

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Дабрафениб-АМЕДАРТ, 50 мг, капсулы.

Дабрафениб-АМЕДАРТ, 75 мг, капсулы.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: дабрафениб.

Дабрафениб-АМЕДАРТ, 50 мг, капсулы

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

Дабрафениб-АМЕДАРТ, 75 мг, капсулы

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

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Дабрафениб-АМЕДАРТ, 50 мг, капсулы

Твёрдые непрозрачные капсулы с корпусом и крышечкой белого цвета. Содержимое капсул – порошок от белого до почти белого цвета.

Дабрафениб-АМЕДАРТ, 75 мг, капсулы

Твёрдые непрозрачные капсулы с корпусом и крышечкой белого цвета. Содержимое капсул – порошок от белого до почти белого цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Дабрафениб-АМЕДАРТ показан к применению у взрослых:

- Нерезектабельная или метастатическая меланома

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

- Адъювантная терапия при меланоме

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

- Распространенный немелкоклеточный рак легкого

Препарат Дабрафениб-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ должен проводить врач, имеющий опыт применения противоопухолевых препаратов.

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

Препарат Дабрафениб-АМЕДАРТ противопоказан для лечения пациентов с меланомой или немелкоклеточным раком легкого с геном BRAF «дикого» типа.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза дабрафениба, 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-АМЕДАРТ в комбинации с траметинибом, последний следует применять в дозах, указанных в инструкции по применению траметиниба.

Пропуск приема препарата

В случае пропуска приема очередной дозы препарата Дабрафениб-АМЕДАРТ пропущенную дозу принимать не следует, если до приема следующей дозы остается менее 6 часов.

Продолжительность терапии

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

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 дабрафениба менее 50 мг 2 раза в сутки не рекомендовано.

Таблица 1. Рекомендуемая схема уменьшения дозы препарата

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-АМЕДАРТ не должна превышать 150 мг 2 раза в сутки.

Таблица 2. Схема коррекции дозы препарата Дабрафениб-АМЕДАРТ (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 реакций оценивается по шкале Стандартных критериев оценки нежелательных реакций (СТС-АЕ), версия 4.0.

Лихорадка

Лечение препаратом Дабрафениб-АМЕДАРТ (как в монотерапии, так и в комбинации с траметинибом) следует прервать при повышении температуры тела $\geq 38^\circ\text{C}$. 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-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ необходима в случае развития следующего состояния:

Увеит

В случае развития увеита коррекции дозы препарата Дабрафениб-АМЕДАРТ 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-АМЕДАРТ с последующим возобновлением после купирования местного воспалительного процесса. Возобновлять прием препарата Дабрафениб-АМЕДАРТ следует в дозе, уменьшенной на один уровень. При применении препарата Дабрафениб-АМЕДАРТ 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 дабрафениба у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени необходимость коррекции дозы препарата у пациентов данной категории не установлена. Следует с осторожностью проводить лечение дабрафенибом у пациентов данной категории.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекции дозы дабрафениба 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 дабрафениба у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степеней необходимость коррекции дозы дабрафениба у пациентов данной категории не установлена. Поскольку главным путем выведения дабрафениба является 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 дабрафенибом у пациентов данной категории.

Дети

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

Способ применения

Капсулы препарата Дабрафениб-АМЕДАРТ 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 дабрафениба 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-АМЕДАРТ.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к дабрафенибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Беременность и период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Перед началом применения препарата Дабрафениб-АМЕДАРТ в комбинации с траметинибом ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению указанного лекарственного препарата.

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 дабрафенибом в монотерапии. Поэтому рекомендуется прекращение лечения дабрафенибом в комбинации с траметинибом, если температура тела пациента $> 38^{\circ}\text{C}$, а в случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки (см. раздел 4.2.)

Злокачественные образования кожи

Плоскоклеточный рак кожи

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

Пациентам, получающим терапию дабрафенибом 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 дабрафениб 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 дабрафениб 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 препаратом. 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 тромбоэмболии.

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 (Г6ФДГ)

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

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз

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 препаратом Мекинист® (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.

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 площадь под фармакокинетической кривой «концентрация – время» (AUC) дабрафениба увеличивалась на 71 %, а максимальная концентрация дабрафениба в плазме крови (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 десметилдабрафениба 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 (≤ 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 десметилдабрафениба 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 H_2 -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 Р-гликопротеина человека (P-gp), MRP-2 и др. Исходя из данных клинического исследования, в котором использовали розувастатин, индукция OATP1B1/1B3 и белка резистентности рака молочной железы (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, P-gp 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

Женщины с детородным потенциалом (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 Дабрафениб-АМЕДАРТ во время беременности противопоказано. При применении дабрафениба у беременных женщин возможно негативное воздействие на плод. Нет достаточных данных и хорошо-контролируемых исследований по применению дабрафениба 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 Дабрафениб-АМЕДАРТ 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

Нежелательные реакции, 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 $< 1/1000$); 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. Нежелательные реакции при монотерапии дабрафенибом (n = 578)

Системно-оргannая классификация	Частота	Нежелательные реакции
<i>Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы)</i>	Очень часто	Папиллома
	Часто	Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) Себорейный кератоз Акрохордон (мягкая бородавка) Базальноклеточная карцинома
	Нечасто	Новый очаг первичной меланомы
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	Гиперчувствительность

Системно-органный классификация	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Гипофосфатемия Гипергликемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Головная боль
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Нечасто	Уевит
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень часто	Кашель
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень часто	Тошнота Рвота Диарея
	Часто	Запор
	Нечасто	Панкреатит
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Гиперкератоз Алопеция Кожная сыпь Ладонно-подошвенная эритродизестезия
	Часто	Сухость кожи Кожный зуд Актинический кератоз Поражение кожи Эритема Реакции фотосенсибилизации
	Нечасто	Панникулит
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Очень часто	Артралгия Миалгия Боль в конечностях
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Нечасто	Почечная недостаточность, острая почечная недостаточность Нефрит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Лихорадка Повышенная утомляемость Озноб Астения
	Часто	Гриппоподобное заболевание

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

Системно-органный классификация	Частота	Нежелательные реакции
<i>Инфекции и инвазии</i>	Очень часто	Назофарингит
	Часто	Инфекции мочевыводящих путей Целлюлит Фолликулит Паронихия Пустулезная сыпь
<i>Доброкачественные, злокачественные и неутонченные новообразования (включая кисты и полипы);</i>	Часто	ПКРК, включая ПКР, ПКРК, ПКР <i>in situ</i> (болезнь Боуэна) и кератоакантома Папиллома, в том числе папиллома кожи Себорейный кератоз
	Нечасто	Новый очаг первичной меланомы, в том числе злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностная распространяющаяся меланома III стадии
<i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i>	Часто	Нейтропения Анемия Тромбоцитопения Лейкопения
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	Гиперчувствительность, включая лекарственную гиперчувствительность
<i>Нарушения метаболизма и питания</i>	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Обезвоживание Гипонатриемия Гипофосфатемия Гипергликемия
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Очень часто	Головная боль Головокружение
<i>Нарушения со стороны органа зрения</i>	Часто	Нечеткость зрения Нарушение зрения Увеит
	Нечасто	Хориоретинопатия Отслойка сетчатки Периорбитальный отек
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Часто	Снижение фракции выброса
	Нечасто	Брадикардия
	Частота неизвестна	Миокардит
		Артериальная гипертензия

Системно-органный классификация	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Очень часто	Кровотечение различной локализации, включая внутричерепные кровоизлияния и кровотечения с летальным исходом
	Часто	Артериальная гипотензия Лимфатический отек
<i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i>	Очень часто	Кашель
	Часто	Одышка
	Нечасто	Пневмонит
<i>Желудочно-кишечные нарушения</i>	Очень часто	Боль в животе, в том числе в верхней части живота и нижней части живота Запор Диарея Тошнота Рвота
	Часто	Сухость во рту Стоматит
	Нечасто	Панкреатит Колит
	Редко	Перфорация органов желудочно-кишечного тракта
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i>	Очень часто	Сухость кожи Кожный зуд Кожная сыпь Эритема, включая генерализованную эритему
	Часто	Акнеформный дерматит Актинический кератоз Ночная потливость Гиперкератоз Алопеция Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии Поражение кожи Гипергидроз Панникулит Поверхностные трещины на коже Реакции фотосенсибилизации
<i>Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани</i>	Очень часто	Артралгия Миалгия Боль в конечностях

Системно-органный классификация	Частота	Нежелательные реакции
		Мышечный спазм, включая мышечную скованность
<i>Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей</i>	Нечасто	Почечная недостаточность Нефрит
<i>Общие нарушения и реакции в месте введения</i>	Очень часто	Повышенная утомляемость Озноб Астения Периферический отек Лихорадка Гриппоподобное заболевание
	Часто	Воспаление слизистых оболочек Отек лица
<i>Лабораторные и инструментальные данные</i>	Очень часто	Повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) Повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ)
	Часто	Повышение активности щелочной фосфатазы в крови (ЩФ) Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ) Повышение активности креатинфосфокиназы в крови

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 дабрафениба 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 показателя 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.

Таблица 5. Нежелательные реакции при комбинированной терапии дабрафенибом с траметинибом в ходе пост-маркетингового применения

Системно-органный классификация	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны иммунной системы</i>	Нечасто	Саркоидоз
	Частота неизвестна	Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

Системно-органный классификация	Частота	Нежелательные реакции
<i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i>	Частота неизвестна	Синдром лизиса опухоли
<i>Нарушения со стороны нервной системы</i>	Часто	Периферическая нейропатия
<i>Нарушения со стороны сердца</i>	Часто	Атриовентрикулярная блокада (в т.ч. атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада первой степени, атриовентрикулярная блокада второй степени и полная атриовентрикулярная блокада)
	Нечасто	Блокада ножки пучка Гиса (в т.ч. блокада ножки пучка Гиса справа и блокада ножки пучка Гиса слева)
<i>Нарушения со стороны сосудов</i>	Часто	Венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз)
<i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i>	Частота неизвестна	Острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита)

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 показаний к медицинскому применению дабрафениба в качестве монотерапии дабрафенибом. НР, представлены 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-АМЕДАРТ в комбинации с траметинибом ознакомьте пациента с полной инструкцией по применению данного лекарственного препарата.

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 функции левого желудочка (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 преренального происхождения у пациентов с нормальной функцией почек в исходном состоянии.

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

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

Пациенты пожилого возраста (старше 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»:

<http://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 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.

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.

Фармакодинамические эффекты

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 QTcВ 3 степени (> 500 мс), у 2 из них отмечено удлинение QTcВ 3 степени (> 500 мс), что также являлось удлинением на > 60 мс от исходного значения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

$C_{\max}$ после приема внутрь достигается в среднем через 2 часа. Средняя абсолютная биодоступность дабрафениба при приеме внутрь составляет 95 %. Экспозиция дабрафениба ($C_{\max}$ и 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- τ) 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 P-gp и BCRP. 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 изоферментам 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) $60 - 89 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$) и 30 пациентов с нарушением функции почек средней степени (СКФ $30 - 59 \text{ мл/мин} \times 1,73 \text{ м}^2$). 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 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

Целлюлоза микрокристаллическая

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

Капсула из гидроксипропилметилцеллюлозы

Титана диоксид (E171)

Гипромеллоза (гидроксипропилметилцеллюлоза) (E464)

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

По 28 или 120 капсул в банку из полиэтилена высокой плотности с завинчивающимися крышками из полипропилена с осушителем или без него, с защитой от детей или без нее, с контролем первого вскрытия или без него.

По 1 банке вместе с листком-вкладышем помещают в пачку из картона

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

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

ООО «АМЕДАРТ»

109316, г. Москва, Волгоградский проспект, д. 42, к. 24, этаж 2, ком. 11.1

Тел.: +7(495)-741-46-65

Факс: +7(495)-741-46-65

Адрес электронной почты: info@amedart.ru

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

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