

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

СОРАФЕНІБ
(SORAFENIB)

Склад:

діюча речовина: сорафеніб;

1 таблетка містить сорафенібу тозилату 274 мг (що відповідає 200 мг сорафенібу);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, натрію кроскармелоза, гіпромелоза, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, макрогол 3350, титану діоксид (E 171), заліза оксид червоний (E 172).

Лікарська форма. Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

Фармакотерапевтична група. Протипухлинний препарат, інгібітор протеїнкіназ.

Код АТХ L01X E05.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Механізм дії

Сорафеніб є інгібітором ряду ферментів із групи кіназ, що знижує проліферацію пухлинних клітин *in vitro*.

Доведено, що сорафеніб інгібує численні внутрішньоклітинні кінази (с-CRAF, BRAF та мутовану BRAF) та кінази клітинної поверхні (KIT, FLT-3, RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 і PDGFR-β). Кілька з цих кіназ беруть участь у передачі сигналу пухлинним клітинам, в ангиогенезі та апоптозі. Сорафеніб пригнічує ріст пухлини людської гепатоцелюлярної карциноми, нирково-клітинного раку та диференційованого раку щитовидної залози людських пухлинних ксенотрансплантантів у імунокомпроментованих мишей. На моделях людської гепатоцелюлярної карциноми та нирково-клітинного раку під час лікування сорафенібом відзначалося зменшення ангиогенезу у пухлинній тканині. На моделях людської гепатоцелюлярної карциноми, нирково-клітинного раку та диференційованого раку щитовидної залози відзначалося зростання апоптозу пухлинних клітин.

Електрофізіологія серця

Вплив препарату Сорафеніб у дозі 400 мг 2 рази на добу на інтервал QTc оцінювали у багатоцентровому відкритому нерандомізованому дослідженні у 53 пацієнтів з пізніми стадіями раку. Не було виявлено значних змін середніх значень інтервалу QTc (тобто > 20 мс) відносно початкового рівня. Після одного 28-денного циклу лікування найбільше зростання середнього значення інтервалу QTc становило 8,5 мс (верхня межа 90 % довірчого інтервалу (ДІ), 13,3 мс) і спостерігалось через 6 годин після застосування дози у 1-й день 2-го циклу (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічна ефективність

Клінічну безпеку та ефективність препарату Сорафеніб досліджували у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциною (ГЦК), нирково-клітинним раком (НКР) та диференційованим раком щитовидної залози (ДРЩЗ).

Гепатоцелюлярна карцинома

Клінічну ефективність та безпеку застосування препарату Сорафеніб оцінювали протягом міжнародного багатоцентрового рандомізованого подвійного сліпого плацебо-контрольованого дослідження фази III з участю 602 пацієнтів (загальна кількість рандомізованих пацієнтів) із неоперабельною гепатоцелюлярною карциною. Загальна виживаність була первинною кінцевою точкою. Із 602 пацієнтів 299 отримували препарат Сорафеніб по 400 мг 2 рази на добу та 303 – плацебо. Фізикальні дані та основні клінічні показники у групі пацієнтів, які отримували лікування препаратом Сорафеніб, та в групі плацебо були статистично однорідними за віком, статтю, расовою приналежністю, загальним станом, етіологією (включаючи гепатит В, С та алкогольну хворобу печінки), стадіями TNM (стадія I: < 1 % до < 1 %; стадія II: 10,4 % до 8,3 %; стадія III: 37,8 % до 43,6 %; стадія IV: 50,8 % до 46,9 %), відсутністю як макроскопічних судинних інвазій, так і позапечінкового розповсюдження пухлини (30,1 % до 30,0 %), стадіями BCLC (Barcelona Clinic Liver Cancer stage) (стадія B: 18,1 % до 16,8 %; стадія C: 81,6 % до 83,2 %; стадія D: < 1 % до 0 %), класами печінкової недостатності за класифікацією Чайлда–П'ю (клас A: 95 % до 98 %, B: 5 % до 2 %). До дослідження був включений лише один пацієнт класу C за класифікацією Чайлда–П'ю. Попереднє лікування включало хірургічні втручання (резекцію) (19,1 % до 20,5 %), місцево-регіональне лікування (включаючи радіочастотну абляцію, підшкірні ін'єкції етанолу та трансартеріальну хемоемболізацію 38,8 % до 40,6 %), радіотерапію (4,3 % до 5,0 %) та системну терапію (3,0 % до 5,0 %).

Дослідження було завершено після того, як у рамках запланованого проміжного аналізу загальної виживаності були досягнуті критерії підтвердження ефективності препарату Сорафеніб. Результати цього дослідження засвідчили статистично значущу перевагу застосування препарату Сорафеніб порівняно з плацебо щодо загальної виживаності (відносний ризик (HR) – 0,69; p = 0,00058, див. таблицю 1). Ця перевага залишалася значущою в усіх проаналізованих субпопуляціях.

За даними фінального аналізу, що ґрунтувався на даних, отриманих з більш ранніх кінцевих точок (незалежне радіологічне оцінювання), період до прогресування пухлини був також значуще довшим у групі Сорафеніб (HR – 0,58; p = 0,000007, див. таблицю 1).

Таблиця 1

Результати дослідження 3 (ефективність застосування при гепатоцелюлярній карциномі)

Параметр ефективності	Сорафеніб (N = 299)	Плацебо (N = 303)	Значення P (логранговий критерій ²)	HR ¹ (95 % ДІ)
Загальна виживаність (ЗВ) (місяців, середнє значення 95 % довірчий інтервал (ДІ)) Кількість подій	10,7 (9,4; 13,3) 143	7,9 (6,8; 9,1) 178	0,00058	0,69 (0,55; 0,87)
Період до прогресування пухлини (ППП) (місяців, середнє значення ³ 95 % ДІ) Кількість подій	5,5 (4,1; 6,9) 107	2,8 (2,7; 3,9) 156	0,000007	0,58 (0,45; 0,74)

ДІ – довірчий інтервал.

¹ Відношення ризиків, сорафеніб/плацебо, стратифікована модель пропорційних ризиків Кокса

² Стратифікований логранговий критерій (для проміжного аналізу виживаності, односторонній критерій дострокового завершення дослідження альфа=0,0077).

³ Аналіз ППП, за незалежною радіологічною оцінкою, базується на даних, отриманих з більш ранніх кінцевих точок, ніж аналіз виживаності.

Нирково-клітинний рак

Безпека та ефективність застосування препарату Сорафеніб при лікуванні розповсюдженого нирково-клітинного раку (НКТ) вивчали у двох клінічних дослідженнях:

Дослідження 1 було багатоцентровим, рандомізованим, подвійним сліпим та плацебоконтрольованим дослідженням фази III, проведеним у пацієнтів, що вже пройшли один курс системної терапії. Первинними кінцевими точками були загальна виживаність та виживаність без прогресії (ВБП). Вторинною кінцевою точкою була реакція пухлини.

У дослідження були включені 769 пацієнтів з низьким або середнім ризиком за класифікацією MSKCC (Меморіальний онкологічний центр Слоана-Кеттерінга), також стратифікованих за країною і рандомізованих у групу препарату Сорафеніб (400 мг 2 рази на добу) (N=384) або плацебо (N=385).

У Таблиці 2 наведено узагальнені демографічні дані та характеристики захворювання в пацієнтів, включених у дослідження. Початкові демографічні показники та ознаки захворювання були розподілені пропорційно в обох терапевтичних групах. Середній час від первинної постановки діагнозу НКТ до рандомізації становив відповідно 1,6 і 1,9 року в групі, що отримувала препарат Сорафеніб, та в групі плацебо.

Таблиця 2

Демографічні дані та ознаки захворювання – НКТ Дослідження 1

Параметри	Сорафеніб N=384		Плацебо N=385	
	N	%	N	%
Стать				
Чоловіки	267	(70)	287	(75)
Жінки	116	(30)	98	(25)
Расова приналежність				
Європеїдна раса	276	(72)	278	(73)
Негроїдна раса/азійська раса/ латиноамериканське/інше походження	11	(3)	10	(2)
Дані відсутні ¹	97	(25)	97	(25)
Вікова група				
<65 років	255	(67)	280	(73)
≥65 років	127	(33)	103	(27)
Початковий статус загального стану здоров'я за шкалою Східної об'єднаної онкологічної групи (ECOG)				
0	184	(48)	180	(47)
1	191	(50)	201	(52)
2	6	(2)	1	(<1)
Дані відсутні	3	(<1)	3	(<1)
Прогнозований ступінь ризику за MSKCC				
Низький	200	(52)	194	(50)
Середній	184	(48)	191	(50)
Попередня терапія інтерлейкіном-2 або інтерфероном				
Так	319	(83)	313	(81)
Ні	65	(17)	72	(19)

¹Расова приналежність 186 пацієнтів, залучених до участі в дослідженні у Франції, не визначалася через положення місцевого законодавства. Щодо інших 8 пацієнтів на момент проведення аналізу інформація про расову приналежність була відсутня.

Виживаність без прогресії (час від рандомізації до прогресування захворювання або летального наслідку з будь-яких причин (залежно від того, що трапилося раніше)) визначали шляхом сліпої

незалежної радіологічної оцінки із застосуванням критеріїв RECIST (критерії оцінки відповіді при солідних пухлинах).

Середній показник ВБП склав 167 днів для пацієнтів, яких було рандомізовано в групу препарату Сорафеніб, порівняно з 84 днями у пацієнтів з групи плацебо (HR = 0,44; 95 % ДІ: 0,35-0,55; $p < 0,000001$).

Пацієнтів вивчали за рядом параметрів у ході одновимірного розвідувального аналізу ВБП. Такі параметри включали вік (до або від 65 років), статус ECOG (0 чи 1), прогнозований ступінь ризику MSKCC, проведення попередньої терапії з приводу прогресуючого метастатичного захворювання або раніше діагностованого захворювання та час від постановки діагнозу (менше або більше 1,5 року). В усіх підгрупах пацієнтів спостерігалися подібні показники впливу препарату Сорафеніб на ВБП, у тому числі серед хворих, що раніше не отримували терапію інтерлейкіном-2 або інтерфероном (N=137; 65 пацієнтів приймали Сорафеніб, а 72 – плацебо), у яких середнє значення ВБП становило 172 дні на тлі застосування препарату Сорафеніб і 85 днів на тлі плацебо.

Оцінка відповіді пухлини здійснювалася за допомогою незалежної радіологічної оцінки відповідно до критеріїв RECIST. Загалом із 672 пацієнтів, у яких проводили оцінку відповіді пухлини, у 7 (2 %) хворих із групи Сорафеніб підтверджено часткову відповідь, а в контрольній групі такі пацієнти були відсутні. Таким чином, збільшення показника ВБП у пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, переважно є відображенням даних щодо популяції зі стабільним перебігом захворювання.

На момент проведення запланованого проміжного аналізу виживаності, з урахуванням 220 летальних випадків, загальний показник виживаності був довшим у групі, що отримувала Сорафеніб, ніж у контрольній групі, а значення відношення ризиків (Сорафеніб порівняно з плацебо) становило 0,72. Цей аналіз не відповідає попередньо заданим критеріям статистичної значущості. Заплановано проведення додаткових аналізів після накопичення даних щодо виживаності.

Дослідження 2 проводили як дослідження фази II з вивчення відміни терапії у пацієнтів з метастазуючими злоякісними пухлинами, включаючи нирково-клітинний рак. Первинною кінцевою точкою дослідження був відсоток рандомізованих пацієнтів без прогресування захворювання за 24 тижні. Усі пацієнти отримували протягом перших 12 тижнів препарат Сорафеніб. Повторна радіологічна оцінка проводилася на 12-му тижні. Пацієнти зі змінами двовимірних розмірів пухлини $< 25\%$ від початкових значень були рандомізовані у групи, що протягом наступних 12 тижнів отримували Сорафеніб або плацебо. Пацієнтам, які методом рандомізації потрапили до контрольної групи, дозволяли у разі прогресування захворювання перехід на відкритий прийом препарату Сорафеніб. Пацієнти, розміри пухлин яких зменшилися на $\geq 25\%$, продовжили терапію препаратом Сорафеніб, а у хворих зі збільшенням розміру пухлин на $\geq 25\%$ терапію було припинено.

Загалом до участі в Дослідженні 2 були залучені 202 пацієнти з розповсюдженим НКР, в тому числі хворі, які не отримували попередньої терапії, та пацієнти, які за результатами гістологічного аналізу мали пухлини іншого типу, ніж НКР. Після перших 12 тижнів терапії препаратом Сорафеніб 79 пацієнтів з НКР продовжили відкрито отримувати Сорафеніб, а 65 пацієнтів були рандомізовані в групи, що отримували плацебо і Сорафеніб. Після додаткових 12 тижнів, на 24-му тижні серед 65 рандомізованих пацієнтів показник відсутності прогресування був значно вищим у хворих, які потрапили до групи Сорафеніб (16/32, 50 %), ніж у пацієнтів з контрольної групи (6/33, 18 %) ($p=0,0077$). Виживаність без прогресії у пацієнтів з нирково-клітинним раком була значно довшою у групі пацієнтів, які отримували Сорафеніб (163 дні), ніж в групі плацебо (41 день) ($p = 0,0001$, HR = 0,29).

Диференційований рак щитовидної залози

Безпеку та ефективність препарату Сорафеніб вивчали у багатоцентровому, рандомізованому (1:1), плацебо-контрольованому сліпому дослідженні з участю 417 пацієнтів з рефрактерним до терапії радіоактивним йодом (РЙ) місцеворозповсюдженим або метастатичним прогресуючим диференційованим раком щитовидної залози (ДРЩЗ). Рандомізація проводилася зі

стратифікацією за віком (<60 років або ≥60 років) та географічним регіоном (Північна Америка, Європа та Азія).

Усі пацієнти мали активно прогресуюче захворювання, визначене як прогресування протягом 14 місяців після включення до дослідження. Рефрактерність до терапії радіоактивним йодом визначалася за чотирма взаємодоповнюючими критеріями. Усі процедури терапії РЙ та діагностичні сканування слід проводити в умовах застосування дієти з низьким вмістом йоду та при належній стимуляції ТТГ. Критерії рефрактерності до терапії РЙ та кількість пацієнтів у кожній підгрупі були такими: цільовий пухлинний вузол з відсутністю поглинання йоду за даними сканування (68 %), пухлини з поглинанням йоду та прогресуванням після терапії РЙ протягом 16 місяців після включення (12 %), пухлини з поглинанням йоду та багаторазовою терапією РЙ, остання з яких тривала понад 16 місяців до включення, та прогресуванням захворювання після кожних двох терапій РЙ, проведених з інтервалом 16 місяців (7 %), застосована кумулятивна доза РЙ ≥600 мКі (34 %). Основним показником ефективності була виживаність без прогресування (ВБП) за результатами незалежної радіологічної оцінки із застосуванням модифікованих критеріїв оцінки відповіді при солідних пухлинах, версія 1 (RECIST). RECIST було модифіковано шляхом включення такого показника, як клінічне прогресування уражень кісток, виходячи з потреби в застосуванні дистанційної променевої терапії (4,4 % від випадків прогресування). Додаткові показники ефективності включали загальну виживаність, рівень пухлинної відповіді та тривалість пухлинної відповіді.

Пацієнти були рандомізовані в групи, одна з яких отримувала Сорафеніб в дозі 400 мг 2 рази на добу (n=207), а інша – плацебо (n=210). З 417 рандомізованих пацієнтів 48 % склали чоловіки, середній вік становив 63 роки, 61 % пацієнтів були віком від 60 років, 60 % належали до європеїдної раси, 62 % мали статус ECOG 0 і 99 % пацієнтів пройшли процедуру видалення щитовидної залози. За гістологічними формами, 57 % пацієнтів з популяції дослідження мали папілярний рак, 25 % – фолікулярний (у тому числі карциному Гюртле), 10 % – низькодиференційований рак та 8% – інші типи раку. Метастази спостерігалися у 96 % пацієнтів: у легенях – у 86 %, у лімфатичних вузлах – у 51 % та в кістках – у 27%. Середня кумулятивна активність терапії РЙ, проведеної до включення в дослідження, становила 400 мКі.

Серед пацієнтів, які отримували Сорафеніб, на відміну від хворих з контрольної групи, спостерігали статистично значуще збільшення показника ВБП. Після відміченого дослідниками прогресування хвороби 157 (75 %) пацієнтів, рандомізованих у контрольну групу, перейшли на відкрите застосування препарату Сорафеніб, а в групі, що отримувала Сорафеніб, відкрите застосування Сорафеніб розпочав 61 пацієнт (30 %). Статистично значущих відмінностей загальних показників виживаності в обох терапевтичних групах не відзначено (див. Таблицю 3).

Таблиця 3

Показники ефективності, отримані в дослідженні з участю хворих з диференційованим раком щитовидної залози

	Сорафеніб N=207	Плацебо N=210
Вживаність без прогресії¹		
Кількість летальних випадків або прогресування	113 (55 %)	136 (65 %)
Середній показник ВБП в місяцях (95 % ДІ)	10,8 (9,1; 12,9)	5,8 (5,3; 7,8)
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,59 (0,46; 0,76)	
Значення P ²	<0,001	
Загальна виживаність³		
Кількість летальних випадків	66 (32 %)	72 (34 %)
Середній показник загальної виживаності в місяцях (95 % ДІ)	Не досягнуто	36,5 (32,2; не досягнуто)
Відношення ризиків (95 % ДІ)	0,88 (0,63; 1,24)	

Значення P ²	0,47	
Об'єктивна відповідь		
Кількість об'єктивних респондерів ⁴	24 (12 %)	1 (0,5 %)
(95% ДІ)	(7,6 %, 16,8 %)	(0,01 %; 2,7 %)
Середня тривалість відповіді в місяцях (95% ДІ)	10,2 (7,4; 16,6)	Не оцінюється

¹Незалежна радіологічна оцінка.

²Двосторонній логарифмічний ранговий критерій зі стратифікацією за віком (<60 років, ≥60 років) та географічним регіоном (Північна Америка, Європа, Азія).

³Визначення проводилося через 9 місяців після закінчення збору даних для остаточного аналізу ВБП.

⁴Всі об'єктивні відповіді були частковими відповідями.

ДІ – довірчий інтервал.

Фармакокінетика.

Всмоктування і розподіл

Оцінка рівноважних концентрацій сорафенібу після застосування препарату Сорафеніб у дозі 400 мг 2 рази на добу проводили у пацієнтів з ДРЦЗ, НКР та ГЦК. Середня рівноважна концентрація у хворих з ДРЦЗ була у 1,8 раза вища, ніж у пацієнтів з ГЦК, і у 2,3 раза вища за концентрацію, відзначену у хворих з НКР. Причина підвищення концентрації сорафенібу у пацієнтів з ДРЦЗ невідома.

Після прийому таблеток сорафенібу його середня відносна біодоступність становить 38-49 % порівняно з розчином для перорального застосування. Абсолютна біодоступність невідома.

Багаторазове застосування сорафенібу упродовж 7 днів порівняно з одноразовим прийомом призводить до збільшення його накопичення у 2,5–7 разів.

Рівноважні концентрації сорафенібу у плазмі крові досягаються у межах 7 днів його застосування, при цьому відношення пікової концентрації до найнижчої концентрації становить менше 2.

Після перорального прийому пікові концентрації сорафенібу у плазмі крові досягаються приблизно через 3 години.

Біодоступність препарату при його застосуванні разом з їжею, що містить помірну кількість жирів (30 % жирність; 700 калорій), є подібною до біодоступності, що спостерігається при застосуванні препарату натще. Застосування сорафенібу разом із їжею, що містить велику кількість жирів (50 % жирність; 900 калорій), знижує його біодоступність на 29 % порівняно з прийомом натще. Рекомендується застосовувати Сорафеніб у проміжках між їжею (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Середня C_{max} і AUC збільшуються менш ніж пропорційно при дозах понад 400 мг, які застосовують перорально двічі на добу.

Зв'язування з білками плазми *in vitro* становить 99,5 %.

Метаболізм та елімінація.

Період напіввиведення сорафенібу становить приблизно 25-48 годин. Сорафеніб переважно підлягає окиснювальному метаболізму у печінці з участю СYP3A4 і глюкуронізації з участю UGT1A9. Індуктори СYP3A4 можуть знижувати системну експозицію сорафенібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

У стані рівноваги приблизно 70-85 % циркулюючих у плазмі похідних сорафенібу є сорафенібом у незміненому вигляді. Вісім метаболітів сорафенібу були ідентифіковані, з них п'ять були виявлені у плазмі. Основний метаболіт сорафенібу у плазмі крові – N-оксид піридину – показав *in vitro* порівняну з сорафенібом активність. У стані рівноваги цей метаболіт становить приблизно 9-16 % від всіх циркулюючих метаболітів.

Після перорального застосування розчину сорафенібу в дозі 100 мг 96 % дози виводилося упродовж 14 днів, причому 77 % дози екскретувалося з випорожненнями, а 19 % – із сечею у вигляді глюкуронідованих метаболітів. Немодифікований сорафеніб, що становив 51 % дози, був виявлений у випорожненнях, а не у сечі.

Фармакокінетика в особливих популяціях

Аналіз демографічних даних свідчить про те, що немає потреби у корекції дози препарату залежно від віку (до 65 років) або статі пацієнтів.

У дослідженні з вивчення фармакокінетики сорафенібу встановлено, що середній показник AUC сорафенібу у азіатів (N=78) був на 30 % нижчим, ніж у представників європеїдної раси (N=40).

Ниркова недостатність. При легких (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв), середніх (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) або тяжких (кліренс креатиніну <30 мл/хв) порушеннях функції нирок корекція дози сорафенібу не потрібна, оскільки вказані порушення функції нирок не впливають на фармакокінетику сорафенібу (див. розділ «Особливості застосування»).

Хворі з печінковою недостатністю

Фармакокінетика сорафенібу у пацієнтів з легким (клас А за класифікацією Чайлда–П'ю) або помірним (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) порушенням функції печінки була схожа з фармакокінетикою у здорових добровольців. Корекція дози не потрібна (див. розділ «Особливості застосування»).

Медикаментозна взаємодія

Дані, отримані з досліджень на мікросомах печінки людини, свідчать, що сорафеніб повністю інгібує CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 і CYP3A4. Однак, при застосуванні препарату Сорафеніб у дозі 400 мг 2 рази на добу протягом 28 днів разом із субстратами CYP3A4, CYP2D6 та CYP2C19 не спостерігалось збільшення системної експозиції цих субстратів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Дослідження із застосуванням культивованих гепатоцитів людини показали, що сорафеніб не посилює дію CYP1A2 та CYP3A4, внаслідок чого можна припустити, що індукування CYP1A2 або CYP3A4 у людини під впливом сорафенібу є малоімовірним.

Сорафеніб пригнічує глюкуронування за допомогою UGT1A1 та UGT1A9 *in vitro*. Сорафеніб може збільшувати системну експозицію одночасно прийнятих препаратів, що є субстратами UGT1A1 або UGT1A9.

Сорафеніб пригнічує Р-глікопротеїн *in vitro*. Сорафеніб може підвищувати концентрацію одночасно вжитих субстратів Р-глікопротеїну.

Доклінічні дані з безпеки

Дослідження канцерогенності сорафенібу не проводили. Було отримано позитивні результати на кластогенність у тестовій системі клітин ссавців *in vitro* (Chinese Hamster Ovaries), де спостерігали метаболічну активність. При проведенні тесту Еймса та у тестовій системі *in vivo* (Mouse Micronucleus Assay) сорафеніб не показав мутагенної дії. Проміжний продукт синтезу сорафенібу, який міститься також у складі препарату Сорафеніб в незначних кількостях (< 0,15 %), показав позитивний результат при проведенні бактеріального тесту на мутагенність *in vitro* (тест Еймса).

Окремі доклінічні дослідження впливу сорафенібу на фертильність не проводили. Проте, можна очікувати небажаний ефект на чоловічу та жіночу фертильність, оскільки результати досліджень застосування повторних доз у тварин показали зміни у чоловічих та жіночих статевих органах при експозиції, що була нижче очікуваної клінічної експозиції (грунтуючись на показниках AUC). Типовими змінами у щурів були ознаки дегенерації та ретардації ячок, придатків ячок, простати та сім'яних пухирців. У самок щурів виявляли центральний некроз жовтого тіла (Corpus luteum) та порушення формування фолікул у яєчниках. У собак виявляли дегенерацію ячок та олігоспермію.

Під час терапії препаратом та протягом принаймні двох тижнів після її закінчення слід застосовувати належні засоби контрацепції.

Клінічні характеристики.

Показання.

Нирково-клітинний рак (НКТ).

Сорафеніб призначають для лікування пацієнтів з розповсюдженою формою нирково-клітинного раку.

Гепатоцелюлярна карцинома (ГЦК).

Сорафеніб призначають для лікування пацієнтів з неоперабельною гепатоцелюлярною карциномою.

Диференційований рак щитовидної залози (ДРЩЗ)

Сорафеніб призначають для лікування пацієнтів із місцеворозповсюдженим або метастатичним, прогресуючим, диференційованим раком щитовидної залози, рефрактерним до лікування радіоактивним йодом.

Протипоказання.

Гіперчутливість до сорафенібу або до будь-якої із допоміжних речовин препарату.

Препарат протипоказаний при одночасному призначенні з карбоплатином та паклітакселом хворим з плоскоклітинним раком легенів (див. розділ «Особливості застосування»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив потужних індукторів системи цитохрому СYP3A4 на сорафеніб

П'ятиденне застосування рифампіцину (потужного індуктора системи цитохрому СYP3A4) в дозі 600 мг 1 раз на добу разом із застосуванням одноразової дози сорафенібу (400 мг) у здорових добровольців зумовило зниження АUC сорафенібу в середньому на 37 % (див. розділ «Фармакологічні властивості»). У разі можливості слід уникати одночасного застосування потужних індукторів цитохрому СYP3A4 (наприклад фенітоїн, рифампін, рифабутин, карбамазепін, фенобарбітал, дексаметазон і препарати, що містять екстракт трави звіробою), оскільки ці препарати знижують системну експозицію сорафенібу.

Вплив потужних інгібіторів цитохрому СYP3A4 на сорафеніб

Кетоконазол, потужний інгібітор СYP3A4 та інгібітор Р-глікопротеїну, що вводили 1 раз на добу в дозі 400 мг упродовж 7 днів здоровим добровольцям, не змінював середній показник АUC після одноразової дози 50 мг сорафенібу.

Субстрати СYP2B6, СYP2C8 та СYP2C9

Сорафеніб інгібує СYP2B6, СYP2C8 та СYP2C9 *in vitro* з порівняною інтенсивністю. Проте в клінічних фармакокінетичних дослідженнях одночасний прийом сорафенібу 400 мг двічі на добу разом з циклофосфамідом, субстратом СYP2B6, або паклітакселом, субстратом СYP2C8, не показав клінічно значущого інгібування. Ці дані вказують на те, що сорафеніб при застосуванні в рекомендованій дозі 400 мг двічі на добу не є інгібітором *in vivo* СYP2B6 або СYP2C8.

Крім того, одночасний прийом сорафенібу і варфарину (субстрат СYP2C9) не призвів до зміни середніх значень протромбінового часу/міжнародного нормалізованого відношення (МНВ) порівняно з плацебо. Тому можна очікувати, що ризик клінічно значущого інгібування сорафенібом *in vivo* субстрату СYP2C9 є низьким. Проте рекомендується регулярно визначення МНВ всім хворим, які одержують супутню терапію варфарином або фенпрокумоном (див. розділ «Особливості застосування»).

У ході окремого дослідження супутнє призначення сорафенібу з паклітакселом призводило до збільшення (замість зменшення) експозиції 6-ОН паклітакселу (активного метаболіту паклітакселу, що утворюється з участю СYP2C8). Такі дані свідчать, що сорафеніб може не бути *in vivo* інгібітором СYP2C8.

Субстрати UGT1A1 та UGT1A9

In vitro сорафеніб інгібує глюкуронізацію шляхом впливу на субстрати UGT1A1 та UGT1A9. Клінічна значущість цих даних на даний час невідома.

Комбінація з іншими антинеопластичними засобами

Під час клінічних досліджень сорафеніб застосовували разом з різними антинеопластичними засобами, включаючи гемцитабін, цисплатин, оксаліплатин, паклітаксел, карбоплатин, капецитабін, доксорубіцин, доксетаксель, іринотекан, циклофосфамід у стандартному режимі дозування. Сорафеніб не має клінічно значущого ефекту на фармакокінетику гемцитабіну, цисплатину, карбоплатину, оксаліплатину, циклофосфаміду.

Паклітаксел/карбоплатин

- Застосування паклітакселу (225 мг/м^2) і карбоплатину ($\text{AUC} = 6$) з сорафенібом ($\leq 400 \text{ мг}$ двічі на день) з триденною перервою у дозуванні сорафенібу (два дні до та у день застосування паклітакселу/карбоплатину) не спричиняло значного впливу на фармакокінетику паклітакселу.
- Одночасне застосування паклітакселу (225 мг/м^2 один раз кожні три тижні) і карбоплатину ($\text{AUC} = 6$) з сорафенібом ($\leq 400 \text{ мг}$ двічі на день без перерви у дозуванні сорафенібу) спричиняло підвищення розподілу сорафенібу на 47 %, паклітакселу – на 29 % та 6-ОН паклітакселу на 50 %. Впливу на фармакокінетику карбоплатину не спостерігалось.

Зазначені дані вказують на відсутність необхідності коригування дози паклітакселу і карбоплатину при одночасному застосуванні з сорафенібом з триденною перервою у дозуванні сорафенібу (два дні до та у день застосування паклітакселу/карбоплатину). Клінічна значущість підвищення експозиції сорафенібу та паклітакселу при одночасному застосуванні сорафенібу без перерви у дозуванні не відома.

Капецитабін

Одночасне призначення капецитабіну ($750\text{-}1050 \text{ мг/м}^2$ 2 рази на добу з 1-го по 14-й день кожен 21 день) та сорафенібу (200 мг або 400 мг 2 рази на добу, тривалий безперервний прийом) не призводило до значних змін в експозиції сорафенібу, але реєструвалося 15-50 % збільшення експозиції капецитабіну та 0-52 % збільшення експозиції 5-FU. Клінічне значення такого незначного/помірного збільшення експозиції капецитабіну та 5-FU при їх одночасному призначенні з сорафенібом на даний час невідоме.

Доксорубіцин/іринотекан

Одночасне призначення сорафенібу і доксорубіцину призводить до збільшення AUC доксорубіцину на 21 %. При одночасному призначенні сорафенібу та іринотекану, активний метаболіт якого SN-38 у подальшому метаболізується з участю UGT1A1, відзначалося збільшення AUC SN-38 на 67-120 % і збільшення AUC іринотекану на 26-42 %. Клінічне значення цих спостережень остаточно не з'ясоване.

Доцетаксел

Супутнє призначення доцетакселу (75 або 100 мг/м^2 один раз на добу упродовж 21 дня) з сорафенібом (200 або 400 мг двічі на добу упродовж 19 днів з 21-денного курсу лікування, початок прийому – другий день курсу), що застосовувався з триденною перервою під час прийому доцетакселу, зумовило підвищення AUC доцетакселу на 36-80 % та зростання його максимальної плазмової концентрації C_{max} на 16-32 %. Рекомендується з обережністю призначати сорафеніб разом з доцетакселом.

Вплив сорафенібу на інші лікарські засоби

Супутнє призначення мідазоламу, декстраметаморфану або омепразолу, які є субстратами цитохрому CYP3A4, CYP2D6, CYP2C19, з препаратом Сорафеніб у дозі 400 мг 2 рази на добу протягом 28 днів не підвищує експозицію цих препаратів (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Неоміцин

Одночасне призначення неоміцину у пероральній дозі 1 г 3 рази на добу протягом 5 днів здоровим добровольцям з одноразовою пероральною дозою препарату Сорафеніб 400 мг призводить до зниження середнього значення AUC сорафенібу на 54 %. Вплив інших антибіотиків на фармакокінетику сорафенібу не був вивчений (див. розділ «Фармакокінетика»).

Лікарські засоби, що спричиняють підвищення рівня рН шлунка

Розчинність сорафенібу у воді залежить від рівня рН – чим більшим є рівень рН, тим гіршою є розчинність. Однак інгібітор протонної помпи омепразол при застосуванні в дозі 40 мг 1 раз на добу протягом 5 днів не спричиняє клінічно значущих змін експозиції одноразової дози сорафенібу. Корекція дози препарату Сорафеніб не потрібна.

Особливості застосування.

Ризик розвитку ішемії та/або інфаркту міокарда

Під час дослідження ГЦК частота розвитку пов'язаних з лікуванням випадків ішемії/інфаркту міокарда становила 2,7 % у пацієнтів, які отримували терапію сорафенібом порівняно з 1,3 % у групі плацебо. У рандомізованому подвійному сліпому плацебо-контрольованому дослідженні (дослідження 1 НКР) частота розвитку пов'язаних з лікуванням випадків ішемії/інфаркту міокарда була вищою у групі, яка отримувала терапію сорафенібом (2,9 %), порівняно з такою у групі плацебо (0,4 %). У дослідженні ДРЦЗ випадки ішемії/інфаркту міокарда виникали з частотою 1,9 % серед пацієнтів з групи, де застосовували препарат Сорафеніб, і були відсутні в контрольній плацебо-групі. Пацієнти з гострим коронарним синдромом або нещодавно перенесеним інфарктом міокарда були виключені з цих досліджень. При виникненні ішемії та/або інфаркту міокарда слід тимчасово або остаточно припинити терапію сорафенібом.

Ризик розвитку кровотечі

Сорафеніб збільшує ризик кровотеч. У дослідженні ГЦК не відзначено збільшення кількості кровотеч, незалежно від їх причини, а частота кровотеч з розширених вен стравоходу становила 2,4 % у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Сорафеніб, і 4 % у пацієнтів з плацебо-групи. Кровотечі будь-якого походження з летальними наслідками спостерігалися у 2,4 % хворих, які отримували препарат Сорафеніб, та у 4 % пацієнтів з групи плацебо. У Дослідженні 1 НКР кровотечі будь-якого походження відзначалися у 15,3 % пацієнтів, які проходили терапію препаратом Сорафеніб, та у 8,2 % пацієнтів з плацебо-групи. Частота розвитку кровотеч III та IV ступенів згідно з класифікацією СТСАЕ становила відповідно 2 % і 0 % у пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та 1,3 % і 0,2 % у хворих з контрольної групи. У кожній з груп Дослідження 1 НКР було зареєстровано по одному випадку кровотеч, що призвели до загибелі пацієнтів. У дослідженні ДРЦЗ кровотечі спостерігалися у 17,4 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та 9,6 % осіб з плацебо-групи, однак частота розвитку кровотеч III ступеня за шкалою СТСАЕ становила 1 % на тлі застосування препарату Сорафеніб і 1,4 % на тлі застосування плацебо. У цьому дослідженні кровотечі IV ступеня тяжкості були відсутні, але було відзначено один випадок кровотечі з летальним наслідком у плацебо-групі. При появі будь-якої кровотечі, що вимагає медичного втручання, рекомендується розглянути питання про тимчасове припинення лікування сорафенібом. Зважаючи на ризик розвитку кровотеч, лікування інфільтрації трахеї, бронхів та стравоходу у пацієнтів з ДРЦЗ проводити з попереднім застосуванням місцевої терапії до призначення препарату Сорафеніб.

Ризик розвитку артеріальної гіпертензії

Протягом перших 6 тижнів застосування Сорафеніб слід здійснювати ретельний контроль артеріального тиску. У подальшому слід періодично контролювати артеріальний тиск і, у разі необхідності, при підвищенні артеріального тиску призначати антигіпертензивну терапію. У дослідженні ГЦК гіпертензія спостерігалася майже у 9,4 % пацієнтів, які отримували Сорафеніб, та у 4,3 % хворих з плацебо-групи. У ході Дослідження 1 НКР гіпертензію відмічали у близько 16,9 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Сорафеніб, та 1,8 % хворих з контрольної групи. У дослідженні ДРЦЗ повідомляли про випадки гіпертензії у 40,6 % пацієнтів на тлі терапії препаратом Сорафеніб та 12,4 % на тлі терапії плацебо. Артеріальна гіпертензія зазвичай носила легкий або помірний характер, спостерігалася на початку курсу лікування і піддавалася лікуванню стандартними антигіпертензивними препаратами. У випадках розвитку тяжкої або стійкої артеріальної гіпертензії або при появі гіпертонічних кризів, незважаючи на проведення адекватної антигіпертензивної терапії, слід розглянути питання про тимчасове або повне припинення лікування сорафенібом. Внаслідок розвитку артеріальної гіпертензії терапія препаратом була повністю припинена у 1 з 297 пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб у дослідженні ГЦК, 1 з 451 пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб у Дослідженні 1 НКР, та у 1 з 207 пацієнтів з групи застосування препарату Сорафеніб у дослідженні ДРЦЗ.

Ризик появи шкірних токсичних реакцій

Найчастішими небажаними реакціями при застосуванні сорафенібуму були шкірні реакції у ділянці кінцівок (долонно-підшовний синдром) і висипання. У більшості випадків вони були I

і II ступеня тяжкості за СТСАЕ (загальними критеріями токсичності, розробленими Національним інститутом раку США) і з'являлися головним чином протягом перших шести тижнів лікування сорафенібом.

Для лікування шкірних токсичних реакцій можна застосовувати місцеву симптоматичну терапію. У разі необхідності тимчасово припинити лікування та/або змінювати дозування сорафенібу або, у разі тяжких чи персистувальних шкірних реакцій, терапію сорафенібом відмінити (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У групах, що отримували лікування препаратом Сорафеніб, внаслідок появи долонно-підшовних реакцій, терапія препаратом була повністю відмінена у 4 (1,3 %) з 297 пацієнтів з ГЦК, 3 (0,7 %) з 451 пацієнта з НКР та 11 (5,3 %) з 207 пацієнтів з ДРЦЗ.

Є повідомлення про випадки тяжкої шкірної токсичності, у тому числі синдрому Стівенса–Джонсона (ССД) та токсичного епідермального некролізу (ТЕН). Ці стани можуть становити загрозу для життя. У разі підозри на ССД або ТЕН слід припинити терапію препаратом Сорафеніб.

Ризик перфорації шлунково-кишкового тракту.

Про розвиток перфорацій шлунково-кишкового тракту як побічної дії, яка виникає нечасто, повідомлялось у менш ніж 1 % пацієнтів, які отримували терапію сорафенібом. У деяких випадках вони не були пов'язані з наявністю внутрішньочеревної пухлини. При появі перфорацій терапію сорафенібом слід припинити.

Призначення варфарину

При сумісному призначенні варфарину і сорафенібу у деяких пацієнтів повідомлялося про нечасті епізоди кровоточивості або підвищення міжнародного нормалізованого відношення (МНВ). При сумісному призначенні варфарину і сорафенібу необхідно регулярно контролювати протромбіновий час, МНВ, спостерігати за клінічними епізодами кровотеч, якщо такі виникнуть.

Ускладнення при загоєнні ран.

Не проводили окремих досліджень щодо впливу сорафенібу на загоєння ран. У разі проведення великих хірургічних втручань рекомендується тимчасове припинення терапії сорафенібом. Кількість клінічних спостережень, що стосуються відновлення прийому сорафенібу після хірургічних втручань, незначна. Тому рішення про відновлення терапії препаратом після великих хірургічних втручань має ґрунтуватися на клінічній оцінці післяопераційного періоду.

Підвищений рівень летальності, відмічений при застосуванні препарату Сорафеніб у комбінації з карбоплатином/паклітакселом та гемцитабіном/цисплатином при плоскоклітинному раку легень

У двох рандомізованих дослідженнях у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень у підгрупі пацієнтів з плоскоклітинним раком легень III-IV стадії, що раніше не отримували хіміотерапію, відзначено вищу летальність серед пацієнтів з плоскоклітинною карциномою легень при додатковому призначенні препарату Сорафеніб, порівняно з пацієнтами, які отримували лікування тільки карбоплатином/паклітакселом (HR 1,81, 95 % ДІ 1,19-2,74) та тільки гемцитабіном/цисплатином (HR 1,22, 95 % ДІ 0,82-1,80). Застосування препарату Сорафеніб у комбінації з карбоплатином/паклітакселом протипоказане пацієнтам з плоскоклітинним раком легень. Не рекомендується призначати препарат Сорафеніб одночасно з гемцитабіном/цисплатином пацієнтам з плоскоклітинним раком легень. Безпека та ефективність застосування препарату Сорафеніб для пацієнтів з недрібноклітинним раком легень не встановлені.

Подовження інтервалу QT.

Сорафеніб може спричиняти подовження інтервалу QT/QTc, що може бути причиною підвищеного ризику шлуночкових аритмій. Слід уникати призначення препарату Сорафеніб пацієнтам з вродженим синдромом подовженого QT. Необхідно здійснювати контроль рівня електролітів та відстежувати показники електрокардіограм у пацієнтів із застійною серцевою недостатністю, брадіаритмією та у хворих, які приймають препарати з відомою здатністю подовжувати інтервал QT, у тому числі протиаритмічні засоби Ia та III класу. При призначенні

препарату Сорафенібу необхідно проводити періодичний контроль рівнів електролітів плазми крові (магній, калій, кальцій). Якщо інтервал QT є вищим за 500 мілісекунд або зростає на 60 мілісекунд чи більше відносно початкового рівня, застосування препарату Сорафеніб слід припинити (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Медикаментозний гепатит

Медикаментозний гепатит, що розвинувся внаслідок дії сорафенібу, характеризується ураженням печінки з суттєвим збільшенням рівня трансаміназ і може призвести до печінкової недостатності та летального наслідку. Можливе також підвищення рівня білірубіну та МНВ. Частота тяжких уражень печінки під впливом лікарського засобу, що визначається як збільшення рівня трансаміназ у 20 разів і вище верхньої межі норми або тяжкі клінічні наслідки такого зростання (наприклад, підвищення показників МНВ, асцити, летальні випадки або трансплантація), становила 2 випадки на 3357 пацієнтів (0,06 %) на тлі монотерапії (у глобальному масштабі). Необхідно регулярно проводити контроль біохімічних показників функції печінки. При значному підвищенні рівня трансаміназ, що не може бути спричинене іншими причинами, зокрема такими як вірусний гепатит або прогресуюче супутнє злоякісне новоутворення, застосування препарату Сорафеніб слід припинити.

Ембріофетальні ризики

Виходячи з механізму дії та результатів досліджень на тваринах, встановлено, що препарат Сорафеніб може шкідливо впливати на плід при його застосуванні вагітним жінкам. Сорафеніб виявляв ембріо- та фетотоксичну дію у тварин при суттєво меншій експозиції для материнського організму, ніж експозиція у людини (при рекомендованій дозі 400 мг 2 рази на добу). Жінкам репродуктивного віку слід рекомендувати уникати вагітності під час терапії препаратом Сорафеніб через потенційні ризики для плода (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»).

Порушення супресії тиреотропного гормону при ДРЩЗ

Сорафеніб впливає на екзогенну супресію щитовидної залози. У дослідженні ДРЩЗ у 99 % пацієнтів початковий рівень тиреотропного гормону (ТТГ) був менше 0,5 мОД/л. Підвищення рівня ТТГ більше 0,5 мОД/л спостерігалось у 41 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, і у 16 % хворих з групи плацебо. У пацієнтів зі зміненою препаратом Сорафеніб супресією ТТГ середнє значення максимального рівня ТТГ становило 1,6 мОД/л, а у 25 % рівень ТТГ був вищим за 4,4 мОД/л.

У пацієнтів з ДРЩЗ необхідно щомісяця здійснювати контроль рівня ТТГ та коригувати у разі потреби гормонозамісну терапію.

Пацієнти з печінковою недостатністю

У дослідженні з участю пацієнтів з ГЦК та слабкою (клас А за класифікацією Чайлда–П'ю) або помірною (клас В за класифікацією Чайлда–П'ю) печінковою недостатністю системна експозиція (AUC) сорафенібу знаходилася у межах діапазону, відзначеного у пацієнтів без порушень функції печінки. В іншому дослідженні серед пацієнтів без ГЦК середні показники AUC у пацієнтів з печінковою недостатністю слабкого (n=15) та помірного (n=14) ступеня і пацієнтів без порушень функції печінки (n=15) були подібними. Пацієнти з печінковою недостатністю слабкого та помірного ступеня не потребують корекції дози препарату.

Фармакокінетику сорафенібу у хворих із печінковою недостатністю класу С (тяжкого ступеня) за класифікацією Чайлда–П'ю не вивчали (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти з нирковою недостатністю

Не відзначено взаємозв'язку між концентрацією сорафенібу та функцією нирок при застосуванні одноразової пероральної дози препарату Сорафеніб (400 мг) у пацієнтів з нормальною функцією нирок та з нирковою недостатністю слабкого (кліренс креатиніну 50-80 мл/хв), помірного (кліренс креатиніну 30-50 мл/хв) або тяжкого (кліренс креатиніну <30 мл/хв) ступеня, які не перебували на діалізі. Пацієнти з нирковою недостатністю слабкого, помірного або тяжкого ступеня, які не перебувають на діалізі, не потребують корекції дози препарату. Фармакокінетику сорафенібу у пацієнтів, які проходять процедуру діалізу, не вивчали (див. розділ «Фармакокінетика»).

Пацієнти літнього віку

59 % від загальної кількості пацієнтів з ГЦК, які отримували препарат Сорафеніб, становили особи віком понад 65 років, а 19 % – віком понад 75 років. Серед пацієнтів з НКР, які отримували препарат Сорафеніб, 32 % становили особи віком понад 65 років, а 4 % – особи віком понад 75 років. Не було виявлено відмінностей між показниками безпеки та ефективності, клінічними реакціями у пацієнтів літнього віку та молодших пацієнтів, про що свідчать дані клінічного досвіду. Однак не можна повністю виключити можливість появи підвищеної чутливості у деяких пацієнтів літнього віку.

Одночасне призначення неоміцину або інших антибіотиків, що спричиняє значне порушення екологічного балансу шлунково-кишкової мікрофлори може призвести до зниження біодоступності сорафенібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Перед початком курсу лікування антибіотиками слід прийняти до уваги ризик зниження концентрації сорафенібу.

Гіпокальціємія при ДРЦЗ

При застосуванні сорафенібу пацієнтам з ДРЦЗ рекомендоване ретельне спостереження рівнів кальцію у крові. У ході клінічних досліджень гіпокальціємія спостерігалася найчастіше і найтяжче у пацієнтів з ДРЦЗ, особливо у пацієнтів з гіпарпаратиреоїдизмом в анамнезі порівняно з пацієнтами з нирково-клітинним або гепатоцелюлярною карциномою. Гіпокальціємія III і IV ступеня спостерігалася у 6,8 % та 3,4 % пацієнтів з ДРЦЗ, які отримували терапію сорафенібом (див. розділ «Побічні реакції»). Тяжку гіпокальціємію слід коригувати для попередження ускладнень таких як подовження інтервалу QT або піруетної тахікардії (torsade de pointes) (див. підрозділ «Подовження інтервалу QT»).

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Не проводили належних та добре контрольованих досліджень з участю жінок, які застосовували сорафеніб. Виходячи з механізму дії та результатів досліджень на тваринах, встановлено, що препарат Сорафеніб може шкідливо впливати на плід при його застосуванні вагітним жінкам. Сорафеніб проявляв ембріо- та фетотоксичну дію у тварин в експозиції для материнського організму, що є суттєво нижчою за експозицію у людини (на тлі рекомендованої дози 400 мг 2 рази на добу). Пацієнтки репродуктивного віку повинні бути проінформовані, що препарат Сорафеніб може спричиняти вади розвитку або призвести до загибелі плода. Як чоловіки, так і жінки репродуктивного віку мають знати про необхідність використання ефективних засобів контрацепції під час терапії препаратом Сорафеніб та протягом принаймні 2 тижнів після закінчення лікування. Жінкам необхідно звернутися до лікаря у разі настання вагітності під час застосування препарату Сорафеніб.

Невідомо, чи екскретується сорафеніб у грудне молоко людини. У ході досліджень на тваринах сорафеніб та/або його метаболіти екскретувалися у молоко. За показниками AUC співвідношення рівня препарату у плазмі крові та молоці становить 5:1.

Оскільки багато препаратів проникають у грудне молоко людини та з огляду на можливість розвитку під впливом Сорафеніб серйозних побічних реакцій у немовлят, які перебувають на грудному вигодовуванні, слід розглянути питання про припинення грудного вигодовування або відміну препарату з урахуванням важливості терапії препаратом для матері.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Не проводилося вивчення впливу сорафенібу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Про випадки впливу сорафенібу на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами не повідомлялося.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендована добова доза сорафенібу становить 400 мг (2 таблетки по 200 мг) 2 рази на добу. Препарат приймати у проміжках між вживанням їжі (щонайменше за 1 годину до прийому їжі

або через 2 години після їжі). Курс лікування повинен тривати так довго, поки відзначається клінічна ефективність препарату або до появи тяжких токсичних реакцій.

Рекомендується тимчасово припинити застосування препарату Сорафеніб пацієнтам, яким проводять великі хірургічні втручання (див. розділ «Особливості застосування»).

Поява зазначених нижче станів може потребувати тимчасового припинення або повної відміни терапії препаратом Сорафеніб:

- Ішемія або інфаркт міокарда (див. розділ «Особливості застосування»).
- Кровотечі, що вимагають медичного втручання (див. розділ «Особливості застосування»).
- Тяжка або стійка артеріальна гіпертензія, незважаючи на проведення адекватної гіпотензивної терапії (див. розділ «Особливості застосування»).
- Перфорації шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).
- Подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).
- Тяжкі ураження печінки, зумовлені дією препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Модифікації доз при лікуванні ГЦК та НКР

У разі необхідності доза препарату Сорафеніб може бути знижена до 400 мг 1 раз на добу. Якщо потрібно додатково зменшити дозу, препарат Сорафеніб можна застосовувати в однократній дозі 400 мг через день (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендації щодо модифікації дози препарату при розвитку реакцій шкірної токсичності викладені в Таблиці 4.

Таблиця 4

Рекомендації щодо модифікації дози при розвитку реакцій шкірної токсичності у пацієнтів, хворих на ГЦК або НКР

Ступінь шкірної токсичності	Епізод	Рекомендації щодо модифікації дози
1-й ступінь: оніміння, дизестезія, парестезія, поколювання, безболісні набряки, еритема або відчуття дискомфорту в руках чи ногах, які не перешкоджають нормальній активності пацієнта	Будь-який	Продовжити лікування препаратом Сорафеніб та розглянути питання про застосування місцевої симптоматичної терапії.
2-й ступінь: еритема і набряки рук або ніг, що супроводжуються болем, та/або відчуття дискомфорту, які негативно впливають на нормальну активність пацієнта	Вперше	Продовжити лікування препаратом Сорафеніб та розглянути питання про застосування місцевої симптоматичної терапії. При відсутності покращення упродовж 7 днів див. викладені нижче рекомендації.
	Відсутність поліпшення впродовж 7 днів або 2-й чи 3-й епізод	Припинити лікування препаратом Сорафеніб до повного зникнення реакцій шкірної токсичності або зниження їх вираженості до 1-го ступеня. При відновленні терапії зменшити звичайну дозу препарату Сорафеніб на один рівень (400 мг 1 раз на добу або 400 мг 1 раз у дві доби).
	4-й епізод	Відмінити терапію препаратом Сорафеніб.
3-й ступінь: волога десквамація, утворення виразок, пухирців або сильний біль у руках або ногах, виражений дискомфорт, через які	1-й або 2-й епізод	Припинити лікування препаратом Сорафеніб до повного зникнення реакцій шкірної токсичності або зниження їх вираженості до 1-го

пацієнт стає неспроможним працювати або вести повсякденну діяльність		ступеня. При відновленні терапії зменшити звичайну дозу препарату Сорафеніб на один рівень (400 мг 1 раз на добу або 400 мг 1 раз у дві доби).
	3-й епізод	Відмінити терапію препаратом Сорафеніб.

Модифікації дози при ДРЦЗ

Таблиця 5

Рекомендовані дози для пацієнтів з ДРЦЗ, які потребують застосування знижених доз

Зниження дози	Доза Сорафеніб	
Перше зниження дози	Добова доза 600 мг	400 мг та 200 мг з інтервалом 12 годин (2 таблетки і 1 таблетка з інтервалом 12 годин – в будь-якому порядку)
Друге зниження дози	Добова доза 400 мг	200 мг 2 рази на добу (по 1 таблетці 2 рази на добу)
Третє зниження дози	Добова доза 200 мг	200 мг 1 раз на добу (по 1 таблетці 1 раз на добу)

При розвитку реакцій шкірної токсичності дозу препарату Сорафеніб, у разі необхідності, можна знизити відповідно до рекомендацій, викладених далі в Таблиці 6.

Таблиця 6

Рекомендації щодо модифікації дози при розвитку реакцій шкірної токсичності у пацієнтів з ДРЦЗ

Ступінь шкірної токсичності	Епізод	Модифікація дози Сорафеніб
1-й ступінь: оніміння, дизестезія, парестезія, поколювання, безболісні набряки, еритема або відчуття дискомфорту в руках чи ногах, які не перешкоджають нормальній активності пацієнта	Будь-який	Продовжити лікування препаратом Сорафеніб
2-й ступінь: еритема і набряки рук або ніг, що супроводжуються болем, та/або відчуття дискомфорту, які негативно впливають на нормальну активність пацієнта	Виникнення вперше	Знизити дозу препарату Сорафеніб до 600 мг на добу. У разі відсутності поліпшення протягом 7 днів діяти згідно з викладеним нижче.
	Відсутність поліпшення упродовж 7 днів на тлі зниженої дози або 2-й епізод	Припинити лікування препаратом Сорафеніб до повного зникнення реакцій шкірної токсичності або зниження їх вираженості до 1-го ступеня. При відновленні терапії препаратом Сорафеніб застосовувати знижену дозу (див. Таблицю 5).
	3-й епізод	Припинити лікування препаратом Сорафеніб до повного зникнення реакцій шкірної токсичності або зниження їх вираженості до 1-го ступеня. При відновленні терапії препаратом Сорафеніб застосовувати знижену дозу (див. Таблицю 5).
3-й ступінь: волога десквамація, утворення виразок, пухирців або сильний біль у руках або ногах, виражений дискомфорт,	4-й епізод	Повністю відмінити Сорафеніб.
	Виникнення вперше	Припинити лікування препаратом Сорафеніб до повного зникнення реакцій шкірної токсичності або зниження їх вираженості до 1-го ступеня.

внаслідок яких пацієнт не може працювати або вести повсякденну діяльність		При відновленні терапії препаратом Сорафеніб знизити звичайну дозу на один рівень (див. Таблицю 5).
	2-й епізод	Припинити лікування препаратом Сорафеніб до повного зникнення реакцій шкірної токсичності або зниження їх вираженості до 1-го ступеню. При відновленні терапії препаратом Сорафеніб зменшити звичайну дозу на два рівні (див. Таблицю 5).
	3-й епізод	Повністю відмінити Сорафеніб.

Якщо після принаймні 28 днів лікування зниженою дозою Сорафеніб первинний рівень токсичності (2-го чи 3-го ступеня) знижується до 1 ступеня або зникає зовсім, доза препарату Сорафеніб може бути збільшена на один рівень від застосованої зниженої дози. Очікується, що близько 50 % пацієнтів, які потребують зниження дози через реакції шкірної токсичності, відповідатимуть зазначеним критеріям для відновлення терапії вищими дозами, а майже у 50 % пацієнтів, які перейшли на попередню дозу, спостерігатиметься добра толерантність до вищих доз (тобто застосування вищого рівня дозування без рецидивів реакцій шкірної токсичності 2-го ступеня або більше).

Діти.

Безпека та ефективність призначення сорафенібу дітям не встановлені.

Передозування.

Специфічної терапії при передозуванні препаратом Сорафеніб не існує.

Лікування симптоматичне. Специфічної терапії при передозуванні сорафенібу не існує.

Найвища доза сорафенібу, що досліджувалась клінічно, становить 800 мг двічі на добу. До побічних реакцій, що спостерігалися при цій дозі, належали в основному діарея та шкірні реакції.

У разі підозри на передозування застосування сорафенібу слід призупинити та, у разі необхідності, призначити симптоматичну терапію.

Побічні реакції.

Найчастіше повідомляли про такі серйозні побічні реакції:

- ішемія, інфаркт міокарда (див. розділ «Особливості застосування»).
- Кровотечі (див. розділ «Особливості застосування»).
- Артеріальна гіпертензія (див. розділ «Особливості застосування»).
- Долонно-підшовний синдром, висипання, синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (див. розділ «Особливості застосування»).
- Перфорації шлунково-кишкового тракту (див. розділ «Особливості застосування»).
- Подовження інтервалу QT (див. розділи «Особливості застосування», «Фармакологічні властивості»).
- Медикаментозний гепатит (див. розділ «Особливості застосування»).
- Пригнічення супресивної дії ТТГ при ДРЦЗ (див. розділ «Особливості застосування»).

Оскільки протоколи проведення клінічних досліджень різняться, частоту розвитку побічних реакцій, зареєстровану в ході досліджень одного препарату, не можна безпосередньо порівнювати з частотою, отриманою в дослідженнях іншого лікарського засобу, і вона може не відображати показники, що спостерігаються в умовах реальної клінічної практики.

Зазначені нижче дані отримано за результатами застосування препарату Сорафеніб 955 пацієнтам, які брали участь у плацебо-контрольованих дослідженнях з вивчення ГЦК (N=297), розповсюдженого НКР (N=451) чи ДРЦЗ (N=207).

Побічними реакціями, що виникали дуже часто (≥ 20 %) у пацієнтів з ГЦК, НКР або ДРЦЗ і вважалися пов'язаними із застосуванням препарату Сорафеніб, були діарея, втомлюваність,

інфекційні захворювання, алопеція, долонно-підшовний синдром, висипання, втрата маси тіла, зниження апетиту, нудота, біль у животі, артеріальна гіпертензія та кровотечі.

Побічні реакції, відзначені у дослідженні ГЦК

У Таблиці 7 відображено кількість пацієнтів (у відсотках) з ГЦК, у яких спостерігали побічні реакції, які відзначалися принаймні у 10 % пацієнтів, при цьому частіше в групі препарату Сорафеніб, ніж у групі, в якій застосовували плацебо. Повідомляли про побічні реакції 3-го ступеня згідно з класифікацією СТСАЕ у 39 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, і у 24 % пацієнтів з групи плацебо. Побічні реакції 4-го ступеня відзначали у 6 % пацієнтів із групи препарату Сорафеніб та у 8 % пацієнтів з плацебо-групи.

Таблиця 7

Побічні реакції, зареєстровані щонайменше у 10 % пацієнтів у дослідженні ГЦК (частіше на тлі терапії препаратом Сорафеніб, ніж при застосуванні плацебо)

Побічні реакції NCI (Національний інститут раку) /СТСАЕ Версія 3 Категорія/Термін	Сорафеніб N=297			Плацебо N=302		
	Усі ступені %	3-й ступінь %	4-й ступінь %	Всі ступені %	3-й ступінь %	4-й ступінь %
Будь-які побічні реакції	98	39	6	96	24	8
Системні розлади						
Втомлюваність	46	9	1	45	12	2
Зниження маси тіла	30	2	0	10	1	0
Дерматологічні/шкірні розлади						
Висипання/лущення шкіри	19	1	0	14	0	0
Свербіж	14	<1	0	11	<1	0
Шкірні реакції в ділянці кінцівок	21	8	0	3	<1	0
Сухість шкіри	10	0	0	6	0	0
Алопеція	14	0	0	2	0	0
Шлунково-кишкові розлади						
Діарея	55	10	<1	25	2	0
Анорексія	29	3	0	18	3	<1
Нудота	24	1	0	20	3	0
Бльовання	15	2	0	11	2	0
Запор	14	0	0	10	0	0
Гепатобіліарні розлади/розлади роботи підшлункової залози						
Порушення функції печінки	11	2	1	8	2	1
Болі						
Біль у животі	31	9	0	26	5	1

Артеріальна гіпертензія відзначалася у 9 % пацієнтів з групи препарату Сорафеніб і у 4 % хворих, які отримували плацебо. Гіпертензія 3-го ступеня за СТСАЕ спостерігалася у 4 % пацієнтів на тлі терапії препаратом Сорафеніб та у 1 % пацієнтів з групи плацебо. В жодній з терапевтичних груп не виявлено пацієнтів з побічними реакціями IV-го ступеня за класифікацією СТСАЕ.

У 18 % хворих, які отримували препарат Сорафеніб, та у 20 % хворих, які отримували плацебо, зареєстровані кровотечі. Частота розвитку кровотеч III-го та IV-го ступенів за СТСАЕ була також вищою серед пацієнтів плацебо-групи (кровотечі III -го ступеня: 3 % у групі препарату

Сорафеніб та 5 % у групі, яка отримувала плацебо; кровотечі IV -го ступеня: 2 % в групі препарату Сорафеніб та 4 % в групі, яка отримувала плацебо). Кровотечі з розширених вен стравоходу відзначалися у 2,4 % хворих з групи препарату Сорафеніб та 4 % осіб, які отримували плацебо.

Ниркова недостатність спостерігалася у <1 % пацієнтів на тлі терапії препаратом Сорафеніб та у 3 % хворих, які отримували плацебо.

Частота побічних реакцій (у тому числі пов'язаних з прогресуванням хвороби), що вимагали відміни препарату, в групі препарату Сорафеніб та в групі, яка отримувала плацебо, були подібними (32 % для препарату Сорафеніб та 35 % для плацебо).

Відхилення від норми результатів лабораторних досліджень (ГЦК)

Гіпофосфатемія була частим розладом і спостерігалася у 35 % пацієнтів на тлі терапії препаратом Сорафеніб, на відміну від 11 % хворих, які отримували плацебо. Гіпофосфатемія III-го ступеня за СТСАЕ (1-2 мг/дл) виникала у 11 % пацієнтів групи препарату Сорафеніб та у 2 % пацієнтів з групи плацебо. У плацебо-групі зареєстровано один випадок гіпофосфатемії IV -го ступеня за СТСАЕ (<1 мг/дл). Механізм розвитку гіпофосфатемії, пов'язаної із застосуванням препарату Сорафеніб, невідомий.

У 40 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та 37 % пацієнтів з групи плацебо, відзначено підвищення рівня ліпази. У кожній групі підвищення рівня ліпази III-го та IV -го ступенів за СТСАЕ спостерігали у 9 % пацієнтів. Підвищення рівня амілази відзначалося у 34% пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, і 29 % пацієнтів, які отримували плацебо. У кожній групі підвищення рівня амілази III-го і IV -го ступенів за СТСАЕ спостерігали у 2 % пацієнтів. Багато випадків підвищення рівня ліпази та амілази мали тимчасовий характер і переважно не вимагали переривання терапії препаратом Сорафеніб. Панкреатит відмічено у 1 з 297 пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб (II-го ступеня за класифікацією СТСАЕ).

В обох групах дослідження спостерігали порівнянні значення біохімічних показників печінки. У 59 % пацієнтів групи препарату Сорафеніб та у 47 % пацієнтів, які отримували лікування плацебо, відмічалася гіпоальбумінемія. У жодній з груп не зареєстровано випадків гіпоальбумінемії III-го або IV -го ступеня за СТСАЕ.

Підвищення рівня МНВ спостерігали у 42 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та у 34 % хворих з групи плацебо. У 4 % пацієнтів групи препарату Сорафеніб та у 2 % хворих, які отримували плацебо, відзначали підвищення рівня МНВ III-го ступеня за класифікацією СТСАЕ. У жодній з груп не зареєстровано випадків підвищення рівня МНВ IV -го ступеня.

Лімфопенія відзначалася у 47 % пацієнтів на тлі терапії препаратом Сорафеніб і у 42 % з групи плацебо.

У 46% пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та у 41 % пацієнтів, які приймали плацебо, спостерігали тромбоцитопенію. Тромбоцитопенія III-го або IV -го ступеня за класифікацією СТСАЕ відмічалася у 4 % пацієнтів на тлі застосування препарату Сорафеніб та у менш ніж 1 % хворих з групи плацебо.

У 27 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та у 15 % хворих, які отримували плацебо, спостерігали гіпокальціємію, при цьому у 2 % хворих з групи препарату Сорафеніб та у 1 % пацієнтів, що отримували плацебо, відзначали гіпокальціємію III-го ступеня за СТСАЕ (6-7 мг/дл). Гіпокальціємія IV -го ступеня за класифікацією СТСАЕ (<6 мг/дл) зафіксована у 0,4 % пацієнтів, які отримували лікування препаратом Сорафеніб. У групі, яка отримувала плацебо, випадків гіпокальціємії IV -го ступеня не відзначено.

Повідомляли про розвиток гіпокаліємії у 9,5 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та у 5,9 % пацієнтів плацебо-групи. У більшості випадків гіпокаліємія мала легкий характер (I-го ступеня за СТСАЕ). Гіпокаліємія III-го ступеня відзначалася у 0,4 % пацієнтів на тлі терапії препаратом Сорафеніб та у 0,7 % пацієнтів з групи плацебо. Повідомлення про випадки гіпокаліємії IV -го ступеня відсутні.

Побічні реакції в Дослідженні 1 НКР

У Таблиці 8 відображено кількість пацієнтів (у відсотках) з НКР, у яких спостерігали побічні реакції, що відмічалися принаймні у 10 % пацієнтів, при цьому частіше в групі препарату

Сорафеніб, ніж в групі, де застосовували плацебо. Повідомлялося про побічні реакції III-го ступеня згідно з класифікацією СТСАЕ у 31 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, і у 22 % пацієнтів з групи плацебо. Побічні реакції IV -го ступеня відзначали у 7 % пацієнтів з групи препарату Сорафеніб та у 6 % пацієнтів з групи плацебо.

Таблиця 8

Побічні реакції, зареєстровані щонайменше у 10 % пацієнтів у Дослідженні 1 НКР (частіше на тлі терапії препаратом Сорафеніб, ніж при застосуванні плацебо)

	Сорафеніб N=451			Плацебо N=451		
	Усі ступені %	3-й ступінь %	4-й ступінь %	Усі ступені %	3-й ступінь %	4-й ступінь %
Побічні реакції NCI (Національний інститут раку) /СТСАЕ Версія 3 Категорія/Термін						
Будь-які побічні реакції	95	31	7	86	22	6
Серцево-судинні розлади, порушення загального характеру						
Артеріальна гіпертензія	17	3	<1	2	<1	0
Системні розлади						
Втомлюваність	37	5	<1	28	3	<1
Зниження маси тіла	10	<1	0	6	0	0
Дерматологічні/шкірні розлади						
Висипання/лущення шкіри	40	<1	0	16	<1	0
Шкірні реакції у ділянці кінцівок	30	6	0	7	0	0
Алопеція	27	<1	0	3	0	0
Свербіж	19	<1	0	6	0	0
Сухість шкіри	11	0	0	4	0	0
Шлунково-кишкові розлади						
Діарея	43	2	0	13	<1	0
Нудота	23	<1	0	19	<1	0
Анорексія	16	<1	0	13	1	0
Бльовання	16	<1	0	12	1	0
Запор	15	<1	0	11	<1	0
Кровотечі						
Будь-які кровотечі	15	2	0	8	1	<1
Неврологічні розлади						
Сенсорна невропатія	13	<1	0	6	<1	0
Болі						
Біль у животі	11	2	0	9	2	0
Біль у суглобах	10	2	0	6	<1	0
Головні болі	10	<1	0	6	<1	0
Розлади дихальної системи						
Задишка	14	3	<1	12	2	<1

Частота побічних реакцій (у тому числі побічних реакцій, пов'язаних з прогресуванням захворювання), що призвели до відміни препарату, була подібною в групі препарату Сорафеніб та в групі, що отримувала плацебо (10 % для препарату Сорафеніб та 8 % для плацебо).

Відхилення від норми результатів лабораторних досліджень (Дослідження 1 НКР)

Гіпофосфатемія була частим розладом, що спостерігалася у 45 % пацієнтів на тлі терапії препаратом Сорафеніб та у 11 % хворих, які отримували плацебо. Гіпофосфатемія III-го ступеня за СТСАЕ (1-2 мг/дл) виникала у 13 % пацієнтів групи препарату Сорафеніб та у 3 % пацієнтів з групи, де застосовували плацебо. У жодній з груп не було зареєстровано випадків гіпофосфатемії IV-го ступеня за СТСАЕ (<1 мг/дл). Механізм розвитку гіпофосфатемії, пов'язаної із застосуванням препарату Сорафеніб, невідомий.

У 41 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та 30 % пацієнтів групи плацебо відзначено підвищення рівня ліпази. У групі, що отримувала препарат Сорафеніб, підвищення рівня ліпази III-го та IV-го ступенів за СТСАЕ спостерігали у 12 % пацієнтів, а у групі плацебо підвищення рівня ліпази відзначене у 7 % пацієнтів. Підвищення рівня амілази відзначалося у 30 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, і 23 % пацієнтів, які отримували плацебо. В групі, яка отримувала препарат Сорафеніб, підвищення рівня амілази III-го і IV-го ступенів за СТСАЕ спостерігалася в 1 % пацієнтів, а у групі плацебо – у 3 %. Більшість випадків підвищень рівнів ліпази та амілази мали тимчасовий характер і переважно не вимагали переривання терапії препаратом Сорафеніб. Панкреатит відзначено у 3 з 451 пацієнта, які отримували препарат Сорафеніб (1 випадок II-го ступеня за класифікацією СТСАЕ та 2 випадки IV-го ступеня), і у 1 з 451 пацієнта групи плацебо (II-го ступеня за СТСАЕ).

Лімфопенія відзначалася у 23 % пацієнтів на тлі терапії препаратом Сорафеніб і у 13 % з групи плацебо. Лімфопенія III-го або IV-го ступенів за СТСАЕ спостерігалася у 13 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та у 7 % пацієнтів групи плацебо. У 18 % пацієнтів з групи, які отримували терапію препаратом Сорафеніб, та у 10 % пацієнтів з групи, яка отримувала плацебо, повідомлялося про нейтропенію. У 5 % пацієнтів групи препарату Сорафеніб та 2 % пацієнтів, які отримували плацебо, відзначалася нейтропенія III-го або IV-го ступеня за СТСАЕ.

Анемія реєструвалася у 44 % пацієнтів з групи препарату Сорафеніб та 49 % пацієнтів з групи, яка отримувала плацебо. Анемія 3-го або 4-го ступеня за СТСАЕ відзначалася у 2 % пацієнтів групи Сорафеніб та у 4 % пацієнтів, які отримували плацебо.

У 12 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та у 5 % пацієнтів, які приймали плацебо, спостерігалася тромбоцитопенія. Тромбоцитопенія III-го або IV-го ступеня за класифікацією СТСАЕ відзначалася в 1 % пацієнтів на тлі застосування препарату Сорафеніб та була відсутня у хворих з групи плацебо.

У 12 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та у 8 % хворих, які отримували плацебо, спостерігалася гіпокальціємія, при цьому в 1 % хворих з групи препарату Сорафеніб та у 0,2 % пацієнтів, які отримували плацебо, відзначали гіпокальціємію 3-го ступеня за СТСАЕ (6-7 мг/дл). Гіпокальціємія IV-го ступеня за класифікацією СТСАЕ (<6 мг/дл) зустрічалася в 1 % пацієнтів групи препарату Сорафеніб та у 0,5 % пацієнтів з групи плацебо.

Повідомлялося про розвиток гіпокаліємії у 5,4 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та у 0,7 % пацієнтів групи плацебо. У більшості випадків гіпокаліємія мала легкий характер (I-го ступеня за СТСАЕ). Гіпокаліємія 3-го ступеня відзначалася в 1,1 % пацієнтів на тлі терапії препаратом Сорафеніб та у 0,2 % пацієнтів з групи плацебо. Повідомлення про випадки гіпокаліємії IV-го ступеня відсутні.

Побічні реакції зареєстровані в дослідженні ДРЦЗ

Оцінку безпеки застосування препарату Сорафеніб проводили за результатами рандомізованого подвійного сліпого дослідження з участю 416 пацієнтів із місцеворозповсюдженим або метастатичним, прогресуючим ДРЦЗ, рефрактерним до лікування радіоактивним йодом (РЙ), які згідно з розподілом методом рандомізації отримували препарат Сорафеніб у дозі 400 мг 2 рази на добу (n=207) або плацебо (n=209) до прогресування захворювання або до появи тяжких токсичних реакцій (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Викладені нижче дані відображають вплив середньої експозиції препарату Сорафеніб протягом 46 тижнів (діапазон від 0,3 до 135). 50 % пацієнтів, які отримували терапію препаратом Сорафеніб, становили чоловіки з середнім віком 63 роки. Тимчасове переривання терапії через побічні реакції було проведено у 66% пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, а у 64 % пацієнтів – зниження

доз. Побічні реакції, внаслідок яких було відмінено лікування, спостерігалися у 14% пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, та у 1, 4% пацієнтів плацебо-групи.

У Таблиці 9 відображено кількість пацієнтів (у відсотках) з ДРЦЗ, у яких частіше спостерігалися побічні реакції на тлі терапії препаратом Сорафеніб, ніж у групі, де застосовували плацебо. Вказані побічні реакції були відзначені протягом подвійної сліпої фази дослідження ДРЦЗ. Побічні реакції III-го ступеня згідно з класифікацією СТСАЕ виникали у 53 % пацієнтів, які отримували препарат Сорафеніб, і у 23 % пацієнтів з групи плацебо. Побічні реакції IV-го ступеня відзначалися у 12 % пацієнтів з групи, в якій застосовували препарат Сорафеніб, та у 7 % пацієнтів з групи плацебо.

Таблиця 9

Частота розвитку у кожного пацієнта окремих побічних реакцій, що виникали частіше в групі, яка отримує препарат Сорафеніб (різниця між групами ≥ 5 % (всі ступені)¹ або ≥ 2 % (ступені 3 і 4))

За класифікацією «Система - орган – клас» (MedDRA)	Сорафеніб N=207		Плацебо N=209	
	Усі ступені (%)	Ступені 3 і 4 (%)	Усі ступені (%)	Ступені 3 і 4 (%)
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту				
Діарея	68	6	15	1
Нудота	21	0	12	0
Біль у животі ²	20	1	7	1
Запор	16	0	8	0,5
Стоматит ³	24	2	3	0
Бльовання	11	0,5	6	0
Біль у ділянці ротової порожнини ⁴	14	0	3	0
Загальні розлади та ускладнення в місці введення				
Втомлюваність	41	5	20	1
Астенія	12	0	7	0
Підвищення температури тіла	11	1	5	0
Показники				
Зниження маси тіла	49	6	14	1
Метаболічні та аліментарні порушення				
Зниження апетиту	30	2	5	0
Розлади з боку опорно-рухового апарату та сполучної тканини				
Біль у кінцівках	15	1	7	0
Спазм м'язів	10	0	3	0
Доброякісні, злоякісні новоутворення та новоутворення неуточної локалізації та морфологічного складу				
Плоскоклітинний рак шкіри	3	3	0	0
Розлади нервової системи				
Головний біль	17	0	6	0
Смакові розлади	6	0	0	0
Розлади з боку органів дихання, органів грудної клітки та середостіння				
Дисфонія	13	0,5	3	0
Носові кровотечі	7	0	1	0
Розлади з боку шкіри та підшкірної клітковини				
Синдром долонно-підшовної еритродизестезії	69	19	8	0

(долонно-підшовний синдром) ⁵				
Алопеція	67	0	8	0
Висипання	35	5	7	0
Свербіж	20	0,5	11	0
Сухість шкіри	13	0,5	5	0
Еритема	10	0	0,5	0
Гіперкератоз	7	0	0	0
Судинні розлади				
Артеріальна гіпертензія ⁶	41	10	12	2
¹ Загальна термінологія критеріїв побічних реакцій Національного інституту раку, версія 3. ² Включає такі розлади: біль у животі, відчуття дискомфорту в животі, біль у ділянці печінки, біль у ділянці шлунка, відчуття дискомфорту в шлунку, біль у гіпогастрії, біль в епігастрії, болісна чутливість живота, напруження живота. ³ Включає такі розлади: стоматит, афтозний стоматит, виразки в ротовій порожнині, запалення слизової оболонки. ⁴ Включає такі розлади: біль у ротовій порожнині, дискомфорт у ротовій порожнині та у глотці, глосит, синдром печіння в ротовій порожнині, глосодинія. ⁵ Реакції шкірної токсичності в ділянці верхніх і нижніх кінцівок. ⁶ Включає такі розлади: артеріальна гіпертензія, підвищення артеріального тиску, підвищення систолічного тиску.				

Відхилення від норми результатів лабораторних досліджень

Описано підвищення рівня ТТГ (див. розділ «Особливості застосування»).

Нижче наведено зміни лабораторних параметрів, що спостерігалися у пацієнтів з ДРЦЗ, які отримували препарат Сорафеніб, порівняно з групою плацебо. Вказані зміни показників є подібними до таких, що відзначалися в дослідженнях ГЦК та НКР: зміни рівнів ліпази, амілази; гіпокаліємія, гіпофосфатемія, нейтропенія, лімфопенія, анемія та тромбоцитопенія.

Підвищення рівнів АЛТ та АСТ у сироватці крові спостерігали відповідно у 59 % та 54 % пацієнтів групи препарату Сорафеніб, тоді як у групі, яка отримувала плацебо, цей показник становив 24 % та 15 %. Підвищення рівнів АЛТ та АСТ високого ступеня (≥ 3) виникали відповідно у 4 % та 2 % пацієнтів з групи, яка отримувала терапію препаратом Сорафеніб, та було відсутнє в групі плацебо.

Гіпокальціємія виникала частіше і була більш тяжкою у пацієнтів з ДРЦЗ, особливо в осіб, які мали гіпаратиреоїдизм в анамнезі, ніж у хворих з НКР або ГЦК. Гіпокальціємія зустрічалася у 36 % пацієнтів з ДРЦЗ, які отримували препарат Сорафеніб (у 10 % 3-го ступеня і вище), та у 11 % пацієнтів плацебо-групи (у 3 % 3-го ступеня і вище). У дослідженні ДРЦЗ проводили щомісячний контроль рівня кальцію в сироватці крові.

Додаткові дані, отримані з багатоцентрових клінічних досліджень

У клінічних дослідженнях препарату Сорафеніб повідомляли про зазначені нижче інші побічні реакції, пов'язані з застосуванням препарату, та відхилення від норми лабораторних показників (дуже часто – 10 % або більше, часто – від 1 до 10 %, нечасто – від 0,1 % до 1 %, поодинокі – менше 0,1 %):

З боку серцево-судинної системи

Часто: застійна серцева недостатність*[†], ішемія та/або інфаркт міокарда.

Нечасто: гіпертонічний криз*.

Поодинокі: подовження інтервалу QT.

Дерматологічні розлади

Дуже часто: еритема.

Часто: екسفоліативний дерматит, акне, припливи, фолікуліт, гіперкератоз.

Нечасто: екзема, мультиформна еритема.

З боку системи травлення

Дуже часто: підвищення рівня ліпази, підвищення рівня амілази.

Часто: запалення слизових оболонок, стоматит (у тому числі сухість у ротовій порожнині та глосалгія), диспепсія, дисфагія, гастроєзофагеальний рефлюкс.

Нечасто: панкреатит, гастрит, перфорації шлунково-кишкового тракту*, холецистит, холангіт. Слід зауважити, що збільшення рівня ліпази виникає дуже часто (41 %, див. дані нижче); діагноз панкреатит має бути встановлено не тільки на підставі відхилень від норми лабораторних показників.

Загальні розлади

Дуже часто: інфекції, кровотечі (в тому числі шлунково-кишкового тракту* та дихальних шляхів* і нечасті випадки мозкових кровотеч*), астенія, біль (у тому числі біль у ротовій порожнині, кістках і ділянці пухлини), підвищення температури тіла, зниження апетиту. *Часто:* грипоподібні захворювання.

Розлади з боку системи крові

Дуже часто: лейкопенія, лімфопенія.

Часто: анемія, нейтропенія, тромбоцитопенія.

Нечасто: відхилення від норми показників МНВ.

З боку печінки та жовчовивідних шляхів

Поодинокі: медикаментозний гепатит (в тому числі печінкова недостатність і летальний наслідок).

Гіперчутливість

Нечасто: реакції підвищеної чутливості (у тому числі шкірні реакції та кропив'янка), анафілактичні реакції.

З боку обміну речовин та харчування

Дуже часто: гіпофосфатемія.

Часто: тимчасове підвищення рівнів трансаміназ, гіпокальціємія, гіпокаліємія, гіпонатріємія, гіпотиреоз.

Нечасто: гіпогідратація, транзиторне підвищення рівня лужної фосфатази, підвищення рівня білірубину (у тому числі розвиток жовтяниці), гіпертиреоз.

З боку опорно-рухового апарату

Дуже часто: артралгія.

Часто: міалгія, спазм м'язів.

З боку нервової системи та психічні розлади

Часто: депресія, розлади смаку.

Нечасті: дзвін у вухах, зворотна лейкоенцефалопатія*.

З боку нирок та сечовивідної системи

Часто: ниркова недостатність, протеїнурія.

Поодинокі: нефротичний синдром.

З боку статеві системи

Часто: еректильна дисфункція.

Нечасто: гінекомастія.

З боку дихальної системи

Часто: ринорея.

Нечасто: патологічні стани, подібні до інтерстиціальних захворювань легень (у тому числі пневмоніт, променевої пневмоніт, гостра дихальна недостатність, інтерстиціальна пневмонія, пульмоніт та пневмонія).

Окрім цього, під час клінічних досліджень препарату Сорафеніб нечасто виникали такі значущі побічні реакції: транзиторна ішемічна атака, аритмія та тромбоемболія. Причинний зв'язок між зазначеними побічними реакціями та прийомом препарату Сорафеніб не встановлено.

*Побічні реакції, що можуть загрожувати життю або призводити до летальних наслідків.

†Відзначено у 1,9 % пацієнтів групи препарату Сорафеніб (N=2276).

Дані постмаркетингового спостереження

Під час постмаркетингового спостереження були виявлені вказані нижче побічні реакції. Оскільки про такі побічні реакції повідомляється на добровільній основі та за даними, зібраними у популяціях невизначеного розміру, не завжди можливо достовірно оцінити їх частоту або встановити причинний зв'язок між їх розвитком та застосуванням препарату.

Дерматологічні розлади: синдром Стівенса–Джонсона та токсичний епідермальний некроліз (ТЕН), кератоакантома/плоскоклітинний рак шкіри, лейкоцитокластичний васкуліт.

Гіперчутливість: ангіоневротичний набряк.

З боку опорно-рухового апарату: рабдоміоліз, остеонекроз кісток щелепи.

З боку дихальної системи: патологічні стани, подібні до інтерстиціальних захворювань легень (що можуть мати летальні наслідки), охриплість.

Метаболічні та аліментарні порушення: дегідратація.

З боку нервової системи: периферична сенсорна нейропатія.

Захворювання печінки та жовчовивідних шляхів: медикаментозний гепатит.

Лабораторні показники: транзиторне підвищення рівня лужної фосфатази, відхилення від норми міжнародного нормалізованого відношення (МНВ), відхилення від норми рівня протромбіну.

Термін придатності.

3 роки.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С у недоступному для дітей місці.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, вказаного на упаковці.

Категорія відпуску.

За рецептом.