МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000174 - 111013
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

РАФИНЛАР / RAFINLAR

Регистрационный номер:

Торговое наименование препарата: Рафинлар / Rafinlar.

Международное непатентованное наименование: дабрафениб / dabrafenib.

Лекарственная форма: капсулы.

СОСТАВ

Каждая капсула содержит:

Наименование компонентов	Количество, мг	
	50 мг	75 мг
Действующее вещество		
Дабрафениба мезилат микронизированный[1] (в пересчете на дабрафениб)	59,25 50,00	88,88 75,00
Вспомогательные вещества		
Целлюлоза микрокристаллическая	118,50	177,70
Магния стеарат	1,80	2,70
Кремния диоксид коллоидный	0,45	0,68
Общая масса содержимого капсулы	180,00	270,00

Состав капсул для дозировки 50 мг из гипромеллозы, размер № 2, Swedish Orange (Шведский оранжевый):

Цвет	Наименование компонентов	Количество, (% в/в)
Темно-красный	Краситель железа оксид красный	1,29
	Титана диоксид	0,53
	Гипромеллоза	q.s. до 100

Состав капсул для дозировки 75 мг из гипромеллозы, размер № 1, Opaque Pink (Непрозрачный розовый):

Цвет	Наименование компонентов	Количество, (% в/в)
Темно-розовый	Краситель железа оксид красный	0,56
	Титана диоксид	1,78
	Гипромеллоза	q.s. до 100

Состав чернил (S-1-17822 и S-1-17823)[2]:

Цвет	Наименование компонентов	Количество, (% в/в)	
		S-1-17822	S-1-17823
Черный	Шеллак	44,5	44,5
	Краситель железа оксид черный	23,4	23,4
	Пропиленгликоль	2,0	2,0
	Аммиак водный	1,0	1,0
	Бутанол	16,64	2,24
	Изопропанол	12,48	26,88

Примечание:

1. Дабрафениба мезилат — форма мезилатной соли свободного основания дабрафениба. На основе данных молекулярных масс (ММ) 1,185 мг соли (ММ=615,68) эквивалентно 1,00 мг свободного основания (ММ = 519,57).
2. Чернила S-1-17822 и S-1-17823 могут использоваться как для дозировки 50 мг, так и для дозировки 75 мг.

ОПИСАНИЕ

Капсулы, 50 мг:

Непрозрачные капсулы из гипромеллозы, размер № 2, с корпусом и крышечкой темно-красного цвета с отпечатанными идентификационными кодами «GS TEW» на крышечке и «50 mg» на корпусе.

Капсулы, 75 мг:

Непрозрачные капсулы из гипромеллозы, размер № 1, с корпусом и крышечкой темно-розового цвета с отпечатанными идентификационными кодами «GS LHF» на крышечке и «75 mg» на корпусе.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевое средство, протеинкиназы ингибитор.

Код АТХ: не определен.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Дабрафениб является мощным селективным конкурирующим с АТФ ингибитором RAF-киназ со значениями половины максимальной ингибирующей концентрации IC_{50} для изоферментов BRAF V600E, BRAF V600K и BRAF V600D, составляющими 0,65 нмоль, 0,5 нмоль и 1,84 нмоль, соответственно. Онкогенные мутации гена BRAF ведут к конститутивной активации пути RAS/RAF/MEK/ERK и стимуляции роста опухолевых клеток. Мутации гена BRAF с высокой частотой выявляются при специфических новообразованиях, включая меланому (примерно в 50 % случаев).

Наиболее часто наблюдающаяся мутация гена BRAF — V600E, а также следующая наиболее распространенная мутация V600K, которые составляют 95 % от мутаций гена

79134

BRAF у всех больных раком. В редких случаях могут выявляться другие мутации, такие как V600D, V600G и V600R.

Дабрафениб также ингибирует изоферменты CRAF и BRAF дикого типа, IC_{50} для которых составляют 5,0 нмоль и 3,2 нмоль, соответственно. Дабрафениб ингибирует рост клеток меланомы, несущих мутацию гена BRAF V600, как *in vitro,* так и *in vivo.*

Фармакокинетика

Фармакокинетика дабрафениба изучалась у пациентов с метастазирующей меланомой с мутацией гена BRAF после однократного или многократного применения препарата (150 мг 2 раза в сутки, интервал между приемами препарата — 12 часов).

Всасывание

Дабрафениб абсорбируется при пероральном применении, максимальная концентрация в плазме (C_{max}) достигается через 2 часа после приема дозы (среднее время). Средняя абсолютная биодоступность дабрафениба при пероральном применении составляет 95 % (90 % доверительный интервал: 81−110 %). После однократного применения экспозиция дабрафениба C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) увеличивается дозозависимо (при дозах от 12 мг до 300 мг), однако после многократного применения (2 раза в сутки) увеличение экспозиции в меньшей степени зависит от дозы. При многократном применении экспозиция дабрафениба несколько снижается, возможно, за счет индукции собственного метаболизма. Среднее соотношение кумуляции AUC день 18 / день 1 составило 0,73. После приема дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки среднее геометрическое C_{max}, $AUC_{(0-\tau)}$ и концентрация перед приемом дозы (C_{τ}) составили 1478 нг/мл, 4341 нг×час/мл и 26 нг/мл, соответственно.

Прием дабрафениба во время еды снижает его биодоступность (C_{max} и AUC уменьшаются на 51 % и 31 %, соответственно) и замедляет всасывание, по сравнению с приемом дабрафениба натощак.

Распределение

Дабрафениб связывается с белками плазмы крови (степень связывания составляет 99,7 %). Кажущийся объем распределения составляет 70,3 л.

Метаболизм

Первый этап метаболизма дабрафениба — образование гидроксидабрафениба, катализируемое изоферментами CYP2C8 и CYP3A4. Затем гидроксидабрафениб окисляется до карбоксидабрафениба с помощью изофермента CYP3A4. Карбоксидабрафениб может подвергнуться неферментативному декарбоксилированию с образованием дезметилдабрафениба. Карбоксидабрафениб экскретируется в желчь и мочу. Дезметилдабрафениб, вероятнее всего, образуется и реабсорбируется в кишечнике. Дезметилдабрафениб окисляется изоферментом CYP3A4. Конечный период полувыведения гидроксидабрафениба соответствует периоду полувыведения исходного соединения (10 часов), тогда как карбокси- и дезметил- метаболиты дабрафениба характеризуются более длительным периодом полувыведения (21–22 часа). После повторных доз препарата соотношение средних AUC метаболита и исходного соединения,

79134

дабрафениба, составили 0,9, 11 и 0,7 для гидрокси-, карбокси- и дезметилдабрафениба, соответственно. Судя по экспозиции, относительной эффективности и фармакокинетическим свойствам, гидрокси- и дезметилдабрафениб, вероятно, играют важную роль в клиническом действии дабрафениба; активность карбоксидабрафениба, вероятнее всего, не играет значительной роли.

Выведение

Конечный период полувыведения дабрафениба после перорального применения — 8 часов (в связи с удлинением терминальной фазы). Клиренс дабрафениба составляет 17,0 л/ч после однократного применения и 34,4 л/ч через 2 недели при приеме два раза в день.

Основной путь элиминации после перорального применения — выведение через кишечник (71 % дозы, меченой радиоактивной меткой). При выведении почками выделяется лишь 23 % дозы, меченой радиоактивной меткой.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Согласно данным популяционного анализа у пациентов с легкой степенью нарушения функции печени клиренс дабрафениба при приеме внутрь значительно не отличался от клиренса дабрафениба у пациентов с нормальной функцией печени. Кроме того, легкая степень нарушения функции печени не оказывала значимого влияния на концентрации метаболитов дабрафениба в плазме. Дабрафениб следует с осторожностью применять у пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени.

Пациенты с нарушением функции почек

Согласно данным популяционного анализа влияние легкой (скорость клубочковой фильтрации (СКФ) 60–89 мл/мин/1,73 м^2) и средней (СКФ 30–59 мл/мин/1,73 м^2) степени нарушения функции почек на клиренс дабрафениба при приеме внутрь было слабым и клинически незначимым. Также легкая и средняя степень нарушения функции почек не оказывала значительного влияния на плазменные концентрации гидрокси-, карбокси- и дезметилдабрафениба. Данные о применении дабрафениба у пациентов с тяжелой степенью нарушения функции почек отсутствуют.

Возраст

По данным популяционного фармакокинетического анализа возраст не оказывает значительного влияния на фармакокинетику дабрафениба. Возраст 75 лет и старше является прогностическим параметром более высоких плазменных концентраций карбокси- и дезметилдабрафениба (увеличение экспозиции на 40 %), по сравнению с аналогичными показателями у лиц младше 75 лет.

Масса тела и пол

По данным популяционного фармакокинетического анализа масса тела и пол оказывают влияние на клиренс дабрафениба при пероральном применении; масса тела также влияет

79134

на объем распределения после приема внутрь и распределительный клиренс. Однако эти фармакокинетические различия не расцениваются как клинически значимые.

Расовая принадлежность

Недостаточно данных для оценки возможного влияния расы на фармакокинетику дабрафениба.

Взаимодействия с препаратами

Исследования микросом печени человека показывают, что дабрафениб представляет собой субстрат изоферментов CYP3A4 и CYP2C8, в то время как гидроксидабрафениб и дезметилдабрафениб являются субстратами изофермента CYP3A4. *In vitro* дабрафениб является субстратом человеческого Р-гликопротеина и белка резистентности рака молочной железы (BCRP).

В гепатоцитах человека дабрафениб вызывает дозозависимое повышение уровней мРНК изоферментов CYP2B6 и CYP3A4 до 32 раз по сравнению с контрольными уровнями. Дабрафениб является умеренным ингибитором изофермента CYP3A4 *in vivo*. В клиническом исследовании у 12 пациентов после комбинированного многократного применения дабрафениба и однократного применения мидазолама (субстрата изофермента CYP3A4) C_{max} и $AUC_{(0-\infty)}$ мидазолама снижались на 61 и 74 %, соответственно. Дабрафениб представляет собой умеренный индуктор изофермента CYP3A4 и может индуцировать другие изоферменты, такие как CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, и УДФ-глюкуронозилтрансферазы, а также индуцировать переносчики анионов. *In vitro* дабрафениб и его метаболиты: гидроксидабрафениб, карбоксидабрафениб и дезметилдабрафениб, — проявляли свойства ингибиторов человеческих полипептидных переносчиков органических анионов OATP1B1, OATP1B3, а также переносчиков органических анионов OAT1 и OAT3. *In vitro* дабрафениб и дезметилдабрафениб являются умеренными ингибиторами BCRP.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Лечение пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

- Беременность и период грудного вскармливания;
- детский возраст до 18 лет.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Дабрафениб следует с осторожностью применять у пациентов со средней и тяжелой степенью нарушения функции печени, тяжелой степенью нарушения функции почек.

79134

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ, ВЛИЯНИЕ НА ФЕРТИЛЬНОСТЬ

Фертильность

Данные о влиянии дабрафениба на фертильность человека отсутствуют. У животных наблюдались нежелательные явления со стороны мужской репродуктивной системы. Пациентов мужского пола следует проинформировать о риске нарушений сперматогенеза, которые могут быть необратимыми.

Беременность

Контролируемых клинических исследований надлежащего качества по применению дабрафениба у беременных женщин не проводилось. Исследования на животных продемонстрировали репродуктивную токсичность дабрафениба. Препарат Рафинлар не следует применять беременным женщинам и женщинам в период грудного вскармливания. Если беременность наступила в период приема препарата Рафинлар пациентку следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

Период грудного вскармливания

Нет данных об экскреции препарата Рафинлар с грудным молоком у женщин. Однако риск для ребенка, находящегося на грудном вскармливании, не исключен, поскольку многие лекарственные препараты выделяются в грудное молоко. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении терапии препаратом Рафинлар, с учетом важности приема препарата для матери.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Внутрь.

Подтверждение мутации гена BRAF V600 с помощью утвержденного или валидированного теста необходимо для подбора пациентов для терапии дабрафенибом.

Эффективность и безопасность препарата Рафинлар при лечении меланомы с мутацией гена BRAF дикого типа не установлена. Препарат Рафинлар не следует применять при лечении меланомы с мутацией гена BRAF дикого типа.

Взрослые

Рекомендуемая доза составляет 150 мг (две капсулы по 75 мг) 2 раза в сутки (соответствует суммарной суточной дозе 300 мг).

Препарат Рафинлар следует принимать не позднее, чем за час до приема пищи, или не раньше, чем через два часа после приема пищи, соблюдая 12-часовой интервал между дозами. Препарат Рафинлар следует принимать каждый день в одно и то же время.

Лечение следует продолжать до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности (см. Таблицу 2).

Если прием очередной дозы был пропущен, и до приема следующей дозы остается менее 6 часов, пропущенную дозу принимать не следует.

79134

Модификация дозы

При развитии нежелательных реакций может потребоваться временная отмена лечения, уменьшение дозы или прекращение лечения (см. Таблицы 1 и 2).

Модификация дозы или прерывание лечения не рекомендуется для таких нежелательных реакций, как плоскоклеточный рак кожи или новый случай первичной меланомы.

Лечение следует прервать в том случае, если температура тела пациента ≥ 38,5°С. Следует регулярно контролировать состояние пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции.

Рекомендуемая схема уменьшения дозы и рекомендации по модификации дозы представлены в Таблице 1 и Таблице 2, соответственно. Рекомендуется, чтобы после любой коррекции, доза не составляла менее 50 мг 2 раза в сутки.

Таблица 1. Рекомендуемая схема уменьшения дозы препарата Рафинлар

Изменение дозы	**Доза/схема приема**
Первое уменьшение дозы	100 мг перорально 2 раза в сутки
Второе уменьшение дозы	75 мг перорально 2 раза в сутки
Третье уменьшение дозы	50 мг перорально 2 раза в сутки
В случае непереносимости 50 мг 2 раза в сутки	отмена препарата Рафинлар

Таблица 2. Рекомендуемая схема модификации дозы препарата Рафинлар

Орган-мишень	**Нежелательные реакции**[1]	**Модификация дозы**
Пиретическая реакция на лекарственный препарат	• Лихорадка от 37,3 до 40°С.	• Следует воздержаться от применения препарата Рафинлар до разрешения нежелательной реакции. Затем возобновить применение препарата Рафинлар в той же или меньшей дозе (см. Таблицу 1).
	• Лихорадка свыше 40°С; • лихорадка, осложненная дрожью, снижением артериального давления, обезвоживанием или почечной недостаточностью.	Или • прекратить применение препарата Рафинлар на постоянной основе. Или • воздержаться от применения препарата Рафинлар до разрешения нежелательной реакции. Затем возобновить применение препарата Рафинлар в меньшей дозе (см. Таблицу 1).
Другое	• Непереносимые нежелательные реакции 2 степени; • любые нежелательные реакции 3 степени.	• Следует воздержаться от применения препарата Рафинлар до разрешения нежелательной реакции до 1 степени и менее. Затем возобновить применение препарата Рафинлар в меньшей дозе (см. Таблицу 1).
	• Любая впервые возникшая нежелательная	Или • прекратить применение препарата

79134

Орган-мишень	Нежелательные реакции[1]	Модификация дозы
	реакция 4 степени.	Рафинлар на постоянной основе. Или • следует воздержаться от применения препарата Рафинлар до разрешения нежелательной реакции до 1 степени и менее. Затем возобновить применение препарата Рафинлар в меньшей дозе (см. Таблицу 1).
	• Рецидив нежелательной реакции 4 степени; • непереносимая нежелательная реакция 2 степени или любая нежелательная реакция 3 или 4 степени при применении препарата Рафинлар в дозе 50 мг 2 раза в сутки.	• Прекратить применение препарата Рафинлар на постоянной основе.

1 — степень тяжести нежелательных реакций оценивается по шкале Стандартных критериев оценки нежелательных реакций (CTC-AE), версия 4.0.

После достижения контроля над нежелательными реакциями возможно увеличение дозы. Увеличение дозы проводится по той же схеме (в обратном порядке), что и уменьшение. Доза не должна превышать 150 мг 2 раза в сутки.

Особые группы пациентов

Дети

Эффективность и безопасность препарата Рафинлар у детей и подростков (младше 18 лет) не установлена.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с легкой и средней степенью нарушения функции почек коррекции дозы не требуется. По данным популяционного фармакокинетического анализа легкая и средняя степень нарушения функции почек не оказывают влияния на клиренс дабрафениба или концентрацию его метаболитов при пероральном применении. Клинические данные по применению препарата Рафинлар при тяжелой степени нарушения функции почек отсутствуют, и необходимость коррекции дозы не установлена. Следует с осторожностью применять препарат Рафинлар при тяжелой степени нарушения функции почек.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с легкой степенью нарушения функции печени коррекции дозы не требуется. По данным популяционного фармакокинетического анализа легкая степень нарушения функции печени не оказывает влияния на клиренс дабрафениба или концентрацию его метаболитов при пероральном применении. Клинические данные по применению

79134

препарата Рафинлар при средней или тяжелой степени нарушения функции печени отсутствуют; необходимость коррекции дозы не установлена. Дабрафениб и его метаболиты элиминируются преимущественно через печень (метаболизм и выведение с желчью), поэтому при средней или тяжелой степени нарушения функции печени возможно увеличение системного действия. Следует с осторожностью применять препарат Рафинлар при средней или тяжелой степени нарушения функции печени.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Объединенные данные по безопасности получены на основании пяти клинических исследований (монотерапия дабрафенибом), которые включали 578 пациентов с меланомой. Приблизительно 30 % пациентов получали дабрафениб более 6 месяцев.

В общей популяции для оценки безопасности дабрафениба наиболее частыми (> 15 %) нежелательными реакциями являлись гиперкератоз, головная боль, повышение температуры тела, артралгия, утомляемость, тошнота, кожные папилломы, алопеция, сыпь и рвота.

Нежелательные реакции, представленные ниже, перечислены в соответствии с поражением органов и систем органов и частотой встречаемости. Частота встречаемости определяется следующим образом: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 и < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 и < 1/100), *редко* (≥ 1/10 000 и < 1/1 000), *очень редко* (< 1/10 000). Категории частоты были сформированы на основании клинических исследований препарата.

Частота встречаемости нежелательных реакций

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Очень часто:	папиллома.
Часто:	акрохордон (нитевидная бородавка, мягкая фиброма), плоскоклеточный рак, включая плоскоклеточный рак кожи, рак in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантома, себорейный кератоз.
Нечасто:	новый случай первичной меланомы.
Нарушения со стороны иммунной системы	
Часто:	буллезная сыпь.
Нечасто:	гиперчувствительность.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень часто:	снижение аппетита.
Часто:	гипофосфатемия.
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто:	головная боль.
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто:	ирит.
Нечасто:	увеит (воспаление сосудистой оболочки глазного яблока).
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто:	кашель, назофарингит.

79134

Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто:	тошнота, рвота, диарея.
Часто:	запор.
Нечасто:	панкреатит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	нарушения со стороны кожи (сыпь, гиперкератоз), алопеция, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.
Часто:	нарушения со стороны кожи (актинический кератоз, повреждения кожи, сухость кожи, эритема).
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Очень часто:	артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине, боль в суставах.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Часто:	интерстициальный нефрит.
Нечасто:	почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто:	астения, озноб, утомляемость, гипертермия.
Часто:	гриппоподобный синдром.
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто:	гипергликемия, повышение активности щелочной фосфатазы.
Часто:	гипонатриемия.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы

На сегодняшний день данные о передозировке дабрафениба крайне немногочисленны. Максимальная доза дабрафениба, которую получали пациенты в рамках клинических исследований, составляла 600 мг (300 мг 2 раза в сутки).

Лечение

Специфическое лечение (антидот) при передозировке дабрафениба отсутствует. При развитии нежелательных реакций следует проводить симптоматическую терапию. При подозрении на передозировку следует немедленно отменить дабрафениб и начать поддерживающую терапию. В дальнейшем ведение пациентов следует корректировать в соответствии с клинической картиной или рекомендациями национального токсикологического центра (по возможности).

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Влияние других лекарственных препаратов на дабрафениб

В доклинических исследованиях *in vitro* было продемонстрировано, что дабрафениб метаболизируется преимущественно изоферментами CYP2C8 и CYP3A4. Совместный прием кетоконазола (ингибитор CYP3A4) увеличивает AUC дабрафениба на 57 %. Лекарственные средства, являющиеся мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4, способны, соответственно, увеличивать или уменьшать концентрации

79134

дабрафениба. Поэтому во время терапии дабрафенибом следует, по возможности, использовать альтернативные препараты. Необходимо соблюдать осторожность при применении мощных ингибиторов (например: кетоконазол, нефазодон, кларитромицин, ритонавир) или индукторов (например: рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) CYP2C8 или CYP3A4 совместно с дабрафенибом.

Препараты, которые влияют на pH желудочного сока

Препараты, которые изменяют pH верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (например, ингибиторы протонного насоса, антагонисты H2-рецепторов, антациды) могут изменять растворимость дабрафениба и снижать его биодоступность. Однако клинических исследований по оценке влияния препаратов, изменяющих pH желудочного сока, на системную экспозицию дабрафениба не проводилось. При одновременном применении препарата Рафинлар и ингибитора протонной помпы, антагониста H2-рецепторов или антацида системная экспозиция дабрафениба может снижаться, и влияние на эффективность препарата Рафинлар в данном случае не установлено.

Влияние дабрафениба на другие лекарственные средства

Дабрафениб усиливает CYP3A4-опосредованный метаболизм и может увеличить активность других ферментов, включая изоферменты CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19 и УДФ-глюкуронозилтрансферазу. При совместном приеме мидазолама и дабрафениба AUC мидазолама (субстрат CYP3A4) уменьшается. Комбинированное применение дабрафениба и лекарственных средств, чувствительных к индукции данных ферментов (например, гормональных контрацептивов, варфарина или дексаметазона), может привести к снижению их концентрации и потере эффективности. Если применение таких препаратов необходимо, следует контролировать их эффективность или рассмотреть вариант использования альтернативных лекарственных средств.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Женщины репродуктивного возраста должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения и в течение 4 недель после отмены терапии.

Препарат Рафинлар может снизить эффективность гормональных контрацептивов, поэтому рекомендуется использовать альтернативные методы контрацепции (например, барьерные методы).

Гипертермия и серьезные эпизоды лихорадки, не связанные с инфекционными заболеваниями

Эпизоды лихорадки отмечались в клинических исследованиях. В редких случаях лихорадка сопровождалась сильным ознобом, обезвоживанием и гипотензией, которая в ряде случаев приводила к острой почечной недостаточности. Подобные серьезные эпизоды лихорадки, не связанные с инфекционными заболеваниями, обычно возникали в первый месяц приема препарата. В клинических исследованиях серьезные эпизоды лихорадки, не связанные с инфекционными заболеваниями, наблюдались у 1 %

пациентов; эффективными мерами при данной нежелательной реакции являлись прерывание лечения и/или уменьшение дозы, а также симптоматическая терапия.

Лечение препаратом Рафинлар следует прервать в том случае, если температура тела пациента ≥ 38,5°С. Следует регулярно контролировать состояние пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции. Прием дабрафениба может быть возобновлен после нормализации температуры тела в сочетании с адекватной профилактикой нестероидными противовоспалительными препаратами или парацетамолом. Если лихорадка сопровождается другими выраженными признаками или симптомами, прием дабрафениба после нормализации температуры следует возобновлять в уменьшенной дозе и если это клинически целесообразно.

Плоскоклеточный рак кожи

Имеются сообщения о случаях плоскоклеточного рака кожи (включая кератоакантому и смешанную кератоакантому) у пациентов, принимавших дабрафениб. Перед началом лечения и во время терапии дабрафенибом следует регулярно контролировать состояние кожи: каждые 2 месяца в течение первых 6 месяцев терапии, затем каждые 3 месяца. После отмены препарата необходим контрольный осмотр через 2 месяца.

При развитии плоскоклеточного рака кожи необходимо произвести резекцию пораженного участка кожи и терапию дабрафенибом следует продолжать без коррекции дозы. Пациентов следует предупредить о том, что при появлении на коже новых патологических очагов, следует немедленно информировать об этом своего лечащего врача.

Новые случаи первичной меланомы

Имеются сообщения о новых случаях первичной меланомы у пациентов, принимавших дабрафениб. Данные случаи выявлялись в течение первых 5 месяцев терапии и не требовали модификации лечения, кроме резекции пораженного участка. Необходим регулярный контроль состояния кожи (по схеме, описанной для плоскоклеточного рака кожи).

Злокачественные образования иной локализации

В экспериментах *in vitro* наблюдалась парадоксальная активация MAP-киназного сигнального каскада в клетках, несущих мутацию гена BRAF дикого типа и подвергавшихся воздействию ингибиторов BRAF. Это увеличивает риск развития злокачественных образований иной локализации (включая опухоли, несущие мутацию RAS) у пациентов, получающих дабрафениб.

Увеит (воспаление сосудистой оболочки глазного яблока)

Имеются сообщения о нежелательных реакциях со стороны органа зрения, таких как увеит и ирит (воспаление радужной оболочки глаза). Во время терапии необходим контроль офтальмологических симптомов таких, как изменение зрения, светобоязнь, боль в области глаза.

Гипергликемия

При применении препарата Рафинлар может развиваться гипергликемия, требующая назначения терапии инсулином или пероральными гипогликемическими препаратами, либо увеличения доз вышеупомянутых препаратов. В клиническом исследовании у 5 из 12 пациентов с сахарным диабетом в анамнезе при применении препарата Рафинлар возникла необходимость в увеличении интенсивности гипогликемической терапии. Частота развития гипергликемии 3 степени, определенной на основании лабораторных показателей, составила 6 % (12/187) у пациентов, получавших препарат Рафинлар, в отличие от пациентов, получавших дакарбазин, у которых такие случаи не зарегистрированы.

При лечении препаратом Рафинлар пациентов с ранее диагностированным сахарным диабетом или гипергликемией необходимо проводить мониторинг уровня глюкозы в сыворотке крови, обычно применяемый в клинической практике. Пациентам рекомендуется сообщать лечащему врачу о симптомах тяжелой гипергликемии, таких как чрезмерная жажда или какое-либо увеличение объема или повышений частоты мочеиспусканий.

Дефицит глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы

Препарат Рафинлар, содержащий сульфонамидную группу, повышает потенциальный риск развития гемолитической анемии у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ). Необходимо проводить тщательный медицинский контроль за пациентами с дефицитом Г6ФДГ на предмет признаков гемолитической анемии.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ, МЕХАНИЗМАМИ

Исследований, посвященных влиянию дабрафениба на способность управлять транспортными средствами или работать с механизмами, не проводилось. Фармакологические свойства дабрафениба свидетельствуют об отсутствии какого-либо негативного влияния на деятельность такого рода. Оценивая способность выполнять действия, требующие быстрого принятия решений, специальных двигательных и когнитивных навыков, необходимо учитывать общее состояние пациента и профиль нежелательных реакций дабрафениба.

ФОРМА ВЫПУСКА

Капсулы 50 мг, 75 мг.

По 28, 120 капсул во флаконе непрозрачного белого полиэтилена высокой плотности с влагопоглотителем, закрытом полипропиленовой крышкой с устройством против вскрытия детьми и снабженном мембраной. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

2 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить при температуре не выше 30°С.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производитель

«ГлаксоСмитКляйн Инк.» / GlaxoSmithKline Inc.

L5N 6L4, Онтарио, г. Миссисога, Миссисога Роад Норт, 7333 / 7333, Mississauga Road North, Mississauga, Ontario, L5N 6L4, Canada

«Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед» / Glaxo Operations UK Limited

SG12 0DJ, Хертфордшир, Вэа, Прайори стрит, Великобритания / Priory Street, Ware, Hertfordshire, SG12 0DJ, United Kingdom

Фасовщик, упаковщик, выпускающий контроль качества

«Глаксо Вэллком С.А.» / Glaxo Wellcome S.A.

Авда. де Экстремадура 3, 09400 Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain

НАИМЕНОВАНИЕ И ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО УДОСТОВЕРЕНИЕ

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

119180, г. Москва, Якиманская наб., д. 2

За дополнительной информацией обращаться:

ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»

121614, г. Москва, ул. Крылатская, д. 17, корп. 3, эт. 5

Бизнес-Парк «Крылатские холмы»

Тел.: (495) 777 89 00; факс: (495) 777 89 04

Менеджер отдела
регуляторных отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» Гришин И.И.

Закрытое акционерное общество «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг» ОГРН 1027700071469 GlaxoSmithKline Trading для документов МОСКВА

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 8

79134

Прошито и пронумеровано и скреплено
печатью 14 листа(ов).
Специалист отдела регуляторных
отношений
ЗАО «ГлаксоСмитКляйн Трейдинг»
Омельчук И.А.

(подпись) М.П.

«05» сентября 2013 года

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 000111-110913
СОГЛАСОВАНО