МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-004295-261018
СОГЛАСОВАНО

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА
Тафинлар® Комбо

Регистрационный номер: ЛП-004295

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, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный.

Состав капсулы из гипромеллозы размер №2 Swedish Orange (Шведский оранжевый)/размер №1, Opaque Pink (непрозрачный розовый): краситель железа оксид красный, титана диоксид, гипромеллоза, чернила S-1-17822/S-1-17823 (шеллак, краситель железа оксид черный, пропиленгликоль, аммиак водный, бутанол, изопропанол.

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, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза 2910, кроскармеллоза натрия, натрия лаурил сульфат, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; *пленочная оболочка* (Опадрай желтый 03B120006 (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол-400, краситель железа оксид желтый))/ (Опадрай розовый YS-1-14762-A (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол-400, полисорбат-80, краситель железа оксид красный)).

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 вариации аминокислоты в положении валина 600 (V600) BRAF ведут к конститутивной активации пути RAS/RAF/MEK/ERK и стимуляции роста опухолевых клеток. Мутации гена BRAF выявляются при специфических новообразованиях, включая меланому (около 50% случаев) и немелкоклеточный рак легких (1-3%).

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

В биохимических испытаниях дабрафениб также ингибирует изоферменты CRAF и BRAF «дикого» типа со значением IC_{50} 5,0 нмоль и 3,2 нмоль соответственно. Дабрафениб ингибирует рост линий клеток меланомы и немелкоклеточного рака легкого, несущих мутацию гена BRAF V600, *in vitro* и в ксенотрансплантатах моделей меланомы *in vivo*.

Мутации гена BRAF наблюдаются в 2% случаев немелкоклеточного рака легкого, и наиболее часто встречаются при аденокарциномах. Мутация BRAF V600E составляет примерно половину всех мутаций данного гена при немелкоклеточном раке легкого, кроме

которой встречаются также другие мутации BRAF V600, например V600K, которая также приводит к конститутивной активации BRAF и является чувствительной к ингибиторам BRAF.

Траметиниб

Траметиниб является высокоселективным аллостерическим ингибитором активации митоген-активируемых протеинкиназ 1 (MEK1) и 2 (MEK2), которые являются важнейшими компонентами сигнального *пути ERK (киназы, регулируемой внеклеточным сигналом)*. При меланоме и других видах рака этот путь часто активируют мутированные формы гена BRAF, что в свою очередь активирует MEK и стимулирует рост опухолевых клеток. Траметиниб ингибирует киназную активность MEK и рост клеточных линий меланомы и немелкоклеточного рака легкого с мутацией гена BRAF V600 *in vitro* и демонстрирует противоопухолевое действие в ксенотрансплантатах моделей меланомы с мутацией гена BRAF V600.

Мутации гена BRAF наблюдаются в 2% случаев немелкоклеточного рака легкого, и наиболее часто встречаются при аденокарциномах. Мутация BRAF V600E составляет примерно половину всех мутаций данного гена при немелкоклеточном раке легкого, кроме того, встречаются также другие мутации BRAF V600, например V600K, которая также приводит к конститутивной активации BRAF и является чувствительной к ингибиторам BRAF.

Дабрафениб + траметиниб

Поскольку применение дабрафениба в комбинации с траметинибом обеспечивает ингибирование двух киназ в данном сигнальном пути, B-Raf и MEK, комбинированная терапия обеспечивает более эффективное ингибирование проведения пролиферативного сигнала по сравнению с монотерапией каждым компонентом. Комбинация дабрафениба с траметинибом оказывает синергическое/аддитивное действие в клеточных линиях меланомы и немелкоклеточного рака легких с мутацией гена BRAF V600 *in vitro* и задерживает развитие резистентности *in vivo* в ксенотрансплантатах меланомы с мутацией гена BRAF V600.

Фармакодинамические свойства

Дабрафениб

Дабрафениб подавляет нижележащий фармакодинамический маркер (фосфорилированную ERK) 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.

Удлинение интервала QT

Потенциальное влияние на удлинение интервала QT оценивали в исследовании с многократным применением дабрафениба. Превышающая терапевтическую, доза дабрафениба 300 мг назначалась дважды в сутки 32 пациентам с опухолями с мутацией гена BRAF V600. Клинически значимого влияния дабрафениба или его метаболитов на удлинение интервала QTc не наблюдалось. Наибольшее удлинение интервала QTc в течение > 60 мс наблюдалось у 3% пациентов, получавших дабрафениб (включая один случай с увеличением > 500 мс в общей популяции). В исследовании фазы III у пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, удлинения интервала QT, скорректированного по формуле Базетта (QTcB), > 500 мс выявлено не было; удлинение QTcB более чем на 60 мс от исходного уровня отмечалось у 1% (3/209) пациентов. В исследовании фазы III у 4 пациентов (1%), получавших траметиниб с дабрафенибом, наблюдалось увеличение QTcB (более 500 мс) до 3 степени. У 2 пациентов данной категории было удлинение 3 степени QTcB (> 500 мс), что также являлось удлинением на 60 мс от базового значения.

Траметиниб

Траметиниб снижает активность фосфорилированной ERK в опухолевых клеточных линиях меланомы с мутацией гена BRAF V600 и в моделях ксенотрансплантата меланомы и немелкоклеточного рака легких.

У пациентов, имеющих меланому с мутациями генов BRAF и NRAS, применение траметиниба приводит к дозозависимым изменениям опухолевых биомаркеров, включая ингибирование фосфорилированной ERK и Ki67 (маркера пролиферации опухолевых клеток), а также увеличение концентрации 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

Дабрафениб

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 увеличение экспозиции менее 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 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.

Дабрафениб *in vitro* является субстратом Р-гликопротеина человека (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP1). Однако данные переносчики оказывают незначительное влияние на биодоступность и элиминацию при пероральном применении, поэтому риск лекарственных взаимодействий минимален.

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 мочой. 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 препарата 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, значительной роли не играет.

Выведение

Конечный период полувыведения дабрафениба после внутривенного введения микродозы составляет 2,6 часа. 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. При приеме 2 раза в сутки клиренс дабрафениба составляет 17,0 л/ч после однократного применения и 34,4 л/ч через 2 недели. Основным путем выведения после перорального применения является выведение через кишечник (71% дозы, меченой радиоактивной меткой), почками выводится лишь 23% дозы, меченой радиоактивной меткой.

Траметиниб

Всасывание

Медиана времени достижения C_{max} 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 средние геометрические значения C_{max}, AUC и концентрации перед приемом очередной дозы составляли 22,2 нг/мл, 370 нг×ч/мл и 12,1 нг/мл соответственно, с низким отношением C_{max} к минимальной концентрации (1,8). Межиндивидуальная вариабельность была низкой (<28%). После применения однократной дозы 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 только деацетилирования или деацетилирования с моноокислением. Деацетилированный метаболит далее метаболизируется посредством глюкуронирования. Деацетилирование опосредовано карбоксилэстеразами (т.е. карбоксилэстераза 1b, 1c и 2), также может быть опосредовано другими гидролитическими изоферментами.

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 [^{14}C]-меченого траметиниба 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 незначительное уменьшение биодоступности траметиниба, соответствующее уменьшению AUC на 12%. Данные изменения C_{max} и AUC не являются клинически значимыми.

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. Нет данных по применению препарата у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени. 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 расцениваются как клинически значимые.

Расовая принадлежность

По данным популяционного фармакокинетического анализа у пациентов азиатской и европеоидной расы не отмечено значимых различий фармакокинетики дабрафениба. Не требуется коррекции дозы у пациентов азиатской расы. Недостаточно данных для оценки влияния принадлежности к другой этнической или расовой принадлежности на фармакокинетику дабрафениба.

Траметиниб

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.

Пол/масса тела

По данным популяционного фармакокинетического анализа выведение траметиниба после приема внутрь не зависит от пола и массы тела пациента. Несмотря на то, что экспозиция траметиниба у пациенток с малой массой тела превышает таковую у пациентов с большей массой тела, данные различия не являются клинически значимыми.

Раса/этническая принадлежность

Недостаточно данных для оценки влияния расовой принадлежности на фармакокинетику траметиниба.

Пациенты с нарушением функции почек

Клинически значимое влияние нарушения функции почек на фармакокинетику траметиниба маловероятно в связи с ограниченным 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 о фармакокинетике у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

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 о фармакокинетике у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.

Показания к применению

Нерезектабельная или метастатическая меланома

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

Адъювантная терапия при меланоме

Адъювантная терапия у пациентов после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600.

Распространенный немелкоклеточный рак легкого

Лечение пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600.

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к дабрафенибу, траметинибу или другим веществам, входящим в состав препарата.
- Окклюзия вен сетчатки.
- Меланома или немелкоклеточный рак легкого 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, пациентов с факторами риска развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта, в т.ч. с наличием в анамнезе дивертикулита, метастазов в органы желудочно-кишечного

тракта; при применении с мощными ингибиторами CYP2C8 или CYP3A4, субстратами OATB1B1 или OATP1B3.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

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

Беременность

Резюме рисков

В исследованиях у животных дабрафениб проявлял эмбриотоксические и тератогенные свойства. У животных при применении дабрафениба отмечено отставание развития скелета и снижение массы тела при рождении при экспозиции, в 0,5 раз превышающей таковую при применении у человека в максимальной рекомендованной дозе 150 мг 2 раза в сутки. При применении дабрафениба у животных при экспозиции, трижды превышающей таковую при применении у человека в максимальной рекомендованной дозе 150 мг 2 раза в сутки, также отмечена эмбриолетальность, дефекты межжелудочковой перегородки и вариации формы вилочковой железы.

Следует проинформировать беременную пациентку о возможном риске для плода.

В исследованиях у животных сообщалось о репродуктивной токсичности траметиниба. Нет данных по применению препарата во время беременности у человека. В исследованиях у животных траметиниб проявлял материнскую токсичность и токсичность относительно развивающегося плода. В исследованиях у животных при экспозиции траметиниба в 0,3 и 1,8 раз превышающих таковую при применении у человека в максимальной рекомендованной дозе 2 мг/сут, отмечалось уменьшение массы тела плода, а также увеличение частоты постимплантационных потерь. У животных другого вида отмечались низкая масса тела плода при рождении, увеличение частоты развития вариаций оссификации и постимплантационных потерь.

Следует проинформировать беременную пациентку о возможном риске для плода.

Период грудного вскармливания

Резюме рисков

Данных о влиянии дабрафениба на детей, получающих грудное молоко, а также о влиянии на продукцию грудного молока нет. Неизвестно, выделяется ли траметиниб в грудное молоко. Данных о влиянии траметиниба на детей, получающих грудное молоко, а также о влиянии на продукцию грудного молока, нет. Учитывая, что многие лекарственные препараты проникают в грудное молоко, нельзя исключить риск для детей, получающих грудное молоко. Следует предупредить кормящую мать о потенциальном риске для ребенка. Следует исходить из пользы грудного вскармливания для ребенка и важности лечения для матери с учетом потенциальных побочных явлений у ребенка, получающего

грудное молоко.

Контрацепция

В исследованиях у животных сообщалось о репродуктивной токсичности дабрафениба. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции (при правильном и длительном использовании которых частота наступления беременности составляет <1%) во время лечения и 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 рекомендуется использовать альтернативные средства контрацепции, такие как барьерные методы (см. раздел *«Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»*). В случае применения дабрафениба во время беременности, а также при наступлении беременности в этот период пациентку следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о неблагоприятном влиянии препарата на развивающийся плод, выявленном в исследованиях у животных. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции (при правильном и длительном использовании которых частота наступления беременности составляет <1%) во время лечения и минимум в течение 4 месяцев после прекращения приема траметиниба.

В случае применения траметиниба в комбинации с дабрафенибом или в монотерапии во время беременности, а также при наступлении беременности в этот период, пациентку следует проинформировать о потенциальном риске для плода. Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом, получающих лечение траметинибом в комбинации с дабрафенибом, следует проинформировать о том, что дабрафениб может снизить эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем следует использовать альтернативные методы контрацепции, такие как барьерные методы.

Фертильность

Данные о влиянии траметиниба на фертильность человека отсутствуют. Исследования фертильности у животных не проводились, но наблюдались нежелательные явления со стороны женской репродуктивной системы. Траметиниб может оказывать отрицательное влияние на фертильность у человека.

Данные о влиянии дабрафениба на фертильность человека отсутствуют. В исследованиях у животных отмечено неблагоприятное влияние на репродуктивные органы у самцов. Пациентов мужского пола следует проинформировать о потенциальном риске нарушения сперматогенеза, который может быть необратимым.

Способ применения и дозы

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

Лечение препаратом должен проводить врач, имеющий опыт применения противоопухолевых препаратов.

Препарат принимают внутрь.

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

Препарат принимают внутрь.

Дабрафениб

Рекомендуемая доза составляет 150 мг (2 капсулы по 75 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	1 мг 1 раз 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 эффективной коррекции нежелательного явления возможно увеличение дозы, которое проводится поэтапно в порядке, обратном указанному в таблицах 1 и 2.

Максимальная доза траметиниба не должна превышать 2 мг/сут.

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.

Возобновление лечения дабрафенибом рекомендовано 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 контролируются 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 коррекции 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 *«Противопоказания»*).

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

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 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 (≥20%) при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом являлись лихорадка, повышенная утомляемость, тошнота, озноб, головная боль, артериальная гипертензия, периферические отеки, диарея, рвота, артралгия, миалгия, кожная сыпь и кашель.

НР представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA.

Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100 и <1/10), *нечасто* (≥1/1000 и <1/100), *редко* (≥1/10000 и <1/1000), *очень редко* (<1/10000). В пределах каждого системно-органного класса НР распределены по частоте и в порядке уменьшению значимости.

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

	Классификация частоты
Инфекционные и паразитарные заболевания	
Назофарингит	*Очень часто*
Инфекции мочевыводящих путей	*Часто*
Целлюлит	*Часто*
Фолликулит	*Часто*
Паронихия	*Часто*
Пустулезная сыпь	*Часто*
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	
ПКРК, включая ПКР, ПКРК, ПКР *in situ* (болезнь Боуэна) и кератоакантома	*Часто*
Папиллома, в том числе папиллома кожи	*Часто*
Себорейный кератоз	*Часто*
Акрохордон (мягкая бородавка)	*Нечасто*
Новый очаг первичной меланомы, в т ом числе злокачественная	*Нечасто*

меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностная распространяющаяся меланома III стадии	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нейтропения	*Часто*
Анемия	*Часто*
Тромбоцитопения	*Часто*
Лейкопения	*Часто*
Нарушения со стороны иммунной системы	
Гиперчувствительность, включая лекарственную гиперчувствительность	*Нечасто*
Нарушения обмена веществ и питания	
Ухудшение аппетита	*Очень часто*
Обезвоживание	*Часто*
Гипонатриемия	*Часто*
Гипофосфатемия	*Часто*
Гипергликемия	*Часто*
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль	*Очень часто*
Головокружение	*Очень часто*
Нарушения со стороны органа зрения	
Нечеткость зрения	*часто*
Нарушение зрения	*часто*
Увеит	*часто*
Хориоретинопатия	*нечасто*
Отслойка сетчатки	*нечасто*
Периорбитальный отек	*нечасто*
Нарушения со стороны сердца	
Снижение фракции выброса	*Часто*
Брадикардия	*Нечасто*
Миокардит	*Частота неизвестна*
Нарушения со стороны сосудов	
Артериальная гипертензия	*Очень часто*
Кровотечение[1]	*Очень часто*
Артериальная гипотензия	*Часто*
Лимфатический отек	*Часто*
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Кашель	*Очень часто*
Одышка	*Часто*
Пневмонит	*Нечасто*
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Боль в животе в том числе в верхней части живота и нижней части живота	*Очень часто*
Запор	*Очень часто*
Диарея	*Очень часто*
Тошнота	*Очень часто*
Рвота	*Очень часто*
Сухость во рту	*Часто*
Стоматит	*Часто*
Панкреатит	*Нечасто*

Колит	*Нечасто*
Перфорация органов желудочно-кишечного тракта	*Редко*
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	
Сухость кожи	*Очень часто*
Кожный зуд	*Очень часто*
Кожная сыпь	*Очень часто*
Эритема, включая генерализованную эритему	*Очень часто*
Акнеформный дерматит	*Часто*
Актинический кератоз	*Часто*
Ночная потливость	*Часто*
Гиперкератоз	*Часто*
Алопеция	*Часто*
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	*Часто*
Поражение кожи	*Часто*
Гипергидроз	*Часто*
Панникулит	*Часто*
Поверхностные трещины на коже	*Часто*
Реакции фотосенсибилизации	*Часто*
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	
Артралгия	*Очень часто*
Миалгия	*Очень часто*
Боль в конечностях	*Очень часто*
Мышечный спазм, включая мышечную скованность	*Очень часто*
Нарушения со стороны почек	
Почечная недостаточность	*Нечасто*
Нефрит	*Нечасто*
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Повышенная утомляемость	*Очень часто*
Озноб	*Очень часто*
Астения	*Очень часто*
Периферический отек	*Очень часто*
Лихорадка	*Очень часто*
Гриппоподобное заболевание	*Очень часто*
Воспаление слизистых оболочек	*Часто*
Отек лица	*Часто*
Лабораторные и инструментальные данные	
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	*Очень часто*
Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)	*Очень часто*
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови (ЩФ)	*Часто*
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	*Часто*
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	*Часто*

[1] – Кровотечение различной локализации, включая внутричерепные кровоизлияния и кровотечения с летальным исходом.

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

Симптомы и признаки

На сегодняшний день данные о передозировке дабрафенибом немногочисленны. 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 пациентов следует корректировать в соответствии с клиническими проявлениями или рекомендациями национального токсикологического центра (при наличии).

Траметиниб

В клинических исследованиях случаев применения траметиниба в дозах, превышающих 4 мг 1 раз в сутки, зарегистрировано не было. В рамках клинических исследований изучено 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, полученным *in vitro,* основными изоферментами системы цитохрома Р450, участвующими в окислительном метаболизме дабрафениба, являются изоферменты CYP2C8 и CYP3A4, тогда как гидроксидабрафениб и дезметилдабрафениб являются субстратами изофермента CYP3A4.

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

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.

При одновременном повторном применении с рифампицином (индуктором изоферментов CYP3A4/CYP2C8) отмечено уменьшение фармакокинетических параметров дабрафениба, C_{max} (27%) и AUC (34%). При этом не отмечено значимых изменений AUC гидроксидабрафениба, зарегистрировано увеличение AUC карбоксидабрафениба на 73% и уменьшение AUC дезметилдабрафениба на 30%.

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. При применении однократной дозы розувастатина (субстрат OATP1B1 и OATP1B3) на фоне повторного применения дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в день у 16 пациентов отмечено незначительное изменение AUC (увеличение на 7%) и увеличение C_{max} на 156% розувастатина. Следует контролировать развитие возможных нежелательных реакций при одновременном применении препарата с субстратами OATP1B1 и OATP1B3 с узким терапевтическим индексом, принимая во внимание пиковую концентрацию одновременно применяемого препарата.

Препараты, которые влияют на pH желудочного сока

Повторное одновременное применение дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки и рабепразола в дозе 40 мг 1 раз в сутки (препарат, увеличивающий pH), приводило к увеличению AUC дабрафениба на 3%, а также к снижению его C_{max} на 12%. Данные изменения AUC и C_{max} не являются клинически значимыми. Уменьшения биодоступности дабрафениба под воздействием препаратов, которые изменяют pH верхнего отдела желудочно-кишечного тракта (например, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H2-рецепторов, антациды), не ожидается.

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, P-gp). В клиническом исследовании у 16 пациентов, получивших однократную дозу мидазолама (субстрата изофермента CYP3A4) отмечено уменьшение его C_{max} и AUC на 47% и 65% 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 с небольшим увеличением C_{max} (на 18% и 19% соответственно) после одновременного повторного применения дабрафениба.

Также было показано, что дабрафениб и дезметилдабрафениб являются умеренными ингибиторами BCRP, однако, учитывая клиническую экспозицию, риск возникновения лекарственного взаимодействия минимален. Ни дабрафениб, ни три его метаболита не оказывают ингибирующего действия на P-gp *in vitro*.

Одновременное применение дабрафениба с лекарственными препаратами, чувствительными к индукции изоферментов CYP3A4 или CYP2C9 (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 альтернативной лекарственной терапии.

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

Группы вышеописанных 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, по всей вероятности, 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, полученных *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, P-gp и BCRP. Однако, исходя из малой дозы и малой системной экспозиции траметиниба при применении 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 после применения последнего в однократной дозе, субстрата для CYP2C8 и CYP3A4.

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 белков-переносчиков BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 и MATE1. *In vitro* траметиниб является субстратом P-gp, однако вероятность клинически значимого влияния

ингибирования P-gp 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.

Комбинированная терапия дабрафениб + траметиниб

Многократное одновременное применение дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки и траметиниба в дозе 2 мг 1 раз в сутки приводило к 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 абсорбция 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. Тяжесть и частота данного явления несколько увеличивалась при применении препарата в составе комбинированной терапии с траметинибом по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы; при терапии дабрафенибом 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 дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки в комбинации с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки у пациентов с меланомой в половине случаев первые эпизоды лихорадки отмечались в первый месяц терапии, при этом приблизительно у 1/3 пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечалось 3 или более эпизодов лихорадки.

Данное состояние может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией, в редких случаях возможно развитие острой почечной недостаточности. Во время и после тяжелых эпизодов лихорадки следует контролировать сывороточную концентрацию креатинина и другие показатели функции почек. Отмечены случаи тяжелой неинфекционной фебрильной лихорадки. При применении препарата в клинических исследованиях данные состояния успешно купировались коррекцией дозы дабрафениба и/или приостановлением лечения с применением поддерживающей терапии (см. раздел *«Способ применения и дозы»*). Для коррекции дозы траметиниба ознакомьтесь с инструкцией по медицинскому применению вышеуказанного лекарственного препарата, в т.ч. с разделом *«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 дабрафенибом 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 дабрафениба, лечение препаратом было продолжено без коррекции дозы.

В клиническом исследовании развитие ПКРК отмечено у 18% пациентов с немелкоклеточным раком легкого, получавших монотерапию дабрафенибом, при этом медиана времени до возникновения первого проявления составила 11 недель. Возникновение ПКРК на фоне терапии препаратом в комбинации с траметинибом отмечено у 2% пациентов.

При применении препарата в комбинации с траметинибом в адъювантной терапии при меланоме развитие ПКРК отмечено у 1% пациентов, по сравнению с 1% пациентов, которые получали плацебо. Медиана времени до возникновения первого проявления при комбинированной терапии составила 18 недель.

Следует оценить состояние кожных покровов перед началом лечения дабрафенибом с последующим контролем каждые 2 месяца на протяжении всего курса лечения. Следует контролировать состояние 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 дабрафенибом 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 по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы.

В клинических исследованиях данные случаи выявлялись в течение первых 5 месяцев терапии и не требовали коррекции лечения, кроме резекции пораженного участка. Необходим регулярный контроль состояния кожных покровов (по схеме, описанной для ПКРК).

При адъювантной терапии меланомы в клиническом исследовании развитие нового очага первичной меланомы отмечено у <1% пациентов, получавших комбинированную терапию по сравнению с 1% у пациентов, получавших плацебо.

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 были зарегистрированы случаи развития злокачественных образований, несущих мутацию RAS.

При адъювантной терапии меланомы в клиническом исследовании возникновение вторичных злокачественных новообразований некожной 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 дабрафенибом, лечение препаратом следует продолжить, исходя из соотношения польза/риск. При применении дабрафениба 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 дабрафенибом или вплоть до начала иной противоопухолевой терапии.

Панкреатит

Менее чем у 1% пациентов, получавших дабрафениб в клинических исследованиях по поводу метастатической меланомы, отмечено развитие панкреатита, в клинических исследованиях у 1% пациентов, получавших дабрафениб по поводу немелкоклеточного рака легкого зарегистрировано развитие острого панкреатита.

В одном из случаев состояние возникло у пациента с меланомой при применении первой дозы дабрафениба с повторным возникновением при повторном применении 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.

Увеит

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»*).

Кровотечение

На фоне приема дабрафениба 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 дабрафениб в комбинации с траметинибом по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы, развилось внутричерепное кровоизлияние с летальным исходом; в клиническом исследовании при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом по поводу распространенного немелкоклеточного рака легкого, внутричерепное кровоизлияние с летальным исходом зарегистрировано у 2 пациентов из 93 (2%). В клиническом исследовании адъювантной терапии меланомы не отмечено случаев кровотечения с летальным исходом. При появлении симптомов кровотечения пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

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% (12/187) 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 рекомендуется сообщать лечащему врачу о симптомах тяжелой гипергликемии, таких как чрезмерная жажда или увеличение объема и частоты мочеиспусканий.

Дефицит глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы

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

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 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.

Кровотечение

На фоне приема траметиниба как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом зарегистрированы серьезные случаи геморрагических явлений (см. раздел *«Побочное действие»*). В клинических исследованиях у 6 пациентов из 559 (1%), получавших траметиниб в комбинации с дабрафенибом по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы, развилось внутричерепное кровоизлияние с летальным исходом; в клиническом исследовании при применении траметиниба в комбинации с дабрафенибом по поводу распространенного немелкоклеточного рака легкого, внутричерепное кровоизлияние с летальным исходом развилось у 2 пациентов из 93 (2%). При появлении симптомов кровотечения пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Артериальная гипертензия

При применении траметиниба у пациентов с ранее существующей артериальной гипертензией или без нее были отмечены эпизоды повышения артериального давления (*см. раздел «Побочное действие»*). 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, развились 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 траметинибом 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 препарата, лечение траметинибом 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. Траметиниб 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. У пациентов с ОВС лечение траметинибом 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 траметиниба были отмечены НР со стороны

печени. Рекомендуется проводить контроль функции печени каждые 4 недели в течение 6 месяцев после начала лечения траметинибом. Впоследствии контроль функции печени может быть продолжен по клиническим показаниям.

Лихорадка

У пациентов, получавших траметиниб как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с дабрафенибом, 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, в 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»*).

Колит и перфорация органов желудочно-кишечного тракта

У пациентов, получавших траметиниб как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом, отмечены случаи колита и перфорации органов желудочно-кишечного тракта с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»). Следует с осторожностью проводить лечение траметинибом как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом у пациентов с факторами риска развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта, в т.ч. с наличием в анамнезе дивертикулита, метастазов в органы желудочно-кишечного тракта, а также при одновременном применении препарата с другими лекарственными средствами с установленным риском развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта. При появлении симптомов колита или перфорации органов желудочно-кишечного тракта пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

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.

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

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

Хранить в недоступном для детей месте.

Срок годности

Компонент 1 – Тафинлар®: 2 года.

Компонент 2 – Мекинист®: 2 года.

Тафинлар® Комбо, набор капсул и таблеток, покрытых пленочной оболочкой: 2 года.

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 Норт, г. Миссисога, Онтарио, Канада, L5N 6L4 / GlaxoSmithKline Inc., 7333, Mississauga Road, Mississauga, Ontario, Canada, L5N 6L4

Глаксо Оперэйшенс Великобритания Лимитед, Прайори стрит, Вэа, Хертфордшир, SG12

0DJ, Великобритания / Glaxo Operations UK LTD, Priory Street, Ware, Hertfordshire, SGI2 ODJ, United Kingdom

Мекинист®

«ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А.», Страда Провинчиале Асолана №90 (Сан-Поло) - 43056 Торриле (ПР), Италия / GlaxoSmithKline Manufacturing S.p.A., Strada Provinciale Asolana N.90 (loc. San Polo) - 43056 Torrile (PR), Italy

Первичная упаковка

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

Вторичная упаковка, выпускающий контроль качества

Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СКОПИНФАРМ»); Рязанская обл., Скопинский район, Успенское сельское поселение, севернее с. Успенское, Россия

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.

Лахтанова А.И.

Руководитель регуляторного департамента

ООО «Новартис Фарма»