Рекомендуемые дозы сорафениба для пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, требующих снижения дозы

Снижение дозы	Суточная доза сорафениба	
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 сорафениба при развитии кожной токсичности

Степень кожной токсичности	Эпизоды	Рекомендации по модификации дозы сорафениба*
1 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 сорафенибом продолжают на фоне местной симптоматической терапии
2 степень: эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью, и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента	1 эпизод	Лечение продолжают с использованием сниженной дозы сорафениба 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 эпизод	Приостановить терапию сорафенибом до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу сорафениба (см. таблицу 2)
	3 эпизод	Приостановить терапию сорафенибом до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени. При возобновлении

		терапии снизить дозу сорафениба (см. таблицу 2)
	4 эпизод	Терапию сорафенибом следует полностью прекратить
3 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 эпизод	Приостановить терапию сорафенибом до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу сорафениба (первое снижение дозы см. таблицу 2)
	2 эпизод	Приостановить терапию сорафенибом до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности. При возобновлении терапии снизить дозу сорафениба (второе снижение дозы см. таблицу 2)
	3 эпизод	Терапию сорафенибом следует полностью прекратить

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

Особые группы пациентов

Лица пожилого возраста, пол, масса тела

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

Пациенты с печеночной недостаточностью

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

Пациенты с почечной недостаточностью

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 от 0 до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

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

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к сорафенибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность.
- Период грудного вскармливания.

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 и 2 степени тяжести и проявлялись главным образом в течение первых шести недель лечения сорафенибом. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости временно прекращают лечение и/или изменяют дозы сорафениба или, 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.

Аневризмы и расслоения артерий

Применение ингибиторов сигнального пути VEGF у пациентов с гипертензией или без нее может способствовать формированию аневризм и/или расслоению артерий. Перед началом приема сорафениба этот риск должен быть тщательно оценен у пациентов с такими факторами риска, как артериальная гипертензия или наличие аневризмы в анамнезе.

Кровотечение

Сорафениб 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, 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 постоянно 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 пациентов с текущим удлинением интервала QTc или с риском развития такого состояния: с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; получающих терапию антрациклинами в высокой общей дозе; принимающих определенные антиаритмические средства или другие лекарственные препараты, ведущие к удлинению интервала QT; а также у пациентов с электролитными нарушениями, включая гипокалиемию, гипокальциемию или гипомagneмию. При применении сорафениба у таких пациентов следует проводить периодический электрокардиографический (ЭКГ) контроль и измерять концентрацию электролитов (магний, калий, кальций).

Прободение желудочно-кишечного тракта (ЖКТ)

Прободение ЖКТ 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 ЖКТ лечение сорафенибом следует отменить.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

В ходе пострегистрационного опыта применения у пациентов, получавших сорафениб, зарегистрированы случаи синдрома лизиса опухоли, в том числе со смертельным исходом. Факторы риска СЛО включают высокую опухолевую нагрузку, наличие хронической почечной недостаточности, олигурию, обезвоживание, гипотонию и мочу кислой реакции. Такие пациенты должны находиться под пристальным наблюдением и проходить терапию немедленно в соответствии с клиническими показаниями, а также следует рассмотреть вопрос о профилактической гидратации.

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 UGT1A1 (например, иринотекан).

Одновременное применение доцетаксела (75 или 100 мг/м²) 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 неомицина 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 (НМРЛ) не удалось получить данные по улучшению общей выживаемости. Данные по безопасности в целом соответствовали ранее описанным результатам. Однако в обоих исследованиях в группе пациентов с плоскоклеточным раком легкого, получавших двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины в комбинации с сорафенибом, была отмечена более высокая смертность по сравнению с группой пациентов, получавших только двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины (паклитаксел/карбоплатин: отношение рисков 1,81, 95 %; доверительный интервал 1,19–2,74; гемцитабин/цисплатин: отношение рисков 1,22, 95 %; доверительный интервал 0,82–1,80). Определяющей причины этого явления выявлено не было.

Вспомогательные вещества

Натрий

Данный лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия на таблетку, то есть, по сути, «не содержит натрия».

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), могут увеличивать метаболизм сорафениба и, таким образом, снижать его концентрацию в организме. Продолжительный одновременный прием сорафениба совместно с рифампицином приводил к уменьшению AUC сорафениба в среднем на 37 %.

Ингибиторы CYP3A4

Клинические фармакокинетические взаимодействия сорафениба с ингибиторами 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 CYP

Одновременное назначение мидазолама, декстрометорфана и омепразола, являющихся субстратами CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19 соответственно, и 4-недельного курса сорафениба не приводило к изменению уровня экспозиции перечисленных препаратов. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что сорафениб ни ингибирует, ни индуцирует изоферменты из группы CYP. 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 циклофосфамида приводило к незначительному снижению экспозиции циклофосфамида, однако при этом не наблюдалось снижения системной экспозиции 4-ОН-циклофосфамида, являющегося активным метаболитом циклофосфамида, который образуется в основном с помощью CYP2B6. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб *in vivo* может не являться ингибитором CYP2B6.

Комбинация с другими противоопухолевыми препаратами

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

Паклитаксел/карбоплатин

Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м²) и карбоплатина (AUC = 6) совместно с сорафенибом (≤ 400 мг 2 раза в день), с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба до и после назначения паклитаксела и карбоплатина, не оказывало никакого существенного влияния на фармакокинетику паклитаксела.

Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м² 1 раз в 3 недели) и карбоплатина (AUC = 6) с сорафенибом (по 400 мг 2 раза в день без перерыва в применении сорафениба) приводило к увеличению экспозиции сорафениба на 47 %, паклитаксела – на 29 % и 6-ОН производного паклитаксела – на 50 %. Фармакокинетика карбоплатина оставалась неизменной.

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

Капецитабин

Одновременное применение капецитабина (по 750–1050 мг/м² 2 раза в день с 1 по 14 день через каждый 21 день) и сорафениба (по 200 или 400 мг 2 раза в день без перерывов в приеме) не приводило к существенным изменениям в экспозиции сорафениба, однако экспозиция капецитабина увеличивалась на 15–50 %, а экспозиция фторурацила (метаболит капецитабина) возрастала на 0–52 %. Остается неизвестным клиническое значение этого небольшого или умеренного увеличения в экспозиции капецитабина и фторурацила при одновременном приеме сорафениба.

Доксорубицин/иринотекан

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

Неомицин

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

Комбинация с ингибиторами протонного насоса

Омепразол

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Женщинам следует избегать наступления беременности в период лечения сорафенибом. Женщин с сохраненной репродуктивной способностью необходимо проинформировать о потенциальной опасности сорафениба 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 сорафенибом.

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, усталость, алоpecia, 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 ниже в зависимости от системно-органный класса (в словаре 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
<i>Инфекции и инвазии</i>	Инфекция	Фолликулит			
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Лимфопения	Лейкопения Нейтропения Анемия Тромбоцитопения			

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции повышенной чувствительности (включая кожные реакции и крапивницу) Анафилактические реакции	Ангioneвротический отек	
Эндокринные нарушения		Гипотиреоз	Гипертиреоз		
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия Гипофосфатемия	Гипокальциемия Гипокалиемиия Гипонатриемия Гипогликемия	Дегидратация		Синдром лизиса опухоли
Психические нарушения		Депрессия			
Нарушения со стороны нервной системы		Периферическая сенсорная нейропатия Дисгевзия	Синдром задней обратимой энцефалопатии*		Энцефалопатия***
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		Звон в ушах			
Нарушения со стороны сердца		Хроническая сердечная недостаточность* Ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда*		Удлинение интервала QT	
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечения (включая кровотечения из ЖКТ*, дыхательных путей* и кровоизлияние в головной мозг*) Повышение артериального давления	Приливы	Гипертонический криз*		Аневризмы и расслоения артерий

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Ринорея Дисфония	Явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких* (включая пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром и т. д.)		
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	Диарея Тошнота Рвота Запор	Стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глоссодинию) Диспепсия Дисфагия Гастроэзофагеальный рефлюкс	Гастрит Панкреатит Прободение ЖКТ*		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение концентрации билирубина (включая желтуху) Холецистит Холангит	Лекарственный гепатит*	
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сухость кожи Кожная сыпь Алопеция Ладонно-подошвенная кожная реакция** Эритема Кожный зуд	Кератоакантома/ плоскоклеточный рак кожи Экссфолиативный дерматит Акне Шелушение кожи Гиперкератоз	Экзема Мультиформная эритема	Возвратный лучевой дерматит Синдром Стивенса–Джонсона Лейкоцитокластический васкулит Токсический эпидермальный некролиз*	
Нарушения со стороны мышечной, костной и	Артралгия	Миалгия Мышечные спазмы		Рабдомиолиз	

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
соединительной ткани					
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Почечная недостаточность Протеинурия		Нефротический синдром	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Эректильная дисфункция	Гинекомастия		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышенная утомляемость Болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль) Повышение температуры тела	Астения Гриппоподобный синдром Воспаление слизистых оболочек			
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение массы тела Увеличение активности липазы и амилазы	Транзиторное повышение активности трансаминаз	Транзиторное повышение активности щелочной фосфатазы Отклонение от нормального значения 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 из данных пострегистрационного применения.

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

Сообщения 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 Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса, д. 49/5

Телефон: (+374 10) 20-05-05, (+374 96) 22-05-05

Электронная почта: vigilance@pharm.am

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

Республика Беларусь

Республиканское унитарное предприятие «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

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

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконыр, ул. А. Иманова, д. 13

Телефон: +7 (7172) 235 135

Электронная почта: farm@dari.kz

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

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я линия, д. 25

Телефон: 0800 800 26 26

Электронная почта: pharm@dlsmi.kg

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

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

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: L01EX02.

Механизм действия и фармакодинамические эффекты

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

Показано, что сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-β). Полагают, что некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных системах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза. Сорафениб подавляет рост опухоли при печеночно-клеточном 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, у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком и у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

Печеночно-клеточный рак

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

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

сравнению с плацебо для ОВ (ОР: 0,69, $p = 0,00058$, см. таблицу 5). На основании этого исследования получены ограниченные данные о пациентах с нарушением функции печени класса В по Чайлд – Пью и только один пациент с нарушением функции печени класса С по Чайлд – Пью был включен в исследование.

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

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

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

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

** Независимый радиологический анализ.

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

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

Почечно-клеточный рак

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

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

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

ВБП оценивали при помощи слепого независимого радиологического анализа с применением критериев оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST). Анализ ВБП был проведен на 342 явлениях у 769 пациентов. Медиана ВБП составила 167 дней для пациентов, рандомизированных на сорафениб, по сравнению с 84 днями для пациентов с плацебо (ОР = 0,44; 95 % ДИ: 0,35–0,55; $p < 0,000001$). Возраст, прогностическая группа в

соответствии с MSKCC, ОС по шкале ECOG и предшествующая терапия не оказали влияния на величину эффекта лечения.

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

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

Дифференцированный рак щитовидной железы

Исследование 5 (исследование 14295) было исследованием фазы III, международным, многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием с участием 417 пациентов с местнораспространенным или метастатическим дифференцированным раком щитовидной железы, резистентным к радиоактивному йоду. Выживаемость без прогрессирования заболевания, оцененная при помощи слепого независимого рентгенологического анализа с использованием критериев RECIST, была основной конечной точкой исследования. Вторичные конечные точки включали в себя общую выживаемость, частоту ответа и продолжительность ответа опухоли. После прогрессирования пациентам было разрешено продолжить прием сорафениба в расслепленном режиме.

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

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

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

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

В анализе общей выживаемости, проведенном через 9 месяцев после прекращения учета данных для окончательного анализа ВБП, не было статистически значимой разницы в общей выживаемости между группами лечения (ОР = 0,884; 95% ДИ: 0,633, 1,236, значение

одностороннего $p = 0,236$). Медиана ОВ не была достигнута в группе сорафениба и составила 36,5 месяцев в группе плацебо. 157 (75 %) пациентов, рандомизированных в группу плацебо, и 61 (30 %) пациент, рандомизированный в группу сорафениба, продолжали прием сорафениба в расслепленном режиме.

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

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

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

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

Удлинение интервала QT

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

5.2. Фармакокинетические свойства

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

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

Фармакокинетику сорафениба в равновесном состоянии в дозе 400 мг 2 раза в сутки при приеме внутрь изучали у 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 жира

биодоступность сорафениба приблизительно соответствует биодоступности при приеме натошак. При приеме с пищей с высоким содержанием жира биодоступность снижается приблизительно на 29 % в сравнении с приемом препарата натошак.

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 ЖКТ благодаря активности бактериальной глюкуронидазы, что позволяет реабсорбироваться неконъюгированному лекарственному средству. Одновременное применение неомицина воздействует на этот процесс, уменьшая среднюю биодоступность сорафениба до 54 %.

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

После приема внутрь дозы 100 мг сорафениба в форме раствора в течение 14 дней выводится 96 % от назначенной дозы, 77 % выводится через кишечник, 19 % – почками в форме глюкуронидов. Неизмененный сорафениб, в количестве 51 % от назначенной дозы, определяется в кале.

Фармакокинетика у особых групп пациентов

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

Почечная недостаточность

Фармакокинетику сорафениба изучали после приема однократной дозы 400 мг у пациентов с нормальной почечной функцией 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 почечной функции на фармакокинетику сорафениба не обнаружено. Для пациентов с легкой, среднетяжелой или тяжелой степенью почечной недостаточности, не нуждающихся в гемодиализе, необходимость в снижении дозировки отсутствует.

Печеночная недостаточность

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

Дети

Данные по фармакокинетике препарата у детей отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

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

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

Была проведена стандартная программа исследований генотоксичности и получены положительные результаты в виде 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.

В двухлетнем исследовании канцерогенности на мышах были отмечены случаи аденокарциномы толстой кишки, сопровождавшиеся сильной гиперплазией и воспалением, а в двухлетнем исследовании канцерогенности на крысах – случаи аденомы островковых клеток поджелудочной железы. Системное воздействие, достигнутое в обоих исследованиях канцерогенности, было ниже уровня клинического воздействия у людей при рекомендуемой дозе. Наблюдаемые случаи были немногочисленны, и клиническая значимость этих результатов неизвестна.

Никаких конкретных исследований на животных с сорафенибом для оценки влияния на фертильность не проводилось. Однако можно ожидать неблагоприятного влияния на фертильность у мужчин и женщин, поскольку исследования с повторными дозами на животных продемонстрировали изменения в репродуктивных органах у самцов и самок при воздействии ниже ожидаемого клинического воздействия (на основе площади под кривой).

Типичные изменения состояли из признаков дегенерации и торможения в развитии яичек, эпидидимидов, предстательной железы и семенных пузырьков крыс. У самок крыс отмечался центральный некроз желтого тела и остановка развития фолликулов в яичниках. У собак наблюдалась тубулярная дегенерация яичек и олигоспермия.

Было продемонстрировано, что сорафениб является эмбриотоксичным и тератогенным при введении крысам и кроликам при воздействии ниже клинического воздействия. 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

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 102)

Кроскармеллоза натрия

Целлюлоза микрокристаллическая (МКЦ 101)

Гипромеллоза (тип 2910)

Магния стеарат

Натрия лаурилсульфат

Состав оболочки

Опадрай 03F265015 коричневый:

Гипромеллоза (тип 2910)

Титана диоксид (Е 171)

Макрогол 3350

Краситель железа оксид красный (Е 172)

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

2 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание упаковки

7, 10 или 14 таблеток помещают в контурную ячейковую упаковку из фольги алюминиевой трехслойной (ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид) и фольги алюминиевой.

7 контурных ячейковых упаковок по 10 таблеток или 4, 8 или 16 контурных ячейковых упаковок по 7 таблеток или 2, 4 или 8 контурных ячейковых упаковок по 14 таблеток вместе 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

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить (утилизировать) в соответствии с требованиями законодательства государств – членов Евразийского экономического союза.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., район Тербунский, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: rafarma@rafarma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Республика Армения, Республика Беларусь

АО «Рафарма»

399540, Липецкая обл., район Тербунский, с. Тербуны, ул. Дорожная, д. 6А

Тел.: +7 (47474) 2-16-72

Электронная почта: pharmacovigilance@sotex.ru

Республика Казахстан

ИП «Утегенова Б.А.»

050022, г. Алматы, ул. Мауленова, д. 123 «а», кв. 7

Тел.: +7701-707-61-81

Электронная почта: b.utegenova_ip@mail.ru

Кыргызская Республика

ОсОО «ФармаРег»

720038, г. Бишкек, мкрн. Джал-23, д. 90, кв. 1

Тел.: +996 (312) 25-74-79

Электронная почта: pharmareg@pharmareg.pro

8. НОМЕР (НОМЕРА) РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. КАТЕГОРИЯ ОТПУСКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Лекарственный препарат относится к категории отпуска по рецепту.

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