МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004295-170517
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ТАФИНЛАР КОМБО

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР:

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Тафинлар Комбо

ГРУППИРОВОЧНОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: дабрафениб + траметиниб (набор)

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: набор капсул и таблеток, покрытых пленочной оболочкой

СОСТАВ

Компонент 1: *Тафинлар (дабрафениб), капсулы 50 мг/75 мг*

Каждая капсула содержит:

Действующее вещество: дабрафениба мезилат микронизированный - 59,25/88,88 мг (в пересчете на дабрафениб 50,00/75,00 мг); *вспомогательные вещества:* целлюлоза микрокристаллическая - 118,50/177,70 мг, магния стеарат - 1,80/2,70 мг, кремния диоксид коллоидный - 0,45/0,68 мг.

Состав капсулы из гипромеллозы размер №2 Swedish Orange (Шведский оранжевый)/размер №1, Opaque Pink (непрозрачный розовый): краситель железа оксид красный - 1,29/0,56%, титана диоксид - 0,53/1,78%, гипромеллоза - q.s. до 100/q.s. до 100%, чернила S-1-17822/S-1-17823 (шеллак - 44,5/44,5%, краситель железа оксид черный - 23,4/23,4%, пропиленгликоль - 2,0/2,0%, аммиак водный - 1,0/1,0%, бутанол - 16,64/2,24%, изопропанол - 12,48/26,88%.

Компонент 2: *Мекинист (траметиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг/2,0 мг*

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: траметиниба диметилсульфоксид 0,5635/2,2540 мг (в пересчете на траметиниб 0,5/2,0 мг); *вспомогательные вещества:* маннитол 95,47/106,95 мг, целлюлоза микрокристаллическая 36,25/41,25 мг, гипромеллоза 2910 – 7,25/8,25 мг, кроскармеллоза натрия – 4,35/4,95 мг, натрия лаурил сульфат – 0,017/0,068 мг, кремния диоксид коллоидный 0,010/0,040 мг, магния стеарат – 1,09/1,24 мг; *пленочная оболочка* (Опадрай желтый 03B120006 (гипромеллоза – 63,00%, титана диоксид 28,00%, макрогол-400 - 7,00%, краситель железа оксид желтый 2,00%)) - 4,35 мг / (Опадрай розовый YS-1-14762-A (гипромеллоза – 59,00%, титана диоксид – 31,04%, макрогол-400 – 8,00%, полисорбат-80 – 1,0%, краситель железа оксид красный 0,96%)) - 4,95 мг.

ОПИСАНИЕ

Компонент 1: Тафинлар (дабрафениб), капсулы 50 мг, 75 мг

Капсулы, 50 мг

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

Капсулы, 75 мг

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

Компонент 2: Мекинист (траметиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг, 2,0 мг

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «GS» на одной стороне и «TFC» — на другой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,0 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «GS» на одной стороне и «HMJ» — на другой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевое средство, протеинкиназы ингибитор.

Код АТХ: дабрафениб - L01XE23, траметиниб - L01XE25.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакодинамика

Механизм действия

Дабрафениб

Дабрафениб является мощным селективным, конкурирующим с АТФ ингибитором RAF-киназ; значения IC_{50} для изоферментов $BRAF^{V600E}$, $BRAF^{V600K}$ и $BRAF^{V600D}$ составляют 0,65 нмоль, 0,5 нмоль и 1,84 нмоль соответственно. Онкогенные мутации гена BRAF ведут к конститутивной активации пути RAS/RAF/MEK/ERK и стимуляции роста опухолевых клеток. Мутации гена BRAF с высокой частотой выявляются при специфических новообразованиях, включая меланому (около 50%).

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

Дабрафениб также ингибирует изоферменты CRAF и BRAF «дикого» типа, со значением

IC_{50} 5,0 нмоль и 3,2 нмоль соответственно. Дабрафениб ингибирует рост клеток меланомы, несущих мутацию гена BRAFV600, как *in vitro*, так и *in vivo*.

Траметиниб

Траметиниб является высокоселективным аллостерическим ингибитором активации митоген-активируемых протеинкиназ 1 (МЕК1) и 2 (МЕК2) которые являются важнейшими компонентами сигнального пути ERK (киназы, регулируемые внеклеточным сигналом).

При меланоме и других видах рака этот путь часто активируют мутированные формы гена BRAF, что в свою очередь активирует МЕК и стимулирует рост опухолевых клеток. Траметиниб ингибирует активацию МЕК, вызванную мутантным геном BRAF, а также ингибирует киназную активность МЕК. Траметиниб ингибирует рост клеточных линий меланомы с мутацией гена BRAF V600 и демонстрирует противоопухолевое действие у животных, имеющих меланому с мутацией гена BRAFV600.

Дабрафениб + траметиниб

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

Фармакодинамические свойства

Дабрафениб

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

Траметиниб

Траметиниб снижает активность фосфорилированной ERK в опухолевых клеточных линиях меланомы с мутацией гена BRAF и в моделях ксенотрансплантата меланомы. У пациентов, имеющих меланому с мутациями генов BRAF и NRAS, применение траметиниба приводит к дозозависимым изменениям опухолевых биомаркеров, включая ингибирование фосфорилированной ERK, ингибирование Ki67 (маркера пролиферации опухолевых клеток) и увеличение p27 (маркера апоптоза). Средние значения концентрации траметиниба, наблюдающиеся после многократного применения препарата в дозе 2 мг 1 раз в сутки, превышают доклиническую целевую концентрацию на протяжении 24-часового интервала между применениями препарата, что обеспечивает стойкое ингибирование сигнального пути МЕК.

Фармакокинетика

<u>Дабрафениб</u>

Всасывание

Максимальная концентрация дабрафениба в плазме крови (C_{max}) после приема внутрь достигается в среднем через 2 часа. Средняя абсолютная биодоступность дабрафениба при приеме внутрь составляет 95%. Экспозиция дабрафениба (C_{max} и площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC)) увеличивается пропорционально дозе после однократного приема внутрь в диапазоне доз от 12 мг до 300 мг, однако при повторном приеме 2 раза в сутки экспозиция увеличивается менее, чем пропорционально дозе. При многократном применении экспозиция дабрафениба несколько снижается, возможно, за счет индукции собственного метаболизма. Среднее соотношение кумуляции AUC день 18 / день 1 составило 0,73. После приема дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки среднее геометрическое C_{max}, $AUC_{(0-\tau)}$ и концентрация перед приемом очередной дозы (C_{τ}) составили 1478 нг/мл, 4341 нг×час/мл и 26 нг/мл соответственно.

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

Распределение

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

Метаболизм

Первый этап метаболизма дабрафениба — образование гидроксидабрафениба, катализируемое изоферментами CYP2C8 и CYP3A4. Затем гидроксидабрафениб окисляется до карбоксидабрафениба с помощью изофермента CYP3A4. Далее возможно неферментативное декарбоксилирование карбоксидабрафениба с образованием дезметилдабрафениба. Карбоксидабрафениб выводится с желчью и через почки. Дезметилдабрафениб может также образовываться в кишечнике и реабсорбироваться. Дезметилдабрафениб окисляется изоферментом CYP3A4. Конечный период полувыведения гидроксидабрафениба соответствует периоду полувыведения исходного соединения (10 часов), тогда как карбокси- и дезметил- метаболиты дабрафениба характеризуются более длительным периодом полувыведения (21–22 часа). После повторного приема дабрафениба соотношение средних AUC метаболита и исходного соединения составили 0,9, 11 и 0,7 для гидрокси-, карбокси- и дезметилдабрафениба соответственно. Исходя из экспозиции, относительной эффективности и фармакокинетических свойств, гидрокси- и дезметилдабрафениб, вероятно, имеют важное

значение в реализации клинической эффективности дабрафениба; активность карбоксидабрафениба, вероятнее всего, не играет значительной роли.

Выведение

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

Траметиниб

Всасывание

Медиана времени достижения максимальной концентрации траметиниба после приема внутрь составляет 1,5 ч. Средняя абсолютная биодоступность траметиниба после однократного приема в виде таблеток в дозе 2 мг составляет 72% по сравнению с таковой после внутривенного введения. Увеличение экспозиции траметиниба (C_{max} и AUC) после повторного применения пропорционально дозе. После повторного применения траметиниба в дозе 2 мг в сутки среднее геометрическое C_{max}, AUC и концентрация перед приемом очередной дозы составляли 22,2 нг/мл, 370 нг×ч/мл и 12,1 нг/мл соответственно с низким отношением максимальной к минимальной концентрации (1,8). Межиндивидуальная вариабельность была низкой (<28%). После применения траметиниба с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров отмечалось снижение C_{max} и AUC на 70% и 10% соответственно по сравнению с данными показателями после приема натощак.

Распределение

Траметиниб на 97,4% связывается с белками плазмы крови человека. После внутривенного введения микродозы (5 мкг) объем распределения траметиниба составляет 1060 л.

Метаболизм

По данным *in vitro* и *in vivo* траметиниб метаболизируется преимущественно посредством деацетилирования, деацетилирования с моноокислением. Деацитилированный метаболит далее метаболизируется посредством глюкуронирования. Деацетилирование опосредовано карбоксилэстеразами (т.е., карбоксилэстераза 1b, 1c и 2), также может быть опосредовано другими гидролитическими изоферментами.

После применения однократной дозы меченого [^{14}C]-траметиниба около 50% циркулирующего радиоактивного вещества представлено исходным соединением. Однако,

исходя из профиля метаболитов после многократного применения траметиниба, ≥75% связанного с препаратом вещества в плазме представлено исходным соединением.

Выведение

Траметиниб накапливается со средним отношением накопления 6,0 при многократном ежедневном применении в дозе 2 мг 1 раз в сутки. Средний показатель конечного периода полувыведения составляет 127 ч (5,3 дня) после применения однократной дозы. Равновесная концентрация достигается к 15 дню. Плазменный клиренс траметиниба составляет 3,21 л/ч.

После приема внутрь однократной дозы траметиниба, меченного радиоактивной меткой, в виде раствора общая выделенная доза после 10-дневного периода сбора низкая (<50%) в связи с длительным периодом полувыведения. Продукты метаболизма траметиниба выводятся преимущественно через кишечник (>80% радиоактивности обнаружено в фекалиях) и в небольшой степени почками (<19%). Исходное соединение составляло менее 0,1% выведенной почками дозы.

Дабрафениб + траметиниб

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

Особые группы пациентов

Дабрафениб

Пациенты с нарушением функции печени

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

Пациенты с нарушением функции почек

Фармакокинетика дабрафениба была описана в клинических исследованиях с помощью популяционного анализа у 233 пациентов с нарушением функции почек легкой степени (СКФ (скорость клубочковой фильтрации) 60–89 мл/мин/1,73 м^2) и 30 пациентов с

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

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

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

Масса тела и пол

По данным популяционного фармакокинетического анализа масса тела и пол оказывают влияние на клиренс дабрафениба при применении внутрь; масса тела также влияет на объем распределения после приема внутрь и клиренс распределения. Данные фармакокинетические различия не расценены как клинически значимые.

Расовая принадлежность

Недостаточно данных для оценки возможного влияния расы на фармакокинетику дабрафениба.

Траметиниб

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика траметиниба была описана в клинических исследованиях с помощью популяционного анализа у 64 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (согласно классификации NCI). У данных пациентов клиренс траметиниба после приема внутрь незначительно отличался от клиренса траметиниба у лиц с нормальной функцией печени. Нет данных фармакокинетики у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.

Пациенты с нарушением функции почек

Клинически значимое влияние нарушения функции почек на фармакокинетику траметиниба маловероятно в связи малым участием почек в выведении траметиниба. Фармакокинетика траметиниба была описана в клинических исследованиях с помощью

популяционного анализа у 223 пациентов с нарушением функции почек легкой степени и 35 пациентов с нарушением функции почек средней степени. Нарушение функции почек не оказывало влияния на экспозицию траметиниба (<6% в обеих группах). Нет данных фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

По данным популяционного фармакокинетического анализа возраст не оказывает значительного влияния на фармакокинетику траметиниба.

Показания к применению

Лечение пациентов с нерезектабельной или метастической меланомой с мутацией гена BRAF V600.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дабрафенибу, траметинибу или другим веществам, входящих в состав препарата.
- Окклюзия вен сетчатки.
- Меланома с «диким» типом гена BRAF.
- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.

С осторожностью

Следует с осторожностью применять препарат у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, нарушением функции почек тяжелой степени, у пациентов с заболеваниями, которые могут сопровождаться нарушением функции левого желудочка.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано применение дабрафениба и траметиниба во время беременности и период грудного вскармливания.

В исследованиях у животных сообщалось о репродуктивной токсичности дабрафениба и траметиниба. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения компонентами набора Тафинлар Комбо и минимум в течение 4 недель после прекращения лечения дабрафенибом, а также в течение минимум 4 месяцев после последнего приема траметиниба.

Одновременное применение дабрафениба с гормональными контрацептивами может снизить эффективность последних, в связи с чем во время терапии препаратом следует использовать альтернативные средства контрацепции, такие как барьерные методы (см. раздел *«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»*).

В случае применения дабрафениба и/или траметиниба во время беременности, а также при наступлении беременности в этот период, пациентку следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

Фертильность

Данные о влиянии дабрафениба и траметиниба на фертильность человека отсутствуют.

У животных отмечены нежелательные реакции со стороны мужской репродуктивной системы при применении дабрафениба и нежелательные реакции со стороны женской репродуктивной системы при применении траметиниба. Пациентов мужского пола следует проинформировать о возможном риске развития нарушений сперматогенеза, которые могут быть необратимыми.

Период грудного вскармливания

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

Способ применения и дозы

Набор Тафинлар Комбо предназначен для пациентов, получающих комбинированную терапию дабрафенибом и траметинибом.

Перед началом применения дабрафениба и траметиниба необходимо получить подтверждение мутации гена BRAF V600 с помощью одобренного или валидированного теста у каждого пациента.

Не установлена эффективность и безопасность дабрафениба для лечения пациентов с меланомой с «диким» типом гена BRAF. В связи с вышесказанным противопоказано применения препарата Тафинлар Комбо у пациентов с меланомой с «диким» типом BRAF (см. раздел *«Противопоказания»*).

Дабрафениб

Рекомендуемая доза составляет 150 мг 2 раза в сутки, что соответствует суммарной суточной дозе 300 мг. Капсулы дабрафениба следует принимать внутрь в одно и то же время, не позднее, чем за 1 час до приема пищи, или не раньше, чем через 2 часа после приема пищи, соблюдая 12-часовой интервал между приемом каждой дозы. В случае

пропуска приема очередной дозы дабрафениба пропущенную дозу принимать не следует, если до приема следующей дозы остается менее 6 часов.

Траметиниб

Рекомендуемая доза траметиниба составляет 2 мг внутрь 1 раз в сутки. Таблетку траметиниба следует принимать внутрь, запивая стаканом воды. Однократную дозу траметиниба рекомендуется принимать каждый день в одно и то же время с утренней или вечерней дозой дабрафениба.

При пропуске приема очередной дозы траметиниба пропущенную дозу следует принять только в случае, если до следующего запланированного приема осталось более 12 часов.

Коррекция дозы

При развитии нежелательных реакций у пациентов, получающих комбинированную терапию, может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или прекращение приема одного или обоих компонентов набора Тафинлар Комбо. Не рекомендовано корректировать дозу или прерывать терапию при развитии таких нежелательных реакций, как плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) или новый очаг первичной меланомы (см. раздел *«Особые указания»*).

Коррекция дозы обоих компонентов набора Тафинлар Комбо

Рекомендуемая поэтапная схема уменьшения дозы, а также схема коррекции дозы обоих компонентов набора Тафинлар Комбо в зависимости от степени тяжести нежелательных реакций представлены в таблице 1 и таблице 2 соответственно.

Таблица 1. *Рекомендуемая поэтапная схема уменьшения дозы обоих компонентов набора Тафинлар Комбо*

Изменение дозы	**Доза дабрафениба**	**Доза траметиниба**
Начальная доза	150 мг 2 раза в сутки	2 мг 1 раз в сутки
1-е уменьшение дозы	100 мг 2 раза в сутки	1,5 мг 1 раз в сутки
2-е уменьшение дозы	75 мг 2 раза в сутки	1 мг 1 раз в сутки
3-е уменьшение дозы	50 мг 2 раза в сутки	

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

Уменьшение дозы траметиниба менее 1,0 мг в сутки не рекомендовано.

Таблица 2. *Схема коррекции дозы обоих компонентов препарата Тафинлар Комбо в зависимости от степени тяжести нежелательных реакций*

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

	уровень.
Степень 4	Отмена терапии или перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени и при возобновлении лечения — уменьшение дозы на один уровень.

* — степень тяжести нежелательных реакций оценивается по шкале Стандартных критериев оценки нежелательных реакций (CTC-AE), версия 4.0.

После достижения контроля над нежелательными реакциями возможно увеличение дозы, которое проводится поэтапно в порядке обратном, указанному в таблицах 1 и 2.

Доза дабрафениба не должна превышать 150 мг 2 раза в сутки.

Коррекция дозы только одного из компонентов набора Тафинлар Комбо

<u>Коррекция дозы только дабрафениба</u>

Коррекция дозы только дабрафениба необходима в случае развития следующих состояний на фоне комбинированной терапии:

- лихорадка,

- увеит.

Лихорадка

Прием дабрафениба следует прервать при повышении температуры тела ≥38,5 °С, терапию траметинибом при этом следует продолжить в той же дозе. Следует начать применение жаропонижающих препаратов, таких как ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол и провести обследование пациента с целью выявления возможных признаков и симптомов инфекции (см. раздел *«Особые указания»*).

Прием дабрафениба может быть возобновлен после нормализации температуры тела в сочетании с соответствующей профилактикой жаропонижающими препаратами.

При возобновлении лечения прием дабрафениба рекомендован в той же дозе. Дозу дабрафениба следует снизить на один уровень в случае повторного развития лихорадки и/или в случае, если лихорадка сопровождается другими тяжелыми симптомами, включая обезвоживание, артериальную гипотензию или почечную недостаточность. В случае неэффективности жаропонижающих препаратов следует рассмотреть возможность применения пероральных глюкокортикостероидов.

Увеит

В случае развития увеита на фоне комбинированной терапии коррекции дозы дабрафениба не требуется, если симптомы воспалительного процесса хорошо контролируется лечением препаратами для местного применения. При отсутствии ответа на лечение офтальмологическими препаратами для местного применения следует прервать прием дабрафениба с последующим возобновлением после купирования местного воспалительного процесса. Возобновлять прием дабрафениба следует в дозе, уменьшенной на один уровень.

При развитии вышеперечисленных состояний на фоне комбинированной терапии дабрафенибом с траметинибом модификации дозы траметиниба не требуется.

Коррекция дозы только траметиниба

Коррекция дозы только траметиниба необходима в случае развития следующих состояний на фоне комбинированной терапии:

- снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ);
- окклюзия вен сетчатки (ОВС) и отслойка пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС);
- пневмонит и интерстициальная болезнь легких (ИБЛ).

Снижение ФВЛЖ, дисфункция левого желудочка

Прием траметиниба следует прервать в случае развития бессимптомного абсолютного снижения ФВЛЖ более чем на 10% от исходного уровня с показателем фракции выброса ниже нижней границы нормы (*см. раздел «Особые указания»*). Прием дабрафениба следует продолжить в той же дозе.

После восстановления ФВЛЖ возможно возобновление приема траметиниба в дозе, сниженной на 1 уровень, с тщательным контролем состояния.

Следует полностью отменить прием траметиниба в случае развития нарушения функции левого желудочка 3 или 4 степени или при повторном невосстанавливающемся снижении ФВЛЖ.

Окклюзия вен сетчатки и отслойка пигментного эпителия сетчатки

В случае развития таких жалоб и симптомов на фоне терапии траметинибом, как снижение остроты зрения, нечеткость зрения или потеря зрения, следует немедленно провести офтальмологическое обследование. При выявлении ОВС терапию препаратом следует немедленно прекратить *(см. раздел «Противопоказания»)*.

В случае диагностирования ОПЭС лечение траметинибом следует проводить по описанной ниже схеме (см. таблицу 3).

Таблица 3. *Схема коррекция дозы траметиниба при развитии ОПЭС*

ОПЭС 1 степени	Продолжить лечение с ежемесячной оценкой состояния сетчатки до разрешения. В случае прогрессирования ОПЭС – следовать приведенным ниже рекомендациям, лечение траметинибом приостановить на период до 3 недель.
ОПЭС 2–3 степени	Приостановить лечение траметинибом на период до 3 недель.
ОПЭС 2–3 степени, которая улучшается до 0–1 степени в течение 3 недель	Возобновить прием траметиниба в более низкой дозе (снижение на 0,5 мг). У пациентов, принимающих траметиниб в дозе 1 мг в сутки, лечение следует прекратить.
ОПЭС 2–3 степени без улучшения до минимум 1 степени в течение 3 недель	Полностью прекратить лечение траметинибом.

Пневмонит и интерстициальная болезнь легких

Следует отменить лечение траметинибом до проведения клинического обследования у пациентов с подозрением на ИБЛ или пневмонит, в том числе у пациентов с новыми или прогрессирующими симптомами и признаками, включая кашель, одышку, гипоксию, плевральный выпот или инфильтраты. При подтверждении диагноза ИБЛ или пневмонита, связанных с приемом препарата, лечение траметинибом следует прекратить.

При развитии вышеперечисленных состояний на фоне комбинированной терапии дабрафенибом с траметинибом модификации дозы дабрафениба не требуется.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Эффективность и безопасность дабрафениба и траметиниба у детей и подростков младше 18 лет не установлена (см. раздел *«Противопоказано»*).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет не требуется коррекции дозы обоих компонентов набора Тафинлар Комбо (см. подраздел *«Фармакокинетика»*).

Пациенты с нарушением функции почек

Коррекции дозы дабрафениба и/или траметиниба у пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени не требуется. В связи с отсутствием клинических данных по применению дабрафениба и/или траметиниба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, лечение препаратом у пациентов данной категории следует проводить с осторожностью.

Пациенты с нарушением функции печени

Коррекции дозы дабрафениба и/или траметиниба у пациентов с нарушением функции печени легкой степени не требуется. У пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени лечение препаратом следует проводить с осторожностью.

Побочное действие

Данные клинических исследований

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

НР, зарегистрированные при проведении комбинированной терапии дабрафенибом и

траметинибом в рамках клинических исследований приведены ниже.

	Классификация частоты	
	MEK115306 (COMBI-d) n=209	Объединенные данные MEK115306 и MEK116513 n=559
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Инфекции мочевыводящих путей	очень часто	часто
Назофарингит	очень часто	очень часто
Панникулит	часто	часто
Фолликулит	часто	часто
Паронихия	часто	часто
Пустулезная сыпь	часто	часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		
Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК), включая собственно ПКРК, рак *in situ* (болезнь Боуэна) и кератоакантому	часто	часто
Папиллома, в том числе папиллома кожи	часто	часто
Себорейный кератоз	часто	часто
Акрохордон (мягкая бородавка)	часто	нечасто
Новый очаг первичной меланомы	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Нейтропения	очень часто	часто
Анемия	часто	часто
Тромбоцитопения	часто	часто
Лейкопения	часто	часто
Нарушения со стороны иммунной системы		
Гиперчувствительность	нечасто	нечасто
Нарушения обмена веществ и питания		
Снижение аппетита	очень часто	очень часто
Обезвоживание	часто	часто
Гипергликемия	часто	часто
Гипонатриемия	часто	часто
Гипофосфатемия	часто	часто
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	очень часто	очень часто
Головокружение	очень часто	очень часто
Нарушения со стороны органа зрения		
Нечеткость зрения	часто	часто
Нарушение зрения	часто	часто
Хориоретинопатия	нечасто	нечасто
Увеит	нечасто	нечасто
Отслойка сетчатки	нечасто	нечасто
Периорбитальный отек	нечасто	нечасто
Отек диска зрительного нерва – нечасто при применении траметиниба в монотерапии		
Нарушения со стороны сердца		
Снижение фракции выброса	часто	часто
Дисфункция левого желудочка	не зарегистрировано	нечасто

Сердечная недостаточность	не зарегистрировано	нечасто
Брадикардия	часто	часто
Нарушения со стороны сосудов		
Артериальная гипертензия	очень часто	очень часто
Кровотечение. В большинстве случаев кровотечение имело слабовыраженный характер, однако сообщалось о развитии обширных кровоизлияний, которые были определены как симптоматические кровотечения в критической области и органе, а также внутричерепных кровоизлияний с летальным исходом.		очень часто
Артериальная гипотензия	часто	часто
Лимфатический отек	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель	очень часто	очень часто
Одышка	часто	часто
Пневмонит	нечасто	нечасто
Интерстициальная болезнь легких	не указано	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Боль в животе	очень часто	очень часто
Запор	очень часто	очень часто
Диарея	очень часто	очень часто
Тошнота	очень часто	очень часто
Рвота	очень часто	очень часто
Сухость во рту	часто	часто
Стоматит	часто	часто
Панкреатит	нечасто	нечасто
Перфорация органов желудочно-кишечного тракта	не зарегистрировано	нечасто
Колит	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышение активности аланинаминотрансферазы	очень часто	очень часто
Повышение активности аспартатаминотрансферазы	очень часто	очень часто
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	часто	часто
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы	часто	часто
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Сухость кожи	очень часто	очень часто
Кожный зуд	очень часто	очень часто
Кожная сыпь	очень часто	очень часто
Акнеформный дерматит	очень часто	очень часто
Эритема	часто	часто
Актинический кератоз	часто	часто
Ночная потливость	часто	часто
Гиперкератоз	часто	часто
Алопеция	часто	часто

Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	часто	часто
Гипергидроз	часто	часто
Повреждения кожи	часто	часто
Панникулит	часто	часто
Поверхностные трещины на коже	часто	часто
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		
Артралгия	очень часто	очень часто
Миалгия	очень часто	очень часто
Боль в конечностях	очень часто	очень часто
Мышечный спазм	часто	часто
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	часто	часто
Рабдомиолиз	не зарегистрировано	нечасто
Нарушения со стороны почек		
Почечная недостаточность	нечасто	часто
Нефрит	нечасто	нечасто
Острая почечная недостаточность	не зарегистрировано	нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Утомляемость	очень часто	очень часто
Периферические отеки	очень часто	очень часто
Лихорадка	очень часто	очень часто
Озноб	очень часто	очень часто
Астения	очень часто	очень часто
Воспаление слизистых оболочек	часто	часто
Гриппоподобный синдром	часто	часто
Отек лица	часто	часто

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

Передозировка

Симптомы и признаки

Дабрафениб

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

Лечение

Специфический антидот дабрафениба неизвестен. При развитии нежелательных реакций следует проводить симптоматическую терапию. При подозрении на передозировку следует немедленно отменить дабрафениб и начать поддерживающую терапию. В дальнейшем ведение пациента следует корректировать в соответствии с клиническими проявлениями

или рекомендациями национального токсикологического центра.

Траметиниб

В клинических исследованиях случаев применения траметиниба в дозах, превышающих 4 мг 1 раз в сутки, зарегистрировано не было. В рамках клинических исследований оценено применение траметиниба внутрь в дозе до 4 мг 1 раз в сутки и нагрузочная доза 10 мг 1 раз в сутки в течение 2-х последовательных дней.

Лечение

Дальнейшее лечение следует проводить в соответствии с клиническими проявлениями или рекомендациями национального токсикологического центра. Специфического лечения при передозировке траметинибом не существует. При необходимости следует проводить поддерживающее лечение с соответствующим контролем состояния. Гемодиализ не увеличивает выведение по причине высокого связывания траметиниба с белками плазмы крови.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Дабрафениб

Влияние других лекарственных препаратов на дабрафениб

По данным *in vitro,* основными изоферментами системы цитохрома CYP, участвующими в окислительном метаболизме дабрафениба, являются изоферменты CYP2C8 и CYP3A4, тогда как гидроксидабрафениб и дезметилдабрафениб являются субстратами изофермента CYP3A4. По данным фармакокинетического исследования отмечено увеличение C_{max} и AUC дабрафениба на 33% и 71% соответственно при одновременном повторном применении его с кетоконазолом (ингибитором изофермента CYP2C8). Кроме того, отмечено увеличение AUC гидрокси- и дезметилдабрафениба соответственно на 82% и 68%, при этом происходило уменьшение AUC карбоксидабрафениба на 16%. Одновременное применение гемфиброзила приводило к увеличению AUC дабрафениба на 47% при повторном применении последнего без соответствующего изменения концентрации его метаболитов.

Лекарственные препараты, являющиеся мощными ингибиторами или индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4, способны соответственно увеличивать или уменьшать концентрацию дабрафениба. Во время терапии дабрафенибом следует, по возможности, использовать альтернативные препараты.

Одновременное применение кетоконазола (ингибитор CYP3A4) или гемфиброзила (ингибитор CYP2C8) увеличивает AUC дабрафениба на 71% и 47% соответственно. Необходимо соблюдать осторожность при применении мощных ингибиторов (например, кетоконазол, нефазодон, кларитромицин, ритонавир, гемфиброзил), или индукторов

(например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) изоферментов CYP2C8 или CYP3A4 одновременно с дабрафенибом.

Влияние дабрафениба на вещества транспортных систем

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

Несмотря на то, что *in vitro* дабрафениб и его метаболиты (гидроксидабрафениб, карбоксидабрафениб и дезметилдабрафениб) проявляли свойства ингибиторов белков переносчиков органических анионов OAT1 и OAT3, данные клинических исследований позволяют предположить, что риск лекарственного взаимодействия минимален.

Также было показано, что дабрафениб и дезметилдабрафениб являются умеренными ингибиторами белка резистентности рака молочной железы человека, однако, учитывая клиническую экспозицию, риск возникновения лекарственного взаимодействия минимален.

Препараты, которые влияют на pH желудочного сока

Препараты, которые изменяют pH в верхнем отделе желудочно-кишечного тракта (например, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H_2-рецепторов, антациды), могут изменять растворимость дабрафениба и снижать его биодоступность, однако, клинических исследований взаимодействия данных препаратов с дабрафенибом не проводилось. Исходя из вышесказанного, при одновременном применении дабрафениба с ингибиторами протонной помпы, антагонистами H_2-рецепторов или антацидами, системная экспозиция дабрафениба может снижаться, влияние данного явления на эффективность дабрафениба не установлена.

Влияние дабрафениба на другие лекарственные препараты

Дабрафениб усиливает CYP3A4- и CYP2C9-опосредованный метаболизм и может увеличить активность других изоферментов системы цитохрома, включая изоферменты CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C19 и УДФ-глюкуронозилтрансферазу (УГТ), а также может увеличить активность белков переносчиков (например, Р-гликопротеина (P-gp)). В клиническом исследовании у 12 пациентов, получивших однократную дозу мидазолама (субстрата изофермента CYP3A4) отмечено уменьшение его C_{max} и AUC на 61% и 74% соответственно при повторном применении дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки. В отдельном исследовании у 14 пациентов отмечено уменьшение AUC S-варфарина (субстрата изофермента CYP2C9) и R-варфарина (субстрата изоферментов CYP3A4/CYP1A2) на 37% и 33% соответственно после одновременного повторного применения дабрафениба. Ни дабрафениб, ни три его метаболита не оказывают

ингибирующего действия на Pgp *in vitro*.

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

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

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

- анальгетики (например, фентанил, метадон);
- антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин);
- противоопухолевые препараты (например, кабазитаксел);
- антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин);
- противоэпилептические препараты (например, карбамазепин, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота);
- нейролептики (например, галоперидол);
- блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, верапамил);
- сердечные гликозиды (например, дигоксин);
- глюкокортикостероиды (например, дексаметазон, метилпреднизолон);
- противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, ампренавир, атазанавир, дарунавир, делавирдин, эфавиренз, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир);
- гормональные контрацептивы;
- снотворные препараты (например, диазепам, мидазолам, золпидем);
- иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус);
- статины, метаболизируемые изоферментом CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин).

Траметиниб

Поскольку траметиниб метаболизируется преимущественно посредством деацетилирования, опосредованного гидролитическими ферментами эстеразами (например, карбоксилэстеразами), маловероятно, что другие препараты влияют на его фармакокинетику через метаболические взаимодействия.

Влияние траметиниба на ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты, и белки-переносчики

Исходя из данных *in vitro* и *in vivo*, траметиниб значимо не влияет на фармакокинетику других лекарственных препаратов через взаимодействия с изоферментами цитохрома или белками-переносчиками.

In vitro траметиниб не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 и CYP3A4. *In vitro* траметиниб является ингибитором изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, индуктором изофермента CYP3A4 и ингибитором белков-переносчиков OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, Pgp и BCRP. Однако, исходя из малой дозы и малой системной экспозиции траметиниба в клинической практике по сравнению с *in vitro*, считается, что траметиниб не является ингибитором или индуктором этих изоферментов или белков-переносчиков *in vivo*. Многократное применение траметиниба в дозе 2 мг 1 раз в сутки не оказывало клинически значимого влияния на C_{max} и AUC дабрафениба, субстрата для CYP2C8 или CYP3A4, после его однократного применения.

Влияние других лекарственных препаратов на траметиниб

Данные, *in vitro* и *in vivo*, указывают на то, что другие препараты, вероятно, не влияют на фармакокинетику траметиниба. Траметиниб деацетилируется карбоксилэстеразами и возможно другими гидролитическими ферментами. По данным клинических исследований маловероятно развитие лекарственного взаимодействия, опосредованного карбоксилэстеразами. Изоферменты системы цитохрома (CYP) играют незначительную роль в выведении траметиниба. Траметиниб не является субстратом для белков-переносчиков BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 и MATE1. *In vitro* траметиниб является субстратом Pgp, однако вероятность клинически значимого влияния ингибирования Pgp на траметиниб маловероятна, учитывая выраженную способность последнего к пассивному проникновению и его высокую биодоступность. Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 не влияло на экспозицию траметиниба при многократном применении. После повторного одновременного применения траметиниба с дабрафенибом, индуктором изофермента CYP3A4, C_{max} и AUC траметиниба соответствовали экспозиции при его применении в монотерапии, что свидетельствует, что индуктор изофермента CYP3A4 не оказывает влияние на экспозицию траметиниба.

Многократное одновременное применение дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки и траметиниба в дозе 2 мг 1 раз в сутки приводило увеличению C_{max} и AUC дабрафениба на 16% и 23% соответственно. По данным популяционного фармакокинетического анализа при применении траметиниба с дабрафенибом отмечается небольшое уменьшение биодоступности траметиниба, соответствующее уменьшению AUC последнего на 12%.

Указанные изменения C_{max} и AUC дабрафениба и траметиниба не являются клинически значимыми.

Пищевое взаимодействие

Поскольку при одновременном приеме с пищей всасывание траметиниба меняется, траметиниб следует принимать как минимум за 1 час до или через 2 часа после приема пищи.

Особые указания

Валидированный тест на подтверждение наличия мутации BRAF V600

Безопасность и эффективность траметиниба у пациентов с отсутствием мутации BRAF V600 не изучена.

Дабрафениб

Лихорадка

У пациентов, получавших дабрафениб как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с траметинибом, отмечалось появление лихорадки, при этом данная НР отмечалась чаще при применении комбинированного лечения. При применении дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки в комбинации с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки в половине случаев первые эпизоды лихорадки отмечались в первый месяц комбинированной 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, редких случаях возможно развитие острой почечной недостаточности. Во время и после тяжелых эпизодов лихорадки следует контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови и другие показатели функции почек. Отмечены случаи тяжелой неинфекционной фебрильной лихорадки. При применении препарата в клинических исследованиях данные состояния успешно купировались коррекцией дозы дабрафениба и/или приостановлением терапии с применением поддерживающей терапии (см. раздел *«Способ применения и дозы»*).

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)

У пациентов, получавших дабрафениб, как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с траметинибом, сообщалось о случаях ПКРК (в т.ч. классифицированных как кератоакантома и смешанная кератоакантома). При монотерапии дабрафенибом возникновение ПКРК отмечено у 10% пациентов, при этом медиана времени до возникновения первого проявления ПКРК составила 8 недель. При комбинированной терапии (дабрафениб + траметиниб) 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 дабрафениба, лечение препаратом было продолжено без коррекции дозы. Следует оценить состояние

кожных покровов перед началом лечения препаратом с последующим контролем каждые 2 месяца на протяжении всего курса лечения. Следует продолжить контроль 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 следует продолжить без коррекции дозы. Следует проинструктировать пациента о необходимости сообщать лечащему врачу о возникновении новых очагов поражения на коже.

Новые очаги первичной меланомы

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

Вторичные/рецидивирующие злокачественные образования некожной локализации

In vitro наблюдалась парадоксальная активация MAP-киназного сигнального каскада в клетках с «диким» типом BRAF с RAS мутацией, подвергавшихся воздействию ингибиторов BRAF, что может приводить к увеличению риска развития злокачественных образований иной локализации у пациентов, получающих дабрафениб. При применении ингибиторов BRAF зарегистрированы случаи развития злокачественных образований, несущих мутацию RAS. Пациентам, получающим терапию препаратом, следует обеспечить клинически соответствующее наблюдение. При выявлении злокачественного новообразования иной локализации, несущего RAS-мутацию, у пациента, получающего терапию дабрафенибом, лечение препаратом следует продолжить, исходя из оценки соотношения польза/риск. Коррекции дозы траметиниба в случае комбинированной терапии 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 дабрафенибом или вплоть до начала иной противоопухолевой терапии.

Панкреатит

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

терапии дабрафенибом после эпизода панкреатита на фоне лечения препаратом.

Увеит

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

Удлинение интервала QT

Максимальное зарегистрированное удлинение интервала QTc, превышающее 60 мсек, наблюдалось у 3% пациентов, получавших лечение дабрафенибом (отмечен один случай удлинения интервала QTc >500 мсек). Не рекомендовано применение дабрафениба у пациентов с нарушением водно-электролитного баланса (в т.ч. содержания магния), не поддающегося коррекции, синдромом удлинения интервала QT, а также у пациентов, получающих препараты, способные удлинять интервал QT.

Следует провести электрокардиографическое исследование (ЭКГ), а также определить содержание электролитов (в том числе, содержания магния) перед началом терапии препаратом, а также через 1 месяц после ее начала и после любой коррекции дозы дабрафениба.

В дальнейшем контроль рекомендован, в частности, у пациентов с нарушением функции печени средней или тяжелой степени ежемесячно на протяжении первых 3 месяцев лечения, а затем - каждые 3 месяца или чаще, в соответствии с клиническими показаниями.

У пациентов с длиной интервала QTc >500 мсек не следует начинать терапию препаратом.

При увеличении интервала QTc >500 мсек на фоне терапии дабрафенибом следует временно приостановить лечение, провести коррекцию водно-электролитного баланса (в т.ч. содержания магния) и скорректировать факторы риска удлинения интервала QT со стороны сердца (например, застойная сердечная недостаточность, брадикардия). Лечение дабрафенибом следует возобновить в сниженной дозе (см. таблицу 2) после укорочении интервала QTc до значения <500 мсек. Следует полностью прекратить лечение препаратом при увеличении интервала QTc >500 мсек с увеличением более чем на 60 мсек, от исходного значения.

Гипергликемия

При применении дабрафениба 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% у пациентов, получавших дабрафениб, в отличие от пациентов, получавших дакарбазин, у которых такие случаи не зарегистрированы.

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

Дефицит глюкозо-6-фосфат-дегидрогеназы

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

Траметиниб

Снижение ФВЛЖ, дисфункция левого желудочка

В клинических исследованиях у пациентов, получавших траметиниб, отмечалось снижение ФВЛЖ. Медиана времени до развития дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности или снижения ФВЛЖ, у пациентов, получавших лечение траметинибом в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом, составила от 2 до 4–5 месяцев. У пациентов с заболеваниями, которые могут сопровождаться нарушением функции левого желудочка, применять траметиниб следует с осторожностью. У всех пациентов ФВЛЖ следует оценить перед началом терапии препаратом, а также проводить периодический контроль в течение 8 недель после начала лечения, и далее на протяжении лечения препаратом по клиническим показаниям.

Артериальная гипертензия

При применении траметиниба у пациентов с ранее существующей артериальной гипертензией или без нее были отмечены эпизоды повышения артериального давления. Следует измерять артериальное давление перед началом терапии препаратом, и контролировать далее во время лечения, при необходимости следует контролировать артериальную гипертензию при помощи стандартной терапии.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

В клинических исследованиях у 2,4% пациентов, получавших лечение траметинибом, развивались ИБЛ или пневмонит; всем пациентам потребовалась госпитализация. Медиана времени до первых проявлений ИБЛ или пневмонита составляла 160 дней (от 60 до 172 дней). Следует отменить лечение препаратом до получения результатов клинического обследования у пациентов с подозрением на ИБЛ или пневмонит, в том числе у пациентов с новыми или прогрессирующими симптомами и признаками, включая кашель, одышку, гипоксию, плевральный выпот или инфильтраты. При подтверждении диагноза ИБЛ или пневмонита, связанных с приемом траметиниба, лечение препаратом следует прекратить.

Рабдомиолиз

У пациентов, принимавших траметиниб, были описаны случаи рабдомиолиза, в некоторых случаях пациенты могли продолжать прием препарата. В более тяжелых случаях требовалась госпитализация, прерывание или полное прекращение лечения препаратом. При появлении признаков и симптомов рабдомиолиза следует провести соответствующее обследование и лечение.

Нарушение зрения

При применении траметиниба отмечалось развитие нарушений зрения, включая хориоретинопатию, ОПЭС и ОВС. В клинических исследованиях отмечены такие симптомы как нечеткость зрения, снижение остроты зрения, и другие явления со стороны органа зрения. Препарат не рекомендуется применять у пациентов с ОВС в анамнезе.

Перед началом лечения препаратом следует провести тщательное офтальмологическое обследование и при клинической необходимости повторять его во время терапии. При возникновении жалоб на нарушение зрения у пациентов, получающих терапию препаратом, следует провести дополнительное офтальмологическое обследование. При выявлении поражения сетчатки следует незамедлительно прервать лечение препаратом и обратиться к специалисту по заболеваниям сетчатки глаза. У пациентов с ОВС лечение препаратом следует полностью прекратить. При выявлении ОПЭС следует придерживаться схемы коррекции дозы, указанной в таблице 3 (*см. раздел «Способ применения и дозы»*).

Кожная сыпь

В клинических исследованиях кожная сыпь наблюдалась приблизительно у 60% пациентов, получавших монотерапию траметинибом и у 30% пациентов, получавших комбинированное лечение с дабрафенибом. В большинстве случаев кожная сыпь имела степень тяжести 1 или 2 и не требовала прерывания лечения или снижения дозы.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ)/тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА)

ТГВ и ТЭЛА могут развиваться при монотерапии траметинибом или комбинированном лечении с дабрафенибом. В случае возникновения симптомов ТЭЛА или ТГВ следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Нарушения со стороны печени

В клинических исследованиях с применением траметиниб были отмечены НР со стороны печени. Рекомендуется проводить контроль функции печени каждые 4 недели в течение 6 месяцев после начала лечения препаратом. Впоследствии контроль функции печени может быть продолжен по клиническим показаниям.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Исследований, посвященных влиянию дабрафениба и траметиниба на способность

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

ФОРМА ВЫПУСКА

Набор капсул и таблеток, покрытых пленочной оболочкой, 50 мг и 0,5 мг, 50 мг и 2,0 мг, 75 мг и 0,5 мг, 75 мг и 2,0 мг:

Компонент 1 – Тафинлар (дабрафениб), капсулы 50 мг, 75 мг: по 28 или 120 капсул во флаконе непрозрачного белого полиэтилена высокой плотности с влагопоглотителем, закрытом полипропиленовой крышкой с устройством против вскрытия детьми и снабженном мембраной.

Компонент 2 – Мекинист (траметиниб), таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг, 2,0 мг: по 7 или 30 таблеток во флаконе из ПЭВП, закрытом полипропиленовой винтовой крышкой с термозапечатываемой пленкой из фольги, покрытой полиэтиленом, содержащей влагопоглотитель, с устройством против вскрытия детьми.

По 1 флакону с препаратом Тафинлар (компонент 1) и 1 флакону с препаратом Мекинист (компонент 2) вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Компонент 1 – Тафинлар:

При температуре не выше 30 °С.

Компонент 2 – Мекинист:

При температуре от 2 до 8 °С, в защищенном от света и влаги месте. Не замораживать.

Тафинлар Комбо, набор капсул и таблеток, покрытых пленочной оболочкой:

При температуре от 2 до 8 °С, в защищенном от света и влаги месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

СРОК ГОДНОСТИ

Компонент 1 – Тафинлар:

2 года.

Компонент 2 – Мекинист:

18 мес.

Тафинлар Комбо, набор капсул и таблеток, покрытых пленочной оболочкой:

18 мес.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Производитель

Производитель готовой лекарственной формы

Тафинлар

ГлаксоСмитКляйн Инк., 7333 Миссисога Роад, Миссисога, Онтарио, Канада, L5N 6L4 / GlaxoSmithKline Inc., 7333, Mississauga Rd., Mississauga, Ontario, Canada, L5N 6L4

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед, Хармайр Роад, Барнард Касл, Дарем, DL12 8DT, Великобритания /

Glaxo Operations UK Limited, Harmire Road, Barnard Castle, Durham, DL12 8DT, United Kingdom

Мекинист

«ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А.», Страда Провинчиале Асолана № 90 (Сан Поло) - 43056 Торриле, Италия /

GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Strada Provinciale Asolana N.90 (loc. San Polo) - 43056 Torrile (PR), Italy

Фасовщик

Глаксо Вэллком С.А., Авда. де Экстремадура 3, 09400-Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Glaxo Wellcome S.A. Avda. de Extremadura 3, 09400-Aranda de Duero, Burgos, Spain

Упаковщик, выпускающий контроль качества

ООО «Скопинский фармацевтический завод», 391800, Рязанская обл., Скопинский район, с. Успенское

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России:

ООО «Новартис Фарма»

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

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

Никинен С.В.
Менеджер по регистрации новых препаратов
ООО «Новартис Фарма»