

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
ТАФІНЛАР®
(TAFINLAR®)

Склад:

діюча речовина: дабрафеніб;

1 капсула містить 50 мг або 75 мг дабрафенібу (у формі дабрафенібу мезилату);

допоміжні речовини: целюлоза мікрокристалічна, стеарат магнію, кремнію діоксид колоїдний безводний;

оболонка твердої капсули: оксид заліза червоний (E 172), титану діоксид (E 171), гіпромелоза (E 464), чорнила S-1-17822 або S-1-17823 (шелак, заліза оксид чорний (E 172), пропіленгліколь (E 1520), амонію гідроксид (E 527), спирт бутиловий, спирт ізопропіловий).

Лікарська форма. Капсули тверді.

Основні фізико-хімічні властивості: капсула 50 мг – непрозора капсула, що складається з темно-червоного корпусу та темно-червоної кришечки; на кришечці капсули нанесено код GS TEW, на корпусі капсули нанесено дозування 50 mg; капсула 75 мг – непрозора капсула, що складається з темно-рожевого корпусу та темно-рожевої кришечки; на кришечці капсули нанесено код GS LHF, на корпусі капсули нанесено дозування 75 mg.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази.

Код АТХ L01X E23.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка. Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кінази родини RAF зі значеннями IC₅₀ (інгібуюча концентрація) 0,65, 0,5 і 1,84 нМ для ферментів BRAF V600E, BRAF V600K і BRAF V600D відповідно. Онкогенні мутації в гені BRAF призводять до конститутивної активації метаболічного шляху RAS/RAF/MEK/ERK і стимуляції росту пухлинних клітин. Мутації в гені BRAF були виявлені з високою частотою у певних видах пухлин, включаючи приблизно 50% меланом. Найчастішою мутацією гена BRAF є мутація V600E, наступною за частотою – мутація V600K, які разом складають приблизно 90% всіх BRAF-мутацій при меланомі. Ряд інших мутацій, включаючи V600D, V600G і V600R, спостерігаються рідко.

Дабрафеніб також пригнічує ферменти BRAF і CRAF дикого типу зі значеннями IC₅₀ 3,2 та 5,0 нМ відповідно. Дабрафеніб пригнічує ріст клітин меланоми з мутацією в гені BRAF V600 *in vitro* та *in vivo*.

Дабрафеніб продемонстрував супресію сигнального шляху фармакодинамічного біомаркера (фосфорильованої ERK), а також, пригнічення росту BRAF V600-матованих клітинних ліній меланоми *in vitro* в експериментальних моделях на тваринах.

У суб'єктів з меланою, що експресує V600-мутантний BRAF, застосування дабрафенібу призводило до пригнічення фосфорильованої ERK в пухлині порівняно з вихідним рівнем.

Визначення мутації BRAF. Перед початком прийому дабрафенібу необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 в клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. У ході клінічних досліджень II і III фази скринінг щодо відповідності вимогам включення в дослідження вимагав проведення основного випробування на наявність мутації BRAF V600 з використанням аналізу мутації BRAF, що здійснювався на наявних останніх зразках пухлини. Первинна або метастатична пухлина досліджувалась лише для дослідницького використання (IUO). IUO є методом

алеле-специфічної полімеразної ланцюгової реакції (ПЛР), що проводиться на ДНК, екстрагованої з фіксованих у формаліні і залитих парафіном (FFPE) зразків пухлинної тканини. Аналіз був спеціально розроблений для диференціації між мутаціями V600E і V600K. Тільки суб'єкти з пухлинами, позитивними до мутацій V600E або V600K BRAF, відповідали критеріям включення в дослідження.

В подальшому всі зразки пухлин повторно досліджували за допомогою валідованого аналізу TTxID BRAF виробництва bioMerieux (bMx), що має маркування CE. Аналіз TTxID BRAF bMx є алеле-специфічною ПЛР, що проводиться на ДНК, екстрагованої з FFPE зразків пухлинної тканини. Аналіз був розроблений для вияву мутацій V600E і V600K з високою чутливістю (до 5% мутацій в алелях V600E і V600K дикого типу з використанням ДНК з FFPE-тканини). Доклінічні і клінічні дослідження з ретроспективними двонаправленими аналізами секвенування Сенгера показали, що тест також виявляє менш поширену V600D BRAF мутацію і V600E/K601E-мутацію з меншою чутливістю. Зі зразків з доклінічних і клінічних досліджень (n = 876), які були позитивні до мутації при визначенні методом TTxID BRAF і пізніше секвеновані з використанням еталонного методу, специфічність аналізу становила 94%.

Фармакокінетика. Фармакокінетику дабрафенібу вивчали у пацієнтів з BRAF-мутованою меланою після однократного прийому та після прийому двічі на день по 150 мг з інтервалом приблизно 12 годин.

Абсорбція. Дабрафеніб абсорбується при пероральному застосуванні, максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) досягається через 2 години після прийому дози. Середня абсолютна біодоступність перорального дабрафенібу становить 95 % (90 % ДІ: 81, 110 %). Максимальна концентрація і експозиція дабрафенібу (C_{max} і AUC) збільшується пропорційно дозі між 12 і 300 мг після одноразового введення. Після дозування двічі на день збільшення цих параметрів не абсолютно пропорційне. Зниження експозиції спостерігалось після повторних дозувань, ймовірно, через індукцію власного метаболізму. Середнє співвідношення кумуляції AUC день 18/день 1 становило 0,73. Після прийому 150 мг двічі на день геометричне середнє C_{max} , AUC_(0-τ) і концентрація препарату до прийому чергової дози ($C_{τ}$) становили 1478 нг/мл, 4341 нг*год/мл і 26 нг/мл відповідно.

Прийом дабрафенібу з їжею знижував біодоступність (C_{max} і AUC знижувалися на 51 % та 31 % відповідно) і затримував абсорбцію капсул дабрафенібу порівняно з прийомом натще.

Розподіл. Дабрафеніб зв'язується з білками плазми крові на 99,7%. Об'єм розподілу у рівноважному стані після внутрішньовенного введення мікродози становить 46 л.

Метаболізм. Метаболізм дабрафенібу головним чином опосередкований CYP2C8 і CYP3A4 з утворенням гідроксидабрафенібу, який далі окислюється за допомогою CYP3A4 з утворенням карбоксидабрафенібу. Карбоксидабрафеніб може бути декарбоксільований за допомогою неферментативного процесу з утворенням десметил-дабрафенібу. Карбоксидабрафеніб виділяється з жовчю і сечею. Десметилдабрафеніб також може утворюватися в кишечнику і повторно всмоктуватися. Десметилдабрафеніб метаболізується за допомогою CYP3A4 до окисних метаболітів. Кінцевий період напіввиведення гідроксидабрафенібу відповідає періоду вихідної сполуки і становить 10 годин, тоді як у карбокси- і десметилметаболітів спостерігається більш тривалий період напіввиведення (21-22 години). Середнє співвідношення AUC метаболіту до вихідної сполуки після введення повторних доз становило 0,9, 11 і 0,7 для гідрокси-, карбокси- і десметилдабрафенібу відповідно. Виходячи з експозиції, відносної активності і фармакокінетичних особливостей, як гідрокси-, так і десметилдабрафеніб, ймовірно, роблять внесок у клінічну активність дабрафенібу; тоді як активність карбоксидабрафенібу навряд чи є значущою.

Виведення. Кінцевий період напіввиведення після внутрішньовенної мікродози становить 2,6 години. Кінцевий період напіввиведення дабрафенібу становить 8 годин у зв'язку з пролонгованою кінцевою фазою після перорального застосування. Внутрішньовенний плазматичний кліренс становить

12 л/год. Виведення з фекаліями є основним шляхом елімінації після перорального застосування, що становить 71% радіоактивної дози, тоді як виведення з сечею становить 23% .

Особливі групи пацієнтів.

Порушення функції печінки. Фармакокінетика дабрафенібу досліджена у 65 пацієнтів зі слабким порушенням функції печінки (класифікація Національного інституту раку США[NCI]), включених у клінічні дослідження із використанням популяційного аналізу. Загальний кліренс дабрафенібу суттєво не відрізнявся у цих суб'єктів і суб'єктів з нормальною функцією печінки (4% різниця). Крім того, слабе порушення функції печінки значуще не впливає на концентрації метаболітів дабрафенібу у плазмі. Дабрафеніб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з помірною або тяжкою печінковою недостатністю (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Порушення функції нирок. Фармакокінетика дабрафенібу описувалася у 223 пацієнтів зі слабким порушенням функції нирок (ШКФ 60-89 мл/хв/1,73м²) і 30 пацієнтів з помірним порушенням функції нирок (ШКФ 30-59 мл/хв/1,73м²), включених у клінічні дослідження із застосуванням популяційного аналізу. Вплив слабкого або помірного порушення функції нирок на загальний кліренс дабрафенібу був незначним (<6% для обох категорій) і не мав клінічної значущості. Крім того, слабе і помірне порушення функції нирок суттєво не впливало на плазмові концентрації гідрокси-, карбокси- і десметилдабрафенібу. Відсутні дані у суб'єктів з тяжким порушенням функції нирок (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Вік. Аналіз популяції свідчить, що вік суттєво не впливає на фармакокінетику дабрафенібу. Вік понад 75 років був значущим прогностичним фактором плазмових концентрацій карбокси- і десметилдабрафенібу з більшою на 40% експозицією у суб'єктів ≥ 75 років порівняно із суб'єктами < 75 років.

Маса тіла і стать. Аналіз популяції виявив, що стать і маса тіла впливають на загальний кліренс дабрафенібу; маса тіла також впливала на загальний об'єм розподілу і розподільчий кліренс. Ці фармакокінетичні відмінності не вважалися клінічно значущими.

Раса. Недостатньо даних для оцінки відмінностей фармакокінетики дабрафенібу залежно від раси пацієнта.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дабрафеніб призначається як монотерапія для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою, в клітинах якої виявлено мутацію BRAF V600.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до дабрафенібу або до будь-яких складових лікарського засобу.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Вплив інших лікарських засобів на дабрафеніб. Дабрафеніб є субстратом для ферментів CYP2C8 і CYP3A4, тоді як активні метаболіти – гідроксидабрафеніб і десметилдабрафеніб – є субстратами CYP3A4. Таким чином, лікарські засоби, які є сильними інгібіторами або індукторами CYP2C8 або CYP3A4, можуть відповідно збільшувати або зменшувати концентрацію дабрафенібу. Коли це можливо, слід розглянути можливість застосування альтернативних засобів одночасно з дабрафенібом. Треба бути обережними при одночасному застосуванні сильнодіючих інгібіторів (таких як кетоконазол, нефазодон, кларитроміцин, ритонавір, саквінавір, телітроміцин, ітраконазол, вориконазол, позаконазол, атазанавір) з дабрафенібом. Слід уникати одночасного застосування дабрафенібу з сильнодіючими індукторами (такими як рифампіцин, фенітоїн, карбамазепін, фенобарбітал або звіробій (*Hypericum perforatum*)) CYP2C8 або CYP3A4.

Фармакокінетичні дані показують підвищення C_{max} (26%) і AUC (57%) на повторних дозах дабрафенібу при застосуванні з кетоконазолом (інгібітором CYP3A4), а також підвищення AUC гідрокси- і десметилдабрафенібу (підвищення на 48% і 61% відповідно). Зниження AUC на 33% спостерігалось для карбоксидабрафенібу.

Розчинність дабрафенібу залежить від рН: розчинність знижується при більш високому рівні рН. Лікарські засоби, такі як інгібітори протонного насоса, які інгібують секрецію соляної кислоти, збільшуючи рівень рН у шлунку, можуть зменшувати розчинність дабрафенібу і знижувати його біодоступність. Жодних клінічних досліджень не проводилося, щоб оцінити вплив рівня рН на фармакокінетику дабрафенібу. У зв'язку з теоретичним ризиком того, що лікарські засоби, які підвищують рівень рН, можуть зменшувати пероральну біодоступність і дію дабрафенібу, у разі можливості слід уникати застосування лікарських засобів, які підвищують рівень рН у шлунку, під час лікування дабрафенібом.

Вплив дабрафенібу на інші лікарські засоби. Дабрафеніб є індуктором ферментів і збільшує синтез ферментів, які метаболізують лікарські засоби, включаючи CYP3A4, CYP2Cs і CYP2B6, і може збільшувати синтез транспортерів. Це призводить до зниження рівня лікарських засобів, що метаболізуються цими ферментами, в плазмі і може впливати на деякі лікарські засоби, що пов'язані з транспортерами. Зниження концентрацій в плазмі може призвести до втрати або зниження клінічного ефекту цих лікарських засобів. Існує також ризик збільшення утворення неактивних метаболітів цих лікарських засобів. Ферменти, які можуть бути індуковані, включають CYP3A у печінці та кишечнику, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 і UGTs (ферменти, що інгібують глюкуроніди). Транспортний білок Pgp також може бути індукований, як і інші транспортери, наприклад MRP-2, BCRP і OATP1B1/1B3.

In vitro дабрафеніб викликає дозозалежну індукцію CYP2B6 і CYP3A4. Під час клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів C_{max} і AUC перорального мідазоламу (субстрату CYP3A4) знизилися на 61% і 74% відповідно при одночасному застосуванні з повторними дозами дабрафенібу. Очікується взаємодія з багатьма лікарськими засобами, що метаболізуються або активно транспортуються. Якщо лікування такими препаратами є важливим для пацієнта, а коригування дози нелегко здійснити на основі моніторингу ефективності або плазмової концентрації, призначення цих лікарських засобів слід уникати або застосовувати з обережністю. Вважається, що ризик ураження печінки після застосування парацетамолу є вищим у пацієнтів, які одночасно отримують індуктори ферментів.

Передбачається, що кількість лікарських засобів, які зазнають впливу, буде великою, хоча ступінь взаємодії буде різною. Групи лікарських засобів, які можуть зазнавати впливу, включають, але не обмежуються:

- Аналгетики (наприклад фентаніл, метадон)
- Антибіотики (наприклад кларитроміцин, доксициклін)
- Протиракові лікарські засоби (наприклад кабазитаксел)
- Антикоагулянти (наприклад аценокумарол, варфарин (див. розділ «Особливості застосування»))
- Протиепілептичні лікарські засоби (наприклад карбамазепін, фенітоїн, примідон, вальпроєва кислота)
- Нейролептики (наприклад галоперидол)
- Блокатори кальцієвих каналів (наприклад дилтіазем, фелодипін, нікардипін, ніфедипін, верапаміл)

Серцеві глікозиди (наприклад дигоксин (див. розділ «Особливості застосування»))

- Кортикостероїди (наприклад дексаметазон, метилпреднізолон)

- Противірусні лікарські засоби для лікування ВІЛ-інфекції (наприклад, ампренавір, атазанавір, дарунавір, делавірдин, ефавіренц, фосампренавір, індинавір, лопінавір, нелфінавір, саквінавір, тіпранавір)
- Гормональні контрацептиви (див. розділ «Застосування у період вагітності або годування груддю»)
- Снодійні (наприклад діазепам, мідазолам, золпідем)
- Імунодепресанти (наприклад циклоспорин, такролімус, сиролімус)
- Статини, що метаболізуються СYP3A4 (наприклад аторвастатин, симвастатин)

Виникнення індукції, ймовірно, відбувається через 3 дні після повторних доз дабрафенібу. Після припинення прийому дабрафенібу припинення індукції відбувається поступово, концентрації чутливих СYP3A4, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9 і СYP2C19, UDP-глюкуроніл трансферази (UGT) і субстратів транспортерів можуть збільшуватися, тому необхідно здійснювати моніторинг пацієнтів щодо токсичності з можливою потребою у коригуванні дозування цих лікарських засобів.

In vitro дабрафеніб здатний інгібувати СYP3A4, тому протягом перших кількох днів лікування можливе транзиторне пригнічення СYP3A4.

Вплив дабрафенібу на транспортні системи інших речовин. Дабрафеніб є *in vitro* інгібітором транспортних поліпептидів органічних аніонів людини (OATP) 1B1 (OATP1B1) і OATP1B3. Клінічну значимість цих даних не можна виключати. Тому рекомендується обережність при одночасному застосуванні дабрафенібу і субстратів OATP1B1 або OATP1B3, таких як статини.

Хоча дабрафеніб і його метаболіти, гідроксидабрафеніб, карбоксидабрафеніб і десметилдабрафеніб, були інгібіторами транспортерів органічних аніонів людини (OAT)1 і OAT3 *in vitro*, ризик лікарської взаємодії є мінімальним виходячи з клінічного впливу. Було також показано, що дабрафеніб і десметилдабрафеніб є помірними інгібіторами білка резистентності раку молочної залози (BCRP), однак, ґрунтуючись на клінічному впливі, ризик лікарської взаємодії є мінімальним.

Вплив їжі на дабрафеніб. Пацієнтам слід приймати дабрафеніб принаймні за одну годину до або через дві години після прийому їжі через вплив їжі на всмоктування дабрафенібу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Особливості застосування.

Ефективність і безпеку дабрафенібу не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно, дабрафеніб не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакодинаміка»).

Гіпертермія. Випадки гарячки були зареєстровані у ході клінічних досліджень: у 1% пацієнтів виникали серйозні явища гіпертермії неінфекційного походження, що визначались як гарячка із тяжким ознобом, зневодненням, гіпотензією та/або гострою преренальною нирковою недостатністю у пацієнтів з нормальною вихідною функцією нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Початок серйозної неінфекційної гарячки спостерігався, як правило, протягом першого місяця терапії. Пацієнти з явищами серйозної неінфекційної гарячки добре реагували на переривання терапії та/або зниження дози і підтримуючу терапію.

Терапію препаратом слід перервати, якщо у пацієнта температура $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Пацієнта слід обстежити щодо наявності ознак і симптомів інфекції. Терапію дабрафенібом можна відновити після зникнення симптомів гарячки з відповідною профілактикою, використовуючи нестероїдні протизапальні лікарські засоби, парацетамол. Якщо гарячка пов'язана з іншими тяжкими ознаками або симптомами, терапію дабрафенібом слід відновити у зниженій дозі після зникнення симптомів гарячки відповідно до клінічної доцільності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Плоскоклітинна карцинома шкіри (ПККШ). У пацієнтів, які отримували дабрафеніб, зареєстровано випадки розвитку плоскоклітинної карциноми шкіри (у тому числі випадки, класифіковані як

кератоакантома і змішана кератоакантома). Рекомендується проведення обстеження шкіри перед початком терапії дабрафенібом та щомісячно під час лікування і до шести місяців після лікування. Моніторинг повинен продовжуватися протягом 6 місяців після припинення терапії дабрафенібом або до початку іншої протипухлинної терапії.

При виникненні ПККШ її лікування здійснюється хірургічним шляхом, а лікування дабрафенібом слід продовжувати без корекції дози. Пацієнтів слід проінформувати про те, що при виникненні будь-яких змін на шкірі необхідно негайно повідомити про це лікаря.

Нова первинна меланома. У ході клінічних досліджень повідомлялося про нові первинні меланоми. Ці випадки були виявлені протягом перших 5 місяців терапії, лікували хірургічним видаленням і не потребували корекції дози. Моніторинг патологічних змін шкіри проводять, як це описано вище для плоскоклітинної карциноми шкіри.

Нешкірне вторинне/рецидивне злоякісне утворення. Під час досліджень *in vitro* було виявлено парадоксальну активацію мітогенактивованої протеїнкінази (MAP кінази), що спостерігається у клітинах з BRAF дикого типу з мутаціями RAS під впливом інгібіторів BRAF. Це може призводити до підвищеного ризику нешкірних злоякісних новоутворень при прийомі дабрафенібуму за наявності мутацій RAS. Випадки появи злоякісних новоутворень, пов'язаних з RAS, було зареєстровано як при застосуванні іншого інгібітору BRAF (хронічний мієломоноцитарний лейкоз і нешкірна плоскоклітинна карцинома голови і шиї), так і при застосуванні дабрафенібуму в комбінації з MEK-інгібіторами, траметинібом (колоректальний рак, рак підшлункової залози).

Перед початком прийому препарату необхідно провести обстеження голови і шиї пацієнтів з як мінімум візуальним оглядом слизової оболонки порожнини рота і пальпацією лімфатичних вузлів, а також здійснити комп'ютерну томографію (КТ) органів грудної клітки/черевної порожнини. Під час лікування обстеження пацієнтів слід здійснювати відповідно до медичних показань, що може включати огляд голови і шиї кожні 3 місяці і КТ органів грудної клітки/черевної порожнини кожні 6 місяців. Огляд анальної зони і органів тазу (у жінок) рекомендується до і в кінці лікування або у разі клінічних показань до проведення обстеження. Клінічний аналіз крові слід проводити за клінічними показаннями.

Після припинення прийому дабрафенібуму обстеження з метою виявлення нешкірних вторинних/рецидивних злоякісних утворень необхідно продовжувати протягом 6 місяців або до початку іншої протипухлинної терапії. Виявлені патологічні зміни слід лікувати відповідно до схвалених клінічних практик.

Ниркова недостатність. Ниркова недостатність була виявлена у < 1 % пацієнтів, які отримували дабрафеніб, і, як правило, була пов'язана з гіпертермією та зневодненням і добре відповідала на припинення лікування і загальну підтримуючу терапію. Були зареєстровані випадки гранулематозного нефриту (див. розділ «Побічні реакції»). Протягом терапії необхідно перевіряти рівень креатиніну у сироватці крові. При підвищенні рівнів креатиніну терапію дабрафенібом можна перервати за клінічними показаннями. Застосування дабрафенібуму пацієнтами з нирковою недостатністю (креатинін > 1,5 від верхньої межі норми) не вивчалось, відповідно, у таких випадках препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Фармакокінетика»).

Увеїт. Повідомлялося про офтальмологічні реакції, у тому числі увеїт та ірит. Слід здійснювати спостереження за станом пацієнтів щодо появи симптомів офтальмологічних реакцій (таких як зміна зору, світлобоязнь і біль в очах) під час терапії.

Панкреатит. Панкреатит був виявлений у < 1 % пацієнтів, які отримували дабрафеніб. Один з випадків спостерігався у перший день застосування і повторився при повторному введенні лікарського засобу у зниженій дозі. Слід негайно провести обстеження у разі невмотивованого болю у животі, включаючи визначення рівнів амілази і ліпази в сироватці. Необхідно здійснювати ретельне спостереження за пацієнтами при повторному початку терапії дабрафенібом після епізоду панкреатиту.

Подовження інтервалу QT. Найтяжчі випадки подовження інтервалу QT > 60 мілісекунд (мсек) спостерігалися у 3% пацієнтів, які отримували дабрафеніб (був зафіксований один випадок QT > 500 мсек серед групи пацієнтів при оцінці безпеки). Лікування дабрафенібом не рекомендується пацієнтам з некоригованими порушеннями електролітного балансу (у тому числі магнію) і синдромом подовження інтервалу QT, а також пацієнтам, які приймають лікарські засоби, що сприяють подовженню інтервалу QT.

Перед початком прийому дабрафенібу, через місяць лікування і після кожної зміни його дози необхідно виконувати електрокардіограму (ЕКГ) і дослідження електролітного балансу (у тому числі магнію). Подальше спостереження необхідно здійснювати зокрема за пацієнтами з тяжким порушенням функції печінки щомісячно протягом перших 3 місяців, а далі - через кожні 3 місяці або частіше при наявності клінічних показань. Якщо коригований інтервал QT становить > 500 мсек, починати прийом дабрафенібу не рекомендується. Якщо під час лікування коригований інтервал QT становить більше 500 мсек, слід тимчасово перервати лікування дабрафенібом, усунути електролітні порушення (у тому числі балансу магнію) і досягнути контролю серцевих факторів ризику подовження інтервалу QT (таких як застійна серцева недостатність, брадиаритмії). Не слід повторно ініціювати лікування доти, доки інтервал QT не буде менше 500 мсек, і повторне лікування слід починати зі зменшеної дози, як описано в таблиці 2. Якщо значення коригованого інтервалу QT становить більше 500 мсек і відрізняється від початкового значення, зареєстрованого перед початком прийому препарату більше ніж на 60 мсек, прийом дабрафенібу слід припинити назавжди.

Вплив інших речовин на дабрафеніб. Дабрафеніб є субстратом CYP2C8 і CYP3A4. Слід уникати застосування сильних індукторів цих ферментів, якщо це можливо, оскільки ці лікарські засоби можуть зменшувати ефективність дабрафенібу (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Лікарські засоби, які підвищують рівень рН у шлунку, можуть зменшувати біодоступність дабрафенібу, тому, якщо це можливо, їх застосування слід уникати (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вплив дабрафенібу на інші лікарські засоби. Дабрафеніб є індуктором ферментів метаболізму, які можуть призвести до втрати ефективності багатьох часто використовуваних лікарських засобів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»). Відповідно, аналіз застосування лікарських засобів (DUR) дуже важливий при ініціюванні лікування дабрафенібом. Слід уникати одночасного застосування дабрафенібу з лікарськими засобами, які є чутливими субстратами деяких ферментів або транспортерів (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), якщо моніторинг ефективності та корекції дози не є можливим.

Одночасне застосування дабрафенібу з варфарином може призвести до зниження ефекту варфарину. Слід дотримуватися обережності і передбачити додатковий моніторинг міжнародного нормалізованого співвідношення (МНС), якщо дабрафеніб застосовується одночасно з варфарином і при припиненні терапії дабрафенібом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Одночасне застосування дабрафенібу з дигоксином може призвести до зниження ефективності дигоксину. Слід дотримуватися обережності і передбачити додатковий моніторинг дигоксину (субстрат транспортеру) у разі одночасного застосування дабрафенібу і при припиненні терапії дабрафенібом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Застосування у період вагітності та годування груддю.

Жінки репродуктивного віку/контрацепція у жінок. Жінки репродуктивного віку повинні використовувати надійні методи контрацепції протягом усього курсу лікування та протягом 4 тижнів після лікування. Дабрафеніб може знижувати ефективність гормональних контрацептивів, тому

необхідно застосовувати альтернативний метод контрацепції (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність. Немає даних щодо застосування дабрафенібу вагітними жінками. У дослідженнях на тваринах було виявлено репродуктивну токсичність і ембріофетотоксичність, включаючи тератогенні ефекти. Дабрафеніб слід призначати вагітним жінкам, тільки якщо можлива користь для матері перевищує ризик для плода. Якщо пацієнтка вагітна під час терапії дабрафенібом, її слід попередити про потенційну небезпеку для плода.

Годування груддю. Невідомо, чи проникає дабрафеніб у грудне молоко. Оскільки багато лікарських засобів проникають у грудне молоко, не можна виключити ризик несприятливого впливу на немовля у разі грудного вигодовування. Рішення про припинення годування груддю або припинення прийому дабрафенібу повинно ґрунтуватись на результатах оцінки користі від годування груддю для дитини і користі від прийому препарату для матері.

Фертильність. Відсутні дані щодо людей. Дабрафеніб може негативно впливати на фертильність чоловіків і жінок, оскільки побічні реакції з боку репродуктивних органів самців і самок спостерігалися у тварин. Чоловіків слід проінформувати про потенційний ризик порушення сперматогенезу, що може бути необоротним.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Дабрафеніб має незначну здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Клінічний стан пацієнта і профіль небажаних реакцій дабрафенібу слід мати на увазі при розгляді здатності пацієнта виконувати завдання, які вимагають розумової активності, моторних або когнітивних навичок. Пацієнтів потрібно поінформувати про можливість впливу слабкості і проблем із зором на ці види діяльності.

Спосіб застосування та дози.

Лікування дабрафенібом слід розпочинати та проводити під контролем кваліфікованого лікаря, який має досвід застосування протипухлинних лікарських засобів.

Перед початком прийому дабрафенібу необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження.

Ефективність і безпеку дабрафенібу не було встановлено для пацієнтів з диким типом BRAF злоякісної меланоми, відповідно, дабрафеніб не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злоякісної меланоми (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Дози. Рекомендована доза дабрафенібу становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг). Дабрафеніб слід приймати за годину до або щонайменше через дві години після їди з інтервалом приблизно 12 годин між дозами. Дабрафеніб слід приймати в один і той же час щодня для дотримання режиму лікування.

Тривалість лікування. Терапію рекомендується продовжувати, поки наявна користь від лікування для пацієнта або до появи неприпустимих ознак токсичності (див. таблицю 2).

Пропущені дози. Якщо прийом чергової дози пропущено, її можна прийняти, якщо інтервал між пропущеною і наступною дозою становить більше 6 годин.

Корекція дози. Наявні два види капсул дабрафенібу – по 50 мг і 75 мг – для ефективного задоволення потреб у корекції дози.

Контроль побічних реакцій може потребувати тимчасового припинення лікування, зниження дози препарату або остаточного припинення лікування (див. таблиці 1 і 2).

У разі виникнення плоскоклітинної карциноми шкіри (ПККШ) або нової первинної меланоми змінювати дозу препарату або переривати його прийом не рекомендується (див. розділ «Особливості застосування»).

Терапію препаратом слід перервати, якщо у пацієнта температура $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$. Пацієнта слід обстежити щодо наявності симптомів інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

Рекомендовані рівні зниження дози та рекомендації щодо корекції дози надано в таблиці 1 і таблиці 2 відповідно. Не рекомендується змінювати режим дозування до дози, нижчої за 50 мг двічі на день.

Таблиця 1. Рекомендовані рівні зниження дози дабрафенібу

Рівень дози	Отримана доза/режим дозування
Повна доза	150 мг двічі на день
Перше зниження	100 мг двічі на день
Друге зниження	75 мг двічі на день
Третє зниження	50 мг двічі на день

Таблиця 2. Схема корекції дози дабрафенібу залежно від ступеня тяжкості побічних реакцій

Ступінь (СТС-АЕ)*	Рекомендована корекція дози дабрафенібу
Ступінь 1 або ступінь 2 (переносимі)	Продовжувати лікування і здійснювати моніторинг за клінічних показань.
Ступінь 2 (непереносимі) або ступінь 3	Перервати терапію до зменшення ступеня тяжкості побічних реакцій до 0-1 і зменшити на один рівень дозу при відновленні терапії.
Ступінь 4	Припинити прийом препарату назавжди або перервати лікування до зменшення ступеня тяжкості побічних реакцій до 0-1 і зменшити на один рівень дозу при відновленні терапії

*Інтенсивність клінічних побічних реакцій оцінювалася за Загальною термінологією критеріїв побічних реакцій редакції 4.0 (СТС-АЕ).

У разі ефективного лікування побічних реакцій можна розглянути можливість повторного підвищення дози тими же кроками дозування, що й при зниженні дози. Доза не повинна перевищувати 150 мг двічі на добу.

Пацієнти неєвропеїдної раси. Безпеку та ефективність дабрафенібу для пацієнтів неєвропеїдної раси не встановлено. Дані відсутні.

Пацієнти літнього віку. Пацієнтам віком > 65 років спеціальна корекція вихідної дози не потрібна.

Порушення функції нирок. Пацієнтам зі слабким або помірним ураженням функції нирок корекція дози не потрібна. Відсутні клінічні дані щодо пацієнтів з тяжким ураженням функції нирок, тому потенційну потребу у корекції дози визначити не можна (див. розділ «Фармакокінетика»). Дабрафеніб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з тяжким ураженням функції нирок.

Порушення функції печінки. Пацієнтам зі слабким або помірним ураженням функції печінки корекція дози не потрібна. Відсутні клінічні дані щодо пацієнтів з тяжким ураженням функції печінки, тому потенційну потребу у корекції дози визначити не можна (див. розділ «Фармакокінетика»). Метаболізм у печінці і секреція з жовчю є первинними шляхами виведення дабрафенібу і його метаболітів, у пацієнтів з помірною або тяжкою печінковою недостатністю може спостерігатися підвищена експозиція. Дабрафеніб слід з обережністю застосовувати пацієнтам з помірною або тяжкою печінковою недостатністю.

Спосіб застосування. Капсули слід ковтати цілими, запиваючи склянкою води. Їх не слід розжовувати або розламувати, або змішувати з їжею чи напоями через хімічну нестабільність дабрафенібу.

Діти.

Безпеку і ефективність дабрафенібу не було встановлено для дітей віком < 18 років. Клінічні дані відсутні.

Передозування.

Відсутнє специфічне лікування у разі передозування дабрафенібом. У разі передозування пацієнт повинен отримувати підтримуючу терапію з відповідним моніторингом за необхідності.

Побічні реакції.

Профіль безпеки ґрунтується на даних п'яти клінічних досліджень монотерапії за участю 578 пацієнтів з меланою. Найбільш частими побічними реакціями ($\geq 15\%$), про які повідомлялося при застосуванні дабрафенібу, були гіперкератоз, головний біль, гарячка, біль у суглобах, слабкість, нудота, папіломи, алопеція, висип і блювання.

Зареєстровані побічні реакції представлені нижче за системно-органими класами MedDRA та частотою.

Класифікація частоти:

дуже часто	$\geq 1/10$
часто	$\geq 1/100$ до $< 1/10$
нечасто	$\geq 1/1000$ до $< 1/100$
рідко	$\geq 1/10000$ до $< 1/1000$
невідомо	(не можна визначити на основі наявних даних)

Таблиця 3. Побічні реакції, зареєстровані у дослідженнях меланоми

Системно-органный клас	Частота	Побічні реакції
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	Дуже часто	папіломи
	Часто	плоскоклітинна карцинома шкіри, себорейний кератоз, акрохордон (м'які бородавки), базально-клітинна карцинома
	Нечасто	нова первинна меланома
Порушення з боку імунної системи	Нечасто	гіперчутливість, панікуліт
Порушення з боку обміну речовин і харчування	Дуже часто	зниження апетиту
	Часто	гіпофосфатемія, гіперглікемія
Порушення з боку нервової системи	Дуже часто	головний біль
Порушення з боку органу зору	Нечасто	uveїт
Порушення з боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Дуже часто	кашель
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	нудота, блювання, діарея
	Часто	запор
	Нечасто	панкреатит

Порушення з боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто	гіперкератоз, алопеція, висип, синдром долонно-підшовної еритродизестезії
	Часто	сухість шкіри, свербіж, актинічний кератоз, виразки шкіри, еритема
Порушення з боку опорно-рухового апарату і сполучних тканин	Дуже часто	артралгія, міальгія, біль у кінцівках
Порушення з боку нирок і сечовивідних шляхів	Нечасто	ниркова недостатність, гостра ниркова недостатність, нефрит
Системні порушення та реакції у місці введення	Дуже часто	гіпертермія, слабкість, озноб, астенія
	Часто	грипоподібний синдром
Дослідження	Часто	зниження фракції викиду лівого шлуночка
	Нечасто	Пролонгація QT

Опис окремих побічних реакцій

Гіпертермія Випадки гарячки були зареєстровані у ході клінічних досліджень. У 1% пацієнтів виникали серйозні явища гіпертермії неінфекційного походження, що визначались як гарячка із тяжким ознобом, зневодненням, гіпотензією та/або гострою преренальною нирковою недостатністю у пацієнтів з нормальною вихідною функцією нирок (див. розділ «Побічні реакції»). Початок серйозної неінфекційної гарячки спостерігався, як правило, протягом першого місяця терапії. Пацієнти з явищами серйозної неінфекційної гарячки добре реагували на переривання терапії та/або зниження дози і підтримуючу терапію (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

Плоскоклітинна карцинома шкіри. У 9% пацієнтів, які отримували дабрафеніб, зареєстровано випадки розвитку плоскоклітинної карциноми шкіри (у тому числі випадки, класифіковані як кератоакантома і змішана кератоакантома). Приблизно 70% випадків спостерігалися протягом перших 12 тижнів лікування з медіаною часу до появи явища 8 тижнів. 96 % пацієнтів, у яких розвинулась плоскоклітинна карцинома шкіри, продовжували лікування без коригування дози.

Нова первинна меланома. Під час клінічних досліджень дабрафенібу повідомлялося про випадки нових первинних меланом. Ці випадки лікувалися хірургічним видаленням і не потребували корекції дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Нешкірне злоякісне утворення. Активація мітогенактивованої протеїнкінази (MAP кінази), що спостерігається у клітинах з BRAF дикого типу під впливом інгібіторів BRAF, може призводити до підвищеного ризику нешкірних злоякісних новоутворень, включаючи новоутворення з мутаціями RAS. Випадки появи злоякісних новоутворень, пов'язаних з RAS, було зареєстровано при застосуванні дабрафенібу. Необхідно здійснювати моніторинг пацієнтів за клінічними показаннями.

Пролонгація інтервалу QT. Був зафіксований один випадок QT > 500 мсек серед пацієнтів при оцінці безпеки, і тільки у 3% пацієнтів були зареєстровані найтяжчі випадки подовження інтервалу QT > 60 мсек.

Зниження фракції викиду лівого шлуночка. Зниження фракції викиду лівого шлуночка було зареєстровано в 1% пацієнтів, причому більшість випадків були безсимптомними і оборотними. Пацієнти з фракцією викиду лівого шлуночка, нижчою за нижчу межу норми, не були включені в клінічні дослідження дабрафенібу.

Артралгія. Випадки артралгії спостерігалися дуже часто в ході клінічних досліджень дабрафенібу (25%), хоча в основному вони були 1 та 2 ступеня тяжкості, а про 3 ступень тяжкості повідомлялося нечасто (<1%), випадків 4 ступеня тяжкості не було.

Гіпофосфатемія. Випадки гіпофосфатемії були зареєстровані у ході клінічних досліджень дабрафенібу (7%). Слід зазначити, що приблизно половина з цих випадків (4%) мали 3 ступінь тяжкості.

Панкреатит. Випадки панкреатиту були зареєстровані у пацієнтів, які отримували дабрафеніб. Слід негайно провести обстеження у разі невмотивованого болю у животі, включаючи визначення рівнів амілази і ліпази в крові. Необхідно здійснювати ретельне спостереження за пацієнтами при повторному початку терапії дабрафенібом після епізоду панкреатиту (див. розділ «Особливості застосування»).

Ниркова недостатність. Ниркова недостатність, викликана азотемією, пов'язаною з гіпертермією, або гранулематозним нефритом, зустрічалася нечасто; однак відсутні дослідження застосування дабрафенібу пацієнтам з нирковою недостатністю (креатинін > 1,5 від верхньої межі норми). У таких випадках препарат слід застосовувати з обережністю (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку. Із загального числа пацієнтів, що брали участь у клінічних дослідженнях дабрафенібу (N = 578) 22% були у віці від 65 років, 6% - у віці від 75 років. У порівнянні з більш молодшими пацієнтами (<65), більше пацієнтів ³ 65 років мали побічні реакції, які призвели до зниження дози досліджуваного лікарського засобу (22% порівняно з 12%) або переривання терапії (39% порівняно з 27%). Крім того, у літніх пацієнтів спостерігалось більше серйозних побічних реакцій порівняно з молодшими пацієнтами (41% порівняно з 22%). Жодних загальних відмінностей ефективності не було виявлено.

Термін придатності.

2 роки.

Умови зберігання. Зберігати при температурі не вище 30° С. Зберігати в темному та сухому місці в оригінальній упаковці та не видаляти поглинач вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці.

Упаковка. Білі непрозорі флакони з поліетилену високої щільності з пропіленовими кришками, що мають захист від відкриття дітьми, по 120 капсул у флаконі. Кожний флакон містить поглинач вологи з силікагелю.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

Виробник для пакування та випуску серії:

«Глаксо Веллком С. А.», Іспанія/

«Glaxo Wellcome S.A.», Spain.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

«Глаксо Веллком С. А.», Авеніда де Екстремадура 3, 09400 Аранда де Дуеро, Бургос, Іспанія/

«Glaxo Wellcome S.A.», Avenida de Extremadura 3, 09400 Aranda de Duero, Burgos, Spain.