

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАФИНЛАР®

капсулы, 50 мг, 75 мг

Глаксо Вэллком С.А., Испания

Лек Фармасьютикалз д.д., Словения

Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИНСКИЙ
ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СКОПИНФАРМ»)

Изменение № 6

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 комбинации с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки оценена в обобщенной популяции 1076	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 комбинации с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки оценена в обобщенной популяции 1076

Старая редакция	Новая редакция										
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-оргannого класса НР распределены по частоте и в порядке уменьшения значимости. Таблица 3. НР при монотерапии дабрафенибом (n=578)	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> ($< 1/10000$), <i>частота неизвестна</i> (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждого системно-оргannого класса НР распределены по частоте и в порядке уменьшения значимости.										
<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</th></tr> <tr> <td>Папиллома</td><td>Очень часто</td></tr> <tr> <td>Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)</td><td>Часто</td></tr> </table>	Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Папиллома	Очень часто	Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)	Часто	<table border="1"> <tr> <th colspan="2">Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</th></tr> <tr> <td colspan="2"> </td></tr> </table>	Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)			
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)											
Папиллома	Очень часто										
Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)	Часто										
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)											

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

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

Инфекционные и паразитарные заболевания

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

Инфекционные и паразитарные заболевания

Старая редакция		Новая редакция	
Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы)		Доброкачественные, злокачественные и неутонченные 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	
Нечеткость зрения	часто	Головная боль	Очень часто
Нарушение зрения	часто	Головокружение	Очень часто
Увеит	часто		

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

Старая редакция		Новая редакция	
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Колит	Нечасто
Сухость кожи	Очень часто	Перфорация органов желудочно-кишечного тракта	Редко
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		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		
Периферический отек	Очень часто		

Старая редакция		Новая редакция	
Лихорадка	Очень часто	Астения	Очень часто
Гриппоподобное заболевание	Очень часто	Периферический отек	Очень часто
Воспаление слизистых оболочек	Часто	Лихорадка	Очень часто
Отек лица	Часто	Гриппоподобное заболевание	Очень часто
Лабораторные и инструментальные данные		Воспаление слизистых оболочек	Часто
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Очень часто	Отек лица	Часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	Очень часто	Лабораторные и инструментальные данные	
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови (ЩФ)	Часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Очень часто
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	Часто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	Очень часто
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	Часто	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови (ЩФ)	Часто
<u>НР по данным пост-маркетинговых и объединенных клинических исследований</u>		Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	Часто
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 медицинскому применению препарата Тафинлар® в составе комбинированной терапии с траметинибом.		Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	Часто
		<u>НР по данным пост-маркетинговых и объединенных клинических исследований</u>	
		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	

Старая редакция	Новая редакция
НР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности.	рамках показания к медицинскому применению препарата Тафинлар® в составе комбинированной терапии с траметинибом.
Нарушения со стороны иммунной системы: саркоидоз – нечасто.	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.	Нарушения со стороны иммунной системы: саркоидоз – нечасто; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – частота неизвестна.
<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>	Нарушения со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) - часто.
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».	<u>Описание отдельных нежелательных реакций</u>
Новые злокачественные новообразования В случае применения дабрафениба в комбинации с траметинибом могут возникать новые злокачественные новообразования, как на коже, так и другой локализации.	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».
Кровотечение У пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом, отмечались геморрагические явления, включая тяжелые и летальные кровотечения.	Новые злокачественные новообразования В случае применения дабрафениба в комбинации с траметинибом могут возникать новые злокачественные новообразования, как на коже, так и другой локализации.
Снижение ФВЛЖ / дисфункция левого желудочка	Кровотечение У пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом, отмечались

Старая редакция	Новая редакция
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.	геморрагические явления, включая тяжелые и летальные кровотечения. <i>Снижение ФВЛЖ / дисфункция левого желудочка</i>
<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 пациентов наблюдалось 3 или более случаев лихорадки. У 1% пациентов в интегральной выборке для анализа безопасности с применением дабрафениба в монотерапии были выявлены	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

Старая редакция	Новая редакция
серьезные явления повышения температуры, не связанного с инфекциями, определяемые как лихорадка, сопровождаемая тяжелой мышечной ригидностью, обезвоживанием, гипотонией и/или острой почечной недостаточностью преренального 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 давления. Артериальное давление следует измерить до начала лечения и регулярно контролировать в ходе лечения, применяя в случае необходимости стандартную гипотензивную терапию.	трети 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 преренального 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 давления.

Старая редакция	Новая редакция
<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 сыпь характеризовалась степенью тяжести 1 или 2 и не требовала временной отмены препарата или снижения дозы. <u><i>Рабдомиолиз</i></u>	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 сыпь характеризовалась

Старая редакция	Новая редакция
У пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом, отмечались случаи рабдомиолиза.	степенью тяжести 1 или 2 и не требовала временной отмены препарата или снижения дозы.
<i>Панкреатит</i>	<u>Рабдомиолиз</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.	У пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом, отмечались случаи рабдомиолиза.
<i>Почечная недостаточность</i>	<i>Панкреатит</i>
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.	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>Пациенты особых категорий</u>	<i>Почечная недостаточность</i>
<i>Пациенты в возрасте ≥ 65 лет</i>	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.
В интегральной выборке для анализа безопасности монотерапии дабрафенибом (n=578) 22% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет	<u>Пациенты особых категорий</u> <i>Пациенты в возрасте ≥ 65 лет</i>

Старая редакция	Новая редакция
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 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	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 лекарственного препарата, снижению дозы или его временной отмене.

Старая редакция	Новая редакция
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>	<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>
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	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

Старая редакция	Новая редакция
комбинации с траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой.	комбинации с траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой.
<i>Лихорадка</i>	<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.	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	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

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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»).
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	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

Старая редакция	Новая редакция
препаратом Тафинлар® в комбинации с траметинибом, если температура тела пациента $\geq 38^{\circ}\text{C}$, а в случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки (см. раздел «Способ применения и дозы»).	препаратом Тафинлар® в комбинации с траметинибом, если температура тела пациента $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 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>Злокачественные образования кожи</i>
<i>Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)</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 20 до 32 недель. Более чем у 90% пациентов с ПКРК, возникшем на фоне применения препарата Тафинлар®, лечение препаратом было продолжено без коррекции дозы.	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 20 до 32 недель. Более чем у 90% пациентов с ПКРК, возникшем на фоне применения препарата Тафинлар®, лечение препаратом было продолжено без коррекции дозы.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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 пораженного участка, терапию препаратом Тафинлар® следует продолжить без коррекции дозы. Следует	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

Старая редакция	Новая редакция
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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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-	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-

Старая редакция	Новая редакция
положительных злокачественных новообразований иной локализации на период до 6 месяцев после отмены терапии препаратом Тафинлар® или вплоть до начала иной противоопухолевой терапии.	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>	<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.	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	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

Старая редакция	Новая редакция
пациента при возобновлении лечения дабрафенибом после эпизода панкреатита.	пациента при возобновлении лечения дабрафенибом после эпизода панкреатита.
<i>Увеит</i>	<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»).	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».	Препарат Тафинлар® в комбинации с траметинибом: см. полную инструкцию по применению траметиниба, раздел «Особые указания».
<i>Кровотечение</i>	<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	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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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>	<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.	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>	<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	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

Старая редакция	Новая редакция
кожи и срочного обращения за медицинской помощью в случае развития признаков и симптомов подобных состояний. В случае развития токсического поражения кожи терапию следует прекратить.	кожи и срочного обращения за медицинской помощью в случае развития признаков и симптомов подобных состояний. В случае развития токсического поражения кожи терапию следует прекратить.
<i>Гипергликемия</i>	<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.	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.	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>Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы</i>	<i>Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы</i>

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. <i>Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)</i> В пострегистрационном опыте применения Тафинлара® в комбинации с Мекинистом® наблюдался гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ). При подозрении на ГЛГ лечение следует прервать. В случае подтверждения ГЛГ лечение следует прекратить и начать соответствующее лечение ГЛГ.



Степанова С.С.
 Старший специалист по регистрации
 ООО «Новартис Фарма»