

# Резюме плану управління ризиками для лікарського засобу

## СОРАФЕНАТ,

таблетки, вкриті плівковою оболонкою  
(сорафеніб)

### VI.2.1. Огляд епідеміології захворювання

#### *Нирково-клітинний рак.*

Рак нирок становить 3–5% усіх злоякісних новоутворень у дорослих чоловіків та жінок, таким чином, представляючи 7-й найпоширеніший рак серед чоловічої популяції та 10-й — серед жіночої популяції. Після більше ніж двох десятиліть зростання темпів захворюваності на злоякісні новоутворення у всьому світі, тенденцію захворюваності на нирково-клітинний рак відмічають лише в останні роки. Відомі фактори ризику захворювання є тютюнопаління, ожиріння та артеріальна гіпертензія. Рак частіше відмічають у пацієнтів з хронічною хворобою нирок, набутими кістозними захворюваннями нирок або у хворих, які перенесли пересадку нирок та перебувають на діалізі, або у пацієнтів з туберкульозом нирки. Близько 2–3% є спадковими захворюваннями. Середній вік хворих на момент установлення діагнозу – 64 роки.

#### *Гепатоцелюлярна карцинома.*

Рак печінки (гепатоцелюлярна карцинома) за частотою поширення займає 5-е місце серед онкозахворювань у чоловіків і 8-е місце серед онкопатології жінок. Щорічно у світі реєструється близько 750 тисяч нових випадків раку печінки, а кількість смертей від цієї патології становить близько 700 тисяч щорічно. За даними Національного канцер-реєстру, в Україні за 2015р. виявлено 1301 випадок захворювання на рак печінки, що становить 3,6 на 100 тис. населення, смертність становить 2,8 на 100 тис. населення (1014 випадків). Частота гепатоцелюлярної карциноми в економічно розвинених країнах світу складає 1–5 %. Надзвичайно висока захворюваність (5 випадків на 100 тис. населення) спостерігається в Центральній і Північній Африці, Південно-Східній Азії та Китаї з максимальним її рівнем у республіці Мозамбик (50–60 випадків на 100 тис. населення на рік). Найменша поширеність захворювання (менше 3 випадків на 100 тис. населення) встановлена в Північній Європі, Північній Америці та Австралії. Чоловіки хворіють у 4–10 разів частіше, ніж жінки. Середній вік хворих 30–50 років.

#### *Диференційований рак щитоподібної залози.*

Дослідження останніх десятиліть свідчать про збільшення захворюваності на рак щитовидної залози у багатьох регіонах світу в 1,3-2 рази, у 10 разів зросла захворюваність на рак щитовидної залози серед осіб, які перебували в дитячому віці на території, що постраждала внаслідок аварії на Чорнобильській АЕС. Щорічна захворюваність на рак щитовидної залози на 100 тис. осіб, відповідно до міжнародних реєстрів, становить від 1,2 до 2,6 випадків у чоловіків і від 2,0 до 3,8 – у жінок, причому в 2 рази частіше у жінок, ніж у чоловіків. Щорічна смертність від раку щитовидної залози на 100 тис. чоловік у жінок також у 2 рази вища, ніж у чоловіків, і становить від 0,2 до 1,2 у чоловіків та від 0,4 до 2,8 у жінок. Рівень смертності від раку щитовидної залози становить близько 1% від усіх злоякісних новоутворень.

У розвитку раку щитовидної залози певну роль відводять йодної недостатності, іонізуючої радіації, генетичних факторів.

### VI.2.2. Резюме результатів лікування

Результати багатоцентрового рандомізованого клінічного дослідження III фази показали, що сорафеніб має здатність уповільнювати прогресування захворювання у найбільш складній категорії пацієнтів, у яких розвинулися метастази, нечутливі до радіоактивного йоду. У цьому дослідженні сорафеніб у порівнянні з плацебо суттєво підвищив у хворих виживання без прогресування, що було основною кінцевою точкою дослідження. Рандомізоване дослідження III фази для оцінки сорафенібу при гепатоцелюлярній карциномі свідчить про те, що лікування сорафенібом статистично достовірно на 44% збільшувало період загальної виживаності у хворих на це захворювання порівняно з плацебо. Основна мета дослідження полягала у порівнянні показників загальної виживання у пацієнтів, які отримували сорафеніб, порівняно

з пацієнтами, які отримували плацебо. Медіана загального виживання у пацієнтів, які отримували сорафеніб, склала 10,7 місяців у порівнянні з 7,9 місяцями у тих, хто отримував плацебо. У клінічному дослідженні III фази з оцінки ефективності препарату сорафеніб взяли участь 900 пацієнтів із нирково-клітинною карциномою, які отримували цей лікарський засіб у дозі 400 мг 2 рази на день або плацебо. Медіана виживання у хворих, які приймали сорафеніб, становила 5,5 міс., у плацебо цей показник дорівнював 2,8 міс.

### VI.2.3. Невідомі дані щодо ефективності лікування

На сьогоднішній день в Україні профіль безпеки сорафенібу (діюча речовина препарату) є добре вивченим.

Заявником не заплановано нових досліджень щодо вивчення безпечності застосування препарату за даних умов. Застереження щодо застосування наведені в інструкції для медичного застосування.

### VI.2.4. Резюме проблем безпеки

#### ВАЖЛИВІ ІДЕНТИФІКОВАНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо	Запобіжні заходи
1. Тяжкі шкірні реакції	Повідомлялося про побічні реакції з боку імунної системи: реакції гіперчутливості (включаючи шкірні реакції та кропив'янку, анафілактичні реакції).	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ. Пацієнти повинні звернутися за медичною допомогою у разі виникнення будь яких симптомів з боку шкіри. Протипоказане застосування у пацієнтів з відомою індивідуальною підвищеною чутливістю до сорафенібу або до інших компонентів препарату.  Повідомте лікарю про наявні алергічні реакції, про обтяжений алергологічний анамнез (харчова алергія, медикаментозна алергія, тощо). Повідомте лікарю, що Ви мали в своєму житті тяжкі реакції гіперчутливості, пов'язані із застосуванням інших ЛЗ.
2. Шкірні реакції у ділянці кінцівок (долонно-підшовний синдром)	Найчастішими побічними реакціями про які повідомлялося були шкірні реакції у ділянці кінцівок (долонно-підшовний синдром).	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ.

		<p>Протипоказане застосування у пацієнтів з відомою індивідуальною підвищеною чутливістю до сорафенібу або до інших компонентів препарату.</p> <p>Повідомте лікарю, що Ви мали в своєму житті тяжкі реакції гіперчутливості, пов'язані із застосуванням інших ЛЗ.</p>
3. Артеріальна гіпертензія	<p>У пацієнтів, які отримували терапію сорафенібом спостерігалася підвищена частота розвитку артеріальної гіпертензії. Артеріальна гіпертензія зазвичай носила легкий або помірний характер, спостерігалася на початку курсу лікування і піддавалася лікуванню стандартними антигіпертензивними препаратами.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ.</p> <p>Лікарі повинні спостерігати за пацієнтами на предмет виникнення підвищеного тиску.</p> <p>Повідомте лікарю про наявні серцево-судинні захворювання.</p> <p>Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта, включаючи періодичний контроль за ознаками чи симптомами серцево-судинної системи..</p>
4. Оборотня лейко-енцефалопатія	<p>Повідомлялося про побічні реакції з боку нервової системи: оборотня лейко-енцефалопатія. Синдром оборотної лейкоенцефалопатії являє собою комплекс гострих неврологічних симптомів (судоми, порушення свідомості, головний біль, зорові порушення), обумовлених розвитком набряку в головному мозку.</p>	<p>Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.</p> <p>Необхідно ретельно спостерігати за станом пацієнта. Лікарі повинні ретельно слідкувати за пацієнтами до та під час лікування та повідомляти про можливі побічні реакції.</p>
5. Кровотеча (включаючи шлунково-кишкову, дихальних шляхів та крововилив у мозок)	<p>Повідомлялося про побічні реакції з боку судинної системи: кровотеча (включаючи шлунково-кишкову, дихальних шляхів та крововилив у мозок).</p>	<p>Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.</p> <p>Лікарі повинні ретельно слідкувати за пацієнтами до та під час лікування та</p>

		повідомляти про можливі побічні реакції.
6. Інфаркт міокарда	Повідомлялося про найбільш важливі серйозні побічні реакції - інфаркт міокарда.	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Перед початком лікування пацієнт повинен повідомити та обговорити з лікарем: будь-які проблеми з серцем в даний час або в минулому. При виникненні ішемії та/або інфаркту міокарда слід тимчасово або остаточно припинити терапію сорафенібом.
7. Застійна серцева недостатність	У ході клінічних досліджень повідомлялось про побічну реакцію з боку серця: застійна серцева недостатність.	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Повідомте лікарю про наявні серцево-судинні захворювання. Пацієнти, які в даний час приймають будь-які ліки, повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати ЛЗ. Рекомендується ретельно стежити за станом пацієнтів.
8. Плоскоклітинний рак шкіри	У ході клінічних досліджень повідомлялося про побічні реакції, такі як плоскоклітинний рак шкіри. Ці реакції спостерігалися із вищою частотою у пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози порівняно з пацієнтами з нирковоклітинним раком або гепатоцелюлярною карциномою.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ. Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Пацієнти, які в даний час приймають будь-які ліки повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати ЛЗ. Рекомендується ретельно стежити за станом пацієнтів.
9. Перфорації шлунково-кишкового тракту	Найбільш важливими серйозними побічними реакціями з боку шлунково-кишкового	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ.

	тракту були перфорації шлунково-кишкового тракту.	Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Пацієнти, які в даний час приймають будь-які ліки повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати ЛЗ. Рекомендується ретельно стежити за станом пацієнтів.
10. Симптоматичний панкреатит і підвищення рівня ліпази та амілази	Були отримані повідомлення про побічні реакції з боку шлунково-кишкового тракту: панкреатит та дуже часто спостерігалось підвищення рівня ліпази та амілази.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ. Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Пацієнти, які в даний час приймають будь-які ліки повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати ЛЗ. Рекомендується ретельно стежити за станом пацієнтів та за необхідністю визначати рівні ліпази та амілази.
11. Гіпофосфатемія	Гіпофосфатемія була дуже частим розладом як повідомлялося з досліджень.	Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ. Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Пацієнти, які в даний час приймають будь-які ліки повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати ЛЗ. Рекомендується ретельно стежити за станом пацієнтів та за необхідністю визначати концентрації неорганічних фосфатів у сироватці.
12. Безпека та ефективність у пацієнтів	Протягом досліджень у пацієнтів з спостерігалася підвищена частота	Детально зібраний анамнез життя та

<p>недрібноклітинним раком легень у підгрупі пацієнтів з плоскоклітинним раком легень</p>	<p>дихальної недостатності, кровотечі та побічні реакції, викликані інфекціями, які отримували сорафеніб додатково до хіміотерапевтичних засобів, що містять платину.</p>	<p>врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ. Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Пацієнти, які в даний час приймають будь-які ліки повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати ЛЗ. Рекомендується ретельно стежити за станом пацієнтів.</p>
<p>13. Ниркова недостатність</p>	<p>Повідомлялося про випадки ниркової недостатності з боку нирок та сечовивідних шляхів.</p>	<p>Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.  Слід проводити моніторинг ниркової функції. Рекомендовано проводити моніторинг балансу рідини та електролітів пацієнтам з нирковою дисфункцією. Немає необхідності коригування дози пацієнтам з нирковою недостатністю легкого, середнього та тяжкого ступеня.</p>
<p>14. Стани, подібні до інтерстиціального захворювання легень</p>	<p>Повідомлялося про стани, подібні до інтерстиціального захворювання легень (пневмоніт, променевий пневмоніт, гостра дихальна недостатність, тощо).</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ. Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ. Пацієнти, які в даний час приймають будь-які ліки повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати ЛЗ. Рекомендується ретельно стежити за станом пацієнтів.</p>
<p>15. Медикаментозний гепатит</p>	<p>Найбільш важливими серйозними побічними реакціями, про які повідомлялося були медикаментозний гепатит.</p>	<p>Детально зібраний анамнез життя та врахування рекомендацій щодо застосування ЛЗ.</p>

		<p>Докладно ознайомитися з інструкцією для медичного застосування ЛЗ.</p> <p>Пацієнти, які в даний час приймають будь-які ліки повинні проконсультуватися з лікарем, перш ніж приймати ЛЗ.</p> <p>Рекомендується ретельно стежити за станом пацієнтів.</p>
--	--	--

## ВАЖЛИВІ ПОТЕНЦІЙНІ РИЗИКИ

Ризик	Що відомо
1. Артеріальний тромбоз (ішемія головного мозку)	<p>Під час лікування сорафенібом спостерігався підвищений ризик ішемічних подій.</p> <p>Повідомлялося про крововиливи у мозок.</p>
2. Ускладнення при загоєнні ран	<p>Кількість клінічних спостережень, що стосуються відновлення прийому сорафенібу після хірургічних втручань, незначна. Тому рішення про відновлення терапії препаратом після великих хірургічних втручань має ґрунтуватися на клінічній оцінці післяопераційного періоду.</p>
3. Мікроангіопатія	<p>Мікроангіопатія – це патологічний стан, при якому уражаються капіляри, дрібні судини, відповідальні за здійснення метаболічних процесів. В основному даний стан є супутнім деяких захворювань, таким, як діабет, інфекції і пухлини. Були наявні випадки мікроангіопатії. Біопсія нирок під час лікування сорафенібом показала легку гостру тромботичну мікроангіопатію (ТМА), тоді як не було помічено жодних аномалій у непухлинних областях біопсії нирок, отриманої 8 місяцями раніше, коли було діагностовано прогресуючий нирково-клітинний рак.</p>
4. Піруетна тахікардія (torsade de pointes)	<p>Сорафеніб може спричиняти подовження інтервалу QT/QTc, що може бути причиною підвищеного ризику шлуночкових аритмій. Слід з обережністю застосовувати сорафеніб пацієнтам з подовженим інтервалом QT або тим, у кого він може розвинутися, наприклад пацієнтам з вродженим синдромом подовженого інтервалу QT, які отримують високі кумулятивні дози антрациклінів, застосовують певні протиаритмічні засоби або інші лікарські засоби з відомою здатністю подовжувати інтервал QT, та пацієнтам з розладами електролітного балансу, такими як гіпокаліємія, гіпокальціємія або гіпомангнєзіємія. При застосуванні сорафенібу таким пацієнтам необхідно проводити періодичний контроль рівнів електролітів плазми крові (магній, калій, кальцій).</p>
5. Вагітність	<p>Відсутні дані щодо застосування сорафенібу вагітним жінкам. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність, включаючи розвиток</p>

	мальформацій. У ході досліджень на щурах сорафеніб та його метаболіти проникали через плаценту; очікується, що сорафеніб спричиняє шкідливий вплив на плід. Сорафеніб не слід застосовувати у період вагітності, окрім випадків явної необхідності та після ретельної оцінки потреб матері та ризиків для плода. Жінки репродуктивного віку мають знати про необхідність використання ефективних засобів контрацепції під час терапії сорафенібом.
--	--

## ВІДСУТНЯ ІНФОРМАЦІЯ

Ризик	Що відомо
Безпека застосування у дітей	Безпека та ефективність застосування препарату Сорафенат дітям не встановлені. Дані відсутні.
Безпека та ефективність у пацієнтів із гепатоцелюлярною карциномою та пацієнтів з печінковою недостатністю класифікацією Чайлда – П'ю	Клінічну безпеку та ефективність сорафеніб у досліджували у пацієнтів з гепатоцелюлярною карциномою. Наявні обмежені дані цього дослідження для пацієнтів з печінковою недостатністю класу В за класифікацією Чайлда – П'ю, до дослідження був включений лише один пацієнт класу С за класифікацією Чайлда – П'ю. У ході клінічних досліджень окремі побічні реакції, такі як долонно-підшовний синдром, діарея, алопеція, зниження маси тіла, артеріальна гіпертензія, гіпокальціємія та кератоакантома/ плоскоклітинний рак шкіри, спостерігалися із вищою частотою у пацієнтів з диференційованим раком щитоподібної залози порівняно з пацієнтами з нирковоклітинним раком або гепатоцелюлярною карциномою.

### VI.2.5. Резюме заходів з мінімізації ризиків для кожної проблеми безпеки

Як і для всіх лікарських засобів, для препарату Сорафенат, існує затверджена Інструкція до медичного застосування – офіційна інформація про медичне застосування лікарського засобу, викладена відповідно до вимог нормативної бази України. Інструкція містить короткий опис характеристик препарату, який забезпечує ознайомлення лікарів, фармацевтів, інших фахівців в області охорони здоров'я, а також пацієнтів з докладною інформацією про те, як використовувати цей препарат, а також які можливі прояви можливих реакцій/ризиків при його застосуванні, рекомендації по їх уникненню/мінімізації. Інформація зазначена в розділах «Побічні реакції», «Особливості застосування», «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Передозування», «Передозування».

Сорафенат не має спеціальні умови та обмеження для його безпечного та ефективного використання (додаткові заходи з мінімізації ризику).

### VI.2.6. План післяреєстраційного розвитку (заплановані заходи у післяреєстраційному періоді)

#### Перелік досліджень в плані післяреєстраційного розвитку

Не застосовно.

Дослідження/ захід (включаючи номер дослідження)	Мета	Вивчаєма проблема безпеки / ефективності	Статус	Дата надання (проміжних) або заключного звітів
---				

## ДОСЛІДЖЕННЯ, ЩО Є УМОВОЮ ОТРИМАННЯ РЕЄСТРАЦІЙНОГО ПОСВІДЧЕННЯ

Не застосовно.

### VI.2.7. Зведена таблиця змін до плану управління ризиками

Не застосовно (перша версія ПУР).

<b>Версія</b>	<b>Дата</b>	<b>Проблема безпеки</b>	<b>Коментар</b>
	На момент реєстрації дд/мм/рррр	Ідентифіковані ризики Потенційні ризики Відсутня інформація	