МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002274-060416

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

ТАФИНЛАР / TAFINLAR

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002274

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Тафинлар / Tafinlar

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 (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):

Наименование компонентов	**Количество, (% в/в)**
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):

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

Состав чернил (S-1-17822 и S-1-17823):

Наименование компонентов	**Количество, (% в/в)**	
	S-1-17822	**S-1-17823**
Шеллак	44,5	44,5
Краситель железа оксид черный	23,4	23,4
Пропиленгликоль	2,0	2,0
Аммиак водный	1,0	1,0

Наименование компонентов	Количество, (% в/в)	
	S-1-17822	S-1-17823
Бутанол	16,64	2,24
Изопропанол	12,48	26,88

Описание

Капсулы, 50 мг

Твердые непрозрачные капсулы с корпусом и крышечкой темно-красного цвета; на крышечке капсулы черными чернилами нанесено «GS TEW», на корпусе капсулы - «50 mg». Содержимое капсул представляет собой порошок от белого до почти белого цвета. Размер капсул № 2.

Капсулы, 75 мг

Твердые непрозрачные капсулы с корпусом и крышечкой темно-розового цвета; на крышечке капсулы черными чернилами нанесено «GS LHF» на корпусе капсулы - «75 mg». Содержимое капсул представляет собой порошок от белого до почти белого цвета. Размер капсул № 1.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, протеинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XE23.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Монотерапия

Дабрафениб является мощным селективным конкурирующим с АТФ ингибитором RAF-киназ; значения IC_{50} для изоферментов $BRAF^{V600E}$, $BRAF^{V600K}$ и $BRAF^{V600D}$, составляют 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 (около 50 % случаев).

Наиболее распространенные мутации гена, V600E, а также V600K, составляют 95 % от всех мутаций гена BRAF у пациентов с различными злокачественными новообразованиями. В редких случаях обнаруживаются другие мутации, такие как V600D, V600G и V600R.

Дабрафениб также ингибирует изоферменты CRAF и BRAF «дикого» типа, со значением IC_{50} 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*.

Комбинированная терапия

Траметиниб является высокоселективным обратимым аллостерическим ингибитором активации митоген-активируемых киназ 1 (МЕК1) и 2 (МЕК2), регулируемых внеклеточным сигналом. Белки МЕК являются компонентами сигнального пути регулируемой внеклеточным сигналом киназы (ERK).

При комбинированном применении дабрафениб и траметиниб ингибируют две киназы в данном сигнальном пути, BRAF и МЕК. Применение этих препаратов в комбинации позволяет достичь двойного ингибирования проведения пролиферативного сигнала. Комбинированное применение дабрафениба и траметиниба оказывает синергическое действие в клеточных линиях меланомы с мутацией BRAF *in vitro* и задерживает развитие резистентности *in vivo* в ксенотрансплантатах меланомы, несущих мутацию BRAF V600.

Фармакодинамические свойства

Дабрафениб подавляет нижележащий фармакодинамический маркер (фосфорилированную ERK-киназу) в клетках меланомы, несущих мутацию BRAF V600, как *in vitro,* так и у животных. У пациентов с меланомой с мутацией BRAF V600 дабрафениб подавляет активность фосфорилированной ERK-киназы по отношению к исходному уровню.

Фармакокинетика

Всасывание

Максимальная концентрация дабрафениба в плазме крови (C_{max}) после приема внутрь достигается в среднем через 2 часа. Средняя абсолютная биодоступность дабрафениба при приеме внутрь составляет 95 %. Экспозиция дабрафениба (C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC)) увеличивается дозозависимо после однократного приема внутрь в диапазоне доз от 12 мг до 300 мг, однако при повторном приеме 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.

При приеме во время еды биодоступность дабрафениба снижается (C_{max} и AUC уменьшаются на 51 % и 31 % соответственно), всасывание замедляется по сравнению с приемом дабрафениба в капсулах натощак.

Распределение

Дабрафениб связывается с белками плазмы крови (степень связывания составляет 99,7 %). Кажущийся объем распределения составляет 70,3 л. Объем распределения в равновесном состоянии после внутривенного введения микродозы составляет 46 л.

Дабрафениб *in vitro* является субстратом Р-гликопротеина человека (Pgp) и BCRP1. Однако данные переносчики оказывают незначительное влияние на биодоступность и элиминацию при пероральном применении, поэтому риск лекарственных взаимодействий минимален.

Метаболизм

Первый этап метаболизма дабрафениба - образование гидроксидабрафениба, катализируемое изоферментами CYP2C8 и CYP3A4. Затем гидроксидабрафениб окисляется до карбоксидабрафениба с помощью изофермента CYP3A4. Далее возможно неферментативное декарбоксилирование карбоксидабрафениба с образованием дезметилдабрафениба. Карбоксидабрафениб экскретируется в желчь и мочу. Дезметилдабрафениб может также образовываться в кишечнике и реабсорбироваться. 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 повторного приема препарата соотношение средних AUC метаболита и исходного соединения составили 0,9, 11 и 0,7 для гидрокси-, карбокси- и дезметилдабрафениба соответственно. Исходя из экспозиции, относительной эффективности и фармакокинетических свойств, гидрокси- и дезметилдабрафениб, вероятно, имеют важное значение в реализации клинической эффективности дабрафениба; активность карбоксидабрафениба, вероятнее всего, значительной роли не играет.

Выведение

Конечный период полувыведения дабрафениба после внутривенного введения микродозы составляет 2,6 часов. Конечный период полувыведения дабрафениба после приема внутрь составляет 8 часов (в связи с удлинением терминальной фазы). Клиренс из плазмы крови после внутривенного введения составляет 12 л/ч. При приеме 2 раза в сутки клиренс дабрафениба составляет 17,0 л/ч после однократного применения и 34,4 л/ч через 2 недели. Основным путем элиминации после перорального применения является выведение через кишечник (71 % дозы, меченой радиоактивной меткой), почками выделяется лишь 23 % дозы, меченой радиоактивной меткой.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика дабрафениба была описана в клинических исследованиях у 65 пациентов с нарушением функции печени легкой степени (согласно классификации Национального института рака, NCI) с помощью популяционного анализа. У данных пациентов клиренс дабрафениба после приема внутрь незначительно отличался от клиренса дабрафениба у лиц с нормальной функцией печени (различия 4 %). Кроме того, нарушение функции печени легкой степени не оказывало значимого влияния на концентрацию метаболитов дабрафениба в плазме крови. Дабрафениб следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени (см. раздел *«Способ применения и дозы»*).

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика дабрафениба была описана в клинических исследованиях с помощью популяционного анализа у 233 пациентов с нарушением функции почек легкой степени (СКФ (скорость клубочковой фильтрации) 60–89 мл/мин×1,73 $м^2$) и 30 пациентов с нарушением функции почек средней степени (СКФ 30–59 мл/мин×1,73 $м^2$). У данных пациентов нарушение функции почек оказывало слабое и клинически незначимое влияние на клиренс дабрафениба после приема внутрь (< 6 % у пациентов обеих категорий). Нарушение функции почек слабой или средней степени не оказывало влияния на концентрацию гидрокси-, карбокси- и дезметилдабрафениба в плазме крови. Данные о применении дабрафениба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени отсутствуют (см. раздел *«Способ применения и дозы»*).

Дети

Применение дабрафениба у пациентов младше 18 лет не изучено (см. раздел *«Противопоказания»*).

Пациенты пожилого возраста

По данным популяционного фармакокинетического анализа возраст не оказывает значительного влияния на фармакокинетику дабрафениба. Возраст старше 75 лет является прогностическим параметром более высоких плазменных концентраций карбокси- и дезметилдабрафениба в плазме крови с 40 % увеличением экспозиции по сравнению с аналогичными показателями у пациентов моложе 75 лет.

Масса тела и пол

По данным популяционного фармакокинетического анализа, масса тела и пол оказывают влияние на клиренс дабрафениба при применении внутрь; масса тела также влияет на объем распределения после приема внутрь и клиренс распределения. Данные

фармакокинетические различия не расцениваются как клинически значимые.

Расовая принадлежность

Недостаточно данных для оценки возможного влияния расы на фармакокинетику дабрафениба.

Комбинация с траметинибом

Многократное повторное применение дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки одновременно с траметинибом в дозе 2 мг один раз в сутки приводило к увеличению C_{max} и AUC дабрафениба на 16 % и 23 % соответственно. По данным популяционного фармакокинетического анализа рассчитано незначительное уменьшение биодоступности траметиниба, соответствующее уменьшению AUC на 12 %.

Показания к применению

Дабрафениб в монотерапии и в комбинации с траметинибом:

- для лечения пациентов с нерезектабельной или метастической меланомой с мутацией гена BRAF V600.

Противопоказания

Повышенная чувствительность к дабрафенибу или другим компонентам, входящих в состав препарата.

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет.

Противопоказано применение у пациентов с меланомой с «диким» типом гена BRAF в связи с отсутствием данных по эффективности и безопасности.

С осторожностью

Дабрафениб следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, нарушением функции почек тяжелой степени.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Беременность

Противопоказано применение препарата Тафинлар во время беременности и в период грудного вскармливания. В исследованиях у животных сообщалось о репродуктивной токсичности дабрафениба. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения и в течение 4 недель после прекращения лечения дабрафенибом, а также в течение минимум 4 месяцев

после последнего приема траметиниба. Одновременное применение препарата Тафинлар с гормональными контрацептивами может снизить эффективность последних, в связи с чем рекомендуется использовать альтернативные средства контрацепции, такие как барьерные методы (см. раздел *«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»*). В случае применения препарата Тафинлар во время беременности, а также при наступлении беременности в этот период, пациентку следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

Период грудного вскармливания

Неизвестно выделяется ли дабрафениб в грудное молоко. Учитывая, что многие лекарственные препараты проникают в грудное молоко, нельзя исключить риск для детей, находящихся на грудном вскармливании. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении терапии препаратом Тафинлар, исходя из важности терапии для матери.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Перед началом применения препарата Тафинлар необходимо получить подтверждение мутации гена BRAF V600 с помощью одобренного или валидированного теста у каждого пациента. Эффективность и безопасность препарата Тафинлар при лечении меланомы с геном BRAF «дикого» типа не установлена. Препарат Тафинлар противопоказан для лечения пациентов с меланомой с геном BRAF «дикого» типа.

При применении препарата Тафинлар в комбинации с траметинибом, последний следует применять в дозах, указанных в разделе «Способ применения и дозы» инструкции по применению траметиниба.

Взрослые

Рекомендуемая доза, как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом, составляет 150 мг 2 раза в сутки (соответствует суммарной суточной дозе 300 мг). Капсулы препарата Тафинлар следует принимать внутрь не позднее, чем за 1 час до приема пищи, или не раньше, чем через 2 часа после приема пищи, соблюдая 12-часовой интервал между приемом каждой дозы. В случае пропуска приема очередной дозы препарата Тафинлар пропущенную дозу принимать не следует, если до приема следующей дозы остается менее 6 часов.

При применении препарата Тафинлар в комбинации с траметинибом однократную суточную дозу траметиниба следует принимать каждый день в одно и то же время вместе с утренней или вечерней дозой препарата Тафинлар.

Коррекция дозы

Применение в монотерапии и в комбинации с траметинибом

При развитии нежелательных реакций может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или прекращение лечения (см. Таблицы 1 и 2). Не рекомендовано корректировать дозу или прерывать терапию препаратом при развитии таких нежелательных реакций, как плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) или новый случай первичной меланомы (см. раздел *«Особые указания»*).

Рекомендуемая схема уменьшения дозы и рекомендации по коррекции дозы представлены в таблице 1 и таблице 2 соответственно.

Уменьшение дозы препарата Тафинлар менее 50 мг 2 раза в сутки не рекомендовано.

Таблица 1. Рекомендуемая схема уменьшения дозы препарата Тафинлар

Изменение дозы	**Доза/схема приема**
Начальная доза	150 мг 2 раза в сутки
Первое уменьшение дозы	100 мг 2 раза в сутки
Второе уменьшение дозы	75 мг 2 раза в сутки
Третье уменьшение дозы	50 мг 2 раза в сутки

Траметиниб следует применять в дозах, указанных в разделе «Способ применения и дозы» инструкции по применению траметиниба.

Таблица 2. Схема коррекции дозы препарата Тафинлар

Степень тяжести нежелательных реакций (по шкале CTC-AE)*	**Коррекция дозы**
Степень 1 или степень 2 (переносимые)	Продолжение лечения и контроль в соответствии с клиническими показаниями.
Степень 2 (непереносимые) или степень 3	Перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени и при возобновлении лечения — уменьшение дозы на один уровень.
Степень 4	Отмена терапии или перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени и при возобновлении лечения — уменьшение дозы на один уровень.

* — 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, которое проводится поэтапно в порядке обратном, указанному в таблицах 1 и 2. Доза препарата Тафинлар не должна превышать 150 мг 2 раза в сутки.

При возникновении токсических реакций на фоне терапии препаратом Тафинлар в комбинации с траметинибом следует либо снизить дозу обоих препаратов, либо прервать или полностью прекратить лечение обоими препаратами, за исключением случаев, описанных ниже.

Коррекция дозы только препарата Тафинлар на фоне применения в комбинации с траметинибом необходима в случае развития следующих состояний:

- лихорадка,
- увеит.

Лихорадка

Лечение препаратом Тафинлар, как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом следует прервать при повышении температуры тела ≥ 38,5 °С, лечение траметинибом следует продолжать в той же дозе. Следует начать применение жаропонижающих препаратов, таких как ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол, и провести обследование пациента с целью выявления возможных признаков и симптомов инфекции (см. раздел *«Особые указания»*).

Прием препарата Тафинлар может быть возобновлен после нормализации температуры тела в сочетании с соответствующей профилактикой жаропонижающими препаратами. При возобновлении лечения прием препарата Тафинлар рекомендован в той же дозе.

Дозу препарата Тафинлар следует снизить на один уровень в случае повторного развития лихорадки и/или в случае, если лихорадка сопровождается другими тяжелыми симптомами, включая обезвоживание, артериальную гипотензию или почечную недостаточность. В случае неэффективности жаропонижающих препаратов следует рассмотреть возможность применения пероральных глюкокортикостероидов.

Увеит

В случае развития увеита коррекции дозы препарата Тафинлар не требуется, если симптомы воспалительного процесса хорошо контролируется лечением препаратами для местного применения. При отсутствии ответа на лечение увеита офтальмологическими препаратами для местного применения следует прервать прием препарата Тафинлар с последующим возобновлением после купирования местного воспалительного процесса. Возобновлять прием препарата Тафинлар следует в дозе, уменьшенной на один уровень. При применении препарата Тафинлар в комбинации с траметинибом модификации дозы траметиниба не требуется.

При применении препарата Тафинлар в комбинации с траметинибом коррекция дозы только траметиниба необходима в случае развития следующих состояний на фоне комбинированной терапии:

- снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ);
- окклюзия вен сетчатки (ОВС) и отслойка пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС);
- пневмонит и интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ).

Рекомендации по модификации дозы представлены в инструкции по применению

траметиниба.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Эффективность и безопасность препарата Тафинлар у детей и подростков (младше 18 лет) не установлена (см. раздел *«Противопоказания»*).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется (см. подраздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени коррекции дозы не требуется. По данным исследований не выявлено значимого влияния нарушения функции почек легкой и средней степени на клиренс дабрафениба и концентрацию его метаболитов после приема внутрь (см. подраздел *«Фармакокинетика»*). В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата Тафинлар у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени необходимость коррекции дозы препарата у пациентов данной категории не установлена. Следует с осторожностью проводить лечение препаратом у пациентов данной категории.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекции дозы препарата Тафинлар не требуется. По данным исследований не выявлено значимого влияния нарушения функции печени легкой степени на клиренс дабрафениба и концентрацию его метаболитов после приема внутрь (см. подраздел *«Фармакокинетика»*). В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата Тафинлар у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени необходимость коррекции дозы препарата у пациентов данной категории не установлена. Поскольку главными путями выведения дабрафениба являются метаболизм в печени с последующей экскрецией с желчью, у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени повышен риск увеличения экспозиции дабрафениба. В связи с вышесказанным следует с осторожностью проводить лечение препаратом у пациентов данной категории.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Данные клинических исследований

Монотерапия дабрафенибом

Объединенные данные по безопасности монотерапии препаратом Тафинлар получены в результате пяти клинических исследований с участием 578 пациентов с меланомой, около

30 % из которых получали дабрафениб более 6 месяцев.

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

НР представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA, в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: *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).

Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
Очень часто:	папиллома.
Часто:	акрохордон (мягкая бородавка), плоскоклеточный рак кожи (ПРК), включая собственно ПРК, рак *in situ* (болезнь Боуэна) и кератоакантома, себорейный кератоз.
Нечасто:	новый случай первичной меланомы.
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто:	гиперчувствительность.
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Часто:	назофарингит.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Очень часто:	снижение аппетита.
Часто:	гипофосфатемия, гипергликемия.
Нарушения со стороны нервной системы	
Очень часто:	головная боль.
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечасто:	увеит.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто:	кашель.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто:	тошнота, рвота, диарея.
Часто:	запор.
Нечасто:	панкреатит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	проявления со стороны кожи (сыпь, гиперкератоз), алопеция, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии.
Часто:	проявления со стороны кожи (актинический кератоз, повреждения кожи, сухость кожи, эритема, зуд).
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Очень часто:	артралгия, миалгия, боль в конечностях, боль в спине.
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Нечасто:	почечная недостаточность, острая почечная недостаточность.
Редко:	тубулоинтерстициальный нефрит.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто:	астения, озноб, утомляемость, лихорадка.
Часто:	гриппоподобный синдром.

Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто:	повышение активности щелочной фосфатазы.
Часто:	гипонатриемия.

Комбинированная терапия

Оценку безопасности комбинированной терапии препаратом Тафинлар с траметинибом проводили в двух клинических исследованиях с участием пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF, которые принимали внутрь дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в сутки и траметиниб в дозе 2 мг 1 раз в сутки. Наиболее частыми НР (≥ 20 %) при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом являлись лихорадка, утомляемость, тошнота, головная боль, озноб, диарея, сыпь, артралгия, гипертензия, рвота и кашель.

НР, зарегистрированные при проведении комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом в рамках клинических исследований приведены ниже.

	Классификация частоты	
	MEK115306 (COMBI-d) n=209	Объединенные данные MEK115306 и MEK116513 n=559
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Инфекции мочевыводящих путей	очень часто	часто
Назофарингит	очень часто	очень часто
Панникулит	часто	часто
Фолликулит	часто	часто
Паронихия	часто	часто
Пустулезная сыпь	часто	часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		
Плоскоклеточный рак кожи (ПРК), включая собственно ПРК, рак in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантома	часто	часто
Папиллома, в том числе папиллома кожи	часто	часто
Себорейный кератоз	часто	часто
Акрохордон (мягкая бородавка)	часто,	нечасто
Новый случай первичной меланомы	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Нейтропения	очень часто	часто
Анемия	часто	часто
Тромбоцитопения	часто	часто
Лейкопения	часто	часто
Нарушения со стороны иммунной системы		
Гиперчувствительность	нечасто	нечасто
Нарушения обмена веществ и питания		
Снижение аппетита	очень часто	очень часто
Обезвоживание	часто	часто

Гипергликемия	часто	часто
Гипонатриемия	часто	часто
Гипофосфатемия	часто	часто
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	очень часто	очень часто
Головокружение	очень часто	очень часто
Нарушения со стороны органа зрения		
Нечеткость зрения	часто	часто
Нарушение зрения	часто	часто
Хориоретинопатия	нечасто	нечасто
Увеит	нечасто	нечасто
Отслойка сетчатки	нечасто	нечасто
Периорбитальный отек	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны сердца		
Снижение фракции выброса	часто	часто
Дисфункция левого желудочка	не зарегистрировано	нечасто
Сердечная недостаточность	не зарегистрировано	нечасто
Нарушения со стороны сосудов		
Гипертензия	очень часто	очень часто
Кровотечение. В большинстве случаев кровотечение имело слабовыраженный характер. Однако сообщалось о развитии обширных кровоизлияний, которые были определены как симптоматические кровотечения в критической области и органе, а также внутричерепных кровоизлияний с летальным исходом.		очень часто
Гипотензия	часто	часто
Лимфатический отек	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель	очень часто	очень часто
Одышка	часто	часто
Пневмонит	нечасто	нечасто
Интерстициальная легочная болезнь	не указано	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Боль в животе	очень часто	очень часто
Запор	очень часто	очень часто
Диарея	очень часто	очень часто
Тошнота	очень часто	очень часто
Рвота	очень часто	очень часто
Сухость во рту	часто	часто
Стоматит	часто	часто
Панкреатит	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышение активности аланинаминотрансферазы	очень часто	очень часто
Повышение активности	очень часто	очень часто

аспартатаминотрансферазы		
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	часто	часто
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы	часто	часто
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Сухость кожи	очень часто	очень часто
Зуд	очень часто	очень часто
Сыпь	очень часто	очень часто
Акнеформный дерматит	очень часто	очень часто
Эритема	часто	часто
Актинический кератоз	часто	часто
Ночная потливость	часто	часто
Гиперкератоз	часто	часто
Алопеция	часто	часто
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	часто	часто
Гипергидроз	часто	часто
Повреждения кожи	часто	часто
Паникулит	часто	часто
Поверхностные трещины на коже	часто	часто
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		
Артралгия	очень часто	очень часто
Миалгия	очень часто	очень часто
Боль в конечностях	очень часто	очень часто
Мышечный спазм	часто	часто
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	часто	часто
Рабдомиолиз	не зарегистрировано	нечасто
Нарушения со стороны почек		
Почечная недостаточность	нечасто	часто
Нефрит	нечасто	нечасто
Острая почечная недостаточность	не зарегистрировано	нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Утомляемость	очень часто	очень часто
Периферический отек	очень часто	очень часто
Лихорадка	очень часто	очень часто
Озноб	очень часто	очень часто
Астения	очень часто	очень часто
Воспаление слизистых оболочек	часто	часто
Гриппоподобный синдром	часто	часто
Отек лица	часто	часто

Описание отдельных нежелательных реакций

Удлинение интервала QT

В объединенной популяции у одного пациента была зарегистрирована длина интервала

QTcB > 500 мсек, у 3 % пациентов максимальное зарегистрированное удлинение интервала QTc превышало 60 мсек.

Снижение ФВЛЖ

Уменьшение ФВЛЖ было зарегистрировано у 1 % пациентов, при этом большинство случаев были бессимптомными и обратимыми. Нет данных о применении препарата Тафинлар у пациентов с показателем ФВЛЖ ниже нижней границы нормы.

Пострегистрационные данные

О возникновении указанных ниже НР сообщалось при применении препарата Тафинлар в монотерапии в пострегистрационном периоде.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Редко:	Панникулит.

О возникновении указанных ниже НР сообщалось при применении препарата Тафинлар в комбинации с траметинибом в пострегистрационном периоде.

Нарушение со стороны сердца	
Часто:	Брадикардия, уменьшение частоты сердечных сокращений.

Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, ***сообщите об этом врачу****.*

Передозировка

Симптомы и признаки

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

Лечение

Специфический антидот дабрафениба неизвестен. 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 клиническими проявлениями или рекомендациями национального токсикологического центра (при наличии).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние других лекарственных препаратов на дабрафениб

По данным, полученным *in vitro,* основными изоферментами системы цитохрома Р450, участвующими в окислительном метаболизме дабрафениба, являются изоферменты CYP2C8 и CYP3A4, тогда как гидроксидабрафениб и дезметилдабрафениб являются субстратами изофермента CYP3A4. Лекарственные препараты, являющиеся мощными ингибиторами или индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4, способны соответственно увеличивать или уменьшать концентрации дабрафениба. Лекарственные препараты, являющиеся мощными ингибиторами или индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4, способны увеличивать или уменьшать концентрацию дабрафениба. Во время терапии дабрафенибом следует, по возможности, применять альтернативные препараты.

Одновременное применение кетоконазола (ингибитор изофермента CYP3A4) или гемфиброзила (ингибитор изофермента CYP2C8) увеличивает AUC дабрафениба на 71 % и 47 % соответственно (см. подраздел *«Фармакокинетика»*). Необходимо соблюдать осторожность при применении мощных ингибиторов (например, кетоконазол, нефазодон, кларитромицин, ритонавир, гемфиброзил, или индукторов (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) изофермента CYP2C8 или CYP3A4 одновременно с дабрафенибом.

Влияние дабрафениба на вещества транспортных систем

In vitro дабрафениб является ингибитором белков переносчиков органических анионов OATP1B1 и OATP1B3, клиническую значимость данного явления нельзя исключить. По этой причине следует соблюдать осторожность при одновременном применении дабрафениба и субстратов OATB1B1 или OATP1B3, таких как статины.

Несмотря на то, что *in vitro* дабрафениб и его метаболиты (гидроксидабрафениб, карбоксидабрафениб и дезметилдабрафениб) проявляли свойства ингибиторов белков переносчиков органических анионов OAT1 и OAT3, данные клинических исследований позволяют предположить, что риск лекарственного взаимодействия минимален. Также было показано, что дабрафениб и дезметилдабрафениб являются умеренными ингибиторами белка резистентности рака молочной железы человека, однако, учитывая клиническую экспозицию, риск возникновения лекарственного взаимодействия минимален.

Препараты, которые влияют на pH желудочного сока

Препараты, которые изменяют pH верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (например, ингибиторы протонной помпы, антагонисты Н2-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. Исходя из вышесказанного, при одновременном применении дабрафениба с ингибиторами протонной помпы, антагонистами Н2-рецепторов или антацидами, системная экспозиция дабрафениба может снижаться, влияние данного явления на эффективность дабрафениба не установлена.

Влияние дабрафениба на другие лекарственные препараты

Дабрафениб усиливает CYP3A4- и CYP2C9-опосредованный метаболизм и может увеличить активность других изоферментов системы цитохрома, включая изоферменты CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C19 и УДФ-глюкуронозилтрансферазу (УГТ), а также может увеличить активность белков переносчиков (например, P-gp). Ни дабрафениб, ни три его метаболита не оказывают ингибирующего действия на Pgp *in vitro*.

Одновременное применение дабрафениба с лекарственными препаратами, чувствительными к индукции данных ферментов (например, гормональные контрацептивы, варфарин или дексаметазон), может привести к снижению их концентрации и потере эффективности. В случае, когда применение таких препаратов с дабрафенибом необходимо, следует контролировать состояние пациента для выявления потери эффективности данных препаратов или рассмотреть возможность альтернативной лекарственной терапии.

Ожидается большое количество препаратов, с которыми возможно развитие лекарственного взаимодействия при одновременном применении с дабрафенибом, однако интенсивность взаимодействия может быть различной.

Группы вышеописанных лекарственных препаратов могут включать, в т.ч.:

- анальгетики (например, фентанил, метадон);
- антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин);
- противоопухолевые препараты (например, кабазитаксел);
- антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин);
- противоэпилептические препараты (например, карбамазепин, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота);
- нейролептики (например, галоперидол);
- блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, верапамил);
- сердечные гликозиды (например, дигоксин);
- глюкокортикостероиды (например, дексаметазон, метилпреднизолон);
- противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, ампренавир,

атазанавир, дарунавир, делавирдин, эфавиренз, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир);

- гормональные контрацептивы;
- снотворные препараты (например, диазепам, мидазолам, золпидем);
- иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус);
- статины, метаболизируемые изоферментом CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин).

Применение в комбинации с траметинибом

Многократное одновременное применение дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки и траметиниба в дозе 2 мг 1 раз в сутки не приводило к клинически значимым изменениям C_{max} и AUC дабрафениба или траметиниба. Информация о взаимодействии траметиниба с другими лекарственными препаратами указана в инструкции по применению траметиниба.

Особые указания

Лихорадка

У пациентов, получавших препарат Тафинлар как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с траметинибом, отмечалось появление лихорадки, при этом данная НР отмечалась чаще при применении комбинированной терапии. При применении препарата Тафинлар в дозе 150 мг 2 раза в сутки в комбинации с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки в половине случаев первые эпизоды лихорадки отмечались в первый месяц терапии, при этом приблизительно у 1/3 пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечалось 3 или более эпизодов лихорадки. Данное состояние может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией, в редких случаях возможно развитие острой почечной недостаточности. Во время и после тяжелых эпизодов лихорадки следует контролировать сывороточную концентрацию креатинина и другие показатели функции почек. Отмечены случаи тяжелой неинфекционной фебрильной лихорадки. При применении препарата в клинических исследованиях данные состояния успешно купировались коррекцией дозы препарата Тафинлар и/или приостановлением лечения с применением поддерживающей терапии (см. раздел *«Способ применения и дозы»*).

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)

У пациентов, получавших препарат Тафинлар, как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с траметинибом, сообщалось о случаях ПКРК (в т.ч. классифицированных как кератоакантома и смешанная кератоакантома). При монотерапии препаратом Тафинлар возникновение ПКРК отмечено у 10% пациентов, при

этом медиана времени до возникновения первого проявления ПКРК составила 8 недель. При комбинированной терапии препаратом Тафинлар с траметинибом возникновение ПКРК отмечено у 3 % пациентов, при этом медиана времени до возникновения первого проявления ПКРК составила от 20 до 32 недель. Более чем у 90 % пациентов с ПКРК, возникшем на фоне применения препарата Тафинлар, лечение препаратом было продолжено без коррекции дозы.

Следует оценить состояние кожных покровов перед началом лечения препаратом Тафинлар с последующим контролем каждые 2 месяца на протяжении всего курса лечения. Следует контролировать состояния кожных покровов каждые 2–3 месяца на протяжении 6 месяцев после окончания терапии препаратом или до начала другой противоопухолевой терапии. При подтверждении диагноза ПКРК следует провести хирургическое лечение пораженного участка, терапию препаратом Тафинлар следует продолжить без коррекции дозы. Следует проинструктировать пациента о необходимости сообщать лечащему врачу о возникновении новых очагов поражения на коже.

Новые случаи первичной меланомы

Сообщалось о возникновении новых случаев первичной меланомы у пациентов, принимавших препарат Тафинлар. В клинических исследованиях данные случаи выявлялись в течение первых 5 месяцев терапии и не требовали коррекции лечения, кроме резекции пораженного участка. Необходим регулярный контроль состояния кожных покровов (по схеме, описанной для ПКРК).

Вторичные/рецидивирующие злокачественные образования некожной локализации

In vitro наблюдалась парадоксальная активация MAP-киназного сигнального каскада в клетках с «диким» типом BRAF с RAS мутацией, подвергавшихся воздействию ингибиторов BRAF, что может приводить к увеличению риска развития злокачественных образований иной локализации у пациентов, получающих препарат Тафинлар. При применении ингибиторов BRAF были зарегистрированы случаи развития злокачественных образований, несущих мутацию RAS. Пациентам, получающим терапию препаратом, следует обеспечить соответствующее наблюдение. При выявлении злокачественного новообразования иной локализации, несущего RAS-мутацию, у пациента, получающего терапию препаратом Тафинлар, лечение препаратом следует продолжить, исходя из оценки польза/риск. При применении препарата Тафинлар в комбинации с траметинибом коррекции дозы последнего не требуется. Следует продолжить контроль состояния пациента с целью выявления вторичных/рецидивирующих RAS-положительных злокачественных новообразований иной локализации на период до 6 месяцев после отмены терапии препаратом Тафинлар

или вплоть до начала иной противоопухолевой терапии.

Панкреатит

Менее чем у 1 % пациентов, получавших препарат Тафинлар в клинических исследованиях, отмечено развитие панкреатита. В одном из случаев состояние возникло при применении первой дозы препарата с повторным возникновением при повторном применении препарата Тафинлар в уменьшенной дозе. Необходимо немедленно обследовать пациентов с жалобами на боль в животе неясной этиологии с определением активности амилазы и липазы в сыворотке крови. Следует тщательно наблюдать пациента при возобновлении лечения дабрафенибом после эпизода панкреатита.

Увеит

Наблюдалось развитие увеита, включая ирит (воспаление радужной оболочки глаза) на фоне терапии препаратом. Во время терапии необходим контроль офтальмологических симптомов, таких как изменение зрения, светобоязнь, боль в глазу (см. раздел *«Способ применения и дозы»*).

Препарат Тафинлар в комбинации с траметинибом: см. полную инструкцию по применению траметиниба, раздел «Особые указания».

Удлинение интервала QT

Максимальное зарегистрированное удлинение интервала QTc, превышающее 60 мсек, наблюдалось у 3 % пациентов, получавших лечение дабрафенибом (отмечен один случай удлинения интервала QTc > 500 мсек). Не рекомендовано применение препарата Тафинлар у пациентов с нарушением водно-электролитного баланса (в т.ч. содержания магния), не поддающегося коррекции, синдромом удлинения интервала QT, а также у пациентов, получающих препараты, способные удлинять интервал QT. Следует провести электрокардиографическое исследование (ЭКГ), а также определить содержание электролитов (в том числе, магния) перед началом терапии препаратом, а также через 1 месяц после ее начала и после любой коррекции дозы. В дальнейшем контроль рекомендован, в частности, у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени ежемесячно на протяжении первых 3 месяцев лечения, а затем каждые 3 месяца или чаще, в соответствии с клиническими показаниями. У пациентов с длиной интервала QTc > 500 мсек не следует начинать терапию препаратом Тафинлар. При увеличении интервала QTc > 500 мсек на фоне терапии препаратом следует временно приостановить лечение, провести коррекцию водно-электролитного баланса (в т.ч. содержания магния) и скорректировать факторы риска удлинения интервала QT со стороны сердца (например, застойная сердечная недостаточность, брадикардия). Лечение следует возобновить в сниженной дозе (см. таблицу 2) после укорочения интервала QTc

до значения < 500 мсек. Следует полностью прекратить лечение препаратом при увеличении интервала QTc > 500 мсек с увеличением более чем на 60 мсек от исходного значения.

Гипергликемия

При применении препарата Тафинлар отмечалось развитие гипергликемии. В клиническом исследовании у 5 из 12 пациентов с сахарным диабетом в анамнезе при применении дабрафениба возникла необходимость в увеличении интенсивности гипогликемической терапии. Частота развития гипергликемии 3 степени по данным лабораторных исследований составила 6 % (12/187) у пациентов, получавших дабрафениб, в отличие от пациентов, получавших дакарбазин, у которых такие случаи не зарегистрированы.

При лечении препаратом Тафинлар у пациентов с ранее диагностированным сахарным диабетом или гипергликемией необходимо проводить рутинный контроль концентрации глюкозы в сыворотке крови. Пациентам рекомендуется сообщать лечащему врачу о симптомах тяжелой гипергликемии, таких как чрезмерная жажда или увеличение объема и частоты мочеиспусканий.

Дефицит глюкоза-6-фосфат-дегидрогеназы

Дабрафениб, содержащий сульфонамидную группу, увеличивает риск развития гемолитической анемии у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ). Необходимо проводить тщательный медицинский контроль состояния пациентов с дефицитом Г6ФДГ на предмет признаков гемолитической анемии.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Исследований, посвященных влиянию препарата Тафинлар на способность управлять транспортными средствами и механизмами, не проводилось. Исходя из фармакологических свойств дабрафениба, какое-либо негативное влияние на деятельность такого рода маловероятно. Оценивая способность выполнять действия, требующие быстрого принятия решений, специальных двигательных и когнитивных навыков, необходимо учитывать общее состояние пациента и профиль токсичности 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, флакон снабжен защитной 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

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 адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Новартис Фарма АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Дополнительную информацию о препарате можно получить по адресу:

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.





Кришнан Раманатан
Директор по научной работе

Стародубова Марина
Менеджер группы
регулирования обращения
лекарственных средств

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002274-060416
СОГЛАСОВАНО

Прошито и пронумеровано и скреплено печатью 22 листа(ов).
ООО «Новартис Фарма»
Руководитель отдела регистрации
Макарова Н.Л.
«27» 11 2016 года

ОБЩЕСТВО С ОГРАНИЧЕННОЙ ОТВЕТСТВЕННОСТЬЮ "Новартис Фарма" "Novartis Pharma" LLC 1067717780 83 * МОСКВА *