

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дабрафениб Фармасинтез, 50 мг, капсулы.

Дабрафениб Фармасинтез, 75 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дабрафениб.

Дабрафениб Фармасинтез, 50 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 50 мг дабрафениба (в виде мезилата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый FCF (E110) и тартразин (E102) (см. раздел 4.4).

Дабрафениб Фармасинтез, 75 мг, капсулы

Каждая капсула содержит 75 мг дабрафениба (в виде мезилата).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: краситель солнечный закат желтый FCF (E110) и тартразин (E102) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Дабрафениб Фармасинтез, 50 мг, капсулы

Твердые непрозрачные капсулы № 2, имеющие оранжевого цвета корпус и оранжевого цвета крышечку. Содержимое капсулы белого или почти белого цвета порошок.

Дабрафениб Фармасинтез, 75 мг, капсулы

Твердые непрозрачные капсулы № 1, имеющие желтого цвета корпус и красно-оранжевого цвета крышечку. Содержимое капсулы белого или почти белого цвета порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дабрафениб Фармасинтез показан к применению у взрослых.

Нерезектабельная или метастатическая меланома

Препарат Дабрафениб Фармасинтез в монотерапии и в комбинации с траметинибом показан для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600.

Адьювантная терапия при меланоме

Препарат Дабрафениб Фармасинтез в комбинации с траметинибом показан для адьювантной терапии у пациентов после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600.

Распространенный немелкоклеточный рак легкого

Препарат Дабрафениб Фармасинтез в комбинации с траметинибом показан для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600.

4.2. Режим дозирования и способ применения

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

Перед началом применения препарата Дабрафениб Фармасинтез необходимо получить подтверждение мутации гена BRAF V600 с помощью одобренного или валидированного теста у каждого пациента. Эффективность и безопасность препарата Дабрафениб Фармасинтез у пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого с геном BRAF «дикого» типа не установлена, поэтому препарат Дабрафениб Фармасинтез не следует применять для лечения пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого с геном BRAF «дикого» типа.

Режим дозирования

Взрослые

Рекомендуемая доза, как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом, составляет 150 мг (2 капсулы по 75 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суммарной суточной дозе 300 мг.

При применении препарата Дабрафениб Фармасинтез в комбинации с траметинибом, последний следует применять в дозах, указанных в инструкции по применению траметиниба.

Терапия препаратом должна продолжаться до тех пор, пока имеется положительный эффект или до момента возникновения недопустимой токсической реакции.

Пропуск дозы

В случае пропуска приема очередной дозы препарата Дабрафениб Фармасинтез пропущенную дозу принимать не следует, если до приема следующей дозы остается менее

6 часов.

Коррекция дозы

Применение в монотерапии и в комбинации с траметинибом

При развитии нежелательных реакций может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или прекращение лечения. Не рекомендовано корректировать дозу или прерывать терапию препаратом при развитии таких нежелательных реакций, как плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) или новый очаг первичной меланомы (см. раздел 4.4). Рекомендации по контролю лихорадки представлены ниже.

Рекомендуемая схема уменьшения дозы представлена в таблице 1.

Уменьшение дозы препарата Дабрафениб Фармасинтез менее 50 мг 2 раза в сутки не рекомендовано.

Таблица 1. Рекомендуемая схема уменьшения дозы препарата Дабрафениб Фармасинтез

Изменение дозы	Доза/схема приема
Начальная доза	150 мг 2 раза в сутки
Первое уменьшение дозы	100 мг 2 раза в сутки
Второе уменьшение дозы	75 мг 2 раза в сутки
Третье уменьшение дозы	50 мг 2 раза в сутки

Рекомендуемая схема коррекции дозы представлена в таблице 2. После эффективной коррекции нежелательной реакции возможно увеличение дозы, которое проводится поэтапно в порядке обратном, указанному в таблицах 1 и 2. Доза препарата Дабрафениб Фармасинтез не должна превышать 150 мг 2 раза в сутки.

Таблица 2. Схема коррекции дозы препарата Дабрафениб Фармасинтез (за исключением лихорадки).

Степень тяжести нежелательных реакций (по шкале СТС-АЕ)*	Коррекция дозы
Степень 1 или степень 2 (переносимые)	Продолжение лечения и контроль в соответствии с клиническими показаниями.
Степень 2 (непереносимые) или степень 3	Перерыв в лечении, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения – уменьшение дозы на один уровень.
Степень 4	Отмена терапии или перерыв в лечении, пока степень тяжести токсических реакций не достигнет 0–1 степени, при

	возобновлении лечения – уменьшение дозы на один уровень.
--	--

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

Лихорадка

Лечение препаратом Дабрафениб Фармасинтез (как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом) следует прервать при повышении температуры тела ≥ 38 °C. В случае рецидива при появлении первых симптомов лихорадки лечение также можно прервать. Следует начать применение жаропонижающих препаратов, таких как ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол и провести обследование пациентов с целью выявления возможных признаков и симптомов инфекции (см. раздел 4.4). Лечение препаратом Дабрафениб Фармасинтез в монотерапии или в комбинации с траметинибом следует возобновить, если симптомы у пациента отсутствуют в течение как минимум 24 часов, либо в той же дозе, либо в дозе, сниженной на один уровень, в случае повторного развития лихорадки и/или в случае, если лихорадка сопровождается другими тяжелыми симптомами, включая обезвоживание, артериальную гипотензию или почечную недостаточность. В случае неэффективности жаропонижающих препаратов следует рассмотреть возможность применения пероральных глюкокортикостероидов.

При возникновении токсических реакций на фоне терапии препаратом Дабрафениб Фармасинтез в комбинации с траметинибом следует либо снизить дозу обоих препаратов, либо прервать или полностью прекратить лечение обоими препаратами, за исключением случая увеита, описанного ниже.

Коррекция дозы только препарата Дабрафениб Фармасинтез необходима в случае развития следующего состояния:

Увеит

В случае развития увеита коррекции дозы препарата Дабрафениб Фармасинтез не требуется, если симптомы воспалительного процесса хорошо контролируются лечением препаратами для местного применения. При отсутствии ответа на лечение увеита офтальмологическими препаратами для местного применения следует прервать прием препарата Дабрафениб Фармасинтез с последующим возобновлением после купирования местного воспалительного процесса. Возобновлять прием препарата Дабрафениб Фармасинтез следует в дозе, уменьшенной на один уровень. При применении препарата Дабрафениб Фармасинтез в комбинации с траметинибом модификации дозы траметиниба не требуется.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется (см. раздел 5.2).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степеней коррекции дозы не требуется. По данным исследований не выявлено значимого влияния нарушения функции почек легкой и средней степеней на клиренс дабрафениба и концентрацию его метаболитов после приема внутрь (см. раздел 5.2). В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата Дабрафениб Фармасинтез у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени необходимость коррекции дозы препарата у пациентов данной категории не установлена. Следует с осторожностью проводить лечение препаратом у пациентов данной категории.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекции дозы препарата Дабрафениб Фармасинтез не требуется. По данным исследований не выявлено значимого влияния нарушения функции печени легкой степени на клиренс дабрафениба и концентрацию его метаболитов после приема внутрь (см. раздел 5.2). В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата Дабрафениб Фармасинтез у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степеней необходимость коррекции дозы препарата у пациентов данной категории не установлена. Поскольку главными путями выведения дабрафениба являются метаболизм в печени с последующим выведением с желчью, у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени повышен риск увеличения экспозиции дабрафениба. В связи с вышесказанным следует с осторожностью проводить лечение препаратом у пациентов данной категории.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Дабрафениб Фармасинтез у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат принимают внутрь.

Капсулы препарата Дабрафениб Фармасинтез следует принимать внутрь не позднее, чем за 1 час до приема пищи или не раньше, чем через 2 часа после приема пищи, соблюдая 12-часовой интервал между приемом каждой дозы.

При применении препарата Дабрафениб Фармасинтез в комбинации с траметинибом однократную суточную дозу траметиниба следует принимать каждый день в одно и то же время вместе с утренней или вечерней дозой препарата Дабрафениб Фармасинтез.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дабрафенибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом применения препарата Дабрафениб Фармасинтез в комбинации с траметинибом ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению указанного лекарственного препарата, в том числе с разделом «Особые указания».

Метастатическая меланома с метастазами в головной мозг

Профиль безопасности, наблюдаемый в исследовании COMBI-MB у пациентов с метастатической меланомой с метастазами в головной мозг, сопоставим с таковым при лечении дабрафенибом в комбинации с траметинибом у пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой.

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 4.2).

Сравнение результатов перекрестного исследования с участием 1810 пациентов, получавших комбинированную терапию, продемонстрировало снижение частоты выраженной лихорадки и других связанных с лихорадкой нежелательных реакций при прерывании терапии дабрафенибом в комбинации с траметинибом по сравнению с прерыванием лечения дабрафениба в монотерапии. Поэтому рекомендуется прекращение лечения дабрафенибом в комбинации с траметинибом, если температура тела пациента ≥ 38 °C, а в случае рецидива терапии также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки (см. раздел 4.2).

Злокачественные образования кожи

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)

У пациентов, получавших дабрафениб, как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с траметинибом, сообщалось о случаях ПКРК (в том числе классифицированных как кератоакантома и смешанная кератоакантома). При монотерапии дабрафенибом возникновение ПКРК отмечено у 10% пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой, при этом медиана времени до возникновения первого проявления ПКРК составила 8 недель. При комбинированной терапии 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 дабрафениба, 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 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 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.

Злокачественные образования нежной 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 нежной локализации или иных вторичных рецидивирующих злокачественных новообразований отмечено у 1% пациентов, получавших лечение, и 1% пациентов, получавших плацебо.

Пациентам, получающим терапию препаратом, следует обеспечить соответствующее наблюдение. При выявлении злокачественного новообразования иной локализации, несущего RAS-мутацию, у пациента, получающего терапию 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 нерезектабельной или метастатической меланомы, отмечено развитие панкреатита, в клинических исследованиях у 1% пациентов, получавших дабрафениб по поводу немелкоклеточного рака легкого зарегистрировано развитие острого панкреатита. При адъювантной терапии меланомы в клиническом исследовании развитие панкреатита отмечено у 1% пациентов, получавших препарат в комбинации с траметинибом, по сравнению с <1% у пациентов, получавших плацебо.

В одном из случаев состояние возникло у пациента с меланомой при применении первой дозы препарата с повторным возникновением при повторном применении дабрафениба 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 дабрафенибом. Во время терапии необходим контроль офтальмологических симптомов, таких как изменение зрения, светобоязнь, боль в глазу (см. раздел 4.2).

Дабрафениб в комбинации с траметинибом: см. полную инструкцию по применению траметиниба, раздел «Особые указания».

Кровотечение

На фоне приема дабрафениба как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом зарегистрированы серьезные случаи геморрагических явлений (см. раздел 4.8). 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 адъювантной терапии меланомы не отмечено случаев кровотечения 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%). При появлении симптомов кровотечения пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Венозная тромбоэмболия

При применении дабрафениба как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом, возможно развитие случаев тромбоэмболий, включая тромбоз глубоких вен и легочную

эмболию. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости срочного обращения за медицинской помощью в случае развития симптомов венозной тромбоземболии.

Токсические поражения кожи

При применении дабрафениба как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом, возможно развитие случаев тяжелых поражений кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями. Данные поражения кожи могут угрожать жизни пациентов и приводить к летальным исходам. До начала терапии пациенты должны быть проинформированы о необходимости контроля за состоянием кожи и срочного обращения за медицинской помощью в случае развития признаков и симптомов подобных состояний. В случае развития токсического поражения кожи терапию следует прекратить.

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-фосфат-дегидрогеназы

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

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

В пострегистрационном опыте применения дабрафениба в комбинации с траметинибом наблюдался гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ). При подозрении на ГЛГ лечение следует прервать. В случае подтверждения ГЛГ лечение следует прекратить и начать соответствующее лечение ГЛГ.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о случаях синдрома лизиса опухоли, включая случаи со смертельным исходом, у пациентов, принимавших дабрафениб в комбинации с траметинибом (см. раздел 4.8). Факторы риска синдрома лизиса опухоли включают: быстро растущие опухоли, высокую опухолевую нагрузку, дисфункцию почек и обезвоживание. Пациентов с факторами риска синдрома лизиса опухоли следует тщательно наблюдать, определить возможность профилактики (например, проведение внутривенной гидратации и купирование повышенного уровня мочевой кислоты до начала лечения) и лечить по клиническим показаниям.

Вспомогательные вещества

Препарат Дабрафениб Фармасинтез содержит красители солнечный закат желтый FCF (E110) и тартразин (E102), которые могут вызывать аллергические реакции.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на дабрафениб

По данным, полученным *in vitro*, основными изоферментами системы цитохрома P450, 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. У пациентов, которые одновременно с дабрафенибом получают сильные ингибиторы изоферментов CYP2C8 или CYP3A4 (например, кетоконазол, гемфиброзил, нефазодон, кларитромицин, ритонавир, саквинавир, телитромицин, итраконазол, вориконазол, позаконазол, атазанавир), следует соблюдать осторожность. Применение дабрафениба одновременно с мощными индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4 (например, рифампицином, фенитоином, карбамазепином, фенобарбиталом или зверобоем (*Hypericum perforatum*)) следует избегать.

В случае одновременного применения кетоконазола (ингибитора изофермента CYP3A4) в дозе 400 мг 1 раз в сутки и дабрафениба в дозе 75 мг 2 раза в сутки AUC дабрафениба увеличивалась на 71 %, а C_{max} — на 33 % (по сравнению с применением дабрафениба в дозе 75 мг 2 раза в сутки). При одновременном применении указанных препаратов AUC гидрокси- и дезметилдабрафениба увеличивалась на 82% и 68% соответственно. AUC карбоксидабрафениба при этом снижалась на 16%.

В случае одновременного применения гемфиброзила (ингибитора изофермента CYP2C8) в дозе 600 мг 2 раза в сутки и дабрафениба в дозе 75 мг 2 раза в сутки AUC дабрафениба увеличивалась на 47%, а $C_{\max}$ не менялась (по сравнению с применением дабрафениба в дозе 75 мг 2 раза в сутки). На системную экспозицию метаболитов дабрафениба гемфиброзил клинически значимого влияния не оказывал ($\leq 13\%$).

В случае применения рифампицина (индуктора изоферментов CYP3A4/CYP2C8) в дозе 600 мг 1 раз в сутки у пациентов, многократно получавших дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в сутки, $C_{\max}$ последнего снижалась на 27%, а AUC — на 34%. Значимого изменения AUC гидроксидабрафениба отмечено не было. AUC карбоксидабрафениба увеличивалась на 73%, на AUC дезметилдабрафениба уменьшалась на 30%.

В случае применения дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки одновременно с рабепразолом (препаратом, повышающим pH) в дозе 40 мг 1 раз в сутки AUC дабрафениба увеличивалась на 3%, а $C_{\max}$ уменьшалась на 12%. Подобные изменения AUC и $C_{\max}$ дабрафениба не считаются клинически значимыми. Снижение биодоступности дабрафениба в случае одновременного применения лекарственных препаратов, изменяющих pH в верхнем отделе ЖКТ (например, ингибиторов протонной помпы, блокаторов H₂-рецепторов, антацидных средств) не ожидается.

Влияние дабрафениба на другие лекарственные препараты

Дабрафениб является индуктором ферментов и увеличивает продукцию ферментов, участвующих в метаболизме лекарственных препаратов, включая изоферменты CYP3A4, CYP2C и CYP2B6; он также может увеличивать продукцию белков-переносчиков. Это приводит к снижению концентраций в плазме крови лекарственных препаратов, метаболизирующихся при участии названных изоферментов; также могут изменяться концентрации препаратов, являющихся субстратами белков-переносчиков. В результате снижения концентрации таких лекарственных препаратов в плазме их клинический эффект может утрачиваться или уменьшаться. Также существует риск того, что активные метаболиты таких лекарственных препаратов будут образовываться в большем количестве. К числу изоферментов, которые могут индуцироваться под действием дабрафениба, относятся изофермент CYP3A в печени и кишечнике, а также изоферменты CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и уридин-глюкуронилтрансферазы (ферменты, участвующие в образовании конъюгатов с глюкуроновой кислотой). Также может наблюдаться индукция транспортных белков, таких как Pgp, MRP-2 и др. Исходя из данных клинического исследования, в котором использовали розувастатин, индукция OATP1B1/1B3 и BCRP представляется маловероятной.

In vitro дабрафениб вызывал дозозависимое увеличение продукции изоферментов CYP2B6

и CYP3A4. По данным клинического исследования лекарственных взаимодействий, $C_{\max}$ и AUC мидазолама (субстрата изофермента CYP3A4) в случае его однократного приема пациентами, многократно получавшими дабрафениб, снижались соответственно на 47% и 65%.

В случае применения дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки одновременно с варфарином AUC S- и R-варфарина снижалась соответственно на 37% и 33% по сравнению с применением варфарина в отдельности. $C_{\max}$ S- и R-варфарина увеличивалась соответственно на 18% и 19%.

Вероятно, вступление дабрафениба во взаимодействие со многими лекарственными препаратами, которые выводятся за счет метаболизма или активного транспорта. Если терапевтический эффект таких препаратов имеет для пациента существенное значение, а коррекцию дозы трудно осуществить по данным мониторинга оказываемого эффекта или концентрации в плазме, применения таких препаратов следует избегать или применять их с осторожностью. У пациентов, одновременно применяющих индукторы ферментов, увеличен риск поражения печени после приема парацетамола.

Вероятно, что за счет лекарственных взаимодействий дабрафениб будет влиять на многие лекарственные препараты, хотя величина эффекта будет варьировать. К лекарственным препаратам, на которые может влиять дабрафениб, относятся в числе прочих:

- 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, нифедипин, 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 средства (например, диазепам, мидазолам, золпидем);

- иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус);
- статины, метаболизируемые изоферментом CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин).

Индукция возникает через 3 дня после начала применения дабрафениба. После отмены дабрафениба индукция ферментов постепенно снижается; при этом концентрации чувствительных субстратов изоферментов CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, УДФ-глюкуронилтрансферазы (UGT) и белков-переносчиков (например, Pgp или MRP-2) могут увеличиваться. Пациенты должны находиться под наблюдением для предотвращения развития токсического действия. Может потребоваться коррекция дозы указанных препаратов.

In vitro дабрафениб необратимо ингибирует изофермент CYP3A4. Поэтому в первые несколько дней лечения может наблюдаться преходящее подавление активности изофермента CYP3A4.

Влияние дабрафениба на вещества транспортных систем

In vitro дабрафениб является ингибитором белков-переносчиков органических анионов OATP1B1 и OATP1B3, а также BCRP. При применении однократной дозы розувастатина (субстрат OATP1B1, OATP1B3 и BCRP) на фоне многократного применения дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в день у 16 пациентов отмечено незначительное изменение AUC (увеличение на 7%) и увеличение $C_{\max}$ в 2,6 раза розувастатина. Клиническая значимость увеличения $C_{\max}$ розувастатина представляется маловероятной. 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.

Применение в комбинации с траметинибом

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. Информация о взаимодействии траметиниба с другими лекарственными препаратами указана в инструкции по применению траметиниба. 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.

Влияние пищи на дабрафениб

Поскольку пища влияет на всасывание дабрафениба, пациенты должны принимать дабрафениб в отдельности или в комбинации с траметинибом по крайней мере за один час

до или через два часа после еды.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Контрацепция у мужчин и женщин

Женщины

Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом следует проинформировать, что 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 минимум 2 недель после прекращения лечения дабрафенибом. При применении дабрафениба в комбинации с траметинибом пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции в течение минимум 16 недель после прекращения терапии. Одновременное применение дабрафениба с пероральными или иными системными гормональными контрацептивами может снизить эффективность последних, в связи с чем рекомендуется использовать альтернативные средства контрацепции (см. раздел 4.5).

Мужчины

Мужчинам (включая тех, кому была проведена вазэктомия), принимающим дабрафениб в монотерапии, а также в течение 2 недель после отмены препарата, при сексуальном контакте с беременными, возможно беременными или женщинами, у которых наступление беременности возможно, необходимо использовать презерватив. При применении дабрафениба в комбинации с траметинибом мужчинам при сексуальном контакте с беременными, возможно беременными или женщинами, у которых наступление беременности возможно, необходимо использовать презерватив во время терапии и спустя минимум 16 недель после отмены лечения.

Беременность

Применение препарата Дабрафениба Фармасинтез во время беременности противопоказано.

При применении дабрафениба у беременных женщин возможно негативное воздействие на плод. Нет достаточных данных и хорошо-контролируемых исследований по применению препарата во время беременности у человека. В исследованиях у животных дабрафениб проявлял эмбриотоксические и тератогенные свойства (см. раздел 5.3).

Следует проинформировать беременную пациентку о возможном риске для плода.

Лактация

Применение препарата Дабрафениба Фармасинтез в период грудного вскармливания противопоказано.

Данных о влиянии дабрафениба на детей, получающих грудное молоко, а также о влиянии на продукцию грудного молока, нет.

Фертильность

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.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Исследований, посвященных влиянию дабрафениба на способность управлять транспортными средствами и механизмами, не проводилось. Исходя из фармакологических свойств дабрафениба, 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.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Объединенные данные по безопасности монотерапии дабрафенибом получены в результате пяти клинических исследований с участием 578 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. Наиболее частыми ($\geq 15\%$) нежелательными реакциями (НР) являлись гиперкератоз, головная боль, лихорадка, артралгия, повышенная утомляемость, тошнота, кожные папилломы, алопеция, кожная сыпь и рвота.

Безопасность терапии дабрафенибом в дозе 150 мг 2 раза в сутки в комбинации с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз в сутки оценена в обобщенной популяции 1076 пациентов: 559 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600, 435 пациентов, получавших комбинированную адъювантную терапию после полного иссечения меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600, и 82 пациента с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600. Наиболее частыми НР ($\geq 20\%$) при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом

являлись лихорадка, повышенная утомляемость, тошнота, озноб, головная боль, диарея, рвота, артралгия и кожная сыпь.

Табличное резюме нежелательных реакций

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

Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В пределах каждого системно-оргannого класса НР распределены по частоте и в порядке уменьшения значимости.

Таблица 3. НР при монотерапии дабрафенибом (n=578)

<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	
Папиллома	<i>Очень часто</i>
Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)	<i>Часто</i>
Себорейный кератоз	<i>Часто</i>
Акрохордон (мягкая бородавка)	<i>Часто</i>
Базальноклеточная карцинома	<i>Часто</i>
Новый случай первичной меланомы	<i>Нечасто</i>
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Гиперчувствительность	<i>Нечасто</i>
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Снижение аппетита	<i>Очень часто</i>
Гипофосфатемия	<i>Часто</i>
Гипергликемия	<i>Часто</i>
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль	<i>Очень часто</i>
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	
Увеит	<i>Нечасто</i>
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Кашель	<i>Очень часто</i>
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Тошнота	<i>Очень часто</i>
Рвота	<i>Очень часто</i>

Диарея	<i>Очень часто</i>
Запор	<i>Часто</i>
Панкреатит	<i>Нечасто</i>
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	
Гиперкератоз	<i>Очень часто</i>
Алопеция	<i>Очень часто</i>
Кожная сыпь	<i>Очень часто</i>
Ладонно-подошвенная эритродизестезия	<i>Очень часто</i>
Сухость кожи	<i>Часто</i>
Кожный зуд	<i>Часто</i>
Актинический кератоз	<i>Часто</i>
Поражение кожи	<i>Часто</i>
Эритема	<i>Часто</i>
Реакции фотосенсибилизации	<i>Часто</i>
Панникулит	<i>Нечасто</i>
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Артралгия	<i>Очень часто</i>
Миалгия	<i>Очень часто</i>
Боль в конечностях	<i>Очень часто</i>
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Почечная недостаточность, острая почечная недостаточность	<i>Нечасто</i>
Нефрит	<i>Нечасто</i>
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Лихорадка	<i>Очень часто</i>
Повышенная утомляемость	<i>Очень часто</i>
Озноб	<i>Очень часто</i>
Астения	<i>Очень часто</i>
Гриппоподобное заболевание	<i>Часто</i>

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

	Классификация частоты
<i>Инфекции и инвазии</i>	

Назофарингит	<i>Очень часто</i>
Инфекции мочевыводящих путей	<i>Часто</i>
Целлюлит	<i>Часто</i>
Фолликулит	<i>Часто</i>
Паронихия	<i>Часто</i>
Пустулезная сыпь	<i>Часто</i>
<i>Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	
ПКРК, включая ПКР, ПКРК, ПКР <i>in situ</i> (болезнь Боуэна) и кератоакантома	<i>Часто</i>
Папиллома, в том числе папиллома кожи	<i>Часто</i>
Себорейный кератоз	<i>Часто</i>
Акрохордон (мягкая бородавка)	<i>Нечасто</i>
Новый очаг первичной меланомы, в том числе злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностная распространяющаяся меланома III стадии	<i>Нечасто</i>
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	
Нейтропения	<i>Часто</i>
Анемия	<i>Часто</i>
Тромбоцитопения	<i>Часто</i>
Лейкопения	<i>Часто</i>
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	
Гиперчувствительность, включая лекарственную гиперчувствительность	<i>Нечасто</i>
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	
Снижение аппетита	<i>Очень часто</i>
Обезвоживание	<i>Часто</i>
Гипонатриемия	<i>Часто</i>
Гипофосфатемия	<i>Часто</i>
Гипергликемия	<i>Часто</i>
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	
Головная боль	<i>Очень часто</i>
Головокружение	<i>Очень часто</i>
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	

Нечеткость зрения	<i>Часто</i>
Нарушение зрения	<i>Часто</i>
Увеит	<i>Часто</i>
Хориоретинопатия	<i>Нечасто</i>
Отслойка сетчатки	<i>Нечасто</i>
Периорбитальный отек	<i>Нечасто</i>
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	
Снижение фракции выброса	<i>Часто</i>
Брадикардия	<i>Нечасто</i>
Миокардит	<i>Частота неизвестна</i>
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	
Артериальная гипертензия	<i>Очень часто</i>
Кровотечение различной локализации, включая внутричерепные кровоизлияния и кровотечения с летальным исходом	<i>Очень часто</i>
Артериальная гипотензия	<i>Часто</i>
Лимфатический отек	<i>Часто</i>
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	
Кашель	<i>Очень часто</i>
Одышка	<i>Часто</i>
Пневмонит	<i>Нечасто</i>
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	
Боль в животе, в том числе в верхней части живота и нижней части живота	<i>Очень часто</i>
Запор	<i>Очень часто</i>
Диарея	<i>Очень часто</i>
Тошнота	<i>Очень часто</i>
Рвота	<i>Очень часто</i>
Сухость во рту	<i>Часто</i>
Стоматит	<i>Часто</i>
Панкреатит	<i>Нечасто</i>
Колит	<i>Нечасто</i>
Перфорация органов желудочно-кишечного тракта	<i>Редко</i>
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	

Сухость кожи	<i>Очень часто</i>
Кожный зуд	<i>Очень часто</i>
Кожная сыпь	<i>Очень часто</i>
Эритема, включая генерализованную эритему	<i>Очень часто</i>
Акнеформный дерматит	<i>Часто</i>
Актинический кератоз	<i>Часто</i>
Ночная потливость	<i>Часто</i>
Гиперкератоз	<i>Часто</i>
Алопеция	<i>Часто</i>
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	<i>Часто</i>
Поражение кожи	<i>Часто</i>
Гипергидроз	<i>Часто</i>
Панникулит	<i>Часто</i>
Поверхностные трещины на коже	<i>Часто</i>
Реакции фотосенсибилизации	<i>Часто</i>
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	
Артралгия	<i>Очень часто</i>
Миалгия	<i>Очень часто</i>
Боль в конечностях	<i>Очень часто</i>
Мышечный спазм, включая мышечную скованность	<i>Очень часто</i>
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	
Почечная недостаточность	<i>Нечасто</i>
Нефрит	<i>Нечасто</i>
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	
Повышенная утомляемость	<i>Очень часто</i>
Озноб	<i>Очень часто</i>
Астения	<i>Очень часто</i>
Периферический отек	<i>Очень часто</i>
Лихорадка	<i>Очень часто</i>
Гриппоподобное заболевание	<i>Очень часто</i>
Воспаление слизистых оболочек	<i>Часто</i>
Отек лица	<i>Часто</i>
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	
Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ)	<i>Очень часто</i>

Повышение активности аспаратаминотрансферазы (АСТ)	<i>Очень часто</i>
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови (ЩФ)	<i>Часто</i>
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ)	<i>Часто</i>
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	<i>Часто</i>

НР по данным пост-маркетинговых и объединенных клинических исследований

Ниже приведены НР, выявленные при применении дабрафениба в составе комбинированной терапии с траметинибом. Так как нежелательные реакции были установлены в ходе пост-маркетингового применения препарата в популяции пациентов неопределенного размера, не всегда представляется возможным достоверно оценить их частоту развития. При наличии данных, в объединенном анализе клинических исследований частота нежелательных реакций была установлена в рамках показания к медицинскому применению дабрафениба в составе комбинированной терапии с траметинибом. НР, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности.

Нарушения со стороны иммунной системы: саркоидоз – нечасто; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – частота неизвестна.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: синдром лизиса опухоли – частота неизвестна.

Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия – часто.

Нарушения со стороны сердца: атриовентрикулярная блокада (в т.ч. атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада первой степени, атриовентрикулярная блокада второй степени и полная атриовентрикулярная блокада) – часто; блокада ножки пучка Гиса (в т.ч. блокада ножки пучка Гиса справа и блокада ножки пучка Гиса слева) – нечасто.

Нарушения со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) – часто.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита) – частота неизвестна.

Ниже приведены НР, выявленные при применении дабрафениба в качестве монотерапии дабрафенибом. Так как нежелательные реакции были установлены в ходе пост-маркетингового применения препарата в популяции пациентов неопределенного размера, не всегда представляется возможным достоверно оценить их частоту развития. При наличии данных, в объединенном анализе клинических исследований частота нежелательных реакций была установлена в рамках показания к медицинскому применению дабрафениба в качестве монотерапии дабрафенибом. НР, представленные

ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности.

Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия – часто.

Описание отдельных нежелательных реакций

Перед началом применения препарата Дабрафениб Фармасинтез в комбинации с траметинибом ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению указанного лекарственного препарата, в том числе с разделом «Побочное действие».

Новые злокачественные новообразования

В случае применения дабрафениба в комбинации с траметинибом могут возникать новые злокачественные новообразования, как на коже, так и другой локализации.

Кровотечение

У пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом, отмечались геморрагические явления, включая тяжелые и летальные кровотечения.

Снижение ФВЛЖ / дисфункция левого желудочка

В интегральной выборке для анализа безопасности дабрафениба в комбинации с траметинибом снижение ФВЛЖ было отмечено у 6% (65/1076) пациентов, однако в большинстве случаев снижение было обратимым и не сопровождалось клиническими проявлениями. Пациенты с ФВЛЖ ниже установленного нижнего предела нормы не включались в клинические испытания дабрафениба. У пациентов с заболеваниями, способными влиять на функцию левого желудочка, дабрафениб в комбинации с траметинибом следует применять с осторожностью.

Лихорадка

В клинических исследованиях дабрафениба как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом отмечались случаи возникновения лихорадки; при этом частота и степень выраженности были выше на фоне комбинированной терапии.

У пациентов, которые получали дабрафениб в комбинации с траметинибом, и у которых развилась лихорадка, приблизительно половина первых случаев возникновения лихорадки происходила в течение первого месяца терапии, и приблизительно у одной трети пациентов наблюдалось 3 или более случаев лихорадки.

У 1% пациентов в интегральной выборке для анализа безопасности с применением дабрафениба в монотерапии были выявлены серьезные явления повышения температуры, не связанного с инфекциями, определяемые как лихорадка, сопровождаемая тяжелой мышечной ригидностью, обезвоживанием, гипотонией и/или острой почечной недостаточностью прerenального происхождения у пациентов с нормальной функцией почек в исходном состоянии. Возникновение этих серьезных явлений повышения

температуры, не связанного с инфекциями, обычно происходило в течение первого месяца применения дабрафениба в монотерапии, при этом пациенты хорошо отвечали на прерывание приема дозы и/или уменьшения дозы и поддерживающее лечение.

Поражения печени

В клинических исследованиях сообщалось о нежелательных явлениях со стороны печени в случае применения дабрафениба в комбинации с траметинибом.

Артериальная гипертензия

У пациентов с ранее имевшейся артериальной гипертензией или без таковой, которые получали дабрафениб в комбинации с траметинибом, отмечались случаи повышения артериального давления. Артериальное давление следует измерить до начала лечения и регулярно контролировать в ходе лечения, применяя в случае необходимости стандартную гипотензивную терапию.

Интерстициальная болезнь легких/пневмонит

Случаи пневмонии или интерстициальной болезни легких выявлялись в клинических исследованиях при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом. Если дабрафениб применяется в комбинации с траметинибом, то терапию дабрафениба можно продолжать в той же самой дозе.

Нарушение зрения

В клинических исследованиях нарушения со стороны органа зрения, включая увеит, иридоциклит и/или ирит, выявлялись у пациентов, получающих терапию дабрафенибом в монотерапии и в комбинации с траметинибом. Во время проведения терапии необходимо регулярно контролировать у пациентов наличие зрительных нарушений и симптомов, таких как изменение зрения, светобоязнь и боль глаз.

Кожная сыпь

Кожная сыпь наблюдалась в клинических исследованиях приблизительно у 24% пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом. В большинстве подобных случаев сыпь характеризовалась степенью тяжести 1 или 2 и не требовала временной отмены препарата или снижения дозы.

Рабдомиолиз

У пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом, отмечались случаи рабдомиолиза.

Панкреатит

В клинических исследованиях сообщалось о случаях развития панкреатита у пациентов, получавших дабрафениб в монотерапии или в комбинации с траметинибом. При необъяснимой боли в животе необходимо срочно измерить уровень сывороточных амилаз

и липаз. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, когда вновь начинают принимать препарат дабрафениб после эпизода панкреатита.

Почечная недостаточность

Почечная недостаточность, обусловленная предпочечной азотемией, связанной с лихорадкой, или гранулематозным нефритом, встречалась нечасто; тем не менее, применение дабрафениба не изучалось у пациентов с почечной недостаточностью (определяемой как уровень креатинина $>1,5 \times$ верхняя граница нормы (ULN)). Таким образом, в данной ситуации необходимо соблюдать осторожность.

Прочие особые популяции

Пожилые пациенты (≥ 65 лет)

В интегральной выборке для анализа безопасности монотерапии дабрафенибом ($n=578$) 22% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет и 6 пациентов в возрасте ≥ 75 лет. По сравнению с пациентами в возрасте <65 лет, у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались нежелательные реакции, которые приводили к снижению дозы (22% против 12%) или отмене лекарственного препарата (39% против 27%). Кроме того, у пациентов старшего возраста возникали более тяжелые нежелательные реакции по сравнению с более молодыми пациентами (41% против 22%). Общих различий в эффективности для данных групп пациентов не выявлено.

В интегральной выборке для анализа безопасности дабрафениба в комбинации с траметинибом ($n=1076$) 265 пациентов (25%) были в возрасте ≥ 65 лет, а 62 пациента (6%) – ≥ 75 лет. Во всех исследованиях доля пациентов, у которых возникли НР, в подгруппах пациентов в возрасте <65 и ≥ 65 лет была примерно одинаковой. По сравнению с пациентами в возрасте <65 лет, у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались серьезные НР и НР, ведущие к окончательной отмене лекарственного препарата, снижению дозы или его временной отмене.

Дабрафениб в комбинации с траметинибом у пациентов с метастазами в головном мозге

Безопасность и эффективность комбинации траметиниба и дабрафениба оценивали в исследовании II фазы у пациентов с меланомой с положительным статусом мутации BRAF V600 и метастазами в головном мозге. Профиль безопасности у таких пациентов в целом не отличался от профиля безопасности данной комбинации.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата

через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Симптомы

На сегодняшний день данные о передозировке дабрафениба 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).

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; ингибиторы протеинкиназ; ингибиторы серин-треонинкиназы B-Raf (BRAF).

Код АТХ: L01EC02.

Механизм действия

Монотерапия

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

являются 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.

Комбинация с траметинибом

Траметиниб является высокоселективным обратимым аллостерическим ингибитором активации митоген-активируемых киназ 1 (MEK1) и 2 (MEK2), регулируемых внеклеточным сигналом. Белки MEK являются компонентами сигнального пути ERK (киназы, регулируемой внеклеточным сигналом).

При комбинированном применении дабрафениб и траметиниб ингибируют две киназы в данном сигнальном пути, BRAF и MEK. Применение этих препаратов в комбинации позволяет достичь двойного ингибирования проведения пролиферативного сигнала. Комбинированное применение дабрафениба и траметиниба оказывает синергическое действие в клеточных линиях меланомы и немелкоклеточного рака легких с мутацией BRAF *in vitro* и задерживает развитие резистентности *in vivo* в ксенотрансплантатах меланомы, несущих мутацию BRAF V600.

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 специализированном исследовании с многократным приемом дабрафениба. Превышающая терапевтическую дозу 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, более 60 мс, наблюдалось у 3% пациентов, получавших дабрафениб (включая один случай с увеличением >500 мс в общей популяции). В исследовании III фазы MEK115306 у пациентов, получавших траметиниб в комбинации с дабрафенибом, не было выявлено ни одного случая удлинения интервала QT, скорректированного по формуле Базетта (QTcB) >500 мс; удлинение QTcB более чем на 60 мс от исходного уровня отмечалось у 1% (3/209) пациентов. В исследовании III фазы MEK116513 у 4 пациентов (1%), получавших траметиниб в комбинации с дабрафенибом, наблюдалось удлинение QTcB 3 степени (>500 мс), у 2 из них отмечено удлинение QTcB 3 степени (>500 мс), что также являлось удлинением на >60 мс от исходного значения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

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 пропорционального 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 натошак.

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.

Биотрансформация

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.

Элиминация

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.

Почечная недостаточность

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 $\times$ 1,73 м²) и 30 пациентов с нарушением функции почек средней степени (СКФ 30–59 мл/мин $\times$ 1,73 м²). 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 степеней 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 4.2).

Печеночная недостаточность

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 степеней. Дабрафениб следует с осторожностью применять у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степеней (см. раздел 4.2).

Лица 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.

Комбинация с траметинибом

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%.

Дети

Применение дабрафениба у пациентов младше 18 лет не изучено.

5.3. Данные доклинической безопасности

У животных при применении дабрафениба отмечено отставание развития скелета и снижение массы тела плода при экспозиции 0,5-кратной экспозиции у человека при применении в максимальной рекомендованной дозе 150 мг 2 раза в сутки. При применении дабрафениба у животных с экспозицией, 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.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Дабрафениб Фармасинтез, 50 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Капсула ГПМЦ №2 (корпус и крышка – оранжевого цвета)

Оболочка капсулы

Корпус капсулы

Вода очищенная

Каррагинан

Калия ацетат

Титана диоксид (E171)

Краситель солнечный закат желтый FCF (E110)

Тартразин (E102)

Гидроксипропилметилцеллюлоза

Крышечка капсулы

Вода очищенная

Каррагинан

Калия ацетат

Титана диоксид (E171)

Краситель солнечный закат желтый FCF (E110)

Гидроксипропилметилцеллюлоза

Дабрафениб Фармасинтез, 75 мг, капсулы

Содержимое капсулы

Целлюлоза микрокристаллическая

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Капсула ГПМЦ №1 (корпус – желтого цвета, крышка – красно-оранжевого цвета)

Оболочка капсулы

Корпус капсулы

Вода очищенная

Каррагинан

Калия ацетат

Титана диоксид (E171)

Краситель красный FD&C №40

Тартразин (E102)

Краситель синий FD&C №1

Лаурилсульфат натрия

Гидроксипропилметилцеллюлоза

Крышечка капсулы

Вода очищенная

Каррагинан

Калия ацетат

Титана диоксид (E171)

Тартразин (E102)

Краситель солнечный закат желтый FCF (E110)

Лаурилсульфат натрия

Гидроксипропилметилцеллюлоза

6.2. Несовместимость

Не применимо.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 25 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

Первичная упаковка лекарственного препарата

По 28 или 120 капсул вместе с пакетом-осушителем (силикагель) (вложенный влагопоглотитель/силикагель несъедобен) помещают в банку полимерную из полиэтилена низкого давления с крышкой натягиваемой с контролем первого вскрытия из полиэтилена низкого давления. На банки наклеивают этикетки из бумаги этикеточной или писчей, или из полимерных материалов, самоклеящиеся.

Вторичная упаковка лекарственного препарата

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона. На пачку может быть наклеена самоклеящаяся этикетка с маркировкой из бумаги. Дополнительно на пачку могут быть наклеены один или два прозрачных фиксирующих стикера из полимерных материалов.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, дорога в Каменку, д. 74, лит. А, помещ. 1-Н

Тел.: 8 (812) 240-45-15

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

АО «Фармасинтез-Норд»

197350, г. Санкт-Петербург, ул. Лётчика Акаева, д. 8, к. 3, стр. 1

Тел.: 8-800-100-15-50

Адрес электронной почты: info-psn@pharmasyntez.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Дабрафениб Фармасинтез доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org/>