

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАФИНЛАР®

капсулы, 50 мг, 75 мг

ООО «Новартис Фармасьютикал Мэньюфекчуринг», Словения

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

Изменение № 9

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 пациентов: 559 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена	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 пациентов: 559 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена

Старая редакция	Новая редакция																								
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. Таблица 3. НР при монотерапии дабрафенибом (n=578)	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. Таблица 3. НР при монотерапии дабрафенибом (n=578)																								
<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Папиллома</td><td>Очень часто</td></tr> <tr> <td>Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)</td><td>Часто</td></tr> <tr> <td>Себорейный кератоз</td><td>Часто</td></tr> <tr> <td>Акрохордон (мягкая бородавка)</td><td>Часто</td></tr> <tr> <td>Базальноклеточная карцинома</td><td>Часто</td></tr> </tbody> </table>	Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Папиллома	Очень часто	Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)	Часто	Себорейный кератоз	Часто	Акрохордон (мягкая бородавка)	Часто	Базальноклеточная карцинома	Часто	<table border="1"> <thead> <tr> <th colspan="2">Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</th></tr> </thead> <tbody> <tr> <td>Папиллома</td><td>Очень часто</td></tr> <tr> <td>Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)</td><td>Часто</td></tr> <tr> <td>Себорейный кератоз</td><td>Часто</td></tr> <tr> <td>Акрохордон (мягкая бородавка)</td><td>Часто</td></tr> <tr> <td>Базальноклеточная карцинома</td><td>Часто</td></tr> </tbody> </table>	Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Папиллома	Очень часто	Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)	Часто	Себорейный кератоз	Часто	Акрохордон (мягкая бородавка)	Часто	Базальноклеточная карцинома	Часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)																									
Папиллома	Очень часто																								
Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)	Часто																								
Себорейный кератоз	Часто																								
Акрохордон (мягкая бородавка)	Часто																								
Базальноклеточная карцинома	Часто																								
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)																									
Папиллома	Очень часто																								
Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)	Часто																								
Себорейный кератоз	Часто																								
Акрохордон (мягкая бородавка)	Часто																								
Базальноклеточная карцинома	Часто																								

Старая редакция		Новая редакция	
Новый очаг первичной меланомы	Нечасто	Новый очаг первичной меланомы	Нечасто
Нарушения со стороны иммунной системы		Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность	Нечасто	Гиперчувствительность	Нечасто
Нарушения со стороны обмена веществ и питания		Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Снижение аппетита	Очень часто	Снижение аппетита	Очень часто
Гипофосфатемия	Часто	Гипофосфатемия	Часто
Гипергликемия	Часто	Гипергликемия	Часто
Нарушения со стороны нервной системы		Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	Очень часто	Головная боль	Очень часто
Нарушения со стороны органа зрения		Нарушения со стороны органа зрения	
Увеит	Нечасто	Увеит	Нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	Очень часто	Кашель	Очень часто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Тошнота	Очень часто	Тошнота	Очень часто
Рвота	Очень часто	Рвота	Очень часто
Диарея	Очень часто	Диарея	Очень часто
Запор	Часто	Запор	Часто
Панкреатит	Нечасто	Панкреатит	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Гиперкератоз	Очень часто	Гиперкератоз	Очень часто
Алопеция	Очень часто	Алопеция	Очень часто
Кожная сыпь	Очень часто	Кожная сыпь	Очень часто
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	Очень часто	Ладонно-подошвенная эритродизестезия	Очень часто
Сухость кожи	Часто	Сухость кожи	Часто
Кожный зуд	Часто	Кожный зуд	Часто
Актинический кератоз	Часто	Актинический кератоз	Часто
Поражение кожи	Часто	Поражение кожи	Часто
Эритема	Часто	Эритема	Часто
Реакции фотосенсибилизации	Часто	Реакции фотосенсибилизации	Часто
Панникулит	Нечасто	Панникулит	Нечасто

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

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

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

	Классификация частоты		Классификация частоты
Инфекционные и паразитарные заболевания		Инфекционные и паразитарные заболевания	
Назофарингит	Очень часто	Назофарингит	Очень часто
Инфекции мочевыводящих путей	Часто	Инфекции мочевыводящих путей	Часто
Целлюлит	Часто	Целлюлит	Часто
Фолликулит	Часто	Фолликулит	Часто
Паронихия	Часто	Паронихия	Часто
Пустулезная сыпь	Часто	Пустулезная сыпь	Часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
ПКРК, включая ПКР, ПКРК, ПКР <i>in situ</i> (болезнь Боуэна) и кератоакантома	Часто	ПКРК, включая ПКР, ПКРК, ПКР <i>in situ</i> (болезнь Боуэна) и кератоакантома	Часто

Старая редакция		Новая редакция	
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	Нечеткость зрения	часто
Нарушение зрения	часто	Нарушение зрения	часто
Увеит	часто	Увеит	часто
Хориоретинопатия	нечасто	Хориоретинопатия	нечасто
Отслойка сетчатки	нечасто	Отслойка сетчатки	нечасто
Периорбитальный отек	нечасто	Периорбитальный отек	нечасто
Нарушения со стороны сердца		Нарушения со стороны сердца	
Снижение фракции выброса	Часто	Снижение фракции выброса	Часто
Брадикардия	Нечасто	Брадикардия	Нечасто
Миокардит	Частота неизвестна	Миокардит	Частота неизвестна
Нарушения со стороны сосудов		Нарушения со стороны сосудов	

Старая редакция		Новая редакция	
Артериальная гипертензия	<i>Очень часто</i>	Артериальная гипертензия	<i>Очень часто</i>
Кровотечение различной локализации, включая внутричерепные кровоизлияния и кровотечения с летальным исходом	<i>Очень часто</i>	Кровотечение различной локализации, включая внутричерепные кровоизлияния и кровотечения с летальным исходом	<i>Очень часто</i>
Артериальная гипотензия	<i>Часто</i>	Артериальная гипотензия	<i>Часто</i>
Лимфатический отек	<i>Часто</i>	Лимфатический отек	<i>Часто</i>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	<i>Очень часто</i>	Кашель	<i>Очень часто</i>
Одышка	<i>Часто</i>	Одышка	<i>Часто</i>
Пневмонит	<i>Нечасто</i>	Пневмонит	<i>Нечасто</i>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Боль в животе, в том числе в верхней части живота и нижней части живота	<i>Очень часто</i>	Боль в животе, в том числе в верхней части живота и нижней части живота	<i>Очень часто</i>
Запор	<i>Очень часто</i>	Запор	<i>Очень часто</i>
Диарея	<i>Очень часто</i>	Диарея	<i>Очень часто</i>
Тошнота	<i>Очень часто</i>	Тошнота	<i>Очень часто</i>
Рвота	<i>Очень часто</i>	Рвота	<i>Очень часто</i>
Сухость во рту	<i>Часто</i>	Сухость во рту	<i>Часто</i>
Стоматит	<i>Часто</i>	Стоматит	<i>Часто</i>
Панкреатит	<i>Нечасто</i>	Панкреатит	<i>Нечасто</i>
Колит	<i>Нечасто</i>	Колит	<i>Нечасто</i>
Перфорация органов желудочно-кишечного тракта	<i>Редко</i>	Перфорация органов желудочно-кишечного тракта	<i>Редко</i>
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Сухость кожи	<i>Очень часто</i>	Сухость кожи	<i>Очень часто</i>
Кожный зуд	<i>Очень часто</i>	Кожный зуд	<i>Очень часто</i>
Кожная сыпь	<i>Очень часто</i>	Кожная сыпь	<i>Очень часто</i>
Эритема, включая генерализованную эритему	<i>Очень часто</i>	Эритема, включая генерализованную эритему	<i>Очень часто</i>
Акнеформный дерматит	<i>Часто</i>	Акнеформный дерматит	<i>Часто</i>
Актинический кератоз	<i>Часто</i>	Актинический кератоз	<i>Часто</i>
Ночная потливость	<i>Часто</i>	Ночная потливость	<i>Часто</i>
Гиперкератоз	<i>Часто</i>	Гиперкератоз	<i>Часто</i>
Алопеция	<i>Часто</i>	Алопеция	<i>Часто</i>
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	<i>Часто</i>	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	<i>Часто</i>
Поражение кожи	<i>Часто</i>	Поражение кожи	<i>Часто</i>

Старая редакция		Новая редакция	
Гипергидроз	Часто	Гипергидроз	Часто
Панникулит	Часто	Панникулит	Часто
Поверхностные трещины на коже	Часто	Поверхностные трещины на коже	Часто
Реакции фотосенсибилизации	Часто	Реакции фотосенсибилизации	Часто
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
Артралгия	Очень часто	Артралгия	Очень часто
Миалгия	Очень часто	Миалгия	Очень часто
Боль в конечностях	Очень часто	Боль в конечностях	Очень часто
Мышечный спазм, включая мышечную скованность	Очень часто	Мышечный спазм, включая мышечную скованность	Очень часто
Нарушения со стороны почек		Нарушения со стороны почек	
Почечная недостаточность	Нечасто	Почечная недостаточность	Нечасто
Нефрит	Нечасто	Нефрит	Нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Повышенная утомляемость	Очень часто	Повышенная утомляемость	Очень часто
Озноб	Очень часто	Озноб	Очень часто
Астения	Очень часто	Астения	Очень часто
Периферический отек	Очень часто	Периферический отек	Очень часто
Лихорадка	Очень часто	Лихорадка	Очень часто
Гриппоподобное заболевание	Очень часто	Гриппоподобное заболевание	Очень часто
Воспаление слизистых оболочек	Часто	Воспаление слизистых оболочек	Часто
Отек лица	Часто	Отек лица	Часто
Лабораторные и инструментальные данные		Лабораторные и инструментальные данные	
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Очень часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	Очень часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	Очень часто	Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	Очень часто
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови (ЩФ)	Часто	Повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови	Часто
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	Часто	Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	Часто
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	Часто	Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	Часто

Старая редакция	Новая редакция
<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 рамках показания к медицинскому применению препарата Тафинлар® в составе комбинированной терапии с траметинибом. НР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности. Нарушения со стороны сердца: атриовентрикулярная блокада (в т.ч. атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада первой степени, атриовентрикулярная блокада второй степени и полная атриовентрикулярная блокада) – часто; блокада ножки пучка Гиса (в т.ч. блокада ножки пучка Гиса справа и блокада ножки пучка Гиса слева) – нечасто.	<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 рамках показания к медицинскому применению препарата Тафинлар® в составе комбинированной терапии с траметинибом. НР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности. Нарушения со стороны иммунной системы: саркоидоз – нечасто; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – частота неизвестна. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: синдром лизиса опухоли – частота неизвестна. Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия – часто. Нарушения со стороны сердца: атриовентрикулярная блокада (в т.ч.

Старая редакция	Новая редакция
Нарушения со стороны иммунной системы: саркоидоз – нечасто; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – частота неизвестна. Нарушения со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) - часто. *далее весь текст раздела приведен без изменений*	атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада первой степени, атриовентрикулярная блокада второй степени и полная атриовентрикулярная блокада) – часто; блокада ножки пучка Гиса (в т.ч. блокада ножки пучка Гиса справа и блокада ножки пучка Гиса слева) – нечасто. Нарушения со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) - часто. Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита) – частота неизвестна. Ниже приведены НР, выявленные при применении препарата Тафинлар® в качестве монотерапии дабрафенибом. 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 качестве монотерапии дабрафенибом. НР, представленные ниже, сгруппированы в

Старая редакция	Новая редакция
	соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности. <i>Нарушения со стороны нервной системы:</i> периферическая нейропатия – часто. *далее весь текст раздела приведен без изменений*
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 «<i>Особые указания</i>». <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	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 «<i>Особые указания</i>». <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

Старая редакция	Новая редакция
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 случаи тяжелой неинфекционной фебрильной лихорадки. При	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 случаи тяжелой неинфекционной фебрильной лихорадки. При

Старая редакция	Новая редакция
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»).	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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, а в случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки (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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$, 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>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	<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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	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.

Старая редакция	Новая редакция
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.	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>	<i>Новые очаги первичной меланомы</i>
Сообщалось о возникновении новых очагов первичной меланомы у пациентов, принимавших препарат Тафинлар® по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы.	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).	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	При адъювантной терапии меланомы в клиническом исследовании развитие нового

Старая редакция	Новая редакция
очага первичной меланомы отмечено у <1% пациентов, получавших комбинированную терапию по сравнению с 1% у пациентов, получавших плацебо.	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>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.	<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.	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	Пациентам, получающим терапию препаратом, следует обеспечить соответствующее наблюдение. При выявлении злокачественного новообразования иной локализации, несущего RAS-мутацию, у пациента, получающего терапию препаратом Тафинлар®, лечение

Старая редакция	Новая редакция
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.	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>	<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	В одном из случаев состояние возникло у пациента с меланомой при применении первой дозы препарата с повторным возникновением при повторном применении препарата

Старая редакция	Новая редакция
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.	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»).	<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».	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	<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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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>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	<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

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.
<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>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 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> Дабрафениб, содержащий сульфонамидную	<i>Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы</i> Дабрафениб, содержащий сульфонамидную

Старая редакция	Новая редакция
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.	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.	<i>Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)</i> В пострегистрационном опыте применения Тафинлара® в комбинации с препаратом Мекинист® наблюдался гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ). При подозрении на ГЛГ лечение следует прервать. В случае подтверждения ГЛГ лечение следует прекратить и начать соответствующее лечение ГЛГ.
	<i>Синдром лизиса опухоли</i> Сообщалось о случаях синдрома лизиса опухоли, включая случаи со смертельным исходом, у пациентов, принимавших Тафинлар® в комбинации с препаратом Мекинист® (см. раздел «Побочное действие»). Факторы риска синдрома лизиса опухоли включают: быстро растущие опухоли, высокую опухолевую нагрузку, дисфункцию почек и обезвоживание. Пациентов с факторами риска синдрома лизиса опухоли следует тщательно наблюдать, определить возможность профилактики (например, проведение

Старая редакция	Новая редакция
	внутривенной гидратации и купирование повышенного уровня мочевой кислоты до начала лечения) и лечить по клиническим показаниям.


Мирошкина А.М.
Специалист по регистрации
ООО «Новартис Фарма»