

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАФИНЛАР®
Капсулы 50 мг, 75 мг

Глаксо Вэллком С.А., Испания
Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД»
ООО «СКОПИНФАРМ», Россия

Изменение № 2 **22 06 21**

Дата внесения изменения « » 20 г.

Старая редакция	Новая редакция
ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Объединенные данные по безопасности монотерапии препаратом Тафинлар® получены в результате пяти клинических исследований с участием 578 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. Наиболее частыми ($\geq 15\%$) нежелательными реакциями (НР) являлись гиперкератоз, головная боль, лихорадка, артралгия, повышенная утомляемость, тошнота, кожные папилломы, алопеция, кожная сыпь и рвота. Безопасность терапии дабрафенибом в дозе 150 мг 2 раза в сутки в	ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ Объединенные данные по безопасности монотерапии препаратом Тафинлар® получены в результате пяти клинических исследований с участием 578 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. Наиболее частыми ($\geq 15\%$) нежелательными реакциями (НР) являлись гиперкератоз, головная боль, лихорадка, артралгия, повышенная утомляемость, тошнота, кожные папилломы, алопеция, кожная сыпь и рвота. Безопасность терапии дабрафенибом в дозе 150 мг 2 раза в сутки в

Старая редакция	Новая редакция								
комбинации с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки оценена в обобщенной популяции 1076 пациентов: 559 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600, 435 пациентов, получавших комбинированную адъювантную терапию после полного иссечения меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600, и 82 пациента с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600. Наиболее частыми НР ($\geq 20\%$) при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом являлись лихорадка, повышенная утомляемость, тошнота, озноб, головная боль, диарея, рвота, артралгия и кожная сыпь. НР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10000$). В пределах каждого системно-органного класса НР распределены по частоте и в порядке уменьшения значимости. Таблица 3. НР при монотерапии дабрафенибом (n=578) <table> <tr> <th colspan="2">Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</th></tr> <tr> <td>Папиллома</td><td>Очень часто</td></tr> </table>	Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Папиллома	Очень часто	комбинации с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки оценена в обобщенной популяции 1076 пациентов: 559 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600, 435 пациентов, получавших комбинированную адъювантную терапию после полного иссечения меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600, и 82 пациента с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600. Наиболее частыми НР ($\geq 20\%$) при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом являлись лихорадка, повышенная утомляемость, тошнота, озноб, головная боль, диарея, рвота, артралгия и кожная сыпь. НР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100$ и $< 1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1000$ и $< 1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10000$ и $< 1/1000$), <i>очень редко</i> ($< 1/10000$). В пределах каждого системно-органного класса НР распределены по частоте и в порядке уменьшения значимости. Таблица 3. НР при монотерапии дабрафенибом (n=578) <table> <tr> <th colspan="2">Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</th></tr> <tr> <td>Папиллома</td><td>Очень часто</td></tr> </table>	Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Папиллома	Очень часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)									
Папиллома	Очень часто								
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)									
Папиллома	Очень часто								

Старая редакция		Новая редакция	
Плоскоклеточный рак кожи (ПМКРК)	Часто	Плоскоклеточный рак кожи (ПМКРК)	Часто
Себорейный кератоз	Часто	Себорейный кератоз	Часто
Акрохордон (мягкая бородавка)	Часто	Акрохордон (мягкая бородавка)	Часто
Базальноклеточная карцинома	Часто	Базальноклеточная карцинома	Часто
Новый очаг первичной меланомы	Нечасто	Новый очаг первичной меланомы	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы		Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность	Нечасто	Гиперчувствительность	Нечасто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Снижение аппетита	Очень часто	Снижение аппетита	Очень часто
Гипофосфатемия	Часто	Гипофосфатемия	Часто
Гипергликемия	Часто	Гипергликемия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы		Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто	Головная боль	Очень часто
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения со стороны органа зрения	
Увеит	Нечасто	Увеит	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	Очень часто	Кашель	Очень часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Тошнота	Очень часто	Тошнота	Очень часто
Рвота	Очень часто	Рвота	Очень часто
Диарея	Очень часто	Диарея	Очень часто
Запор	Часто	Запор	Часто
Панкреатит	Нечасто	Панкреатит	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Гиперкератоз	Очень часто	Гиперкератоз	Очень часто
Алопеция	Очень часто	Алопеция	Очень часто
Кожная сыпь	Очень часто	Кожная сыпь	Очень часто
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	Очень часто	Ладонно-подошвенная эритродизестезия	Очень часто
Сухость кожи	Часто	Сухость кожи	Часто

Старая редакция		Новая редакция	
Кожный зуд	Часто	Кожный зуд	Часто
Актинический кератоз	Часто	Актинический кератоз	Часто
Поражение кожи	Часто	Поражение кожи	Часто
Эритема	Часто	Эритема	Часто
Реакции фотосенсибилизации	Часто	Реакции фотосенсибилизации	Часто
Панникулит	Нечасто	Панникулит	Нечасто
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Артралгия	Очень часто	Артралгия	Очень часто
Миалгия	Очень часто	Миалгия	Очень часто
Боль в конечностях	Очень часто	Боль в конечностях	Очень часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей		Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	
Почечная недостаточность, острая почечная недостаточность	Нечасто	Почечная недостаточность, острая почечная недостаточность	Нечасто
Нефрит	Нечасто	Нефрит	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Лихорадка	Очень часто	Лихорадка	Очень часто
Повышенная утомляемость	Очень часто	Повышенная утомляемость	Очень часто
Озноб	Очень часто	Озноб	Очень часто
Астения	Очень часто	Астения	Очень часто
Гриппоподобное заболевание	Часто	Гриппоподобное заболевание	Часто

Таблица 4. НР при комбинированной терапии дабрафенибом с траметинибом (1076 пациентов)

	Классификация частоты
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Назофарингит	Очень часто
Инфекции мочевыводящих путей	Часто
Целлюлит	Часто
Фолликулит	Часто

Таблица 4. НР при комбинированной терапии дабрафенибом с траметинибом (1076 пациентов)

	Классификация частоты
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Назофарингит	Очень часто
Инфекции мочевыводящих путей	Часто
Целлюлит	Часто
Фолликулит	Часто

Старая редакция		Новая редакция	
Паронихия	Часто	Паронихия	Часто
Пустулезная сыпь	Часто	Пустулезная сыпь	Часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
ПКРК, включая ПКР, ПКРК, ПКР <i>in situ</i> (болезнь Боуэна) и кератоакантома	Часто	ПКРК, включая ПКР, ПКРК, ПКР <i>in situ</i> (болезнь Боуэна) и кератоакантома	Часто
Папиллома, в том числе папиллома кожи	Часто	Папиллома, в том числе папиллома кожи	Часто
Себорейный кератоз	Часто	Себорейный кератоз	Часто
Акрохордон (мягкая бородавка)	Нечасто	Акрохордон (мягкая бородавка)	Нечасто
Новый очаг первичной меланомы, в том числе злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностная распространяющаяся меланома III стадии	Нечасто	Новый очаг первичной меланомы, в том числе злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностная распространяющаяся меланома III стадии	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нейтропения	Часто	Нейтропения	Часто
Анемия	Часто	Анемия	Часто
Тромбоцитопения	Часто	Тромбоцитопения	Часто
Лейкопения	Часто	Лейкопения	Часто
Нарушения со стороны иммунной системы		Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность, включая лекарственную гиперчувствительность	Нечасто	Гиперчувствительность, включая лекарственную гиперчувствительность	Нечасто
Нарушения обмена веществ и питания		Нарушения обмена веществ и питания	
Снижение аппетита	Очень часто	Снижение аппетита	Очень часто
Обезвоживание	Часто	Обезвоживание	Часто
Гипонатриемия	Часто	Гипонатриемия	Часто
Гипофосфатемия	Часто	Гипофосфатемия	Часто
Гипергликемия	Часто	Гипергликемия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы		Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто	Головная боль	Очень часто
Головокружение	Очень часто	Головокружение	Очень часто
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения со стороны органа зрения	

Старая редакция		Новая редакция	
Нечеткость зрения	часто	Нечеткость зрения	часто
Нарушение зрения	часто	Нарушение зрения	часто
Увеит	часто	Увеит	часто
Хориоретинопатия	нечасто	Хориоретинопатия	нечасто
Отслойка сетчатки	нечасто	Отслойка сетчатки	нечасто
Периорбитальный отек	нечасто	Периорбитальный отек	нечасто
Нарушения со стороны сердца		Нарушения со стороны сердца	
Снижение фракции выброса	Часто	Снижение фракции выброса	Часто
Брадикардия	Нечасто	Брадикардия	Нечасто
Миокардит	Частота неизвестна	Миокардит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов		Нарушения со стороны сосудов	
Артериальная гипертензия	Очень часто	Артериальная гипертензия	Очень часто
Кровотечение различной локализации, включая внутричерепные кровоизлияния и кровотечения с летальным исходом	Очень часто	Кровотечение различной локализации, включая внутричерепные кровоизлияния и кровотечения с летальным исходом	Очень часто
Артериальная гипотензия	Часто	Артериальная гипотензия	Часто
Лимфатический отек	Часто	Лимфатический отек	Часто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	Очень часто	Кашель	Очень часто
Одышка	Часто	Одышка	Часто
Пневмонит	Нечасто	Пневмонит	Нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Боль в животе, в том числе в верхней части живота и нижней части живота	Очень часто	Боль в животе, в том числе в верхней части живота и нижней части живота	Очень часто
Запор	Очень часто	Запор	Очень часто
Диарея	Очень часто	Диарея	Очень часто
Тошнота	Очень часто	Тошнота	Очень часто
Рвота	Очень часто	Рвота	Очень часто
Сухость во рту	Часто	Сухость во рту	Часто
Стоматит	Часто	Стоматит	Часто

Старая редакция		Новая редакция	
Панкреатит	Нечасто	Панкреатит	Нечасто
Колит	Нечасто	Колит	Нечасто
Перфорация органов желудочно-кишечного тракта	Редко	Перфорация органов желудочно-кишечного тракта	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Сухость кожи	Очень часто	Сухость кожи	Очень часто
Кожный зуд	Очень часто	Кожный зуд	Очень часто
Кожная сыпь	Очень часто	Кожная сыпь	Очень часто
Эритема, включая генерализованную эритему	Очень часто	Эритема, включая генерализованную эритему	Очень часто
Акнеформный дерматит	Часто	Акнеформный дерматит	Часто
Актинический кератоз	Часто	Актинический кератоз	Часто
Ночная потливость	Часто	Ночная потливость	Часто
Гиперкератоз	Часто	Гиперкератоз	Часто
Алоpecia	Часто	Алоpecia	Часто
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	Часто	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	Часто
Поражение кожи	Часто	Поражение кожи	Часто
Гипергидроз	Часто	Гипергидроз	Часто
Панникулит	Часто	Панникулит	Часто
Поверхностные трещины на коже	Часто	Поверхностные трещины на коже	Часто
Реакции фотосенсибилизации	Часто	Реакции фотосенсибилизации	Часто
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
Артралгия	Очень часто	Артралгия	Очень часто
Миалгия	Очень часто	Миалгия	Очень часто
Боль в конечностях	Очень часто	Боль в конечностях	Очень часто
Мышечный спазм, включая мышечную скованность	Очень часто	Мышечный спазм, включая мышечную скованность	Очень часто
Нарушения со стороны почек		Нарушения со стороны почек	
Почечная недостаточность	Нечасто	Почечная недостаточность	Нечасто
Нефрит	Нечасто	Нефрит	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Повышенная утомляемость	Очень часто	Повышенная утомляемость	Очень часто
Озноб	Очень часто	Озноб	Очень часто
Астения	Очень часто	Астения	Очень часто

Старая редакция		Новая редакция	
Периферический отек	<i>Очень часто</i>	Периферический отек	<i>Очень часто</i>
Лихорадка	<i>Очень часто</i>	Лихорадка	<i>Очень часто</i>
Гриппоподобное заболевание	<i>Очень часто</i>	Гриппоподобное заболевание	<i>Очень часто</i>
Воспаление слизистых оболочек	<i>Часто</i>	Воспаление слизистых оболочек	<i>Часто</i>
Отек лица	<i>Часто</i>	Отек лица	<i>Часто</i>
Лабораторные и инструментальные данные		Лабораторные и инструментальные данные	
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	<i>Очень часто</i>	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	<i>Очень часто</i>
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	<i>Очень часто</i>	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	<i>Очень часто</i>
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови (ЩФ)	<i>Часто</i>	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови (ЩФ)	<i>Часто</i>
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	<i>Часто</i>	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	<i>Часто</i>
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	<i>Часто</i>	Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	<i>Часто</i>
<i>НР по данным пост-маркетинговых и объединенных клинических исследований</i>		<i>НР по данным пост-маркетинговых и объединенных клинических исследований</i>	
Ниже приведены НР, выявленные при применении препарата Тафинлар® в составе комбинированной терапии с траметинибом. Так как нежелательные реакции были установлены в ходе пост-маркетингового применения препарата в популяции пациентов неопределенного размера, не всегда представляется возможным достоверно оценить их частоту развития. При наличии данных, в объединенном анализе клинических исследований частота нежелательных реакций была установлена в рамках показания к		Ниже приведены НР, выявленные при применении препарата Тафинлар® в составе комбинированной терапии с траметинибом. Так как нежелательные реакции были установлены в ходе пост-маркетингового применения препарата в популяции пациентов неопределенного размера, не всегда представляется возможным достоверно оценить их частоту развития. При наличии данных, в объединенном анализе клинических исследований частота нежелательных реакций была установлена в рамках показания к	

Старая редакция	Новая редакция
медицинскому применению препарата Тафинлар® в составе комбинированной терапии с траметинибом. НР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности. Нарушения со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) - часто. <i>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.</i>	медицинскому применению препарата Тафинлар® в составе комбинированной терапии с траметинибом. НР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности. Нарушения со стороны иммунной системы: саркоидоз – нечасто. Нарушения со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) - часто. <u>Описание отдельных нежелательных реакций</u> Перед началом применения препарата Тафинлар® в комбинации с траметинибом ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению указанного лекарственного препарата, в том числе с разделом «Побочное действие». <i>Новые злокачественные новообразования</i> В случае применения дабрафениба в комбинации с траметинибом могут возникать новые злокачественные новообразования, как на коже, так и другой локализации. <i>Кровотечение</i> У пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с

Старая редакция	Новая редакция
	траметинибом, отмечались геморрагические явления, включая тяжелые и летальные кровотечения. <i>Снижение ФВЛЖ / дисфункция левого желудочка</i> В интегральной выборке для анализа безопасности дабрафениба в комбинации с траметинибом снижение ФВЛЖ было отмечено у 6% (65/1076) пациентов, однако в большинстве случаев снижение было обратимым и не сопровождалось клиническими проявлениями. Пациенты с ФВЛЖ ниже установленного нижнего предела нормы не включались в клинические испытания дабрафениба. У пациентов с заболеваниями, способными влиять на функцию левого желудочка, дабрафениб в комбинации с траметинибом следует применять с осторожностью. <i>Лихорадка</i> В клинических исследованиях дабрафениба как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом отмечались случаи возникновения лихорадки; при этом частота и степень выраженности были выше на фоне комбинированной терапии. У пациентов, которые получали дабрафениб в комбинации с траметинибом, и у которых развилась лихорадка, приблизительно половина первых случаев возникновения лихорадки происходила в течение первого месяца терапии, и приблизительно у одной трети

Старая редакция	Новая редакция
	пациентов наблюдалось 3 или более случаев лихорадки. У 1% пациентов в интегральной выборке для анализа безопасности с применением дабрафениба в монотерапии были выявлены серьезные явления повышения температуры, не связанного с инфекциями, определяемые как лихорадка, сопровождаемая тяжелой мышечной ригидностью, обезвоживанием, гипотонией и/или острой почечной недостаточностью прerenального происхождения у пациентов с нормальной функцией почек в исходном состоянии. Возникновение этих серьезных явлений повышения температуры, не связанного с инфекциями, обычно происходило в течение первого месяца применения дабрафениба в монотерапии, при этом пациенты хорошо отвечали на прерывание приема дозы и/или уменьшения дозы и поддерживающее лечение. <i>Поражения печени</i> В клинических исследованиях сообщалось о нежелательных явлениях со стороны печени в случае применения дабрафениба в комбинации с траметинибом. <i>Артериальная гипертензия</i> У пациентов с ранее имевшейся артериальной гипертензией или без таковой, которые получали дабрафениб в комбинации с траметинибом, отмечались случаи повышения артериального

Старая редакция	Новая редакция
	давления. Артериальное давление следует измерить до начала лечения и регулярно контролировать в ходе лечения, применяя в случае необходимости стандартную гипотензивную терапию. <i>Интерстициальная болезнь легких/пневмонит</i> Случаи пневмонии или интерстициальной болезни легких выявлялись в клинических исследованиях при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом. Если дабрафениб применяется в комбинации с траметинибом, то терапию дабрафениба можно продолжать в той же самой дозе. <i>Нарушение зрения</i> В клинических исследованиях нарушения со стороны органа зрения, включая увеит, иридоциклит и/или ирит, выявлялись у пациентов, получающих терапию дабрафенибом в монотерапии и в комбинации с траметинибом. Во время проведения терапии необходимо регулярно контролировать у пациентов наличие зрительных нарушений и симптомов, таких как изменение зрения, светобоязнь и боль глаз. <i>Кожная сыпь</i> Кожная сыпь наблюдалась в клинических исследованиях приблизительно у 24% пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом. В большинстве подобных случаев

Старая редакция	Новая редакция
	сыпь характеризовалась степенью тяжести 1 или 2 и не требовала временной отмены препарата или снижения дозы. <u>Рабдомиолиз</u> У пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом, отмечались случаи рабдомиолиза. <u>Панкреатит</u> В клинических исследованиях сообщалось о случаях развития панкреатита у пациентов, получавших дабрафениб в монотерапии или в комбинации с траметинибом. При необъяснимой боли в животе необходимо срочно измерить уровень сывороточных амилаз и липаз. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, когда вновь начинают принимать препарат дабрафениб после эпизода панкреатита. <u>Почечная недостаточность</u> Почечная недостаточность, обусловленная предпочечной азотемией, связанной с лихорадкой, или гранулематозным нефритом, встречалась нечасто; тем не менее, применение дабрафениба не изучалось у пациентов с почечной недостаточностью (определяемой как уровень креатинина $>1,5 \times$ верхняя граница нормы (ULN)). Таким образом, в данной ситуации необходимо соблюдать осторожность.

Старая редакция	Новая редакция
	<u>Пациенты особых категорий</u> <i>Пациенты в возрасте ≥ 65 лет</i> В интегральной выборке для анализа безопасности монотерапии дабрафенибом (n=578) 22% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет и 6 пациентов в возрасте ≥ 75 лет. По сравнению с пациентами в возрасте <65 лет, у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались нежелательные реакции, которые приводили к снижению дозы (22% против 12%) или отмене лекарственного препарата (39% против 27%). Кроме того, у пациентов старшего возраста возникали более тяжелые нежелательные реакции по сравнению с более молодыми пациентами (41% против 22%). Общих различий в эффективности для данных групп пациентов не выявлено. В интегральной выборке для анализа безопасности дабрафениба в комбинации с траметинибом (n=1076) 265 пациентов (25%) были в возрасте ≥ 65 лет, а 62 пациента (6%) - ≥ 75 лет. Во всех исследованиях доля пациентов, у которых возникли НЯ, в подгруппах пациентов в возрасте <65 и ≥ 65 лет была примерно одинаковой. По сравнению с пациентами в возрасте <65 лет, у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались серьезные НЯ и НЯ, ведущие к окончательной отмене

Старая редакция	Новая редакция
	лекарственного препарата, снижению дозы или его временной отмене. <i>Дабрафениб в комбинации с траметинибом у пациентов с метастазами в головном мозге</i> Безопасность и эффективность комбинации траметиниба и дабрафениба оценивали в исследовании II фазы у пациентов с меланомой с положительным статусом мутации BRAF V600 и метастазами в головном мозге. Профиль безопасности у таких пациентов в целом не отличался от профиля безопасности данной комбинации. <i>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.</i>



Никинен С.В.
 Менеджер по регуляторным проектам
 ООО «Новартис Фарма»