

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Рафсонс, 200 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: сорафениб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 200 мг сорафениба (в виде тозилата).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого или почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ**4.1. Показания к применению**

Препарат Рафсонс показан к применению у взрослых для лечения:

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

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Режим дозирования

Рекомендуемая суточная доза препарата Рафсонс составляет 800 мг (4 таблетки по 200 мг). Суточная доза назначается в два приема (2 таблетки 2 раза в сутки).

Лечение продолжают до тех пор, пока сохраняется клиническая эффективность препарата или до появления его непереносимого токсического действия.

Развитие возможных нежелательных лекарственных реакций может потребовать временного прекращения и/или уменьшения дозы препарата Рафсонс.

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

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

Таблица 1. Рекомендации по снижению дозы препарата Рафсонс при развитии кожной токсичности.

Степень кожной токсичности	Эпизоды кожной токсичности	Рекомендации по модификации доз препарата Рафсонс
1-я степень: онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в ладонях или подошвах ног, которые не препятствуют нормальной активности пациента.	Любой по счету	Лечение препаратом Рафсонс продолжают на фоне местной симптоматической терапии.
2-я степень: эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента.	1-й эпизод	Лечение препаратом Рафсонс продолжают на фоне местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней – см. ниже.
	Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й или 3-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Рафсонс до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Рафсонс до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.
3-я степень: влажная десквамация, изъязвления, волдыри, или выраженная боль в ладонях или подошвах ног, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя.	4-й эпизод	Терапию препаратом Рафсонс следует прекратить.
	1-й или 2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Рафсонс до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Рафсонс до 400 мг 1 раз в сутки или до 400 мг через день.
	3-й эпизод	Терапию препаратом Рафсонс следует прекратить.

Снижение дозы у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы

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

При необходимости доза препарата Рафсонс может быть дополнительно снижена до 400 мг в сутки (1 таблетка 2 раза в день) или до 200 мг 1 раз в день. После уменьшения выраженности нежелательных реакций, за исключением гематологических, доза препарата Рафсонс может быть увеличена.

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

Снижение дозы	Суточная доза препарата Рафсонс	
Первое снижение дозы	600 мг	2 таблетки и 1 таблетка с интервалом приема 12 часов (на первый прием может приходиться любая из этих доз).
Второе снижение дозы	400 мг	По 1 таблетке 2 раза в день.
Третье снижение дозы	200 мг	По 1 таблетке 1 раз в день.

Таблица 3. Рекомендации по снижению дозы препарата Рафсонс при развитии кожной токсичности.

Степень кожной токсичности	Эпизоды	Рекомендации по модификации доз препарата Рафсонс*
1-я степень: онемение, дизестезия, парестезия, безболезненная отечность, эритема или ощущение дискомфорта в ладонях или подошвах ног, которые не препятствуют нормальной активности пациента.	Любой по счету	Лечение препаратом Рафсонс продолжают на фоне местной симптоматической терапии.
2-я степень: эритема и отечность ладоней или подошв ног, сопровождающиеся болью и/или ощущением дискомфорта, которые ограничивают нормальную активность пациента.	1-й эпизод	Лечение продолжают с использованием сниженной дозы препарата Рафсонс 600 мг в сутки (400 мг и 200 мг с интервалом 12 часов) и с применением местной симптоматической терапии. В случае отсутствия улучшения в течение 7 дней – см. ниже.
	Отсутствие уменьшения интенсивности кожной симптоматики в течение 7 дней или 2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Рафсонс до тех пор, пока кожная токсичность не купирована или ее выраженность не снизится до 1-й степени. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Рафсонс (см. табл. 2).
	3-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Рафсонс до тех пор, пока кожная токсичность не купирована или ее выраженность не снизится до 1-й степени. При возобновлении терапии

		снизить дозу препарата Рафсонс (см. табл. 2).
	4-й эпизод	Терапию препаратом Рафсонс следует полностью прекратить.
3-я степень: влажная десквамация, изъязвления, волдыри, или выраженная боль в ладонях или подошвах ног, или выраженный дискомфорт, не позволяющие пациенту выполнять свои профессиональные обязанности или обслуживать себя.	1-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Рафсонс до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Рафсонс (первое снижение дозы – см. табл. 2).
	2-й эпизод	Приостановить терапию препаратом Рафсонс до тех пор, пока кожная токсичность не купируется или ее выраженность не снизится до 1-й степени. При возобновлении терапии снизить дозу препарата Рафсонс (второе снижение дозы – см. табл. 2).
	3-й эпизод	Терапию препаратом Рафсонс следует полностью прекратить.

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

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста, пол, масса тела

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

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с легкой, среднетяжелой и тяжелой степенью почечной недостаточности (без гемодиализа) не требуется снижения дозы сорафениба. Использование сорафениба в лечении пациентов, находящихся на гемодиализе, не изучено.

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

Дети

Безопасность и эффективность сорафениба у детей в возрасте до 18 лет на данный момент не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Внутрь.

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

4.3. Противопоказания

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

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Кожные реакции

Наиболее частыми нежелательными реакциями при приеме сорафениба были кожные реакции в области конечностей (ладонно-подошвенная эритродизестезия) и сыпь. В большинстве случаев они были 1-й и 2-й степени тяжести и проявлялись главным образом в течение первых 6 недель лечения сорафенибом. Для лечения кожных токсических реакций можно использовать местные препараты с симптоматическим действием. При необходимости временно прекращают лечение и/или изменяют дозы сорафениба либо, в тяжелых или повторяющихся случаях кожных реакций, терапию сорафенибом отменяют.

Артериальная гипертензия

У пациентов, получавших лечение сорафенибом, было зарегистрировано повышение частоты артериальной гипертензии. Артериальная гипертензия обычно носила легкий или умеренный характер, наблюдалась в начале лечения и поддавалась лечению стандартными антигипертензивными препаратами. Во время лечения сорафенибом следует регулярно контролировать артериальное давление и при необходимости корректировать его повышение антигипертензивной терапией. В случаях развития тяжелой или стойкой артериальной гипертензии или при появлении гипертонических кризов несмотря на проведение адекватной антигипертензивной терапии, следует рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом.

Кровотечение

Прием сорафениба может привести к увеличению риска кровотечений. Тяжелые кровотечения возникают редко. При появлении любого кровотечения, требующего

медицинского вмешательства, рекомендуется рассмотреть вопрос о прекращении лечения сорафенибом. Учитывая потенциальный риск кровотечения, у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы перед назначением сорафениба следует провести местное лечение опухолевых инфильтратов трахеи, бронхов и пищевода. При совместном назначении варфарина и сорафениба у некоторых пациентов отмечались редкие эпизоды кровоточивости или повышение международного нормализованного отношения (МНО). При совместном назначении варфарина и сорафениба необходимо регулярное определение протромбинового времени, МНО, мониторинг клинических признаков кровоточивости.

Осложнения при заживлении ран

В случае проведения хирургических вмешательств рекомендуется временное прекращение терапии сорафенибом с позиций предосторожности. Клинические наблюдения, касающиеся возобновления приема сорафениба после хирургических вмешательств, очень немногочисленны. Поэтому решение о возобновлении терапии сорафенибом после хирургических вмешательств должно основываться на клинической оценке адекватности заживления раны.

Ишемическая болезнь сердца и/или инфаркт

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

Удлинение интервала QT

Установлено, что применение сорафениба приводит к удлинению интервала QT/QTc, что может повысить риск развития желудочковых аритмий. Следует применять сорафениб с осторожностью у следующих категорий пациентов с текущим удлинением интервала QTc или с риском развития такого состояния: с врожденным синдромом удлинённого интервала QT; получающих терапию антрациклинами в высокой общей дозе; принимающих определенные антиаритмические средства или другие лекарственные препараты, прием которых ведет к удлинению интервала QT, а также у пациентов с электролитными нарушениями, включая гипокалиемию, гипокальциемию или гипوماгниемию. При применении сорафениба у таких пациентов следует проводить периодический электрокардиографический контроль и измерять концентрацию электролитов (магний, калий, кальций).

Прободение желудочно-кишечного тракта

Прободение желудочно-кишечного тракта встречается нечасто и описано менее чем у 1% пациентов, получавших сорафениб. В некоторых случаях эти события не были связаны с

опухолями в брюшной полости. В случае прободения желудочно-кишечного тракта лечение сорафенибом следует отменить.

Синдром лизиса опухоли

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

Нарушение функции печени

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

Лекарственные взаимодействия

С осторожностью назначают сорафениб вместе с препаратами, которые метаболизируются/выводятся преимущественно с участием уридиндифосфат-глюкуронозилтрансферазы 1A1 (UGT1A1) (например, иринотеканом).

Одновременное применение доцетаксела (75 или 100 мг/м²) и сорафениба (200 или 400 мг 2 раза в день) с 3-дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением площади под кривой «концентрация – время» (AUC) доцетаксела на 36–80%. При одновременном назначении сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность. Одновременное применение неомицина может привести к снижению биодоступности сорафениба.

Лабораторные показатели

При применении сорафениба у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы рекомендуется контролировать концентрацию кальция в крови. В клинических исследованиях у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, особенно имеющих гипопаратиреоз в анамнезе, отмечались более частые и тяжелые проявления гипокальциемии, чем у пациентов с почечно-клеточным и печеночно-клеточным раком.

У части пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы, получавших лечение сорафенибом в клинических исследованиях, концентрация тиреотропного гормона превысила 0,5 мЕД/л. При применении сорафениба у таких пациентов следует контролировать концентрацию тиреотропного гормона.

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

Данные клинических исследований

В двух рандомизированных плацебо-контролируемых исследованиях при сравнении безопасности и эффективности применения в качестве первой линии двухкомпонентной химиотерапии на основе препаратов платины (карбоплатин/паклитаксел и отдельно гемцитабин/цисплатин) в комбинации с сорафенибом или без него у пациентов с поздней стадией немелкоклеточного рака легких 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 (ОР) 1,81, 95% доверительный интервал (ДИ) 1,19–2,74; гемцитабин/цисплатин: ОР 1,22, 95% ДИ 0,82–1,80). Определяющей причины этого явления выявлено не было.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Индукторы CYP3A4

Препараты, индуцирующие активность CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, дексаметазон и препараты, содержащие экстракт травы зверобоя продырявленного), могут увеличивать метаболизм сорафениба и, таким образом, снижать его концентрацию в организме. Продолжительный одновременный прием сорафениба совместно с рифампицином приводил к уменьшению площади под кривой «концентрация–время» (AUC) сорафениба в среднем на 37%.

Ингибиторы CYP3A4

Клинические фармакокинетические взаимодействия сорафениба с ингибиторами цитохрома CYP3A4 маловероятны.

Субстраты CYP2C9

Одновременный прием сорафениба и варфарина не привел к изменению средних значений протромбинового времени и МНО по сравнению с плацебо. Однако рекомендуется регулярное определение МНО всем пациентам, получающим сочетанную терапию варфарином и сорафенибом.

Субстраты специфических изоферментов из группы цитохрома P450

Одновременное назначение мидазолама, декстрометорфана и омепразола, являющихся

субстратами цитохромов CYP3A4, CYP2D6 и CYP2C19 соответственно, и 4-недельного курса сорафениба не приводило к изменению уровня экспозиции перечисленных препаратов. Эти наблюдения свидетельствуют о том, что сорафениб не ингибирует и не индуцирует изоферменты из группы цитохрома P450. В результате одновременного применения сорафениба и паклитаксела имело место увеличение, а не снижение экспозиции 6-ОН-паклитаксела, активного метаболита паклитаксела, который образуется с помощью CYP2C8. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб *in vivo* может не являться ингибитором CYP2C8. Одновременное применение сорафениба и циклофосфамида приводило к незначительному снижению экспозиции циклофосфамида, однако при этом не наблюдалось снижения системной экспозиции 4-ОН-циклофосфамида, являющегося активным метаболитом циклофосфамида, который образуется в основном с помощью CYP2B6. Эти данные свидетельствуют о том, что сорафениб *in vivo* может не являться ингибитором CYP2B6.

Комбинация с другими противоопухолевыми препаратами

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

Паклитаксел/карбоплатин

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

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

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

Капецитабин

Одновременное применение капецитабина (по 750–1050 мг/м² 2 раза в день с 1-го по 14-й день каждый 21-й день) и сорафениба (по 200 или 400 мг 2 раза в день без перерывов в приеме) не приводило к существенным изменениям в экспозиции сорафениба, однако

экспозиция капецитабина увеличивалась на 15–50%, а экспозиция фторурацила (метаболита капецитабина) возрастала на 0–52%. Остается неизвестным клиническое значение этого небольшого или умеренного увеличения экспозиции капецитабина и фторурацила при одновременном приеме сорафениба.

Доксорубицин/иринотекан

Одновременное назначение сорафениба и доксорубицина приводит к увеличению AUC доксорубицина на 21%. При одновременном назначении сорафениба и иринотекана, активный метаболит которого SN-38 в дальнейшем метаболизируется с участием UGT1A1, отмечалось увеличение AUC SN-38 на 67–120% и увеличение AUC иринотекана на 26–42%. Остается неизвестным клиническое значение данных наблюдений.

Доцетаксел

Одновременное применение доцетаксела (по 75 или 100 мг/м² однократно каждый 21-й день) и сорафениба (200 или 400 мг 2 раза в день со 2-го по 19-й день в течение 21-дневного цикла) с 3-дневными интервалами до и после назначения доцетаксела сопровождается увеличением AUC и C_{max} доцетаксела на 36–80% и 16–32% соответственно. При одновременном назначении сорафениба и доцетаксела следует соблюдать осторожность.

Неомицин

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

Комбинация с ингибиторами протонного насоса

Омепразол

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

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом

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

Беременность

Женщинам следует избегать наступления беременности в период лечения препаратом Рафсонс. Женщин с сохраненной репродуктивной способностью необходимо проинформировать о потенциальной опасности препарата Рафсонс для плода, которая включает тератогенность, проблемы с выживанием плода и эмбриотоксичность.

Исследования сорафениба у беременных женщин не проводились. В исследованиях на животных показана репродуктивная токсичность сорафениба, включающая способность данного вещества вызывать пороки развития. В экспериментах на крысах показано, что сорафениб и его метаболиты проникают через плаценту. Предполагается, что сорафениб подавляет ангиогенез у плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли сорафениб с женским молоком. У животных отмечается выделение с молоком сорафениба и/или его метаболитов. Поскольку многие лекарственные средства выделяются с грудным молоком и влияние сорафениба на детей раннего возраста не изучено, женщинам следует отказаться от грудного вскармливания в период лечения препаратом Рафсонс.

Фертильность

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

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

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

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

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

Наиболее частыми нежелательными реакциями были диарея, усталость, алопеция, инфекция, кожная реакция стоп и рук (соответствует синдрому ладонно-подошвенной эритродизестезии в словаре MedDRA) и сыпь.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции, отмеченные при применении сорафениба в ходе клинических исследований или на основе данных пострегистрационного применения, представлены в таблице 4 в зависимости от системно-оргannого класса (словарь MedDRA) и распределены по частоте возникновения в соответствии со следующей градацией: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В каждой частотной группе нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения их значимости.

Таблица 4.

Системно-органный класс	Очень часто	Часто	Нечасто	Редко	Частота неизвестна
Инфекции и инвазии	Инфекция	Фолликулит			
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Лимфопения	Лейкопения Нейтропения Анемия Тромбоцитопения			
Нарушения со стороны иммунной системы			Реакции гиперчувствительности (включая кожные реакции и крапивницу) Анафилактические реакции	Ангioneвротический отек	
Эндокринные нарушения		Гипотиреоз	Гипертиреоз		
Нарушения метаболизма и питания	Анорексия Гипофосфатемия	Гипокальциемия Гипокалиемия Гипонатриемия Гипогликемия	Дегидратация		Синдром лизиса опухоли
Психические нарушения		Депрессия			
Нарушения со стороны нервной системы		Периферическая сенсорная нейропатия Дисгевзия	Синдром задней обратимой лейкоэнцефалопатии*		Энцефалопатия***
Нарушения со стороны органа слуха и		Звон в ушах			

лабиринта					
Нарушения со стороны сердца		Хроническая сердечная недостаточность* Ишемия миокарда и/или инфаркт миокарда*		Удлинение интервала QT	
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечения (включая кровотечения из желудочно-кишечного тракта*, дыхательных путей* и кровоизлияние в головной мозг*) Повышение артериального давления	«Приливы»	Гипертонический криз*		Аневризмы и расслоения артерий
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Ринорея Дисфония	Явления, сходные с интерстициальными заболеваниями и легких* (включая пневмонит, лучевой пневмонит, острый респираторный дистресс-синдром и т.д.)		
Желудочно-кишечные нарушения	Диарея Тошнота Рвота Запор	Стоматит (включая сухость слизистой оболочки полости рта и глоссодинию) Диспепсия Дисфагия Гастроэзофагеальный рефлюкс	Гастрит Панкреатит Прободение желудочно-кишечного тракта*		
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей			Повышение концентрации билирубина (включая	Лекарственный гепатит*	

			желтуху) Холецистит Холангит		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Сухость кожи Кожная сыпь Алопеция Ладонно-подошвенная кожная реакция** Эритема Кожный зуд	Кератоакантома/плоскоклеточный рак кожи Эксфолиативный дерматит Акне Шелушение кожи Гиперкератоз	Экзема Мультиформная эритема	Лучевой дерматит Синдром Стивенса–Джонсона Лейкоцитокластический васкулит Токсический эпидермальный некролиз*	
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Артралгия	Миалгия Мышечные спазмы		Рабдомиолиз	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Почечная недостаточность Протеинурия		Нефротический синдром	
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез		Эректильная дисфункция	Гинекомастия		
Общие нарушения и реакции в месте введения	Повышенная утомляемость Болевой синдром различной локализации (в том числе боль в ротовой полости, боль в животе, боль в костях, боль в области опухоли, головная боль) Повышение температуры тела	Астения Гриппоподобный синдром Воспаление слизистых оболочек			
Лабораторные и инструментальные данные	Снижение массы тела Увеличение активности липазы и амилазы	Транзиторное повышение активности трансаминаз	Транзиторное повышение активности щелочной фосфатазы Отклонение от нормального значения МНО и		

			протромбина	
--	--	--	-------------	--

* Нежелательные реакции могут иметь угрожающие жизни последствия или летальный исход. Такие явления происходили либо нечасто, либо реже, чем нечасто.

** Ладонно-подошвенная кожная реакция соответствует синдрому ладонно-подошвенной эритродизестезии в словаре MedDRA.

*** О случаях сообщалось при пострегистрационном применении.

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

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств - членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Беларусь

РУП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

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

Телефон: +375 17 231 85 14

Факс: +375 17 252 53 58

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: www.rceth.by

Республика Казахстан

Республиканское государственное предприятие на праве хозяйственного ведения «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля МЗ РК

Адрес: 010000, г. Астана, ул. Иманова, 13

Телефон: +7 7172 78 98 28

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт: www.ndda.kz

Республика Армения

АОЗТ «Научный центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна»

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

Телефон: +374 60 83 00 73

Сайт: www.pharm.am

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

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

Телефон: +800 800 26 26, +996-312 21 92 88

Электронная почта: dlomt@pharm.kg

Сайт: www.pharm.kg

4.9. Передозировка

Симптомы

Изученная клинически максимальная доза сорафениба составляет 800 мг 2 раза в день. Нежелательные явления, наблюдаемые при такой дозе, представляли собой прежде всего диарею и кожные реакции.

Лечение

Лечение симптоматическое. Антидот к сорафенибу неизвестен.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; другие ингибиторы протеинкиназ.

Код АТХ: L01EX02.

Механизм действия

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

Показано, что сорафениб подавляет многочисленные внутриклеточные киназы (с-CRAF, BRAF и мутантную BRAF) и киназы, расположенные на поверхности клетки (KIT, FLT-3,

RET, VEGFR-1, VEGFR-2, VEGFR-3 и PDGFR-B). Полагают, что некоторые из этих киназ задействованы в сигнальных системах опухолевой клетки, в процессах ангиогенеза и апоптоза. Сорафениб подавляет рост опухоли при печеночно-клеточном раке, почечно-клеточном раке, дифференцированном раке щитовидной железы у человека.

Клиническая эффективность и безопасность

Клиническая эффективность и безопасность сорафениба изучались у пациентов с печеночно-клеточным раком, у пациентов с метастатическим почечно-клеточным раком и у пациентов с дифференцированным раком щитовидной железы.

Печеночно-клеточный рак

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

Исследование было остановлено после того, как запланированный промежуточный анализ общей выживаемости (ОВ) пересек predeterminedную границу эффективности. Данный анализ ОВ продемонстрировал статистически значимое преимущество сорафениба по сравнению с плацебо для ОВ (отношение рисков (ОР) 0,69, $p=0,00058$, см. табл. 5).

На основании этого исследования получены ограниченные данные о пациентах с нарушением функции печени класса В по Чайлд–Пью, и только один пациент с нарушением функции печени класса С по Чайлд–Пью был включен в исследование.

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

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

ДИ – доверительный интервал; ОР – отношение рисков (сорафениб над плацебо); ОВ – общая выживаемость.

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

**** Независимый радиологический анализ.**

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

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

Печечно-клеточный рак

Безопасность и эффективность сорафениба в лечении прогрессирующего печечно-клеточного рака были изучены в двух клинических исследованиях.

Исследование 1 (исследование 11213) было многоцентровым, рандомизированным, двойным слепым, плацебо-контролируемым исследованием III фазы, проведенным с участием 903 пациентов. В него были включены только пациенты со светлоклеточным печечно-клеточным раком и низким и промежуточным риском в соответствии с классификацией Мемориального онкологического центра Слоуна–Кеттеринга (MSKCC). Первичными конечными точками были ОВ и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Приблизительно половина пациентов имели статус эффективности ECOG 0, а половина пациентов были в прогностической группе с низким риском в соответствии с классификацией MSKCC.

ВБП оценивали при помощи слепого независимого радиологического анализа с применением критериев оценки объективного ответа при солидных опухолях (RECIST). Анализ ВБП был проведен на 342 явлениях у 769 пациентов. Медиана ВБП составила 167 дней для пациентов, рандомизированных в группу сорафениба, по сравнению с 84 днями для пациентов из группы плацебо (ОР=0,44; 95% ДИ 0,35–0,55; $p<0,000001$). Возраст, прогностическая группа в соответствии с классификацией MSKCC, ОВ по шкале ECOG и предшествующая терапия не оказали влияния на величину эффекта лечения.

Промежуточный анализ (второй промежуточный анализ) ОВ был проведен на 367 смертельных случаях у 903 пациентов. Номинальное значение альфа для этого анализа

было 0,0094. Медиана выживаемости составила 19,3 месяца для пациентов, рандомизированных в группу сорафениба, по сравнению с 15,9 месяца для пациентов из группы плацебо (ОР=0,77; 95% ДИ 0,63–0,95; $p<0,015$). Во время выполнения данного анализа около 200 пациентов из группы плацебо перешли на прием сорафениба.

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

Дифференцированный рак щитовидной железы

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

Пациентов включали в исследование, если у них наблюдалось прогрессирование в течение 14 месяцев после включения и если они имели дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду. Дифференцированный рак щитовидной железы, резистентный к радиоактивному йоду, определялся как наличие поражения без поглощения йода при сканировании на резистентность к радиоактивному йоду, или получение кумулятивной резистентности к радиоактивному йоду $>22,2$ ГБк, или прогрессирование после лечения резистентности к радиоактивному йоду в течение 16 месяцев после регистрации или после двух этапов лечения резистентности к радиоактивному йоду в течение 16 месяцев одно после другого. Исходная демография и характеристики пациентов были хорошо сбалансированы для обеих групп лечения. Метастазы присутствовали в легких у 86%, в лимфатических узлах у 51% и в костях – у 27% пациентов. Медиана полученной кумулятивной активности радиоактивного йода до включения в исследование составляла приблизительно 14,8 ГБк. У большинства пациентов был папиллярный рак (56,8%), затем фолликулярный (25,4%) и слабо дифференцированный рак (9,6%).

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

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

В анализе ОВ, проведенном через 9 месяцев после прекращения учета данных для окончательного анализа ВБП, не было статистически значимой разницы в ОВ между группами лечения (ОР=0,884; 95% ДИ 0,633–1,236; односторонний $p=0,236$). Медиана ОВ не была достигнута в группе сорафениба и составила 36,5 месяца в группе плацебо. 157 (75%) пациентов, рандомизированных в группу плацебо, и 61 (30%) пациент, рандомизированный в группу сорафениба, продолжали прием сорафениба в расслепленном режиме.

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

Полного ответа (ПО) по критериям RECIST не наблюдалось. Общая частота ПО + частичный ответ (ЧО) на независимую рентгенологическую оценку была выше в группе сорафениба (24 пациента, 12,2%), чем в группе плацебо (1 пациент, 0,5%) (односторонний $p<0,0001$). Медиана продолжительности ответа составила 309 дней (95% ДИ 226, 505 дней) у пациентов с ЧО, получавших сорафениб. Ретроспективный анализ данных в подгруппах по максимальному размеру опухоли продемонстрировал эффект лечения в отношении ВБП в пользу сорафениба по сравнению с плацебо для пациентов с максимальным размером опухоли 1,5 см или более (ОР 0,54; 95% ДИ 0,41–0,71), тогда как численно меньший эффект был зарегистрирован у пациентов с максимальным размером опухоли менее 1,5 см (ОР 0,87; 95% ДИ 0,40–1,89).

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

Удлинение интервала QT

В клиническом фармакологическом исследовании измерения QT/QTc регистрировались у 31 пациента на исходном уровне (до лечения) и после лечения. После одного 28-дневного цикла лечения во время максимальной концентрации сорафениба QTcB был увеличен на

4±19 мс, а QTcF – на 9±18 мс по сравнению с плацебо на исходном уровне. Ни у одного испытуемого не было продемонстрировано QTcB или QTcF >500 мс во время контроля ЭКГ после лечения (см. раздел 4.4).

5.2. Фармакокинетические свойства

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

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

Фармакокинетику сорафениба в равновесном состоянии в дозе 400 мг 2 раза в сутки при приеме внутрь изучали у пациентов с раком щитовидной железы, печеночно-клеточным раком и почечно-клеточным раком. Наиболее высокую экспозицию отмечали у пациентов с раком щитовидной железы, хотя вариабельность экспозиции была высокой для всех видов опухолей. Клиническая значимость большей AUC у пациентов с раком щитовидной железы не установлена.

Абсорбция и распределение

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

При назначении пероральных доз, превышающих 400 мг 2 раза в сутки, средние $C_{\max}$ и AUC увеличиваются непропорционально. Связь с белками – 99,5%.

Биотрансформация и элиминация

Метаболизм сорафениба осуществляется главным образом в печени путем окисления, опосредованного изоферментом CYP3A4, а также путем глюкуронирования, опосредованного UGT1A9.

Конъюгаты сорафениба могут расщепляться в желудочно-кишечном тракте благодаря активности бактериальной глюкуронидазы, что позволяет реабсорбироваться неконъюгированному лекарственному средству. Одновременное применение неомицина влияет на этот процесс (уменьшение средней биодоступности сорафениба до 54%). При достижении равновесного состояния на сорафениб приходится приблизительно 70–85%. Идентифицировано 8 метаболитов сорафениба, 5 из них обнаружены в плазме. Основной

циркулирующий в плазме метаболит сорафениба – пиридин-N-оксид – обладает *in vitro* активностью, сходной с активностью сорафениба, и составляет приблизительно 9–16%. После приема внутрь дозы 100 мг сорафениба в форме раствора в течение 14 дней выводится 96% от назначенной дозы, 77% выводится через кишечник, 19% – почками в форме глюкуронидов. Неизмененный сорафениб, в количестве 51% от назначенной дозы, определяется в кале.

Фармакокинетика в особых группах пациентов

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

Почечная недостаточность

Фармакокинетику сорафениба изучали после приема однократной дозы 400 мг у пациентов с нормальной функцией почек и пациентов, не нуждающихся в диализе, с легким (клиренс креатинина (КК) 50–80 мл/мин), среднетяжелым (КК от 30 до <50 мл/мин) и тяжелым (КК <30 мл/мин) снижением почечной функции. Влияние снижения функции почек на фармакокинетику сорафениба не обнаружено. Для пациентов с легкой, среднетяжелой или тяжелой степенью почечной недостаточности, не нуждающихся в гемодиализе, необходимость в снижении дозы отсутствует.

Печеночная недостаточность

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

Дети

Данные по фармакокинетики препарата у детей отсутствуют.

5.3. Данные доклинической безопасности

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

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

Была проведена стандартная программа исследований генотоксичности и получены положительные результаты в виде увеличения структурных хромосомных aberrаций при анализе клеток млекопитающих в условиях *in vitro* (яичник китайского хомячка) на кластогенность в присутствии метаболической активации. Сорафениб не был генотоксичным в тесте Эймса или в анализе микроядер мышей в условиях *in vivo*. Один промежуточный продукт в процессе производства, который также присутствует в конечном активном веществе (<0,15%), был положительным в отношении мутагенеза в анализе бактериальных клеток в условиях *in vitro* (тест Эймса). Кроме того, серия сорафениба, протестированная в ходе стандартного комплексного исследования генотоксичности, содержала 0,34% PAPE.

Исследования канцерогенности с сорафенибом не проводились.

Никаких конкретных исследований на животных с сорафенибом для оценки влияния на фертильность не проводилось. Однако, можно ожидать неблагоприятного влияния на фертильность у мужчин и женщин, поскольку исследования с повторными дозами на животных продемонстрировали изменения в репродуктивных органах у самцов и самок при воздействии ниже ожидаемого клинического воздействия (на основе площади под кривой). Типичные изменения состояли из признаков дегенерации и торможения в развитии яичек, эпидидимидов, предстательной железы и семенных пузырьков крыс. У самок крыс отмечался центральный некроз желтого тела и остановка развития фолликулов в яичниках. У собак наблюдалась тубулярная дегенерация яичек и олигоспермия.

Было продемонстрировано, что сорафениб является эмбриотоксичным и тератогенным при введении крысам и кроликам при воздействии ниже клинического воздействия. Наблюдаемое воздействие включало снижение массы тела матери и плода, увеличение количества резорбций плода и увеличение количества внешних и внутренних пороков развития.

Исследования по оценке экологических рисков показали, что сорафениба тозилат может быть стойким, биоаккумулятивным и токсичным для окружающей среды (см. раздел 6.6).

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки:

Целлюлоза микрокристаллическая

Кроскармеллоза натрия

Гипромеллоза

Лаурилсульфат натрия

Магния стеарат

Оболочка таблетки:

Композиция для пленочного покрытия белого цвета (на основе поливинилового спирта):

Поливиниловый спирт

Титана диоксид (E171)

Макрогол 3350/4000 (полиэтиленгликоль)

Тальк

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (Срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °C.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

По 7, 10 таблеток в контурную ячейковую упаковку, состоящую из пленки ПВХ/ПВДХ (поливинилхлорид/поливинилиденхлорид) или фольги для холодного формования ОПА/Ал/ПВХ (ориентированный полиамид/алюминий/поливинилхлорид) и фольги алюминиевой печатной лакированной.

По 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 16 контурных ячейковых упаковок вместе с листком-вкладышем помещают в пачку картонную.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в соответствии с установленными национальным законодательством требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

ООО «Изварино Фарма», Россия

Телефон: +7 495 232 56 55

Факс: +7 495 232 56 54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация, Кыргызская Республика, Республика Армения, Республика Беларусь

ООО «Изварино Фарма», Россия

Телефон: +7 495 232 56 55

Факс: +7 495 232 56 54

Электронная почта: info@izvarino-pharma.ru

Республика Казахстан

ТОО «LEKARSTVENNAYA BEZOPASNOST» (Лекарственная безопасность), Казахстан

Телефон: +7 777 064 27 02; +7 499 504 15 19

Электронная почта: adversereaction@drugsafety.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Рафсонс доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»: ees.eaeunion.org