

NEXAVAR® (ნექსავარი) 200 mg აპკით შემოგარსული ტაბლეტი

(ბაიერი-გერმანია)

მოკლე ინფორმაცია პროდუქტის შესახებ

1. სამკურნალო საშუალების დასახელება

NEXAVAR® (ნექსავარი) 200 (მგ)mg აპკით შემოგარსული ტაბლეტი

2. ხარისხობრივი და რაოდენობრივი შემადგენლობა

აქტიური ნივთიერება:
სორაფენიბი - 200 მგ (274 მგ სორაფენიბის ტოზილატის სახით)

***დამხმარე ნივთიერებები*:**
ნატრიუმის კროსკარმელოზა 36,4 მგ
ნატრიუმის ლაურილსულფატი 1,7 მგ

დამხმარე ნივთიერებებისთვის იხილეთ 6.1.

3. ფარმაკოლოგიური ფორმა

აპკით შემოგარსული ტაბლეტი.

მრგვალი, ორმხრივამოზნექილი წითელი ტაბლეტები 10 მმ დიამეტრით, 350 მგ წონით, ბაიერის ლოგოთი ერთ მხარეს და ციფრით "200" მეორე მხარეს.

4. კლინიკური მახასიათებლები

4.1. თერაპიული ჩვენებები

ნექსავარი;

- ნაჩვენებია მეტასტაზური თირკმელუჯრედოვანი კარცინომის (mRCC) სამკურნალოდ, როდესაც ინტერფერონ ალფა და/ან ინტერლეიკინ-2 არ რეაგირებენ ან ასეთი მკურნალობა შეუსაბამოა გვერდითი ეფექტების გამო.

- ნაჩვენებია ადგილობრივად განვითარებული და მეტასტაზური ჰეპატოცელულარული კიბოს შემთხვევების სამკურნალოდ, როდესაც ადგილობრივი მკურნალობის მეთოდები არ არის

შესაფერისი და ღვიძლის ფუნქციური რეზერვი არის Child Pugh A სტადიაზე, რაც მოხსენიებულია კლინიკური და ლაბორატორიული დასკვნებით მოსამზადებელ ანგარიშში.

- ნაჩვენებია გამოყენებისათვის დაავადების პროგრესირებამდე მათთვის, ვისაც ადრე არ მიუღია მიზნობრივი თერაპიები, როგორიცაა VEGF-TKI და ვისთვისაც არ არის შესაფერისი აქტუალური მკურნალობის მეთოდები, მაგ. ქირურგია და რადიოთერაპია, ან ნაჩვენებია როგორც მონოთერაპია ადგილობრივ მორეციდივე ან მეტასტაზებით დიფერენცირებულ ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს დროს, რომელიც რეზისტენტულია რადიოაქტიური იოდით თერაპიის მიმართ, ან პროგრესირებს ამ მკურნალობის შემდეგ RECIST კრიტერიუმების მიხედვით ბოლო 14 თვის განმავლობაში. არ შეიძლება გამოყენებულ იქნას როგორც კომბინირებული თერაპია ან მონოთერაპია პროგრესირების შემდეგ.

4.2. დოზირება და მიღების წესი მოზრდილებში:

დოზირება:

NEXAVAR-ის რეკომენდირებული დოზა არის 800 მგ დღეში.

მიღების სიხშირე და ხანგრძლივობა:
NEXAVAR-ის რეკომენდირებული ჯამური დღიური დოზა არის 400 მგ (2 x 2 ტაბლეტი) ტაბლეტების სახით ორჯერ დღეში.

მკურნალობა უნდა გაგრძელდეს მანამდე, სანამ პაციენტი ვეღარ მიიღებს მკურნალობის შემდგომ კლინიკურ სარგებელს ან სანამ არ გამოვლინდება მიუღებელი გვერდითი მოვლენები.

გამოყენების მეთოდი
უნდა იქნას გამოყენებული კიბოს საწინააღმდეგო თერაპიაში გამოცდილი ექიმის მეთვალყურეობის ქვეშ.

NEXAVAR-ი განკუთვნილია პერორალური მიღებისთვის და უნდა გადაიყლაპოს ჭიქა წყალთან ერთად. ტაბლეტების მიღება შესაძლებელია ცარიელ კუჭზე ან დაბალ და ზომიერ ცხიმიან საკვებთან ერთად. თუ ტაბლეტები მიიღება ცხიმიან საკვებთან ერთად, მათი მიღება უნდა მოხდეს ჭამამდე მინიმუმ 1 საათით ადრე ან ჭამიდან 2 საათის შემდეგ.

<u>დოზის ტიტრაცია, კორექცია, სპეციალური რეკომენდაციები მონიტორინგისთვის:</u>
დოზის შემცირება ჰეპატოცელულური კარცინომის (HCC) და თირკმელების მოწინავე უჯრედული კარცინომის (RCC) დროს

პრეპარატის საეჭვო გვერდითი რეაქციების მკურნალობისას, შესაძლოა საჭირო გახდეს სორაფენიბის თერაპიის დროებითი შეწყვეტა და/ან დოზის შემცირება.

როდესაც საჭიროა დოზის შემცირება HCC -ისა და მოწინავე RCC -ის მკურნალობისას, სორაფენიბის დოზა უნდა შემცირდეს 400 მგ-მდე (1 x 2 ტაბლეტი) დღეში ერთხელ (იხ. ნაწილი 4.4 სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას).

კანის ტოქსიკურობის შემთხვევაში რეკომენდებული დოზის ცვლილებები შეჯამებულია ცხრილში 1.

ცხრილი 1: რეკომენდებული დოზის ცვლილებები კანის ტოქსიკურობის შემთხვევაში HCC-ს და RCC-ს დროს

ხარისხი	გამოვლინება	NEXAVAR-ის დოზის მოდიფიკაცია

ხარისხი 1: დაბუჟება, დისესთეზია, პარესთეზია, ჩხვლეტა, უმტკივნეულო დისკომფორტი ხელებსა და ტერფებში, რომელიც გავლენას არ ახდენს პაციენტის ნორმალურ საქმიანობაზე	ნებისმიერ დროს	დაუყოვნებლივ მიიღება დამხმარე ზომები და გრძელდება NEXAVAR თერაპია.
ხარისხი 2: მტკივნეული ერითემა და შეშუპება და/ან დისკომფორტი ხელებსა და ფეხებში, რომელიც ხელს უშლის პაციენტის ნორმალურ საქმიანობას	პირველი შემთხვევა	დაუყოვნებლივ მიიღება დამხმარე ზომები და NEXAVAR-ის დოზა მცირდება 400 მგ-მდე დღეში 28 დღის განმავლობაში. თუ დოზის შემცირების შემდეგ ტოქსიკურობა 0-1 ხარისხამდე აღწევს, სორაფენიბის დოზა იზრდება სრულ დოზამდე 28 დღის შემდეგ. თუ დოზის შემცირების მიუხედავად ტოქსიკურობა 0-1 ხარისხამდე არ მიდის, შეწყვიტეთ ნექსავარის მკურნალობა მინიმუმ 7 დღით, სანამ ტოქსიკურობა დაუბრუნდება 0-1 ხარისხს. შესვენების შემდეგ მკურნალობის განახლებისას NEXAVAR-ი ინიშნება შემცირებული დოზით 400 მგ ერთხელ დღეში 28 დღის განმავლობაში. თუ დოზის შემცირებით ტოქსიკურობის 0-1 ხარისხზე შენარჩუნება შესაძლებელია, 28 დღის შემდეგ NEXAVAR-ის დოზა იზრდება სრულ დოზამდე.
	თუ 7 დღის განმავლობაში გაუმჯობესება არ არის, ან მე-2 ან მე-3 შემთხვევა	შეაჩერეთ მკურნალობა Nexavar-ით მანამ, სანამ ტოქსიკურობა 0-1 ხარისხამდე არ შემცირდება. მკურნალობის განახლებისას ნექსავარის დოზა შეამცირეთ ერთი დოზით (400 მგ დღეში ან 400 მგ ყოველ მეორე დღეს).
	მეოთხე შემთხვევა	შეწყვიტეთ NEXAVAR თერაპია.
ხარისხი 3: სველი დესკვამაცია, წყლულები, ბუშტუკები, ძლიერი ტკივილი ან ძლიერი დისკომფორტი ხელებსა და ფეხებში, რომელიც ხელს უშლის პაციენტს მუშაობასა და ყოველდღიური აქტივობების შესრულებაში.	პირველი შემთხვევა	დაუყოვნებლივ მიიღება დამხმარე ზომები და ნექსავარით მკურნალობა წყდება მინიმუმ 7 დღით, სანამ ტოქსიკურობა არ შემცირდება 0-1 ხარისხამდე. შესვენების შემდეგ მკურნალობის განახლებისას NEXAVAR ინიშნება შემცირებული დოზით 400 მგ ერთხელ დღეში 28 დღის განმავლობაში. თუ ტოქსიკურობის შენარჩუნება შესაძლებელია 0-1 ხარისხზე დოზის შემცირებით, NEXAVAR შეიძლება გაიზარდოს სრულ დოზამდე 28 დღის შემდეგ.
	მეორე შემთხვევა	მკურნალობა ტარდება ისევე, როგორც პირველი გამოვლინების დროს, მაგრამ ნექსავარის თერაპიის განახლების შემდეგ, უწყვეტად მიიღება 400 მგ-ის შემცირებული სადღეღამისო დოზა
	მესამე შემთხვევა	შეწყვიტეთ NEXAVAR-ით თერაპია.

ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კარცინომის (DTC) შემთხვევაში დოზების შემცირება

ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კარცინომის (DTC) შემთხვევაში, პრეპარატის საეჭვო გვერდითი რეაქციების მკურნალობა დოზის შემცირებით შეიძლება მოითხოვდეს სორაფენიბის თერაპიის დროებით შეწყვეტას ან/და დოზის შემცირებას.

თუ საჭიროა დოზის შემცირება DTC -ის მკურნალობისას, სორაფენიბის დოზა უნდა შემცირდეს 600 მგ-მდე დღეში დაყოფილი დოზებით (ორი 200 მგ ერთი ტაბლეტი ერთ დროს და 200 მგ 1 ტაბლეტი სხვა დროს, ანუ 3 ტაბლეტი დღეში 12 საათის ინტერვალით).

თუ საჭიროა დოზის დამატებითი შემცირება, სორაფენიბის დოზა შეიძლება შემცირდეს ჯერ 200 მგ-იან ტაბლეტამდე დღეში ორჯერ, რასაც მოჰყვება 200 მგ ტაბლეტი დღეში ერთხელ. არაჰემატოლოგიური გვერდითი რეაქციების აღმოფხვრის შემდეგ, სორაფენიბის დოზა შეიძლება გაიზარდოს.

ცხრილი 2: დოზის შემცირების რეკომენდებული დონეები ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მქონე პაციენტებში

დოზის დონე	**NEXAVAR-ის დოზა**	
0	800 მგ დღიური დოზა	(400 მგ ორჯერ დღეში, 2 ტაბლეტი დღეში ორჯერ)
-1	600 მგ დღიური დოზა	(400 მგ და 200 მგ, 12 საათის ინტერვალით, 2 ტაბლეტი და 1 ტაბლეტი 12 საათის ინტერვალით - დოზების თანმიმდევრობას მნიშვნელობა არ აქვს)
-2	400 მგ დღიური დოზა	(200 მგ ორჯერ დღეში, 1 ტაბლეტი დღეში ორჯერ)
-3	200 მგ დღიური დოზა	(200 მგ დღეში ერთხელ, 1 ტაბლეტი დღეში ერთხელ)

ცხრილი 3: რეკომენდებული დოზირების ცვლილებები კანის ტოქსიკურობის შემთხვევაში პაციენტებში ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოთი

ხარისხი	**გამოჩენა**	**NEXAVAR-ის დოზის მოდიფიკაცია***
ხარისხი 1	ნებისმიერ დროს	დაუყოვნებლივ მიიღება დამხმარე ზომები და გრძელდება NEXAVAR-ით თერაპია.
ხარისხი 2	პირველი შემთხვევა	დამხმარე ზომები მიიღება დაუყოვნებლივ და NEXAVAR-ის დოზა მცირდება 600 მგ-მდე დღეში (400 მგ და 200 მგ 12 საათის ინტერვალით). თუ არ იქნება გაუმჯობესება 7 დღის განმავლობაში, გადასახედია ცხრილის დანარჩენი ნაწილი.
	თუ არ განიკურნა 7 დღის განმავლობაში, ან მეორედ თუ გამოვლინდა	გააჩერეთ NEXAVAR-ით მკურნალობა სანამ ხარისხი არ დაბრუნდება 0-1-მდე NEXAVAR-ის განმეორებით მიღებისას, დოზა მცირდება ერთი დონით.
	მესამე შემთხვევა	გააჩერეთ NEXAVAR-ი 0-1 ხარისხამდე რეგრესამდე (სანამ ხარისხი არ დაბრუნდება 0-1-მდე) NEXAVAR-ის განმეორებით მიღებისას დოზა მცირდება ორი დონით.
	მეოთხე შემთხვევა	NEXAVAR-ით მკურნალობა მთლიანად შეწყვეტილი უნდა იყოს.
ხარისხი 3	პირველი შემთხვევა	გააჩერეთ NEXAVAR-ი 0-1 ხარისხამდე რეგრესამდე (სანამ ხარისხი არ დაბრუნდება 0-1-მდე) NEXAVAR-ის განმეორებით მიღებისას დოზა მცირდება დოზის ერთი დონით.
	მეორე შემთხვევა	გააჩერეთ NEXAVAR-ი 0-1 ხარისხამდე რეგრესამდე (სანამ ხარისხი არ დაბრუნდება 0-1-მდე) NEXAVAR-ის განმეორებით მიღებისას დოზა მცირდება დოზის ორი დონით.
	მესამე შემთხვევა	NEXAVAR-ით მკურნალობა მთლიანად შეწყვეტილი უნდა იყოს

* პაციენტებისთვის, რომლებსაც ესაჭიროებათ დოზის შემცირება კანის მე-2 ან მე-3 ხარისხის

ტოქსიკურობის გამო, ნექსავარის დოზის ისევ გაზრდა შესაძლებელი იქნება, თუ კანის ტოქსიკურობა შემცირდება 0-1 ხარისხამდე ნექსავარის შემცირებული დოზით მკურნალობის დაწყებიდან სულ მცირე 28 დღის შემდეგ.

დამატებითი ინფორმაცია სპეციალური პოპულაციების შესახებ

თირკმლის/ღვიძლის უკმარისობა:
დოზის კორექცია საჭირო არ არის პაციენტებში თირკმლის მსუბუქი, საშუალო ან მძიმე უკმარისობით, რომლებიც არ საჭიროებენ დიალიზს. სორაფენიბი არ არის შესწავლილი დიალიზზე მყოფ პაციენტებში. (იხ. ნაწილი 5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები - დამატებითი ინფორმაცია სპეციალური პოპულაციების შესახებ - თირკმლის უკმარისობა).

თირკმლის დისფუნქციის რისკის მქონე პაციენტებისთვის რეკომენდებულია სითხის ბალანსის და ელექტროლიტების მუდმივი მონიტორინგი.

არ არის საჭირო დოზის კორექცია პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ *Child-Pugh A* ან *B* დონის ღვიძლის უკმარისობა. სორაფენიბი არ არის შესწავლილი პაციენტებზე *Child-Pugh C* დონის ღვიძლის უკმარისობით. (იხ. ნაწილი 5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები - დამატებითი ინფორმაცია სპეციალური პოპულაციების შესახებ - ღვიძლის უკმარისობა).

<u>პედიატრიული პოპულაცია:</u>
სორაფენიბის უსაფრთხოება და ეფექტურობა ბავშვებში და 18 წლამდე მოზარდებში დადგენილი არ არის.

<u>გერიატრიული პოპულაცია</u>:
ხანდაზმულ პაციენტებში (65 წელზე მეტი) დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

სხვა:
დოზის კორექცია არ არის საჭირო პაციენტის სქესის ან სხეულის წონის მიხედვით.

4.3. უკუჩვენებები

ნექსავარი უკუნაჩვენებია პაციენტებისთვის, რომლებსაც აქვთ მძიმე ჰიპერმგრძნობელობა სორაფენიბის, ან და ნექსავარის რომელიმე სხვა ინგრედიენტის მიმართ.

4.4. სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას

ანევრიზმები და არტერიული დისექცია

VEGF გზის ინჰიბიტორების გამოყენებამ ჰიპერტენზიის მქონე (და მის გარეშე) პაციენტებში შეიძლება ხელი შეუწყოს ანევრიზმების ან არტერიული დისექციის წარმოქმნას. NEXAVAR-ით მკურნალობის დაწყებამდე, ეს რისკი გულდასმით უნდა იქნას განხილული პაციენტებში ისეთი რისკ-ფაქტორებით, როგორიცაა ჰიპერტენზია ან ანევრიზმა.

დერმატოლოგიური ტოქსიკურობები:
ხელ-ფეხის კანის რეაქცია (პალმარ-პლანტარული ერითროდისთეზია) და გამონაყარი არის ყველაზე ხშირი გვერდითი რეაქციები, რომლებიც დაკავშირებულია სორაფენიბთან. გამონაყარი და კანის რეაქციები ხელისგულებსა და ტერფებზე ხშირად არის CTC 1 და 2 ხარისხის კიბოს ნაციონალური ინსტიტუტის საერთო ტოქსიკურობის კრიტერიუმები) **(National Cancer Institute Common Toxicity Criteria)** და ჩვეულებრივ ვლინდება სორაფენიბით თერაპიის პირველი ექვსი კვირის განმავლობაში.

დერმატოლოგიური ტოქსიკურობის მკურნალობისას შეიძლება გამოყენებულ იქნას ისეთი მეთოდები, როგორიცაა ადგილობრივი მკურნალობა სიმპტომების შესამსუბუქებლად, თერაპიის დროებითი შეწყვეტა, სორაფენიბის დოზის შეცვლა, ან სორაფენიბის მკურნალობის სრული

შეწყვეტა მძიმე ან მდგრად შემთხვევებში. (იხ. ნაწილი 4.8 არასასურველი ეფექტები).

ჰიპერტენზიის რისკი:
პაციენტებში, რომლებიც იღებდნენ სორაფენიბით თერაპიას დაფიქსირდა ჰიპერტენზიის გაზრდილი სიხშირე. ამიტომ, NEXAVAR-ის მიღების პირველი 6 კვირის განმავლობაში არტერიული წნევის მონიტორინგი უნდა ჩატარდეს ყოველკვირეულად. ამ პერიოდის შემდეგ ისევ საჭიროა არტერიული წნევის მონიტორინგი და საჭიროების შემთხვევაში, უნდა ჩატარდეს ჰიპერტენზიის მკურნალობა სტანდარტული სამედიცინო პრაქტიკის შესაბამისად. HCC-ს კვლევაში, ჰიპერტენზია დაფიქსირდა პაციენტების დაახლოებით 9.4%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით, და პლაცებოს χგუფში მყოფი პაციენტების 4.3%-ში. RCC-ს 1 კვლევაში ჰიპერტენზია დაფიქსირდა პაციენტების დაახლოებით 16.9%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით და 1.8%-ში რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებო χგუფში. DTC კვლევაში, ჰიპერტენზია დაფიქსირდა პაციენტთა დაახლოებით 40.6%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით და 12.4% პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი.

ჰიპერტენზია ხშირად მსუბუქი და ზომიერია, ვლინდება მკურნალობის დასაწყისში და განკურნებადია სტანდარტული ანტიჰიპერტენზიული სქემებით. არტერიული წნევა რეგულარულად უნდა კონტროლდებოდეს და საჭიროებისამებრ მკურნალობა უნდა ჩატარდეს სტანდარტული სამედიცინო პრაქტიკის შესაბამისად. მძიმე ან მუდმივი ჰიპერტენზიის ან ჰიპერტენზიული კრიზის შემთხვევაში, შესაბამისი და ადეკვატური ანტიჰიპერტენზიული თერაპიის მიუხედავად, გათვალისწინებული უნდა იყოს სორაფენიბის სრული შეწყვეტა.(იხ. ნაწილი 4.8 არასასურველი ეფექტები).

297 პაციენტიდან 1-ს, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით HCC კვლევაში, 451 პაციენტიდან 1-ს, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით RCC კვლევაში და 207 პაციენტიდან 1-ს, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით DTC კვლევაში, ჰიპერტენზიის გამო შეუწყდა მუდმივი თერაპია.

ჰემორაგიის რისკი:
სორაფენიბის მიღების შემდეგ შეიძლება განვითარდეს სისხლდენის გაზრდილი რისკი. თუმცა, მძიმე სისხლდენის შემთხვევები იშვიათია. HCC კვლევაში, ჭარბი სისხლდენა, (მიზეზების მიუხედავად), მნიშვნელოვნად არ დაფიქსირებულა; საყლაპავის ვარიკოზული სისხლდენის სიხშირე დაფიქსირდა პაციენტების 2.4%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით და 4%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. ფატალური სისხლდენა (ნებისმიერი ორგანოს) დაფიქსირდა პაციენტების 2.4% -ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით და 4%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი.

RCC 1 კვლევაში, გამომწვევი მიზეზების მიუხედავად, სისხლდენის მოვლენები დაფიქსირდა ნექსავარის χგუფში მყოფი პაციენტების 15.3%-ში და პლაცებოს χგუფში მყოფი პაციენტების 8.2%-ში. CTCAE-ს მიხედვით (Common Terminology Criteria for Adverse Events) მე-3 და მე-4 ხარისხის სისხლდენა დაფიქსირდა პაციენტების 2% და 0%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით, და 1.3% და 0.2%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. RCC კვლევაში, მკურნალობის თითოეულ χგუფში დაფიქსირდა ერთი ფატალური სისხლდენა. DTC კვლევაში, სისხლდენა დაფიქსირდა პაციენტების 17.4%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით და 9.6%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი, მაგრამ CTCAE-ს მე-3 ხარისხის სისხლდენის სიხშირე იყო პაციენტების 1%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით და 1.4%-ში, რომლებიც იღებდნენ პლაცებოს.

მიუხედავად იმისა, რომ მე-4 ხარისხის სისხლდენა არასოდეს ყოფილა მოხსენებული, პლაცებოზე მყოფ ერთ პაციენტს განუვითარდა ფატალური სისხლდენა. როდესაც სისხლდენა საჭიროებს სამედიცინო ჩარევას, უნდა განიხილებოდეს სორაფენიბით თერაპიის სრული შეწყვეტა (იხ. ნაწილი 4.8. "გვერდითი რეაქციები"). სისხლდენის პოტენციური რისკის გამო, ფარისებრი χირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მქონე პაციენტებში, სორაფენიბის გამოყენებამდე, უნდა ჩატარდეს ტრაქეის, ბრონქების და საყლაპავის ინფილტრაცია და მკურნალობა ლოკალიზებული თერაპიით.

ვარფარინი:
სორაფენიბით მკურნალობის დროს, ზოგიერთ პაციენტში, რომლებიც იღებენ ვარფარინს, დაფიქსირდა იშვიათი სისხლდენის მოვლენები ან საერთაშორისო ნორმალიზებული კოეფიციენტის (INR) მატება. პაციენტები, რომლებიც ერთდროულად იღებენ ვარფარინს, რეგულარულად უნდა შემოწმდნენ პროთრომბინის გახანგრძლივებაზე, INR და კლინიკური სისხლდენის ეპიზოდების რისკებზე (იხ. ნაწილი 4.8 არასასურველი ეფექტები).

ჭრილობის შეხორცების გართულებები:
ჭრილობის შეხორცებაზე სორაფენიბის გავლენის შესახებ რანდომიზებული კვლევები არ ჩატარებულა. სიფრთხილის მიზნით, რეკომენდებულია სორაფენიბის თერაპიის დროებითი შეწყვეტა პაციენტებისთვის, რომლებსაც უტარდებათ სერიოზული ოპერაცია. სერიოზული ოპერაციის შემდეგ, მკურნალობის განახლების ზუსტ დროსთან დაკავშირებული კლინიკური გამოცდილებაც შეზღუდულია. ამიტომ, სერიოზული ოპერაციის შემდეგ სორაფენიბით მკურნალობის ხელახლა დაწყების გადაწყვეტილება უნდა ეფუძნებოდეს ჭრილობის შეხორცების ადეკვატურობის კლინიკურ შეფასებას.

ხანდაზმული მოსახლეობა:
დაფიქსირდა თირკმლის უკმარისობის შემთხვევები.
გასათვალისწინებელია თირკმლის ფუნქციის მუდმივი მონიტორინგი.

QT ინტერვალის გახანგრძლივება (გულის რითმის დარღვევა):
ნაჩვენებია, რომ NEXAVAR-ი ახანგრძლივებს QT/QTc ინტერვალს, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს პარკუჭოვანი არითმიის განვითარების რისკი (იხილეთ ნაწილი 5 ფარმაკოლოგიური თვისებები - ნაწილი 5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები).
მოერიდეთ NEXAVAR-ის გამოყენებას თანდაყოლილი ხანგრძლივი QT სინდრომის მქონე პაციენტებში. სორაფენიბი სიფრთხილით უნდა იქნას გამოყენებული პაციენტებში, რომლებსაც აქვთ ან შეიძლება განუვითარდეთ QTc ინტერვალის გახანგრძლივება, მაგ. პაციენტები, რომლებიც იღებენ მაღალი კუმულაციური დოზით ანტრაციკლინით თერაპიას, გარკვეულ ანტიარითმულ პრეპარატებს ან სხვა სამკურნალო საშუალებებს, რომლებიც იწვევენ QT ინტერვალის გახანგრძლივებას, და პაციენტები ელექტროლიტური დარღვევებით, როგორიცაა ჰიპოკალიემია, ჰიპოკალციემია ან ჰიპომაგნიემია. ამ პაციენტებში NEXAVAR-ის გამოყენებისას გათვალისწინებული უნდა იყოს პერიოდული მონიტორინგი ელექტროკარდიოგრაფიით და ელექტროლიტების გაზომვით (მაგნიუმი, კალციუმი, კალიუმი).
NEXAVAR-ის მიღება უნდა შეწყდეს, თუ QTc ინტერვალი აღემატება 500 მილიწამს ან იზრდება 60 მილიწამით ან მეტით საწყისი ნიშნულიდან.

გულის იშემია და/ან ინფარქტი:
კვლევაში 11213, მკურნალობასთან დაკავშირებული გულის იშემია/ინფარქტის შემთხვევები უფრო მაღალია სორაფენიბის χგუფში (4.9%) პლაცებოს χგუფთან შედარებით (0.4%). კვლევაში 100554, მკურნალობასთან დაკავშირებული გულის იშემიის/ინფარქტის შემთხვევების სიხშირე იყო 2.7% სორაფენიბის χგუფში, ხოლო პლაცებოს χგუფში 1.3%. პაციენტები, რომლებსაც ანამნეზში ჰქონდათ არასტაბილური კორონარული არტერიის დაავადება ან ბოლოდროინდელი მიოკარდიუმის ინფარქტი, არ მონაწილეობდნენ ამ კვლევაში. გულის იშემიის და/ან ინფარქტის მქონე პაციენტებში გასათვალისწინებელია სორაფენიბის მიღების დროებითი ან სრული შეწყვეტა.(იხ. ნაწილი 4.8 არასასურველი ეფექტები, ნაწილი 5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები - კლინიკური ეფექტურობა და უსაფრთხოება).

კუჭ-ნაწლავის პერფორაცია:
პაციენტებში, რომლებიც იღებენ სორაფენიბს კუჭ-ნაწლავის პერფორაცია იშვიათი გვერდითი მოვლენაა. ის დაფიქსირდა პაციენტების 1%-ზე ნაკლებში. ზოგიერთ შემთხვევაში, ეს სიტუაცია, არ იყო დაკავშირებული ხილულ ინტრააბდომინალურ სიმსივნესთან. კუჭ-ნაწლავის პერფორაციის შემთხვევაში, სორაფენიბით მკურნალობა უნდა შეწყდეს (იხ. პუნქტი 4.8 არასასურველი ეფექტები).

ღვიძლის უკმარისობა:

არ არსებობს მონაცემები Child-Pugh C დონის (მძიმე) ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტებზე. სორაფენიბი გამოიყოფა ძირითადად ღვიძლის მეშვეობით, ამიტომ, პრეპარატის სისტემური ზემოქმედება (ექსპოზიცია) შეიძლება გაიზარდოს ღვიძლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (იხ. ნაწილი 5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები).

მედიკამენტებით გამოწვეული ჰეპატიტი:
სორაფენიბით გამოწვეულ ჰეპატიტს ახასიათებს ჰეპატოცელულარული ტიპის ღვიძლის დაზიანება ტრანსამინაზების მნიშვნელოვანი მატებით, რამაც შეიძლება გამოიწვიოს ღვიძლის უკმარისობა და სიკვდილი. ასევე შეიძლება გაიზარდოს ბილირუბინი და INR. წამლით გამოწვეული ღვიძლის მძიმე დაზიანების სიხშირე, განისაზღვრება მდგომარეობით, როდესაც ტრანსამინაზების დონე 20-ჯერ აღეატება ნორმის ზედა ზღვარს, ან დაფიქსირდა ტრანსამინაზების ამაღლებული დონეები მნიშვნელოვანი კლინიკური შედეგებით (მაგ. გაზრდილი INR, ასციტი, ფატალური შედეგი ან ტრანსპლანტაცია) მონოთერაპიის გლობალურ მონაცემთა ბაზაში, 3357-დან ორ პაციენტში (0.06%). ღვიძლის ფუნქციის ტესტების მონიტორინგი რეგულარულად უნდა ჩატარდეს.
NEXAVAR-ის მიღება უნდა შეწყდეს, თუ შეინიშნება ტრანსამინაზების მნიშვნელოვანი მატება ალტერნატიული ახსნის გარეშე, (როგორიცაა ვირუსული ჰეპატიტი ან ძირითადი ავთვისებიანი სიმსივნის პროგრესირება).

ჰიპოკალციემია:
ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მქონე პაციენტებში სორაფენიბის გამოყენებისას რეკომენდებულია სისხლში კალციუმის დონის მუდმივი ყურადღებიანი მონიტორინგი. კლინიკურ კვლევებში, ჰიპოკალციემია უფრო ხშირი და მძიმე ფორმის იყო ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მქონე პაციენტებში (განსაკუთრებით ჰიპოპარათირეოზის ანამნეზით) ვიდრე პაციენტებში თირკმლის უჯრედების ან ჰეპატოცელულარული კიბოთი (იხ. ნაწილი 4.8 არასასურველი ეფექტები).

ფარისებრი ჯირკვლის მასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH) დათრგუნვა (სუპრესია) DTC -ს დროს

NEXAVAR-ი ეგზოგენური ფარისებრი ჯირკვლის დათრგუნვაზე უარყოფითად მოქმედებს. DTC კვლევაში პაციენტთა 99%-ის ფარისებრი ჯირკვლის მასტიმულირებელი ჰორმონის (TSH) საწყისი დონე 0,5 mU/l-ზე ქვემოთ არის. 0.5 mU/l-ზე მეტი TSH დონეები დაფიქსირდა პაციენტთა 41%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით, პლაცებოთი ნამკურნალები პაციენტების 16%-თან შედარებით. NEXAVAR-ის გამოყენების ფონზე, პაციენტებში TSH სუპრესიის დარღვევით, TSH საშუალო მაქსიმალური მნიშვნელობა იყო 1,6 mU/l, ხოლო პაციენტების 25%-ში TSH დონე იყო 4,4 mU/l -ზე მაღალი.

ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მქონე პაციენტებში სორაფენიბის გამოყენებისას რეკომენდებულია TSH დონის ყურადღებიანი მონიტორინგი და საჭიროების შემთხვევაში, ფარისებრი ჯირკვლის ჩანაცვლებითი თერაპიის კორექტირება.

პრეპარატებთან ურთიერთქმედება:
UGT1A გზები:
სორაფენიბის იმ ნაერთებთან ერთად გამოყენებისას, რომლებიც ძირითადად მეტაბოლიზდება ან გამოიყოფა UGT1A1 ან UGT1A9 (მაგ. ირინოტეკანი) გზების მეშვეობით, სიფრთხილეა რეკომენდებული. (იხ. ნაწილი 4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

დოცეტაქსელი: დოცეტაქსელის (75 ან 100 მგ/მ^2) ერთდროულმა გამოყენებამ სორაფენიბთან (200 ან 400 მგ ორჯერ დღეში) (დოცეტაქსელის მიღებისას სორაფენიბთან 3-დღიანი შესვენებით) გამოიწვია დოცეტაქსელის AUC-ის 36-80%-ით ზრდა. სორაფენიბის დოცეტაქსელთან ერთად მიღებისას სიფრთხილეა რეკომენდებული (იხ. ნაწილი 4.5 ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები).

ნეომიცინი: ნეომიცინის და სხვა ანტიბიოტიკების, რომლებიც არღვევენ ნაწლავის ფლორას, სორაფენიბთან ერთდროულმა გამოყენებამ შეიძლება გამოიწვიოს სორაფენიბის ბიოშეღწევადობის შემცირება (იხ. ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები). **ანტიბიოტიკოთერაპიის კურსის დაწყებამდე უნდა შეფასდეს სორაფენიბის პლაზმური კონცენტრაციის შემცირების რისკი.**

ფილტვის კარცინომის შემთხვევაში, სორაფენიბის გამოყენება პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის დროს იწვევს მაღალ სიკვდილიანობას. **ორ რანდომიზებულ კვლევაში, სადაც აკვირდებოდნენ პაციენტებს ფილტვის არაწვრილუჯრედოვანი კიბოთი, ბრტყელუჯრედოვანი კარცინომის მქონე პაციენტების ქვეჯგუფში, მათთვის, ვინც სორაფენიბის გარდა დამატებითი თერაპიის სახით იღებდა პალიტაქსელს/კარბოპლატნს, საერთო გადარჩენის მაჩვენებელი HR იყო 1.81 (%95 GA 1,19; 2,74) და მათთვის ვინც იღებდა გემციტაბინს/ცისპლატინს იყო 1.22 (%95 GA 0,82; 1,80).**
გარდაცვალების (იშვიათი შემთხვევების) არც ერთი მიზეზი არ იყო დომინანტური; თუმცა, პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით პლატინაზე დაფუძნებული ქიმიოთერაპიის გარდა, დაფიქსირდა რესპირატორული უკმარისობის, სისხლდენის და ინფექციური გვერდითი მოვლენების უფრო მაღალი სიხშირე.

დაავადების სპეციფიკური გაფრთხილებები
ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბო (DTC):
ექიმებისთვის რეკომენდირებულია, რომ თერაპიის დაწყებამდე, დაზიანების მაქსიმალური მასშტაბის (იხ. ნაწილი 5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები) და დაავადებასთან დაკავშირებული სიმპტომების (იხ. ნაწილი 5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები) და პროგრესირების სიჩქარის გათვალისწინებით, ყურადღებით შეაფასონ პაციენტის დაავადების პროგნოზი.
საეჭვო გვერდითი რეაქციების მკურნალობამ შეიძლება მოითხოვოს სორაფენიბის თერაპიის დროებითი შეწყვეტა ან დოზის შემცირება. მე-5 კვლევაში (იხ. ნაწილი 5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები), სუბიექტების 37%-ს დასჭირდა მკურნალობის შეწყვეტა და 35%-ს დასჭირდა დოზის შემცირება სორაფენიბის თერაპიის პირველი ციკლის დასაწყისში.

დოზის შემცირებამ მხოლოდ ნაწილობრივ შეუწყო ხელი გვერდითი ეფექტების შემსუბუქებას. ამიტომ, სიმსივნის საწინააღმდეგო აქტივობის და ტოლერანტობის გათვალისწინებით, რეკომენდებულია განმეორებითი სარგებელი/რისკის შეფასება.

სისხლდენა DTC -ს დროს:
სისხლდენის პოტენციური რისკის გამო, **DTC** -ის მქონე პაციენტებს, სორაფენიბის მიღებამდე უნდა ჩაუტარდეს ტრაქეის, ბრონქების და საყლაპავის ინფილტრაციის ადგილობრივი მკურნალობა.

ჰიპოკალციემია DTC -ს დროს:
DTC -ის მქონე პაციენტებში სორაფენიბის გამოყენებისას რეკომენდებულია სისხლში კალციუმის დონის ყურადღებით მონიტორინგი.

კლინიკურ კვლევებში ჰიპოკალციემია უფრო ხშირი და მძიმე იყო **DTC**-ის მქონე პაციენტებში, (განსაკუთრებით კი მათში, ვისაც ანამნეზში ჰქონდა ჰიპოპარათირეოზი) ვიდრე პაციენტებში თირკმელუჯრედოვანი ან ჰეპატოცელულარული კარცინომით. მე-3 და მე-4 ხარისხის ჰიპოკალციემია განვითარდა **DTC** პაციენტების 6.8%-ში და 3.4%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით (იხ. ნაწილი 4.8 არასასურველი ეფექტები). ისეთი გართულებების თავიდან ასაცილებლად, როგორიცაა **QT გახანგრძლივება** ან ***Torsade de pointes***, მძიმე ჰიპოკალციემია უნდა გამოსწორდეს (იხ. ნაწილი 4.4. სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას - QT ინტერვალის გახანგრძლივება)

TSH სუპრესია DTC -ში:
მე-5 კვლევაში, (იხ. ნაწ. 5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები) პაციენტებს, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით, აღენიშნებოდათ 0.5 mU/l-ზე მეტი TSH დონის მატება. **DTC** -ის

მქონე პაციენტებში სორაფენიბის გამოყენებისას რეკომენდებულია TSH დონის ყურადღებიანი მონიტორინგი.

თირკმელების უჯრედოვანი კარცინომა:
MSKCC-ის (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) პროგნოზული ჯგუფის მიხედვით, მაღალი რისკის მქონე პაციენტები არ იყვნენ ჩართული თირკმლის უჯრედოვანი კარცინომის III ფაზის კლინიკურ კვლევაში (იხ. ნაწ. 5.1 ფარმაკოდინამიკური თვისებები, კვლევა 1) შესაბამისად, ამ პაციენტებში სარგებელი-რისკის შეფასება არ ჩატარებულა.

4.5. ურთიერთქმედება სხვა სამკურნალო საშუალებებთან და ურთიერთქმედების სხვა ფორმები

CYP3A4 ინდუქტორები:

სორაფენიბის და რიფამპიცინის უწყვეტმა ერთდროულმა გამოყენებამ გამოიწვია სორაფენიბის (EAA) AUC-ის საშუალო შემცირება 37%-ით. CYP3A4 აქტივობის სხვა ინდუქტორებმა (მაგ. Hypericum Perforatum მცენარე (წმინდა იოანეს ვორტი) **ფენიტოინი, კარბამაზეპინი, ფენობარბიტალი და დექსამეტაზონი)** შეიძლება ასევე გაზარდონ სორაფენიბის მეტაბოლიზმი და ამით შეამცირონ სორაფენიბის კონცენტრაცია.

CYP3A4 ინჰიბიტორები:
კეტოკონაზოლი, ძლიერი CYP3A4 ინჰიბიტორი, ჯანმრთელ მამრობითი სქესის მოხალისეებზე გამოყენებისას (დღეში ერთხელ 7 დღის განმავლობაში), 50 მგ სორაფენიბის ერთჯერადი დოზის საშუალო AUC-ს არ ცვლიდა. ამიტომ, სორაფენიბსა და CYP3A4 ინჰიბიტორებს შორის კლინიკური ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედების ალბათობა ნაკლებად სავარაუდოა.

CYP2B6, CYP2C8 და CYP2C9 სუბსტრატები:
სორაფენიბი *in vitro* პირობებში **CYP2B6, CYP2C8 და CYP2C9-ს** აინჰიბირებს მსგავსი სიმძლავრით (პოტენციალით). თუმცა, კლინიკურ ფარმაკოკინეტიკურ კვლევებში, სორაფენიბის ორჯერ დღეში, **400 მგ CYP2B6 სუბსტრატ ციკლოფოსფამიდთან** ან **CYP2C8 სუბსტრატ პალიტაქსელთან** ერთად მიღებას არ მოჰყოლია კლინიკურად მნიშვნელოვანი ინჰიბირება. ეს მონაცემები იმაზე მიუთითებს, რომ სორაფენიბის რეკომენდებული დოზა, 400 მგ ორჯერ დღეში შეიძლება არც იყოს **CYP2B6 ან CYP2C8 *in vivo* ინჰიბიტორი.**

სორაფენიბი in vitro პირობებში, CYP2B6-ს და CYP2C8-ს, რიგ-რიგობით, 6 და 1-2 μM Ki ღირებულებებით აინჰიბირებს.

ცალკეულ კლინიკურ კვლევაში, სორაფენიბის პაკლიტაქსელთან ერთდროულმა გამოყენებამ პაკლიტაქსელის აქტიური მეტაბოლიტის **6-OH-ს,** (რომელიც წარმოიქმნება CYP2C8-ისგან), ექსპოზიციის დაქვეითების ნაცვლად ზრდა გამოიწვია. ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ სორაფენიბი შეიძლება არ იყოს **in vivo CYP2C8 ინჰიბიტორი.** სხვა კლინიკურ კვლევაში, სორაფენიბის და ციკლოფოსფამიდის ერთდროულმა გამოყენებამ გამოიწვია ციკლოფოსფამიდის ექსპოზიციის უმნიშვნელო შემცირება. თუმცა, არ შეინიშნებოდა 4-OH ციკლოფოსფამიდის, ანუ ციკლოფოსფამიდის აქტიური მეტაბოლიტის (რომელიც წარმოიქმნება CYP2B6-ისგან) სისტემური ზემოქმედების შემცირება. ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ სორაფენიბი შეიძლება არ იყოს CYP2B6-ის in vivo ინჰიბიტორი.

ადამიანის ღვიძლის მიკროზომებთან ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ სორაფენიბი ~8 μM Ki ღირებულებით, არის CYP2C9-ის კონკურენტული ინჰიბიტორი. გარდა ამისა, სორაფენიბთან და **CYP2C9-ს სუბსტრატ ვარფარინთან** ერთდროულმა მკურნალობამ არ გამოიწვია საშუალო PT-INR-ში ცვლილება პლაცებოსთან შედარებით. ამრიგად, სორაფენიბის მხრიდან CYP2C9-ის კლინიკურად მნიშვნელოვანი in vivo ინჰიბირების რისკი შეიძლება იყოს დაბალი. თუმცა, პაციენტებს, რომლებიც იღებენ ვარფარინს ან ფენპროკუმონს, რეგულარულად უნდა შეუმოწმდეს INR (იხ. ნაწილი 4.4 სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას).

CYP3A4, CYP2D6 და CYP2C19 სუბსტრატები:
სორაფენიბის და ადელოს, დექსტრომეტორფანის ან ომეპრაზოლის ერთდროულმა გამოყენებამ, რომლებიც წარმოადგენენ **CYP3A4, CYP2D6 და CYP2C19 ციტოქრომების სუბსტრატებს,** არ ცვლის ამ აგენტების ექსპოზიციას. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ სორაფენიბი არ არის ამ **ციტოქრომ P450** იზოენზიმების ინჰიბიტორი ან ინდუქტორი. ამიტომ, სორაფენიბის კლინიკური ფარმაკოკინეტიკური ურთიერთქმედება ამ ფერმენტების სუბსტრატებთან ნაკლებად სავარაუდოა.

UGT1A1 და UGT1A9 სუბსტრატები:
ინ ვიტრო პირობებში, სორაფენიბი UGT1A1 და UGT1A9-ის მეშვეობით, თრგუნავდა (აინჰიბირებდა) გლუკურონიდაციას. ამ აღმოჩენის კლინიკური შესაბამისობა უცნობია (იხ. ქვემოთ და ნაწილი 4.4 სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას). ირინოტეკანთან ერთად სორაფენიბის კლინიკური გამოყენების შედეგად, აქტიური მეტაბოლიტი SN-38, UGT1A1-ის მეშვეობით ხელახლა მეტაბოლიზდება, რაც იწვევს SN-38-ის AUC-ის 67-120%-ით მატებას.

CYP ფერმენტის (ენზიმების) ინდუქციის ინ ვიტრო კვლევები:
CYP1A2 და CYP3A4 აქტივობები კულტივირებული ადამიანის ჰეპატოციტების სორაფენიბით მკურნალობის შემდეგ არ შეცვლილა, რაც მიუთითებს იმაზე, რომ სორაფენიბი ნაკლებად სავარაუდოა იყოს CYP1A2 და CYP3A4 ინდუქტორი.

P-gp სუბსტრატები:
ინ ვიტრო, სორაფენიბი თრგუნავს ტრანსპორტირების პროტეინს p-გლიკოპროტეინს (P-gp). სორაფენიბთან ერთდროული მკურნალობის შედეგად, არ არის გამორიცხული P-gp სუბსტრატების, როგორიცაა დიგოქსინი პლაზმური კონცენტრაციების გაზრდის შესაძლებლობა.

სხვა ანტინეოპლასტიკურ საშუალებებთან კომბინაცია:
სორაფენიბი გამოიყენებოდა კლინიკურ კვლევებში სიმსივნის საწინააღმდეგო სხვადასხვა აგენტებთან ერთად, როგორიცაა **გემციტაბინი, ცისპლატინი, ოქსალიპლატინი, პაკლიტაქსელი, კარბოპლატინი, კაპეციტაბინი, დოქსორუბიცინი, ირინოტეკანი, დოცეტაქსელი და ციკლოფოსფამიდი,** ამ აგენტებისთვის ჩვეულებრივი დოზირების რეჟიმებით. სორაფენიბს არ ჰქონია კლინიკურად მნიშვნელოვანი ეფექტი გემციტაბინის, ცისპლატინის, კარბოპლატინის, ოქსალიპლატინის ან ციკლოფოსფამიდის ფარმაკოკინეტიკაზე.

<u>პაკლიტაქსელი/კარბოპლატინი</u>

პაკლიტაქსელის/კარბოპლატინის მიღების დროს, პაკლიტაქსელის (225 მგ/მ^2) და კარბოპლატინის (AUC=6) სორაფენიბთან ერთად (400 მგ ორჯერ დღეში) გამოყენებამ სორაფენიბის დოზის 3-დღიანი შესვენებით, მნიშვნელოვანი გავლენა არ მოახდინა პაკლიტაქსელის ფარმაკოკინეტიკაზე.

პაკლიტაქსელის (225 მგ/მ^2, 3 კვირაში ერთხელ) და კარბოპლატინის (AUC=6) ერთად მიღებამ სორაფენიბთან (400 მგ ორჯერ დღეში, სორაფენიბის დოზის შეწყვეტის გარეშე), გამოიწვია სორაფენიბის ექსპოზიციის 47%-ით, პაკლიტაქსელის ექსპოზიციის 29%-ით და 6-OH პაკლიტაქსელის ექსპოზიციის 50%-ით გაზრდა. კარბოპლატინის ფარმაკოკინეტიკური მნიშვნელობები არ შეცვლილა.

ეს მონაცემები მიუთითებს, რომ დოზის კორექცია არ არის საჭირო პაკლიტაქსელისა და კარბოპლატინის სორაფენიბთან ერთად მიღებისას, (სორაფენიბის დოზის 3-დღიანი ინტერვალის გათვალისწინებით). სორაფენიბის უწყვეტად ერთდროული მიღების შემდეგ, სორაფენიბის და პაკლიტაქსელის ზემოქმედების ზრდის დაფიქსირებული კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია.

<u>კაპეციტაბინი</u>

კაპეციტაბინისა (750-1050 მგ/მ^2 - ორჯერ დღეში, 1-14-ე დღეებში ყოველ 21-დღიან პერიოდში) და სორაფენიბის (200 ან 400 მგ ორჯერ დღეში, უწყვეტი მიღება) ერთდროულმა მიღებამ არ გამოიწვია სორაფენიბის ექსპოზიციის მნიშვნელოვანი ცვლილება; თუმცა, ამან გამოიწვია კაპეციტაბინის ექსპოზიციის 15-50%-ით და 5-FU-ს ექსპოზიციის 0-52%-ით ზრდა. სორაფენიბთან ერთდროული გამოყენებისას, კაპეციტაბინის და 5-FU-ს ექსპოზიციის მსუბუქი და ზომიერი ზრდის კლინიკური

მნიშვნელობა უცნობია.

<u>დოქსორუბიცინი/ირინოტეკანი</u>

სორაფენიბთან ერთდროულმა გამოყენებამ გამოიწვია დოქსორუბიცინის AUC-ის 21%-ით ზრდა. ირინოტეკანთან ერთად მიღებისას, სადაც აქტიური მეტაბოლიტი SN-38, შემდეგ მეტაბოლიზდება **UGT1A1-ის მეშვეობით,** ფიქსირდება SN-38-ის AUC-ის 67-120%-ით და ირინოტეკანის AUC-ის 26-42%-ით მატება. ამ შედეგების კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია (იხ. ნაწილი 4.4 სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას).

<u>დოცეტაქსელი</u>

დოცეტაქსელის (75 ან 100 მგ/მ^2 შეყვანილი ყოველ 21 დღეში) სორაფენიბთან (21-დღიანი ციკლის მე-2 დღიდან მე-19 დღემდე, 200 ან 400 მგ 2-ჯერ დღეში, დოცეტაქსელის მიღების დროს, სორფენიბისგან 3-დღიანი შესვენებით) ერთდროულმა გამოყენებამ გამოიწვია დოცეტაქსელის AUC მნიშვნელის 36-80%-ით და დოცეტაქსელის Cmax-ის 16-32%-ით ზრდა.

დოცეტაქსელის სორაფენიბთან ერთდროულმა გამოყენებამ გამოიწვია დოცეტაქსელის AUC 36-80%-ით და დოცეტაქსელის Cmax-ის 16-32%-ით ზრდა.

სორაფენიბის დოცეტაქსელთან ერთად მიღებისას, სიფრთხილეა რეკომენდებული (იხ. ნაწ. 4.4 სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას).

<u>ანტიბიოტიკებთან კომბინაცია</u>

ნეომიცინი

არასისტემური ანტიმიკრობული აგენტის - **ნეომიცინის,** რომელიც გამოიყენება კუჭ-ნაწლავის ფლორის გასანადგურებლად, სორაფენიბთან ერთდროული მიღება აფერხებს სორაფენიბის ენტეროჰეპატურ რეციკლირებას (გადამუშავებას), რაც იწვევს სორაფენიბის ექსპოზიციის შემცირებას **(იხ. ნაწ. 5.2 ფარმაკოკინეტიკური თვისებები).** ჯანმრთელ მოხალისეებში, რომლებიც მკურნალობდნენ ნეომიცინით 5 დღის განმავლობაში, სორაფენიბის საშუალო ექსპოზიცია შემცირდა 54%-ით. ამ შედეგების კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია. სხვა ანტიბიოტიკების ეფექტები შესწავლილი არ არის, მაგრამ ისინი, სავარაუდოდ, დაკავშირებული იქნებიან გლუკურონიდაზას აქტივობის შემცირების უნართან.

<u>პროტონული ტუმბოს ინჰიბიტორებთან კომბინაცია</u>

ომეპრაზოლი

ომეპრაზოლთან ერთდროულმა გამოყენებამ არ მოახდინა გავლენა სორაფენიბის ფარმაკოკინეტიკაზე. სორაფენიბის დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

4.6. ორსულობა და ლაქტაცია

ზოგადი რჩევა:

ორსულობის კატეგორია D.

რეპროდუქციული პოტენციალის მქონე ქალები/კონტრაცეფცია:

სორაფენიბს აქვს მავნე ფარმაკოლოგიური მოქმედება ორსულობაზე და/ან ნაყოფზე/ახალშობილზე.

ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ სორაფენიბი არის ტერატოგენული და ემბრიოტოქსიური. მშობიარობის ასაკის ქალებმა უნდა გამოიყენონ ეფექტური კონტრაცეფცია

მკურნალობის დროს და მის შემდეგ მინიმუმ 2 კვირის განმავლობაში. (იხ. ნაწილი 4.4 სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას, ნაწილი 5.3 პრეკლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები).

მკურნალობის დროს ქალებმა თავი უნდა აარიდონ ორსულობას. რეპროდუქციული ასაკის ქალები უნდა იყვნენ ინფორმირებულნი ნაყოფისათვის პოტენციური საფრთხის შესახებ, როგორიცაა მძიმე მანკები (ტერატოგენურობა), ნაყოფის ზრდის შეფერხება და სიკვდილი (ემბრიოტოქსიურობა).

ორსულობის პერიოდი:
ადეკვატური და კარგად კონტროლირებადი კვლევები პაციენტებში, რომლებიც ორსულობის დროს იღებდნენ სორაფენიბს არ ჩატარებულა. ცხოველებზე ჩატარებულ კვლევებში დაფიქსირდა რეპროდუქციული ტოქსიკურობა, მალფორმაციების ჩათვლით (იხ. ნაწ. 4.4 სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას). ვირთაგვებზე კვლევის დროს აღმოჩნდა, რომ სორაფენიბი და მისი მეტაბოლიტები კვეთენ პლაცენტას (ანუ აღწევენ პლაცენტაში) და სავარაუდოდ, სორაფენიბი თრგუნავს ნაყოფის ანგიოგენეზს.

სორაფენიბი არ უნდა იქნას გამოყენებული ორსულობის დროს. ექიმებმა შეიძლება განიხილონ ამ პრეპარატის ორსულობის დროს გამოყენება მხოლოდ იმ შემთხვევაში, თუ მისი პოტენციური სარგებელი ამართლებს ნაყოფისთვის პოტენციურ რისკს (იხილეთ ნაწილი 4.4 "განსაკუთრებული გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას", ნაწ. 5.3).

ლაქტაციის პერიოდი:
უცნობია გამოიყოფა თუ არა სორაფენიბი დედის რძეში.
ცხოველებზე ჩატარებულმა კვლევებმა აჩვენეს, რომ სორაფენიბი და/ან მისი მეტაბოლიტები გამოიყოფა რძეში. სორაფენიბით მკურნალობის დროს ძუძუთი კვება უნდა შეწყდეს, რადგან სორაფენიბს შეიძლება ჰქონდეს მავნე ზემოქმედება ნაყოფის ზრდასა და განვითარებაზე.

რეპროდუქციული უნარი / ნაყოფიერება:
ცხოველებზე ჩატარებული კვლევების შედეგები მიუთითებს, რომ სორაფენიბმა შეიძლება დააზიანოს ნაყოფიერება მამაკაცებსა და ქალებში (იხ. ნაწ. 5.3).

4.7. გავლენა სატრანსპორტო საშუალების მართვისა და მექანიზმების მართვის უნარზე

Nexavar-ის გავლენა მანქანის ან მექანიზმების მართვის უნარზე არ არის შესწავლილი. არ არსებობს არანაირი მტკიცებულება იმისა, რომ NEXAVAR-ი ზემოქმედებს ავტომობილის მართვის ან მექანიზმების მართვის უნარზე.

4.8. არასასურველი ეფექტები

ყველაზე მნიშვნელოვანი სერიოზული გვერდითი რეაქციები იყო მიოკარდიუმის ინფარქტი/იშემია, კუჭ-ნაწლავის პერფორაცია, მედიკამენტებით გამოწვეული ჰეპატიტი, სისხლდენა და ჰიპერტენზია/ჰიპერტენზიული კრიზისი.

ყველაზე გავრცელებული გვერდითი რეაქციები იყო დიარეა, დაღლილობა, ალოპეცია, ინფექცია, ხელ-ფეხის კანის რეაქცია (პალმარ-პლანტარული ერითროდიზაესთეზიის სინდრომი MedDRA-ში), გამონაყარი, წონის დაკლება, მადის დაკარგვა, გულისრევა, კუჭ-ნაწლავის და მუცლის ტკივილი, ჰიპერტენზია და სისხლდენა.

ყველა გვერდითი რეაქცია, რომელიც გამოვლინდა ერთზე მეტი კლინიკური კვლევის დროს ან პოსტმარკეტინგული გამოყენებისას, ჩამოთვლილია ქვემოთ სისტემის ორგანოთა კლასის (MedDRA) და სიხშირის მიხედვით. სიხშირის დონეები განისაზღვრება შემდეგნაირად; ძალიან ხშირი (≥1/10), ხშირი (≥1/100, <1/10), არც ისე ხშირი (≥1/1000, <1/100), იშვიათი (≥1/10000-დან <1/1000-მდე), უცნობია (შეუძლებელია შეფასდეს არსებული მონაცემებით).

სიხშირის თითოეულ ჯგუფში, არასასურველი ეფექტები (გვერდითი ეფექტები) დალაგებულია

სიმძიმის კლებადობის მიხედვით.

ინფექციები და ინვაზიები
ძალიან ხშირი: ინფექცია
ხშირი: ფოლიკულიტი

სისხლძარღვთა და ლიმფური სისტემის დაავადებები
ძალიან ხშირი: ლიმფოპენია
ხშირი: ლეიკოპენია, ნეიტროპენია, ანემია, თრომბოციტოპენია

იმუნური სისტემის დაავადებები
არახშირი: ანაფილაქსიური რეაქცია, ჰიპერმგრძნობელობის რეაქციები (კანის რეაქციების და ჭინჭრის ციების ჩათვლით)
იშვიათი: ანგიონევროზული შეშუპება

ენდოკრინული დაავადებები
ხშირი: ჰიპოთირეოზი
არახშირი: ჰიპერთირეოზი

ნივთიერებათა ცვლის და კვების დაავადებები
ძალიან ხშირი: ანორექსია, ჰიპოფოსფატემია
ხშირი: ჰიპოკალციემია, ჰიპოკალიემია, ჰიპონატრიემია
არახშირი: დეჰიდრატაცია

ფსიქიატრიული დაავადებები
ხშირი: დეპრესია

ნერვული სისტემის დაავადებები
ხშირი: პერიფერიული სენსორული ნეიროპათია, დისგეუზია
არახშირი: უკანა შექცევადი ლეიკოენცეფალოპათია*
უცნობია: ენცეფალოპათია

ყურის და შიდა ყურის დაავადებები
ხშირი: ტინიტუსი

გულის დაავადებები
ხშირი: გულის შეგუბებითი უკმარისობა*, მიოკარდიუმის იშემია და/ან ინფარქტი*
იშვიათი: QT ინტერვალის გახანგრძლივება

სისხლძარღვთა დაავადებები
ძალიან ხშირი: სისხლდენა (მათ შორის კუჭ-ნაწლავის, *რესპირატორული* და ცერებრალური სისხლდენა*), არტერიული ჰიპერტენზია
ხშირი: სიწითლე, ცხელება (flushing)
არახშირი: ჰიპერტენზიული კრიზისი*

სასუნთქი გზების, გულმკერდის და შუასაყარის ორგანოების დაავადებები
ხშირი: რინორეა, დისფონია
არახშირი: ფილტვის ინტერსტიციული დაავადების მსგავსი მოვლენები* (მათ შორის პნევმონიტი, რადიაციული პნევმონიტი, მწვავე რესპირატორული დისტრესი, ინტერსტიციული პნევმონია, პულმონიტი და ფილტვის ანთება).

კუჭ-ნაწლავის დაავადებები
ძალიან ხშირი: დიარეა, გულისრევა, ღებინება, ყაბზობა

ხშირი: სტომატიტი (პირის სიმშრალისა და გლოსოდინიის ჩათვლით), დისპეფსია, დისფაგია, გასტროეზოფაგური რეფლუქს დაავადება
არახშირი: პანკრეატიტი, გასტრიტი, კუჭ-ნაწლავის პერფორაციები*

ჰეპატობილიარული დაავადებები
არახშირი: ბილირუბინის დონის მომატება და სიყვითლე (ბოთკინი), ქოლეცისტიტი, ქოლანგიტი.
იშვიათი: მედიკამენტებით გამოწვეული ჰეპატიტი*

კანისა და კანქვეშა ქსოვილის დაავადებები
ძალიან ხშირი: კანის სიმშრალე, გამონაყარი, ალოპეცია, ხელ-ფეხის კანის რეაქცია**, ქავილი, ერითემა
ხშირი: კერატოაკანთომა/კანის ბრტყელუჯრედოვანი კიბო, ექსფოლიაციური დერმატიტი, აკნე, კანის დესკვამაცია, ჰიპერკერატოზი
არახშირი: ეგზემა, მულტიფორმული ერითემა
იშვიათი: რადიაციული დერმატიტი, ლეიკოციტოკლასტური ვასკულიტი, სტივენს-ჯონსონის სინდრომი, ტოქსიკური ეპიდერმული ნეკროლიზი*

ძვალ-კუნთოვანი სისტემის, შემაერთებელი ქსოვილის და ძვლების დაავადებები
ძალიან ხშირი: ართრალგია
ხშირი: მიალგია, კუნთების სპაზმი
იშვიათი: რაბდომიოლიზი

თირკმელებისა და საშარდე გზების დაავადებები
ხშირი: თირკმლის უკმარისობა, პროტეინურია
იშვიათი: ნეფროზული სინდრომი

რეპროდუქციული სისტემის და სარძევე ჯირკვლების დაავადებები
ხშირი: ერექციული დისფუნქცია
არახშირი: გინეკომასტია

ზოგადი დარღვევები და მდგომარეობა ინექციის ადგილზე
ძალიან ხშირი: დაღლილობა, ტკივილი (მათ შორის პირის ღრუს, მუცლის, ძვლების, სიმსივნის ტკივილი და თავის ტკივილი), ცხელება

ხშირი: ასთენია, გრიპის მსგავსი დაავადება, ლორწოვანი გარსების ანთება

კვლევები
ძალიან ხშირი: წონის დაკლება, ამილაზას მომატება, ლიპაზის მომატება
ხშირი: ტრანსამინაზების აქტივობის გარდამავალი მატება
არახშირი: სისხლში ტუტე ფოსფატაზის გარდამავალი მატება, INR-ის (ნორმალიზაციის საერთაშორისო კოეფიციენტი) ნორმიდან გადახრა, პროთრომბინის დონის ნორმიდან გადახრა.

* ეს გვერდითი რეაქციები შეიძლება იყოს სიცოცხლისათვის საშიში ან ფატალური. ასეთი მოვლენები ან იშვიათია ან ნაკლებად ხშირი.
**თავსებადია პალმარ-პლანტარული ერითროდისთეზიის სინდრომთან MedDRA-ში.

დამატებითი ინფორმაცია წამლის ზოგიერთი გვერდითი რეაქციის შესახებ

გულის შეგუბებითი უკმარისობა
კლინიკურ კვლევებში, გულის შეგუბებითი უკმარისობა მოხსენებული იყო, როგორც გვერდითი მოვლენა პაციენტთა 1.9%-ში (n=2276), რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით. კვლევა **11213-ში,** გვერდითი მოვლენები, რომლებიც შეესაბამება თირკმლის უჯრედულ კარცინომას (RCC) გულის შეგუბებით უკმარისობით, დაფიქსირდა პაციენტების 1.7%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით და პაციენტების 0.7%-ში პლაცებოს ჯგუფში. კვლევა 100554-ში, ეს მოვლენები

დაფიქსირდა ჰეპატოცელულარული კარცინომის დროს (HCC) პაციენტების 0.99%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით და 1.1%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი.

ორმა რანდომიზებულმა, პლაცებო-კონტროლირებადმა კვლევამ, რომლებშიც ადარებდნენ სორაფენიბის ეფექტურობას ორმაგ პლატინაზე **(კარბოპლატინი/პაკლიტაქსელი და ცალ-ცალკე გემციტაბინი/ცისპლატინი)** დაფუძნებულ ქიმიოთერაპიასთან ერთად, როგორც პირველი რიგის თერაპია ფილტვის შორსწასული არაწვრილუჯრედოვანი კარცინომის (NSCLC) მქონე პაციენტებში, ვერ მიაღწია საერთო გადარჩენის გაუმჯობესების პირველად საბოლოო წერტილს. უსაფრთხოებასთან დაკავშირებული მოვლენები, როგორც წესი, შეესაბამება ადრე მოხსენებულ მოვლენებს. თუმცა, ორივე კვლევაში პლატინაზე დაფუძნებულ ორმაგ ქიმიოთერაპიასთან შედარებით **(კარბოპლატინი/პაკლიტაქსელი და ცალ-ცალკე გემციტაბინი/ცისპლატინი),** უფრო მაღალი სიკვდილიანობა დაფიქსირდა ბრტყელუჯრედოვანი ფილტვის კიბოს მქონე პაციენტების ქვეჯგუფში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით და პლატინაზე დაფუძნებული ორმაგი ქიმიოთერაპიით (RR 1.22, 95% CI 0.82-დან 1.80-მდე). ამ დასკვნებთან დაკავშირებით საბოლოო დასაბუთება დამტკიცებული არ არის.

უსაფრთხოება ასევე შეფასებული იყო II ფაზის კვლევაში. ეს მონაცემები მიღებულია 638 პაციენტისგან, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით, მათ შორის 202 პაციენტი თირკმლის უჯრედოვანი კარცინომით, 137 პაციენტი ჰეპატოცელულარული კარცინომით და 299 პაციენტი კიბოს სხვა ფორმებით. ამ გაერთიანებულ მონაცემებს შორის, პრეპარატთან დაკავშირებული ყველაზე გავრცელებული გვერდითი მოვლენები პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით იყო: გამონაყარი (38%), დიარეა (37%), ხელებისა და ფეხების კანის რეაქცია (35%) და დაღლილობა (33%). პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით, საერთო ტოქსიკურობის კრიტერიუმები (CTC) (v 2.0) მე-3 და მე-4 ხარისხის წამლებთან დაკავშირებული გვერდითი მოვლენები შეადგენდნენ 37% და 3%-ს.

კლინიკურ კვლევებში, თირკმელუჯრედოვანი კარცინომის ან ჰეპატოცელულარული კარცინომის მქონე პაციენტებთან შედარებით, ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კიბოს მქონე პაციენტებში მედიკამენტების გარკვეული გვერდითი რეაქციები, როგორიცაა ხელებისა და ფეხების კანის რეაქცია, დიარეა, ალოპეცია, წონის დაკლება, ჰიპერტენზია, ჰიპოკალციემია და კერატოაკანტომა/კანის ბრტყელუჯრედოვანი კიბო საგრძნობლად უფრო მაღალი სიხშირით ვლინდებოდა.

ლაბორატორიული ტესტის ანომალიები RCC პაციენტებში (კვლევა 11213) (კვლევა 1):
ხშირად აღინიშნა ლიპაზას და ამილაზას დონის მატება. კვლევა 11213-ში, გვერდითი მოვლენების საერთო ნომენკლატურული კრიტერიუმები (CTCAE) მე-3 ან მე-4 ხარისხის ლიპაზის მომატება მოხსენებული იყო სორაფენიბის ჯგუფის პაციენტების 12%-ში, პლაცებოს ჯგუფში მყოფი პაციენტების 7%-თან შედარებით. CTCAE მე-3 ან მე-4 ხარისხის ამილაზას ზრდა დაფიქსირდა პაციენტების 1%-ში სორაფენიბის ჯგუფში, პლაცებო ჯგუფში მყოფი პაციენტების 3%-თან შედარებით. კვლევაში 1, კლინიკური პანკრეატიტი მოხსენებული იყო 451 პაციენტიდან 2-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით (CTCAE მე-4 ხარისხი) და 1-ში 451 პაციენტიდან პლაცებო ჯგუფში (CTCAE მე-2 ხარისხი).

ჰიპოფოსფატემია არის საერთო ლაბორატორიული ანომალია, რომელიც გვხვდება პაციენტების 45%-ში, რომლებიც მკურნალობენ სორაფენიბით და პაციენტების 11%-ში, რომლებიც მკურნალობენ პლაცებოთი. CTCAE მე-3 ხარისხის ჰიპოფოსფატემია (1-2 მგ/დლ) დაფიქსირდა პაციენტების 13%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით და პაციენტების 3%-ში პლაცებო ჯგუფში. CTCAE მე-4 ხარისხის ჰიპოფოსფატემიის შემთხვევები (<1 მგ/დლ) არ დაფიქსირებულა სორაფენიბის და პლაცებოს ჯგუფში. სორაფენიბთან დაკავშირებული ჰიპოფოსფატემიის ეტიოლოგია უცნობია.

მე-3 ან მე-4 ხარისხის CTCAE მოვლენები დაფიქსირდა პაციენტების 13%-ში, რომლებიც **ლიმფოპენიის გამო** მკურნალობდნენ სორაფენიბით და პაციენტების 7%-ში, რომლებიც

მკურნალობდნენ პლაცებოთი, ასევე, პაციენტების 5%-ში, რომლებიც იღებენ სორაფენიბს **ნეიტროპენიის სამკურნალოდ** და პაციენტების 2%-ში, რომლებიც იღებენ პლაცებოს, პაციენტთა 2%-ში, რომლებიც **მკურნალობდნენ ანემიისთვის - სორაფენიბით** და 4%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი, და პაციენტების 1%-ში, რომლებიც **თრომბოციტოპენიის სამკურნალოდ** იღებდნენ სორაფენიბს და 0%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი.

ჰიპოკალციემია დაფიქსირდა პაციენტების 12%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით, პლაცებოთი ნამკურნალევი პაციენტების 7.5%-თან შედარებით. ყველაზე ხშირად მოხსენებული ჰიპოკალცემია იყო დაბალი ხარისხის (CTCAE ხარისხი 1 და 2). CTCAE მე-3 ხარისხის ჰიპოკალციემია (6.0-7.0 მგ/დლ) დაფიქსირდა პაციენტების 1.1%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით და პაციენტების 0.2%-ში პლაცებოს ჯგუფში; CTCAE 4 ხარისხის ჰიპოკალციემია (<6.0 მგ/დლ) ასევე დაფიქსირდა პაციენტების 1.1%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით, პლაცებო ჯგუფში მყოფი პაციენტების 0.5%-თან შედარებით. სორაფენიბთან დაკავშირებული ჰიპოკალციემიის ეტიოლოგია უცნობია.

ჰიპოპალემია დაფიქსირდა პაციენტების 5.4%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით, შედარებით პაციენტების 0.7%-თან, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. ყველაზე ხშირად დაფიქსირებული ჰიპოკალიემია იყო დაბალი ხარისხის ჰიპოკალემია (CTCAE 1 ხარისხი).
მე-4 ხარისხის ჰიპოკალემია არ იყო მოხსენებული.

ლაბორატორიული ანომალიები HCC პაციენტებში (კვლევა 100554):
ლიპაზას დონის მატება დაფიქსირდა პაციენტთა 40%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით, პლაცებოს ჯგუფში შემავალი პაციენტების 37%-თან შედარებით. CTCAE მე-3 ან მე-4 ხარისხის ლიპაზას მომატება აღინიშნა ორივე ჯგუფის პაციენტების 9%-ში. ამილაზას დონის მატება დაფიქსირდა პაციენტების 34%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით, პლაცებო ჯგუფში მყოფი პაციენტების 29%-თან შედარებით. CTCAE მე-3 ან მე-4 ხარისხის ამილაზას მომატება დაფიქსირდა ორივე ჯგუფის პაციენტების 2%-ში. ლიპაზისა და ამილაზას დონის მატება უმეტეს შემთხვევაში დროებითია და უმეტეს შემთხვევაში ნექსავარით მკურნალობა არ შეწყვეტილა. კლინიკური პანკრეატიტი მოხსენებული იყო 297 პაციენტიდან 1-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით (CTCAE მე-2 ხარისხი).

ჰიპოფოსფატემია არის საერთო ლაბორატორიული აღმოჩენა, რომელიც დაფიქსირდა NEXAVAR-ით ნამკურნალევი პაციენტების 35%-ში და პლაცებო პაციენტთა 11%-ში. CTCAE მე-3 ხარისხის ჰიპოფოსფატემია (1-2 მგ/დლ) დაფიქსირდა NEXAVAR-ით ნამკურნალები პაციენტების 11%-ში და პლაცებო ჯგუფის პაციენტების 2%-ში; CTCAE მე-4 ხარისხის ჰიპოფოსფატემიის ერთი შემთხვევა (<1 მგ/დლ) დაფიქსირდა პლაცებოს ჯგუფში. ჰიპოფოსფატემიის ეტიოლოგია, რომელიც დაკავშირებულია NEXAVAR-ის გამოყენებასთან, უცნობია.

ღვიძლის ფუნქციის ტესტებში ზრდა შედარებადი იყო კვლევის 2 ჯგუფს შორის. ასპარტატ ამინოტრანსფერაზას (AST) დონის მატება დაფიქსირდა პაციენტთა 94%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით და პაციენტების 91%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. CTCAE 3 ან 4 ხარისხის AST დონის მატება დაფიქსირდა პაციენტების 16%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით და პაციენტების 17%-ში პლაცებო ჯგუფში. ALT-ის ზრდა დაფიქსირდა პაციენტების 69%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით და პაციენტების 68%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. CTCAE მე-3 ან მე-4 ხარისხის ალანინ ამინოტრანსფერაზას (ALT) მომატება მოხსენებული იყო პაციენტების 3%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით და პაციენტების 8%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. ბილირუბინის მატება დაფიქსირდა პაციენტთა 47%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით და პაციენტების 45%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. CTCAE 3 ან 4 ხარისხის ბილირუბინის მატება დაფიქსირდა პაციენტების 10%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით და პაციენტების 11%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. ჰიპოალბუმინემია დაფიქსირდა პაციენტების 59%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით და პაციენტების 47%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი; ჰიპოალბუმინემია მე-3 ან მე-4 ხარისხის CTCAE-ს მიხედვით არ დაფიქსირებულა არცერთ ჯგუფში.

ტუტე ფოსფატაზას მატება დაფიქსირდა პაციენტების 82.2%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით და 82.5%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. CTCAE 3 ხარისხის ტუტე ფოსფატაზას მომატება დაფიქსირდა პაციენტების 6.2%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით და პაციენტების 8.2%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი; არცერთ ჯგუფში არ დაფიქსირებულა CTCAE მე-4 ხარისხის ტუტე ფოსფატაზას მომატება.

INR-ის მატება დაფიქსირდა NEXAVAR-ით ნამკურნალები პაციენტების 42%-ში და პლაცებოს პაციენტების 34%-ში. CTCAE 3 ხარისხის INR-ის ზრდა დაფიქსირდა პაციენტების 4%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით და პაციენტების 2%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი; არცერთ ჯგუფში არ იყო CTCAE 4 ხარისხის INR მატება.

ლიმფოპენია დაფიქსირდა პაციენტების 47%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით და 42%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. CTCAE 3 ან 4 ხარისხის ლიმფოპენია მოხსენებული იყო პაციენტების 6%-ში თითოეულ ჯგუფში. ნეიტროპენია დაფიქსირდა პაციენტების 11%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით და 14%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. CTCAE მე-3 ან მე-4 ხარისხის ნეიტროპენია მოხსენებული იყო პაციენტების 1%-ში თითოეულ ჯგუფში.

ანემია დაფიქსირდა პაციენტთა 59%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით და 64%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. CTCAE მე-3 ან მე-4 ხარისხის ანემია მოხსენებული იყო პაციენტთა 3%-ში თითოეულ ჯგუფში.

თრომბოციტოპენია დაფიქსირდა პაციენტთა 46%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით და 41%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი.

ჰიპოკალციემია დაფიქსირდა პაციენტების 26.5%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით, შედარებით 14.8%-თან პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. დაფიქსირებული ჰიპოკალცემიის უმეტესობა დაბალი ხარისხის იყო (CTCAE 1 და 2 ხარისხი). ჰიპოკალციემია CTCAE მე-3 ხარისხის (6.0-7.0 მგ/დლ) დაფიქსირდა პაციენტების 1.8%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით, პლაცებო ჯგუფში მყოფი პაციენტების 1.1%-თან შედარებით; CTCAE 4 ხარისხის ჰიპოკალციემია (< 6.0 მგ/დლ) ასევე დაფიქსირდა პაციენტების 0.4%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით, პლაცებო ჯგუფში მყოფი პაციენტების 0%-თან შედარებით. სორაფენიბთან დაკავშირებული ჰიპოკალციემიის ეტიოლოგია უცნობია.

ჰიპოკალიემია დაფიქსირდა პაციენტების 9.4%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით, 5.9%-თან შედარებით პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ პლაცებოთი. ყველაზე ხშირად დაფიქსირებული ჰიპოკალიემია იყო დაბალი ხარისხის (CTCAE 1 ხარისხი). CTCAE მე-3 ხარისხის ჰიპოკალიემია დაფიქსირდა პაციენტების 0.3%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით, პლაცებო ჯგუფში მყოფი პაციენტების 0.7%-თან შედარებით. მე-4 ხარისხის ჰიპოკალიემია არ იყო რეგისტრირებული.

ლაბორატორიული ტესტის ანომალიები ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის მქონე პაციენტებში (კვლევა 5):

ჰიპოკალციემია დაფიქსირდა პაციენტების 35.7%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით, პლაცებო ჯგუფში მყოფი პაციენტების 11%-თან შედარებით. დაფიქსირებული ჰიპოკალციემიის უმეტესობა დაბალი ხარისხის იყო. CTCAE მე-3 ხარისხის ჰიპოკალციემია დაფიქსირდა პაციენტების 6.8%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით, პლაცებო ჯგუფში მყოფი პაციენტების 1.9%-თან შედარებით; CTCAE 4 ხარისხის ჰიპოკალციემია დაფიქსირდა პაციენტების 3.4%-ში, რომლებიც მკურნალობდნენ NEXAVAR-ით, პლაცებო ჯგუფში მყოფი პაციენტების 1.0%-თან შედარებით.

კვლევის დროს დაფიქსირებული სხვა კლინიკურად მნიშვნელოვანი ლაბორატორიული ანომალიები ნაჩვენებია ცხრილში 4.

ცხრილი 4: მკურნალობასთან დაკავშირებული ლაბორატორიული ანომალიები, რომლებიც დაფიქსირდა პაციენტებში დიფერენცირებული ფარისებრი ჯირკვლის კიბოთი __ ორმაგი ბრმა კვლევის პერიოდი (კვლევა 5)

ლაბორატორიული პარამეტრი,(% გამოკვლეული ნიმუშები)	NEXAVAR, n = 207			პლაცებო, n = 209		
	ყველა ხარისხი *	ხარისხი 3*	ხარისხი 4*	ყველა ხარისხი *	ხარისხი 3*	ხარისხი 4*
სისხლძარღვთა და ლიმფური სისტემის დაავადებები						
ანემია	30.9	0.5	0	23.4	0.5	0
თრომბოციტოპენია	18.4	0	0	9.6	0	0
ნეიტროპენია	19.8	0.5	0.5	12	0	0
ლიმფოპენია	42	9.7	0.5	25.8	5.3	0
ნივთიერებათა ცვლის და კვების დაავადებები						
ჰიპოკალიემია	17.9	1.9	0	2.4	0	0
ჰიპოფოსფატემია**	19.3	12.6	0	2.4	1.4	0
ჰეპატობილიარული დაავადებები						
ბილირუბინის მომატება	8.7	0	0	4.8	0	0
ALT მატება	58.9	3.4	1.0	24.4	0	0
AST მატება	53.6	1.0	1.0	14.8	0	0
კვლევები						
ამილაზას მომატება	12.6	2.4	1.4	6.2	0	1.0
ლიპაზის მომატება	11.1	2.4	0	2.9	0.5	0

* გვერდითი მოვლენების საერთო ტერმინოლოგიური კრიტერიუმი (CTCAE), ვერსია 3.0
** Nexavar-თან დაკავშირებული ჰიპოფოსფატემიის ეტიოლოგია უცნობია.

საეჭვო გვერდითი რეაქციების შესახებ შეტყობინება:
პრეპარატის ავტორიზაციის შემდეგ სავარაუდო გვერდითი რეაქციების შესახებ შეტყობინებას დიდი მნიშვნელობა აქვს. დროული მოხსენება წამლის სარგებლის/რისკის ბალანსის მუდმივი მონიტორინგის საშუალებას იძლევა. ჯანდაცვის სპეციალისტებს მოეთხოვებათ, რომ შეატყობინონ ნებისმიერი საეჭვო არასასურველი რეაქციის შესახებ თურქეთის ფარმაკოვიგილანციის ცენტრს (TÜFAM) (**www.titck.gov.tr; ელ. ფოსტა: tufam@titck.gov.tr; ტელ: 0 800 314 00 08; ფაქსი: 0 312 218 35 99).**

4.9. დოზის გადაჭარბება და მისი მკურნალობა

NEXAVAR-ის დოზის გადაჭარბებისთვის სპეციფიური მკურნალობა არ არსებობს.

სორაფენიბის კლინიკურად შესწავლილი უმაღლესი დოზა არის 800 მგ დღეში ორჯერ. ამ დოზის გამოყენების დროს გამოვლენილი გვერდითი რეაქციები ძირითადად იყო დიარეა და დერმატოლოგიური მოვლენები.

დოზის გადაჭარბების შესახებ საეჭვო შემთხვევაში, NEXAVAR-ის მიღება უნდა შეწყდეს და დაიწყოს დამხმარე თერაპია.

5. ფარმაკოლოგიური თვისებები
5.1. ფარმაკოდინამიკური თვისებები

ფარმაკოთერაპიული ჯგუფი: ანტინეოპლასტიკური პრეპარატები, პროტეინ კინაზას ინჰიბიტორი

ATC კოდი: L01XE05

სორაფენიბი არის მულტიკინაზას ინჰიბიტორი, რომელიც ავლენს ანტიპროლიფერაციულ და ანტიანგიოგენურ თვისებებს *in vitro* და *in vivo*.

მოქმედების მექანიზმი და ფარმაკოდინამიკური ეფექტები

სორაფენიბი არის მულტიკინაზას ინჰიბიტორი, რომელიც *in vitro* პირობებში ამცირებს სიმსივნური უჯრედების პროლიფერაციას. ათიმიურ შიშველ თაგვებში, სორაფენიბი სიმსივნის შემცირებულ ანგიოგენეზთან ერთად, ასევე აფერხებს სიმსივნის ზრდას ადამიანის სიმსივნის ქსენოტრანსპლანტების ფართო სპექტრში. სორაფენიბი აფერხებს სიმსივნის უჯრედებში (CRAF, BRAF, V600E BRAF, c-KIT, ve FLT-3) და სიმსივნის სისხლძარღვებში (CRAF, VEGFR–2, VEGFR–3 ve PDGFR–ß) აღმოჩენილი სამიზნეების აქტივობას. სერინი/თრეონინი კინაზები არიან RAF კინაზები, ხოლო c-KIT, FLT-3, VEGFR-2, VEGFR-3 და PDGFR-ß არიან რეცეპტორული ტიროზინ კინაზები.

კლინიკური ეფექტურობა და უსაფრთხოება

NEXAVAR-ის კლინიკური ეფექტურობა და უსაფრთხოება შესწავლილი იყო ჰეპატოცელულარული კარცინომის (HCC), მეტასტაზური თირკმლის უჯრედოვანი კარცინომის (RCC) და დიფერენცირებული ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის (DTC) მქონე პაციენტებში.

ჰეპატოცელულარული კარცინომა

კვლევა 3 (კვლევა 100554) იყო საერთაშორისო, მულტიცენტრული, რანდომიზებული, ორმაგი ბრმა, პლაცებო კონტროლირებადი III ფაზის კვლევა, რომელიც მოიცავდა 602 პაციენტს ჰეპატოცელულარული კარცინომათ. დაავადების დემოგრაფიული და საწყისი მახასიათებლები Nexavar და პლაცებო ჯგუფებს შორის, ECOG ქულების მიხედვით მსგავსი იყო. (ქულა 0: 54% 54%-ის წინააღმდეგ; ქულა 1: 38% 39%-ის წინააღმდეგ; ქულა 2: 8% 7%-ის წინააღმდეგ), TNM ეტაპი (სტადია I: <1% vs. 1%; II ხარისხი: 10.4 % 8,3%-ის წინააღმდეგ; III ეტაპი: 37,8% 43,6%-ის წინააღმდეგ; IV ეტაპი: 50,8% 46,9%-ის წინააღმდეგ და BCLC სტადია (სტადია B: 18,1% 16,8%-ის წინააღმდეგ; სტადია C: 81,6% 83,2%-ის წინააღმდეგ; სტადია D: < 1% 0%-ის წინააღმდეგ.

კვლევა შეჩერდა მას შემდეგ, რაც დაგეგმილმა შუალედურმა OS ანალიზმა გადალახა ეფექტურობის წინასწარ განსაზღვრული ზღვარი. OS-ის ამ ანალიზმა აჩვენა, რომ NEXAVAR-ს ჰქონდა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანი უპირატესობა პლაცებოსთან შედარებით OS-ის თვალსაზრისით. (HR: 0.69, p = 0.00058, იხ. ცხრილი 5).

ამ კვლევაში, Child Pugh B დონის ღვიძლის უკმარისობის მქონე პაციენტების მონაცემები შეზღუდულია და ჩაილდ-პიუ C ღვიძლის უკმარისობით (Child Pugh C) მხოლოდ ერთი პაციენტი იყო ჩართული კვლევაში.

ცხრილი 5: კვლევა 3-ის (კვლევა 100554) ეფექტურობის შედეგები ჰეპატოცელულურ კარცინომაში

ეფექტურობის პარამეტრი	NEXAVAR (N=299)	პლაცებო (N=303)	P მნიშვნელობა	HR (%95 GA(CI))
საერთო გადარჩენა (OS) [მედიანა, კვირა (95% (GA) CI)]	46.3 (40.9, 57.9)	34.4 (29.4, 39.4)	0.00058*	0.69 (0.55, 0.87)
დრო პროგრესირებამდე (TTP) [საშუალო კვირა (95% CI)]**	24.0 (18.0, 30.0)	12.3 (11.7, 17.1)	0.000007	0.58 (0.45, 0.74)

CI = ნდობის ინტერვალი, HR = საშიშროების თანაფარდობა (NEXAVAR vs. პლაცებო))
*p მნიშვნელობა სტატისტიკურად მნიშვნელოვანია, რადგან ის ო'ბრაიენ ფლემინგის წინასწარ განსაზღვრული ლიმიტის - 0,0077 ქვემოთაა
** დამოუკიდებელი რადიოლოგიური ექსპერტიზა

მეორე ფაზის III, საერთაშორისო, მულტიცენტრულ, რანდომიზებულ, ორმაგ ბრმა, პლაცებო კონტროლირებად კვლევაში (კვლევა 4, 11849), NEXAVAR-ის კლინიკური სარგებელი იყო შეფასებული 226 პაციენტში, რომლებსაც ჰქონდათ პროგრესირებადი ჰეპატოცელულარული კარცინომა. ამ კვლევამ, რომელიც ჩატარდა ჩინეთში, კორეასა და ტაივანში, დაადასტურა მე-3 კვლევის შედეგები Nexavar-ის ხელსაყრელი სარგებელი/რისკის თანაფარდობასთან დაკავშირებით.(HR (OS): 0.68, p = 0.01414)

მე-3 და მე-4 კვლევებში, წინასწარ განსაზღვრული სტრატიფიკაციის ფაქტორებით, (ECOG ქულა, მაკროსკოპული სისხლძარღვოვანი ინვაზიის არსებობა ან არარსებობა და/ან ექსტრაჰეპატური სიმსივნის გავრცელება) საშიშროების კოეფიციენტი თანმიმდევრულად უპირატესობას ანიჭებდა NEXAVAR-ს პლაცებოსთან შედარებით. კვლევის ქვეჯგუფის ანალიზებმა, აჩვენეს, რომ საწყის ეტაპზე შორეული მეტასტაზების მქონე პაციენტებში მკურნალობის ეფექტი ნაკლებად გამოხატული იყო.

თირკმლის უჯრედის კარცინომა

NEXAVAR-ის უსაფრთხოება და ეფექტურობა მოწინავე თირკმელუჯრედოვანი კარცინომის (RCC) მკურნალობისას შესწავლილი იყო 2 კლინიკურ კვლევაში:

კვლევა 1 (კვლევა 11213) იყო მულტიცენტრული, რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა, პლაცებო კონტროლირებადი III ფაზის კვლევა 903 პაციენტის მონაწილეობით. კვლევაში ჩართულნი იყვნენ მხოლოდ პაციენტები თირკმლის გამჭვირვალე უჯრედული კარცინომით და MSKCC-ის (Memorial Sloan Kettering Cancer Center) დაბალი ან ზომიერი რისკის მქონე პაციენტები. პირველადი საბოლოო წერტილები იყო მთლიანი გადარჩენა და პროგრესირების გარეშე გადარჩენა (PFS).

პაციენტების დაახლოებით ნახევრის ECOG შესრულების ქულა არის 0, ნახევარი კი, დაბალი რისკის MSKCC პროგნოზულ ჯგუფშია.

PFS შეფასებული იყო ბრმა, დამოუკიდებელი რენტგენოლოგიური გამოკვლევით RECIST კრიტერიუმების გამოყენებით. PFS ანალიზი ჩატარებული იყო 342 მოვლენით 769 პაციენტში. მედიანური PFS იყო 167 დღე NEXAVAR-ზე რანდომიზებულ პაციენტებში და 84 დღე პლაცებო პაციენტებში (HR=0.44; 95% CI: 0.35 – 0.55; p <0.000001).
ასაკი, MSKCC პროგნოზული ჯგუფი, ECOG PS და წინა თერაპია გავლენას არ ახდენდა მკურნალობის ეფექტის მასშაბზე.
საერთო გადარჩენის შუალედური ანალიზი (მეორე შუალედური ანალიზი) ჩატარდა 367 გარდაცვალებით 903 პაციენტში. ნომინალური ალფა მნიშვნელობა ამ ანალიზისთვის არის 0.0094. მედიანური გადარჩენა იყო 19.3 თვე Nexavar-ზე რანდომიზებულ პაციენტებში, 15.9 თვე პლაცებოზე რანდომიზებულ პაციენტებში (RR = 0.77; 95% CI: 0.63, 0.95; p = 0.015). ანალიზის დროს, დაახლოებით 200 პაციენტი გადავიდა სორაფენიბის ჯგუფიდან პლაცებოს ჯგუფში.

კვლევა 2 არის მეორე ფაზის კვლევა პაციენტებში მეტასტაზური ავთვისებიანი სიმსივნეებით, მათ შორის RCC. პაციენტები, რომელთა დაავადება სტაბილური იყო NEXAVAR-ით თერაპიის დროს, რანდომიზებული იყვნენ პლაცებოზე ან განაგრძეს ნექსავარით თერაპია. პაციენტებში RCC-ით, პროგრესირების გარეშე გადარჩენა მნიშვნელოვნად მაღალი იყო NEXAVAR-ის ჯგუფში (163 დღე), ვიდრე პლაცებოს ჯგუფში (41 დღე) (P=0.0001, HR=0.29).

ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებული კარცინომა

კვლევა 5 (კვლევა 14295) იყო საერთაშორისო, მულტიცენტრული, რანდომიზებული, ორმაგად ბრმა, პლაცებო კონტროლირებადი III ფაზის კვლევა 417 პაციენტში, ლოკალურად განვითარებული ან

მეტასტაზური დიფერენცირებული ფარისებრის კიბოთი, რომელიც რეზისტენტული იყო რადიოაქტიური იოდის მიმართ.

კვლევის პირველადი საბოლოო წერტილი იყო პროგრესირების გარეშე გადარჩენა (PFS). მეორადი საბოლოო წერტილები მოიცავდა მთლიან გადარჩენას (OS), სიმსივნის რეაქციის სიჩქარეს და პასუხის ხანგრძლივობას. პროგრესირების შემდეგ, პაციენტებს მიეცათ უფლება გამოეყენებინათ ღია ეტიკეტირებული NEXAVAR-ი. რადიოაქტიური იოდით (RAI) ერთდროული თერაპია არ იყო დაშვებელი.

პაციენტები ჩართულნი იყვნენ კვლევაში, თუ მათ ჰქონდათ დაავადების პროგრესირება ჩართვამდე 14 თვის განმავლობაში და ჰქონდათ RAI-რეზისტენტული DTC. RAI-რეზისტენტული DTC განისაზღვრა RAI სკრინინგზე, როგორც დაზიანება იოდის შეწოვის გარეშე, ან კუმულაციური RAI > 600 mCi, ან პროგრესირებადი RAI ერთი კურსის შემდეგ 16 თვის განმავლობაში ჩართვიდან ან ორი RAI კურსი 16 თვის განმავლობაში.

საწყისმა დემოგრაფიულმა მონაცემებმა და პაციენტის მახასიათებლებმა აჩვენეს კარგი ბალანსი მკურნალობის ორივე ჯგუფს შორის. პაციენტთა 86%-ს აღენიშნება მეტასტაზები ფილტვებში, 51%-ს ლიმფურ კვანძებში და 27%-ს ძვლებში. თითქმის ყველა პაციენტს (99.5%) ჩაუტარდა თირეოიდექტომია და მიიღეს საშუალო კუმულაციური რადიოაქტიური აქტივობა დაახლოებით 400 mCi. პაციენტთა უმეტესობას აღენიშნება პაპილარული კარცინომა (56.8%), რასაც მოჰყვება ფოლიკულური (25.4%) და ნაკლებად დიფერენცირებული კარცინომა (9.6%).

მთლიან საანალიზო კომპლექტში, 207 პაციენტი რანდომიზირებული იყო NEXAVAR-ზე 400 მგ ორჯერ დღეში და 210 პაციენტი პლაცებოზე. PFS შეფასებული იყო ბრმა დამოუკიდებელი რენტგენოლოგიური მიმოხილვით RECIST კრიტერიუმების გამოყენებით.

PFS-ის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 329 დღე (10.8 თვე) ნექსავარის ჯგუფში და 175 დღე (5.8 თვე) პლაცებოს ჯგუფში. PFS-ის ფარდობითი რისკი (დაავადების პროგრესირება ან სიკვდილი) შემცირდა დაახლოებით 41%-ით პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ სორაფენიბით, შედარებით მათთან, ვინც მკურნალობდა პლაცებოთი. (საფრთხის კოეფიციენტი (CR): 0,587; 95% ნდობის ინტერვალი (CI): 0,454, 0,758; ცალმხრივი p <0,0001) (ცხრილი 6, სურათი 2).

NEXAVAR-ის გავლენა PFS-ზე, იგივეა ყველა ქვეჯგუფისთვის, გეოგრაფიული რეგიონის ჩათვლით, ასაკის 60 წელზე მეტი ან ნაკლები, სქესის, ჰისტოლოგიური ქვეტიპის, სიმსივნური მასის და ძვლის მეტასტაზების არსებობის ან არარსებობის მიხედვით.

მკურნალობის ჯგუფებს შორის საერთო გადარჩენის თვალსაზრისით არ იყო სტატისტიკური სხვაობა (CR: 0.802; 95% CI: 0.539, 1.194, ცალმხრივი p-მნიშვნელობა 0.138, ცხრილი 6). მედიანური OS არ იყო მიღწეული არც ერთ ჯგუფში. 150 (71.4%) პლაცებოზე რანდომიზებულმა პაციენტმა და 55 (26.6%) Nexavar-ზე რანდომიზებულმა პაციენტმა მიიღო ნექსავარი ღია ეტიკეტით.

სრული პასუხი (CR) RECIST-ის მიხედვით არ იყო დაფიქსირებული. დამოუკიდებელი რენტგენოგრაფიული შეფასების საფუძველზე, საერთო პასუხის (CR + ნაწილობრივი რეაგირება (PR)) მაჩვენებელი უფრო მაღალი იყო ნექსავარის ჯგუფში (24 პაციენტი, 11.6%) პლაცებოს ჯგუფთან შედარებით (ცალმხრივი p <0.0001). პაციენტებში, რომლებიც მკურნალობდნენ Nexavar-ით, რომლებმაც მიაღწიეს PR-ს, რეაქციის საშუალო ხანგრძლივობა იყო 309 დღე (95% CI: 226, 505 დღე).

ცხრილი 6: კვლევა 5: ფარისებრი ჯირკვლის დიფერენცირებულ კიბოზე ეფექტურობის შედეგები

მოქმედების პარამეტრი	Nexavar (n=207) მოვლენების (სიკვდილიანობა) და სუბიექტების თანაფარდობა (%)	პლაცებო (n=210) მოვლენების (სიკვდილიანობა) და სუბიექტების თანაფარდობა (%)	Nexavar (n=207) [მედიანა, დღეები (95% CI)]*	პლაცებო (n=210) [მედიანა, დღეები (95% CI)]*	p-მნიშვნელობა	HR (%95 CI)

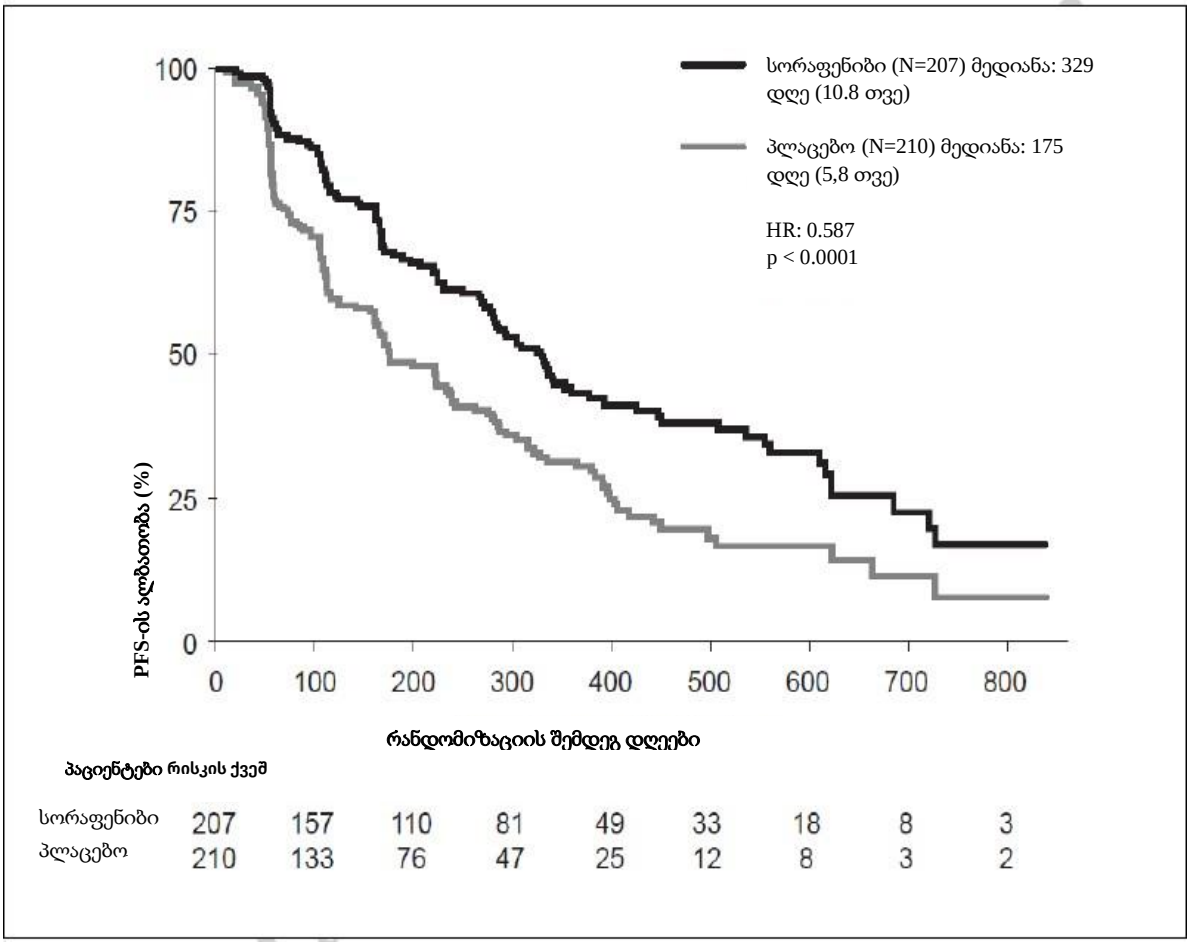
პროგრესირების გარეშე გადარჩენა (PFS) (12.08.2012)	113 (%54.6)	137 (%65.2)	329 (278, 393)	175 (160,238)	<0.0001	0.587 (0.454-0.758)
საერთო გადარჩენა (OS) (31.05.2013)	66 (%31.9)	72 (%34.3)	ვერ იქნა მიღწეული	1110(26-1110)	0.2359	0.884 (0.663, 1.236)

CI = ნდობის ინტერვალი,

HR = საშიშროების კოეფიციენტი (NEXAVAR პლაცებოსთან შედარებით)

* დამოუკიდებელი რადიოლოგიური კვლევა

სურათი 1: კვლევა 5: ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის დროს პროგრესირების გარეშე გადარჩენის (PFS) კაპლან-მეიერის მრუდი (მსრული საანალიზო კომპლექტი)



<u>QT ინტერვალის გაზრდა</u>

კლინიკურ ფარმაკოლოგიურ კვლევაში საწყის ეტაპზე (მკურნალობამდე) და მკურნალობის შემდგომ, 31 პაციენტზე დაფიქსირდა QT/QTc გაზომვებში. მკურნალობის ერთჯერადი 28-დღიანი კურსის შემდეგ, იმ დროს, როდესაც სორაფენიბის მაქსიმალური კონცენტრაცია კონტროლდება, პლაცებო მკურნალობის საწყის მნიშვნელობებთან შედარებით QTcB4□19 მწმ -ით, QTcF კი, 9□18 მწმ-ით გახანგრძლივდა.

მკურნალობის შემდგომი ეკგ მონიტორინგის დროს, QTcB ან QTcF □ 500 მწმ არ დაფიქსირებულა არცერთ პაციენტში (იხ. ნაწილი 4.4).

5.2. ფარმაკოკინეტიკური თვისებები

შეწოვა (აბსორბაცია):

სორაფენიბის ტაბლეტების მიღების შემდეგ, მისი საშუალო ფარდობითი ბიოშეღწევადობა შეადგენს 38-49%-ს პერორალურ ხსნართან შედარებით. პერორალური მიღების შემდეგ, სორაფენიბი პლაზმურ კონცენტრაციას აღწევს დაახლოებით 3 საათის შემდეგ. ზომიერად ცხიმიან საკვებთან ერთად მიღებისას, მისი ბიოშეღწევადობა იგივეა, რაც უზმოზე. ცხიმებით მდიდარ საკვებთან ერთად მიღებისას სორაფენიბის ბიოშეღწევადობა მცირდება 29%-ით უზმოზე მიღებასთან შედარებით. სორაფენიბის მრავალჯერადი დოზის მიღება შვიდი დღის განმავლობაში იწვევს 2,5-დან 7-ჯერ მეტ დაგროვებას (აკუმულაციას) ერთჯერადი დოზის მიღებასთან შედარებით. პლაზმაში სორაფენიბის დაბალანსებული კონცენტრაცია მიიღწევა 7 დღის განმავლობაში, ხოლო საშუალო კონცენტრაციების პიკური მაჩვენებელი 2-ზე ნაკლებია. სორაფენიბის 400 მგ-ს ორჯერ დღეში მიღების სტაბილური ფარმაკოკინეტიკა, იყო შეფასებული ფარისებრი ჯირკვლის კარცინომის, RCC და HCC-ის მქონე პაციენტებზე. მიუხედავად იმისა, რომ ექსპოზიციის ცვალებადობა მაღალი იყო ყველა ტიპის სიმსივნისთვის, ყველაზე მაღალი საშუალო ექსპოზიცია

დაფიქსირდა ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებში. ფარისებრი ჯირკვლის კიბოს მქონე პაციენტებში AUC-ის ზრდის კლინიკური მნიშვნელობა უცნობია.

განაწილება:
სორაფენიბის ადამიანის პლაზმის ცილებთან *ინ ვიტრო* შეკავშირება არის 99.5%.

ბიოტრანსფორმაცია:
სორაფენიბი ძირითადად მეტაბოლიზდება ღვიძლში, CYP3A4 შუამავლობით, ოქსიდაციურ მეტაბოლიზმში შეღწევისას, ის ასევე, UGT1A9-ის მეშვეობით, განიცდის გლუკურონიდაციას. სორაფენიბის კონიუგატები კუჭ-ნაწლავის ტრაქტში შეიძლება დაიშალონ ბაქტერიული გლუკურონიდაზას აქტივობის მიერ, რაც არაკონიუგირებული პრეპარატის რეაბსორბციის საშუალებას იძლევა. ნეომიცინის ერთდროული მიღება აფერხებს ამ პროცესს, რითაც ამცირებს სორაფენიბის საშუალო ბიოშეღწევადობას 54%-ით.

სორაფენიბი შეადგენს პლაზმაში მოცირკულირე მეტაბოლიტების დაახლოებით 70-85%-ს წონასწორულ მდგომარეობაში. იდენტიფიცირებულია სორაფენიბის რვა მეტაბოლიტი, რომელთაგან ხუთი გამოვლინდა პლაზმაში. სორაფენიბის ძირითადი მოცირკულირე მეტაბოლიტი, პირიდინის N-ოქსიდი, ავლენს სორაფენიბის მსგავს ინ ვიტრო აქტივობას. ეს მეტაბოლიტი შეადგენს მოცირკულირე მეტაბოლიტების დაახლოებით 9-16%-ს წონასწორულ მდგომარეობაში.

ელიმინაცია:
სორაფენიბის პერორალური მიღების შემდეგ ხსნარის სახით 100 მგ დოზით, დოზის 96% გამოიყოფა 14 დღის განმავლობაში, საიდანაც 77% გამოიყოფა განავლით და 19% შარდით გლუკურონიდირებული მეტაბოლიტების სახით. სორაფენიბი რომელიც უცვლელი სახით, შეადგენს დოზის 51%-ს, არის განავალში, მაგრამ არა შარდში. ეს მიუთითებს იმაზე, რომ ნაღვლის გზით გამოყოფა ხელს უწყობს პრეპარატის ელიმინაციას.

სორაფენიბის ნახევარგამოყოფის პერიოდი შეადგენს დაახლოებით 25-48 საათს.

წრფივობა/არაწრფივობა:
სორაფენიბის ფარმაკოკინეტიკა არის წრფივი.

პაციენტების მახასიათებლები
რასა:
ევროპელ და აზიელ მოხალისეებს შორის არ იყო კლინიკურად მნიშვნელოვანი განსხვავებები ფარმაკოკინეტიკურ თვისებებში.

სქესი:
დემოგრაფიული მონაცემების ანალიზი არ აჩვენებს ფარმაკოკინეტიკაში განსხვავებას სქესის მიხედვით.

ღვიძლის უკმარისობა:
სორაფენიბი გამოიყოფა ძირითადად ღვიძლით.
ჰეპატოცელულარული კარცინომის მქონე პაციენტებში ღვიძლის მსუბუქი (Child-Pugh A) ან ზომიერი (Child-Pugh B) უკმარისობით, სისტემური ექსპოზიციის დონეები იმ დიაპაზონშია, რომელიც აღინიშნება პაციენტებში ღვიძლის ფუნქციის დარღვევის გარეშე. Child-Pugh A და Child-Pugh B პაციენტებში ჰეპატოცელულარული კარცინომის გარეშე, სორაფენიბის ფარმაკოკინეტიკა იყო ჯანმრთელი მოხალისეების მსგავსი. სორაფენიბის ფარმაკოკინეტიკა არ არის შესწავლილი ღვიძლის მძიმე უკმარისობის მქონე პაციენტებში (ჩილდ-პუგ C) (იხ. სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას და დოზირება და მიღების წესი). ვინაიდან ის გამოიყოფა ძირითადად ღვიძლის მეშვეობით, ექსპოზიცია შეიძლება გაიზარდოს ამ პაციენტების პოპულაციაში.

თირკმლის უკმარისობა:
კლინიკურ ფარმაკოლოგიურ კვლევაში, სორაფენიბის ფარმაკოკინეტიკა შეფასებული იყო 400 მგ ერთჯერადი დოზის მიღების შემდეგ, პაციენტებზე თირკმელების ნორმალური ფუნქციით და პაციენტებზე თირკმლის მსუბუქი (CrCl 50-80 მლ/წთ), საშუალო (CrCl 30-დან < 50 მლ/წთ) ან მძიმე

უკმარისობით (CrCl < 30 მლ. /წთ), რომლებიც არ საჭიროებენ დიალიზს.

სორაფენიბის სისტემურ ექსპოზიციასა და თირკმელების ფუნქციას შორის კავშირი არ დაფიქსირებულა. დოზის კორექცია არ არის საჭირო მსუბუქი, საშუალო ან მძიმე თირკმლის უკმარისობისთვის, რომელიც არ საჭიროებს დიალიზს. (იხ. დოზირება და გამოყენების მეთოდი). დიალიზის საჭიროების მქონე პაციენტებში მდგომარეობა შესწავლილი არ არის.

ხანდაზმულები (65 წელზე მეტი):
დემოგრაფიული მონაცემების ანალიზი გვიჩვენებს, რომ ასაკის მიხედვით დოზის კორექცია საჭირო არ არის.

პედიატრიული პაციენტები:
პედიატრიულ პაციენტებთან დაკავშირებით ფარმაკოკინეტიკური მონაცემები არ არსებობს.

5.3. პრეკლინიკური უსაფრთხოების მონაცემები

კანცეროგენეზი, მუტაგენეზი, ფერტილობის დარღვევა

სორაფენიბის პრეკლინიკური უსაფრთხოების პროფილი შეფასებული იყო თაგვებზე, ვირთხებზე, ძაღლებზე და კურდღლებზე.

განმეორებითი დოზის ტოქსიკურობის კვლევებში, პროგნოზირებულ კლინიკურ ექსპოზიციაზე დაბალი ექსპოზიციის დროს, (AUC შედარებებზე დაყრდნობით) სხვადასხვა ორგანოებში დაფიქსირდა ცვლილებები (დეგენერაცია და რეგენერაცია).

ახალგაზრდა და მზარდ ძაღლებძი განმეორებითი დოზირების შემდეგ დაფიქსირდა გავლენა ძვლებზე და კბილებზე. ეს ცვლილებები მოიცავდა ბარძაყის ზრდის ფირფიტის არარეგულარულ გასქელებას დღიური დოზით 600 მგ/მ^2 (ექვივალენტურია 500 მგ/მ^2 რეკომენდებული კლინიკური დოზის 1.2-ჯერ, სხეულის ზედაპირის მიხედვით), ჰიპოცელულურობას ძვლის ტვინში, ცვალებადი ზრდის ფირფიტის მიმდებარედ 200 მგ/მ^2/დღეში, და ცვლილებებს დენტინის შემადგენლობაში 600 მგ/მ^2/დღეში.

მოზრდილ ძაღლებში მსგავსი ეფექტები არ გამოვლენილა.

ძუძუმწოვრების უჯრედების *in vitro* კვლევისას (ჩინური ზაზუნის საკვერცხეები), მეტაბოლური აქტივაციის არსებობით, მიღებულ იქნა კლასტოგენურობის (ქრომოსომული აბერაციები) დადებითი გენოტოქსიური ეფექტები. წარმოების პროცესში წარმოქმნილი შუალედური ნივთიერება, რომელიც ასევე არის მზა ფარმაცევტულ ნედლეულში (<%0.15), ბაქტერიული უჯრედების in vitro კვლევაში (ეიმსის ტესტი) დადებითია მუტაგენეზის მხრივ.

სორაფენიბმა ეიმსის ტესტში და *in vivo* პირობებში თაგვის მიკრონუკლეუსის კვლევაში არ გამოავლინა გენოტოქსიკურობა. სორაფენიბის კანცეროგენობის კვლევები არ ჩატარებულა.
სორაფენიბის ცხოველების ნაყოფიერებაზე ზემოქმედების შესაფასებლად სპეციფიური კვლევები არ ჩატარებულა. თუმცა, მოსალოდნელია არასასურველი ზემოქმედება მამრობითი და მდედრობითი სქესის ნაყოფიერებაზე, რადგან ცხოველებში განმეორებითი დოზის კვლევებმა აჩვენეს ცვლილებები მამრობითი და მდედრობითი სქესის რეპროდუქციულ ორგანოებში. ტიპიური ცვლილებები ვირთხებში იყო სათესლე ჯირკვლების, ეპიდიდიმის, პროსტატის და სათესლე ბუშტუკების დეგენერაციის ნიშნები და დაგვიანებული განვითარება და ეს ეფექტები გამოწვეული იყო სორაფენიბის 150 მგ/მ^2 დღიური დოზით (500 მგ/მ^2 რეკომენდებული კლინიკური დოზის დაახლოებით ერთი მესამედი სხეულის ზედაპირის ფართობის მიხედვით. მდედრ ვირთხებში (korpus luteum) ყვითელი სხეულის ცენტრალური ნეკროზი და საკვერცხეებში ფოლიკულების დაგვიანებული განვითარება დაფიქსირდა, ამავდროულად, ეფექტის ყველაზე დაბალი დონე დაფიქსირდა დოზით - 30 მგ/მ^2/დღეში. ძაღლებში დაფიქსირდა ტუბულარული სათესლე ჯირკვლის დეგენერაცია 600 მგ/მ^2/-ით დღეში და ოლიგოსპერმია 1200 მგ/მ^2/-ით დღეში.

სორაფენიბი აღმოჩნდა ემბრიოტოქსიური და ტერატოგენული ვირთხებისა და კურდღლებისთვის. დაფიქსირებული ეფექტები იყო დედისა და ნაყოფის სხეულის წონის შემცირება, ნაყოფის

რეზორბციების რაოდენობის ზრდა და გარეგანი და ვისცერული მალფორმაციების რაოდენობის ზრდა. ნაყოფისთვის არასასურველი შედეგები დაფიქსირდა 6 მგ/მ^2/ პერორალური დოზით დღეში ვირთაგვებში და 36 მგ/მ^2/ დოზით დღეში კურდღლებში (იხ. სპეციალური გაფრთხილებები და სიფრთხილის ზომები გამოყენებისას და ორსულობა და ლაქტაცია).

გარემოსდაცვითი რისკის შეფასების კვლევებმა აჩვენეს სორაფენიბის ტოზილატის მდგრადობა, ბიოაკუმულაცია და გარემოსდაცვითი ტოქსიკურობა.

6. ფარმაცევტული თვისებები

6.1. დამხმარე ნივთიერებების ჩამონათვალი

- ნატრიუმის კროსკარმელოზა
- მიკროკრისტალური ცელულოზა
- ჰიდროქსიპროპილმეთილცელულოზა
- ნატრიუმის ლაურილ სულფატი
- მაგნიუმის სტეარატი
- მაკროგოლი
- ტიტანის დიოქსიდი
- წითელი რკინის ოქსიდი

6.2. შეუთავსებლობა

არ არის ცნობილი შეუთავსებლობა.

6.3. ვარგისიანობის ვადა

36 თვე

6.4. განსაკუთრებული სიფრთხილის ზომები შენახვისას

NEXAVAR-ი უნდა ინახებოდეს მშრალ ადგილას და ოთახის ტემპერატურაზე არაუმეტეს 25°C.

6.5. შეფუთვის შიგთავსი

112 (4 x 28) ტაბლეტი გამჭვირვალე (პოლიპროპილენის/ალუმინის) ბლისტერებში.

6.6. სამკურნალო პროდუქტის ნარჩენების განადგურება და სხვა სპეციალური ზომები

სამკურნალო პროდუქტი NEXAVAR-მა შეიძლება წარმოადგენდეს პოტენციურ საფრთხეს გარემოსთვის.

გამოუყენებელი პროდუქტები ან ნარჩენი მასალები უნდა განადგურდეს **„სამედიცინო ნარჩენების კონტროლის დებულების“** და **„შეფუთვისა და შეფუთვის ნარჩენების კონტროლის დებულების“** შესაბამისად.

7. ლიცენზიის მფლობელი

Bayer Türk Kimya San. Ltd. Şti.
Fatih Sultan Mehmet Mah. Balkan Cad.No: 53 34770 Ümraniye-İstanbul
Tel: 0216 – 528 36 00
Faks: 0216 – 645 39 50

8. სალიცენზიო ნომერი

125/78

9. პირველი ლიცენზიის თარიღი/ლიცენზიის განახლების თარიღი

პირველი ლიცენზიის თარიღი: 25.09.2008 ლიცენზიის განახლების თარიღი: -

10. პროდუქტის შესახებ მოკლე ინფორმაციის განახლების თარიღი