

ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

ДАБРАФЕНІБ (DABRAFENIB)

Склад:

діюча речовина: дабрафеніб;

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

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

оболонка твердої капсули: оксид заліза червоний (E 172), титану діоксид (E 171), гіпромелоза (E 464), чорнило 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 протейнінази.

Код АТХ L01X E23.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Дабрафеніб є сильнодіючим селективним АТФ-конкурентним інгібітором кіназ 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 становлять 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-мутованих клітинних ліній меланоми *in vitro* і в експериментальних моделях на тваринах.

У суб'єктів з меланомою, що експресує V600-мутантний BRAF, застосування дабрафенібу призводило до пригнічення фосфорильованої ERK у пухлині порівняно з початковим рівнем.

Визначення мутації BRAF. Перед початком прийому дабрафенібу необхідно підтвердити наявність мутації BRAF V600 у клітинах пухлини, використовуючи валідований метод дослідження. У ході клінічних досліджень II і III фази скринінг щодо відповідності вимогам включення у 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.

У подальшому всі зразки пухлин повторно досліджували за допомогою валідованого аналізу TНхID BRAF виробництва bioMerieux (bMx), що має маркування CE. Аналіз TНхID 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 TНхID BRAF і пізніше секвеновані з використанням еталонного методу, специфічність аналізу становила 94 %.

Фармакокінетика.

Абсорбція. Дабрафеніб абсорбується при пероральному застосуванні, максимальна концентрація у плазмі крові (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 до дози 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, імовірно, через індукцію власного метаболізму. Середнє співвідношення кумуляції AUC день 18/добу 1 становило 0,73. Після прийому 150 мг двічі на добу геометричне середнє C_{max} , AUC_(0-∞) і концентрація препарату до прийому чергової дози ($C_{∞}$) 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 декарбоксілований 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 початкової сполуки і становить 10 годин, тоді як у карбокси- і десметилметаболітів спостерігається більш тривалий період напіввиведення (21-22 години). Середнє співвідношення AUC метаболіту до початкової 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, імовірно, 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 плазмовий 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, слабка 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. Вплив слабого або помірного порушення функції нирок на загальний кліренс дабрафенібу був незначним і не мав клінічної значущості. 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.

Педіатрична популяція. Дослідження з метою вивчення фармакокінетики дабрафенібу у педіатричній популяції не проводили.

Клінічні характеристики.

Показання.

Дабрафеніб призначається як монотерапія або в комбінації з траметинібом для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, у 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, гемфіброзил, 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.

Комбіноване застосування кетоконазолу (інгібітору CYP3A4) у дозі 400 мг один раз на добу з дабрафенібом у дозі 75 мг два рази на добу призводило до підвищення AUC дабрафенібу на 71 % та підвищення C_{max} дабрафенібу на 33 % порівняно із застосуванням дабрафенібу в дозі 75 мг два рази на добу у вигляді монотерапії. Комбінована терапія призводила до підвищення AUC гідрокси- і десметилдабрафенібу (на 82 % та 68 % відповідно). Для карбоксидабрафенібу було відзначено зниження AUC на 16 %.

Одночасне застосування гемфіброзилу (інгібітору CYP2C8) в дозі 600 мг два рази на добу з дабрафенібом в дозі 75 мг два рази на добу призводило до підвищення AUC дабрафенібу на 47 %, але не змінювало C_{max} дабрафенібу порівняно із застосуванням дабрафенібу в дозі 75 мг два рази на добу у вигляді монотерапії. Гемфіброзил не мав клінічно значущого ефекту на

системну експозицію метаболітів дабрафенібу ($\leq 13\%$).

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 проводили, 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 СYP3A4, СYP2Cs і СYP2B6, і може збільшувати синтез транспортерів. Це призводить до зниження рівня лікарських засобів, що метаболізуються цими ферментами, у плазмі крові і може впливати на деякі лікарські засоби, пов'язані з транспортерами. Зниження концентрацій у плазмі крові 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 СYP3A у печінці та кишечнику, СYP2B6, СYP2C8, СYP2C9, СYP2C19 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 спричиняє дозозалежну індукцію СYP2B6 і СYP3A4. Під час клінічного дослідження взаємодії лікарських засобів C_{max} і AUC перорального мідазоламу (субстрату СYP3A4) зменшилися на 61 % і 74 % відповідно при одночасному застосуванні з повторними дозами дабрафенібу.

Застосування дабрафенібу у дозі 150 мг 2 рази на добу та варфарину призводило до зменшення AUC S- та R-варфарину на 37 % та 33 % порівняно із застосуванням варфарину у вигляді монотерапії. C_{max} S- та R- варфарину підвищилося на 18 % та 19 %.

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 CYP3A4 (наприклад аторвастатин, симвастатин).

Виникнення індукції, імовірно, відбувається через 3 дні після повторних доз дабрафенібу. Після припинення прийому дабрафенібу припинення індукції відбувається поступово, концентрації чутливих CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 і CYP2C19, 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 CYP3A4, тому протягом перших кількох днів лікування можливе транзиторне пригнічення CYP3A4.

Вплив дабрафенібу на транспортні системи інших речовин. Дабрафеніб є *in vitro* інгібітором транспортних поліпептидів органічних аніонів людини (OATP) 1B1 (OATP1B1) і OATP1B3. Клінічну значущість 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.

Комбінація з траметинібом. Супутнє застосування повторних доз траметинібу 2 мг один раз на добу та дабрафенібу 150 мг два рази на добу не призвело до клінічно значущих змін C_{max} та AUC траметинібу чи дабрафенібу, оскільки підвищення становили 16 % та 23 % відповідно для C_{max} та AUC дабрафенібу. Фармакокінетичні дані вказують на невелике зменшення біодоступності траметинібу, що відповідає зниженню AUC на 12 %, коли траметиніб застосовували у комбінації з дабрафенібом, індуктором CYP3A4.

У разі застосування дабрафенібу в комбінації з траметинібом необхідно ознайомитися з рекомендаціями, наведеними в розділах «Особливості застосування» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій» інструкцій для медичного застосування лікарських засобів дабрафеніб та траметиніб, що стосуються взаємодій між лікарськими засобами.

Вплив їжі на дабрафеніб. Пацієнтам слід приймати дабрафеніб принаймні за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі через вплив їжі на всмоктування дабрафенібу (див. розділ «Фармакокінетика»).

Педіатрична популяція. Дослідження взаємодії з іншими лікарськими засобами проводили тільки у дорослих осіб.

Особливості застосування.

У разі застосування дабрафенібу в комбінації з траметинібом слід звернутися до інструкції для медичного застосування траметинібу до початку комбінованого лікування. Крім того, слід звернутися до інструкції для медичного застосування траметинібу для отримання додаткової інформації щодо попереджень та запобіжних заходів, що стосуються лікування траметинібом.

Визначення BRAF V600. 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»).

Дабрафеніб у комбінації з траметинібом у пацієнтів, у яких було зареєстроване прогресування захворювання після попередньої терапії із застосуванням інгібітору BRAF.

Дані стосовно пацієнтів, які приймають комбінацію дабрафенібу з траметинібом, у яких було зареєстроване прогресування захворювання після попередньої терапії із застосуванням інгібітору BRAF, обмежені. Ці дані демонструють, що у таких пацієнтів ефективність

комбінації буде знижуватися (див. розділ «Фармакодинаміка»). Тому слід зважити можливість застосування інших варіантів лікування до використання цієї комбінації у популяції пацієнтів, які отримали попереднє лікування із застосуванням інгібітору BRAF. Послідовність застосування препаратів після прогресування захворювання після попередньої терапії із застосуванням інгібітору BRAF, не було встановлено.

Траметиніб у комбінації з дабрафенібом у пацієнтів з метастазами у головний мозок. Безпеку та ефективність застосування комбінації дабрафенібу та траметиніб у пацієнтів з меланомою з мутацією BRAF V600, яка метастазувала у головний мозок, не оцінювали.

Нові злякисні новоутворення. Нові злякисні новоутворення, шкірні та нешкірні, можуть виникнути у разі застосування дабрафеніб у вигляді монотерапії або в комбінації з траметинібом.

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 6 місяців після лікування. Моніторинг продовжувати 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 злякисне 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 злякисних новоутворень при прийомі дабрафеніб за наявності мутацій RAS. Випадки появи злякисних 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 дабрафеніб у 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 та органів таза (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 дабрафеніб обстеження з метою виявлення нешкірних вторинних/рецидивних злякисних утворень необхідно продовжувати протягом 6 місяців або до початку іншої протипухлинної терапії. Виявлені патологічні зміни слід лікувати відповідно до схвалених клінічних практик.

Крововилив. У пацієнтів, які отримували комбінацію дабрафеніб з траметинібом, спостерігалися кровотечі, включаючи значні крововиливи та летальні крововиливи (див. розділ «Побічні реакції»). Для отримання додаткової інформації слід звернутися до інструкції для медичного застосування траметиніб (див. розділ «Особливості застосування»).

Порушення зору. У клінічних випробуваннях у пацієнтів, які отримували дабрафеніб у вигляді монотерапії та в комбінації з траметинібом, були зареєстровані офтальмологічні реакції, ключаючи увеїт, іридоцикліт та ірит. Під час терапії пацієнти мають знаходитися під

регулярним моніторингом на наявність візуальних ознак і симптомів (наприклад, зміни зору, світлобоязні та болі в очах).

Модифікація дози не потребується, поки застосування ефективних локальних препаратів допомагає контролювати запалення очей. Якщо увеїт не дає відповідь на місцеву очну терапію, слід відкласти застосування дабрафенібу до зникнення очного запалення, після чого відновити лікування, зменшивши дозу на один рівень. У разі застосування в комбінації з дабрафенібом після діагностування увеїту модифікація дози траметинібу не потребується.

При застосуванні дабрафенібу в комбінації з траметинібом можуть виникнути відшарування пігментного епітелію сітківки та оклюзія вен сітківки. Для отримання додаткової інформації слід звернутися до інструкції для медичного застосування траметинібу (див. розділ «Особливості застосування»). У разі застосування дабрафенібу в комбінації з траметинібом після діагностування оклюзії вен сітківки або відшарування пігментного епітелію сітківки модифікація дози дабрафенібу не потребується.

Гіпертермія. Випадки гарячки були зареєстровані при застосуванні дабрафенібу у вигляді монотерапії: у 1 % пацієнтів виникали серйозні явища гіпертермії неінфекційного походження, що визначались як гарячка з тяжким ознобом, зневодненням, гіпотензією та/або гострою преренальною нирковою недостатністю у пацієнтів з початково 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.

При застосуванні комбінованої терапії частота та тяжкість гіпертермії збільшилися. У групі комбінованої терапії дослідження MEK115306 гіпертермія спостерігалася у 57 % (119/209) пацієнтів, при цьому в 7 % III ступеня порівняно з групою дабрафенібу у вигляді монотерапії, в якій гіпертермія спостерігалася у 33 % (69/211) пацієнтів, при цьому в 2 % III ступеня.

Серед пацієнтів, які приймали дабрафеніб у комбінації з траметинібом і в яких розвинулася гіпертермія, майже в половини цей симптом вперше виник протягом першого місяця терапії, при цьому приблизно у третини пацієнтів спостерігалися три або більше явищ.

Терапію препаратом слід перервати, якщо у пацієнта температура $\geq 38,5$ °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»). У разі застосування в комбінації з дабрафенібом модифікація дози траметинібу не потребується.

Скорочення фракції викиду лівого шлуночка/дисфункція лівого шлуночка. Були отримані повідомлення про те, що дабрафеніб у комбінації з траметинібом може скорочувати фракцію викиду лівого шлуночка (див. розділ «Побічні реакції»). Для отримання додаткової інформації зверніться до інструкції для медичного застосування траметинібу (див. розділ «Особливості застосування»). У разі застосування в комбінації з траметинібом модифікація дози дабрафенібу не потребується.

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, поки 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.

Ниркова недостатність. Ниркова недостатність була виявлена у < 1 % пацієнтів, які отримували дабрафеніб у вигляді монотерапії, та у ≤ 1 % пацієнтів, які отримували дабрафеніб у комбінації з траметинібом, 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 дабрафенібу 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.

Явища з боку печінки. У ході клінічних досліджень дабрафенібу в комбінації з траметинібом були відзначені небажані явища з боку печінки (див. розділ «Побічні реакції»). У пацієнтів, які отримують лікування дабрафенібом у комбінації з траметинібом, рекомендується проводити вимірювання показників функції печінки кожні чотири тижні протягом 6 місяців після початку терапії траметинібом. За клінічними показаннями моніторинг функції печінки може бути продовжений у подальшому. Для отримання додаткової інформації див. інструкцію для медичного застосування траметинібу.

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 крові. Необхідно здійснювати ретельне спостереження за пацієнтами при повторному початку терапії дабрафенібом після епізоду панкреатиту.

Тромбоз глибоких вен/легенева емболія. При застосуванні дабрафенібу в комбінації з траметинібом можуть виникнути легенева емболія або тромбоз глибоких вен. Якщо у пацієнтів розвиваються симптоми легеневої емболії або тромбозу глибоких вен, такі як задишка, біль у грудях або набряк руки чи ноги, слід негайно звернутися за медичною допомогою. У випадку легеневої емболії, що є загрозою для життя, слід припинити застосування траметинібу та дабрафенібу.

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 застосовувати 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 припинення застосування дабрафенібу та 4 місяців після прийому останньої дози траметинібу у разі застосування в комбінації з дабрафенібом. Дабрафеніб може знижувати ефективність гормональних контрацептивів, тому необхідно застосовувати альтернативний метод контрацепції, такий як бар'єрний метод (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Вагітність. Немає даних щодо застосування дабрафенібу іншим вагітним жінкам. 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 вагітніє під час терапії дабрафенібом, її слід попередити про потенційну небезпеку для плода. При застосуванні в комбінації з траметинібом див. інструкцію для медичного застосування траметинібу (див. розділ «Застосування у період вагітності та годування груддю»).

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 злякисної меланоми, відповідно, дабрафеніб не слід застосовувати пацієнтам з диким типом BRAF злякисної меланоми (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакологічні властивості»).

Дози. Рекомендована доза дабрафенібу як для використання у вигляді монотерапії, так і в комбінації з траметинібом становить 150 мг (дві капсули по 75 мг) двічі на добу (що відповідає сукупній добовій дозі 300 мг).

При використанні в комбінації з дабрафенібом рекомендована доза траметинібу становить 2 мг один раз на добу.

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.

У випадку пропуску прийому чергової дози траметинібу, якщо дабрафеніб застосовувати в комбінації з траметинібом, дозу траметинібу слід прийняти у разі, якщо до моменту прийому наступної дози залишилось більше 12 годин.

Корекція дози. Найвні 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 $\geq 38,5$ °C. Пацієнта слід обстежити щодо наявності симптомів інфекції (див. розділ «Особливості застосування»).

У випадку увеїту модифікація дози не потребується, поки застосування ефективних локальних препаратів допомагає контролювати запалення очей. Якщо увеїт не дає відповідь на місцеву очну терапію, слід відкласти застосування дабрафенібу до зникнення очного запалення, після чого відновити лікування, зменшивши дозу на один рівень (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 добу.

Таблиця 1. Рекомендовані рівні зниження доз

Рівень дози	Доза дабрафенібу при використанні у вигляді монотерапії або в комбінації з траметинібом	Доза траметинібу* Тільки при використанні у комбінації з дабрафенібом
Повна доза	150 мг двічі на добу	2 мг один раз на добу
Перше зниження	100 мг двічі на добу	1,5 мг один раз на добу
Друге зниження	75 мг двічі на добу	1 мг один раз на добу
Третє зниження	50 мг двічі на добу	1 мг один раз на добу
Незалежно від того, чи дабрафеніб використовується у вигляді монотерапії, чи в комбінації з траметинібом, зменшення дози дабрафенібу нижче 50 мг два рази на добу не рекомендується. При використанні в комбінації з дабрафенібом зменшення дози траметинібу нижче 1 мг 1 раз на добу не рекомендується.		
*Для отримання інформації про дозування траметинібу у вигляді монотерапії слід звернутися до розділу «Спосіб застосування та дози» інструкції для медичного застосування траметинібу.		

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

Ступінь (СТС-АЕ)*	Рекомендована корекція дози дабрафенібу (Використання у вигляді монотерапії або в комбінації з траметинібом)
Ступінь 1 або ступінь 2 (переносимі)	Продовжувати лікування і здійснювати моніторинг при клінічних показаннях.
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.

У разі виникнення токсичних ефектів, пов'язаних з лікуванням, коли дабрафеніб використовується в комбінації з траметинібом, слід одночасно зменшити дози обох препаратів або перервати чи припинити терапію. Виняткові ситуації, в яких модифікації дози необхідні тільки для одного з двох препаратів, докладно описані нижче та стосуються таких захворювань як гіпертермія, увеїт, злоякісні нешкірні новоутворення з мутацією RAS, скорочення фракції викиду лівого шлуночка, оклюзія вен сітківки, відшарування пігментного епітелію сітківки та інтерстиціальної хвороби легень /пневмоніту (пов'язаних головним чином з траметинібом).

Виключення, що стосуються модифікації дози (коли зменшують дозу тільки одного з двох препаратів) у випадку виникнення окремих побічних реакцій

Пірексія

Коли дабрафеніб використовувати у вигляді монотерапії та в комбінації з траметинібом, якщо температура пацієнта дорівнює $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, терапію дабрафенібом слід перервати (зверніться до рекомендацій щодо модифікації дози в таблиці 2). Застосування траметинібу необхідно продовжити в тій самій дозі. Крім того, слід розпочати лікування жарознижувальними засобами, такими як ібупрофен або ацетамінофен/парацетамол. Якщо ефект жарознижувальних засобів є недостатнім, слід зважити можливість використання пероральних кортикостероїдів. Слід оцінити стан пацієнтів на наявність ознак і симптомів інфекції та, у разі необхідності, розпочати відповідну терапію (див. розділ «Особливості застосування»).

Після зникнення пірексії можна відновити терапію дабрафенібом з відповідною жарознижувальною профілактикою як на тому ж рівні дози, так і зменшивши дозу на один рівень, якщо пірексія рецидивує та/або супроводжується іншими серйозними симптомами, включаючи зневоднення, гіпотензію або ниркову недостатність.

Увеїт

У випадку увеїту модифікація дози не потребується, поки застосування ефективних препаратів місцевої дії допомагає контролювати запалення очей. Якщо увеїт не дає відповідь на місцеву очну терапію, слід відкласти застосування дабрафенібу до зникнення очного запалення, після чого відновити лікування, зменшивши дозу на один рівень (див. розділ «Особливості застосування»).

Злоякісні нешкірні новоутворення з мутацією RAS

Перш ніж продовжити лікування дабрафенібом у пацієнтів з нешкірними злоякісними новоутвореннями, що мають мутацію RAS, слід зважити користь та ризики. У разі застосування в комбінації з дабрафенібом модифікація дози траметинібу не потребується.

Скорочення фракції викиду лівого шлуночка (ФВЛШ)/дисфункція лівого шлуночка

Для отримання рекомендацій щодо модифікації дози траметинібу у випадку, коли дабрафеніб використовується в комбінації з траметинібом, а абсолютне скорочення показника ФВЛШ становить > 10 % порівняно з початковим рівнем, а значення фракції викиду – нижче інституціональної нижньої межі норми (НМН), див. інструкцію для медичного застосування траметинібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі застосування в комбінації з траметинібом модифікація дози дабрафенібу не потребується.

Оклюзія вен сітківки (ОВС) та відшарування пігментного епітелію сітківки (ВПЕС)

Для отримання рекомендацій щодо модифікації дози траметинібу у пацієнтів, які повідомляють про виникнення нових порушень зору, таких як погіршення центрального зору, затуманений зір або втрата зору в будь-який час застосування комбінованої терапії дабрафенібом та траметинібом, див. інструкцію для медичного застосування траметинібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У разі застосування в комбінації з траметинібом, модифікація дози дабрафенібу не потребується для підтвердження випадків ОВС або ВПЕС.

Інтерстиціальна хвороба легень (ІХЛ)/пневмоніт

Для отримання рекомендацій щодо модифікації дози траметинібу у пацієнтів, які отримують дабрафеніб у комбінації з траметинібом, з підозрою на ІХЛ чи пневмоніт, включаючи пацієнтів, у яких розвинулися нові або прогресують існуючі симптоми з боку легень, а ознаки включають кашель, задишку, гіпоксію, плевральний випіт або інфільтрати, до отримання результатів клінічних аналізів див. інструкцію для медичного застосування траметинібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Для випадків ІХЛ чи пневмоніту модифікація дози дабрафенібу не потребується у разі застосування в комбінації з траметинібом.

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

Пацієнти літнього віку. Пацієнтам віком > 65 років спеціальна корекція початкової 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. Відсутні клінічні дані щодо пацієнтів з помірним або 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.

Рекомендується приймати дози дабрафенібу кожен день у той самий час, залишаючи між дозами інтервал, що становить приблизно 12 годин. Коли дабрафеніб і траметиніб приймати у комбінації, добову дозу траметинібу слід приймати кожен день в той самий час, як зранку, так і звечора.

Дабрафеніб слід приймати щонайменше за 1 годину до або щонайменше через 2 години після їжі.

Якщо після застосування дабрафенібу у пацієнта спостерігається блювання, пацієнт не повинен приймати повторну дозу, а прийняти наступну заплановану дозу.

Для отримання інформації стосовно способу застосування траметинібу в комбінації з дабрафенібом див. інструкцію для медичного застосування траметинібу.

Діти.

Безпеку та ефективність дабрафенібу не було встановлено для дітей віком до 18 років. Клінічні дані відсутні.

Передозування.

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

Побічні реакції.

Профіль безпеки ґрунтується на даних п'яти клінічних досліджень монотерапії з участю 578 пацієнтів з меланомою. Найчастішими 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.

Безпеку дабрафенібу у комбінації з траметинібом оцінювали у двох дослідженнях (MEK115306 та MEK116513), в яких аналіз безпеки дабрафенібу в комбінації з траметинібом був проведений у 209 та 350 пацієнтів відповідно з неоперабельною або метастатичною меланомою з мутацією BRAF V600, які отримували комбінацію дабрафенібу (150 мг 2 рази на добу) та траметинібу (2 мг 1 раз на добу). Найчастіші небажані реакції ($\geq 20\%$) при застосуванні комбінації дабрафенібу та траметинібу включають такі явища як гарячка, втома, нудота, головний біль, озноб, діарея, висип, біль у суглобах, гіпертензія, блювання і кашель.

Зареєстровані побічні реакції зазначені 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)

Монотерапія дабрафенібом

Таблиця 3. Побічні реакції, зареєстровані у дослідженнях меланоми

Системно-органий 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
З боку імунної системи	Нечасто	гіперчутливість, панікуліт
З боку обміну речовин і харчування	Дуже часто	зниження апетиту
	Часто	гіпофосфатемія, гіперглікемія
З боку нервової системи	Дуже часто	головний біль
З боку органів зору	Нечасто	увеїт
З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Дуже часто	кашель
З боку шлунково-кишкового	Дуже часто	нудота, блювання, діарея

тракту	Часто	запор
	Нечасто	панкреатит

З боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто	гіперкератоз, алопеція, висип, синдром долонно-підшовної еритродізестезії
	Часто	сухість шкіри, свербіж, актинічний кератоз, виразки шкіри, еритема
	Нечасто	паннікуліт
З боку опорно-рухового апарату і сполучних тканин	Дуже часто	артралгія, міалгія, біль у кінцівках
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	продлонгація QT

Лікування із застосуванням комбінації дабрафенібу та траметинібу

Таблиця 4. Небажані реакції, що спостерігалися у дослідженнях MEK115306 (n=209) та MEK116513^a (n=350)

Системно-органный клас	Частота	Небажані реакції
Інфекції та інвазії	Дуже часто	Інфекція сечовивідних шляхів
		Назофарингіт
	Часто	Запалення підшкірної клітковини
		Фолікуліт
		Пароніхій
Доброякісні, злоякісні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	Часто	Шкірна плоскоклітинна карцинома ^b
		Папіломи ^b
		Себорейний кератоз
	Акрохордон (м'які бородавки)	
Нечасто	Нова первинна меланома	
З боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Нейтропенія
	Часто	Анемія
		Тромбоцитопенія
З боку імунної системи	Часто	Лейкопенія
		Підвищена чутливість до препарату
З боку обміну речовин і харчування	Дуже часто	Зниження апетиту
	Часто	Зневоднення
		Гіпонатріємія
		Гіпофосфатемія
З боку нервової системи	Дуже часто	Гіперглікемія
		Головний біль
З боку органу зору	Часто	Запаморочення
		Затуманений зір

	Нечасто	Порушення зору
		Хоріоретинопатія
		Увеїт
		Відшарування сітківки
		Периорбітальний набряк
З боку серця	Часто	Скорочення фракції викиду
		Брадикардія
З боку судин	Дуже часто	Гіпертензія
		Крововилив ^Г
	Часто	Гіпотензія
	Нечасто	Лімфатичний набряк ^а
З боку дихальної системи, грудної клітки та середостіння	Дуже часто	Кашель
	Часто	Задишка
	Нечасто	Пневмоніт
З боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Біль у животі
		Запор
		Діарея
		Нудота
		Блювання
	Часто	Сухість в роті
		Стоматит
Нечасто	Панкреатит	
З боку печінки та жовчовивідних шляхів	Дуже часто	Підвищення рівня аланінамінотрансферази
		Підвищення рівня аспартатамінотрансферази
	Часто	Підвищення рівня лужної фосфатази в крові
		Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази
З боку шкіри та підшкірних тканин	Дуже часто	Суха шкіра
		Свербіж
		Висип
		Акнеформний дерматит
	Часто	Еритема
		Актинічний кератоз
		Нічне потіння
		Гіперкератоз
		Алопеція
		Долонно-підшовний синдром
		Ураження шкіри
		Гіпергідроз
		Паннікуліт
		Тріщини на шкірі
		З боку опорно-рухового апарату і сполучних тканин
Міалгія		
Біль у кінцівках		
Часто	М'язові спазми ^а	

		Підвищення креатинфосфокінази в крові
З боку нирок і сечовивідних шляхів	Нечасто	Ниркова недостатність ^a
		Нефрит
Порушення загального характеру та реакції у місці застосування	Дуже часто	Втома
		Озноб
		Астенія
		Периферичний набряк
		Пірексія
	Часто	Запалення слизових оболонок
		Грипоподібне захворювання
Набряк обличчя		
Лабораторні та інструментальні дані	Часто	Брадикардія
^a Профіль безпеки дослідження MEK116513 у цілому збігається з профілем дослідження MEK115306 з такими виключеннями: 1) такі небажані реакції мали підвищену частоту порівняно з дослідженням MEK115306: м'язові спазми (дуже поширені); ниркова недостатність і лімфатичний набряк (поширені); гостра ниркова недостатність (непоширені); 2) такі небажані реакції виникли у дослідженні MEK116513, але не в MEK115306: серцева недостатність, дисфункція лівого шлуночка, інтерстиціальна хвороба легень, гострий некроз скелетних м'язів (непоширені). ^b cuSCC - SCC шкіри, SCC <i>in situ</i> (хвороба Боуена) та кератоакантома ^v Папіломи, шкірні папіломи ^г Кровотеча у різних ділянках, включаючи внутрішньочерепну кровотечу і летальну кровотечу		

Опис окремих побічних реакцій

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. У пацієнтів, які отримували дабрафеніб у комбінації з траметинібом, явища виникли пізніше, при цьому медіана часу до появи явища становила 22 тижнів. 96 % пацієнтів, у яких розвинулася плоскоклітинна карцинома шкіри, які отримували дабрафеніб у вигляді монотерапії, та всі пацієнти, які отримували комбіноване лікування, 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 та комбінації дабрафенібу з траметинібом. Необхідно здійснювати моніторинг пацієнтів за клінічними показаннями.

Крововилив. У пацієнтів, які отримували комбінацію дабрафенібу з траметинібом, спостерігалися кровотечі, включаючи значні крововиливи та летальні крововиливи. Для додаткової інформації див. інструкцію для медичного застосування траметинібу.

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, які отримували дабрафеніб у вигляді монотерапії, та у 6-8 % пацієнтів, які отримували дабрафеніб у комбінації з траметинібом, причому більшість випадків були безсимптомними та оборотними. Пацієнти з фракцією викиду лівого шлуночка, нижчою за нижчу межу норми, не були включені у клінічні дослідження дабрафенібу. Дабрафеніб у комбінації з траметинібом слід з обережністю використовувати у пацієнтів із захворюваннями, які могли б порушити функцію лівого шлуночка.

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 початковою 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»).

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 ступінь тяжкості повідомлялося нечасто (<1 %), випадків 4 ступеня тяжкості не спостерігалось.

Гіпофосфатемія. Випадки гіпофосфатемії були зареєстровані у ході клінічних досліджень із застосуванням дабрафенібу у вигляді монотерапії (7 %) та дабрафенібу в комбінації з траметинібом (3–4 %). Слід зазначити, що приблизно половина з цих випадків при застосуванні дабрафенібу у вигляді монотерапії (4 %) та ≤1 % при застосуванні дабрафенібу в комбінації з траметинібом мали 3 ступінь тяжкості.

Панкреатит. Випадки панкреатиту були зареєстровані у пацієнтів, які отримували дабрафеніб у вигляді монотерапії та в комбінації з траметинібом. 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, спричинена азотемією, пов'язаною з гіпертермією, або гранулематозним нефритом, виникала 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 загальної кількості пацієнтів, які брали участь у клінічних дослідженнях дабрафенібу (N = 578), 22 % були у віці від 65 років, 6 % у віці від 75 років. Порівняно з молодшими пацієнтами (<65), більше пацієнтів ≥ 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 пацієнтів літнього віку спостерігалось більше серйозних побічних реакцій порівняно з молодшими пацієнтами (41 % порівняно з 22 %). Жодних загальних відмінностей ефективності не було виявлено.

У дослідженнях MEK115306 (n=209) і MEK116513 (n=350) вивчали застосування дабрафенібу у комбінації з траметинібом у пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланомою, вік 56 пацієнтів (27 %) та 77 пацієнтів (22 %) відповідно становив ≥ 65 років, а 11 пацієнтів (5 %) та 21 пацієнтів (6 %) відповідно – ≥ 75 років. В обох дослідженнях кількість пацієнтів віком < 65 років та пацієнтів віком ≥ 65 років, у яких розвинулися небажані явища, була схожою.

Порівняно з пацієнтами у віці < 65 років пацієнти у віці ≥ 65 років були більш схильні до розвитку серйозних небажаних явищ та небажаних явищ, що призводили до припинення застосування лікарського засобу, зменшення дози та переривання лікування.

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 у недоступному для дітей місці.

Категорія відпуску. За рецептом.