



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 № 4

Дата внесения изменения «17» 03 22 20 г.

Старая редакция		Новая редакция	
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА		ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА	
Противоопухолевое	средство,	Противоопухолевые	средства,
протеинкиназы ингибитор.		ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы	
		серин-треонинкиназы B-Raf (BRAF).	
Код АТХ: L01XE23.		Код АТХ: L01EC02.	
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ		СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ	
Лечение препаратом Тафинлар® должен проводить врач, имеющий опыт применения противоопухолевых препаратов.		Лечение препаратом Тафинлар® должен проводить врач, имеющий опыт применения противоопухолевых препаратов.	
Препарат принимают внутрь.		Препарат принимают 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® у пациентов с		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® у пациентов с	

меланомой или немелкоклеточным раком легкого с геном BRAF «дикого» типа не установлена. Препарат Тафинлар® противопоказан для лечения пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого 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. <i>Взрослые</i> Рекомендуемая доза, как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом, составляет 150 мг (2 капсулы по 75 мг) 2 раза в сутки, что 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. Терапия препаратом должна продолжаться до тех пор, пока имеется положительный эффект или до момента возникновения недопустимой токсической реакции. При применении препарата Тафинлар® в комбинации с траметинибом однократную суточную дозу траметиниба следует принимать каждый день в одно и то же	меланомой или немелкоклеточным раком легкого с геном BRAF «дикого» типа не установлена. Препарат Тафинлар® противопоказан для лечения пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого с геном BRAF «дикого» типа. При применении препарата Тафинлар® в комбинации с траметинибом, последний следует применять в дозах, указанных в инструкции по применению траметиниба. <i>Взрослые</i> Рекомендуемая доза, как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом, составляет 150 мг (2 капсулы по 75 мг) 2 раза в сутки, что 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. Терапия препаратом должна продолжаться до тех пор, пока имеется положительный эффект или до момента возникновения недопустимой токсической реакции. 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
--	--

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 очаг 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

Таблица 2. Схема коррекции дозы препарата Тафинлар®

Степень	Коррекция дозы
---------	----------------

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. Не рекомендовано корректировать дозу или прерывать терапию препаратом при развитии таких нежелательных реакций, как плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) или новый очаг первичной меланомы (см. раздел «Особые указания»).

Рекомендации по контролю лихорадки представлены ниже.

Рекомендуемая схема уменьшения дозы представлена в таблице 1.

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

Рекомендуемая схема коррекции дозы представлена в таблице 2. После эффективной коррекции нежелательной реакции возможно увеличение дозы,

тяжести нежелательных реакций (по шкале СТС- АЕ)*			которое проводится поэтапно в порядке обратном, указанному в таблицах 1 и 2. Доза препарата Тафинлар® не должна превышать 150 мг 2 раза в сутки.								
Степень 1 или степень 2 (переносимые)	Продолжение лечения и контроль в соответствии с клиническими показаниями.		Таблица 2. Схема коррекции дозы препарата Тафинлар® (за исключением лихорадки)								
Степень 2 (непереносимые) или степень 3	Перерыв в лечении, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения - уменьшение дозы на один уровень.		<table><tr><td>Степень тяжести нежелательных реакций (по шкале СТС- АЕ)*</td><td>Коррекция дозы</td></tr><tr><td>Степень 1 или степень 2 (переносимые)</td><td>Продолжение лечения и контроль в соответствии с клиническими показаниями.</td></tr><tr><td>Степень 2 (непереносимые) или степень 3</td><td>Перерыв в лечении, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения – уменьшение дозы на один уровень.</td></tr><tr><td>Степень 4</td><td>Отмена терапии или перерыв в лечении, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения – уменьшение дозы на один уровень.</td></tr></table>	Степень тяжести нежелательных реакций (по шкале СТС- АЕ)*	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, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения – уменьшение дозы на один уровень.	Степень 4	Отмена терапии или перерыв в лечении, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения – уменьшение дозы на один уровень.
Степень тяжести нежелательных реакций (по шкале СТС- АЕ)*	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, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения – уменьшение дозы на один уровень.										
Степень 4	Отмена терапии или перерыв в лечении, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения – уменьшение дозы на один уровень.										
Степень 4	Отмена терапии или перерыв в лечении, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения - уменьшение дозы на один уровень.										

* - степень тяжести нежелательных явлений оценивается по шкале Стандартных критериев оценки нежелательных реакций (СТС-АЕ), версия 4.0.

После эффективной коррекции нежелательной реакции 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

* - степень тяжести нежелательных явлений оценивается по шкале Стандартных критериев оценки нежелательных реакций (СТС-АЕ), версия 4.0.

Лихорадка

Лечение препаратом Тафинлар® (как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом) следует прервать при повышении температуры тела $\geq 38^{\circ}\text{C}$. В случае рецидива при появлении первых симптомов лихорадки лечение также

Тафинлар® при применении в комбинации с траметинибом необходима в случае развития следующих состояний: - лихорадка, - увеит. <i>Лихорадка</i> Лечение препаратом Тафинлар®, как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом следует прервать при повышении температуры тела $\geq 38,5$ °C, 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. Возобновление лечения препаратом Тафинлар® рекомендовано 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	можно прервать. Следует начать применение жаропонижающих препаратов, таких как ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол и провести обследование пациентов с целью выявления возможных признаков и симптомов инфекции (см. раздел «Особые указания»). Лечение препаратом Тафинлар® в монотерапии или в комбинации с траметинибом следует возобновить, если симптомы у пациента отсутствуют в течение как минимум 24 часов, либо в той же дозе, либо в дозе, сниженной 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. 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 случая увеита, описанного ниже. <i>Коррекция дозы только препарата Тафинлар® необходима в случае</i>
---	---

возможность применения пероральных глюкокортикостероидов. <i>Увеит</i> 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. Примечание: перед применением траметиниба следует ознакомиться с разделом «Способ применения и дозы» инструкции по применению траметиниба. Особые группы пациентов <i>Дети и подростки</i> Эффективность и безопасность препарата Тафинлар® у детей и подростков (младше 18 лет) не установлена (см. раздел «Противопоказания»). <i>Пациенты пожилого возраста</i> У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется (см. подраздел «Фармакокинетика»).	развития следующего состояния: <i>Увеит</i> В случае развития увеита коррекции дозы препарата Тафинлар® не требуется, если симптомы воспалительного процесса хорошо контролируются 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. Особые группы пациентов <i>Дети и подростки</i> Эффективность и безопасность препарата Тафинлар® у детей и подростков (младше 18 лет) не установлена (см. раздел «Противопоказания»). <i>Пациенты пожилого возраста</i> У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется (см. подраздел «Фармакокинетика»). <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степеней коррекции дозы не требуется. По данным исследований не выявлено значимого влияния нарушения
--	--

<i>Пациенты с нарушением функции почек</i> У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степеней коррекции дозы не требуется. По данным исследований не выявлено значимого влияния нарушения функции почек легкой и средней степеней 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. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> 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 степеней необходимость коррекции дозы препарата у пациентов данной категории не установлена. Поскольку главными путями	функции почек легкой и средней степеней 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. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> 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 степеней необходимость коррекции дозы препарата у пациентов данной категории не установлена. Поскольку главными путями выведения дабрафениба являются метаболизм в печени с последующим выведением с желчью, у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени повышен риск
---	---

выведения дабрафениба являются метаболизм в печени с последующим выведением 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.	увеличения экспозиции дабрафениба. В связи с вышесказанным следует с осторожностью проводить лечение препаратом у пациентов данной категории.
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Перед началом применения препарата Тафинлар® в комбинации с траметинибом ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению указанного лекарственного препарата, в том числе с разделом «Особые указания». <i>Метастатическая меланома с метастазами в головной мозг</i> Профиль безопасности, наблюдаемый в исследовании COMBI-MB у пациентов с метастатической меланомой с метастазами в головной мозг, сопоставим с таковым при лечении препаратом Тафинлар® в комбинации с траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. <i>Лихорадка</i> У пациентов, получавших препарат Тафинлар® как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с траметинибом, отмечалось появление лихорадки. Тяжесть и частота данного явления несколько увеличивалась при применении препарата в составе	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Перед началом применения препарата Тафинлар® в комбинации с траметинибом ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению указанного лекарственного препарата, в том числе с разделом «Особые указания». <i>Метастатическая меланома с метастазами в головной мозг</i> Профиль безопасности, наблюдаемый в исследовании COMBI-MB у пациентов с метастатической меланомой с метастазами в головной мозг, сопоставим с таковым при лечении препаратом Тафинлар® в комбинации с траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой. <i>Лихорадка</i> У пациентов, получавших препарат Тафинлар® как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с траметинибом, отмечалось появление лихорадки. Тяжесть и частота данного явления несколько увеличивалась при применении препарата в составе

комбинированной терапии с траметинибом по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы; при терапии препаратом Тафинлар® в комбинации с траметинибом по поводу немелкоклеточного рака легкого тяжесть и частота развития лихорадки увеличивалась в меньшей степени. При применении препарата в комбинации с траметинибом в клиническом исследовании в адъювантной терапии при меланоме частота и тяжесть случаев лихорадки были выше (67%, при этом частота случаев 3 и 4 степени тяжести составляла 4%) по сравнению с группой плацебо. При применении препарата Тафинлар® в дозе 150 мг 2 раза в сутки в комбинации с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки у пациентов с меланомой 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	комбинированной терапии с траметинибом по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы; при терапии препаратом Тафинлар® в комбинации с траметинибом по поводу немелкоклеточного рака легкого тяжесть и частота развития лихорадки увеличивалась в меньшей степени. При применении препарата в комбинации с траметинибом в клиническом исследовании в адъювантной терапии при меланоме частота и тяжесть случаев лихорадки были выше (67%, при этом частота случаев 3 и 4 степени тяжести составляла 4%) по сравнению с группой плацебо. При применении препарата Тафинлар® в дозе 150 мг 2 раза в сутки в комбинации с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки у пациентов с меланомой 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»). Для коррекции дозы траметиниба ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению вышеуказанного лекарственного препарата, в том числе с разделом «Способ применения и дозы». <i>Злокачественные образования кожи</i> <i>Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)</i> У пациентов, получавших препарат Тафинлар®, как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с траметинибом, сообщалось о случаях ПКРК (в том числе классифицированных как кератоакантома и смешанная кератоакантома). При монотерапии препаратом Тафинлар® возникновение ПКРК отмечено у 10% пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, 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	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»). Сравнение результатов перекрестного исследования с участием 1810 пациентов, получавших комбинированную терапию, продемонстрировало снижение частоты выраженной лихорадки и других связанных с лихорадкой нежелательных реакций при прерывании терапии препаратом Тафинлар® в комбинации с траметинибом по сравнению с прерыванием лечения препаратом Тафинлар® в монотерапии. Поэтому рекомендуется прекращение лечения препаратом Тафинлар® в комбинации с траметинибом, если температура тела пациента ≥ 38 °C, а в случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки (см. раздел «Способ применения и дозы»). <i>Злокачественные образования кожи</i> <i>Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)</i> У пациентов, получавших препарат Тафинлар®, как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с траметинибом, сообщалось о случаях
--	---

20 до 32 недель. Более чем у 90% пациентов с ПКРК, возникшем на фоне применения препарата Тафинлар[®], лечение препаратом было продолжено без коррекции дозы. В клиническом исследовании развитие ПКРК отмечено у 18% пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших монотерапию препаратом Тафинлар[®], при этом медиана времени до возникновения первого проявления составила 11 недель. Возникновение ПКРК на фоне терапии препаратом в комбинации с траметинибом отмечено у 2% пациентов. При применении препарата в комбинации с траметинибом в адъювантной терапии при меланоме развитие ПКРК отмечено у 1% пациентов, по сравнению с 1% пациентов, которые получали плацебо. Медиана времени до возникновения первого проявления при комбинированной терапии составила 18 недель. 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	ПКРК (в том числе классифицированных как кератоакантома и смешанная кератоакантома). При монотерапии препаратом Тафинлар[®] возникновение ПКРК отмечено у 10% пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, 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. В клиническом исследовании развитие ПКРК отмечено у 18% пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших монотерапию препаратом Тафинлар[®], при этом медиана времени до возникновения первого проявления составила 11 недель. Возникновение ПКРК на фоне терапии препаратом в комбинации с траметинибом отмечено у 2% пациентов. При применении препарата в комбинации с траметинибом в адъювантной терапии при меланоме развитие ПКРК отмечено у 1% пациентов, по сравнению с 1% пациентов, которые получали плацебо. Медиана времени до возникновения
---	---

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. <i>Новые очаги первичной меланомы</i> Сообщалось о возникновении новых очагов первичной меланомы у пациентов, принимавших препарат Тафинлар® по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы. 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). При адъювантной терапии меланомы в клиническом исследовании развитие нового очага первичной меланомы отмечено у <1% пациентов, получавших комбинированную терапию по сравнению с 1% у пациентов, получавших плацебо. <i>Злокачественные образования нежной локализации</i> <i>In vitro</i> 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	первого проявления при комбинированной терапии составила 18 недель. 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. <i>Новые очаги первичной меланомы</i> Сообщалось о возникновении новых очагов первичной меланомы у пациентов, принимавших препарат Тафинлар® по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы. 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).
---	--

развития злокачественных образований иной локализации у пациентов, получающих препарат Тафинлар®. При применении ингибиторов BRAF были зарегистрированы случаи развития злокачественных образований, несущих мутацию RAS. При адъювантной терапии меланомы в клиническом исследовании возникновение вторичных злокачественных новообразований нежной локализации или иных вторичных рецидивирующих злокачественных новообразований отмечено у 1% пациентов, получавших лечение, и 1% пациентов, получавших плацебо. 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 соотношения 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	При адъювантной терапии меланомы в клиническом исследовании развитие нового очага первичной меланомы отмечено у <1% пациентов, получавших комбинированную терапию по сравнению с 1% у пациентов, получавших плацебо. <i>Злокачественные образования нежной локализации</i> <i>In vitro</i> 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. При адъювантной терапии меланомы в клиническом исследовании возникновение вторичных злокачественных новообразований нежной локализации или иных вторичных рецидивирующих злокачественных новообразований отмечено у 1% пациентов, получавших лечение, и 1% пациентов, получавших плацебо. Пациентам, получающим терапию препаратом, следует обеспечить соответствующее наблюдение. При выявлении злокачественного
--	--

препаратом Тафинлар® или вплоть до начала иной противоопухолевой терапии. <i>Панкреатит</i> Менее чем у 1% пациентов, получавших препарат Тафинлар® в клинических исследованиях по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы, отмечено развитие панкреатита, в клинических исследованиях у 1% пациентов, получавших препарат Тафинлар® по поводу немелкоклеточного рака легкого зарегистрировано развитие острого панкреатита. При адъювантной терапии меланомы в клиническом исследовании развитие панкреатита отмечено у 1% пациентов, получавших препарат в комбинации с траметинибом, по сравнению с <1% у пациентов, получавших плацебо. В одном из случаев состояние возникло у пациента с меланомой 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. <i>Увеит</i> Наблюдалось развитие увеита, включая	новообразования иной локализации, несущего RAS-мутацию, у пациента, получающего терапию препаратом Тафинлар®, лечение препаратом следует продолжить, исходя из соотношения 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. <i>Панкреатит</i> Менее чем у 1% пациентов, получавших препарат Тафинлар® в клинических исследованиях по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы, отмечено развитие панкреатита, в клинических исследованиях у 1% пациентов, получавших препарат Тафинлар® по поводу немелкоклеточного рака легкого зарегистрировано развитие острого панкреатита. При адъювантной терапии меланомы в клиническом исследовании развитие панкреатита отмечено у 1% пациентов, получавших препарат в комбинации с траметинибом, по сравнению с <1% у пациентов, получавших плацебо. В одном из случаев состояние возникло у
--	---

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». <i>Кровотечение</i> На фоне приема препарата Тафинлар® как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом зарегистрированы серьезные случаи геморрагических явлений (см. раздел «Побочное действие»). В клинических исследованиях у 6 пациентов из 559 (1%), получавших препарат Тафинлар® в комбинации с траметинибом по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы, развилось внутричерепное кровоизлияние с летальным исходом. В клиническом исследовании адъювантной терапии меланомы не отмечено случаев кровотечения с летальным исходом. В клиническом исследовании при применении препарата Тафинлар® в комбинации с траметинибом по поводу распространенного немелкоклеточного рака легкого, внутричерепное кровоизлияние с летальным исходом зарегистрировано у 2 пациентов из 93	пациента с меланомой 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. <i>Увеит</i> 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». <i>Кровотечение</i> На фоне приема препарата Тафинлар® как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом зарегистрированы серьезные случаи геморрагических явлений (см. раздел «Побочное действие»). В клинических исследованиях у 6 пациентов из 559 (1%), получавших препарат Тафинлар® в комбинации с
--	---

(2%). При появлении симптомов кровотечения пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. <i>Венозная тромбоэмболия</i> При применении препарата Тафинлар® как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом, возможно развитие случаев тромбоэмболий, включая тромбоз глубоких вен и легочную эмболию. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости срочного обращения за медицинской помощью в случае развития симптомов венозной тромбоэмболии. <i>Токсические поражения кожи</i> При применении препарата Тафинлар® как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом, возможно развитие случаев тяжелых поражений кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями. Данные поражения кожи могут угрожать жизни пациентов и приводить к летальным исходам. До начала терапии пациенты должны быть проинформированы о необходимости контроля за состоянием кожи и срочного обращения за медицинской помощью в случае развития признаков и симптомов подобных состояний. В случае развития токсического поражения кожи терапию следует прекратить.	траметинибом по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы, развилось внутричерепное кровоизлияние с летальным исходом. В клиническом исследовании адъювантной терапии меланомы не отмечено случаев кровотечения с летальным исходом. В клиническом исследовании при применении препарата Тафинлар® в комбинации с траметинибом по поводу распространенного немелкоклеточного рака легкого, внутричерепное кровоизлияние с летальным исходом зарегистрировано у 2 пациентов из 93 (2%). При появлении симптомов кровотечения пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью. <i>Венозная тромбоэмболия</i> При применении препарата Тафинлар® как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом, возможно развитие случаев тромбоэмболий, включая тромбоз глубоких вен и легочную эмболию. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости срочного обращения за медицинской помощью в случае развития симптомов венозной тромбоэмболии. <i>Токсические поражения кожи</i> При применении препарата Тафинлар® как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом, возможно развитие случаев тяжелых поражений кожи, включая
---	--

<i>Гипергликемия</i> 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.	синдром Стивенса-Джонсона и лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями. Данные поражения кожи могут угрожать жизни пациентов и приводить к летальным исходам. До начала терапии пациенты должны быть проинформированы о необходимости контроля за состоянием кожи и срочного обращения за медицинской помощью в случае развития признаков и симптомов подобных состояний. В случае развития токсического поражения кожи терапию следует прекратить.
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.	<i>Гипергликемия</i> 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.
<i>Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы</i> Дабрафениб, содержащий сульфонамидную группу, увеличивает риск развития гемолитической анемии у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы (Г6ФДГ). Необходимо проводить тщательный медицинский контроль состояния	При лечении препаратом Тафинлар® у пациентов с ранее диагностированным сахарным диабетом или гипергликемией необходимо проводить рутинный контроль концентрации глюкозы в сыворотке крови.

пациентов с дефицитом Г6ФДГ на предмет признаков гемолитической анемии.	Пациентам рекомендуется сообщать лечащему врачу о симптомах тяжелой гипергликемии, таких как чрезмерная жажда или увеличение объема и частоты мочеиспусканий. Дефицит глюкозо-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.
--	---



Степанова С.С.
 Специалист по регуляторным проектам
 ООО «Новartis Фарма»