Инструкция по применению
Нексавар Таблетки 112 шт

Характеристики



Форма выпуска: Таблетки
Страна: Германия
Производитель: Байер
Порядок отпуска: по рецепту
Действующее вещество: Сорафениб
Количество в упаковке: 12
Дозировка действующего вещества: 200 мг
Срок годности: 36.0

Действующее вещество

Сорафениб

Состав

1 таблетка содержит: Активного вещества: сорафениба тозилат 274 мг, что соответствует содержанию сорафениба 200 мг.Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 16 мг, кроскармеллоза натрия - 36.4 мг, гипромеллоза 5 сР - 10.2 мг, магния стеарат - 2.55 мг, натрия лаурилсульфат - 1.7 мг.Состав оболочки: гипромеллоза 15 сР - 6 мг, макрогол 3350 - 2 мг, титана диоксид - 1.73 мг, железа оксид красный - 0.27 мг.

Форма выпуска

Таблетки

Фармакокинетика

ВсасываниеПосле приема препарата внутрь средняя относительная биодоступность составляет 38-49%. Cmax сорафениба в плазме достигается примерно через 3 ч 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 препарата внутрь в дозах, превышающих 400 мг 2 раза/сут, средние Cmax

и AUC увеличиваются не пропорционально.РаспределениеПрием повторных доз сорафениба в течение 7 дней приводил к 2.5-7-кратному увеличению накопления по сравнению с приемом однократной дозы.Css сорафениба в плазме крови достигаются в течение 7 сут, отношение Cmax к Cmin составляет менее 2.Фармакокинетику сорафениба в равновесном состоянии в дозе 400 мг 2 раза/сут при приеме внутрь изучали у больных раком щитовидной железы, печеночно-клеточным раком и почечно-клеточным раком. Наиболее высокую экспозицию отмечали у больных раком щитовидной железы, хотя вариабельность экспозиции была высокой для всех видов опухолей. Клиническая значимость большей AUC у больных раком щитовидной железы не установлена.Связывание с белками плазмы крови - 99.5%.Метаболизм и выведениеМетаболизм сорафениба осуществляется, главным образом, в печени путем окисления, опосредованного изоферментом CYP3A4, а также путем глюкуронирования, опосредованного UGT1A9.Конъюгаты сорафениба могут расщепляться в ЖКТ благодаря активности бактериальной глюкуронидазы, что позволяет реабсорбироваться неконъюгированному активному веществу. 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 обнаружено в плазме. Основной циркулирующий в плазме метаболит сорафениба - пиридин N-оксид обладает in vitro активностью, сходной с активностью сорафениба, и составляет приблизительно 9-16%.После приема внутрь сорафениба в дозе 100 мг в течение 14 дней выводится 96% от введенной дозы, 77% выводится через кишечник, 19% - с мочой в форме глюкуронидов. Неизмененный сорафениб, в количестве 51% от назначенной дозы, определяется в кале.T1/2 сорафениба составляет приблизительно 25-48 ч. Фармакокинетика в особых клинических случаяхАнализ демографических данных свидетельствует о том, что коррекции дозы препарата в зависимости от возраста или пола не требуется.Данные по фармакокинетике препарата у детей отсутствуют. Фармакокинетику сорафениба изучали после назначения препарата в однократной дозе 400 мг у больных с нормальной функцией почек и у больных с почечной недостаточностью легкой (КК 50-80 мл/мин), средней (КК от 30 до < 50 мл/мин) и тяжелой (КК < 30 мл/мин) степени, не нуждающихся в диализе. Влияние нарушения функции почек на фармакокинетику сорафениба не обнаружено. Для пациентов с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени, не нуждающихся в гемодиализе, необходимость в снижении дозы отсутствует.Сорафениб выводится, главным образом, печенью. У больных печеночно-клеточным раком с легкой (класс А по шкале Чайлд-Пью) или среднетяжелой (класс В по шкале Чайлд-Пью) степенью почечной недостаточности, фармакокинетические параметры сорафениба были таким же, как у больных с нормальной функцией печени.

Фармакокинетика сорафениба у пациентов без печеночно-клеточного рака с легкой (класс А по классификации Чайлд-Пью) или среднетяжелой (класс В по классификации Чайлд-Пью) степенью печеночной недостаточности была сходной с фармакокинетикой сорафениба у здоровых людей. У больных с тяжелой степенью печеночной недостаточности (класс С по шкале Чайлд-Пью) фармакокинетика сорафениба не изучена.

Показания

— метастатический почечно-клеточный рак;— печеночно-клеточный рак;— местно-распространенный или метастатический дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду.

Способ применения и дозы

Рекомендуемая суточная доза препарата Нексавар составляет 800 мг (4 таб. по 200 мг). Суточную дозу назначают в 2 приема (2 таб. 2 раза/сут), либо в промежутках между приемами пищи, либо вместе с пищей, содержащей низкое или умеренное количество жира. Таблетки проглатывают, запивая 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 препарата Нексавар.Снижение дозы у больных метастатическим почечно-клеточным раком и печеночно-клеточным ракомПри необходимости доза препарата Нексавар может быть снижена до 400 мг 1 раз/сут или до 400 мг через день.Снижение дозы у больных дифференцированным раком щитовидной железыПри необходимости снижения дозы препарата Нексавар до 600 мг /сут препарат назначают 2 раза/сут (2 таб. и 1 таб. с интервалом 12 ч).При необходимости доза препарата Нексавар может быть дополнительно снижена до 400 мг/сут (1 таб. 2 раза/сут) или до 200 мг 1 раз/сут. После уменьшения выраженности нежелательных реакций, за исключением гематологических, доза препарата Нексавар может быть увеличена.Отдельные группы пациентовБезопасность и эффективность применения препарата Нексавар у детей не установлена.Коррекции дозы в зависимости от возраста (старше 65 лет), пола или массы тела не требуется.У пациентов с нарушением функции печени классов А и В по шкале Чайлд-Пью коррекции дозы препарата не требуется. Лечение препаратом Нексавар пациентов с нарушением функции печени класса С по шкале Чайлд-Пью не изучено.Пациентам с почечной недостаточностью легкой, средней и тяжелой степени (без гемодиализа) не требуется снижения дозы препарата Нексавар. Применение препарата Нексавар у пациентов, находящихся на гемодиализе, не изучено.У пациентов с риском возникновения нарушения функции почек необходимо мониторировать водно-электролитный баланс.

Противопоказания

— беременность;— период лактации (грудного вскармливания);— детский возраст (эффективность и безопасность применения не установлены);— повышенная чувствительность к сорафенибу или к любому другому компоненту препарата.С осторожностью следует назначать препарат при кожных заболеваниях, при артериальной гипертензии, при повышенной кровоточивости или кровотечениях в анамнезе, при нестабильной стенокардии, перенесенном инфаркте миокарда, одновременно с иринотеканом и доцетакселом.

Применение при беременности и кормлении грудью

Исследования по применению сорафениба у беременных женщин не проводились. Следует избегать наступления беременности в период лечения сорафенибом. Во время и как минимум в течение 2 недель после терапии сорафенибом необходимо использовать надежные методы контрацепции.Женщины репродуктивного возраста должны быть проинформированы о потенциальной опасности сорафениба для плода, которая включает тератогенность, проблемы с выживанием плода и эмбриотоксичность.Неизвестно, выделяется ли сорафениб с грудным 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.В экспериментальных 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 плацентарный барьер. Предполагается, что сорафениб подавляет ангиогенез у плода. У животных отмечается выделение с молоком сорафениба и/или его метаболитов.

Побочные действия

Для нежелательных эффектов, выявленных в процессе постмаркетинговых наблюдений и для которых не удается надежно оценить частоту или установить причинную связь с приемом препарата, указано частота неизвестна.В каждой частотной группе нежелательные явления представлены в порядке уменьшения их значимости.Со стороны системы кроветворения: очень часто - лимфопения; часто - лейкопения, нейтропения, анемия, тромбоцитопения.Со стороны сердечно-сосудистой системы: очень часто - кровотечения (включая кровотечения из ЖКТ*, дыхательных путей* и кровоизлияние в головной мозг*), повышение АД; часто - хроническая сердечная недостаточность*, ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда*, приливы; нечасто - гипертонический криз*; редко - удлинение интервала QT*.Со стороны дыхательной системы: часто - ринорея, дисфония; нечасто - ринорея, явления, сходные с интерстициальными заболеваниями легких* (включая пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром, интерстициальная пневмония, пульмонит, воспаление легких).Со стороны кожи и кожных придатков: очень часто - сухость кожи, кожная сыпь, алопеция, ладонно-подошвенная эритродизестезия, эритема, кожный зуд; часто - кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, эксфолиативный дерматит, акне, шелушение кожи, гиперкератоз, фолликулит; нечасто - экзема, многоформная эритема; частота неизвестна - возвратный лучевой дерматит, синдром Стивенса-Джонсона, лейкоцитокластический васкулит, токсический

эпидермальный некролиз*.Со стороны пищеварительной системы: очень часто - диарея, тошнота, рвота, запор, анорексия; часто - стоматит, сухость слизистой ротовой полости, глоссодиния, диспепсия, дисфагия, гастроэзофагеальный рефлюкс; нечасто - гастрит, панкреатит, прободение ЖКТ*, повышение концентрации билирубина (включая желтуху), холецистит, холангит; редко - лекарственный гепатит*.Со стороны нервной системы: часто - периферическая сенсорная невропатия, дисгевзия; нечасто - синдром задней обратимой энцефалопатии*.Психические нарушения: часто - депрессия.Со стороны органа слуха: часто - звон в ушах.Со стороны костно-мышечной системы: очень часто - артралгия; часто - миалгия, мышечные спазмы; частота неизвестна - рабдомиолиз, некроз челюсти.Со стороны мочевыделительной системы: часто - почечная недостаточность, протеинурия; редко - нефротический синдром.Со стороны репродуктивной функции: часто - эректильная дисфункция; нечасто - гинекомастия.Со стороны эндокринной системы: часто - гипотиреоз; нечасто - гипертиреоз.Со стороны иммунной системы: нечасто - анафилактические реакции, реакции повышенной чувствительности (включая кожные реакции и крапивницу); частота неизвестна - ангионевротический отек.Лабораторные показатели: очень часто - гипофосфатемия, увеличение активности липазы и амилазы; часто - транзиторное повышение активности трансаминаз (АЛТ, АСТ), гипокальциемия, гипокалиемия, гипонатриемия; нечасто - дегидратация, гипонатриемия, транзиторное повышение активности ЩФ, отклонение от нормального уровня значений МНО и протромбина. Прочие: очень часто - повышенная утомляемость, болевой синдром различной локализации (в т.ч. боль в ротовой полости, боль в животе, боль в области опухоли, головная боль), снижение массы тела, инфекции, повышение температуры тела; часто - астения, гриппоподобный синдром, воспаление слизистых оболочек.В клинических исследованиях у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы заметно чаще наблюдались ладонно-подошвенная эритродизестезия, диарея, алопеция, снижение массы тела, повышение температуры тела, гипокальциемия, кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи, чем у пациентов с почечно-клеточным раком и печеночно-клеточным раком.

Передозировка

В случае передозировки возможно усиление нежелательных явлений, особенно диареи и кожных реакций.Лечение: проводят симптоматическую терапию. Антидот к сорафенибу не известен.

Взаимодействие с другими препаратами

Индукторы CYP3A4: препараты, индуцирующие активность CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, дексаметазон и препараты,

содержащие экстракт травы зверобоя), могут увеличивать метаболизм сорафениба и, таким образом, снижать его концентрацию в организме. Продолжительный одновременный прием сорафениба совместно с рифампицином приводил к уменьшению AUC сорафениба в среднем на 37%.Ингибиторы CYP3A4: клиническое фармакокинетическое взаимодействие сорафениба с ингибиторами цитохрома CYP3A4 маловероятно.Субстраты CYP3A4: одновременный прием сорафениба и варфарина не привел к изменению средних значений протромбинового времени и МНО по сравнению с плацебо. Однако рекомендуется регулярное определение МНО всем больным, получающим сочетанную терапию варфарином и сорафенибом. Субстраты специфических изоферментов из группы цитохрома Р450: одновременное назначение мидазолама, декстрометорфана и омепразола, являющихся субстратами изоферментов CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19 соответственно, и 4-х недельного курса сорафениба не приводило к изменению уровня экспозиции перечисленных препаратов. Эти наблюдения свидетельствую о том, что сорафениб не ингибирует и не индуцирует изоферменты из группы цитохрома Р450. В результате одновременного применения сорафениба и паклитаксела имело место увеличение, а не снижение экспозиции 6-ОН-паклитаксела, активного метаболита паклитаксела, который образуется с помощью CYP2C8. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб in vivo может не являться ингибитором CYP2C8.Одновременное применение сорафениба и циклофосфамида приводило к незначительному снижению экспозиции циклофосфамида, однако при этом не наблюдалось снижения системной экспозиции 4-ОН-циклофосфамида, являющегося активным метаболитом циклофосфамида, который образуется в основном с помощью CYP2B6. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб in vivo может не являться ингибитором CYP2B6.Комбинация с другими противоопухолевыми препаратами: сорафениб не оказывает клинически значимого влияния на фармакокинетику гемцитабина, цисплатина, оксалиплатина и циклофосфамида.Паклитаксел/карбоплатин: одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м2) и карбоплатина (AUC=6) совместно с сорафенибом (≤ 400 мг 2 раза/сут), с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба до и после назначения паклитаксела и карбоплатина, не оказывало никакого существенного влияния на фармакокинетику паклитаксела.Одновременное применение паклитаксела (по 225 мг/м2 1 раз в 3 недели) и карбоплатина (AUC=6) с сорафенибом (по 400 мг 2 раза/сут без перерыва в применении сорафениба) приводило к увеличению экспозиции сорафениба на 35%, паклитаксела - на 29% и 6-ОН производного паклитаксела - на 50%. Фармакокинетика карбоплатина оставалась неизменной.Эти данные показывают, что нет необходимости корректировать дозировку при применении паклитаксела и карбоплатина вместе с сорафенибом с 3-дневными интервалами в приеме сорафениба. Остается неизвестным клиническое значение небольшого увеличения экспозиции сорафениба и паклитаксела при

одновременном применении с сорафенибом без перерыва в его применении. Капецитабин: одновременное применение капецитабина (по 750-1050 мг/м2 с 1 по 14 дни через каждый 21 день) и сорафениба (по 200 или 400 мг 2 раза/сут без перерывов в приеме) не приводило к существенным изменениям в экспозиции сорафениба. Однако экспозиция капецитабина увеличивалось на 15-50%, а экспозиция 5-фторурацила (метаболит капецитабина) возрастала на 0-52%. Остается неизвестным клиническое значение этого небольшого или умеренного увеличения в экспозиции капецитабина и 5-фторурацила при одновременном приеме сорафениба. Доксорубицин/иринотекан: одновременное назначение сорафениба и доксорубицина приводит к увеличению AUC доксорубицина на 21%. При одновременном назначении сорафениба и иринотекана, активный метаболит которого SN-38 в дальнейшем метаболизируется с участием UGT1A1, отмечалось увеличение AUCSN-38 на 67-120% и увеличение AUC иринотекана на 26-42%. Остается неизвестным клиническое значение данных наблюдений.Доцетаксел: одновременное применение доцетаксела (по 75 или 100 мг/м2 однократно через каждый 21 день) и препарата Нексавар (200 мг или 400 мг 2 раза/сут со 2-го по 19-й день в течение 21-дневного цикла) с 3-х дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением AUC и Cmax 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 препаратом Нексавар следует проводить под наблюдением специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.Во время терапии препаратом Нексавар необходимо периодически контролировать показатели периферической крови (включая лейкоцитарную формулу и тромбоциты).Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме препаратом Нексавар были кожные реакции в области конечностей (ладонно-подошвенная эритродизестезия) и сыпь. В большинстве случаев они были 1-й и 2-й степени тяжести и проявлялись, главным образом, в течение первых 6 недель лечения препаратом Нексавар. Для лечения кожных токсических реакций можно применять местные препараты с

симптоматическим действием. При необходимости временно прекращают лечение и /или изменяют дозы препарата Нексавар или, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию препаратом Нексавар отменяют.У пациентов, получавших лечение препаратом Нексавар, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения препаратом Нексавар следует регулярно контролировать АД 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 препаратом Нексавар.Нексавар может привести к увеличению риска кровотечений. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровотечения, требующего медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения препаратом Нексавар. Учитывая потенциальный риск кровотечения, у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы перед назначением препарата Нексавар следует провести местное лечение опухолевых инфильтратов трахеи, бронхов и пищевода.При совместном назначении варфарина и препарата Нексавар у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышение МНО. При совместном назначении варфарина и препарата Нексавар необходимо регулярное определение протромбинового времени, МНО, клинических признаков кровоточивости.В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии препаратом Нексавар с позиций предосторожности. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема препарата Нексавар после хирургических вмешательств, очень немногочисленны. Поэтому решение о возобновлении терапии препаратом Нексавар после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны.При возникновении ишемии и/или инфаркта миокарда следует временно или постоянно прекратить терапию препаратом Нексавар.Установлено, что применение препарата Нексавар приводит к удлинению интервала QT/QTc, что может повысить риск развития желудочковых аритмий. Следует применять препарат Нексавар с осторожностью у следующих пациентов с текущим удлинением интервала QTc или с риском развития такого состояния: с врожденным синдромом удлиненного интервала QT; получающих терапию антрациклинами в высокой общей дозе; принимающих определенные антиаритмические средства или другие лекарственные препараты, ведущие к удлинению интервала QT; а также у пациентов с электролитными нарушениями, включая гипокалиемию, гипокальциемию или гипомагниемию. При применении препарата Нексавар у таких пациентов следует проводить

периодический контроль ЭКГ и измерять концентрацию электролитов (магний, калий, кальций).Прободение ЖКТ встречается нечасто и описано менее чем у 1% больных, получавших Нексавар. В некоторых случаях эти события не были связаны с опухолями в брюшной полости. В случае прободения ЖКТ лечение препаратом Нексавар следует отменить.Нет никаких данных о лечении препаратом Нексавар пациентов с тяжелым нарушением функции печени (класс С по классификации Чайлд-Пью). Поскольку сорафениб выводится главным образом печенью, у пациентов с тяжелым нарушением функции печени возможно усиление действия препарата.При применении препарата Нексавар у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы рекомендуется контролировать концентрацию кальция в крови. В клинических исследованиях у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, особенно имеющих гипопаратиреоз в анамнезе, отмечались более частые и тяжелые проявления гипокальциемии, чем у пациентов с почечно-клеточным и печеночно-клеточным раком.У части больных дифференцированным раком щитовидной железы, получавших лечение препаратом Нексавар в клинических исследованиях, концентрация ТТГ превысила 0.5 мЕд/л. При применении препарата Нексавар у таких пациентов следует контролировать концентрацию ТТГ.С осторожностью назначают Нексавар вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием UGT1A1 (например, иринотекан).В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при сравнении безопасности и эффективности применения в качестве первой линии двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины (карбоплатин /паклитаксел и отдельно гемцитабин/цисплатин) в комбинации с сорафенибом или без него у пациентов споздней стадией немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) не удалось получить данные по улучшению общей выживаемости.Данные по безопасности в целом соответствовали ранее описанным результатам. Однако в обоих исследованиях в группе пациентов с плоскоклеточным раком легкого, получавших двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины в комбинации с сорафенибом, была отмечена более высокая смертность по сравнению с группой пациентов, получавших только двухкомпонентную химиотерапию на основе препаратов платины (паклитаксел/карбоплатин: отношение рисков 1.81, 95%, доверительный интервал 1.19-2.74; гемцитабин/цисплатин: отношение рисков 1.22, 95%, доверительный интервал 0.82-1.80). Определяющей причины этого явления выявлено не было.

Условия хранения

Беречь от детей