

ИНСТРУКЦИЯ

по медицинскому применению препарата

Нексавар (Nexavar)



Регистрационный номер: № ЛСР-000093

Торговое название препарата: Нексавар

Международное непатентованное название: сорафениб (sorafenib)

Лекарственная форма: таблетки покрытые пленочной оболочкой

Состав

1 таблетка содержит:

действующее вещество: сорафениб тозилат – 274 мг (эквивалентно 200 мг сорафениба основания)

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, натрия кроскармеллоза, гипромеллоза (5 сР), магния стеарат, натрия лаурилсульфат, гипромеллоза (15 сР)

состав оболочки: гипромеллоза, макрогол 3350, диоксид титана, оксид железа красный

Описание

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой красного цвета, с одной стороны таблетки выдавлен логотип компании, с другой стороны – цифра 200.

Фармакологическая группа: противоопухолевый препарат, ингибитор протеинкиназы

Код АТХ: L01XE05

Фармакологическое действие

Фармакодинамика

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

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

Фармакокинетика

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.

Всасывание и распределение

Максимальные концентрации (C_{max}) сорафениба в плазме достигаются приблизительно через 3 часа после приема внутрь. При приеме вместе с пищей с умеренным содержанием жира биодоступность сорафениба приблизительно соответствует биодоступности при приеме натощак. При приеме с пищей с высоким содержанием жира биодоступность снижается приблизительно на 29 % в сравнении с приемом препарата натощак.

При назначении пероральных доз, превышающих 400 мг 2 раза в сутки, средние C_{max} и площадь под кривой «концентрация – время» (AUC) увеличиваются не пропорционально. Связь с белками - 99,5 %.

Метаболизм и выведение

Метаболизм сорафениба осуществляется, главным образом, в печени путем окисления, опосредованного изоферментом CYP3A4, а также путем глюкуронирования, опосредованного UGT1A9. Конъюгаты сорафениба могут расщепляться в желудочно-кишечном тракте благодаря активности бактериальной глюкуронидазы, что позволяет реабсорбироваться неконъюгированному лекарственному средству. Одновременное применение неомицина воздействует на этот процесс, уменьшая среднюю биодоступность сорафениба до 54 %. При достижении равновесного состояния на сорафениб приходится приблизительно 70-85 %. Идентифицировано 8 метаболитов сорафениба, 5 из них обнаружены в плазме. Основным циркулирующим 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 с калом, 19% - с мочой в форме глюкуронидов. Неизмененный сорафениб, в количестве 51% от назначенной дозы, определяется в кале.

Фармакокинетика в особых популяциях

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

Дети

Данные по фармакокинетике препарата у детей отсутствуют.

Почечная недостаточность

Фармакокинетика сорафениба изучали после приема однократной дозы 400 мг у больных с нормальной почечной функцией и больных 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, не нуждающихся в диализе. Влияние снижения почечной функции на фармакокинетика сорафениба не обнаружено. Для больных с легким, среднетяжелым или тяжелым снижением почечной функции, не нуждающихся в гемодиализе, необходимость в снижении дозировки отсутствует.

Печеночная недостаточность

Сорафениб выводится, главным образом, печенью. У больных с легкими (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелыми (класс В по классификации Чайлд-Пью) нарушениями функции печени, фармакокинетические параметры сорафениба были таким же, как у больных с нормальной печеночной функцией. У больных с тяжелыми нарушениями функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью) фармакокинетика сорафениба не изучена.

Показания

Метастатический почечно-клеточный рак.

Печеночно-клеточный рак.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата.

Беременность и период кормления грудью.

Детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены).

С осторожностью:

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

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза сорафениба составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, заливая стаканом воды. Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его неприемлемого токсического действия.

Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может потребовать временного прекращения и/или уменьшения дозы сорафениба. При необходимости доза сорафениба может быть снижена до 400 мг 1 раз в сутки.

Рекомендации по снижению дозы сорафениба при развитии кожной токсичности:

Степень кожной токсичности	Эпизоды	Рекомендации по модификации доз сорафениба
1-я степень: онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в руках или ногах, которые не препятствуют нормальной активности пациента	Любой по счету	Лечение продолжают с применением местной симптоматической терапии.
2-я степень: эритема и отечность рук или ног, сопровождающиеся болью, и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента.	При первом возникновении	Лечение продолжают с использованием сниженной дозировки Нексавара (400 мг в сутки на 28 дней) и с применением местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней - см. ниже. Если после снижения дозы уровень токсичности возвращается к 0–1 степени, через 28 дней дозу сорафениба увеличивают до полной дозы.
	Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней	Приостановить терапию Нексаваром на 7 или более дней (до тех пор пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности). При возобновлении терапии снизить дозу Нексавара до 400 мг/сутки ежедневно.

Степень кожной токсичности	Эпизоды	Рекомендации по модификации доз сорафениба
	2-ой или 3-ий эпизод развития кожной токсичности	Приостановить терапию Нексаваром на 7 или более дней (до тех пор пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности). При возобновлении терапии - снизить дозу Нексавара до 400 мг/сутки ежедневно.
	При возникновении кожной токсичности в 4-ый раз	Терапию Нексаваром следует прекратить. Решение об отмене терапии сорафенибом должно быть основано на клинической оценке состояния больного и его предпочтениях.
3-я степень: влажная десквамация, изъязвления, волдыри или выраженная боль в руках или ногах, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя	При первом возникновении	Приостановить терапию Нексаваром на 7 или более дней (до тех пор пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности). Немедленно назначить местную симптоматическую терапию. При возобновлении терапии снизить дозу Нексавара до 400 мг/сутки ежедневно. Если после снижения дозы уровень токсичности возвращается к 0–1 степени, через 28 дней дозу сорафениба увеличивают до полной дозы
	При 2-ом эпизоде	Приостановить терапию Нексаваром на 7 или более дней (до тех пор пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1 степени токсичности). Немедленно назначить местную симптоматическую терапию. При возобновлении терапии снизить дозу Нексавара до 400 мг/сутки ежедневно.
	При 3-ем эпизоде	Терапию Нексаваром следует прекратить. Решение об отмене терапии сорафенибом должно быть основано на клинической оценке состояния больного и его предпочтениях.

Отдельные группы больных

Дети

Безопасность и эффективность назначения сорафениба у детей не установлена.

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

Снижение функции печени

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

Снижение почечной функции

Больным с легкими, среднетяжелыми и тяжелыми нарушениями функции почек (без гемодиализа) не требуется снижения дозы сорафениба. Использование сорафениба в лечении больных, находящихся на гемодиализе, не изучено.

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

Побочное действие

Перечисленные ниже нежелательные явления, отмеченные при применении Нексавара, распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$) нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$).

Со стороны системы кровотока: очень часто – лимфопения; часто – лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто – кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта, дыхательных путей и кровоизлияние в головной мозг), повышение артериального давления; часто – застойная сердечная недостаточность, «приливы» крови к лицу, нечасто – гипертонический криз, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда.

Со стороны дыхательной системы: часто – охриплость; нечасто – ринорея, явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких (пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, пульмонит, воспаление легких).

Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто – кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд; часто – эксфолиативный дерматит, акне, сухость кожи, шелушение кожи; нечасто – фолликулит, экзема, мультиформная эритема, кератоакантома/плоскоклеточная карцинома кожи, синдром Стивенса-Джонсона.

Со стороны системы пищеварения: очень часто – диарея, тошнота, рвота, боли в животе; часто – стоматит, сухость слизистой ротовой полости, глоссодиния, диспепсия, дисфагия, анорексия, запор; нечасто – гастроэзофагеальный рефлюкс, гастрит, панкреатит, прободение желудочно-кишечного тракта, повышение уровня билирубина (включая желтуху), холецистит, холангит.

Со стороны нервной системы: часто – периферическая сенсорная нейропатия; обратимый энцефалопатический синдром.

Психические нарушения: часто – депрессия.

Со стороны системы слуха: часто – звон в ушах

Со стороны костно-мышечной системы: часто – артралгия, миалгия.

Со стороны урогенитальной системы:

часто – почечная недостаточность.

Со стороны репродуктивной функции: часто – эректильная дисфункция; нечасто – гинекомастия.

Со стороны эндокринной системы: нечасто – гипотиреоз, гипертиреоз.

Со стороны иммунной системы: нечасто – реакции повышенной чувствительности (включая кожные реакции и крапивницу).

Нарушения лабораторных показателей: очень часто – гипофосфатемия, увеличение уровня липазы и амилазы; часто – транзиторное повышение активности трансаминаз (АСТ, АЛТ); нечасто – дегидратация, гипонатриемия, транзиторное повышение уровня щелочной фосфатазы, отклонение от нормального уровня значений международного нормализованного отношения (МНО) и протромбина.

Прочие: очень часто – повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль, боль в конечностях); часто – астения, гриппоподобный синдром, повышение температуры тела, снижение массы тела; нечасто – присоединение вторичных инфекций.

В дополнение, в ходе клинических исследований Нексавара редко сообщалось о следующих значимых с медицинской точки зрения нежелательных явлениях: транзиторная ишемическая атака, аритмия, тромбоэмболия. Для этих нежелательных явлений не была подтверждена причинно-следственная связь с применением Нексавара.

Рандомизированное контролируемое исследование, направленное на сравнение безопасности и эффективности применения карбоплатина и паклитаксела в комбинации с сорафенибом или без него у пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) стадии IIIВ-IV, ранее не получавших химиотерапию, было остановлено

на основании заключения независимого Комитета мониторинга данных, что исследование не удовлетворяет своей главной конечной цели - увеличению общей выживаемости. Нежелательные явления, отмеченные в рамках исследования, в целом соответствовали известному профилю безопасности сорафениба, карбоплатина и паклитаксела. Однако, в группе пациентов с плоскоклеточным раком легкого, получавших карбоплатин и паклитаксел в комбинации с сорафенибом, была отмечена более высокая смертность по сравнению с группой пациентов, получавших только карбоплатин и паклитаксел (отношение рисков 1.81, 95 %; доверительный интервал 1.19-2.74). Определяющей причины этого явления выявлено не было.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

В случае передозировки возможно усиление вышеперечисленных нежелательных явлений, особенно диареи и кожных реакций. Лечение симптоматическое. Антитоксическое к сорафенибу не известно.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ И ДРУГИЕ ФОРМЫ 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.

Ингибиторы CYP3A4: клинические фармакокинетические взаимодействия сорафениба с ингибиторами цитохрома CYP3A4 маловероятны.

Субстраты CYP2C9: Одновременный прием сорафениба и варфарина не привел к изменению средних значений протромбинового времени и международного нормализованного отношения (МНО) по сравнению с плацебо. Однако рекомендуется регулярное определение МНО всем больным, получающим сочетанную терапию варфарином и сорафенибом.

Субстраты специфических изоферментов из группы цитохрома P450: сорафениб не ингибирует, ни индуцирует изоферменты из группы цитохрома P450.

Комбинация с другими противоопухолевыми препаратами: сорафениб не влияет на фармакокинетику гемцитабина и оксалиплатина. Одновременное назначение сорафениба и доксорубина приводит к увеличению максимальной плазменной концентрации (МПК) доксорубина на 21%. При одновременном назначении сорафениба и иринотекана, активный метаболит которого SN-38 в дальнейшем метаболизируется с участием UGT1A1, отмечалось увеличение МПК SN-38 на 67-120% и увеличение МПК иринотекана на 26-42%. Клиническое значение данных наблюдений не известно. 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-х дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением АУС 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, применяемого для эрадикации желудочно-кишечной флоры, воздействует на энтерогепатическую циркуляцию сорафениба, приводя к снижению экспозиции сорафениба. У здоровых добровольцев, получавших в течение 5 дней неомицин, средняя биодоступность сорафениба снижалась до 54%. Клиническая значимость этих данных не известна. Влияние других антибиотиков не изучалось, но будет, по всей вероятности, зависеть от способности снижать активность глюкуронидазы.

Особые указания

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

Во время терапии сорафенибом необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты).

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.

У больных, получавших лечение сорафенибом, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкой 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.

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.

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 регулярно определять протромбинового времени, МНО, клинических признаков кровоточивости.

В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется временно прекратить терапию 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.

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

Прободение желудочно-кишечного тракта встречается нечасто и описано менее чем у 1% больных, получавших сорафениб. В некоторых случаях эти события не были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения желудочно-кишечного тракта лечение сорафенибом следует отменить.

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

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 АУС доцетаксела на 36-80%. При одновременном назначении сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность. Одновременное применение неомицина может привести к снижению биодоступности сорафениба.

Беременность, лактация, влияние на фертильность.

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. Во время и как минимум в течение 2 недель после терапии сорафенибом необходимо использовать надежные методы контрацепции. Неизвестно, выделяется ли сорафениб с женским молоком. Поскольку многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и влияние сорафениба на детей раннего возраста не изучено, женщинам следует отказаться от грудного вскармливания в период лечения сорафенибом.

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. У животных отмечается выделение с молоком сорафениба и/или его метаболитов.

Форма выпуска

Таблетки покрытые пленочной оболочкой по 200 мг. По 28 таблеток в блистере из ПП/АI. По 4 блистера вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Условия хранения

При температуре не выше 25 °С.

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

2,5 года.

Не использовать по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Название и адрес изготовителя

Байер Хелскэр АГ
Д-51368 Лeverкузен, Германия

Bayer

Дополнительную информацию можно получить по адресу:

107113 Москва, 3-я Рыбинская ул., д.18, стр. 2
Телефон: (495) 231 12 00, факс: (495) 231 12 02.
www.bayerscheringpharma.ru

