

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық бақылау
комитеті» РММ төрағасының
2023 жылғы «13» сәуірдің
№ N062429, N062430 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ АТАУЫ

Мекинист 0,5 мг және 2 мг, үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Траметиниб

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір таблетканың құрамында

белсенді зат – 0,5635 мг немесе 2,254 мг траметиниб диметилсульфоксиді (0,5 мг немесе 2 мг траметинибке баламалы);

Әрбір таблетканың құрамында 96.47 мг (0.5 мг үшін) және 106.95 мг (2 мг үшін) маннитол бар.

Қосымша заттардың толық тізбесі 6.1-бөлімде берілген.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар.

Сопақша пішінді, екі беті дөңес, сызықсыз (кертпесіз), жиектері қиғаш, бір жағында

«» және екінші жағында «ТТ» өрнегі бар сары түсті (ұзындығы 9,0 мм және ені 5,0 мм) үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар (0.5 мг доза үшін).

Дөңгелек пішінді, екі беті дөңес, сызықсыз (кертпесіз), жиектері қиғаш, бір жағында

«» және екінші жағында «LL» өрнегі бар қызғылт түсті (7.6 мм диаметрі) үлбірлі қабықпен қапталған таблеткалар (2 мг доза үшін).

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1 Қолданылуы

Меланома

Траметиниб монотерапияда және дабрафенибпен біріктірілімде резекция жасалмайтын немесе BRAF V600 гені мутациясымен метастаздық меланомасы бар ересек пациенттерді емдеу үшін.

Меланоманың адьювантты емі

Траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде адьювантты ем ретінде BRAF V600 гені мутациясымен III сатыдағы резекция жасалатын меланомасы бар ересек пациенттерді емдеу үшін.

Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры (ӨҰЖО)

Траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде BRAF V600 гені мутациясымен өкпенің таралған ұсақ жасушалы емес обыры бар ересек пациенттерді емдеу үшін.

4.2 Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Траметинибпен емдеуді тек ісікке қарсы дәрілік заттарды қолдану тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен бастау және жүргізу керек.

Траметиниб қабылдау алдында пациенттерде бекітілген диагностикалық зерттеу арқылы BRAF V600 мутациясының бары расталуы тиіс.

Дозалары

Монотерапияда немесе дабрафенибпен біріктірілімде қолданылатын траметинибтің

ұсынылатын дозасы күніне бір рет 2 мг құрайды. Траметинибпен біріктірілімде қолдануға ұсынылатын дабрафениб дозасы күніне екі рет 150 мг құрайды.

Емдеу ұзақтығы

Пациенттер пайдасын көретін сәтке дейін немесе қолайсыз уыттылық дамығанша пациенттерге траметинибпен емдеуді жалғастыру кеңесі беріледі (2 кестені қараңыз). Меланомамен науқастарды адьювантты емдеу, аурудың қайталануы және қолайсыз уыттылығы болмаса, 12 ай бойы жалғасуы тиіс.

Өткізіп алған дозалар

Егер траметиниб дозасын қабылдауды өткізіп алса, тек егер келесі жоспарлы дозаны қабылдауға дейін 12 сағаттан көп уақыт қалса ғана, дозаны қабылдау керек.

Егер траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде қолданылғанда, дабрафениб дозасын қабылдау өтіп кетсе, дабрафениб дозасын келесі жоспарлы дозаны қабылдауға дейін 6 сағаттан көп уақыт қалса ғана қабылдау керек.

Дозаны модификациялау

Жағымсыз реакцияларды бақылау үшін дозаны азайту, емдеуді тоқтата тұру немесе тоқтату қажет болуы мүмкін (1 және 2 кестелерді қараңыз).

Терінің жалпақ жасушалы обыры (ТЖЖО) немесе пайда болған біріншілік меланома сияқты жағымсыз реакцияларға байланысты дозаны түзету ұсынылмайды (толығырақ ақпарат дабрафенибтің қысқаша сипаттамасында берілген).

1 кесте. Ұсынылатын дозаны азайту деңгейлері

Доза деңгейі	Траметиниб дозасы <u>Монотерапияда немесе</u> <u>дабрафенибпен</u> <u>біріктірілімде қолданылады</u>	Дабрафениб дозасы* <u>Тек траметинибпен біріктірілімде</u> <u>қолданылғанда</u>
<u>Бастапқы доза</u>	<u>күніне бір рет 2 мг</u>	<u>күніне екі рет 150 мг</u>
<u>Дозаны 1-ші азайту</u>	<u>күніне бір рет 1,5 мг</u>	<u>күніне екі рет 100 мг</u>
<u>Дозаны 2-ші азайту</u>	<u>күніне бір рет 1 мг</u>	<u>күніне екі рет 75 мг</u>
<u>Дозаны 3-ші азайту (тек біріктірілімде)</u>	<u>күніне бір рет 1 мг</u>	<u>күніне екі рет 50 мг</u>
<u>Монотерапияда қолданылуына немесе дабрафенибпен біріктірілуіне қарамастан, траметиниб үшін дозаны күніне бір рет 1 мг-ден төмен түзету ұсынылмайды. Траметинибпен біріктірілімде қолданылғанда дабрафениб үшін дозаны күніне екі рет 50 мг-ден төмен түзету ұсынылмайды.</u>		
<u>* Дабрафенибті медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты, дозаларын және қолдану тәсілін қараңыз, онда дабрафенибпен монотерапия кезіндегі дозасы жөнінде нұсқаулар берілген.</u>		

2 кесте. Жағымсыз құбылыстар (ЖҚ) дәрежесіне қарай дозаны модификациялау жоспары (пирексияны қоспағанда)

Жағымсыз реакциялардың ауырлық дәрежесі (СТС-АЕ шкаласы бойынша) *	Дозаны түзету <u>Монотерапияда немесе дабрафенибпен біріктірілімде</u> <u>қолданылады</u>
<u>1-ші дәреже немесе 2-ші дәреже (Ауыспалы)</u>	<u>Клиникалық көрсетілімдер бойынша емдеуді жалғастыру және бақылау жүргізу.</u>
<u>2-дәреже (ауыспалы емес) немесе 3-</u>	<u>Уыттылығы 0-1 дәрежеге дейін төмендегенше емді тоқтата тұру және емді жаңғыртқанда дозаны бір деңгейге төмендету.</u>

<u>дәреже</u>	
<u>4-ші дәреже</u>	<u>Емді түпкілікті тоқтату немесе уыттылығы 0-1 дәрежеге дейін төмендегенше емдеуде тоқтата тұру, емді жаңғыртқанда дозаны бір деңгейге төмендету.</u>
<u>* Жағымсыз құбылыстар критерийлерінің жалпы терминологиясы, 4.0 нұсқасы (СТС-АЕ) бойынша клиникалық жағымсыз құбылыстар қарқындылығы.</u>	

Жеке пациенттегі жағымсыз реакциялар тиімді бақыланбаса, дозаны қысқарту кезіндегідей дозалану сызбасын пайдаланып, дозаны қайта арттыру мүмкіндігін қарауға болады. Траметиниб дозасы күніне бір рет 2 мг-ден асырылмауы тиіс.

Пирексия

Егер пациенттің температурасы $\geq 38^{\circ}\text{C}$ жетсе, емді үзген жөн (траметиниб монотерапия ретінде және траметиниб + дабрафениб біріктірілімде пайдаланылғанда). Қайталану жағдайында гипертермияның алғашқы симптомдары пайда болған кезде де емді тоқтатуға болады. Ибупрофен немесе ацетаминофен / парацетамол сияқты ыстықты түсіретін дәрілермен емдеуді бастау керек. Пероральді кортикостероидтар пайдалануды ыстықты түсіретін дәрілер жеткіліксіз болған жағдайларда қарастыру керек. Пациенттерді инфекцияның белгілері мен симптомдары тұрғысынан тексеріп, жергілікті тәжірибеге сәйкес емдеу керек (4.4-бөлімді қараңыз). Егер пациентте бұрынғы дозада кемінде 24 сағат бойы симптомдар болмаса, Траметиниб монотерапиясын немесе траметиниб + дабрафениб біріктірілімін жаңарту немесе (2) гипертермия қайталанса және / немесе сусыздануды, гипотензияны немесе бүйрек жеткіліксіздігін қоса, басқа ауыр симптомдармен қатар жүрсе, дозаның бір деңгейіне төмендету керек.

Төменде баяндалған жағдайларды қоспағанда, траметиниб препаратын дабрафенибпен біріктірілімде қолданумен байланысты жағымсыз құбылыстар туындаған жағдайда екі препараттың да дозасын бір мезгілде азайту, емдеуді үзу немесе толық тоқтату керек. Дозаны модификациялау екі препараттың біріне ғана қажет болатын пирексия, увеит, RAS мутациясы оң (негізінен дабрафенибпен байланысты) терілік емес жаңа қатерлі түзілімдер, сол жақ қарынша лықсыту фракциясының (СҚЛФ) азаюы, торқабық веналарының окклюзиясы (ТВО), торқабық пигментті эпителийінің ажырауы (ТПЭА) және өкпенің интерстициальді ауруы (ӨИА)/пневмонитке тән өзгешеліктер (негізінен траметинибпен байланысты) төменде толығырақ сипатталған.

Таңдамалы жағымсыз реакциялар үшін дозаны модификациялау өзгешеліктері (препараттардың тек біреуінің дозасы азайтылғанда)

Пирексия

Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қолданғанда және пациент температурасы $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ болғанда дабрафениб дозасын модификациялау үшін дабрафенибтің қысқаша сипаттамасын қараңыз (4.2 бөлім). Дабрафенибпен біріктірілімде қолданғанда траметиниб дозасын модификациялау қажет емес.

Увеит

Увеит кезінде көздің қабынуын тиімді жергілікті дәрілер көмегімен бақылауға алу сәтті болса, дозаны модификациялау қажет емес. Егер увеит көзге арналған жергілікті дәрілерге реакция бермесе, көздің қабынуы басылғанша дабрафениб қолдануды тоқтату керек, ал артынан дозаны бір деңгейге төмендетіп, дабрафениб қолдануды жаңғыртқан жөн. Дабрафенибпен біріктірілімде қолданғанда траметиниб дозасын модификациялау қажет емес.

RAS мутациясы оң нәтижелі терілік емес қатерлі жаңа түзілімдер

RAS мутациясы болатын терілік емес қатерлі жаңа түзілімдері бар пациенттерде дабрафенибпен емді жалғастырмас бұрын пайда және қауіп арақатынасын бағалау керек. Дабрафенибпен біріктірілімде қолданғанда траметиниб дозасын модификациялау қажет емес.

Сол жақ қарынша лықсыту фракциясының (СҚЛФ) азаюы / сол жақ қарынша дисфункциясы

Бастапқы жағдаймен салыстырғанда, СҚЛФ > 10% симптомсыз абсолютті төмендеуі және мекемеде белгіленген қалыптың төменгі шегінен (ҚТШ) аз лықсыту фракциясы бар пациенттерде (4.4 бөлімін қараңыз) траметинибпен емдеуді тоқтата тұру керек. Траметиниб препаратын дабрафенибпен біріктірілімде қолданғанда дабрафенибпен емді сол дозада жалғастыруға болады. Егер СҚЛФ қалпына келсе, траметинибпен емдеуді жаңғыртуға болады, бірақ доза мұқият қадағалаумен бір деңгейге төмендетілуі тиіс (4.4 бөлімін қараңыз).

Сол жақ қарыншаның 3 немесе 4 дәрежедегі дисфункциясында немесе СҚЛФ клиникалық мәнді төмендеуінде және 4 апта бойы СҚЛФ әріқарай қалыпқа келуі болмағанда траметинибпен емдеуді түпкілікті тоқтату керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Торқабық веналарының окклюзиясы (ТВО) және торқабық пигментті эпителийінің ажырауы (ТПЭА)

Препаратпен ем қабылдап жүрген пациенттерде көру қабілетінің бұзылуына шағымдар туындағанда қосымша офтальмологиялық тексеру өткізу керек. Егер пациентте траметинибпен монотерапияда немесе дабрафенибпен біріктірілімде емделу кезінде ТВО диагностикаланса, осындай емді түпкілікті тоқтату керек. Траметиниб препаратын дабрафенибпен біріктірілімде қолдану кезінде дабрафенибпен емді сол дозада жалғастыруға болады. Егер торқабық пигментті эпителийінің ажырауы диагностикаланса, төмендегі 3 кестеде траметиниб үшін дозаны модификациялау жоспарын қадағалаңыз (4.4 бөлімін қараңыз).

3 кесте. ТПЭА тұсында ұсынылатын траметиниб дозасын модификациялау

<u>1 дәрежедегі ТПЭА</u>	<u>Торқабықтың жай-күйі жөнге келгенше емдеуді жалғастыру және ай сайын бағалау жүргізу. Егер ТПЭА өршіп кетсе, төмендегі нұсқауларды орындау және 3 аптаға дейін траметинибпен емделуден бас тарту.</u>
<u>2-3 дәрежедегі ТПЭА</u>	<u>Траметинибпен емделуден 3 аптаға дейін бас тарту.</u>
<u>3 апта ішінде 0-1 дәрежесіне дейін қалыпқа түсетін 2-3 дәрежедегі ТПЭА</u>	<u>Траметинибпен емделуді аз дозада (0,5 мг төмендетілген) жаңғырту немесе оны күніне 1 мг дозада қабылдайтын пациенттерде траметиниб қолдануды тоқтату.</u>
<u>3 апта ішінде ең кемі ТПЭА 1 дәрежесіне дейін жақсарусыз 2-3 дәрежедегі ТПЭА</u>	<u>Траметинибпен емдеуді түпкілікті тоқтату.</u>

Пациенттердің ерекше топтары:

Өкпенің интерстициальді ауруы (ӨИА) / Пневмонит

ӨИА немесе пневмонит күмәні бар пациенттерде, оның ішінде жөтел, еңтігу, гипоксия, плевралық жалқық немесе инфильтраттарды қоса, жаңа немесе үдемелі симптомдары мен белгілері бар пациенттерде клиникалық тексеру өткізуге дейін траметиниб препаратымен емдеуді тоқтату керек. Емдеумен байланысты ӨИА немесе пневмонит диагностикаланған пациенттерде траметинибпен емделуді түпкілікті тоқтату керек. Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қолдану кезіндегі ӨИА немесе пневмонит жағдайында дабрафениб дозасын модификациялау қажет емес.

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бүйрек функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес (5.2 бөлімін қараңыз). Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде траметиниб қолдану жөніндегі деректер жоқ; демек, бастапқы дозаны түзетудің ықтималды қажеттілігі анықталмаған. Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде траметинибті монотерапияда немесе дабрафенибпен біріктірілімде қолданғанда оны абайлап қолдану керек.

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бауыр функциясының ауырлығы жеңіл дәрежедегі бұзылулары бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес (5.2 бөлімін қараңыз). Траметиниб препаратын бауыр функциясының орташа және ауыр дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде қолдану жөніндегі клиникалық деректердің болмауына байланысты, осы санаттағы пациенттерде препараттың бастапқы дозасын түзету қажеттілігі анықталмады. Бауыр функциясының ауырлығы орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде немесе бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде траметиниб монотерапияда немесе дабрафенибпен біріктірілімде қолданылғанда оны абайлап қолдану керек.

Еуропалық нәсілге жатпайтын пациенттер

Еуропалық нәсілге жатпайтын пациенттерде траметиниб қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмаған. Қандай да бір деректер жоқ.

Егде жастағы пациенттер

Дозаны 65 жастан асқан пациенттерде түзету қажет емес. Дозаны > 65 жастан аспаған пациенттерде жиірек түзету қажет болуы мүмкін (1 және 2 кестелерді қараңыз) (4.8 бөлімін қараңыз).

Балалар

Траметиниб препаратының балалар мен жасөспірімдердегі (18 жасқа толмаған) қауіпсіздігі мен тиімділігі анықталмады. Қандай да бір деректер жоқ. Жас жануарларға жүргізілген зерттеулерде ересек жануарларда байқалмаған траметинибтің жағымсыз құбылыстары анықталды (5.3 бөлімін қараңыз).

Қолдану тәсілі

Траметиниб бір стақан сумен іше отырып, ішу арқылы қабылдану керек. Траметиниб препаратының таблеткаларын шайнауға немесе сындыруға болмайды. Траметиниб ас ішуден кемінде 1 сағат бұрын немесе одан кейін 2 сағат өткен соң тамақтанудан бөлек қабылдану керек.

Траметиниб дозасын күннің белгілі бір уақытында қабылдау ұсынылады. Траметиниб пен дабрафениб біріктірілімде қолданылған уақытта күніне бір рет қабылданатын траметиниб дозасын дабрафенибтің таңғы немесе кешкі дозасымен бірге белгілі бір уақытта қабылдау керек.

Егер траметиниб қабылдаудан кейін пациент құсатын болса, пациентке осы дозаны қайта қабылдауға болмайды, бірақ келесі жоспарлы дозаны қабылдау керек.

Дабрафениб траметинибпен біріктірілімде қолданылған кездегі оның қолданылу тәсілі туралы ақпарат дабрафенибтің қысқаша сипаттамасында берілген.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- траметинибке немесе препараттың басқа компоненттеріне жоғары сезімталдық
- 18 жасқа дейінгі балалар мен жасөспірімдер
- жүктілік және лактация кезеңі

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтық шаралары

Траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде қолданылғанда емдеуді бастар алдында дабрафенибтің қысқаша сипаттамасымен танысу керек. Дабрафенибпен емделуге байланысты айрықша нұсқаулар және сақтандыру шаралары туралы қосымша ақпарат дабрафенибтің қысқаша сипаттамасында мазмұндалады.

BRAF V600 мутациясының болуын растауға өткізілген тест

Зерттеу кезінде меланома BRAF V600 мутациясы бойынша теріс нәтиже берген пациенттерде траметиниб қауіпсіздігі мен тиімділігі бағаланбаған.

BRAF тежегіштерімен салыстырылатын траметинибпен монотерапия

Траметинибпен монотерапия BRAF V600 мутациясы оң болатын операция жасалмайтын немесе метастаздық меланомасы бар пациенттердегі клиникалық зерттеуде BRAF тежегішімен емдеумен салыстырылмады. Зерттеулер арасындағы салыстыру негізінде жалпы тіршілік қабілеті және үдеусіз тіршілік қабілеті туралы мәліметтер, көрінісі бойынша, траметиниб пен BRAF тежегіштерінің ұқсас тиімділігін айғақтайды; алайда

объективті жауабы бар пациенттердің жалпы пайызы, BRAF тежегіштерін қабылдаған пациенттер арасындағы көрсеткішке қарағанда, траметиниб қабылдаған пациенттер арасында төмен болды.

BRAF тежегішімен ем кезінде ауруы үдеп кеткен меланомасы бар пациенттерде траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде

Осының алдында BRAF тежегішін қабылдағанда ауруы үдеп кеткен траметинибті дабра-фенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттер туралы шектеулі ғана деректер бар. Атап көрсетілген деректер осындай пациенттерде біріктірілім тиімділігінің төмен болуы мүмкін екенін көрсетеді (5.1 бөлімін қараңыз). Демек, бұрын BRAF тежегішін қабылдаған пациенттер қауымында траметинибтің дабрафенибпен біріктірілімін тағайындау алдында емдеудің басқа тәсілдерін қарастыру керек. BRAF тежегіштерімен ем кезінде үдеуден кейінгі емдеу режимдерінің бірізді реті белгіленбеді.

Жаңа қатерлі түзілімдер

Траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде қолданылғанда терінің және басқа ағзалардың жаңа қатерлі түзілімдері туындауы мүмкін.

Терінің қатерлі жаңа түзілімдері

Терінің жалпақ жасушалы обыры (ТЖЖО)

Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде ТЖЖО жағдайлары (кератоакантоманы қоса) хабарланды. ТЖЖО жағдайларын хирургиялық алып тастау жолымен емдеуге болады, ал емдеуді модификациялау қажет емес. Дабрафенибтің қысқаша сипаттамасын қараңыз (4.4 бөлім).

Жаңа біріншілік меланома

Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде жаңа біріншілік меланоманың туындауы хабарланды. Жаңа біріншілік меланома жағдайларын хирургиялық алып тастау жолымен емдеуге болады, ал емдеуді модификациялау қажет емес. Дабрафенибтің қысқаша сипаттамасын қараңыз (4.4 бөлім).

Терілік емес қатерлі жаңа түзілімдер

Дабрафениб өзінің әсер ету механизмі негізінде RAS мутациясы болатын терілік емес қатерлі жаңа түзілімдер қаупін арттыруы мүмкін. Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қолданғанда дабрафенибтің қысқаша сипаттамасын қараңыз (4.4 бөлім). RAS мутациясы оң нәтижелі қатерлі жаңа түзілімдерде траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде қолданылғанда онымен емдеуге ешқандай модификация қажет емес.

Қан кетулер

Траметинибті монотерапияда және дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде, қатты қан кетулер және өлімге соқтырған қан кетулер жағдайларын қоса, қан кету жағдайлары байқалды. Тромбоциттер мөлшері төмен ($< 75\,000$) пациенттерде аталған құбылыстардың даму мүмкіндігі, осындай пациенттердің клиникалық зерттеулерден шығарылуы себепті, анықталмады. Қан кету қаупі антиагреганттық дәрілерді немесе антикоагулянттарды бір мезгілде қолданғанда артуы мүмкін. Егер қан кету туындаса, пациенттерді клиникалық көрсетілімдер бойынша емдеу керек.

СҚЛФ төмендеуі / Сол жақ қарынша дисфункциясы

Траметинибті монотерапияда немесе дабрафенибпен біріктірілімде қолданылғанда оның СҚЛФ төмендетуі хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Клиникалық зерттеулерде сол жақ қарынша дисфункциясының, жүрек жеткіліксіздігінің және СҚЛФ төмендеуінің туындауына дейінгі уақыт медианасы 2-ден 5 айға дейін құрады.

Сол жақ қарынша функциясының бұзылуымен қатар жүруі мүмкін аурулары бар пациенттерде траметиниб препаратын сақтықпен қолдану керек. Сол жақ қарынша дисфункциясы, Нью-Йорк кардиологиялық қауымдастығының жіктеуі бойынша II, III немесе IV класты жүрек жеткіліксіздігі, соңғы 6 айда болған жедел коронарлық синдромы, бақылауға көнбейтін клиникалық мәнді аритмиялары және бақыланбайтын артериялық гипертензиясы бар пациенттер клиникалық зерттеулерден шығарылды; демек осы қауымда препаратты қолдану қауіпсіздігі белгісіз. Пациенттердің бәрінде

траметинибпен емдеуді бастар алдында, емнен кейін бір айдан соң және одан кейін әзірге ем жүргізу кезінде шамамен 3 айлық аралықтармен СҚЛФ бағалану керек (дозаны модификациялауға қатысты 4.2 бөлімін қараңыз).

Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде миокардит туғызған сол жақ қарынша дисфункциясының ауыр түрінің туындауы хабарланды. Емдеуді тоқтату кезінде толық сауығу байқалды. Дәрігерлер жүректің жаңа симптомдары немесе белгілері дамыған немесе аталған симптомдардың нашарлауы болған пациенттерде миокардиттің туындау ықтималдығына дайын болуы тиіс.

Пирексия

Монотерапияда және дабрафенибпен біріктірілімде траметинибтің клиникалық зерттеулерінде қызбаның болуы хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Пирексияның жиілігі мен ауырлығы біріктірілген ем кезінде артады (дабрафенибті медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қарау, 4.4 бөлім). Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде пирексия қатты қалтыраумен, сусызданумен және гипотензиямен қатар жүруі мүмкін, олар кейбір жағдайларда бүйрек функциясының жедел бұзылуына әкелуі мүмкін.

Траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде қолданылғанда және пациент температурасы $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$ болғанда дабрафениб дозасын модификациялау үшін дабрафенибтің қысқаша сипаттамасын қараңыз (4.2 бөлім). Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қолданғанда оның дозасын модификациялау қажет емес.

Егер пациенттің температурасы $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ болса, емді (траметиниб монотерапия ретінде пайдаланылғанда және траметиниб пен дабрафениб бірге пайдаланылғанда) үзген жөн (5.1-бөлімді қараңыз). Қайталану жағдайында гипертермияның алғашқы симптомдары пайда болған кезде де емді тоқтатуға болады. Ибупрофен немесе ацетаминофен / парацетамол сияқты ыстықты түсіретін дәрілермен емдеуді бастау керек. Пероральді кортикостероидтар пайдалануды ыстықты түсіретін дәрілер жеткіліксіз болған жағдайларда қарастыру керек. Пациенттерді инфекцияның белгілері мен симптомдары тұрғысынан тексеру керек. Қызба жоғалғаннан кейін емді жалғастыруға болады. Егер қызба басқа ауыр белгілермен немесе симптомдармен байланысты болса, емді қызба жоғалғаннан кейін, егер бұл клиникалық тұрғыдан орынды болса, азайтылған дозада жалғастыру керек (4.2 бөлімді қараңыз).

Артериялық гипертензия

Траметиниб препаратын бұрыннан келе жатқан артериялық гипертензиясы бар немесе онсыз пациенттерде қолданғанда артериялық қысымның көтерілу көріністері болды (4.8 бөлімін қараңыз). Артериялық қысымды бастапқы күйде өлшеу және оны траметинибпен емделу кезіндегі өзгерістерін қадағалау, ал артериялық гипертензияны стандартты дәрілер арқылы бақылап отыру керек.

Өкпенің интерстициальді ауруы (ӨИА)/Пневмонит

ІІІ фаза зерттеуінде траметиниб препаратымен ем қабылдаған пациенттердің 2,4%-да (5/211) ӨИА немесе пневмонит дамыды; пациенттердің бәріне ауруханаға жату қажет болды. ӨИА немесе пневмониттің бірінші көріністеріне дейінгі уақыт медианасы 160 күн (60-тан 172 күнге дейін) құрады. MEK115306 және MEK116513B зерттеулерінде, тиісінше, пневмонит немесе ӨИА траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттердің $<1\%$ -да (2/209) және 1% -да (4/350) дамыды (4.8 бөлімін қараңыз).

ӨИА немесе пневмонит күмәні бар пациенттер, жөтел, еңтігу, гипоксия, плевралық жалқық немесе инфильтраттарды қоса, жаңа немесе үдемелі өкпе белгілері мен симптомдары бар пациенттермен бірге клиникалық диагностикалық зерттеулер жүргізуге дейін траметинибпен емделуден бас тарту керек. Емдеумен байланысты ӨИА немесе пневмонит диагнозы қойылған пациенттерде траметинибпен емделуді түпкілікті тоқтату керек (4.2 бөлімін қараңыз). Егер траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде қолданылғанда дабрафенибпен емді сол дозада жалғастыруға болады.

Көру қабілетінің бұзылуы

Траметинибті монотерапияда немесе дабрафенибпен біріктірілімде қолдану кезінде, ТПЭА және ТВО қоса, көру қабілетінің бұзылуларымен байланысты бұзылыстар туындауы мүмкін. Клиникалық зерттеулерде анық көрмеу, көру өткірлігінің төмендеуі сияқты симптомдар және көру мүшесі тарапынан басқа құбылыстар аталды (4.8 бөлімін қараңыз). Клиникалық зерттеулерде траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде сондай-ақ увеит пен иридоциклит сипатталды.

Траметиниб препаратын анамнезінде ТВО бар пациенттерде қолдану ұсынылмайды. Бақыланбайтын глаукома немесе көзішілік гипертензия, бақыланбайтын артериялық гипертензия, бақыланбайтын қант диабетін немесе тұтқырлық жоғарылауы синдромдарын немесе гиперкоагуляцияны қоса, ТВО бейімділік факторлары бар субъектілерде траметиниб қауіпсіздігі анықталмады.

Препаратпен ем қабылдап жүрген пациенттерде көру қабілетінің бұзылуына шағымдар туындағанда қосымша офтальмологиялық тексеру өткізу керек. Егер ТПЭА диагностикаланса, дозаны модификациялауды 3 кестедегі жоспарға сәйкес жүргізген жөн (4.2 бөлімін қараңыз); егер увеит диагностикаланса, дабрафенибтің қысқаша сипаттамасын, 4.2 бөлімді қараңыз. ТВО диагностикаланған пациенттерде траметинибпен емдеуді түпкілікті тоқтату керек. ТВО немесе ТПЭА диагностикаланған соң дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде қолданғанда дабрафениб дозасын модификациялау қажет емес. Увеит диагностикалануынан кейін траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде қолданылса, оның дозасын модификациялау қажет емес.

Бөртпе

Бөртпе траметинибпен монотерапия зерттеулерінде шамамен 60% пациентте және траметиниб пен дабрафениб біріктірілімінің зерттеулерінде пациенттердің 24% шамасында байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). Атап көрсетілген жағдайлардың көпшілігі 1 және 2 дәрежеде болды және емдеуді тоқтату немесе дозаны азайту қажет болмады.

Рабдомиолиз

Траметинибті монотерапияда немесе дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде рабдомиолиз хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Кейбір жағдайларда пациенттерге траметинибпен емделуді жалғастыру мүмкіндігі болды. Аса ауыр жағдайларда ауруханаға жатқызу, препаратпен емдеуді ұзу немесе толық тоқтату қажет болды. Рабдомиолиз белгілері мен симптомдары тиісті клиникалық бағалауға және көрсетілімдер бойынша емдеуге негіз болуы тиіс.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Клиникалық зерттеулерде траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде бүйрек функциясының бұзылуы анықталды. Дабрафенибтің қысқаша сипаттамасын қараңыз (4.4 бөлім).

Панкреатит

Клиникалық зерттеулерде траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде панкреатит дамуы хабарланды. Дабрафенибтің қысқаша сипаттамасын қараңыз (4.4 бөлім).

Бауыр тарапынан болатын құбылыстар

Траметиниб препараты қолданылған клиникалық зерттеулерде бауыр тарапынан ЖР білінді (4.8 бөлімін қараңыз). Траметиниб препаратымен емдеу басталған соң 6 ай бойы әр 4 апта сайын бауыр функциясына бақылау жүргізу ұсынылады. Кейіннен, егер, клиникалық көрсетілімдері болса, бауыр функциясына мониторинг жалғасуы мүмкін.

Бауыр функциясының бұзылуы

Траметиниб шығарылатын негізгі жолдар метаболизм мен өтпен экскреция екендіктен, траметиниб бауыр функциясының ауырлығы орташа дәрежедегі бұзылулары немесе бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде абайлап қолданылу керек (4.2 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

Терең веналар тромбозы (ТВТ) / өкпе артериясының эмболиясы (ӨАЭ)

Траметиниб монотерапияда немесе дабрафенибпен біріктірілімде қолданылғанда өкпе эмболиясы немесе терең веналар тромбозы туындауы мүмкін. ТВТ және ӨАЭ симптомдары туындаған жағдайда шұғыл медициналық жәрдемге жүгінген жөн. Өмірге қатерлі өкпе эмболиясында траметинибпен және дабрафенибпен емдеуді түпкілікті тоқтату керек.

Терінің ауыр жағымсыз реакциялары

Дабрафенибпен/траметинибпен біріктірілген еммен емделу кезінде өмірге қауіпті болуы немесе өлімге ұшыратуы мүмкін Стивенс Джонсон синдромын және эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен (DRESS) болатын дәрілік реакцияны қоса, терінің күрделі жағымсыз реакциялары (ТКЖР) болған жағдайлар хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Емдеуді бастар алдында пациенттер белгілер мен симптомдар туралы хабарлануы және тері реакцияларын мұқият қадағалауы тиіс. ТКЖР болуын көрсететін белгілер мен симптомдар білінгенде дабрафениб пен траметиниб тоқтатылу керек.

Асқазан-ішек бұзылыстары

Траметинибті монотерапияда және дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде, өліммен аяқталу оқиғаларын қоса, колит дамуы және асқазан-ішек жолының тесілуі хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Траметинибпен монотерапияда және дабрафенибпен біріктірілімде емдеуді, дивертикулитті қоса, асқазан-ішек жолы тесілуінің, асқазан-ішек жолында метастаз дамуының қауіп факторлары бар және анамнезінде асқазан-ішек жолы тесілуінің анықталған қаупімен препараттарды қатар қолдануы болған пациенттерде сақтықпен жүргізген жөн.

Саркоидоз

Траметинибті дабрафенибпен біріктіріп қабылдайтын, негізінен теріні, өкпені, көзді және лимфа түйіндерін қамтитын науқастарда саркоидоз жағдайлары тіркелген. Көп жағдайда траметиниб пен дабрафенибпен емдеу жалғасты. Егер саркоидоз диагнозы қойылса, тиісті емдеуді қарастырған жөн. Саркоидозды аурудың прогрессиясы деп түсіндірмеу маңызды.

Натрий

Препарат құрамында бір таблеткаға 1 ммоль аздау натрий (23 мг) болады, бұл «құрамында натрий жоқ» дегенді білдіреді.

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Басқа дәрілік препараттардың траметинибке әсері

Траметиниб көбінесе гидролиздік ферменттер (мысалы, карбоксилэстераза) арқылы деацетилдену арқылы метаболизденетіндіктен, оның фармакокинетикасына басқа агенттер метаболизмдік өзара әрекеттесулер арқылы аз ықтималды ықпал етеді (5.2 бөлімін қараңыз). Осындай гидролиздік ферменттер арқылы дәрілер арасында болатын өзара әрекеттесулерді жоққа шығаруға болмайды және олар траметиниб әсеріне ықпал етуі мүмкін.

Траметиниб Р-гр эффлоксті тасымалдағышының *in vitro* субстраты болып табылады. Бауырлық Р-гр күшті тежелісінің траметиниб деңгейінің артуына әкелуі мүмкін екенін жоққа шығаруға болмайтындықтан, траметинибті дәрілік препараттармен – күшті Р-гр тежегіштерімен (мысалы, верапамил, циклоспорин, ритонавир, хинидин, итраконазол) бірге қолданғанда сақтық шарасын қадағалауға кеңес беріледі.

Траметинибтің басқа дәрілік препараттарға әсері

Алынған *in vitro* және *in vivo* деректері негізінде траметинибтің СYP ферменттерімен немесе тасымалдағыштармен өзара әсер ету арқылы басқа дәрілік препараттар фармакокинетикасына елеулі ықпал ету ықтималдығы аз деген тұжырым жасауға болады (5.2 бөлімін қараңыз). Траметиниб сүт безі обырының төзімділік ақуызы (BCRP) субстраттарының (мысалы, питавастантин) ішекте уақытша тежелуін туындата алады, оны көрсетілген агенттер мен траметинибті уақытынан кешеуілдетіп дозалау арқылы (2

сағат аралығымен) әбден азайтуға болады.

Клиникалық деректер негізінде траметинибпен монотерапияны және гормональді контрацептивтерді бір мезгілде қолданғанда олардың тиімділігін жоғалту күтілмейді (5.2-бөлімді қараңыз).

Дабрафенибпен біріктірілімі

Траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде қолданылғанда дабрафенибтің өзара әрекеттесуі баяндалған дабрафенибтің қысқаша сипаттамасының 4.2 және 5.2 бөлімдерін қараңыз.

Ас ішудің траметинибке әсері

Пациенттер траметинибті монотерапия режимінде немесе дабрафенибпен біріктірілімде, тамақ траметинибтің сіңуіне әсер ететіндіктен, ас ішуден кемінде бір сағат бұрын немесе ас ішуден кейін екі сағат өткен соң қабылдау керек (4.2 және 5.2 бөлімдерін қараңыз).

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туу жасындағы әйелдер / әйелдерге арналған контрацепция

Бала туу жасындағы әйелдерге траметинибпен емделу кезінде және емдеуді тоқтатудан кейін 16 апта бойы контрацепцияның тиімді әдістерін қолдану кеңесі беріледі.

Қазіргі уақытта траметинибтің гормональді контрацептивтерге ықпал ету-етпеуі белгісіз. Жүктіліктен сақтану үшін гормональді контрацепция қолданатын әйелдерге траметинибпен емделу кезінде және траметинибпен емделуді тоқтатудан кейін 16 апта бойы қосымша немесе баламалы әдісті қолдану кеңесі беріледі.

Дабрафенибпен бір мезгілде қолдану гормональді контрацептивтер тиімділігін азайтуы мүмкін, демек, траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қолданғанда контрацепцияның баламалы әдісін, мысалы, бөгеттік әдісті қолдану керек. Қосымша ақпаратты дабрафенибтің қысқаша сипаттамасынан табуға болады.

Жүктілік

Жүкті әйелдерде траметинибтің талапқа сай және тиісті бақыланатын зерттеулері жоқ. Жануарларға жүргізілген зерттеулер тұқым өрбіту функциясына уыттылығын көрсетті (5.3 бөлімін қараңыз). Траметинибті жүкті әйелдерге немесе бала емізетін аналарға қолдануға болмайды. Егер траметиниб жүктілік уақытында қолданылса немесе егер пациент әйел траметиниб қабылдау тұсында жүкті болып қалса, пациент әйелді шарана үшін ықтималды қауіптен хабардар ету керек.

Бала емізу

Траметинибтің адамның емшек сүтіне бөліну-бөлінбеуі белгісіз. Көптеген дәрілік препараттар адамның емшек сүтіне бөлінетіндіктен, емшекпен қоректенетін сәби үшін қауіпін жоққа шығаруға болмайды. Сәби үшін емшекпен қоректенудің пайдасын және әйел үшін емнің пайдасын ескере отырып, не бала емізуді тоқтату, не траметинибпен емдеуді тоқтату шешімі қабылдануы тиіс.

Фертильділік

Траметинибті монотерапияда немесе дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған адамдардан алынған деректер жоқ. Жануарларда фертильділік зерттеулері жүргізілмеді, бірақ ұрғашылардың тұқым өрбіту ағзаларында жағымсыз әсерлері байқалды (5.3 бөлімін қараңыз). Траметиниб адамдарда фертильділікті бұзуы мүмкін.

Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдайтын ерлер

Дабрафенибпен қабылдаған жануарларда сперматогенезге әсерлері байқалды. Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдайтын ерлер сперматогенез бұзылуының қайтымсыз болуы мүмкін ықтималды қауіпі туралы хабарлануы тиіс. Қосымша ақпаратты дабрафенибтің қысқаша сипаттамасынан табуға болады.

4.7 Көлік құралдарын және қауіптілігі зор механизмдерді басқару қабілетіне әсері

Траметиниб көлік құралдарын басқару және әртүрлі механизмдерді пайдалану қабілетіне мардымсыз ықпал етеді. Пациенттің пайымды бағалауды, қимыл-қозғалыс және когнитивтік дағдыларды талап ететін міндеттерді орындау қабілетіне баға бергенде

пациенттің клиникалық жай-күйі мен жағымсыз реакциялар бейіні ескерілуі тиіс. Пациенттер өздерінің қызметіне кедергі болуы мүмкін қатты қажу, бас айналу немесе көру қабілетінің кінәраттары туралы білуі тиіс.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейініне шолу

МЕК114267, МЕК113583 және МЕК111054 зерттеулерінде күніне бір рет 2 мг траметиниб қабылдаған BRAF V600 мутациясымен операция жасалмайтын немесе метастаздық меланомасы бар 329 пациенттен тұратын қауіпсіздік бағалауы үшін біріккен қауымдағы траметиниб қауіпсіздігі монотерапияда бағаланды. Атап көрсетілген пациенттерден 211 пациент траметинибті МЕК114267 (METRIC) III фазасының ашық рандомизацияланған зерттеуінде BRAF V600 мутациясымен меланоманы емдеу үшін қабылдады (5.1 бөлімін қараңыз). Траметинибке тән ең көп жиі жағымсыз реакциялары (жиілігі > 20%) бөртпе, диарея, қажу, шеткері ісінулер, жүрек айну және акне тәрізді дерматитті қамтыды.

Дабрафенибпен біріктірілімде траметиниб қауіпсіздігі BRAF V600 гені мутациясымен (адьювантты емдеу) және таралған ӨҰЖО бар III сатыдағы меланомасына жасалған түбегейлі резекциядан кейін тәулігіне екі рет 2 мг траметинибпен және тәулігіне бір рет 150 мг дабрафенибпен ем қабылдаған BRAF V600 мутациясымен операция жасалмайтын немесе метастаздық меланомасы бар 1076 пациенттен қауіпсіздігін бағалау мақсатында біріккен іріктеуде бағаланды. Осы пациенттер санынан 559 адам МЕК115306 (COMBI-d) және МЕК116513 (COMBI-v) III фазасының рандомизацияланған екі зерттеуінде BRAF V600 мутациясы бар меланоманы емдеу үшін біріктірілген ем қабылдады; 453 пациент BRF115532 (COMBI-AD) III фазасының рандомизацияланған зерттеуінде BRAF V600 гені мутациясымен III сатыдағы меланомасына жасалған түбегейлі резекциядан кейін біріктірілген адьювантты ем қабылдады, ал BRAF V600 мутациясымен 82 пациент бірнеше қауымдағы BRF113928 II фазасының рандомизацияланбаған зерттеуінде ӨҰЖО себебімен ем қабылдады (5.1 бөлімін қараңыз).

Дабрафенибпен біріктірілген траметинибпен ем кезіндегі ең көп жиі жағымсыз реакциялар (жиілігі > 20%) қызба, шаршау, жүрек айну, қалтырау, бас ауыру, диарея, құсу, артралгия және бөртпені қамтыды.

Кесте түрінде жағымсыз реакцияларға шолу

Жағымсыз реакциялар MedDRA реттеу қызметінің медициналық сөздігіндегі ағзалар жүйесі кластарына сәйкес төменде тізбеленді.

Жиілігін бағалау үшін мына критерийлер пайдаланылды:

Өте жиі	≥1/10
Жиі	≥ 1/100-ден < 1/10 дейін
Жиі емес	≥ 1/1 000-нан < 1/100 дейін
Сирек	≥ 1/10 000-нан < 1/1 000 дейін
Белгісіз	(қолда бар деректер негізінде бағалау мүмкін емес)

Санаттар клиникалық зерттеулер деректеріндегі абсолютті жиіліктер негізінде берілді. Әр топ шегінде туындау жиілігі жағымсыз реакциялар ауырлығының кему ретімен берілді.

4 кесте. Траметинибпен монотерапия қауіпсіздігін бағалау үшін біріккен іріктеуде пациенттерде (n = 329) тіркелген жағымсыз дәрілік реакциялар

Жүйе-ағза класы	Жиілігі (барлық дәрежелері)	Жағымсыз реакциялар
Инфекциялар мен инвазиялар	<u>Жиі</u>	<u>Фолликулит</u>
		<u>Паранихия</u>
		<u>Флегмона</u>
		<u>Пустулезді бөртпе</u>
Қан және лимфа жүйесі	<u>Жиі</u>	<u>Анемия</u>

тарапынан бұзылулар		
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	<u>Жиі</u>	<u>Аса жоғары сезімталдық³</u>
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	<u>Жиі</u>	<u>Сусыздану</u>
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	<u>Жиі</u>	<u>Анық көрмеу</u>
		<u>Көз ұясы ішіндегі ісіну</u>
		<u>Көру қабілетінің бұзылуы</u>
	<u>Жиі емес</u>	<u>Хориоретинопатия</u>
		<u>Көру жүйкесі дискісінің ісінуі</u>
		<u>Торқабық ажырауы</u>
		<u>Торқабық венасының окклюзиясы</u>
Жүрек тарапынан бұзылулар	<u>Жиі</u>	<u>Сол жақ қарынша дисфункциясы</u>
		<u>Лықсыту фракциясының төмендеуі</u>
		<u>Брадикардия</u>
	<u>Жиі емес</u>	<u>Жүрек жеткіліксіздігі</u>
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u>	<u>Гипертензия</u>
		<u>Қан кету^b</u>
	<u>Жиі</u>	<u>Лимфа ісінуі</u>
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u>	<u>Жөтел</u>
		<u>Ентігу</u>
	<u>Жиі</u>	<u>Пневмонит</u>
	<u>Жиі емес</u>	<u>Өкпенің интерстициальді ауруы</u>
Асқазан-ішек жолы тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u>	<u>Диарея</u>
		<u>Жүрек айнуы</u>
		<u>Құсу</u>
		<u>Іштің қатуы</u>
		<u>Іштің ауыруы</u>
		<u>Ауыздың кеберсуі</u>
	<u>Жиі</u>	<u>Стоматит</u>
	<u>Жиі емес</u>	<u>Асқазан-ішек жолының перфорациясы</u>
		<u>Колит</u>
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u>	<u>Бөртпе</u>
		<u>Акне тәрізді дерматит</u>
		<u>Терінің құрғап кетуі</u>
		<u>Қышыну</u>
		<u>Алопеция</u>
	<u>Жиі</u>	<u>Эритема</u>
		<u>Алақан-табан эритродизестезиясы</u>
		<u>Беткейлік сызаттар</u>
		<u>Тері сызаттары</u>
Тірек-қимыл аппараты және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	<u>Жиі емес</u>	<u>Рабдомиолиз</u>
Жалпы бұзылыстар және препарат енгізілген жердегі	<u>Өте жиі</u>	<u>Қажу</u>
		<u>Шеткері ісіну</u>
		<u>Пирексия</u>

бұзылулар	Жиі	Бет ісінуі
		Шырышты қабықтар қабынуы
		Астения
Диагностикалық зерттеулер	Өте жиі	Аспартатаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы
	Жиі	Аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы
		Қандағы сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы
		Креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы

^a Келесі симптомдар қосылуы мүмкін: қызба, бөртпе, бауыр трансаминазалары деңгейінің жоғарылауы және көру қабілетінің бұзылуы^b Құбылыстар онымен шектелмей, мыналарды қамтиды: мұрыннан қан кетулер, нәжісте жаңа шыққан қанның болуы, қызыiekтер қанағаштығы, гематурия, геморроид текті, асқазаннан, қынаптық, конъюнктивалық, бассүйекішілік қан кету және емшаралардан кейін қан кету.

5 кесте. МЕК115306, МЕК116513^a, BRF113928 және BRF115532 зерттеулерінде дабрафенибпен біріктірілген траматинибпен ем қауіпсіздігін бағалау үшін біріккен іріктеуде пациенттерде (n=1076) тіркелген жағымсыз дәрілік реакциялар

Жүйе-ағза класы	Жиілігі (барлық дәрежелері)	Жағымсыз реакциялар
Инфекциялар мен инвазиялар	<u>Өте жиі</u>	<u>Назофарингит</u>
	<u>Жиі</u>	<u>Несеп шығару жолдарының инфекциясы</u>
		<u>Флегмона</u>
		<u>Фолликулит</u>
		<u>Паранихия</u>
		<u>Пустулезді бөртпе</u>
Қатерсіз, қатерлі және анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)	<u>Жиі</u>	<u>Терінің жалпақ жасушалы карциномасы^b</u>
	<u>Жиі емес</u>	<u>Папиллома^c</u>
		<u>Себореялық кератоз</u>
		<u>Жаңа біріншілік меланома^d</u> <u>Акрохордон (жұмсақ фибромалар)</u>

Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	<u>Жиі</u>	<u>Нейтропения</u>
		<u>Анемия</u>
		<u>Тромбоцитопения</u>
		<u>Лейкопения</u>
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	<u>Жиі емес</u>	<u>Аса жоғары сезімталдық ^e</u>
		<u>Саркоидоз</u>
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u>	<u>Тәбеттің төмендеуі</u>
	<u>Жиі</u>	<u>Сусыздану</u>
		<u>Гипонатриемия</u>
		<u>Гипофосфатемия</u>
		<u>Гипергликемия</u>
Жүйке жүйесінің бұзылуы	<u>Өте жиі</u>	<u>Бас ауыру</u>
		<u>Бас айналу</u>
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	<u>Жиі</u>	<u>Анық көрмеу</u>
		<u>Көру қабілетінің бұзылуы</u>
		<u>Увеит</u>
	<u>Жиі емес</u>	<u>Хориоретинопатия</u>
		<u>Торқабық ажырауы</u>
		<u>Көз маңының ісінуі</u>
Жүрек тарапынан бұзылулар	<u>Жиі</u>	<u>Лықсыту фракциясының төмендеуі</u>
	<u>Жиі емес</u>	<u>Брадикардия</u>
	<u>Белгісіз</u>	<u>Миокардит</u>
Қантамырлар тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u>	<u>Гипертензия</u>
		<u>Қан кету ^f</u>
	<u>Жиі</u>	<u>Гипотензия</u>
		<u>Лимфа ісінуі</u>
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u>	<u>Жөтел</u>
	<u>Жиі</u>	<u>Ентігу</u>
	<u>Жиі емес</u>	<u>Пневмонит</u>
Асқазан-ішек бұзылыстары	<u>Өте жиі</u>	<u>Іштің ауыруы ^g</u>
		<u>Іштің қатуы</u>
		<u>Диарея</u>
		<u>Жүрек айнуы</u>
		<u>Құсу</u>
	<u>Жиі</u>	<u>Ауыздың кеберсуі</u>
	<u>Жиі емес</u>	<u>Стоматит</u>
		<u>Панкреатит</u>
		<u>Колит</u>
	<u>Сирек</u>	<u>Асқазан-ішек жолының перфорациясы</u>
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u>	<u>Терінің құрғап кетуі</u>
		<u>Қышыну</u>
		<u>Бөртпе</u>
		<u>Эритема ^{* 1}</u>
	<u>Жиі</u>	<u>Акне тәрізді дерматит</u>
		<u>Актиниялық кератоз</u>
		<u>Түнде терлеу</u>

		<u>Гиперкератоз</u>
		<u>Алоpecia</u>
		<u>Алақан-табан эритродизестезиясы</u>
		<u>Терінің зақымдануы</u>
		<u>Гипергидроз</u>
		<u>Панникулит</u>
		<u>Терідегі сызаттар</u>
		<u>Фотосезімталдық реакциясы</u>
Белгісіз	<u>Стивенс-Джонсон синдромы</u>	
	<u>Эозинофилия мен жүйелі симптомдар кезіндегі дәрі-дәрмектен болатын реакция</u>	
	<u>Жайылған қабыршақтанатын дерматит</u>	
Сүйек-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	<u>Өте жиі</u>	<u>Артралгия</u>
		<u>Миалгия</u>
		<u>Аяқ-колдың ауыруы</u>
		<u>Бұлшықеттер түйілуі ¹</u>
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан	<u>Жиі емес</u>	<u>Бүйрек функциясының бұзылуы</u>
		<u>Нефрит</u>
Жалпы бұзылыстар және препарат енгізілген жердегі бұзылулар	<u>Өте жиі</u>	<u>Қажу</u>
		<u>Қалтырау</u>
		<u>Астения</u>
		<u>Шеткері ісіну</u>
		<u>Пирексия</u>
		<u>Тұмау тәрізді ауру</u>
	<u>Жиі</u>	<u>Шырышты қабықтар қабынуы</u>
<u>Бет ісінуі</u>		
Зертханалық зерттеулер	<u>Өте жиі</u>	<u>Аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы</u>
		<u>Аспартатаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы</u>
	<u>Жиі</u>	<u>Қандағы сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы</u>
		<u>Гамма-глутамилтрансфераза деңгейінің жоғарылауы</u>
		<u>Креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы</u>

^a MEK116513 зерттеуіндегі қауіпсіздік бейіні, келесі сәттерді қоспағанда, жалпы MEK115306 қауіпсіздік бейінімен ұқсас: 1) MEK115306 салыстыруы бойынша келесі жағымсыз реакциялардың жиілік санаты өте жоғары болды: бұлшықеттер түйілуі (өте жиі); бүйрек функциясының бұзылуы және лимфа ісінуі (жиі); бүйрек функциясының жедел бұзылуы (жиі емес); 2) MEK116513 зерттеуінде келесі жағымсыз реакциялар туындады, бірақ MEK115306 зерттеуінде емес: жүрек жеткіліксіздігі, сол жақ қарынша дисфункциясы, өкпенің интерстициальді ауруы, рабдомиолиз (жиі емес). 3) MEK116513 және BRF115532 зерттеулерінде келесі жағымсыз реакциялар туындады: рабдомиолиз (жиі емес)

^b Терінің жалпақ жасушалы карциномасы (ЖЖК): b ЖЖК, тері ЖЖК және *in situ* ЖЖК (Боуэн ауруы) және кератокарцинома

^c Папиллома, тері папилломасы

- ^d Қатерлі меланома, метастазды қатерлі меланома және беткейлік таралған III сатыдағы меланома
- ^e Дәрілік жақпаушылық қамтылады
- ^f Бассүйекішілік қан кетуді және өлімге соқтыратын қан кетуді қоса, әртүрлі ағзалардан қан кету
- ^g Іштің жоғарғы және төменгі бөлігінің ауыруы
- ^h Эритема, жайылған эритема
- ⁱ Бұлшықеттер түйілуі, сүйек-бұлшықеттің қарысуы

Таңдамалы жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Жаңа қатерлі түзілімдер

Траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде қолданылғанда терінің және басқа ағзалардың жаңа қатерлі түзілімдері туындауы мүмкін. Дабрафенибтің қысқаша сипаттамасын қараңыз.

Қан кетулер

Траметинибті монотерапияда және дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде, қатты қан кету және өлімге соқтыратын қан кету жағдайларын қоса, қан кету жағдайлары туындады. Қан кетулердің көпшілігі жеңіл болды. Дабрафенибпен біріктірілімде траметиниб қауіпсіздігін бағалау үшін біріккен іріктеуде пациенттерде тіркелген өлімге соқтыратын бассүйекішілік қан кету жағдайлары < 1% (8/1076) болды. Дабрафенибпен біріктірілімде траметиниб қабылдау кезіндегі алғашқы геморрагиялық құбылыстың басталуына дейінгі уақыт медианасы меланомасы бар пациенттерде 94 күн және бұрын ісікке қарсы емнен өткен пациенттердегі ӨҰЖО зерттеуінде 75 күн құрады. Қан кету қаупі антиагреганттық дәрілерді немесе антикоагулянттарды бір мезгілде қолданғанда артуы мүмкін. Егер қан кету туындаса, пациентті клиникалық көрсетілімдер бойынша емдеу керек (4.4 бөлімін қараңыз).

СҚЛФ төмендеуі /Сол жақ қарынша дисфункциясы

Траметинибтің оны монотерапияда немесе дабрафенибпен біріктірілімде қолданғанда СҚЛФ төмендететіні хабарланды. Клиникалық зерттеулерде сол жақ қарынша дисфункциясының жүрек жеткіліксіздігінің және СҚЛФ төмендеуінің бірінші білінуіне дейінгі уақыт медианасы 2-ден 5 айға дейін құрады. Дабрафенибпен біріктірілімде траметиниб қауіпсіздігін бағалау үшін біріккен іріктеуде пациенттерде тіркелген СҚЛФ төмендеу жағдайлары 6% (65/1076) құрады, осы орайда жағдайлардың көпшілігі симптомсыз және қайтымды болды. СҚЛФ нақты мекемеде белгіленген қалыптың төменгі шегінен аз болған пациенттер траметинибтің клиникалық зерттеулерінде қамтылмаған. Сол жақ қарынша функциясын бұзуы мүмкін патологиялары бар пациенттерде траметинибті сақтықпен қолдану керек (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Пирексия

Монотерапияда және дабрафенибпен біріктірілімде траметинибтің клиникалық зерттеулерінде пирексияның білінуі хабарланды; алайда пирексияның жиілігі мен ауырлығы біріктірілген ем кезінде артады. Дабрафенибтің қысқаша сипаттамасын, 4.4 және 4.8 бөлімдерін қараңыз.

Бауыр тарапынан болатын құбылыстар

Монотерапияда және дабрафенибпен біріктірілімде траметинибтің клиникалық зерттеулерінде бауыр тарапынан жағымсыз құбылыстар хабарланды. Бауыр тарапынан болған ЖҚ арасында ең көп жиілері АЛТ және АСТ деңгейінің жоғарылауы болды, ал олардың көпшілігі 1 немесе 2 дәрежеде болды. Траметинибпен монотерапия үшін бауыр тарапынан көрсетілген жағымсыз құбылыстардың 90%-дан астамы емдеудің алғашқы 6 айында туындады. Бауыр тарапынан құбылыстар клиникалық зерттеулерде бауыр функциясына төрт аптада бір рет мониторинг өткізумен анықталды. Траметинибті монотерапияда немесе дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде 6 ай бойы әр төрт апта сайын бауыр функциясына мониторинг өткізу ұсынылады. Бауыр

функциясына мониторингті, егер ол үшін клиникалық көрсетілімдер бар болса, одан кейін де жалғастыруға болады (4.4 бөлімін қараңыз).

Артериялық гипертензия

Траметинибті монотерапияда және дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаудың бұрыннан келе жатқан артериялық гипертензиясы бар немесе онсыз пациенттерде артериялық қысымның көтерілуімен астасатыны хабарланды. Артериялық қысымды бастапқы күйде өлшеу және емдеу кезінде оны қадағалау, ал қажет болса, артериялық гипертензияны стандартты ем көмегімен бақылауға алу керек (4.4 бөлімін қараңыз).

Өкпенің интерстициальді ауруы (ӨИА)/Пневмонит

Траметинибті монотерапияда және дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде ӨИА немесе пневмонит дамуы мүмкін. ӨИА немесе пневмонит күмәні бар пациенттер, жөтел, еңтігу, гипоксия, плевралық жалқық немесе инфильтраттарды қоса, жаңа немесе үдемелі өкпе белгілері мен симптомдары бар пациенттермен бірге клиникалық диагностикалық зерттеулер жүргізуге дейін траметинибпен емделуден бас тарту керек. Емдеумен байланысты ӨИА немесе пневмонит диагнозы қойылған пациенттерде траметинибпен емдеуді түпкілікті тоқтату керек (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Көру қабілетінің бұзылуы

Траметинибпен емделу кезінде, ТПЭА және ТВО қоса, көру қабілетінің бұзылуларымен астасқан бұзылыстар туындауы мүмкін. Анық көрмеу, көру өткірлігінің төмендеуі сияқты симптомдар және басқа көру құбылыстары траметиниб қолданылған клиникалық зерттеулерде сипатталды (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Бөртпе

Бөртпе қауіпсіздікті бағалау мақсатында біріккен қауымда траметинибпен монотерапия зерттеулерінде пациенттердің 60% шамасында және траметиниб пен дабрафениб біріктірілімінің зерттеулерінде пациенттердің 25% шамасында байқалды. Атап көрсетілген жағдайлардың көпшілігі 1 және 2 дәрежеде болды және емдеуді тоқтатуды немесе дозаны азайтуды талап етпеді (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Рабдомиолиз

Траметинибтің өзін немесе оны дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде рабдомиолиз сипатталды. Рабдомиолиз белгілері мен симптомдары тиісті клиникалық бағалау және көрсетілімдер бойынша емдеуге негіз болуы тиіс (4.4 бөлімін қараңыз).

Панкреатит

Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде панкреатит пайда болуы хабарланды. Дабрафенибтің қысқаша сипаттамасын қараңыз.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде бүйрек функциясы бұзылуының дамуы хабарланды. Дабрафенибтің қысқаша сипаттамасын қараңыз.

Пациенттердің ерекше топтары:

Егде жастағы пациенттер

Операция жасалмайтын немесе метастаздық меланомасы бар пациенттерде III фазада жүргізілген траметиниб зерттеуінде (n=211) 49 пациент (23%) жасы ≥ 65 болды, ал 9 пациент (4%) жасы ≥ 75 болды. Жағымсыз құбылыстарды (ЖҚ) және күрделі жағымсыз құбылыстарды (КЖҚ) өткерген субъектілер пайызы 65 жастан аспаған және ≥ 65 жастағы субъектілерде ұқсас болды. Дәрілік препаратты түпкілікті тоқтатуға, дозаны азайтуға және емдеуді тоқтата тұруға әкелетін ЖҚ ≥ 65 жастағы пациенттерде, 65 жастан аспаған пациенттерге қарағанда, зор ықтималдықпен дамыды.

Траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қолдану қауіпсіздігін бағалау мақсатында біріккен іріктеуде 265 пациент (25%) ≥ 65 жаста болды, 62 пациент (6%) ≥ 75 жаста болды. Екі зерттеуде де жағымсыз құбылыстарды (ЖҚ) өткерген пациенттер пайызы < 65 жастағы және ≥ 65 жастағы пациенттерде ұқсас болды. Дәрілік препаратты түпкілікті

тоқтатуға, дозаны азайтуға және емдеуді тоқтата тұруға әкелетін КЖҚ және ЖҚ ≥ 65 жастағы пациенттерде, 65 жастан аспаған пациенттерге қарағанда, зор ықтималдықпен дамыды.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Бүйрек функциясының жеңіл және орташа дәрежедегі бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес (5.2 бөлімін қараңыз). Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде траметиниб сақтықпен қолданылу керек (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Бауыр функциясының ауырлығы жеңіл дәрежедегі бұзылулары бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес (5.2 бөлімін қараңыз). Бауыр функциясының ауырлығы орташа дәрежедегі бұзылулары немесе бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде траметиниб сақтықпен қолданылу керек (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Ми метастаздары бар пациенттерде траметиниб дабрафенибпен біріктірілімде

Траметиниб пен дабрафениб біріктірілімінің қауіпсіздігі мен тиімділігі ми метастаздарымен BRAF V600 мутациясы оң нәтижелі меланомасы бар пациенттердегі ІІ фазаның көп арналы ашық зерттеуінде бағаланды. Осы пациенттерде байқалған қауіпсіздік бейіні біріктірілім қауіпсіздігінің ықпалдастырылған бейініне сәйкес келеді.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлама

ДП «пайда-қауіп» арақатынасының үздіксіз мониторингін қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркелгеннен кейін күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медицина қызметкерлеріне ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы ҚР жағымсыз реакциялар туралы жариялаудың ұлттық жүйесі арқылы хабарлау ұсынылады. «Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

4.9 Артық дозалануы

Клиникалық зерттеулерде тәулігіне 1 рет 4 мг-ден асып кететін дозаларда траметиниб препаратын қолдану жағдайлары тіркелмеген. Осы траметинибтің артық дозалану құбылысынан кейін ешқандай ЖҚ туралы хабарланбады. Траметинибпен және дабрафенибпен біріктірілген емнің клиникалық зерттеулерінде 11 пациентте (4 мг) траметинибтің артық дозалануы хабарланды; ешқандай КЖҚ хабарланбады. Траметинибпен артық дозаланғанда спецификалық ем жүргізілмейді. Егер артық дозалану болса, демеуші ем жүргізу және қажет болса тиісті мониторинг өткізу керек.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Антинеопластикалық препараттар. Протеинкиназа тежегіштері. Митоген-белсендірілетін протеинкиназа тежегіштері (МЕК). Траметиниб.

АТХ коды L01EE01

Әсер ету механизмі

Траметиниб киназа 1 (МЕК1) жасушаішілік белсенділендіру және МЕК2 киназалық белсенділік дабылдарымен реттелетін митоген-белсенділенетін қайтымды, жоғары іріктелген аллостериялық тежегіші болып табылады. МЕК ақуыздары киназаның (ERK) жасушадан тыс сигналдармен байланысқан жолдың компоненттері болып табылады. Меланомада және обырдың басқа түрлерінде бұл жол көбінесе BRAF генінің мутацияланған түрлерін белсендіреді, өз кезегінде, ол МЕК белсендіреді және ісік жасушаларының өсуін көтермелейді. Траметиниб BRAF мутантты гені тудыратын МЕК белсенуін тежейді, сондай-ақ МЕК киназалық белсенділігін тежейді. Траметиниб BRAF V600 мутантты тектегі меланома жасушалар желілерінің өсуін бәсеңдетеді және жануарлардағы BRAF V600 мутантты тектегі меланома үлгілерінде ісікке қарсы әсерін көріністейді.

Дабрафенибпен біріктірілімі

Дабрафениб киназалар тежегіші болып табылады. BRAF генінің онкогенді мутациялары

RAS/RAF/MEK/ERK жолының конститутивтік белсенділенуіне әкеледі. Осылайша, траметиниб және дабрафениб осы жолдағы екі MEK және RAF киназасын тежейді, ал демек осындай біріктірілім осы жолдың қатар тежелуін қамтамасыз етеді. Дабрафенибтің траметинибпен біріктірілімі BRAF V600 гені мутациясымен меланоманың жасушалық желілерінде *in vitro* синергиялық әсерін көрсетеді және BRAF V600 гені мутациясымен меланома ксенотрансплантаттарында *in vivo* төзімділік дамуын кідіртеді.

BRAF мутациясының статусын белгілеу

Траметинибті немесе оның дабрафенибпен біріктірілімін қабылдау алдында пациенттерде бекітілген диагностикалық зерттеу арқылы BRAF V600 мутациясы оң нәтижелі ісік статусы расталуы тиіс.

Клиникалық зерттеулерде қолда бар ісік үлгілерінің ең жаңаларында BRAF мутациясының сынамасын қолдана отырып, BRAF V600 мутациясына орталық зерттеу жүргізілді. Бастапқы ісік немесе метастаз ошағындағы ісік «Респонс Дженетикс Инк.» (Response Genetics Inc.) компаниясы әзірлеген валидациядан өткен полимеразалық тізбекті реакция (ПТР) әдісі арқылы зерттелді. Аталған талдау V600E және V600K мутацияларын ажырату үшін арнайы әзірленді. BRAF V600E немесе V600K мутациялары оң нәтижелі ісіктері бар пациенттер ғана зерттеуге қатысуға жарамды болып танылды.

Кейіннен пациенттердің барлық үлгілері «БиоМерье» (bioMerieux) компаниясының CE таңбалауымен бекітілген BRAF (bMx) THxID талдауын қолданумен қайта талданды. BRAF bMx THxID талдауы формалинмен бекітілген және парафинмен құйылған ісік тінінен шығарып алынған ДНҚ қолданумен жүргізілетін аллель-спецификалық ПТР түрінде болады. Талдау сезімталдығы жоғары (формалинмен бекітілген және парафинмен құйылған ісік тінінен шығарып алынған ДНҚ қолданумен жабайы типті өрісті бірізділікте V600E және V600K 5% бірізділік ретіне дейінгі) BRAF V600E немесе V600K мутацияларын анықтау мақсатында әзірленді. Сэнгер бойынша екі бағытты ретроспективті секвенирлеумен клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулер осы зерттеудің жиілігі аз BRAF V600D мутациясын және сезімталдығы аз V600E/K601E мутациясын анықтауға да мүмкіндік беретінін көрсетті. THxID BRAF талдауы негізінде мутациясы оң нәтижелі болған және кейіннен эталондық әдіс қолданумен секвенирленген клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулерден алынған үлгілер үшін (n = 876) талдаудың спецификалық сипаты 94% құрады.

Фармакодинамикалық әсерлері

Траметиниб BRAF нәтижесі оң меланома жасушалары желілерінде және меланома ксенотрансплантаттарымен үлгілерде фосфорланған ERK деңгейін төмендетеді.

BRAF және NRAS гендерінің мутацияларымен меланомасы бар пациенттерде траметиниб қолдану, фосфорланған ERK және Ki67 (ісік жасушаларының пролиферация маркері), сондай-ақ p27 (апоптоз маркері) концентрациясының жоғарылауын қоса, ісік биомаркерлерінің дозаға тәуелді өзгерістеріне әкеледі. Траметинибтің күніне бір рет 2 мг дозаны көп рет енгізуден кейін байқалатын орташа концентрациялары бүкіл 24-сағаттық дозалау кезеңі бойына клиникаға дейінгі мақсатты концентрациясынан асып кетті, бұл MEK жолының ұзақ тежелісін қамтамасыз ету мүмкіндігін береді.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Операция жасалмайтын немесе метастаздық меланома

Клиникалық зерттеулерге тек тері меланомасы бар пациенттер қатысты. Көз немесе шырышты қабықтар меланомасы бар пациенттердегі тиімділігіне бағалау жүргізілмеді.

- Дабрафенибпен біріктірілімдегі траметиниб

Бұрын ем жүргізілмеген пациенттерді емдеу

BRAF V600 мутациясымен операция жасалмайтын немесе метастаздық меланомасы бар ересек пациенттерді емдеу кезінде траметинибтің (күніне бір рет 2 мг) дабрафенибпен біріктірілімде (күніне екі рет 150 мг) ұсынылатын дозасының қауіпсіздігі мен тиімділігі

III фазаның екі зерттеуінде және I/II фазаның бір қосалқы зерттеуінде бағаланды.

MEK115306 (COMBI-d):

BRAF V600E/K мутациясы оң нәтижелі операция жасалмайтын (III саты) немесе метастаздық (IV саты) меланомасы бар субъектілердегі бірінші желідегі емде дабрафениб пен траметиниб біріктірілімін дабрафениб пен плацебо біріктірілімімен салыстыруға бағытталған III фазадағы салыстырмалы жасырын рандомизацияланған ем MEK115306 болды. Зерттеудің негізгі соңғы нүктесі үдеусіз тіршілік қабілеті (ҮТҚ) болды, ал жетекші салдарлы соңғы нүктесі жалпы тіршілік қабілеті (ЖТ) болды. Субъектілер лактатдегидрогеназа (ЛДГ) деңгейіне қарай ($>$ қалыптың жоғарғы шегі (ҚЖШ) және ҚЖШ) және BRAF мутациясы бойынша (V600E және V600K) стратификацияланды.

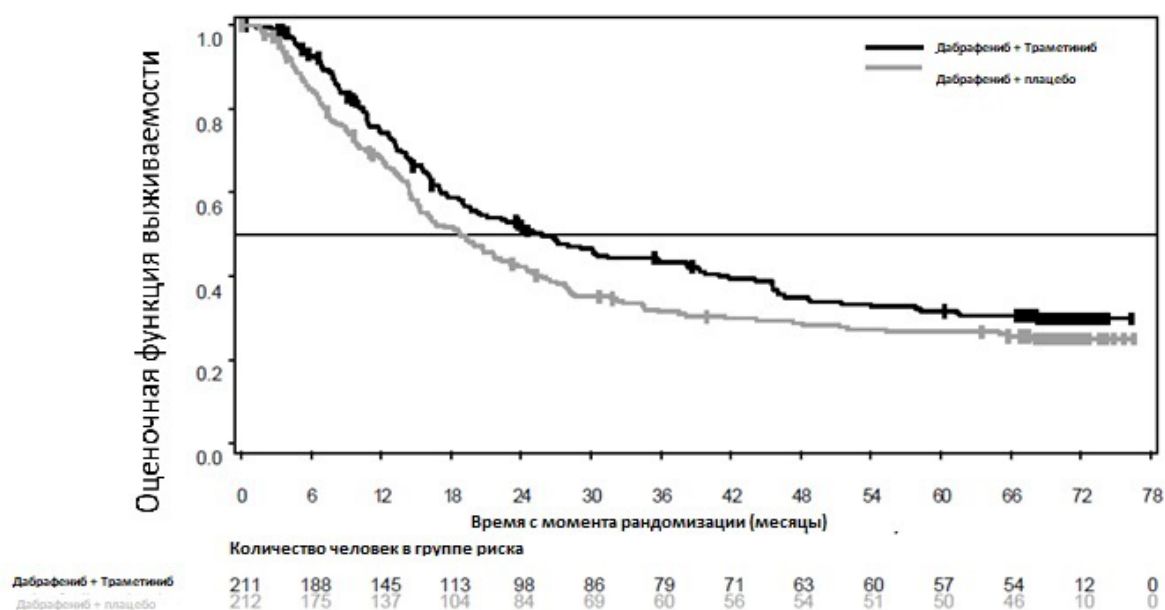
Не біріктірілімді (N = 211), не дабрафенибті (N = 212) қабылдау үшін 1:1 арақатынасында барлығы 423 субъект рандомизацияланды. Субъектілердің көпшілігі еуропалық нәсілден ($> 99\%$) және ер жынысынан (53 %) болды, жас ерекшеліктік медианасы 56 жас шамасын құрады (28 % > 65 жаста болды). Субъектілердің көпшілігі аурудың IVM1c сатысында (67 %) болды. Субъектілердің көпшілігінде ЛДГ $\leq$ ҚЖШ (65 %) деңгейі болды, Шығыстық біріккен онкологтар тобының (ECOG) шкаласы бойынша функционалдық статусы 0 (72 %) және ішкі ағзалардағы метастаздар 0 бастапқы күйде (73 %) болды. Көптеген субъектілерде (85 %) BRAF V600E мутациясы болды. Ми метастаздары бар субъектілер зерттеуге қосылмады.

ЖТ медианасы және 1 жыл, 2 жыл, 3 жыл, 4 жыл және 5 жылдан кейінгі тіршілікке қабілеттілікті бағалау көрсеткіштері 6-кестеде келтірілген. 5 жылдан кейін ЖТ талдау нәтижелері бойынша аралас ем тобы үшін ЖТ медианасы дабрафенибпен монотерапия тобына қарағанда шамамен 7 айға көп болды. (18,7 айға қарсы 25,8 ай) 5 жылдық тіршілікке қабілеттілік деңгейі дабрафенибпен монотерапия үшін 27% қарсы 32% біріктірілім үшін (6-кесте, 1-сурет). Каплан-Мейер ЖТ қисығы 3 жылдан 5 жылға дейін тұрақтанады (1-суретті қараңыз). 5 жылдық жалпы тіршілікке қабілеттілігі бастапқы деңгейде лактатдегидрогеназа деңгейі қалыпты пациенттерде 33%-бен (95% СА: 31,2, 48,4) салыстырғанда біріктірілген ем тобында 40%-ды (95% СА: 25,0, 41,0) және бастапқы деңгейде лактатдегидрогеназа деңгейі жоғары пациенттерде дабрафенибпен монотерапия тобында 14%-ға (95% СА: 6,8, 23,1) қарсы 16%-ды (95% СА: 8,4, 26,0) құрады.

6 кесте. MEK115306 (COMBI-d) зерттеуіндегі жалпы тіршілікке қабілеттілік нәтижелері

	ЖТ талдауы (деректерді есепке алуды тоқтату күні: 12 қаңтар 2015 ж.)		5 жылдық ЖТ талдауы (деректерді есепке алуды тоқтату күні: 10 желтоқсан 2018 ж.)	
	Дабрафениб + Траметиниб (n = 211)	Дабрафениб + Плацебо (n = 212)	Дабрафениб + Траметиниб (n = 211)	Дабрафениб + Плацебо (n = 212)
Пациенттер саны				
Қайтыс болғандар (құбылыс), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
ЖТ көрсеткіштері (айлар)				
Медиана (95% СА)	25,1 (19,2, ҚЖ)	18,7 (15,2, 23,7)	25,8 (19,2, 38,2)	18,7 (15,2, 23,1)
Қауіптер қатынасы (95% СА)	0,71 (0,55, 0,92)		0,80 (0,63, 1,01)	
P мәні	0,011		ҚЕ	
Жалпы тіршілікке қабілеттілік көрсеткіштері, % (95% СА)				
	Дабрафениб + Траметиниб (n = 211)		Дабрафениб + Плацебо (n = 212)	
1 жылдан кейін	74 (66,8, 79,0)		68 (60,8, 73,5)	
2 жылдан кейін	52 (44,7, 58,6)		42 (35,4, 48,9)	
3 жылдан кейін	43 (36,2, 50,1)		31 (25,1, 37,9)	
4 жылдан кейін	35 (28,2, 41,8)		29 (22,7, 35,2)	
5 жылдан кейін	32 (25,1, 38,3)		27 (20,7, 33,0)	
ҚЖ = қол жеткізілмеген, ҚЕ = қатысты емес				

1 сурет. МЕК115306 зерттеуі үшін Каплан-Мейер жалпы тіршілік қабілетінің қисықтары (тағайындалған (ИТТ) еміне сәйкес қауым)



ҮТҚ бастапқы соңғы нүктесін жақсарту дабрафенибпен монотерапия тобымен салыстырғанда аралас терапия тобында 5 жыл бойы сақталды. Сондай-ақ объективті жауаптың жиілігіне (ОЖЖ) қатысты жақсару байқалды және аралас терапия тобында дабрафенибпен монотерапия тобымен салыстырғанда жауаптың неғұрлым ұзақтығы (ҰЖ) байқалды (7-кесте).

7 кесте. МЕК115306 (COMBI-d) зерттеуіндегі тиімділікті бағалау нәтижелері

	Бастапқы талдау (деректерді есепке алуды тоқтату күні: 26 тамыз 2013 ж.)		Жаңартылған талдау (деректерді есепке алуды тоқтату күні: 12 қаңтар 2015 ж.)		5 жылдық талдау (деректерді есепке алуды тоқтату күні: 10 желтоқсан 2018 ж.)	
Соңғы нүкте	Дабрафе ниб + Трамети ниб (n=211)	Дабрафе ниб + Плацебо (n=212)	Дабрафе ниб + Трамети ниб (n=211)	Дабрафе ниб + Плацебо (n=212)	Дабрафе ниб + Трамети ниб (n=211)	Дабрафе ниб + Плацебо (n=212)
ҮТҚ^a						
<u>Үдеп кететін ауру немесе өліммен аяқталу, n (%)</u>	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
<u>ҮТҚ медианасы (айлар) (95% СА)</u>	9.3 (7,7, 11,1)	8.8 (5,9, 10,9)	11.0 (8,0, 13,9)	8.8 (5,9, 9,3)	10.2 (8,1, 12,8)	8.8 (5,9, 9,3)
<u>Қауіптер қатынасы (95% СА)</u>	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)		0,73 (0,59, 0,91)	
<u>Р мәні</u>	0,035		<0,001 ^f		ҚЕ	
ОЖЖ^b (95% СА)	67 (59,9, 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8, 74,8)	53 (46,3, 60,2)	69 (62,5, 75,4)	54 (46,8, 60,6)
<u>ОЖЖ өзгешелігі (95% СА)</u>	15 ^c (5,9, 24,5)		15 ^c (6,0, 24,5)		ҚЕ	
<u>Р мәні</u>	0,0015		0,0014 ^f		ҚЕ	
ТЖ^c (айлар) <u>Медиана (95% СА)</u>	9,2 ^d (7,4, ҚЖ)	10,2 ^d (7,5, ҚЖ)	12,9 (9,4, 19,5)	10,6 (9,1, 13,8)	12,9 (9,3, 18,4)	10,2 (8,3, 13,8)
a – үдеусіз тіршілік қабілеті (зерттеушінің бағалауы бойынша) b — жалпы жауап жиілігі = толық жауап + жартылай жауап c - жауап ұзақтығы d — есеп беру сәтінде зерттеуші бағалаған жауаптардың көпшілігі (>59 %) әлі қабылдау сатысында болды. e — ЖЖЖ мәндеріндегі өзгешелік ЖЖЖ дөңгелектенбеген мәні есебімен алынады. f - жаңартылған талдау алдын-ала жоспарланбаған және р-мәні бірнеше рет тестілеу үшін түзетілмеген ҚЖ = қол жеткізілмеген ҚЕ = қатысты емес						

МЕК116513 (COMBI-v):

МЕК116513 зерттеуі 2 топ қатысқан ІІІ фазаның рандомизацияланған ашық зерттеуі болды, онда BRAF V600 мутациясы оң нәтижелі метастаздық меланома тұсында дабрафениб пен траметиниб біріктірілімі вемурафениб монотерапиясымен салыстырылды. Зерттеудің негізгі соңғы нүктесі жалпы тіршілік қабілеті, ал жетекші қосымша соңғы нүктесі ҮТҚ болды. Субъектілер лактатдегидрогеназа (ЛДГ) деңгейіне қарай ($>$ қалыптың жоғарғы шегі (ҚЖШ) және $\leq$ ҚЖШ) және BRAF мутациясы бойынша (V600E және V600K) стратификацияланды.

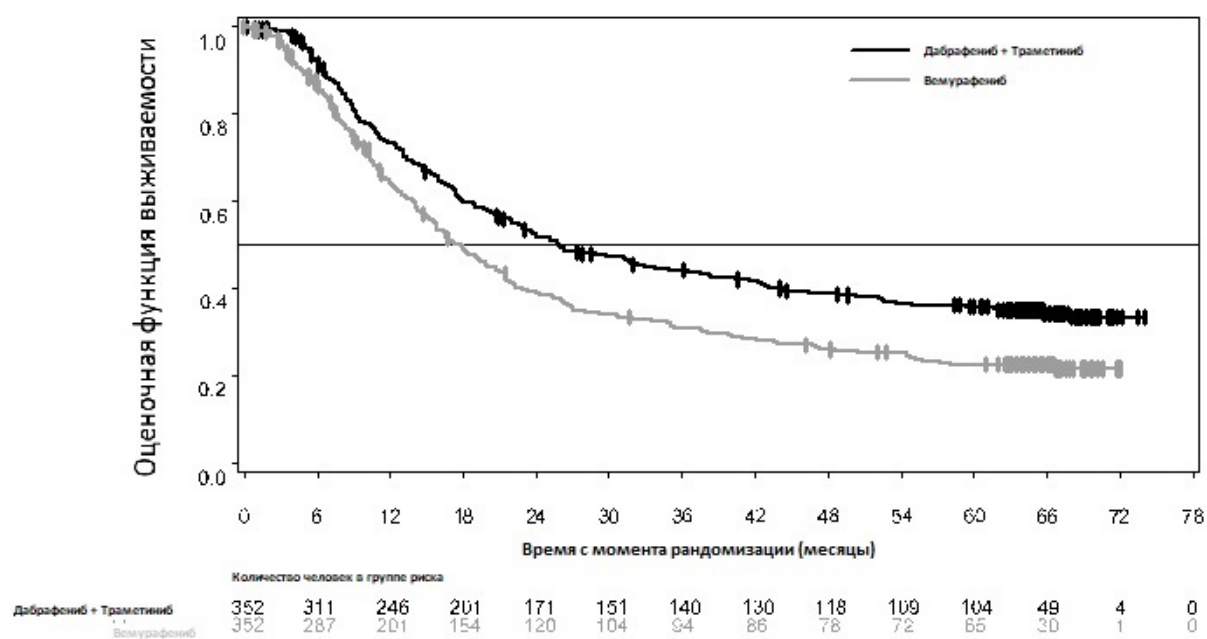
Не біріктірілім, не вемурафениб қабылдау үшін 1:1 арақатынасында барлық 704 субъект рандомизацияланды. Субъектілердің көпшілігі еуропалық нәсілден ($> 96\%$) болды, жас ерекшеліктік медиана 55 жасты құрады ($24\% > 65$ жаста болды). Субъектілердің көпшілігі аурудың IV M1c (61%) сатысында болды. Көптеген субъектілерде ЛДГ деңгейі $<$ ҚЖШ (67%), ECOG функционалдық статусы 0 (70%) және ішкі ағзалардағы метастаздары бастапқы күйде (78%) болды. Барлығы 54% бастапқы күйде 3 ауру ошағынан аз болды. Субъектілердің көпшілігінде BRAF V600E мутациясы оң нәтижелі (89%) меланома болды. Ми метастаздары бар субъектілер зерттеуге қосылмады.

ЖТ медианасы және 1 жыл, 2 жыл, 3 жыл, 4 жыл және 5 жылдан кейінгі тіршілікке қабілеттілікті бағалау көрсеткіштері 8-кестеде келтірілген. ЖТ талдау нәтижелері бойынша 5 жылдан кейін біріктірілген ем тобы үшін өмір сүру медианасы вемурафениб монотерапия тобы үшін (26,0 айға қарсы 17,8 ай) ЖТ медианасынан шамамен 8 ай артық болды, 5 жылдық тіршілікке қабілеттілік деңгейі вемурафенибпен монотерапия тобы үшін 36% (8-кесте, 2-сурет). Каплан-Мейер ОС қисығы 3 жылдан 5 жылға дейін тұрақтанады (2-суретті қараңыз). 5 жылдық жалпы тіршілікке қабілеттілік деңгейі лактатдегидрогеназа деңгейі қалыпты пациенттерде 28% -бен (95% СА: 38,8, 52,0) салыстырғанда біріктірілген ем тобында 46% (95% СА: 22,5, 34,6) және 16% -бен (95% СА: 9,3, 23,3) салыстырғанда біріктірілген топта 10% -ға (95% СА: 5,1, 17,4) қарсы бастапқы деңгейде лактатдегидрогеназа деңгейі жоғары пациенттерде вемурафенибпен монотерапия тобында.

8 кесте. МЕК116513 (COMBI-v) зерттеуіндегі жалпы тіршілікке қабілеттілік нәтижелері

	ЖТ талдауы (деректерді есепке алуды тоқтату күні: 13 наурыз 2015 ж.)		5 жылдық ЖТ талдауы (деректерді есепке алуды тоқтату күні: 08 қазан 2018 ж.)	
	Дабрафениб + Траметиниб (n=352)	Вемурафениб (n=352)	Дабрафениб + Траметиниб (n=352)	Вемурафениб (n=352)
Пациенттер саны				
Қайтыс болғандар (құбылыс), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
ЖТ көрсеткіштері (айлар)				
медиана (95% СА)	25,6 (22,6, NR)	18,0 (15,6, 20,7)	26,0 (22,1, 33,8)	17,8 (15,6, 20,7)
Қауіптердің түзетілген қатынасы (95% СА)	0.66 (0.53, 0.81)		0.70 (0.58, 0.84)	
p мәні	<0.001		NA	
Жалпы				
тіршілікке қабілеттілік көрсеткіштері, % (95% СА)	Дабрафениб + Траметиниб (n=352)		Вемурафениб (n=352)	
1 жылдан кейін	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
2 жылдан кейін	53 (47,1, 57,8)		39 (33,8, 44,5)	
3 жылдан кейін	44 (38,8, 49,4)		31 (25,9, 36,2)	
4 жылдан кейін	39 (33,4, 44,0)		26 (21,3, 31,0)	
5 жылдан кейін	36 (30,5, 40,9)		23 (18,1, 27,4)	
ҚЖ = қол жеткізілмеген, ҚЕ = қатысты емес				

2 сурет. Каплан-Мейер жалпы тіршілік қабілетінің қисықтары – MEK116513 зерттеуінің жаңартылған талдауы



ҮТҚ екінші соңғы нүктесін жақсарту вемурафенибпен монотерапия тобымен салыстырғанда аралас терапия тобында 5 жыл бойы сақталды. Сондай-ақ объективті жауаптың жиілігіне (ОЖЖ) қатысты жақсару байқалды және аралас терапия тобында вемурафенибпен монотерапия тобымен салыстырғанда жауаптың неғұрлым ұзақтығы (ҰЖ) байқалды (9-кесте).

	Бастапқы талдау (деректерді есепке алуды тоқтату күні: 17 сәуір 2014 ж.)		5 жылдық талдау (деректерді есепке алуды тоқтату күні: 08 қазан 2018 ж.)	
Соңғы нүкте	Дабрафениб + Траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)	Дабрафениб + Траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)
ҮТҚ ^a				
Үдемелі ауру немесе өліммен аяқталу, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
ҮТҚ медианасы (айлар) (95% СА)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (6,0, 8,1)
Қауіптер қатынасы (95% СА)	0,56 (0,46, 0,69)		0,62 (0,52, 0,74)	
<u>Р мәні</u>	<0,001		ҚЕ	
ОЖЖ ^b % (95% СА)	64 (59,1, 69,4)	51 (46,1, 56,8)	67 (62,2, 72,2)	53 (47,2, 57,9)
ОЖЖ өзгешелігі (95% СА)	13 (5,7, 20,2)		ҚЕ	
<u>Р мәні</u>	0,0005		ҚЕ	
ТЖ^c (айлар)				
Медиана (95% СА)	13,8 ^d (11,0, ҚЖ)	7,5 ^d (7,3, 9,3)	13,8 (11,3, 18,6)	8,5 (7,4, 9,3)
a – үдеусіз тіршілік қабілеті (зерттеушінің бағалауы бойынша) b — жалпы жауап жиілігі = толық жауап + жартылай жауап c - жауап ұзақтығы d — есеп беру сәтінде зерттеуші бағалаған жауаптардың көпшілігі (дабрафениб+траметиниб тобының 59% және вемурафениб тобының 42%) қабылдау сатысында болды. ҚЖ = қол жеткізілмеген ҚЕ = қатысты емес				

Осының алдында BRAF тежегіштерімен жүргізілген ем
Осының алдында BRAF тежегішін қабылдағанда ауруы үдеп кеткен траметинибті дабра-фенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттер туралы шектеулі ғана деректер

бар.

BRF113220 зерттеуінің В бөлігіне BRAF тежегішімен емделгенде ауруы үдеп кеткен 26 пациенттен тұратын қауым қамтылды. Күніне бір рет 2 мг траметиниб пен күніне екі рет 150 мг дабрафенибті біріктіру BRAF тежегішімен емделгенде ауруы үдеп кеткен пациенттерде шектеулі клиникалық белсенділікті көріністеді (4.4 бөлімін қараңыз). Зерттеушінің бағалауы бойынша расталған жауап пайызы 15% (95% СА: 4,4, 34,9), ал ҮТҚ медианасы 3,6 ай (95% СА: 1,9, 5,2) құрады. Осыған ұқсас нәтижелер осы зерттеудің С бөлігінде дабра-фенибпен монотерапия тобынан күніне бір рет 2 мг траметиниб пен күніне екі рет 150 мг дабрафениб біріктірілімінің тобына ауысқан 45 пациентте байқалды. Атап көрсетілген пациенттерде ҮТҚ 3,6 ай медианасында (95% СА: 2,4) 13% расталған жауап пайызы байқалды (95% СА: 5,0, 27,0).

Ми метастаздары бар пациенттер

Миды метастаздайтын BRAF мутациясы оң нәтижелі меланома ІІ фазаның рандомизацияланбаған ашық көп орталықтық зерттеуінде (COMBI-MB зерттеуі) зерттелді. Жалпы жиынтығы 125 пациент төрт қауымда қамтылды:

- А қауымы: Миға бағытталған алдын ала жергілікті емсіз және ECOG жұмысының 0 немесе 1 статусымен симптомы білінбейтін ми метастаздары болатын BRAFV600E мутантты меланомасы бар пациенттер.
- В қауымы: Миға бағытталған алдын ала жергілікті еммен және ECOG көрсеткіштерінің 0 немесе 1 жағдайымен симптомы білінбейтін ми метастаздары болатын BRAFV600E мутантты меланомасы бар пациенттер.
- С қауымы: Миға бағытталған алдын ала жергілікті еммен немесе емсіз және ECOG жұмысының 0 немесе 1 жағдайымен симптомы білінбейтін мидағы метастаздары бар BRAFV600D/K/R мутантты меланомасы бар пациенттер.
- D қауымы: Миға бағытталған алдын ала жергілікті еммен немесе ондай емсіз және ECOG көрсеткіштерінің 0 немесе 1 немесе 2 жағдайымен мида симптоматикалық метастаздары болатын BRAFV600D/E/K/R мутантты меланомасы бар пациенттер.

Зерттеудің бастапқы соңғы нүктесі бассүйекішілік жауаппен расталған пациенттердің пайыздық үлесі ретінде айқындалатын, зерттеуші емге солидті ісіктердің жауабын бағалаудың модификацияланған критерийлерін (RECIST) қолдана отырып бағалаған А қауымындағы бассүйекішілік жауап болды. В, С және D қауымдарындағы зерттеуші бағалаған бассүйекішілік жауап зерттеудің екіншілік соңғы нүктелері болды. Іріктеу көлемінің көп еместігінен, СА 95%, В, С және D қауымдарындағы нәтижелерді сақтықпен түсіндіру керек. Тиімділік нәтижелері 10 кестеде берілген.

10 кесте Зерттеушінің бағалауы бойынша COMBI-MB зерттеуінен алынған тиімділік деректері

	Ем қабылдаған пациенттердің барлық топтары			
Соңғы нүктелер / баға	А қауымы N=76	В қауымы N=16	С қауымы N=16	Д қауымы N=17
Бассүйекшілік жауап жиілігі,% (95% СА)				
	59 % (47,3, 70,4)	56 % (29,9, 80,2)	44 % (19,8, 70,1)	59 % (32,9, 81,6)
Бассүйекшілік жауап ұзақтығы, медиана, айлар (95% СА)				
	6,5 (4,9, 8,6)	7,3 (3,6, 12,6)	8,3 (1,3, 15,0)	4,5 (2,8, 5,9)
Жалпы жауап беру коэффициенті, % (95% СА)				
	59 % (47,3, 70,4)	56 % (29,9, 80,2)	44 % (19,8, 70,1)	65 % (38,3, 85,8)
Үдеусіз тіршілік қабілеті, медиана, айлар (95% СА)				
	5,7 (5,3, 7,3)	7,2 (4,7, 14,6)	3,7 (1,7, 6,5)	5,5 (3,7, 11,6)
Жалпы тіршілік қабілеті, медиана, айлар (95% СА)				
	10,8 (8,7, 17,9)	24,3 (7,9, ҚЖ)	10,1 (4,6, 17,6)	11,5 (6,8, 22,4)
СА = сенім аралығы ҚЖ = қол жеткізілмеген				

- Траметинибпен монотерапия

Бұрын ем жүргізілмеген пациенттерді емдеу

BRAF мутациясымен (V600E және V600K) меланомасы бар пациенттердегі траметиниб қауіпсіздігі мен тиімділігі III фазаның рандомизацияланған ашық зерттеуінде (MEK114267 [METRIC]) бағаланды. Пациенттердің BRAF V600 мутациясы бойынша статусын бағалау қажет болды.

Бұрын ем жүргізілмеген немесе метастаздану жағдайларында бұрын бір химиялық ем дәрісін алған пациенттер (N=322) күніне бір рет 2 мг трамети-ниб немесе химиялық ем алу (3 аптада бір рет дакарбазин, 1000 мг/м² немесе 3 аптада бір рет паклитаксел 175 мг/м²) мақсатында (тағайындалған емдеуге сәйкес қауым (ITT)) 2:1 арақатынасында рандомизацияланды. Пациенттердің бәрінде емдеу ауру үдемеген кезге дейін жалғасты, өліммен аяқталу немесе емдеуден бас тарту болмады.

Осы зерттеудегі негізгі соңғы нүкте тиімділігін бастапқы бағалау мақсатындағы қауым болып саналған алдыңғы анамнезінде мидағы метастаздарсыз BRAF V600E/K мутациясы оң нәтижелі кең таралған/метастаздық меланомасы бар пациенттерде (N=273) үдеусіз тіршілік қабілетіне (ҮТҚ) қатысты химиялық еммен салыстырғанда, траметиниб тиімділігін бағалау болды. Қосымша соңғы нүктелер ITT қауымындағы үдеусіз тіршілік қабілеті (ҮТҚ) және жалпы тіршілік қабілеті (ЖТҚ), объективті жауап берген пациенттердің жалпы пайызы (ОЖЖ) және тиімділігін бірінші бағалау мақсатындағы қауымда және ITT қауымындағы жауап ұзақтығы болды. Химиялық ем тобындағы пациенттерге үдеуінің тәуелсіз расталуынан кейін траметиниб тобына ауысуға рұқсат етілді. Химиялық ем тобындағы ауруының үдеуі расталған пациенттерден траметиниб тобына барлығы 51 (47%) пациент ауысты.

Бастапқы сипаттамалары тиімділігін бірінші бағалау мақсатындағы қауымда да, ITT қауымында да емдеу топтары арасында теңестірілді. ITT қауымында пациенттердің 54%-ы ер жынысынан және олардың барлығы еуропалық нәсілден болды. Жас шамасы медианасы 54 жаста болды (22%-ының жасы ≥ 65 жастан асқандар); барлық пациенттің ECOG 0 немесе 1 функционалдық статусы болды; ал 3%-ның анамнезінде ми

метастаздары болды. ИТТ қауымындағы пациенттердің көпшілігінде (87%) BRAF V600E мутациясы болды және пациенттердің 12%-да BRAF V600K мутациясы болды. Пациенттердің көпшілігіне (66%) метастаздық аурумен байланысты бұрын химиялық ем жүргізілмеген.

Тиімділігін бірінші бағалау мақсатындағы қауымда тиімділікті бағалау нәтижелері ИТТ қауымындағы нәтижелермен келісілді: сондықтан 9 кестеде тек ИТТ қауымына тән тиімділік деректері берілген. 3 суретте зерттеушінің бағалауы бойынша жалпы тіршілік қабілетіне арналған Каплан-Мейер қисықтары берілген (2013 жылғы 20 мамырдағы апостериорлық талдау).

11 кесте . Зерттеушінің бағалауы бойынша тиімділік нәтижелері (ИТТ популяциясы)

Соңғы нүкте	траметиниб	Химиялық ем ^а
Үдеусіз тіршілік қабілеті	(N=214)	(N=108)
ҮТҚ медианасы (айлар) (95% СА)	<u>4,8</u> (4,3, 4,9)	<u>1,5</u> (1,4, 2,7)
Қауіптер қатынасы (95% СА) Р мәні	<u>0,45</u> (0,33, 0,63) <u>≤ 0,0001</u>	
Объективті жауабы бар пациенттердің жалпы пайызы (%)	<u>22</u>	<u>8</u>

ИТТ = тағайындалған емдеуге сәйкес; VBP = Үдеусіз тіршілік қабілеті; СА = сенім аралығы.

^а Химиялық ем тобында 3 аптада бір рет 1000 мг/м² дакарбазин (DTIC) немесе 3 аптада бір рет 175 мг/м² паклитаксел қабылдаған пациенттер қамтылды.

ҮТҚ нәтижесі V600K мутациясы оң нәтижелі меланомасы бар пациенттердің қосалқы тобында (ҚҚ = 0,50 [95 % СА: 0,18, 1,35], p = 0,0788) келісілді.

Жалпы тіршілік қабілетінің қосымша талдауы 2013 жылғы 20 мамырдағы деректер есебі тоқтатылған күні жүргізілді. 12 кесте.

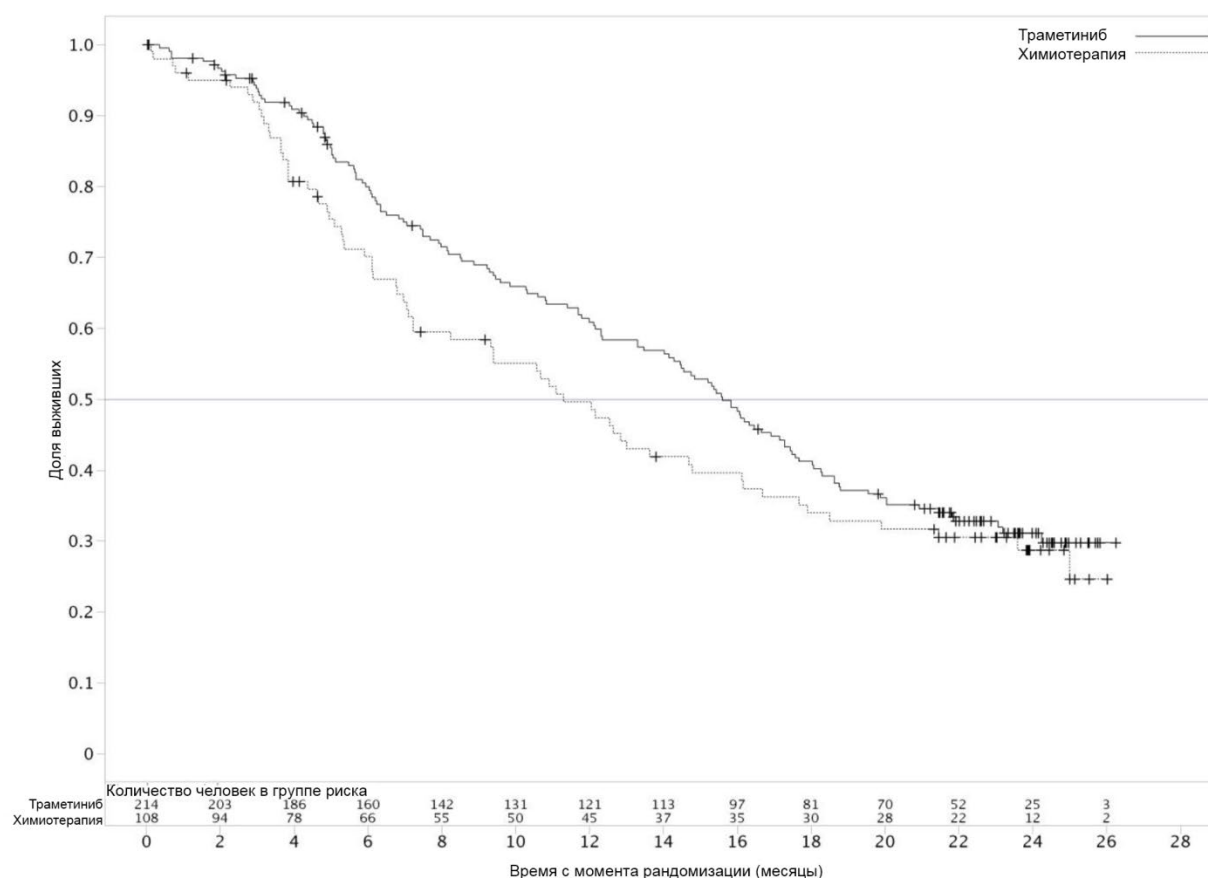
2011 жылғы қазанда басқа топқа пациенттердің 47%-ы ауысты, ал 2013 жылғы мамырға қарай басқа топқа пациенттердің 65%-ы ауысты.

12 кесте Бастапқы талдау және апостериорлық талдау негізіндегі тіршілік қабілеті туралы деректер

Деректерді есепке алуды тоқтату күні	Емдеу	Өліммен аяқталу саны (%)	ЖТ медианасы-айлар (95% СА)	Қауіптер қатынасы (95% СА)	12 айдан кейін аман қалғандардың пайызы (95% СА)
<u>26 қазан 2011 ж.</u>	<u>Химиялық ем (n = 108)</u>	<u>29 (27)</u>	<u>ҚЖ</u>	<u>0,54 (0,32, 0,92)</u>	<u>ҚЖ</u>
	<u>Траметиниб (n = 214)</u>	<u>35 (16)</u>	<u>ҚЖ</u>		<u>ҚЖ</u>
<u>2013 жылғы 20 мамыр</u>	<u>Химиялық ем (n = 108)</u>	<u>67 (62)</u>	<u>11,3 (7,2, 14,8)</u>	<u>0,78 (0,57, 1,06)</u>	<u>50 (39,59)</u>
	<u>Траметиниб (n = 214)</u>	<u>137 (64)</u>	<u>15,6 (14,0, 17,4)</u>		<u>61 (54, 67)</u>

ҚЖ = қол жеткізілмеген

3 сурет. Каплан-Мейер жалпы тіршілік қабілетінің (ЖТ) қисықтары (2013 ж. 20 мамырдағы апостериорлық талдау)



Осының алдында BRAF тежегіштерімен жүргізілген ем BRAF V600E, V600K немесе V600D мутациясы оң нәтижелі (MEK113583) метастаздық меланомасы бар пациенттерде күніне бір рет 2 мг траметиниб енгізілуден кейін объективті жауаптар жиілігін, қауіпсіздігі мен фармакокинетикасын бағалау үшін әзірленген бір топпен жүргізілген II фаза зерттеуінде әртүрлі екі қауым қамтылды: А қауымы: осының алдында басқа ем жүргізілген немесе жүргізілмеген BRAF тежегішімен алдыңғы емделуі болған пациенттер, В қауымы: BRAF тежегішімен алдыңғы емсіз, бұрын кем дегенде 1 химиялық ем немесе иммундық ем дәрісін қабылдаған пациенттер. Осы зерттеудің А қауымында BRAF тежегішімен алдыңғы ем кезінде ауруы үдеп кеткен пациенттерде траметиниб клиникалық белсенділігін көріністемеген.

III сатыдағы меланоманы адьювантты емдеу

BRF115532 (COMBI-AD)

Дабрафенибпен біріктірілімдегі траметиниб препаратының қауіпсіздігі мен тиімділігі толық резекция жасалған соң BRAF V600 E/K мутациясы бар III сатыдағы меланомасы бар пациенттерде III фаза (IIIA фаза [лимфа түйініндегі > 1 мм метастаз], IIIB или IIIC) препаратының рандомизацияланған плацебо-бақыланатын көп орталықтық салыстырмалы жасырын зерттеуінде бағаланды.

Пациенттер біріктірілген ем тобында (тәулігіне екі рет 150 мг дабрафениб пен тәулігіне бір рет 2 мг траметиниб) немесе екі плацебо тобында 12 ай бойы 1:1 арақатынасында рандомизацияланды. Зерттеуге енгізу рандомизацияға дейінгі 12 аптаның ішінде толық лимфаденэктомия жасаумен меланоманы түгел алып тастауды талап етеді. Сәулемен емдеуді қоса, ісікке қарсы жүйелі ем жүргізуге тыйым салынған. Зерттеуде кемінде 5 жыл бойы ауруға шалдықпаған, анамнезінде қатерлі ісіктері бар пациенттер қамтылды. Зерттеуде RAS генінің белсендіретін мутациялары расталған қатерлі жаңа түзілімдері бар пациенттер қамтылмады. Пациенттер BRAF геніндегі мутация статусын (V600E немесе V600K) және Америка Обыр жөніндегі біріккен комитетінің обырды сатыға бөлу жөніндегі нұсқауының 7-ші басылымын пайдалана отырып, операцияға дейінгі ауру сатыларының ескерілуімен (лимфа түйіндерінің әртүрлі зақымдану деңгейлерін, бастапқы ісік және ойық жаралану көлемін көрсететін III сатының барлық қосалқы сатыларындағы ауру есебімен) топтарға бөлінді. Бірінші соңғы нүкте ретінде, зерттеушінің бағалауы бойынша, рандомизациядан бастап кез келген себепті аурудың қайталануына немесе өлімге дейінгі уақыт ретінде айқындалған қайталанусыз тіршілік қабілеті (ҚТҚ) қабылданды. Рентгенологиялық зерттеу барысында ісік бағалауы алғашқы екі жыл ішінде әр 3 ай сайын және кейіннен алғашқы қайталанудың туындауына дейінгі әр 6 ай сайын жүргізілді. Екінші соңғы нүктелерінде жалпы тіршілік қабілеті (ЖТ; шешуші екінші нүкте), қайталанулар болмайтын тіршілік қабілеті және кейін білінетін метастаздар болмайтын тіршілік қабілеті (КМБТ) қамтылады.

Жалпы алғанда, 870 пациент біріктірілген ем ($n = 438$) және плацебо ($n = 432$) тобында рандомизацияланды. Пациенттердің көпшілігі еуропалық нәсілден (99%) және ер жынысынан (55%) болды, жас медианасы 51 жас құрады (18% > 65 жаста болды). Зерттеуде резекция жасауға дейінгі III сатының барлық қосалқы сатыларында ауруға шалдыққан пациенттер қамтылды; пациенттердің 18%-да тек лимфа түйіндері зақымданды, оны микроскоп көмегімен және бастапқы ісіктің ойық жаралануынсыз анықтау мүмкін болды. Пациенттердің көпшілігінде (91%) BRAF V600E мутациясы болды. Келесі қадағалау ұзақтығының медианасы (рандомизациядан бастап соңғы жанасуға немесе өлімге ұшырауға дейінгі уақыт) дабрафениб пен траметиниб біріктірілген топта 2,83 жыл және плацебо тобында 2,75 жыл құрады.

ҚТҚ бастапқы талдауының деректері 13-кестеде берілген. Зерттеуде емдеу топтары арасындағы ҚТҚ бастапқы нәтижелерінің статистикалық мәнді айырмасы анықталды, осы орайда ҚТҚ медианасы плацебо тобы үшін 16,6 ай құрады және біріктірілген ем тобында әзірге алынбады (ЖТ: 0,47; 95% сенім аралығы: (0,39, 0,58); $p=1,53 \cdot 10^{-14}$). Байқалатын ҚТҚ артықшылығы жас, жыныс және нәсіл ерекшеліктерін қоса,

пациенттердің қосалқы топтарында жүйелі түрде көрсетілді. Аурудың сатысына және BRAF V600 мутация типіне тән стратификация факторларын қоса, салыстырмалы нәтижелері білінді.

13 кесте Зерттеушінің бағалауы бойынша BRF115532 (COMBI-AD) зерттеуіндегі ҚТҚ нәтижелері (COMBI-AD бастапқы талдауы)

ҚТҚ параметрі	Дабрафениб +	
	траметиниб (n = 438)	Плацебо (n = 432)
<u>Құбылыстар саны, n (%)</u>	<u>166 (38 %)</u>	<u>248 (57 %)</u>
<u>Рецидив</u>	<u>163 (37 %)</u>	<u>247 (57 %)</u>
<u>Кейін білінетін метастаздармен болатын қайталану</u>	<u>103 (24 %)</u>	<u>133 (31 %)</u>
<u>Өлім</u>	<u>3 (< 1 %)</u>	<u>1 (< 1 %)</u>
<u>Медиана мәні (айлар)</u>	<u>БЖ</u>	<u>16.6</u>
<u>(95% СА)</u>	<u>(44,5, БЖ)</u>	<u>(12,7, 22,1)</u>
<u>Қауіптер қатынасы ^[1]</u>	<u>0,47</u>	
<u>(95% СА)</u>	<u>(0,39; 0,58)</u>	
<u>p-мәні ^[2]</u>	<u>1,53X10⁻¹⁴</u>	
<u>1 жылдық тіршілік қабілетінің коэффициенті (95% СА)</u>	<u>0,88 (0,85; 0,91)</u>	<u>0,56 (0,51; 0,61)</u>
<u>2 жылдық тіршілік қабілетінің коэффициенті (95% СА)</u>	<u>0,67 (0,63; 0,72)</u>	<u>0,44 (0,40; 0,49)</u>
<u>3 жылдық тіршілік қабілетінің коэффициенті (95% СА)</u>	<u>0,58 (0,54; 0,64)</u>	<u>0,39 (0,35; 0,44)</u>

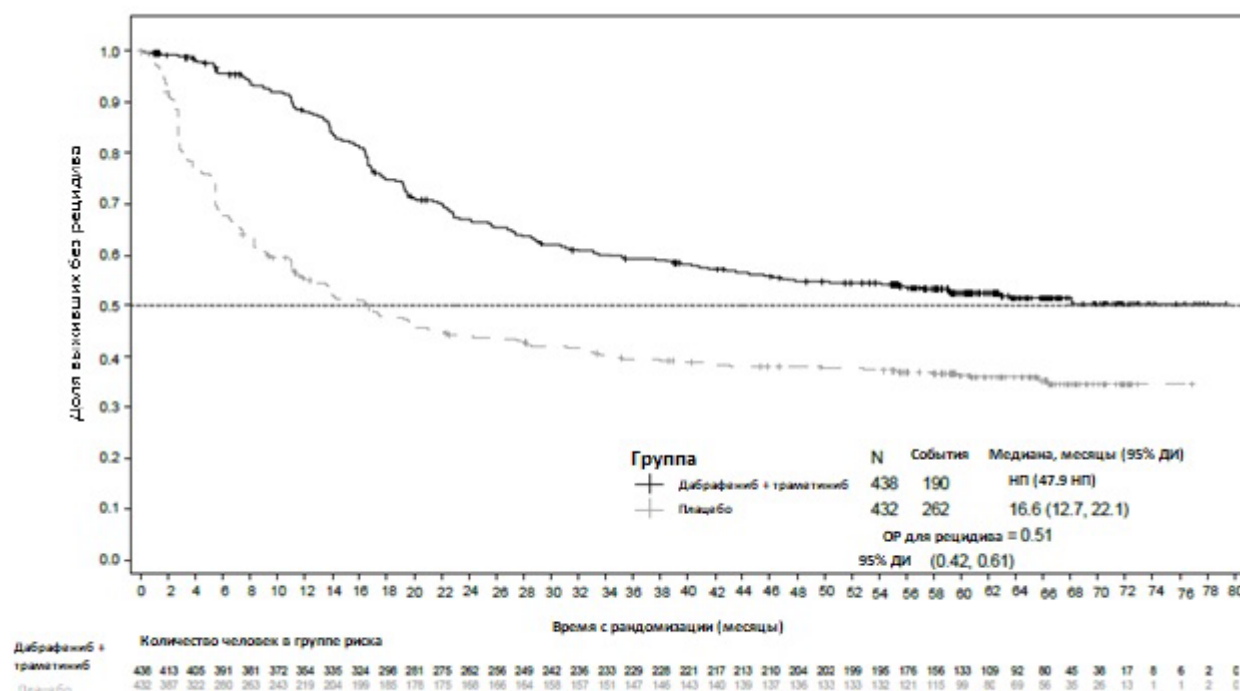
^[1] Қауіптер қатынасы стратификацияланған Пайк үлгісін пайдаланумен алынды.

^[2] Р мәні екі жақты стратификацияланған логранг критерийі есебімен алынды (стратификация факторлары ретінде аурудың сатысы — IIIA vs. IIIB vs. IIIC — BRAF V600 — V600E vs. V600K мутация типі қолданылды).

БЖ = бағалау жүргізілмейді.

Бірінші талдаумен салыстырғанда, келесі қадағалаудың қосымша 29 айлық кезеңінің жаңартылған деректерін ескере отырып (кейінгі қадағалаудың ең қысқа кезеңі – 59 ай), ҚТҚ артықшылығы бағаланған СҚ 0,51 тұсында [95% СА: (0,42, 0,61)] сақталды (4 сурет). Бес жылдық ҚТҚ көрсеткіші плацебо тобындағы 36%-бен (95% СА: 32, 41) салыстырғанда аралас ем тобында 52 % (95% СА: 48, 58) құрады.

4-сурет. BRF115532 зерттеуі үшін Каплан-Мейер жалпы тіршілік қабілетінің қисықтары (тағайындалған емдеуге сәйкес қауым (ITT), жаңартылған нәтижелер)



ЖТ 597 құбылысына тең жалпы нысаналы көрсеткіштің 26% ақпараттық фракциясына сәйкес болған 153 құбылысты (біріктіріп қолдану тобындағы 60 (14%) және плацебо тобындағы 93 (22%) құбылысты) есепке алып, ЖТ үшін бағаланған қауіптер қатынасы 0,57 (95% СА: 0,42, 0,79; $p = 0,0006$) құрады. Осы нәтижелер ЖТ бірінші аралық талдау тұсындағы статистикалық мәнділік констатациясы үшін алдын ала берілген шекараларға сәйкес келді (СҚ = 0,50; $p = 0,000019$). Рандомизациядан кейін 1 және 2 жыл өткен соң тіршілік қабілетінің көрсеткіштері, біріктірілген ем тобында 97 және 91%, тиісінше, плацебо тобында 94 және 83% құрады.

Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры

BRF113928 зерттеуі

Дабрафенибпен біріктірілген траметинибтің тиімділігі мен қауіпсіздігі BRAF V600E мутациясымен IV сатыдағы ӨҰЖО бар пациенттердегі үш қауымда II фазаның көп орталықтық рандомизацияланбаған ашық зерттеуінде бағаланды. Бірінші соңғы нүкте зерттеуші «Солидті ісіктер жауабын бағалау критерийлерін» (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST 1.1) пайдаланумен бағалаған объективті жауап жиілігі (ОЖЖ) болды. Екінші соңғы нүктелер жауап ұзақтығын (ЖҰ), үдеусіз тіршілік қабілетін (ҰТҚ), жалпы тіршілік қабілетін (ЖТ), қауіпсіздігін және қауымдық фармакокинетикасын (ҚФ) қамтыды. Сезімталдықты талдау тәртібінде Тәуелсіз қадағалау комитеті (ТҚК) сондай-ақ ОЖЖ, ТЖ және ҰТҚ бағалады.

Қауымдар зерттеуге бірізді ретпен қосылды.

- А қауымы: Монотерапияда (дабрафениб, 150 мг тәулігіне екі рет) 84 пациент қамтылды. 78 пациент бұрын метастаздық ауру себепті жүйелі ем алды.
- В қауымы: Біріктірілген емде (дабрафениб, 150 мг күніне екі рет және траметиниб,

2 мг күніне бір рет) 59 пациент қамтылды. Метастаздық ауру себебімен 57 пациент бұрын жүйелі ем алған (1-3 желі). Бұрын 2 пациент жүйелі ем алмаған және С қауымындағы талдауға арналған талдау тобында қамтылған.

- С қауымы: Біріктірілген емде (дабрафениб, 150 мг күніне екі рет және траметиниб, 2 мг күніне бір рет) 34 пациент қамтылды. Барлық пациент метастаздық ауру себебімен зерттелетін препаратты бірінші желідегі ем ретінде алған.

Біріктірілген емнің В және С қауымында қамтылған жалпы жиынтығы 93 пациент арасында көпшілігі еуропа нәсілінен болды (>90 %), әйелдер мен ерлер саны бірдей дерлік (54% және 46%) болды, ал медианалық жас екінші және одан кейінгі желілерде ем алған пациенттер арасында 64 жасты, ал бірінші желідегі ем алған пациенттер арасында 68 жасты құрады. Біріктірілген ем қауымында қамтылған пациенттердің көпшілігінде (94%) ECOG шкаласы бойынша функционалдық статус 0 немесе 1 болды. 26 пациент (28%) бұрын ешқашан шылым шекпеген. Пациенттердің көпшілігінде жалпақ жасушалы емес гистология болды. Бұрын ем алған қауымда 38 пациент (67%) метастаздық ауру себебімен бұрын обырға қарсы бірінші желідегі жүйелі ем қабылдаған. Зерттеушілердің бағалауы бойынша ОБЖ бірінші соңғы нүктесі үшін бірінші желіде ем алып жүрген пациенттер қауымында ОБЖ 61,1% (95% СА, 43,5 %, 76,9%), ал бұрын ем алған қауымда 66,7% (95% СА, 52,9%, 78,6%) құрады. Бұл көрсеткіш ӨҰЖО бар науқастардың осы қауымында қолданылатын траметинибпен біріктірілген дабрафенибке тән ОБЖ 30%-дан аз немесе оған тең болады деген нөлдік жорамалдың ауытқуы үшін статистикалық мәнділік критерийін қанағаттандырды. ТҚК-дан алынған ОЖЖ анықтау нәтижелері зерттеушілердің бағалау нәтижелерімен келісілді. Жауап ұзаққа созылды; зерттеушілер бағалауы бойынша бұрын ем алған қауымдағы медианалық ТЖ 9,8 айға (95% СА, 6,9, 16,0) жетті. Бірінші желідегі қауымда пациенттердің 68%-да 9 ай ішінде үдеу болмады. ТЖ және ҮТҚ медианалық көрсеткіштері әлі бағаланбады (12 кесте).

14 кесте. Зерттеушілер бағалауларының негізінде және тәуелсіз рентгенологиялық шолуда біріктірілген ем жүргізілетін қауымдарда тиімділік жөніндегі түйіндеме

Соңғы нүкте	Талдау	1-ші желідегі ем біріктірілімі (n = 36) ¹	2-ші желідегі ем біріктірілімі, оған қоса (n = 57) ¹
<u>Жалпы расталған жауап n (%) (95% СА)</u>	<u>Зерттеуші</u> <u>ТҚК</u>	<u>22 (61,1%) (43,5, 76,9)</u> <u>22 (61,1%) (43,5, 76,9)</u>	<u>38 (66,7%) (52,9, 78,6)</u> <u>36 (63,2%) (49,3, 75,6)</u>
<u>Медианалық ТЖ, айлар (95% СА)</u>	<u>Зерттеуші</u> <u>ТРИШ</u>	<u>БЖ ² ((8,3, БЖ)</u> <u>БЖ (6,9, БЖ)</u>	<u>9,8 (6,9; 16,0)</u> <u>12,6 (5,8, БЖ)</u>
<u>Медианалық ҮТБ, айлар (95% СА)</u>	<u>Зерттеуші</u> <u>ТРИШ</u>	<u>-³</u> <u>-³</u>	<u>10,2 (6,9; 16,7)</u> <u>8,6 (5,2, 16,8)</u>
<u>Жалпы тіршілік қабілетінің орташа мәні Айлар (95% СА)</u>	=	<u>24,6 (11,7, БЖ)⁴</u>	<u>18,2 (14,3; БЖ)</u>
¹ Деректер жинаудың аяқталуы: 8 тамыз 2016 ж. ² БЖ: Бағалау жүргізілмейді. ³ Медианалық ҮТҚ қазіргі уақытта бағаланбайды. ⁴ ЖТ есептеу үшін оқиғалар жиілігі 28% тең болды, ал демек, анықталған медиана мәні әлі түпкілікті емес.			

Басқа зерттеулер - гипертермияны басқаруды талдау

CPDR001F2301 (COMBI i) және CDRB436F2410 (COMBI Aplus) зерттеуі

Гирексия дабрафенибпен және траметинибпен біріктірілген ем қабылдаған пациенттерде байқалады. Операция жасауға келмейтін немесе метастаздық меланома кезінде аралас емге арналған бастапқы тіркеу зерттеулері (COMBI-d және COMBI-v; барлығы N = 559) және адьювантты меланома жағдайларында (COMBI-AD, N = 435) тек дабрафениб қабылдауды тоқтату ұсынылды. гипертермия жағдайы (қызба >38,5 ° C). Операция жасауға келмейтін немесе метастатздық меланома кезіндегі келесі екі зерттеуде (COMBI-i бақылау тобы, N = 264) және адьювантты меланома жағдайында (COMBI-Aplus, N = 552) пациенттің температурасы ≥38oc (COMBI - Aplus) болғанда немесе гипертермияның алғашқы симптомдарында (COMBI-i; COMBI-Aplus қайталанатын гипертермия кезінде) дәрілік препараттың екеуін де қабылдауды тоқтату. COMBI-i және COMBI-Aplus-та 3/4 дәрежелі гипертермия жиілігі, асқынған гипертермия, ерекше қызығушылық тудыратын гипертермияның (AESI) елеулі жағымсыз құбылыстарына байланысты ауруханаға жатқызу, AESI -де гипертермияға жұмсалған уақыт және дәрілік препараттың екеуін қабылдауды үнемі тоқтату болды. COMBI-d, COMBI-v және COMBI-AD-мен салыстырғанда AESI пирексиясына байланысты өнімдер (соңғысы тек адьювант режимінде). COMBI-Aplus зерттеуі өзінің негізгі соңғы нүктесіне 8,0% (95% СА: 5,9, 10,6) 3/4 дәрежелі гипертермия үшін, гипертермияға байланысты ауруханаға жатқызу немесе тарихи бақылау үшін (COMBI-AD) 20,0% (95% CI: 16,3, 24,1) салыстырғанда гипертермияға байланысты емдеуді үнемі тоқтату арқылы жетті.

Педиатриялық популяция

Еуропалық дәрілік заттар жөніндегі агенттігі меланомасы мен қатерлі ісіктері бар педиатриялық қауымның барлық қосалқы топтарында траметинибпен жүргізілген зерттеулер нәтижелерін ұсыну міндеттемесін кейінге қалдырды (педиатрияда қолдану жөніндегі ақпарат 4.2 бөлімде берілген).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңірілуі

Ішке қабылдаудан кейін ең жоғары концентрацияға жету уақытының медианасы 1,5 сағат құрайды. Бір 2 мг таблетканың орташа абсолютті биожетімділігі вена ішіне (в/і) енгізген микродозасымен салыстырмалы 72% құрайды. Көп рет дозалаудан кейінгі әсерінің ұлғаюы (C_{max} және AUC) дозаға пропорционал болды. Күніне бір рет 2 мг енгізуден кейін орташа геометриялық C_{max}, AUC (0-х) және дозаны енгізу алдындағы концентрациясы тепе-тең күйде 22,2 нг/мл, 370 нг*сағ/мл және 12,1 нг/мл құрады, тиісінше, ең жоғары шегіне қатынасы төмен: ең төмен концентрациясы (1,8). Тұрақты күйдегі пациенттер арасындағы өзгергіштігі төмен болды (< 28 %).

Траметиниб тәулігіне 1 рет 2 мг дозада көп реттік күнделікті қолдану кезінде 6,0 орташа жинақталу қатынасымен жиналады. Тұрақты күйге 15 күнге қарай жетті.

Траметинибтің бір реттік дозасын май мөлшері көп әрі калориясы жоғары тағаммен енгізу, аш қарынға енгізумен салыстырғанда, тиісінше, C_{max} және AUC 70% және 10% төмендеуіне алып келді (4.2 және 4.5 бөлімдерін қараңыз).

Таралуы

Траметиниб адамның қан плазмасы ақуыздарымен 97,4% байланысады. Микродозасын (5 мкг) вена ішіне енгізуден кейін траметинибтің таралу көлемі 1200 л құрайды.

Биотрансформациясы

In vitro және *in vivo* зерттеулері траметинибтің көбінесе деацетилдену жолымен бөлек немесе монототығумен біріктірілімде метаболизденетінін көрсетті. Деацетилденген метаболит әріқарай глюкуронданумен метаболизденеді. CYP3A4 арқылы тотығуы метаболизмнің минорлы жолы болып саналады. Деацетилдену 1b, 1c және 2 карбоксилэстеразалармен жүзеге асады, сондай-ақ басқа гидролиздік изоферменттер себебінен де болуы мүмкін.

Траметинибтің бір реттік және көп реттік дозаларын енгізуден кейін траметиниб бастапқы зат түрінде қан плазмасында айналатын негізгі компонент болып табылады.

Элиминациясы

Бір реттік дозасын қолданудан кейін жартылай шығарылуының соңғы кезеңінің орташа көрсеткіші 127 сағат (5,3 күн) құрайды. Траметинибтің в/і енгізу кезіндегі клиренсі 3,21 л/сағат құрайды.

Ерітінді түрінде радиоактивті таңбаланған траметинибтің бір реттік ішуге арналған дозасын енгізуден кейін 10 күндік жинау кезеңінен кейінгі толық дозасының қалпына келуі төмен (< 50%) болды, себебі оның жартылай шығарылу кезеңі ұзақ. Препаратпен байланысқан материал көбінесе нәжіспен (бөлінген радиоактивтілігінен > 80 %) және аз дәрежеде несеппен (< 19%) шығарылды. Енгізілген дозаның 0,1%-дан азы несепте бастапқы зат түрінде қалпына келтірілді.

Пациенттердің жекелеген топтарының сипаттамалары

Бауыр функциясының бұзылуы

Қауымдық фармакокинетикалық талдау билирубин және/немесе АСТ деңгейінің жеңіл жоғарылауының (Ұлттық обырды зерттеу институтының (NCI) жіктеуі бойынша) траметинибтің оральді клиренсіне елеулі әсер етпейтінін көрсетті. Ауырлығы орташа дәрежедегі бауыр функциясының бұзылулары немесе бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттер үшін деректер жоқ. Метаболизм және өтпен шығарылу траметинибтің негізгі шығарылу жолдары болғандықтан, ауырлығы орташа дәрежедегі бауыр функциясының бұзылулары немесе бауыр функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттерде траметинибді сақтықпен қолдану керек (4.2 бөлімін қараңыз).

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Траметиниб шығарылуына бүйректің қатысуы шектеулі болуына байланысты, бүйрек функциясы бұзылуының траметиниб фармакокинетикасына клиникалық мәнді әсер ету ықтималдығы аз. Траметиниб фармакокинетикасы бүйрек функциясының жеңіл дәрежедегі бұзылуы бар 223 пациенттегі және бауыр функциясының орташа дәрежедегі

бұзылуы бар 35 пациенттегі қауымдық талдау көмегімен клиникалық зерттеулерде сипатталды. Бүйрек функциясының жеңіл және орташа бұзылуы траметиниб экспозициясына (екі топта да < 6%) ықпалын тигізбеген. Бүйрек функциясының ауыр бұзылулары бар пациенттер үшін деректер жоқ (4.2 бөлімін қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

Қауымдық фармакокинетикалық талдау деректері бойынша (жас диапазоны 19 – 92 жас) жас ерекшелігі траметиниб фармакокинетикасына елеулі әсер етпейді. Қауіпсіздігі туралы деректер ≥ 75 жастағы пациенттерде шектеулі (4.8 бөлімін қараңыз).

Нәсілі

Траметиниб фармакокинетикасына нәсілдің ықтималды әсерін бағалау үшін деректер жеткіліксіз, себебі клиникалық қолдану тәжірибесі еуропалық нәсілмен шектеледі.

Балалар

Педиатриялық пациенттерде траметиниб фармакокинетикасын бағалау жөніндегі зерттеу жүргізілмеген.

Дене салмағы және жынысы

Қауымдық фармакокинетикалық талдау негізінде жынысы мен дене салмағының ішу арқылы қабылдау кезінде траметиниб клиренсіне әсер ететіні көрсетілген. Дене салмағы үлкен ер жынысты субъектілерге қарағанда, әйел жынысты мейлінше миниатюралық субъектілердің жоғарырақ әсерге ие болу мүмкіндігінің үрдісі болса да, осындай айырмашылықтар аз ықтималдықпен клиникалық мәнді болуы мүмкін, ал дозаны түзету үшін негіздемелер жоқ.

Басқа препараттармен өзара әрекеттесуі

Траметинибтің дәрілік препараттар метаболиздейтін ферменттерге және тасымалдаушы ақуыздарға әсері. *In vitro* және *in vivo* алынған деректер бойынша, траметинибтің басқа дәрілік препараттар фармакокинетикасына ықпал етуі екіталай. *In vitro* траметиниб CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 және CYP3A4 изоферменттерінің тежегіші болып табылады. *In vitro* траметиниб CYP2C8, CYP2C9 және CYP2C19 изоферменттерінің тежегіші, CYP3A4 изоферментінің индукторы және OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp және BCRP тасымалдаушы ақуыздарының тежегіші болып табылады. Алайда төмен дозасының және тежеу немесе индукциялау көрсеткіштері үшін *in vitro* белсенділігіне қатысты төмен клиникалық жүйелі әсер етуі салдарынан, ішекте BCRP субстраттарының уақытша тежелісі жүруі мүмкін болса да, траметиниб атап көрсетілген ферменттердің немесе *in vivo* тасымалдаушылардың тежегіші немесе индукторы ретінде қарастырылмайды (4.5 бөлімін қараңыз).

Басқа дәрілік препараттардың траметинибке әсері. *In vitro* және *in vivo* деректері басқа препараттардың, ықтималды түрде, траметиниб фармакокинетикасына ықпал етпейтінін көрсетеді. Траметиниб цитохром жүйесінің изоферменттері немесе BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 және MATE1 тасымалдаушы ақуыздары үшін субстрат емес. Траметиниб *in vitro* BSEP субстра-ты және P-gp эффлюксті тасымалдағышы болып табылады. BSEP тежелісі аз ықтималдықпен траметиниб әсеріне ықпал ететіндіктен, бауырлық P-gp күшті тежелісінде траметиниб деңгейінің жоғарылауын жоққа шығаруға болмайды (4.5 бөлімін қараңыз).

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Траметинибпен канцерогенділік зерттеулері жүргізілмеген. Траметиниб бактериялардағы кері мутациялар, сүт коректілердің жасушаларындағы хромосомалық абerrациялар және егеуқұйрықтардың сүйек кемігіндегі микронуклеустар бағаланған зерттеулерде гендік уы-тты болмады.

Траметиниб адамдағы фертильділікті бұзуы мүмкін, өйткені ұрғашы егеуқұйрықтарда жүргізілген көп рет енгізу зерттеулерінде адамдардағы клиникалық әсерінен төмен әсер етуінде AUC негізінде кистозды фолликулдардың көбеюі және сары денелер санының азаюы байқалды.

Одан басқа, траметиниб қабылдаған жас егеуқұйрықтарда аналық бездер салмағының

азаюы, ұрғашылық жыныс белгілерінің аздаған даму кідірісі (ашық қынап және сүт бездеріндегі терминалдық ұштар нүктелерінің жоғары жиілігі) және жатырдың беткейлік эпителийінің жеңіл гипер-трофиясы байқалды. Барлық атап көрсетілген әсерлері ем жасалмаған кезеңнен кейін қайтымды болды және олар препараттың фармакологиялық әсері болып сипатталды. Алайда егеуқұйрықтар мен иттерде 13 аптаға дейін созылған уыттылық зерттеулерінде еркектерінің тұқым өрбіту жүйесінің тіндеріне емдеудің әсері анықталмаған.

Егеуқұйрықтар мен үй қояндарындағы эмбриофетальді уыттылық зерттеулерінде траметиниб енесі үшін және төлдерінің дамуы үшін уыттылық танытпаған. Егеуқұйрықтарда клиникалық әсерінен төмен немесе біршама жоғары әсер еткенде AUC негізінде төлдер салмағының азаюы және төлдердің имплантациядан кейінгі өліп қалу жиілігінің артуы болды. Буаз үй қояндарында эмбриофетальді уыттылық зерттеулерінде субклиникалық әсер ету деңгейлерінде (AUC негізінде) төлдердің дене салмағының төмендеуі, түсік тастаудың жиілеуі, толық емес сүйектену және қаңқаның даму ақаулары жиілігінің артуы байқалды.

Көп реттік дозаларының уыттылығын зерттеулерде траметиниб әсерінен кейін байқалған әсер ету, ең алдымен, теріде, асқазан-ішек жолында, қан жүйесінде, сүйектер мен бауырда анықталды. Өзгерістердің көпшілігі препарат қолданусыз қалыпқа келу кезеңінен кейін қайтымды болды. Егеуқұйрықтарда күніне $> 0,062$ мг/кг қолданылған 8 аптадан соң (AUC негізінде адамдағы клиникалық әсерінен шамамен 0,8) бауыр жасушаларының некрозы және трансаминазалар деңгейінің жоғарылауы байқалды.

Тышқандарда траметиниб күніне $> 0,25$ мг/кг қолданылған 3 аптадан соң (AUC негізінде адамдағы клиникалық әсерінен шамамен 3 есе жоғары) 3 аптаға дейін жүректің жиырылу жиілігінің кемуі, жүрек салмағының азаюы және сол жақ қарынша функциясының нашарлауы байқалды. Ересек егеуқұйрықтарда көптеген ағзалардың минералдануы қан сарысуында фосфор деңгейінің жоғарылауымен және жүрек, бауыр және бүйреkteгі некрозбен тығыз байланысты болды, сондай-ақ адамдағы клиникалық әсерімен салыстырмалы әсер еткенде өкпеге қан құйылулармен астасты. Егеуқұйрықтарда метафизарлық пластинканың гипертрофиясы және сүйектің қатты қарқынмен пішінделуі байқалды, бірақ метафизарлық пластинканың гипертрофиясы ересек адамдарда клиникалық мәнді болмауы тиіс. Траме-тинибі клиникалық әсеріне сәйкесті немесе одан төмен дозаларда алған егеуқұйрықтар мен иттерде иммундық функциясын ықтималды бұзуы мүмкін сүйек кемігінің некрозы, тимустағы лимфоидты тін және АІЖ-мен астасқан лимфоидты тін атрофиясы, лимфа түйіндеріндегі, көкбауыр мен тимустағы лимфоидты тін некрозы байқалды. Жас егеуқұйрықтарда күніне 0,35 мг/кг дозада (AUC негізінде адамдағы клиникалық әсерінен шамамен 2 есе жоғары) гистопатологиялық өзгерістерсіз жүрек салмағының артуы байқалды.

Траметиниб клиникалық әсерінен едәуір асып кететін концентрацияларда (IC₅₀ 2,92 мкг/мл дозасында Стах негізіндегі клиникалық әсерінен ≥ 130 есе жоғары) - бейтарап қызыл 3Т3 (NRU) қармалуымен тышқан фибробласттарына жүргізілген *in vitro* талдауында фотоуытты болды, бұл траметиниб қабылдап жүрген пациенттерге фотоуыттылық қаупінің төмен екенін көрсетеді.

Дабрафенибпен біріктірілімі

Траметиниб пен дабрафениб 4 апта бойы біріктіріп қолданылған иттерге жүргізілген зерттеуде асқазан-ішек жолының уыттану және тимустағы лимфоидты тінде жасушалар қанығуының төмендеу белгілері тек траметинибті қабылдаған иттердегі әсерінен төмен әсерлерін байқатты. Басқаша жағынан, монотерапияда салыстырылған зерттеулер деректерімен ұқсас болған уыттылық байқалды.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

6.1 Қосымша заттардың тізбесі

Маннитол

Микрокристалды целлюлоза

Гипромеллоза 2910
Натрий кроскармеллозасы
Натрий лаурилсульфаты
Сусыз коллоидты кремнийдің қостотығы
Магний стеараты
Қабықтың құрамы:
Опадрай® сары 03B120006
Опадрай® қызғылт YS-1-14762-A
Тазартылған су
Опадрай® сары 03B120006 құрамы:
Гипромеллоза (E464)
Титанның қостотығы (E171)
Макрогол
Темірдің сары тотығы (E172)
Опадрай® қызғылт YS-1-14762-A құрамы:
Гипромеллоза (E464)
Титанның қостотығы (E171)
Макрогол
Полисорбат 80 (E433)
Темірдің қызыл тотығы (E172)

6.2 Үйлесімсіздігі

Қатысты емес.

6.3 Жарамдылық мерзімі

2 жыл

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды

6.4 Сақтау кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Түпнұсқалық қаптамасында, тоңазытқышта 2 ° – 8 °C температурада, жарықтан және ылғалдан қорғалған жерде сақтау керек.

Ылғал сіңіргішті алып тастамау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

Балалардың ашып алуынан қорғалған полипропиленнен жасалған бұралып нығыздап жабылатын қақпағы бар, полиэтилен немесе полиэтиленвинил ацетаттан жасалған, қорғағыш терможелімденетін төсемімен тығыздығы жоғары полиэтиленнен жасалған мөлдір емес пластик құтыға 30 таблеткадан салады. Әр құтыда құрғатқыш силикагель болады.

Медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге 1 құтыдан картон қорапшаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғаннан немесе онымен жұмыс істегеннен кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі ерекше сақтық шаралары

Арнайы талаптар жоқ.

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Новартис Фарма АГ

Лихтштрассе 35

4056 Базель, Швейцария

тел.: (727) 258-24-47

e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

7.1 ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылардың шағымдары мына мекенжайға жолданады:

Новартис Фарма Сервисэз АГ компаниясының Қазақстан Республикасындағы филиалы

050022 Алматы қ., Құрманғазы к-сі, 95
тел.: (727) 258-24-47
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№023074, ҚР-ДЗ-5№023075

9. БАСТАПҚЫ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮНІ

Бастапқы тіркелген күн: 27 маусым 2017 ж.

10. МӘТІННІҢ ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮНІ

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын <http://www.ndda.kz> ресми сайтынан көруге болады

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «13» апреля 2023 г.
№ N062429, N062430

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мекинист 0,5 мг и 2 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Траметиниб

2.2 Качественный и количественный состав

Одна таблетка содержит

активное вещество – траметиниба диметилсульфоксида 0,5635 мг или 2,254 мг (эквивалентно траметинибу 0,5 мг или 2 мг);

Каждая таблетка содержит маннитол 96.47 мг (для 0.5 мг) и 106.95 мг (для 2 мг).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые таблетки без риски (насечки), покрытые пленочной оболочкой желтого цвета (длиной 9.0 мм и шириной 5.0 мм), со скошенными краями, с гравировкой «U» на одной стороне и «TT» на другой (для дозировки 0.5 мг).

Круглые двояковыпуклые таблетки без риски (насечки), покрытые пленочной оболочкой розового цвета (диаметром 7.6 мм), со скошенными краями, с гравировкой «U» на одной стороне и «LL» на другой (для дозировки 2 мг).

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

Меланома

Траметиниб в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом для лечения взрослых пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600.

Адьювантная терапия меланомы

Траметиниб в комбинации с дабрафенибом для лечения взрослых пациентов с резектабельной меланомой III стадии с мутацией гена BRAF V600 в качестве адьювантной терапии

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Траметиниб в комбинации с дабрафенибом для лечения взрослых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600.

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение траметинибом следует начинать и проводить только под наблюдением врача с опытом применения противораковых лекарственных препаратов.

Перед приемом траметиниба у пациентов должно быть подтверждено наличие мутации BRAF V600 посредством утвержденного диагностического исследования.

Дозы

Рекомендуемая доза траметиниба, применяемого в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом, составляет 2 мг один раз в день. Рекомендуемая доза дабрафениба при

применении в сочетании с траметинибом составляет 150 мг два раза в день.

Продолжительность лечения

Рекомендуется, чтобы пациенты продолжали лечение траметинибом до того момента, пока пациенты получают пользу или пока не разовьется неприемлемая токсичность (см. таблицу 2). Адьювантное лечение больных меланомой должно продолжаться в течение 12 месяцев при отсутствии рецидива заболевания и неприемлемой токсичности.

Пропущенные дозы

Если был пропущен прием дозы траметиниба, дозу следует принять, только если до приема следующей плановой дозы остается более 12 часов.

Если был пропущен прием дозы дабрафениба, когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, дозу дабрафениба следует принять, только если до приема следующей плановой дозы остается более 6 часов.

Модификация дозы

Для контроля нежелательных реакций может потребоваться снижение дозы, приостановка или прекращение лечения (см. Таблицы 1 и 2).

Не рекомендуется корректировать дозу в связи с такими нежелательными реакциями, как плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) или возникшая первичная меланома (более подробная информация приведена в краткой характеристике дабрафениба).

Таблица 1. Рекомендуемые уровни снижения дозы

Уровень дозы	Доза траметиниба <u>Применяется в монотерапии</u> или <u>в сочетании</u> <u>с дабрафенибом</u>	Доза дабрафениба* <u>Только когда применяется</u> <u>в сочетании с траметинибом</u>
<u>Начальная доза</u>	<u>2 мг один раз в день</u>	<u>150 мг два раза в день</u>
<u>1-е снижение дозы</u>	<u>1,5 мг один раз в день</u>	<u>100 мг два раза в день</u>
<u>2-е снижение дозы</u>	<u>1 мг один раз в день</u>	<u>75 мг два раза в день</u>
<u>3-е снижение дозы</u> <u>(только в</u> <u>сочетании)</u>	<u>1 мг один раз в день</u>	<u>50 мг два раза в день</u>
<u>Корректировка дозы для траметиниба ниже 1 мг один раз в день не рекомендуется, независимо от того, применяется ли он в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом. Корректировка дозы для дабрафениба ниже 50 мг два раза в день не рекомендуется, когда он применяется в сочетании с траметинибом.</u>		
<u>*См. инструкцию по медицинскому применению дабрафениба, дозы и способ применения, где приведены инструкции по дозе при монотерапии дабрафенибом.</u>		

Таблица 2. План модификации дозы в зависимости от степени нежелательных явлений (НЯ) (за исключением пирексии)

Степень тяжести нежелательных реакций (по шкале СТС-АЕ) *	Коррекция дозы <u>Применяется в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом</u>
<u>Степень 1</u> или <u>степень 2</u> <u>(Переносимые)</u>	<u>Продолжить лечение и проводить наблюдение по клиническим показаниям.</u>
<u>Степень 2</u> <u>(непереносимые)</u> или <u>степень 3</u>	<u>Приостановить терапию, пока токсичность не снизится до степени 0–1 и при возобновлении терапии снизить дозу на один уровень.</u>
<u>Степень 4</u>	<u>Окончательно прекратить или приостановить терапию, пока токсичность не снизится до степени 0–1, при возобновлении</u>

	<u>терапии снизить дозу на один уровень.</u>
<u>* Интенсивность клинических нежелательных явлений согласно общей терминологии критериев нежелательных явлений, версия 4.0 (СТС-АЕ).</u>	

При эффективном контроле побочных реакций у отдельного пациента можно рассмотреть возможность повторного повышения дозы с использованием той же схемы дозирования, что и при сокращении дозы. Доза траметиниба не должна превышать 2 мг один раз в день.

Пирексия

Если температура пациента достигает $\geq 38^{\circ}\text{C}$, терапию следует прервать (траметиниб при использовании в качестве монотерапии и траметиниб + дабрафениб в комбинации). В случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов гипертермии. Следует начать лечение жаропонижающими средствами, такими как ибупрофен или ацетаминофен / парацетамол. Использование пероральных кортикостероидов следует рассматривать в тех случаях, когда жаропонижающих средств недостаточно. Пациентов следует обследовать на предмет признаков и симптомов инфекции и, при необходимости, лечить в соответствии с местной практикой (см. Раздел 4.4). Монотерапию Траметинибом или комбинацию траметиниб + дабрафениб следует возобновить, если у пациента нет симптомов в течение как минимум 24 часов в прежней дозировке, либо (2) уменьшить на один уровень дозы, если гипертермия повторяется и / или сопровождался другими тяжелыми симптомами, включая обезвоживание, гипотензию или почечную недостаточность.

В случае возникновения нежелательных явлений, связанных с применением препарата траметиниб в комбинации с дабрафенибом, следует одновременно снизить дозу обоих препаратов, прервать или полностью прекратить лечение, за исключением описанных ниже случаев. Исключения, когда модификации дозы необходимы только для одного из двух препаратов, более подробно описаны ниже для пирексии, увеита, нежных злокачественных новообразований, позитивных по мутации RAS (связанных в основном с дабрафенибом), уменьшения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), окклюзии вены сетчатки (ОВС), отслойки пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС) и интерстициального заболевания легких (ИЗЛ)/пневмонита (в основном связанного с траметинибом).

Исключения в модификации дозы (когда снижается доза только одного из препаратов) для избранных нежелательных реакций

Пирексия

Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, и температура пациента повышается $>38,5^{\circ}\text{C}$, для модификации дозы дабрафениба см. краткую характеристику дабрафениба (раздел 4.2). Модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

Увеит

При увеите модифицировать дозы не требуется, пока воспаление глаз удастся контролировать при помощи эффективных местных средств. Если увеит не реагирует на местные глазные средства, следует прекратить применение дабрафениба, пока воспаление глаз не пройдет, а затем применение дабрафениба следует возобновить, снизив дозу на один уровень. Модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

Некожные злокачественные новообразования, позитивные по мутации RAS

Прежде чем продолжать терапию дабрафенибом у пациентов с нежными злокачественными новообразованиями, которые содержат мутацию RAS, следует оценить соотношение пользы и риска. Модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

Уменьшение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ)/ дисфункция левого желудочка

У пациентов с бессимптомным абсолютным снижением ФВЛЖ $> 10\%$ по сравнению с исходным состоянием и фракцией выброса ниже нижней границы нормы (НГН), установленной в учреждении (см. раздел 4.4), следует приостановить лечение траметинибом. При применении препарата траметиниб в комбинации с дабрафенибом терапию дабрафенибом можно продолжать в той же дозе. Если ФВЛЖ восстанавливается, лечение траметинибом можно возобновить, но доза должна быть снижена на один уровень при тщательном наблюдении (см. раздел 4.4).

При дисфункции левого желудочка 3 или 4 степени или клинически значимом снижении ФВЛЖ и отсутствии дальнейшего восстановления ФВЛЖ в течение 4 недель, лечение траметинибом следует прекратить окончательно (см. раздел 4.4).

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) и отслойка пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС)

При возникновении жалоб на нарушение зрения у пациентов, получающих терапию препаратом, следует провести дополнительное офтальмологическое обследование. Если у пациента при лечении траметинибом, в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом, диагностирована ОВС, такое лечение следует окончательно прекратить. При применении препарата траметиниб в комбинации с дабрафенибом терапию дабрафенибом можно продолжать в той же дозе. Если диагностирована отслойка пигментного эпителия сетчатки, следуйте плану модификации дозы в Таблице 3 ниже для траметиниба (см. раздел 4.4).

Таблица 3. Рекомендуемые модификации дозы траметиниба при ОПЭС

<u>ОПЭС 1 степени</u>	<u>Продолжать лечение и раз в месяц проводить оценку состояния сетчатки до разрешения. Если ОПЭС усугубляется, выполнять инструкции ниже и воздержаться от лечения траметинибом до 3 недель.</u>
<u>ОПЭС 2-3 степени</u>	<u>Воздержаться от лечения траметинибом до 3 недель.</u>
<u>ОПЭС 2-3 степени, которая нормализуется до 0-1 степени за 3 недели</u>	<u>Возобновить лечение траметинибом в меньшей дозе (сниженной на 0,5 мг) или прекратить применение траметиниба у пациентов, принимающих его в дозе 1 мг в день.</u>
<u>ОПЭС 2–3 степени, без улучшения до минимум 1 степени ОПЭС в течение 3 недель</u>	<u>Окончательно прекратить лечение траметинибом.</u>

Особые группы пациентов

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)/Пневмонит

Следует отменить лечение препаратом траметиниб у пациентов с подозрением на ИЗЛ или пневмонит до проведения клинического обследования, в том числе у пациентов с новыми или прогрессирующими симптомами и признаками, включая кашель, одышку, гипоксию, плевральный выпот или инфильтраты. У пациентов, которым диагностировали связанное с лечением ИЗЛ или пневмонит, лечение траметинибом следует окончательно прекратить. Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, в случае ИЗЛ или пневмонита модификации дозы дабрафениба не требуется.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени корректировка дозы не требуется (см. раздел 5.2). Данные о применении траметиниба у пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек отсутствуют; следовательно, потенциальная необходимость корректировки начальной дозы не определена. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек траметиниб следует применять с осторожностью, когда он применяется в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррективировка дозы не требуется (см. раздел 5.2). В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата траметиниб у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, необходимость коррекции начальной дозы препарата у пациентов данной категории не установлена. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести или с тяжелыми нарушениями функции печени траметиниб следует применять с осторожностью, когда он применяется в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом.

Пациенты, не принадлежащие к европеоидной расе

Безопасность и эффективность траметиниба у пациентов, не принадлежащих к европеоидной расе, не была установлена. Какие-либо данные отсутствуют.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется. У пациентов > 65 лет могут потребоваться более частые корректировки дозы (см. Таблицы 1 и 2 выше) (см. раздел 4.8).

Дети

Безопасность и эффективность препарата траметиниб у детей и подростков (младше 18 лет) не установлена. Какие-либо данные отсутствуют. Исследования на молодых животных выявили нежелательные явления траметиниба, которых не наблюдалось у взрослых животных (см. раздел 5.3).

Способ применения

Траметиниб следует принимать перорально, запивая целым стаканом воды. Таблетки препарата траметиниб не следует разжевывать или разламывать. Траметиниб следует принимать отдельно от приема пищи минимум за 1 час до или через 2 часа после приема пищи.

Рекомендуется принимать дозу траметиниба в одно и то же время дня. Когда траметиниб и дабрафениб применяют в сочетании, принимаемую один раз в день дозу траметиниба следует принимать в одно и то же время, вместе с утренней или вечерней дозой дабрафениба.

Если после приема траметиниба у пациента возникла рвота, пациенту не следует принимать данную дозу повторно, но следует принять следующую плановую дозу.

Информация о способе применения дабрафениба, когда он применяется в сочетании с траметинибом, приведена в краткой характеристике дабрафениба.

4.3 Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, перед началом лечения следует ознакомиться с краткой характеристикой дабрафениба. Дополнительная информация об особых указаниях и мерах предосторожности, связанных с лечением дабрафенибом, содержится в краткой характеристике дабрафениба.

Тест на подтверждение наличия мутации BRAF V600

Безопасность и эффективность траметиниба у пациентов, у которых меланома при исследовании дает отрицательный результат по мутации BRAF V600, не оценивалась.

Монотерапия траметинибом в сравнении с ингибиторами BRAF

Монотерапия траметинибом не сравнивалась с терапией ингибитором BRAF в клиническом исследовании у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, позитивной по мутации BRAF V600. На основании сравнения между исследованиями сведения об общей выживаемости и выживаемости без

прогрессирования свидетельствуют, по-видимому, о сходной эффективности траметиниба и ингибиторов BRAF; однако общий процент пациентов с объективным ответом был ниже среди пациентов, получавших траметиниб, чем среди пациентов, получавших ингибиторы BRAF.

Траметиниб в сочетании с дабрафенибом у пациентов с меланомой, у которых заболевание прогрессировало при терапии ингибитором BRAF

Есть лишь ограниченные данные о пациентах, принимавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, у которых заболевание прогрессировало при предшествующем приеме ингибитора BRAF. Указанные данные показывают, что эффективность сочетания может быть ниже у таких пациентов (см. раздел 5.1). Следовательно, у такой популяции пациентов, которые ранее получали ингибитор BRAF, следует рассматривать другие способы лечения перед назначением сочетания траметиниба с дабрафенибом. Последовательность режимов лечения после прогрессирования во время терапии ингибиторами BRAF не была установлена.

Новые злокачественные новообразования

Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, могут возникать новые злокачественные новообразования кожи и других органов.

Кожные злокачественные новообразования

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, сообщалось о случаях ПКРК (включая кератоакантому). Случаи ПКРК можно лечить путем хирургического удаления, и модификации лечения не требуется. См. краткую характеристику дабрафениба (раздел 4.4).

Новая первичная меланома

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, сообщалось о возникновении новой первичной меланомы. Случаи новой первичной меланомы можно лечить путем хирургического удаления, и модификации лечения не требуется. См. краткую характеристику дабрафениба (раздел 4.4).

Некожные злокачественные новообразования

Дабрафениб на основании своего механизма действия может увеличивать риск некожных злокачественных новообразований, когда присутствует мутация RAS. Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, см. краткую характеристику дабрафениба (раздел 4.4). При злокачественных новообразованиях, позитивных по мутации RAS, не требуется никакой модификации лечения траметинибом, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом.

Кровотечения

У пациентов, принимавших траметиниб в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом наблюдались случаи кровотечения, включая случаи сильных кровотечений и летальных кровотечений. Возможность развития данных явлений у пациентов с низким содержанием тромбоцитов (<75 000) не установлена, поскольку такие пациенты исключались из клинических исследований. Риск кровотечения может повышаться при одновременном применении антиагрегантных средств или антикоагулянтов. Если возникает кровотечение, пациентов следует лечить по клиническим показаниям.

Снижение ФВЛЖ/Дисфункция левого желудочка

Сообщалось, что траметиниб снижает ФВЛЖ, когда он применяется в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях медиана времени до возникновения дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности и снижения ФВЛЖ составила от 2 до 5 месяцев.

У пациентов с заболеваниями, которые могут сопровождаться нарушением функции левого желудочка, применять препарат траметиниб следует с осторожностью. Пациенты с дисфункцией левого желудочка, сердечной недостаточностью II, III или IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, острым коронарным

синдромом в последние 6 месяцев, клинически значимыми неконтролируемыми аритмиями и неконтролируемой артериальной гипертензией исключались из клинических исследований; следовательно, безопасность применения препарата у данной популяции неизвестна. У всех пациентов следует оценивать ФВЛЖ перед началом лечения траметинибом, через один месяц после терапии, и затем приблизительно с 3-месячными интервалами, пока проводится лечение (см. раздел 4.2 касательно модификаций дозы).

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, сообщалось о возникновении острой дисфункции левого желудочка в тяжелой форме, вызванной миокардитом. Полное выздоровление наблюдалось при прекращении лечения. Врачи должны быть готовы к вероятности возникновения миокардита у пациентов, у которых развиваются новые сердечные симптомы или признаки или происходит ухудшение упомянутых симптомов.

Пирексия

В клинических исследованиях траметиниба в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом сообщалось о появлении лихорадки (см. раздел 4.8). Частота и тяжесть пирексии увеличивается при комбинированной терапии (смотреть инструкцию по медицинскому применению дабрафениба, раздел 4.4). У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, пирексия может сопровождаться сильными ознобами, обезвоживанием и гипотензией, которые в некоторых случаях могут приводить к острому нарушению функции почек.

Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, и температура пациента повышается $>38,5^{\circ}\text{C}$, для модификации дозы дабрафениба см. краткую характеристику дабрафениба (раздел 4.2). Модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

Терапию (траметиниб при использовании в качестве монотерапии и траметиниб и дабрафениб при использовании в комбинации) следует прервать, если температура пациента $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (см. Раздел 5.1). В случае рецидива терапии также можно прервать при появлении первых симптомов гипертермии. Следует начать лечение жаропонижающими средствами, такими как ибупрофен или ацетаминофен / парацетамол. Использование пероральных кортикостероидов следует рассматривать в тех случаях, когда жаропонижающих средств недостаточно. Пациентов следует обследовать на предмет признаков и симптомов инфекции. После исчезновения лихорадки терапию можно возобновить. Если лихорадка связана с другими серьезными признаками или симптомами, терапию следует возобновить в уменьшенной дозе после исчезновения лихорадки и, если это клинически целесообразно (см. Раздел 4.2).

Артериальная гипертензия

При применении препарата траметиниб у пациентов с ранее существующей артериальной гипертензией или без нее были отмечены эпизоды повышения артериального давления (см. раздел 4.8). Артериальное давление следует измерять в исходном состоянии и отслеживать его изменения во время лечения траметинибом, и контролировать артериальную гипертензию посредством стандартных средств.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)/Пневмонит

В исследовании III фазы 2,4 % (5/211) пациентов, получавших лечение препаратом траметиниб, развивались ИЗЛ или пневмонит; всем пациентам потребовалась госпитализация. Медиана времени до первых проявлений ИЗЛ или пневмонита составляла 160 дней (от 60 до 172 дней). В исследованиях MEK115306 и MEK116513, соответственно, пневмонит или ИЗЛ развились у $< 1\%$ (2/209) и у 1% (4/350) пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом (см. раздел 4.8).

У пациентов с подозрением на ИЗЛ или пневмонит, включая пациентов с новыми или прогрессирующими легочными признаками и симптомами, включая кашель, одышку, гипоксию, плевральный выпот или инфильтраты, следует воздержаться от лечения

траметинибом до проведения клинических диагностических исследований. Лечение траметинибом следует отменить окончательно у пациентов, которым поставлен диагноз, связанный с лечением ИЗЛ или пневмонита (см. раздел 4.2). Если траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, терапию дабрафенибом можно продолжить с той же дозой.

Нарушение зрения

Расстройства, связанные с нарушениями зрения, включая ОПЭС и ОВС, могут возникать при применении траметиниба в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом. В клинических исследованиях отмечены такие симптомы как нечеткость зрения, снижение остроты зрения, и другие явления со стороны органа зрения (см. раздел 4.8). В клинических исследованиях у пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, также были описаны увеит и иридоциклит.

Препарат траметиниб не рекомендуется применять у пациентов с ОВС в анамнезе. У субъектов с факторами, предрасполагающими к ОВС, включая неконтролируемую глаукому или внутриглазную гипертензию, неконтролируемую артериальную гипертензию, неконтролируемый сахарный диабет или синдромы повышенной вязкости или гиперкоагуляцию, безопасность траметиниба не установлена.

При возникновении жалоб на нарушение зрения у пациентов, получающих терапию препаратом, следует провести дополнительное офтальмологическое обследование. Если диагностирована ОПЭС, следует провести модификацию дозы согласно плану в Таблице 3 (см. раздел 4.2); если диагностирован увеит, см. краткую характеристику дабрафениба, раздел 4.4. У пациентов с диагностированной ОВС лечение траметинибом следует окончательно прекратить. После диагностирования ОВС или ОПЭС модификации дозы дабрафениба не требуется, когда он применяется в сочетании с траметинибом. После диагностирования увеита модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

Сыпь

Сыпь наблюдалась приблизительно у 60 % пациентов в исследованиях монотерапии траметинибом и приблизительно у 24 % пациентов в исследованиях сочетания траметиниба и дабрафениба (см. раздел 4.8). Большинство из указанных случаев были 1 и 2 степени и не требовали прекращения лечения или снижения дозы.

Рабдомиолиз

Сообщалось о рабдомиолизе у пациентов, принимавших траметиниб в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом (см. раздел 4.8). В некоторых случаях пациенты могли продолжать лечение траметинибом. В более тяжелых случаях требовалась госпитализация, прерывание или полное прекращение лечения препаратом. Признаки и симптомы рабдомиолиза должны служить основанием для соответствующей клинической оценки и лечения по показаниям.

Нарушение функции почек

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом в клинических исследованиях, было выявлено нарушение функции почек. См. краткую характеристику дабрафениба (раздел 4.4).

Панкреатит

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом в клинических исследованиях, сообщалось о развитии панкреатита. См. краткую характеристику дабрафениба (раздел 4.4).

Явления со стороны печени

В клинических исследованиях с применением препарата траметиниб были отмечены НР со стороны печени (см. раздел 4.8). Рекомендуется проводить контроль функции печени каждые 4 недели в течение 6 месяцев после начала лечения препаратом траметиниб. Мониторинг функции печени можно продолжить и впоследствии, если есть клинические показания.

Нарушение функции печени

Поскольку метаболизм и экскреция с желчью являются основными путями выведения траметиниба, применение траметиниба следует проводить с осторожностью у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести или с тяжелыми нарушениями функции печени (см. раздел 4.2 и 5.2).

Тромбоз глубоких вен (ТГВ)/эмболия легочной артерии (ЭЛА)

Когда траметиниб применяется в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом, может возникать эмболия легких или тромбоз глубоких вен. В случае возникновения симптомов ЭЛА или ТГВ следует немедленно обратиться за медицинской помощью. При угрожающей жизни эмболии легких лечение траметинибом и дабрафенибом следует окончательно прекратить.

Тяжелые кожные побочные реакции

Сообщалось о случаях серьезных кожных побочных реакций (СКПР), включая синдром Стивенса Джонсона и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или смертельными, во время лечения комбинированной терапией дабрафенибом/траметинибом. Перед началом лечения пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах и внимательно следить за кожными реакциями. При появлении признаков и симптомов, указывающих на наличие СКПР, дабрафениб и траметиниб следует отменить.

Желудочно-кишечные расстройства

У пациентов, получавших траметиниб в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом, сообщалось о развитии колита и перфорации желудочно-кишечного тракта, включая летальные исходы (см. раздел 4.8). Лечение траметинибом в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом следует проводить с осторожностью у пациентов с факторами риска для развития перфорации желудочно-кишечного тракта, включая дивертикулит, метастазы в желудочно-кишечный тракт и сопутствующее применение препаратов с установленным риском перфорации желудочно-кишечного тракта в анамнезе.

Саркоидоз

Сообщалось о случаях саркоидоза у пациентов, получавших траметиниб в комбинации с дабрафенибом, в основном с поражением кожи, легких, глаз и лимфатических узлов. В большинстве случаев лечение траметинибом и дабрафенибом было продолжено. В случае диагноза саркоидоз необходимо рассмотреть соответствующее лечение. Важно не интерпретировать саркоидоз как прогрессирование болезни.

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, что означает «не содержит натрия».

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Действие других лекарственных препаратов на траметиниб

Поскольку траметиниб метаболизируется преимущественно посредством деацетилирования, опосредуемого гидролитическими ферментами (например, карбоксилэстеразой), на его фармакокинетику с малой вероятностью могут влиять другие агенты посредством метаболических взаимодействий (см. раздел 5.2). Межлекарственные взаимодействия через такие гидролитические ферменты нельзя исключить, и они могут влиять на воздействие траметиниба.

Траметиниб является субстратом *in vitro* эффлюксного переносчика P-gp. Поскольку нельзя исключать, что сильное ингибирование печеночного P-gp может привести к повышению уровня траметиниба, рекомендуется соблюдать осторожность, когда траметиниб применяют совместно с лекарственными препаратами – сильными ингибиторами P-gp (например, верапамил, циклоспорин, ритонавир, хинидин, итраконазол).

Действие траметиниба на другие лекарственные препараты

На основании данных, полученных *in vitro* и *in vivo*, можно заключить, что траметиниб с малой вероятностью может значительно влиять на фармакокинетику других лекарственных препаратов посредством взаимодействия с ферментами CYP или переносчиками (см. раздел 5.2). Траметиниб может вызывать временное ингибирование субстратов белка резистентности рака молочной железы (BCRP) (например, питавастатина) в кишечнике, которое может быть минимизировано путем отсроченного во времени дозирования (с интервалом 2 часа) указанных агентов и траметиниба.

На основании клинических данных, при одновременном применении монотерапии траметинибом и гормональных контрацептивов потеря их эффективности не ожидается (см. раздел 5.2).

Комбинация с дабрафенибом

Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, см. разделы 4.4 и 4.5 краткой характеристики дабрафениба, где описаны взаимодействия дабрафениба.

Влияние приема пищи на траметиниб

Пациентам следует принимать траметиниб в режиме монотерапии или сочетании с дабрафенибом минимум за один час до еды или через два часа после еды, поскольку пища влияет на всасывание траметиниба (см. разделы 4.2 и 5.2).

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста / контрацепция для женщин

Женщинам детородного возраста рекомендуется применять эффективные методы контрацепции во время лечения траметинибом и в течение 16 недель после прекращения лечения.

В настоящее время неизвестно, влияет ли траметиниб на гормональные контрацептивы. Для предупреждения беременности женщинам, применяющим гормональную контрацепцию, рекомендуется применять дополнительный или альтернативный метод во время лечения траметинибом и в течение 16 недель после прекращения лечения траметинибом.

Одновременное применение с дабрафенибом может сделать гормональные контрацептивы менее эффективными и, следовательно, когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, следует применять альтернативный метод контрацепции, например, барьерный метод. Дополнительную информацию можно найти в краткой характеристике дабрафениба.

Беременность

Нет адекватных и адекватно контролируемых исследований траметиниба у беременных женщин. Исследования на животных показали токсичность для репродуктивной функции (см. раздел 5.3). Траметиниб не следует применять беременным женщинам или кормящим матерям. Если траметиниб применяется во время беременности, или если пациентка беременеет во время приема траметиниба, пациентку следует информировать о потенциальном вреде для плода.

Кормление грудью

Неизвестно, выделяется ли траметиниб в грудное молоко человека. Поскольку многие лекарственные препараты выделяются в грудное молоко человека, риск для ребенка, вскармливаемого грудью, исключить нельзя. Должно быть принято решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении лечения траметинибом, с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Нет данных, полученных у людей, получавших траметиниб в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом. У животных исследований фертильности не проводилось, но в репродуктивных органах самок наблюдались нежелательные воздействия (см. раздел 5.3). Траметиниб может нарушать фертильность у людей.

Мужчины, принимающие траметиниб в сочетании с дабрафенибом

У животных, получавших дабрафениб, наблюдались воздействия на сперматогенез. Мужчины, принимающие траметиниб в сочетании с дабрафенибом, должны быть проинформированы о потенциальном риске нарушения сперматогенеза, которое может быть необратимым. Дополнительную информацию можно найти в краткой характеристике дабрафениба.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и потенциально опасными с механизмами

Траметиниб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и использовать различные механизмы. Когда оценивается способность пациента выполнять задачи, которые требуют оценочного суждения, двигательных и когнитивных навыков, должны учитываться клиническое состояние пациента и профиль нежелательных реакций. Пациенты должны знать о потенциальной утомляемости, головокружении или проблемах со зрением, которые могут мешать их деятельности.

4.8 Нежелательные реакции

Обзор профиля безопасности

Безопасность траметиниба в монотерапии оценивалась в объединенной популяции для оценки безопасности, состоящей из 329 пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, которые получали 2 мг траметиниба один раз в день в исследованиях MEK114267, MEK113583, и MEK111054. Из указанных пациентов 211 пациентов получали траметиниб для лечения меланомы с мутацией BRAF V600 в рандомизированном открытом исследовании III фазы MEK114267 (METRIC) (см. раздел 5.1). Наиболее частые нежелательные реакции (частота >20%) для траметиниба включали сыпь, диарею, утомление, периферические отеки, тошноту и акнеформный дерматит.

Безопасность траметиниба в комбинации с дабрафенибом оценивалась в объединенной выборке для оценки безопасности из 1076 пациентов с неоперабельной или с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600 (адьювантное лечение) и распространенным HMPJ, получающих терапию траметиниба 2 мг два раза в сутки и дабрафенибом 150 мг один раз в сутки. Из числа этих пациентов 559 получали комбинированную терапию для лечения меланомы с мутацией BRAF V600 в двух рандомизированных исследованиях фазы III, MEK115306 (COMBI-d) и MEK116513 (COMBI-v); 453 пациента получали комбинированную адьювантную терапию после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600 в рандомизированном исследовании фазы III BRF115532 (COMBI-AD), а 82 пациента с мутацией BRAF V600 получали лечение по поводу HMPJ в нерандомизированном исследовании BRF113928 фазы II в нескольких когортах (смотрите раздел 5.1).

Наиболее частые нежелательные реакции (с частотой >20%) при терапии траметинибом в комбинации с дабрафенибом включали лихорадку, усталость, тошноту, озноб, головную боль, диарею, рвоту, артралгию и сыпь.

Обзор нежелательных реакций в табличной форме

Нежелательные реакции перечислены ниже в соответствии с классами системы органов медицинского словаря регуляторной деятельности MedDRA.

Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии:

Очень часто	$\geq 1/10$
Часто	от $\geq 1/100$ до $<1/10$
Нечасто	$\geq 1/1\,000$ до $<1/100$
Редко	от $\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$
Неизвестно	(на основании имеющихся данных оценить нельзя)

Категории присваивались на основании абсолютных частот в данных клинических исследований. В пределах каждой группы частоты возникновения нежелательные

реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Таблица 4. Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов в объединенной выборке для оценки безопасности монотерапии траматинибом (n = 329)

Системно-органный класс	Частота (все степени)	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	<u>Часто</u>	<u>Фолликулит</u>
		<u>Паранихия</u>
		<u>Флегмона</u>
		<u>Пустулезная сыпь</u>
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<u>Часто</u>	<u>Анемия</u>
Нарушения со стороны иммунной системы	<u>Часто</u>	<u>Гиперчувствительность³</u>
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<u>Часто</u>	<u>Обезвоживание</u>
Нарушения со стороны органа зрения	<u>Часто</u>	<u>Нечеткое зрение</u>
		<u>Периорбитальный отек</u>
		<u>Нарушения зрения</u>
	<u>Нечасто</u>	<u>Хориоретинопатия</u>
		<u>Отек диска зрительного нерва</u>
		<u>Отслойка сетчатки</u>
		<u>Окклюзия вены сетчатки</u>
Нарушения со стороны сердца	<u>Часто</u>	<u>Дисфункция левого желудочка</u>
		<u>Снижение фракции выброса</u>
		<u>Брадикардия</u>
	<u>Нечасто</u>	<u>Сердечная недостаточность</u>
Нарушения со стороны сосудов	<u>Очень часто</u>	<u>Гипертензия</u>
	<u>Часто</u>	<u>Кровотечение^b</u>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<u>Очень часто</u>	<u>Лимфатический отек</u>
	<u>Очень часто</u>	<u>Кашель</u>
		<u>Одышка</u>
	<u>Часто</u>	<u>Пневмонит</u>
	<u>Нечасто</u>	<u>Интерстициальное заболевание легких</u>
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	<u>Очень часто</u>	<u>Диарея</u>
		<u>Тошнота</u>
		<u>Рвота</u>
		<u>Запор</u>
		<u>Боль в животе</u>
		<u>Сухость во рту</u>
	<u>Часто</u>	<u>Стоматит</u>
	<u>Нечасто</u>	<u>Перфорация желудочно-кишечного тракта</u>
		<u>Колит</u>
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<u>Очень часто</u>	<u>Сыпь</u>
		<u>Акнеформный дерматит</u>
		<u>Сухость кожи</u>

		<u>Зуд</u>
		<u>Алоpecia</u>
	<u>Часто</u>	<u>Эритема</u>
		<u>Ладонно-подошвенная эритродизестезия</u>
		<u>Поверхностные трещины</u>
	<u>Трещины кожи</u>	
Нарушения со стороны опорно-двигательного аппарата и соединительной ткани	<u>Нечасто</u>	<u>Рабдомиолиз</u>
Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата	<u>Очень часто</u>	<u>Утомление</u>
		<u>Периферический отек</u>
		<u>Пирексия</u>
	<u>Часто</u>	<u>Отек лица</u>
		<u>Воспаление слизистых оболочек</u>
<u>Астения</u>		
Диагностические исследования	<u>Очень часто</u>	<u>Повышение уровня аспартатаминотрансферазы</u>
	<u>Часто</u>	<u>Повышение уровня аланинаминотрансферазы</u>
		<u>Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови</u>
		<u>Повышение уровня креатинфосфокиназы</u>
^a Могут включаться следующие симптомы: лихорадка, сыпь, повышенный уровень печеночных трансаминаз и нарушение зрения ^b Явления включают, без ограничений: носовые кровотечения, наличие свежей крови в кале, кровоточивость десен, гематурию, геморроидальное кровотечение, желудочное, вагинальное, конъюнктивальное, внутричерепное кровотечение и кровотечение после процедур.		

Таблица 5. Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов в объединенной выборке для оценки безопасности терапии траматинибом в комбинации с дабрафенибом в исследованиях MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 и BRF115532 (n=1076)

Системно-органный класс	Частота (все степени)	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	<u>Очень часто</u>	<u>Назофарингит</u>
	<u>Часто</u>	<u>Инфекции мочевыводящих путей</u>
		<u>Флегмона</u>
		<u>Фолликулит</u>
		<u>Паранихия</u> <u>Пустулезная сыпь</u>
Новообразования доброкачественные, злокачественные и неопределенные (включая кисты и полипы)	<u>Часто</u>	<u>Плоскоклеточная карцинома кожи^b</u> <u>Папиллома^c</u> <u>Себорейный кератоз</u>
	<u>Нечасто</u>	<u>Новая первичная меланома^d</u>
		<u>Акрохордон (мягкие фибромы)</u>

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	<u>Часто</u>	<u>Нейтропения</u>
		<u>Анемия</u>
		<u>Тромбоцитопения</u>
		<u>Лейкопения</u>
Нарушения со стороны иммунной системы	<u>Нечасто</u>	<u>Гиперчувствительность^e</u> <u>Саркоидоз</u>
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<u>Очень часто</u>	<u>Снижение аппетита</u>
	<u>Часто</u>	<u>Обезвоживание</u>
		<u>Гипонатриемия</u>
		<u>Гипофосфатемия</u>
		<u>Гипергликемия</u>
Нарушения со стороны нервной системы	<u>Очень часто</u>	<u>Головная боль</u> <u>Головокружение</u>
Нарушения со стороны органа зрения	<u>Часто</u>	<u>Нечеткое зрение</u> <u>Нарушение зрения</u> <u>Увеит</u>
		<u>Хориоретинопатия</u>
		<u>Отслойка сетчатки</u>
	<u>Нечасто</u>	<u>Окологлазничный отек</u>
Нарушения со стороны сердца	<u>Часто</u>	<u>Снижение фракции выброса</u>
	<u>Нечасто</u>	<u>Брадикардия</u>
	<u>Неизвестно</u>	<u>Миокардит</u>
Нарушения со стороны сосудов	<u>Очень часто</u>	<u>Гипертензия</u> <u>Кровотечение^f</u>
	<u>Часто</u>	<u>Гипотензия</u> <u>Лимфатический отек</u>
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<u>Очень часто</u>	<u>Кашель</u>
	<u>Часто</u>	<u>Одышка</u>
	<u>Нечасто</u>	<u>Пневмонит</u>
Желудочно-кишечные расстройства	<u>Очень часто</u>	<u>Боль в животе^g</u> <u>Запор</u> <u>Диарея</u> <u>Тошнота</u> <u>Рвота</u>
	<u>Часто</u>	<u>Сухость во рту</u> <u>Стоматит</u>
	<u>Нечасто</u>	<u>Панкреатит</u> <u>Колит</u>
	<u>Редко</u>	<u>Перфорация желудочно-кишечного тракта</u>
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	<u>Очень часто</u>	<u>Сухость кожи</u> <u>Зуд</u> <u>Сыпь</u> <u>Эритема^{*1}</u>
	<u>Часто</u>	<u>Акнеформный дерматит</u> <u>Актинический кератоз</u> <u>Ночные поты</u> <u>Гиперкератоз</u>

		<u>Алоpecia</u>
		<u>Ладонно-подошвенная эритродизестезия</u>
		<u>Поражение кожи</u>
		<u>Гипергидроз</u>
		<u>Панникулит</u>
		<u>Трещины на коже</u>
		<u>Реакция фоточувствительности</u>
	Неизвестно	<u>Синдром Стивенса-Джонсона</u>
		<u>Медикаментозная реакция при эозинофилии и системных симптомах</u>
		<u>Генерализованный отшелушивающий дерматит</u>
Нарушения со стороны костно-мышечной и соединительной ткани	<u>Очень часто</u>	<u>Артралгия</u>
		<u>Миалгия</u>
		<u>Боль в конечностях</u>
		<u>Мышечные спазмы¹</u>
	<u>Нечасто</u>	<u>Нарушение функции почек</u>
<u>Нефрит</u>		
Со стороны почек и мочевыводящих путей		
Общие расстройства и нарушения в месте введения препарата	<u>Очень часто</u>	<u>Утомление</u>
		<u>Ознобы</u>
		<u>Астения</u>
		<u>Периферический отек</u>
		<u>Пирексия</u>
		<u>Гриппоподобное заболевание</u>
	<u>Часто</u>	<u>Воспаление слизистых оболочек</u>
		<u>Отек лица</u>
Лабораторные исследования	<u>Очень часто</u>	<u>Повышение уровня аланинаминотрансферазы</u>
		<u>Повышение уровня аспартатаминотрансферазы</u>
	<u>Часто</u>	<u>Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови</u>
		<u>Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы</u>
		<u>Повышение уровня креатинфосфокиназы</u>

^a Профиль безопасности из исследования MEK116513 в целом сходен с профилем безопасности в MEK115306 за исключением следующих моментов: 1) Следующие нежелательные реакции имели более высокую частотную категорию по сравнению с MEK115306: спазм мышц (очень часто); нарушение функции почек и лимфатический отек (часто); острое нарушение функции почек (нечасто); 2) Следующие нежелательные реакции возникали в исследовании MEK116513, но не в MEK115306: сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, интерстициальное заболевание легких, рабдомиолиз (нечасто). 3) Следующие нежелательные реакции возникали в исследованиях MEK116513 и BRF115532: рабдомиолиз (нечасто)

^b Плоскоклеточная карцинома (ПМК) кожи: b ПМК, ПМК кожи и ПМК *in situ* (болезнь Боуэна) и кератокарцинома

^c Папиллома, папиллома кожи

- | |
|---|
| <p>^d Злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностная распространяющаяся меланома стадия III</p> <p>^e Включает лекарственную непереносимость</p> <p>^f Кровотечение из разных органов, включая внутричерепное кровотечение и летальное кровотечение</p> <p>^g Боль в верхней и нижней части живота</p> <p>^h Эритема, генерализованная эритема</p> <p>ⁱ Мышечные спазмы, костно-мышечная скованность</p> |
|---|

Описание избранных нежелательных реакций

Новые злокачественные новообразования

Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, могут возникать новые злокачественные новообразования кожи и других органов. См. краткую характеристику дабрафениба.

Кровотечения

У пациентов, принимавших траметиниб в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом, возникали случаи кровотечения, включая случаи сильных кровотечений и летальных кровотечений. Большинство кровотечений были легкими. Случаи летальных внутричерепных кровоизлияний, зарегистрированные у пациентов в объединенной выборке для оценки безопасности траметиниба в комбинации с дабрафенибом, составили <1 % (8/1076). Медиана времени до начала первого геморрагического явления при приеме траметиниба в комбинации с дабрафенибом составила 94 дня в исследовании III фазы у пациентов с меланомой и 75 дней в исследовании НМРЛ у пациентов, которые ранее проходили противоопухолевое лечение.

Риск кровотечения может повышаться при одновременном применении антиагрегантных средств или антикоагулянтов. Если возникает кровотечение, пациента следует лечить по клиническим показаниям (см. раздел 4.4).

Снижение ФВЛЖ/Дисфункции левого желудочка

Сообщалось, что траметиниб снижает ФВЛЖ, когда он применяется в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом. В клинических исследованиях медиана времени до первого появления дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности и снижения ФВЛЖ составила от 2 до 5 месяцев. Случаи снижения ФВЛЖ, зарегистрированные у пациентов в объединенной выборке для оценки безопасности траметиниба в комбинации с дабрафенибом, составили 6 % (65/1076), при этом большинство случаев было бессимптомными и обратимыми. Пациенты, у которых ФВЛЖ ниже, чем нижняя граница нормы, установленная в конкретном учреждении, не включались в клинические исследования траметиниба. У пациентов с патологиями, которые могут нарушать функции левого желудочка, траметиниб следует применять с осторожностью (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пирексия

В клинических исследованиях траметиниба в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом сообщалось о появлении пирексии; однако частота и тяжесть пирексии увеличивается при комбинированной терапии. См. краткую характеристику дабрафениба, раздел 4.4 и 4.8.

Явления со стороны печени

В клинических исследованиях траметиниба в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом сообщалось о нежелательных явлениях со стороны печени. Среди НЯ со стороны печени наиболее частыми было повышение уровня АЛТ и АСТ, и большинство из них были 1 или 2 степени. Для монотерапии траметинибом более 90 % указанных нежелательных явлений со стороны печени возникали в первые 6 месяцев лечения. Явления со стороны печени выявлялись в клинических исследованиях посредством мониторинга функции печени раз в четыре недели. У пациентов, получающих

траметиниб в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом, рекомендуется проводить мониторинг функции печени каждые четыре недели в течение 6 месяцев. Мониторинг функции печени можно продолжать и впоследствии, если для этого есть клинические показания (см. раздел 4.4).

Артериальная гипертензия

Сообщалось о том, что прием траметиниба в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом ассоциирован с повышением артериального давления у пациентов с ранее существующей артериальной гипертензией и без нее. Артериальное давление следует измерять в исходном состоянии и отслеживать его во время лечения, и при необходимости артериальную гипертензию брать под контроль при помощи стандартной терапии (см. раздел 4.4).

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)/Пневмонит

У пациентов, получающих траметиниб в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом, может развиваться ИЗЛ или пневмонит. У пациентов с подозрением на ИЗЛ или пневмонит, включая пациентов с новыми или прогрессирующими легочными признаками и симптомами, включая кашель, одышку, гипоксию, плевральный выпот или инфильтраты, следует воздержаться от лечения траметинибом до проведения клинических диагностических исследований. Лечение траметинибом следует отменить окончательно у пациентов, которым поставлен диагноз связанного с лечением ИЗЛ или пневмонита (см. раздел 4.2 и 4.4).

Нарушения зрения

При лечении траметинибом могут возникать расстройства, ассоциированные с нарушениями зрения, включая ОПЭС и ОВС. Такие симптомы, как нечеткое зрение, снижение остроты зрения и другие зрительные явления были описаны в клинических исследованиях с применением траметиниба (см. раздел 4.2 и 4.4).

Высыпания

Сыпь наблюдалась приблизительно у 60% пациентов в исследованиях монотерапии траметинибом и приблизительно у 24% пациентов в исследованиях сочетания траметиниба и дабрафениба в объединенной популяции для оценки безопасности. Большинство из указанных случаев были 1 и 2 степени и не требовали прекращения лечения или снижения дозы (см. разделы 4.2 и 4.4).

Рабдомиолиз

У пациентов, принимавших траметиниб один или в сочетании с дабрафенибом, был описан рабдомиолиз. Признаки и симптомы рабдомиолиза должны служить основанием для соответствующей клинической оценки и лечения по показаниям (см. раздел 4.4).

Панкреатит

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, сообщалось о развитии панкреатита. См. краткую характеристику дабрафениба.

Нарушение функции почек

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, сообщалось о развитии нарушения функции почек. См. краткую характеристику дабрафениба.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

В исследовании траметиниба III фазы у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой (n=211) 49 пациентов (23 %) были ≥ 65 лет, а 9 пациентов (4 %) были ≥ 75 лет. Процент субъектов, перенесших нежелательные явления (НЯ) и серьезные нежелательные явления (СНЯ), был сходен у субъектов моложе 65 лет и ≥ 65 лет. У пациентов ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались НЯ, приводящие к окончательной отмене лекарственного препарата, снижению дозы и приостановке лечения, чем у пациентов моложе 65 лет.

В объединенной выборке для оценки безопасности применения траметиниба в комбинации с дабрафенибом (n = 1076) 265 пациентов (25 %) были в возрасте ≥ 65 лет,

62 пациентов (6%) были в возрасте ≥ 75 лет. В обоих исследованиях процент пациентов, перенесших нежелательные явления (НЯ), был сходным у пациентов < 65 лет и ≥ 65 лет. У пациентов ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались СНЯ и НЯ, приводящие к окончательной отмене лекарственного препарата, снижению дозы и приостановке лечения, чем у пациентов моложе 65 лет.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2). У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек траметиниб следует применять с осторожностью (см. разделы 4.2 и 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2). У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести или с тяжелыми нарушениями функции печени траметиниб следует применять с осторожностью (см. разделы 4.2 и 4.4).

Траметиниб в комбинации с дабрафенибом у пациентов с метастазами в головной мозг

Безопасность и эффективность комбинации траметиниба и дабрафениба были оценены в многоканальном открытом исследовании фазы II у пациентов с меланомой, позитивной о мутации BRAF V600 с метастазами в головной мозг. Профиль безопасности, наблюдаемый у данных пациентов, соответствует интегрированному профилю безопасности комбинации.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

4.9 Передозировка

В клинических исследованиях случаев применения препарата траметиниб в дозах, превышающих 4 мг 1 раз в сутки, зарегистрировано не было. После данного явления передозировки траметиниба ни о каких НЯ не сообщалось. В клинических исследованиях комбинированной терапии траметинибом и дабрафенибом сообщалось о передозировке траметиниба у 11 пациентов (4 мг); ни о каких СНЯ не сообщалось. Специфического лечения при передозировке траметинибом не существует. Если происходит передозировка, следует проводить поддерживающее лечение и при необходимости проводить соответствующий мониторинг.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Антинеопластические препараты. Протеинкиназы ингибиторы. Ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (МЕК). Траметиниб.

Код АТХ L01EE01

Механизм действия

Траметиниб является обратимым, высокоселективным, аллостерическим ингибитором митоген-активируемой, регулируемой внеклеточными сигналами киназы 1 (МЕК1) и активации и киназной активности МЕК2. Белки МЕК являются компонентами пути связанной внеклеточными сигналами киназы (ERK). При меланоме и других видах рака этот путь часто активируют мутированные формы гена BRAF, что в свою очередь активирует МЕК и стимулирует рост опухолевых клеток. Траметиниб ингибирует активацию МЕК, вызванную мутантным геном BRAF, а также ингибирует киназную

активность MEK. Траметиниб подавляет рост линий клеток меланомы с мутантным BRAF V600 и демонстрирует противоопухолевое воздействие в моделях меланомы с мутантным BRAF V600 на животных.

Комбинация с дабрафенибом

Дабрафениб является ингибитором киназ. Онкогенные мутации гена BRAF приводят к конститутивной активации пути RAS/RAF/MEK/ERK. Таким образом, траметиниб и дабрафениб ингибируют две киназы в данном пути, MEK и RAF, и, следовательно, данное сочетание обеспечивает сопутствующее ингибирование данного пути. Комбинация дабрафениба с траметинибом оказывает синергическое действие в клеточных линиях меланомы с мутацией гена BRAF V600 *in vitro* и задерживает развитие резистентности *in vivo* в ксенотрансплантатах меланомы с мутацией гена BRAF V600.

Определение статуса мутации BRAF

Перед приемом траметиниба или его сочетания с дабрафенибом у пациентов должен быть подтвержден позитивный по мутации BRAF V600 статус опухоли посредством утвержденного диагностического исследования.

В клинических исследованиях проводилось центральное исследование на мутацию BRAF V600 с применением пробы на мутацию BRAF в самых свежих из имеющихся образцах опухоли. Первичную опухоль или опухоль из очага метастаза исследовали посредством прошедшего валидацию метода полимеразной цепной реакции (ПЦР), разработанного компанией «Респонс Дженетикс Инк.» (Response Genetics Inc.). Данный анализ был специально разработан для различения мутаций V600E и V600K. Пригодными для участия в исследовании признавались только пациенты с опухолями, позитивными по мутациям BRAF V600E или V600K.

Впоследствии все образцы пациентов повторно анализировались с применением утвержденного анализа компании «БиоМерье» (bioMerieux) (bMx) THxID BRAF с маркировкой CE. Анализ bMx THxID BRAF представляет собой аллель-специфичную ПЦР, проводимую с применением ДНК, извлеченной из зафиксированной формалином и залитой парафином ткани опухоли. Анализ был разработан для выявления мутаций BRAF V600E или V600K с высокой чувствительностью (до 5 % последовательности V600E и V600K в фоновой последовательности дикого типа с применением ДНК, извлеченной из зафиксированной формалином и залитой парафином ткани опухоли). Доклинические и клинические исследования с ретроспективным двунаправленным секвенированием по Сэнгеру показали, что данное исследование также позволяет определять менее частую мутацию BRAF V600D и мутацию V600E/K601E с меньшей чувствительностью. Для образцов из доклинических и клинических исследований (n = 876), которые были позитивны по мутации на основании анализа THxID BRAF, и впоследствии были секвенированы с применением эталонного метода, специфичность анализа составила 94%.

Фармакодинамические эффекты

Траметиниб снижает уровень фосфорилированной ERK в линиях клеток меланомы, позитивных по BRAF, и в моделях с ксенотрансплантатами меланомы.

У пациентов, имеющих меланому с мутациями генов BRAF и NRAS, применение траметиниба приводит к дозозависимым изменениям опухолевых биомаркеров, включая ингибирование фосфорилированной ERK и Ki67 (маркера пролиферации опухолевых клеток), а также увеличение концентрации p27 (маркера апоптоза). Средние концентрации траметиниба, наблюдаемые после многократного введения дозы 2 мг один раз в день превышали доклиническую целевую концентрацию на протяжении всего 24-часового периода дозирования, что позволяет обеспечить длительное ингибирование пути MEK.

Клиническая эффективность и безопасность

Неоперабельная или метастатическая меланома

В клинических исследованиях участвовали только пациенты с меланомой кожи. Эффективность у пациентов с меланомой глаз или слизистых оболочек не проходила оценку.

- Траметиниб в комбинации с дабрафенибом

Лечение пациентов, ранее не подвергавшихся лечению

Безопасность и эффективность рекомендуемой дозы траметиниба (2 мг один раз в день) в сочетании с дабрафенибом (150 мг два раза в день) при лечении взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 оценивались в двух исследованиях III фазы и в одном вспомогательном исследовании I/II фазы.

МЕК115306 (COMBI-d):

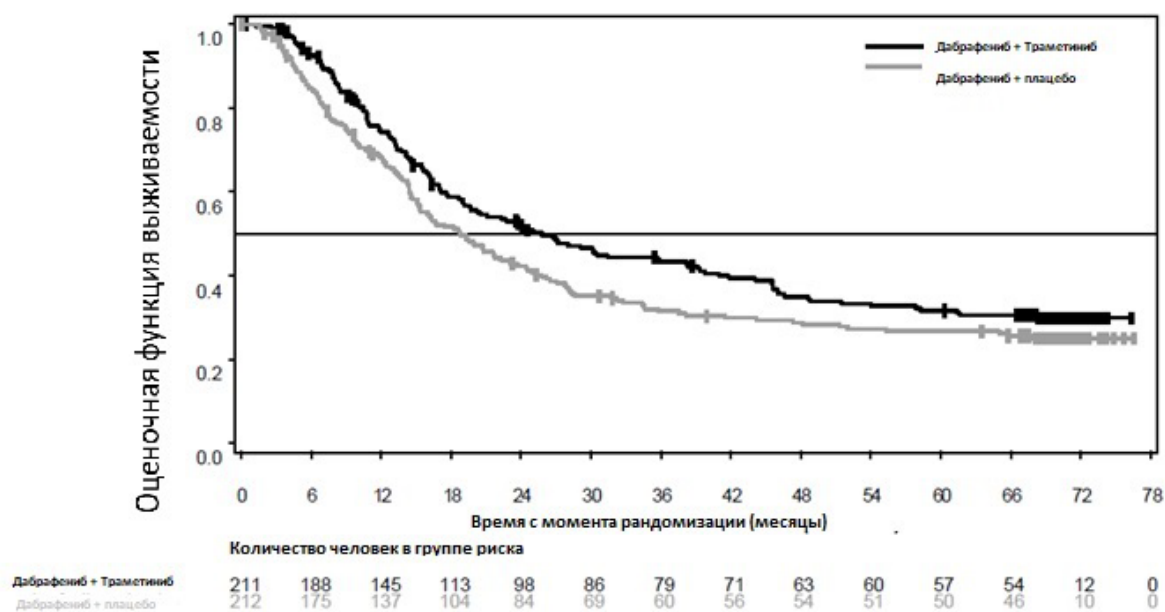
МЕК115306 было рандомизированным, двойным слепым исследованием III фазы, направленным на сравнение сочетания дабрафениба и траметиниба с сочетанием дабрафениба и плацебо в терапии первой линии у субъектов с неоперабельной (стадия IIIc) или метастатической (стадия IV) меланомой кожи, позитивной по мутации BRAF V600E/K. Основной конечной точкой исследования было выживание без прогрессирования (ВБП), а ведущей вторичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ). Субъекты были стратифицированы по уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (> верхней границы нормы (ВГН) и ВГН) и по мутации BRAF (V600E и V600K). Всего было рандомизировано 423 субъекта в соотношении 1:1 для получения либо сочетания (N = 211), либо дабрафениба (N = 212). Большинство субъектов были европеоидной расы (>99 %) и мужского пола (53 %), медиана возраста составила 56 лет (28 % были возрастом >65 лет). У большинства субъектов была стадия заболевания IVM1c (67 %). У большинства субъектов был уровень ЛДГ $\leq$ ВГН (65 %), функциональный статус 0 по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) 0 (72 %) и метастазы во внутренние органы в исходном состоянии (73 %). У большинства субъектов (85 %) была мутация BRAF V600E. Субъекты с метастазами в головной мозг не включались в исследование.

Медиана ОВ и оценочные показатели выживаемости через 1 год, 2 года, 3 года, 4 года и 5 лет представлены в таблице 6. По результатам анализа ОВ через 5 лет, медиана ОВ для группы комбинированной терапии была примерно на 7 месяцев больше, чем для группы монотерапии дабрафенибом. (25,8 месяцев против 18,7 месяцев) с 5-летней выживаемостью 32 % для комбинации против 27 % для монотерапии дабрафенибом (таблица 6, рисунок 1). Кривая ОВ Каплана-Мейера стабилизируется от 3 до 5 лет (см. рисунок 1). 5-летняя общая выживаемость составила 40 % (95 % ДИ: 31,2, 48,4) в группе комбинированной терапии по сравнению с 33 % (95 % ДИ: 25,0, 41,0) в группе монотерапии дабрафенибом у пациентов с нормальным уровнем лактатдегидрогеназы на исходном уровне и 16 % (95 % ДИ: 8,4, 26,0) в комбинированной группе против 14 % (95 % ДИ: 6,8, 23,1) в группе монотерапии дабрафенибом у пациентов с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы на исходном уровне.

Таблица 6. Результаты общей выживаемости в исследовании МЕК115306 (COMBI-d)

	Анализ ОВ (дата прекращения учета данных: 12 января 2015 г.)		Анализ 5-летней ОВ (дата прекращения учета данных: 10 декабря 2018 г.)	
	Дабрафениб + Траметиниб (n = 211)	Дабрафениб + Плацебо (n = 212)	Дабрафениб + Траметиниб (n = 211)	Дабрафениб + Плацебо (n = 212)
Количество пациентов				
Умерли (явление), n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Показатели ОВ (месяцы)				
Медиана (95 % ДИ)	25,1 (19,2, НД)	18,7 (15,2, 23,7)	25,8 (19,2, 38,2)	18,7 (15,2, 23,1)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,71 (0,55, 0,92)		0,80 (0,63, 1,01)	
Значение p	0,011		НП	
Показатели общей выживаемости, % (95 % ДИ)				
	Дабрафениб + Траметиниб (n = 211)		Дабрафениб + Плацебо (n = 212)	
Через 1 год	74 (66,8, 79,0)		68 (60,8, 73,5)	
Через 2 года	52 (44,7, 58,6)		42 (35,4, 48,9)	
Через 3 года	43 (36,2, 50,1)		31 (25,1, 37,9)	
Через 4 года	35 (28,2, 41,8)		29 (22,7, 35,2)	
Через 5 лет	32 (25,1, 38,3)		27 (20,7, 33,0)	
НД = не достигнуто, НП = неприменимо				

Рисунок 1. Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера для исследования MEK115306 (популяция в соответствии с назначенным лечением (ITT))



Улучшение первичной конечной точки ВБП сохранялось в течение 5 лет в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии дабрафенибом. Улучшение также наблюдалось в отношении частоты объективного ответа (ЧОО), и в группе комбинированной терапии наблюдалась более длительная продолжительность ответа (ДО) по сравнению с группой монотерапии дабрафенибом (таблица 7).

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в исследовании MEK115306 (COMBI-d)

	Первичный анализ (дата прекращения учета данных: 26 августа 2013 г.)		Обновленный анализ (дата прекращения учета данных: 12 января 2015 г.)		5-летний анализ (дата прекращения учета данных: 10 декабря 2018 г.)	
Конечная точка	Дабрафениб + Траметиниб (n=211)	Дабрафениб + Плацебо (n=212)	Дабрафениб + Траметиниб (n=211)	Дабрафениб + Плацебо (n=212)	Дабрафениб + Траметиниб (n=211)	Дабрафениб + Плацебо (n=212)
ВБП^a						
<u>Прогрессирующее заболевание или летальный исход, n (%)</u>	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
<u>Медиана ВБП (месяцы) (95 % ДИ)</u>	9.3 (7,7, 11,1)	8.8 (5,9, 10,9)	11.0 (8,0, 13,9)	8.8 (5,9, 9,3)	10.2 (8,1, 12,8)	8.8 (5,9, 9,3)
<u>Отношение рисков (95 % ДИ)</u>	0,75 (0,57, 0,99)		0,67 (0,53, 0,84)		0,73 (0,59, 0,91)	
<u>Р-значение</u>	0,035		<0,001 ^f		НП	
ЧОО^b (95 % ДИ)	67 (59,9, 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8, 74,8)	53 (46,3, 60,2)	69 (62,5, 75,4)	54 (46,8, 60,6)
<u>Различие ЧОО (95 % ДИ)</u>	15 ^c (5,9, 24,5)		15 ^c (6,0, 24,5)		НП	
<u>Р-значение</u>	0,0015		0,0014 ^f		НП	
ПО^c (месяцы) Медиана (95 % ДИ)	9,2 ^d (7,4, НД)	10,2 ^d (7,5, НД)	12,9 (9,4, 19,5)	10,6 (9,1, 13,8)	12,9 (9,3, 18,4)	10,2 (8,3, 13,8)
a – выживание без прогрессирования (по оценке исследователя) b — общая частота ответа = полный ответ + частичный ответ c - продолжительность ответа d — в момент отчета большинство (≥59 %) оцененных исследователем ответов еще находились на стадии получения. e — различие в значениях ОЧО получают с учетом неокругленного значения ОЧО. f – обновленный анализ не был запланирован заранее, и р-значение не было скорректировано для множественного тестирования НД = не достигнуто НП = неприменимо						

MEK116513 (COMBI-v):

Исследование MEK116513 было рандомизированным, открытым исследованием III фазы с 2 группами, в котором сравнивалось сочетание дабрафениба и траметиниба с монотерапией вемурафенибом при метастатической меланоме, позитивной по мутации BRAF V600. Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость, а ведущей вторичной конечной точкой – ВВП. Субъекты были стратифицированы по уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) ($>$ верхней границы нормы (ВГН) и $\leq$ ВГН) и по мутации BRAF (V600E и V600K).

Всего было рандомизировано 704 субъекта в соотношении 1:1 для получения либо сочетания, либо вемурафениба. Большинство субъектов были европеоидной расы (>96 %), мужчины (55 %), медиана возраста составила 55 лет (24 % были возрастом ≥ 65 лет). У большинства субъектов была стадия заболевания IV M1c (61 %). У большинства субъектов был уровень ЛДГ $\leq$ ВГН (67 %), функциональный статус 0 по ECOG 0 (70 %) и метастазы во внутренние органы в исходном состоянии (78 %). Всего у 54 % в исходном состоянии было менее 3 очагов болезни. У большинства субъектов была меланома, позитивная по мутации BRAF V600E (89 %). Субъекты с метастазами в головной мозг не включались в исследование.

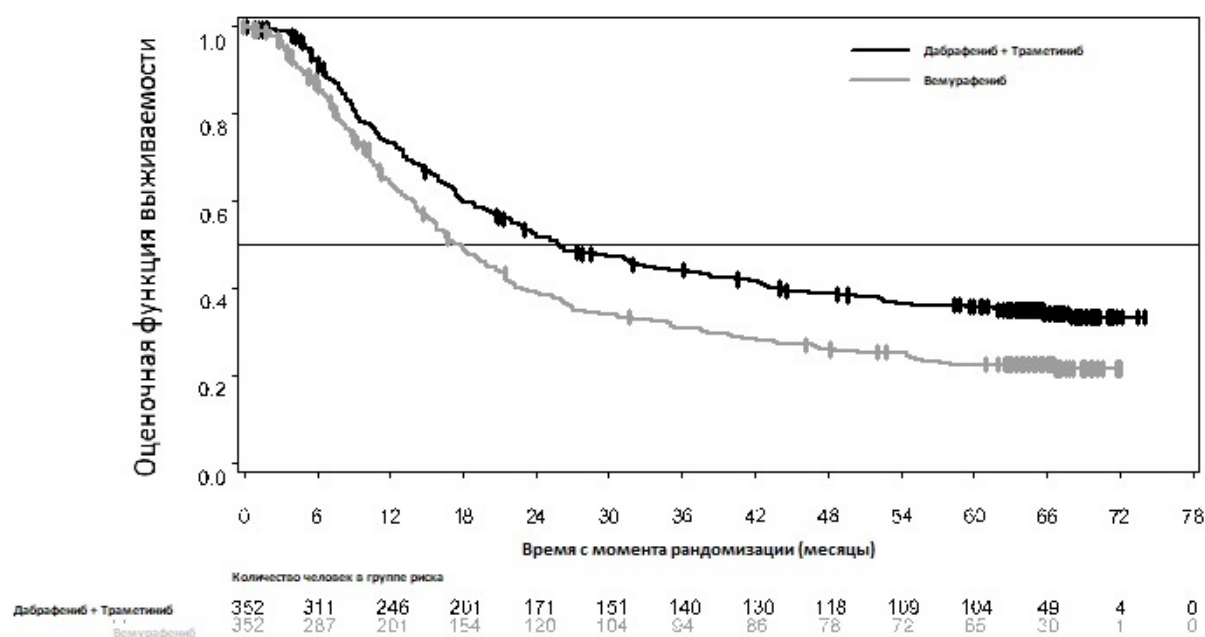
Медиана ОВ и оценочные показатели выживаемости в через 1 год, 2 года, 3 года, 4 года и 5 лет представлены в таблице 8. По результатам анализа ОВ через 5 лет медиана выживаемости для группы комбинированной терапии была примерно 8 месяцев больше медианы ОВ для группы монотерапии вемурафенибом (26,0 месяцев против 17,8 месяцев) с 5-летней выживаемостью 36 % для группы комбинации по сравнению с 23 % для монотерапии вемурафенибом (таблица 8, рисунок 2). Кривая ОС Каплана-Мейера стабилизируется от 3 до 5 лет (см. рис. 2). 5-летняя общая выживаемость составила 46 % (95 % ДИ: 38,8, 52,0) в группе комбинированной терапии по сравнению с 28 % (95 % ДИ: 22,5, 34,6) в группе монотерапии вемурафенибом у пациентов с нормальным уровнем лактатдегидрогеназы исходно и 16 % (95 % ДИ: 9,3, 23,3) в комбинированной группе против 10 % (95 % ДИ: 5,1, 17,4) в группе монотерапии вемурафенибом у пациентов с повышенным уровнем лактатдегидрогеназы на исходном уровне.

Таблица 8. Результаты общей выживаемости в исследовании MEK116513 (COMBI-v)

	Анализ ОВ (дата прекращения учета данных: 13 марта 2015 г.)		Анализ 5-летней ОВ (дата прекращения учета данных: 08 октября 2018 г.)	
	Дабрафениб + Траметиниб (n=352)	Вемурафениб (n=352)	Дабрафениб + Траметиниб (n=352)	Вемурафениб (n=352)
Количество пациентов				
Умерли (явление), n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Показатели ОВ (месяцы)				
медиана (95% ДИ)	25,6 (22,6, NR)	18,0 (15,6, 20,7)	26,0 (22,1, 33,8)	17,8 (15,6, 20,7)
Скорректированное отношение рисков (95% ДИ)	0.66 (0.53, 0.81)		0.70 (0.58, 0.84)	
p-значение	<0.001		NA	
Показатели общей выживаемости, % (95% ДИ)	Дабрафениб + Траметиниб (n=352)		Вемурафениб (n=352)	
Через 1 год	72 (67, 77)		65 (59, 70)	
Через 2 года	53 (47,1, 57,8)		39 (33,8, 44,5)	
Через 3 года	44 (38,8, 49,4)		31 (25,9, 36,2)	
Через 4 года	39 (33,4, 44,0)		26 (21,3, 31,0)	
Через 5 лет	36 (30,5, 40,9)		23 (18,1, 27,4)	

НД = не достигнуто, НП = неприменимо

Рисунок 2. Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера – обновленный анализ исследования MEK116513



Улучшение вторичной конечной точки ВБП сохранялось в течение 5 лет в группе комбинированной терапии по сравнению с группой монотерапии вемурафенибом. Улучшение также наблюдалось в отношении частоты объективного ответа (ЧОО), и в группе комбинированной терапии наблюдалась более длительная продолжительность ответа (ДО) по сравнению с группой монотерапии вемурафенибом (таблица 9).

	Первичный анализ (дата прекращения учета данных: 17 апреля 2014 г.)		5-летний анализ (дата прекращения учета данных: 08 октября 2018 г.)	
Конечная точка	Дабрафениб + Траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)	Дабрафениб + Траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)
ВБП^а				
Прогрессирующее заболевание или летальный исход, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Медиана ВБП (месяцы) (95 % ДИ)	11,4 (9,9, 14,9)	7,3 (5,8, 7,8)	12,1 (9,7, 14,7)	7,3 (6,0, 8,1)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,56 (0,46, 0,69)		0,62 (0,52, 0,74)	
<u>Р-значение</u>	<0,001		НП	
ЧОО^б % (95 % ДИ)	64 (59,1, 69,4)	51 (46,1, 56,8)	67 (62,2, 72,2)	53 (47,2, 57,9)
Различие ЧОО (95 % ДИ)	13 (5,7, 20,2)		НП	
<u>Р-значение</u>	0,0005		НП	
ПО^с (месяцы)				
Медиана (95 % ДИ)	13,8 ^д (11,0, НД)	7,5 ^д (7,3, 9,3)	13,8 (11,3, 18,6)	8,5 (7,4, 9,3)
а – выживание без прогрессирования (по оценке исследователя) б — общая частота ответа = полный ответ + частичный ответ с - продолжительность ответа д — в момент отчета большинство (59 % группы дабрафениб+траметиниб и 42 % группы вемурафениба) оцененных исследователем ответов еще находились на стадии получения. НД = не достигнуто НП = неприменимо				

Предшествующая терапия ингибиторами BRAF

Есть лишь ограниченные данные о пациентах, принимавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, у которых заболевание прогрессировало при предшествующем приеме ингибитора BRAF.

Часть В исследования BRF113220 включала когорту из 26 пациентов, у которых заболевание прогрессировало при лечении ингибитором BRAF. Сочетание траметиниба 2 мг один раз в день и дабрафениба 150 мг два раза в день продемонстрировало ограниченную клиническую активность у пациентов, заболевание у которых прогрессировало при лечении ингибитором BRAF (см. раздел 4.4). Процент подтвержденного ответа по оценке исследователя составил 15 % (95 % ДИ: 4,4, 34,9), а медиана ВБП составила 3,6 месяцев (95 % ДИ: 1,9, 5,2). Аналогичные результаты наблюдались у 45 пациентов, которые перешли из группы монотерапии дабрафенибом в группу сочетания траметиниба 2 мг один раз в день и дабрафениба 150 мг два раза в день в части С данного исследования. У указанных пациентов наблюдался процент подтвержденного ответа 13 % (95 % ДИ: 5,0, 27,0) при медиане ВБП 3,6 месяцев (95 % ДИ: 2,4).

Пациенты с метастазами в мозг

Эффективность и безопасность сочетания траметиниба с дабрафенибом у пациентов с меланомой с положительной мутацией BRAF, которая метастазирует в мозг, была изучена в нерандомизированном, открытом, многоцентровом, исследовании фазы II (исследование COMBI-MB). В общей сложности 125 пациентов были включены в четыре когорты:

- Когорта А: пациенты с мутантной меланомой BRAFV600E с бессимптомными метастазами в мозг без предварительной местной направленной терапии головного мозга и функциональным статусом ECOG 0 или 1.
- Когорта В: пациенты с мутантной меланомой BRAFV600E с бессимптомными метастазами в мозг с предварительной локальной направленной мозговой терапией и функциональным статусом ECOG 0 или 1.
- Когорта С: пациенты с мутантной меланомой BRAFV600D/K/R с бессимптомными метастазами в мозг, с предшествующей местной терапией, направленной на мозг, или без таковой, с функциональным статусом ECOG 0 или 1.
- Когорта D: пациенты с мутантной меланомой BRAFV600D/E/K/R с симптоматическими метастазами в мозг, с предшествующей местной терапией, направленной на мозг, или без нее, функциональным статусом ECOG 0 или 1 или 2.

Первичной конечной точкой исследования был внутричерепной ответ в когорте А, определяемый как процентная доля пациентов с подтвержденным внутричерепным ответом, оцененным исследователем с использованием модифицированных критериев оценки ответа солидных опухолей на терапию (RECIST). Внутричерепной ответ, оцененный исследователем в когортах В, С и D, являлся вторичными конечными точками исследования. Из-за небольшого размера выборки, что отражается в широком 95 % ДИ, результаты в когортах В, С и D следует интерпретировать с осторожностью. Результаты эффективности приведены в таблице 10.

Таблица 10 Данные об эффективности по оценке исследователя из исследования COMBI-MB

	Все группы пациентов, получавших лечение			
Конечные точки/ оценка	Когорта А N=76	Когорта В N=16	Когорта С N=16	Когорта D N=17
Частота внутричерепного ответа,% (95 % ДИ)				
	59 % (47,3, 70,4)	56 % (29,9, 80,2)	44 % (19,8, 70,1)	59 % (32,9, 81,6)
Продолжительность внутричерепного ответа, медиана, месяцы (95 % ДИ)				
	6,5 (4,9, 8,6)	7,3 (3,6, 12,6)	8,3 (1,3, 15,0)	4,5 (2,8, 5,9)
Общий коэффициент отклика,% (95 % ДИ)				
	59 % (47,3, 70,4)	56 % (29,9, 80,2)	44 % (19,8, 70,1)	65 % (38,3, 85,8)
Выживаемость без прогрессирования, медиана, месяцы (95 % ДИ)				
	5,7 (5,3, 7,3)	7,2 (4,7, 14,6)	3,7 (1,7, 6,5)	5,5 (3,7, 11,6)
Общая выживаемость, медиана, месяцы (95 % ДИ)				
	10,8 (8,7, 17,9)	24,3 (7,9, НД)	10,1 (4,6, 17,6)	11,5 (6,8, 22,4)
ДИ = доверительный интервал НД = не достигнуто				

- Монотерапия траметинибом

Лечение пациентов, ранее не подвергавшихся лечению

Безопасность и эффективность траметиниба у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF (V600E и V600K) оценивались в рандомизированном открытом исследовании III фазы (MEK114267 [METRIC]). Требовалась оценка статуса пациентов по мутации BRAF V600.

Пациенты (N=322), которые ранее не подвергались лечению или получали ранее одно химиотерапевтическое средство в условиях метастазирования (популяция в соответствии с назначенным лечением (ИТТ)) были рандомизированы в соотношении 2:1 для получения 2 мг траметиниба один раз в день или химиотерапии (дакарбазин, 1000 мг/м² раз в 3 недели или паклитаксел 175 мг/м² раз в 3 недели). У всех пациентов лечение продолжали до тех пор, пока заболевание не прогрессировало, не наступал летальный исход или отказ от лечения.

Первичной конечной точкой в данном исследовании была оценка эффективности траметиниба по сравнению с химиотерапией в отношении выживания без прогрессирования (ВБП) у пациентов с распространенной/метастатической меланомой, позитивной по мутации BBRAF V600E/K, без метастазов в головной мозг в предшествующем анамнезе (N=273), которые считались популяцией для первичной оценки эффективности. Вторичными конечными точками были ВБП в популяции ИТТ и общая выживаемость (ОВ), общий процент пациентов с объективным ответом (ЧОО) и продолжительность ответа (ПО) в популяции для первичной оценки эффективности и в популяции ИТТ. Пациентам в группе химиотерапии разрешалось переходить в группу траметиниба после независимого подтверждения прогрессирования. Из пациентов с подтвержденным прогрессированием заболевания в группе химиотерапии в группу траметиниба перешел всего 51 (47 %) пациент.

Исходные характеристики были сбалансированы между лечебными группами как в популяции для первичной оценки эффективности, так и в популяции ИТТ. В популяции ИТТ 54 % пациентов были мужского пола и все были европеоидной расы. Медиана

возраста составила 54 года (22 % были в возрасте ≥ 65 лет); все пациенты имели функциональный статус по ECOG 0 или 1; и 3 % имели в анамнезе метастазы в головной мозг. Большинство пациентов (87 %) в популяции ИТТ имели мутацию BRAF V600E и 12 % пациентов имели мутацию BRAF V600K. Большинство пациентов (66 %) ранее не подвергались химиотерапии в связи с метастатическим заболеванием.

Результаты оценки эффективности в популяции для первичной оценки эффективности согласовывались с результатами для популяции ИТТ: поэтому в Таблице 11 приведены данные по эффективности только для популяции ИТТ. На Рисунке 3 приведены кривые Каплана-Мейера для общей выживаемости по оценке исследователя (апостериорный анализ 20 мая 2013 г.).

Таблица 11. Результаты эффективности по оценке исследователя (популяция ИТТ)

Конечная точка	траметиниб (N=214)	Химиотерапия ^a (N=108)
Выживаемость без прогрессирования		
Медиана ВБП (месяцы) (95 % ДИ)	<u>4,8</u> (4,3, 4,9)	<u>1,5</u> (1,4, 2,7)
Отношение рисков (95 % ДИ) Р-значение	0,45 (0,33, 0,63) $\leq 0,0001$	
Общий процент пациентов с объективным ответом (%)	<u>22</u>	<u>8</u>
ИТТ = в соответствии с назначенным лечением; ВБП = Выживание без прогрессирования; ДИ = доверительный интервал. ^a В группу химиотерапии включены пациенты, получавшие дакарбазин (DTIC) 1000 мг/м ² раз в 3 недели или паклитаксел 175 мг/м ² раз в 3 недели.		

Результат ВБП согласовывался в подгруппе пациентов с меланомой, позитивной по мутации V600K (OR = 0,50 [95 % ДИ: 0,18, 1,35], p = 0,0788).

Дополнительный анализ общей выживаемости был проведен на дату прекращения учета данных 20 мая 2013 г., см. Таблицу 12.

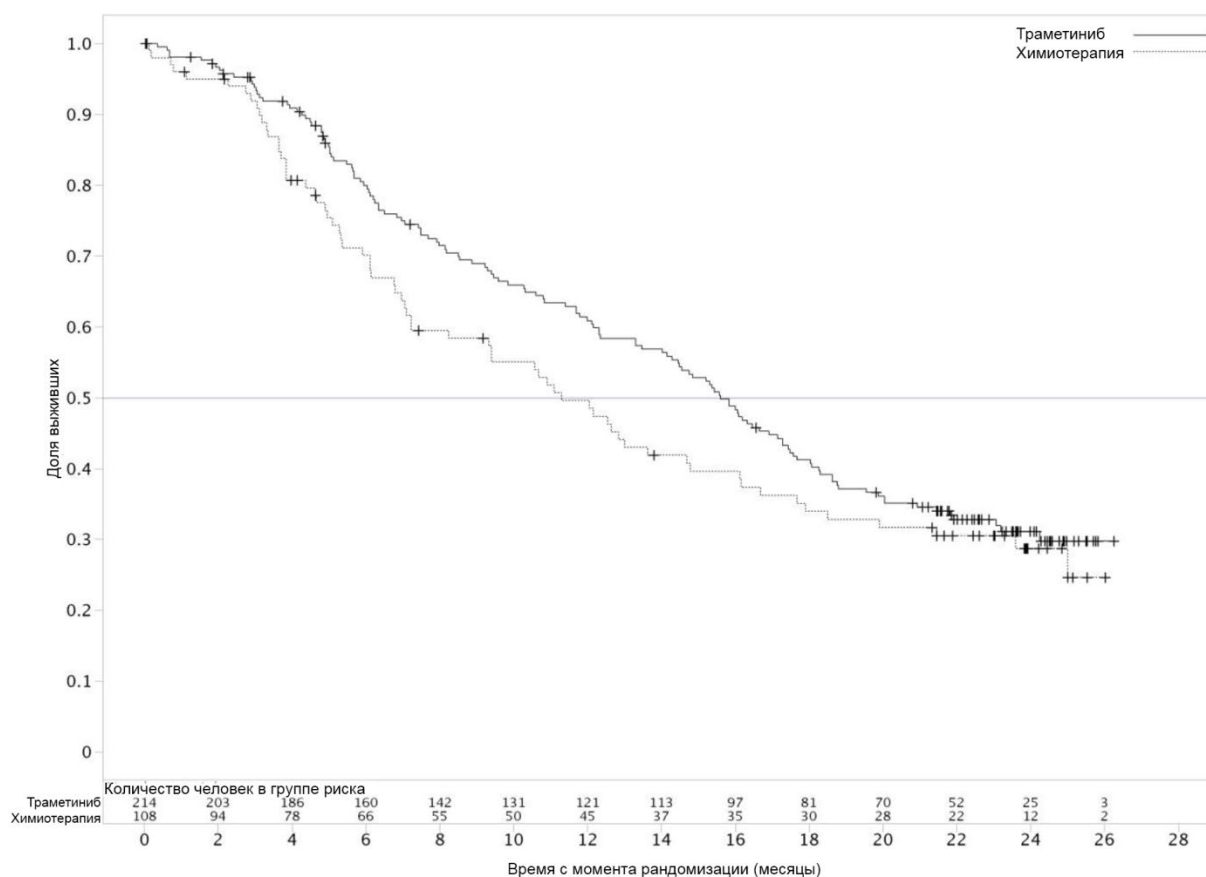
На октябрь 2011 г. в другую группу перешли 47 % пациентов, а к маю 2013 г. в другую группу перешли 65 % пациентов.

Таблица 12 Данные о выживаемости на основании первичного анализа и апостериорного анализа

Даты прекращения учёта данных	Лечение	Число летальных исходов (%)	Медиана ОВ - месяцы (95 % ДИ)	Отношение рисков (95 % ДИ)	Процент выживших через 12 месяцев (95 % ДИ)
<u>26 октября 2011 г.</u>	<u>Химиотерапия (n = 108)</u>	<u>29 (27)</u>	<u>НД</u>	<u>0,54 (0,32, 0,92)</u>	<u>НД</u>
	<u>Траметиниб (n = 214)</u>	<u>35 (16)</u>	<u>НД</u>		<u>НД</u>
<u>20 мая 2013 г.</u>	<u>Химиотерапия (n = 108)</u>	<u>67 (62)</u>	<u>11,3 (7,2, 14,8)</u>	<u>0,78 (0,57, 1,06)</u>	<u>50 (39,59)</u>
	<u>Траметиниб (n = 214)</u>	<u>137 (64)</u>	<u>15,6 (14,0, 17,4)</u>		<u>61 (54, 67)</u>

НД = не достигнуто

Рисунок 3. Кривые общей выживаемости (ОВ) Каплана-Мейера (апостериорный анализ 20 мая 2013 г.)



Предшествующая терапия ингибиторами BRAF

В исследование II фазы с одной группой, разработанном для оценки частоты объективных ответов, безопасности и фармакокинетики после введения 2 мг траметиниба один раз в день у пациентов с метастатической меланомой, позитивной по мутации BRAF V600E, V600K или V600D (MEK113583), было включено две разных когорты: Когорта А: пациенты с предшествующим лечением ингибитором BRAF с другой предшествующей терапией или без нее, Когорта В: пациенты, ранее получавшие минимум 1 химиотерапевтическое или иммунотерапевтическое средство, без предшествующей терапии ингибитором BRAF.

В когорте А данного исследования траметиниб не продемонстрировал клинической активности у пациентов, заболевание которых прогрессировало при предшествующей терапии ингибитором BRAF.

Адьювантное лечение меланомы стадии III

BRF115532 (COMBI-AD)

Безопасность и эффективность препарата траметиниб в комбинации с дабрафенибом оценили в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового двойного слепого исследования препарата фазы III (фаза IIIA [метастаз в лимфатический узел >1 мм], IIIB или IIIC) у пациентов с меланомой с мутацией BRAF V600 E/K после полной резекции.

Пациентов рандомизировали в группу комбинированной терапии (дабрафениб 150 мг два раза в сутки и траметиниб 2 мг один раз в сутки) или в группу двух плацебо на 12 месяцев в соотношении 1 : 1. Включение в исследование требует полное удаление меланомы с проведением полной лимфаденэктомии в течение 12 недель до рандомизации. Запрещено проведение системной противоопухолевой терапии, включая лучевую терапию. В исследование включали пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе, свободных от заболевания в течение не менее 5 лет. В исследование не включали пациентов со злокачественными новообразованиями с подтвержденными активирующими мутациями гена RAS. Пациентов распределяли по группам с учетом статуса мутации в гене BRAF (V600E или V600K) и стадии заболевания до операции с использованием 7-ого издания руководства по стадированию рака Американского объединённого комитета по раку (с учетом подстадии стадии III, указывающей на разные уровни поражения лимфатических узлов, размер первичной опухоли и изъязвления). За первичную конечную точку принимали безрецидивную выживаемость (БРВ), по оценке исследователя, которую определяли как время с рандомизации до рецидива заболевания или смерти по любой причине. Оценку опухоли в ходе рентгенологического исследования проводили каждые 3 месяца в течение первых двух лет и впоследствии каждые 6 месяцев до возникновения первого рецидива. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ; ключевая вторичная точка), выживаемость, свободная от рецидивов, и выживаемость без наличия отдаленных метастаз (ВБОМ).

В целом 870 пациентов рандомизировали в группы комбинированной терапии (n = 438) и плацебо (n = 432). Большинство пациентов были европеоидной расы (99 %) и мужского пола (55 %), медиана возраста составила 51 год (18 % были в возрасте ≥65 лет). В исследование включили пациентов с заболеванием всех подстадий стадии III до проведения резекции; у 18 % пациентов были поражены только лимфатические узлы, что можно было определить с помощью микроскопа и без изъязвления первичной опухоли. У большинства пациентов (91 %) была мутация BRAF V600E. На момент первичного анализа медиана продолжительности последующего наблюдения (время с рандомизации до последнего контакта или наступления смерти) составила 2,83 года в группе сочетания дабрафениба и траметиниба и 2,75 года в группе плацебо.

Результаты первичного анализа БРВ представлены в таблице 13. В исследовании выявлено статистически значимое различие в первичных исходах БРВ между группами лечения, при этом медиана БРВ для группы плацебо составила 16,6 месяцев и пока не

была получена в группе комбинированного лечения (ОВ: 0,47; 95% доверительный интервал: (0,39, 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Наблюдаемое преимущество БРВ было систематически показано в подгруппах пациентов, включая возраст, пол и расу. Отмечались сопоставимые результаты, включая факторы стратификации для стадии заболевания и типа мутации BRAF V600.

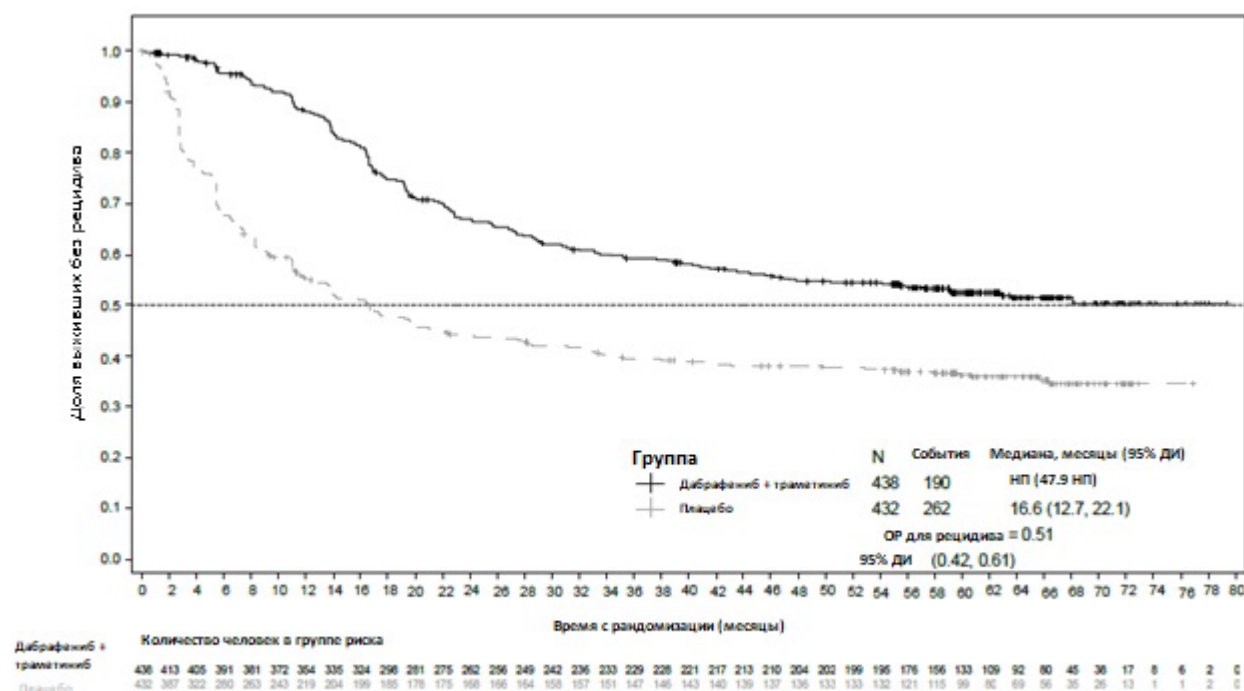
Таблица 13 Результаты БРВ по оценке исследователя в исследовании BRF115532 (первичный анализ COMBI-AD)

Параметр БРВ	Дабрафениб + траметиниб (n = 438)	Плацебо (n = 432)
Количество явлений, n (%)	166 (38 %)	248 (57 %)
Рецидив	163 (37 %)	247 (57 %)
Рецидив с отдаленными метастазами	103 (24 %)	133 (31 %)
Смерть	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Медианное значение (месяцы)	НО	16.6
(95 % ДИ)	(44,5, НО)	(12,7, 22,1)
Отношение рисков ^[1]	0,47	
(95 % ДИ)	(0,39; 0,58)	
p-значение ^[2]	$1,53 \times 10^{-14}$	
Коэффициент 1-летней выживаемости (95 % ДИ)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
Коэффициент 2-летней выживаемости (95 % ДИ)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
Коэффициент 3-летней выживаемости (95 % ДИ)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1]Отношение рисков получили с использованием стратифицированной модели Пайка.
^[2]P-значение получили с учетом двустороннего стратифицированного логрангового критерия (в качестве факторов стратификации выступили стадия заболевания — IIIA vs. IIIB vs. IIIC — и тип мутации BRAF V600 — V600E vs. V600K).
НО = не оценивается.

С учетом обновленных данных дополнительного 29-месячного периода последующего наблюдения по сравнению с первичным анализом (минимальный период последующего наблюдения - 59 месяцев), преимущество БРВ сохранялось при оцененном ОР 0,51 [95 % ДИ: (0,42, 0,61)] (Рис. 4). Пятилетний показатель БРВ составлял 52 % (95 % ДИ: 48, 58) в группе комбинированной терапии по сравнению с 36 % (95 % ДИ: 32, 41) в группе плацебо.

Рисунок 4. Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера для исследования BRF115532 (популяция в соответствии с назначенным лечением (ИТТ), обновленные результаты)



С учетом 153 явлений (60 (14 %) в группе комбинированного применения и 93 (22 %) явлений в группе плацебо), что соответствовало 26 % информационной фракции от общего целевого показателя, равного 597 явлениям ОВ, оцененное отношение рисков для ОВ составило 0,57 (95 % ДИ: 0,42, 0,79; $p = 0,0006$). Эти результаты не соответствовали предварительно заданным границам для констатации статистической значимости во время первого промежуточного анализа ОВ (ОР = 0,50; $p = 0,000019$). Показатели выживаемости через 1 и 2 года после рандомизации составили 97 и 91% в группе комбинированной терапии и 94 и 83% в группе плацебо соответственно.

Немелкоклеточный рак легкого

Исследование BRF113928

Эффективность и безопасность траметиниба в комбинации с дабрафенибом оценивались в многоцентровом нерандомизированном открытом исследовании фазы II в трех когортах у пациентов с НМРЛ стадии IV с мутацией BRAF V600E. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа (ЧОО), оцененная исследователем с использованием «Критериев оценки ответа солидных опухолей» (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST 1.1). Вторичные конечные точки включали продолжительность ответа (ПО), выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ), безопасность и популяционную фармакокинетику (ПФ). ЧОО, ПО и ВБП оценивались также Независимым наблюдательным комитетом (ННК) в порядке анализа чувствительности.

Когорты включались в исследование последовательно.

- Когорта А: Монотерапия (дабрафениб, 150 мг два раза в сутки), включено 84 пациента. 78 пациентов ранее получали системную терапию по поводу метастатического заболевания.
- Когорта В: Комбинированная терапия (дабрафениб, 150 мг два раз в день, и траметиниб, 2 мг один раз в день), включено 59 пациентов. 57 пациентов ранее получали системную терапию (линия 1–3) по поводу метастатического заболевания. 2 пациента ранее не получали системную терапию и были включены в группу анализа для анализа в когорте С.
- Когорта С: Комбинированная терапия (дабрафениб, 150 мг два раз в день, и траметиниб, 2 мг один раз в день), включено 34 пациентов. Все пациенты получали исследуемый препарат в качестве первой линии терапии по поводу метастатического заболевания.

Среди в общей сложности 93 пациентов, включенных в когорты комбинированной терапии В и С, большинство принадлежало к европеоидной расе (>90 %), количество женщин и мужчин было практически одинаковым (54 % и 46 %), а медианный возраст составил 64 года среди пациентов, получавших терапию второй и последующих линий, и 68 лет — среди пациентов, получавших терапию первой линии. У большинства пациентов (94 %), включенных в когорты комбинированной терапии, функциональный статус по шкале ECOG был 0 или 1. 26 пациентов (28 %) ранее никогда не курили. У большинства пациентов отмечалась неплоскоклеточная гистология. В популяции, ранее получавшей терапию, 38 пациентов (67 %) получили ранее системную противораковую терапию первой линии по поводу метастатического заболевания.

Для первичной конечной точки ЧОО по оценке исследователями ЧОО популяции пациентов терапии первой линии составила 61,1 % (95 % ДИ, 43,5 %, 76,9 %), а в популяции получавших лечение ранее — 66,7 % (95 % ДИ, 52,9 %, 78,6 %). Этот показатель удовлетворял критерию статистической значимости для отклонения нулевой гипотезы о том, что ЧОО для дабрафениба в комбинации с траметинибом применительно к этой популяции больных НМРЛ была меньше либо равно 30 %. Результаты определения ЧОО, полученные ННК, согласовывались с результатами оценки исследователей. Ответ был длительным; медианная ПО в популяции ранее получавших терапию достигала 9,8 месяца (95 % ДИ, 6,9, 16,0) по оценке исследователей. В популяции первой линии у 68 % пациентов не было прогрессирования в течение 9 месяцев. Медианные показатели ПО и ВБП еще не были оценены (таблица 12).

Таблица 14. Резюме по эффективности в когортах с комбинированной терапией на основе оценок исследователями и при независимом рентгенологическом обзоре

Конечная точка	Анализ	Комбинация 1-ая линия лечения (n = 36) ¹	Комбинация 2-ая линия лечения плюс (n = 57) ¹
<u>Общий подтвержденный ответ n (%) (95 % ДИ)</u>	<u>Исследователь</u> <u>ННК</u>	<u>22 (61,1%) (43,5, 76,9)</u> <u>22 (61,1%) (43,5, 76,9)</u>	<u>38 (66,7%) (52,9, 78,6)</u> <u>36 (63,2%) (49,3, 75,6)</u>
<u>Медианная ПО, месяцы (95 % ДИ)</u>	<u>Исследователь</u> <u>ННК</u>	<u>НО² (8,3, НО) НО (6,9, НО)</u>	<u>9,8 (6,9; 16,0) 12,6 (5,8, НО)</u>
<u>Медианная ВБП, месяцы (95 % ДИ)</u>	<u>Исследователь</u> <u>ННК</u>	<u>-³ -³</u>	<u>10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2, 16,8)</u>
<u>Среднее значение общей выживаемости Месяцы (95% ДИ)</u>	<u>=</u>	<u>24,6 (11,7, НО)⁴</u>	<u>18,2 (14,3; НО)</u>
¹ Окончание сбора данных: 8 августа 2016 г. ² НО: Не оценивается. ³ Медианная ВБП в настоящее время не оценивается. ⁴ Частота событий для расчета ОВ была равна 28 %, и, следовательно, определенное медианное значение все еще не является окончательным.			

Другие исследования - анализ управления гипертермией

Исследование CPDR001F2301 (COMBI i) и исследование CDRB436F2410 (COMBI Aplus)

Гирексия наблюдается у пациентов, получавших комбинированную терапию дабрафенибом и траметинибом. Первоначальные регистрационные исследования для комбинированной терапии при неоперабельной или метастатической меланоме (COMBI-d и COMBI-v; всего N = 559) и в условиях адьювантной меланомы (COMBI-AD, N = 435) рекомендовали прерывать прием только дабрафениба. случай гипертермии (лихорадка $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$). В двух последующих исследованиях при неоперабельной или метастатической меланоме (контрольная группа COMBI-i, N = 264) и в условиях адьювантной меланомы (COMBI-Aplus, N = 552) прекращение приема обоих лекарственных препаратов при температуре пациента $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ (COMBI- Aplus) или при первых симптомах гипертермии (COMBI-i; COMBI-Aplus при рецидивирующей гипертермии). В COMBI-i и COMBI-Aplus была более низкая частота гипертермии степени 3/4, осложненная гипертермия, госпитализация из-за серьезных нежелательных явлений гипертермии, представляющих особый интерес (AESI), время, проведенное в AESI для гипертермии, и постоянное прекращение приема обоих лекарственных препаратов. продукты из-за пирексии AESI (последний только в режиме адьюванта) по сравнению с COMBI-d, COMBI-v и COMBI-AD. Исследование COMBI-Aplus достигло своей основной конечной точки с комбинированной частотой 8,0% (95% ДИ: 5,9, 10,6) для гипертермии степени 3/4, госпитализации из-за гипертермии или постоянного прекращения лечения из-за гипертермии по сравнению с 20,0% (95 % CI: 16,3, 24,1) для исторического контроля (COMBI-AD).

Педиатрическая популяция

Европейское агентство по лекарственным средствам отсрочило обязательство

предоставлять результаты исследований с траметинибом во всех подгруппах педиатрической популяции с меланомой и злокачественными опухолями (информация о применении в педиатрии приведена в разделе 4.2).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Медиана времени достижения максимальной концентрации после приема внутрь составляет 1,5 ч. Средняя абсолютная биодоступность одной таблетки 2 мг составляет 72 % относительно вводимой внутривенно (в/в) микродозы. После многократного дозирования увеличение воздействия (C_{max} и AUC) было пропорционально дозе. После введения 2 мг раз в день среднегеометрическая C_{max} , AUC(0-х) и концентрация перед введением дозы в устойчивом состоянии составили 22,2 нг/мл, 370 нг*ч/мл и 12,1 нг/мл, соответственно, с низким отношением пиковая: минимальная концентрация (1,8). Вариабельность между пациентами в устойчивом состоянии была низкой (< 28 %).

Траметиниб накапливается со средним отношением накопления 6,0 при многократном ежедневном применении в дозе 2 мг 1 раз в сутки. Устойчивое состояние достигалось ко дню 15.

Введение однократной дозы траметиниба с пищей с высоким содержанием жиров и калорий приводило к 70% и 10% снижению C_{max} и AUC, соответственно, по сравнению с введением натощак (см. разделы 4.2 и 4.5).

Распределение

Траметиниб на 97,4 % связывается с белками плазмы крови человека. После внутривенного введения микродозы (5 пг) объем распределения траметиниба составляет 1200 л.

Биотрансформация

Исследования *in vitro* и *in vivo* показали, что траметиниб метаболизируется преимущественно путем деацетилирования, отдельно или в сочетании с монооксигенацией. Деацетилированный метаболит далее метаболизируется глюкуронидацией. Окисление на CYP3A4 считается минорным путем метаболизма. Деацетилирование опосредовано карбоксилэстеразами 1b, 1c и 2, также может быть опосредовано другими гидролитическими изоферментами.

После введения однократных и многократных доз траметиниба, траметиниб в виде исходного вещества является основным компонентом, циркулирующим в плазме крови.

Элиминация

Средний показатель конечного периода полувыведения составляет 127 ч (5,3 дня) после применения однократной дозы. Клиренс траметиниба при в/в введении составляет 3,21 л/ч.

После введения однократной пероральной дозы радиоактивно меченного траметиниба в форме раствора восстановление полной дозы после 10-дневного периода сбора было низким (<50%), поскольку у него длинный период полувыведения. Связанный с препаратом материал выделялся преимущественно с калом (>80% от выделенной радиоактивности) и, в меньшей степени, с мочой (<19 %). Менее 0,1 % выводимой дозы восстанавливалось в форме исходного вещества в моче.

Характеристики отдельных групп пациентов

Нарушение функции печени

Популяционный фармакокинетический анализ показывает, что легкое повышение уровня билирубина и/или уровня АСТ (по классификации Национального института исследования рака (NCI) не оказывает значимого влияния на оральный клиренс траметиниба. Для пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести или с тяжелыми нарушениями функции печени данных нет. Поскольку метаболизм и выведение с желчью являются основными путями выведения траметиниба, применять траметиниб у пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени

тяжести или с тяжелыми нарушениями функции печени следует с осторожностью (см. раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Клинически значимое влияние нарушения функции почек на фармакокинетику траметиниба маловероятно в связи с ограниченным участием почек в выведении траметиниба. Фармакокинетика траметиниба была описана в клинических исследованиях с помощью популяционного анализа у 223 пациентов с нарушением функции почек легкой степени и 35 пациентов с нарушением функции печени средней степени. Легкое и умеренное нарушение функции почек не оказывало влияния на экспозицию траметиниба (< 6 % в обеих группах). Для пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек данных нет (см. раздел 4.2).

Пациенты пожилого возраста

По данным популяционного фармакокинетического анализа (диапазон возрастов 19 – 92 года) возраст не оказывает значительного влияния на фармакокинетику траметиниба. Данные о безопасности у пациентов >75 лет ограничены (см. раздел 4.8).

Раса

Для оценки потенциального влияния расы на фармакокинетику траметиниба данных недостаточно, поскольку опыт клинического применения ограничивается европеоидной расой.

Дети

Исследований по оценке фармакокинетики траметиниба у педиатрических пациентов не проводилось.

Вес тела и пол

На основании популяционного фармакокинетического анализа было показано, что пол и масса тела влияют на клиренс траметиниба при пероральном приеме. Хотя есть тенденция к тому, что более миниатюрные субъекты женского пола могут иметь более высокое воздействие, чем субъекты мужского пола с большей массой тела, такие различия с малой вероятностью могут быть клинически значимыми, и оснований для корректировки дозы нет.

Взаимодействия с другими препаратами

Влияние траметиниба на ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты, и белки-переносчики. Исходя из данных, полученных *in vitro* и *in vivo*, траметиниб вряд ли влияет на фармакокинетику других лекарственных препаратов. *In vitro*, траметиниб не является ингибитором изоферментов CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 и CYP3A4. *In vitro* траметиниб является ингибитором изоферментов CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, индуктором изофермента CYP3A4 и ингибитором белков-переносчиков OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-gp и BCRP. Однако вследствие низкой дозы и низкого клинического системного воздействия относительно активности *in vitro* для показателей ингибирования или индукции, траметиниб не рассматривается как ингибитор или индуктор указанных ферментов или переносчиков *in vivo*, хотя может происходить временное ингибирование субстратов BCRP в кишечнике (см. раздел 4.5). Влияние других лекарственных препаратов на траметиниб. Данные, *in vitro* и *in vivo*, указывают на то, что другие препараты, вероятно, не влияют на фармакокинетику траметиниба. Траметиниб не является субстратом для изоферментов системы цитохрома или белков-переносчиков BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 и MATE1. Траметиниб является *in vitro* субстратом BSEP и эффлюксным переносчиком P-gp. Хотя ингибирование BSEP с малой вероятностью может влиять на воздействие траметиниба, нельзя исключать повышения уровня траметиниба при сильном ингибировании печеночного P-gp (см. раздел 4.5).

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования канцерогенности с траметинибом не проводились. Траметиниб не был генотоксичен в исследованиях, где оценивались обратные мутации у бактерий,

хромосомные aberrации в клетках млекопитающих и микронуклеусы в костном мозге крыс.

Траметиниб может нарушать фертильность у человека, поскольку в исследованиях многократного введения у самок крыс при воздействии ниже клинического воздействия у людей на основании AUC наблюдалось увеличение кистозных фолликулов и уменьшение числа желтых тел.

Кроме того, у молодых крыс, получавших траметиниб, наблюдалось уменьшение массы яичников, небольшая задержка в развития женских половых признаков (открытие влагалища и повышенная частота терминальных концевых почек в молочных железах) и легкая гипертрофия поверхностного эпителия матки. Все перечисленные воздействия были обратимы после периода без лечения, и их приписывали фармакологическому действию препарата. Однако в исследованиях токсичности у крыс и собак длительностью до 13 недель воздействие лечения на ткани репродуктивной системы самцов выявлено не было.

В исследованиях эмбриофетальной токсичности у крыс и кроликов траметиниб вызывал токсичность для матери и для развития плодов. У крыс при воздействиях ниже или немного выше клинического воздействия на основании AUC отмечалось уменьшение массы плодов и увеличение частоты постимплантационной гибели плодов. В исследованиях эмбриофетальной токсичности у беременных кроликов при субклинических уровнях воздействия (на основании AUC) наблюдалось снижение массы тела плодов, увеличение числа выкидышей, увеличение частоты неполного окостенения и пороков развития скелета.

В исследованиях токсичности многократных доз воздействия, наблюдаемые после воздействия траметиниба, выявлялись главным образом в коже, желудочно-кишечном тракте, системе крови, в костях и печени. Большинство изменений были обратимы после периода восстановления без применения препарата. У крыс после 8 недель применения $>0,062$ мг/кг/день (приблизительно 0,8 от клинического воздействия у человека на основании AUC) наблюдался некроз клеток печени и повышение уровня трансаминаз.

У мышей после 3 недель применения $>0,25$ мг/кг/день траметиниба (приблизительно в 3 раза выше клинического воздействия у человека на основании AUC) наблюдалось уменьшение частоты сердечных сокращений, массы сердца и ухудшение функции левого желудочка до 3 недель. У взрослых крыс минерализация многих органов была ассоциирована с повышенным уровнем фосфора в сыворотке крови и была тесно связана с некрозом в сердце, печени и почках, а также с кровоизлияниями в легкие при воздействии, сопоставимом с клиническим воздействием у человека. У крыс наблюдалась гипертрофия метафизарной пластинки и усиленное ремоделирование кости, но предполагается, что гипертрофия метафизарной пластинки не должна быть клинически значимой для взрослых людей. У крыс и собак, получавших траметиниб, в дозах, соответствующих или ниже, чем клиническое воздействие, наблюдались некроз костного мозга, атрофия лимфоидной ткани в тимусе и лимфоидной ткани, ассоциированной с ЖКТ, некроз лимфоидной ткани в лимфатических узлах, селезенке и тимусе, которые могут потенциально нарушать иммунную функцию. У молодых крыс при дозе 0,35 мг/кг/день (приблизительно в 2 раза выше клинического воздействия у человека на основании AUC) наблюдалось увеличение массы сердца без гистопатологических изменений.

Траметиниб был фототоксичен в анализе с фибробластами мыши *in vitro* с захватом нейтрального красного 3T3 (NRU) при концентрациях, значительно превышающих клиническое воздействие (IC₅₀ при дозе 2,92 мкг/мл, ≥ 130 раз выше клинического воздействия на основании C_{max}), что указывает на низкий риск фототоксичности для пациентов, принимающих траметиниб.

Комбинация с дабрафенибом

В исследовании на собаках, в котором траметиниб и дабрафениб применяли в сочетании

в течение 4 недель признаки токсичности для желудочно-кишечного тракта и сниженной насыщенности клетками в лимфоидной ткани тимуса наблюдались при воздействиях, ниже, чем воздействие у собак, получавших только траметиниб. С другой стороны, наблюдалась токсичность, которая была сходна с данными сопоставимых исследований монотерапии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Маннитол

Целлюлоза микрокристаллическая

Гипромеллоза 2910

Натрия кроскармеллоза

Натрия лаурилсульфат

Кремния диоксид коллоидный безводный

Магния стеарат

Состав оболочки:

Опадрай® желтый 03B120006

Опадрай® розовый YS-1-14762-A

Вода очищенная

Состав Опадрай® желтый 03B120006:

Гипромеллоза (E464)

Титана диоксид (E171)

Макрогол

Железа оксид желтый (E172)

Состав Опадрай® розовый YS-1-14762-A:

Гипромеллоза (E464)

Титана диоксид (E171)

Макрогол

Полисорбат 80 (E433)

Железа оксид красный (E172)

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

2 года

Не применять по истечении срока годности

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

В оригинальной упаковке, в холодильнике при температуре 2 °– 8 °C, в защищенном от света и влаги месте.

Не извлекать влагопоглотитель!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток помещают в непрозрачный пластиковый флакон из полиэтилена высокой плотности с защитной термозапечатаваемой прокладкой из полиэтилена или полиэтиленвинил ацетата, укупоренный навинчиваемой крышкой из полипропилена с предохранением от вскрытия детьми. В каждом флаконе содержится осушитель силикагель.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Фарма АГ
Лихтштрассе 35
4056 Базель, Швейцария
тел.: (727) 258-24-47
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

7.1 ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:
Филиал компании Новартис Фарма Сервисэз АГ в Республике Казахстан
050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95
тел.: (727) 258-24-47
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№023074, РК-ЛС-5№023075

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 27 июня 2017 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте
<http://www.ndda.kz>

«Қазақстан Республикасы
Денсаулық сақтау министрлігі
Медициналық және
фармацевтикалық
бақылау комитеті» РММ
төрағасының
2022 ж. «05» қыркүйектің
№ N055881 бұйрығымен
БЕКІТІЛГЕН

ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТТЫҢ ЖАЛПЫ СИПАТТАМАСЫ

1. ДӘРІЛІК ПРЕПАРАТ АТАУЫ

Тафинлар 75 мг, капсулалар

2. САПАЛЫҚ ЖӘНЕ САНДЫҚ ҚҰРАМЫ

2.1 Жалпы сипаттамасы

Дабрафениб

2.2 Сапалық және сандық құрамы

Бір капсуланың құрамында

белсенді зат - 88,88 мг микрондалған дабрафениб мезилаты (75,00 мг дабрафенибке шаққанда).

Қосымша заттардың толық тізімін 6.1 тармағынан қараңыз.

3. ДӘРІЛІК ТҮРІ

Капсулалар.

Күнгірт-қызғылт түсті корпусы мен қақпақшасы, «GS LHF» және «75 mg» таңбасы бар мөлдір емес капсулалар, өлшемі №1.

Капсула ішінде - ақ түсті немесе сәл боялған ұнтақ.

4. КЛИНИКАЛЫҚ ДЕРЕКТЕР

4.1. Қолданылуы

- BRAF V600 гені мутациясымен резекция жасалмайтын немесе метастаздық меланома бар пациенттерді монотерапия ретінде және траметинибпен біріктірілімде емдеу
- BRAF V600 гені мутациясымен резекция жасалатын III сатыдағы меланома бар ересек пациенттерді емдеу үшін адьювантты ем ретінде траметинибпен біріктірілімде
- BRAF V600 гені мутациясымен таралған өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры бар пациенттерді траметинибпен біріктірілімде емдеу

4.2. Дозалау режимі және қолдану тәсілі

Дозалау режимі

Тафинлар препаратымен емдеу ісікке қарсы препараттарды қолдану тәжірибесі бар дәрігердің қадағалауымен жүргізілуі тиіс.

Тафинлар препаратын қабылдау басталуына дейін бекітілген және валидацияланған тест көмегімен BRAF V600 генінің мутациясын растау қажет.

Меланоманы немесе жабайы типті BRAF гені мутациясымен өкпенің ұсақ жасушалы емес обырын емдеуде Тафинлар препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған. Тафинлар препаратын жабайы типті BRAF гені мутациясымен меланоманы немесе өкпенің ұсақ жасушалы емес обырын емдеуде қолдануға болмайды.

Дозалары

Ұсынылатын доза тәулігіне 2 рет 150 мг (75 мг-ден 2 капсула) құрайды, бұл Тафинлар препаратын монотерапия ретінде де, траметинибпен біріктірілімде де тағайындағанда 300 мг тәуліктік жиынтық дозаға сәйкес келеді. Дабрафенибпен біріктірілімде қолдану кезінде ұсынылатын траметиниб дозасы тәулігіне бір рет 2 мг құрайды.

Капсулаларды сумен ішіп, бүтіндей жұту қажет. Капсулаларды шайнауға немесе ашуға болмайды, сондай-ақ дабрафенибтің химиялық тұрақсыздығы себепті тағаммен немесе сұйықтықтармен араластыруға болмайды.

Тафинлар препаратын дозалар арасындағы 12 сағат үзілісті қадағалаумен ас ішуге дейін бір сағаттан кешіктірмей немесе ас ішуден кейін екі сағат өткен соң барып қабылдау керек. Тафинлар препаратын күн сайын белгілі бір уақытта қабылдау керек. Пациент Тафинлар препаратын қабылдаудан кейін құсқан болса, пациент дозаны қайта қабылдамауы тиіс. Пациент, қабылдау тәртібін жетекшілікке ала отырып, келесі дозаны белгіленген уақытта қабылдауы тиіс.

Емдеу ұзақтығы

Пациенттерге траметинибпен емдеуді пациентке пайдалы болатын немесе қолайсыз уыттылық өрбіп кететін сәтке дейін жалғастыру ұсынылады (2 кестені қараңыз). Меланомамен науқастарды адьювантты емдеу аурудың қайталануы немесе қолайсыз уыттылығы болмағанда 12 ай бойы жалғасуы тиіс.

Өткізіп алған дозалар

Егер Тафинлар препаратының кезекті дозасын қабылдау өтіп кетсе және келесі дозаны қабылдауға дейін 6 сағаттан аз уақыт қалса, өткізіп алған дозаны қабылдауға болмайды. Егер дабрафениб траметинибпен біріктірілімде қолданылғанда траметиниб дозасын өткізіп алса, егер келесі жоспарланған дозаға дейін 12 сағаттан көп уақыт қалса, тек траметиниб дозасы қабылданады. Дабрафениб пен траметиниб біріктірілімде қолданылғанда, тәулігіне бір рет траметинибтің күнделікті дозасын дабрафенибтің не таңертеңгі, не кешкі дозасымен бірдей мезгілде қабылдау керек.

Монотерапия немесе траметинибпен біріктірілім

Жағымсыз реакцияларды бөгеу тактикасы емдеуді тоқтатуды, дозаны тура емнің тоқтатылуына дейін азайтуды талап етуі мүмкін (1 және 2 кестелерді қараңыз).

Терінің жалпақ жасушалы карциномасының немесе жаңа бастапқы меланоманың пайда болуы түрінде жағымсыз реакциялар туындаған жағдайда дозаны модификациялау немесе емді тоқтату ұсынылмайды.

Увеит жағдайында дозаны өзгерту көздің қабынуы жергілікті емдеудің тиімді әдістерімен бақыланған жағдайда қажет емес. Егер увеит офтальмологиялық жергілікті емдеуге берілмесе, онда қабынудың басылуына дейін дабрафениб қолдануды уақытша тоқтатып, ал одан кейін дабрафенибті бір деңгейге төмендетілген дозада қолдануды жаңғырту керек.

Ұсынылатын дозаны азайту және дозаны модификациялау бойынша нұсқаулар, тиісінше, 1 кестеде және 2 кестеде берілген. Дозаны тәулігіне екі рет 50 мг-ден төмен азайту ұсынылмайды.

1 кесте: Тафинлар препаратының дозасын төмендету ұсынымдары

Дозаларын өзгерту

Қабылданатын доза критерийлері	Монотерапияда немесе траметинибпен біріктірілімде қолданылатын дабрафениб дозасы	Траметиниб дозасы* Тек дабрафенибпен біріктірілімде қолданылған жағдайдағы
Толық доза	тәулігіне екі рет 150 мг	тәулігіне бір рет 2 мг
Бірінші төмендету	тәулігіне екі рет 100 мг	тәулігіне бір рет 1,5 мг
Екінші төмендету	тәулігіне екі рет 75 мг	тәулігіне бір рет 1 мг
Үшінші төмендету	тәулігіне екі рет 50 мг	тәулігіне бір рет 1 мг

Монотерапияда немесе траметинибпен біріктірілімде тәулігіне екі рет 50 мг-ден аз дабрафениб дозасын түзету ұсынылмайды. Дабрафенибпен біріктірілімде қолданған жағдайда тәулігіне бір рет 1 мг-ден аз құрайтын траметиниб дозасын түзету ұсынылмайды.

Жағымсыз реакциялар дамуында емдеуді уақытша тоқтату, дозаны азайту немесе емдеуді тоқтату қажет болуы мүмкін (1 және 2 кестелерді қараңыз).

Терінің жалпақ жасушалы обыры немесе бастапқы меланоманың жаңа жағдайы сияқты жағымсыз реакциялар үшін дозаны өзгерту немесе емдеуді тоқтату ұсынылмайды.

Егер пациенттің дене температурасы $\geq 38,5$ °C болған жағдайда емдеуді ұзу керек. Пациенттердің жай-күйін инфекция белгілері мен симптомдары тұрғысынан жүйелі бақылап отыру керек.

Дозаны азайтудың ұсынылатын сызбасы және дозаны өзгерту бойынша нұсқаулар, тиісінше, 1 кестеде және 2 кестеде берілген. Кез келген түзетуден кейін дозаның тәулігіне 2 рет 50 мг-ден аз болмауына кеңес беріледі.

2 кесте. Тафинлар препаратының дозасын азайтуға ұсынылатын сызба (қызбаны қоспағанда)

Жағымсыз реакциялардың ауырлық дәрежесі (СТС-АЕ шкаласы бойынша)*	Монотерапияда немесе траметинибпен біріктірілімде қолданылатын дабрафенибтің ұсынылған дозасын өзгерту
1-2 дәреже (ауыспалы)	Емдеуді жалғастыру, клиникалық көрсетілімдерін ескеріп, пациенттің жай-күйін бақылау.
2 дәреже (ауыспалы емес) немесе 3 дәреже	Уыттылық құбылыстарының ауырлық дәрежесі 0-1 дәрежеге жеткенше емдеуді ұзу, емді жаңғыртқанда — дозаны бір деңгейге азайту.
4 дәреже	Емді тоқтату немесе уыттылық құбылыстарының ауырлық дәрежесі 0-1 дәрежеге жеткенше емдеуді ұзу; емді жаңғыртқанда — дозаны бір деңгейге азайту.

* — жағымсыз реакциялардың ауырлық дәрежесі Жағымсыз реакцияларды бағалаудың стандартты критерийлер шкаласы (СТС-АЕ), 4.0. нұсқа бойынша бағаланады.

Жағымсыз реакциялардың бақылануына жеткен соң дозаны арттыруға болады. Дозаны арттыру, азайту сияқты (керісінше тәртіпте), сол сызба бойынша жүргізіледі. Тафинлар препаратының дозасы тәулігіне 2 рет 150 мг-ден аспауы тиіс.

Қызба

Пациенттің дене температурасы $\geq 38,5$ °C болып көтерілгенде емді тоқтату керек (дабрафенибті монотерапия ретінде де, дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде де пайдалану кезіндегі сияқты), сондай-ақ қайталану жағдайында емді қызбаның алғашқы симптомдары білінгенде тоқтату керек. Емдеу ибупрофен немесе ацетаминофен/парацетамол сияқты қызу түсіретін дәрілермен басталуы тиіс. Егер бір ғана қызу түсіретін дәрілер жеткіліксіз болса, пероральді кортикостероидтар қолдану қарастырылуы тиіс. Пациенттерді инфекция белгілері мен симптомдары тұрғысынан тексеруден өткізу, ал егер қажет болса, жергілікті практикаға сәйкес емдеу керек (4.4 бөлімін қараңыз). Егер қызба қайталанса және/немесе сусыздану, гипотензия немесе бүйрек жеткіліксіздігін қоса, басқа ауыр симптомдармен қатар жүрсе, пациентте симптомдар болмаса, кем дегенде, 24 сағат ішінде дабрафенибпен немесе дабрафенибтің траметинибпен біріктірілімде емдеуді 1) дозаның сол деңгейінде, 2) дозаны бір деңгейге төмендетумен жаңғырту керек.

Тафинлар препаратын траметинибпен біріктірілімде қабылдаумен байланысты уыттылық симптомдарының дамуында, төменде көрсетілген жағдайларды қоспағанда, дозаны азайту, қабылдауды ұзу немесе тоқтату қажет. Емдеудің екі түрінің біреуі үшін

ғана дозаны өзгерту қажет болатын айрықша жағдайлар: қызба, увеит, RAS-мутациясы оң нәтижелі терілік емес қатерлі жаңа түзілімдер мен QT аралығының ұзаруына (ең алдымен, дабрафенибпен байланысты), сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясының (СКЛФ) азаюына, торқабық веналарының окклюзиясына (ТВО), торқабық пигменттік эпителийінің ажырауына (ТПЭА) және өкпенің интерстициальді ауруына (ӨИА)/пневмонияға (бірінші кезекте, траметинибпен байланысты) қатысты толық сипатталған.

Белгілі бір жағымсыз реакциялар кезінде дозаны өзгертудің айрықша жағдайлары (тек емнің бір түрі үшін дозаны төмендету кезінде)

Увеиттер

Жергілікті қабынуға қарсы емнің тиімділігі сақталатын сәтке дейін дозаларын өзгерту қажет емес. Егер увеиттер жергілікті емдеуге берілмесе, офтальмологиялық қабынудың басылуына дейін Тафинлар препаратымен емдеуді тоқтату керек, әріқарай бір деңгейге төмендетілген дабрафениб дозасымен емдеу жаңғыртылады. Тафинлар препаратын траметинибпен біріктірілімде қолданғанда траметиниб дозасын модификациялау қажет емес.

RAS-мутациясы оң нәтижелі терілік емес қатерлі жаңа түзілімдер

RAS-мутациялары болатын терілік емес қатерлі жаңа түзілімдері бар пациенттерде дабрафенибпен емді жалғастырмас бұрын пайдасы мен қаупін қарастыру қажет. Дабрафенибпен біріктірілімде қолданған жағдайда траметиниб дозасын өзгерту қажет емес.

Сол жақ қарыншаның лықсыту фракциясын (СКЛФ) азайту/сол жақ қарынша дисфункциясы

Егер дабрафениб траметинибпен біріктірілімде қолданылса, бастапқы деңгеймен салыстырғанда, СКЛФ абсолютті төмендеуі $> 10\%$ болып, ал лықсыту фракциясы белгіленген қалыптың төменгі шегінен (ҚТШ) аз құраса, траметиниб дозасын өзгерту ұсынымдарына қатысты, траметинибті медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз. Дабрафенибпен біріктірілімде қолданған жағдайда траметиниб дозасын өзгерту қажет емес.

Торқабық веналарының окклюзиясы (ТВО) және торқабық пигментті эпителийінің ажырауы (ТПЭА)

Егер пациенттер дабрафениб пен траметиниб қолданылатын ем кезінде кез келген уақытта орталықтан көру қабілетінің төмендеуі, көрудің бұлыңғырлануы немесе көрмей қалу сияқты көрудің жаңа бұзылулары хабарласа, траметиниб дозасын өзгерту жөніндегі ұсынымдарға қатысты, траметинибті медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықты қараңыз. ТВО немесе ТПЭА оқиғалары расталғанда траметинибпен біріктірілімде қабылдаған жағдайда дабрафениб дозасын өзгерту қажет емес.

ӨИА немесе пневмония бар пациенттер

Клиникалық зерттеулерге қатысқан болжанатын ӨИА немесе пневмония кезінде траметинибпен біріктірілімде дабрафениб қабылдаған пациенттерде, өкпе ауруларының жаңа немесе үдемелі симптомдары және жөтел, еңтігу, гипоксия, плевралық жалқық немесе инфильтраттарға қатысты тексерулердің жаңа нәтижелері бар пациенттерді қоса, траметиниб дозасын өзгерту жөніндегі ұсынымдар траметинибті медициналық қолдану жөніндегі нұсқаулықта берілген. ТВО немесе ТПЭА оқиғалары расталғанда траметинибпен біріктірілімде қолданған жағдайда дабрафениб дозасын өзгерту қажет емес.

Пациенттердің ерекше топтары

Балалар және жасөспірімдер

Балалар және жасөспірімдерде (18 жасқа толмаған) Тафинлар препаратының тиімділігі мен қауіпсіздігі анықталмаған.

Егде жастағы пациенттер

65 жастан асқан пациенттерде дозаны түзету қажет емес.

Бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бүйрек функциясының жеңіл және орташа бұзылулары бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Бүйрек функциясының ауыр бұзылуында Тафинлар препаратын қолдану жөнінде клиникалық деректер жоқ, ал дозаны түзету қажеттілігі анықталмаған. Бүйрек функциясының ауыр бұзылуында Тафинлар препаратын монотерапияда немесе траметинибпен біріктірілімде сақтықпен тағайындау керек.

Бауыр жеткіліксіздігі бар пациенттер

Бауыр функциясының жеңіл бұзылуы бар пациенттерде дозаны түзету қажет емес. Бауыр функциясының орташа немесе ауыр бұзылуында Тафинлар препаратын қолдануға қатысты клиникалық деректер жоқ; дозаны түзету қажеттілігі анықталмаған. Тафинлар препараты және оның метаболиттері көбіне бауыр арқылы элиминацияланады (метаболизм және өтпен шығарылу), сондықтан бауыр функциясының орташа немесе ауыр бұзылуында жүйелік әсері артуы мүмкін. Бауыр функциясының орташа немесе ауыр бұзылуында Тафинлар препаратын монотерапияда немесе траметинибпен біріктірілімде сақтықпен тағайындау керек.

4.3 Қолдануға болмайтын жағдайлар

- әсер етуші затқа немесе қосымша заттардың кез келгеніне жоғары сезімталдық

4.4 Айрықша нұсқаулар және қолдану кезіндегі сақтандыру шаралары

BRAF тежегішін алдын ала қолдану кезінде үдеуі болған траметинибтің дабрафенибпен біріктірілімін қолданған пациенттер жөнінде деректер шектеулі. Атап көрсетілген деректер осындай пациенттерде біріктірілім тиімділігінің төмен болуы мүмкін екенін көрсетеді (5.1 бөлімін қараңыз). Демек, бұрын BRAF тежегішін алған пациенттердің осындай қауымында траметинибтің дабрафенибпен біріктірілімін тағайындар алдында емдеудің басқа тәсілдерін қарастыру керек. BRAF тежегіштерімен ем кезінде үдеуден кейінгі емдеу режимдерінің бірізділігі анықталмаған.

Жаңа қатерлі түзілімдер

Терідегі және терілік емес жаңа қатерлі түзілімдер дабрафениб монотерапияда немесе траметинибпен біріктірілімде қолданылғанда туындауы мүмкін.

Терінің қатерлі жаңа түзілімдері

Терінің жалпақ жасушалы обыры (ТЖЖО)

Дабрафенибпен монотерапияда және траметинибпен біріктірілімде ем алып жүрген пациенттерде ТЖО (кератоакантоманы қоса) жағдайлары хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). MEK115306 және MEK116513 III фаза зерттеулерінде, тиісінше, метастаздық меланомасы бар пациенттерде ТЖО дабрафенибті монотерапияда алған пациенттердің 10%-да (22/211) және вемурафенибті монотерапияда алған пациенттердің 18%-да (63/349) туындады. Кең таралған ӨҰЖО бар метастаздық меланомасы бар пациенттердің қауіпсіздігін бағалауға арналған біріккен іріктеуде ТЖО дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде алып жүрген пациенттердің 2%-да (19/1076) туындады. MEK115306 зерттеуінде ТЖО алғаш диагностикалауға дейінгі орташа уақыт препараттарды біріктіріп емдеу тобында 223 күнге (диапазон 56-дан 510 күнге дейін) және дабрафениб монотерапияда қолданылған топта 60 күнге (диапазон 9-дан 653 күнге дейін) созылды. Меланоманың адьювантты емін алып жүрген пациенттерде жүргізілген BRF115532 (COMBI-AD) III фазасының клиникалық зерттеуінде ЖТ, плацебо алған пациенттердің 1%-мен (5/432) салыстырғанда, дабрафенибті траметиниб препаратымен біріктірілімде қабылдаған пациенттердің 1%-да (6/435) дамыды. Адьювантты емдеу ұсынылған зерттеуде біріктірілген ем тобында ЖТ алғашқы оқиғасының туындауына дейінгі уақыт медианасы 18 аптаға жуық, плацебо тобында 33 аптаға созылды.

Дабрафениб қолданумен ТЖО емінің алдында және емдеу басталған соң бір ай ішінде және емдеуден кейін алты ай ішінде теріні қарап тексеру ұсынылады. Дабрафениб

препаратымен емдеуді тоқтатудан кейін 6 ай ішінде немесе ісікке қарсы басқа дәрілермен емнің басталуына дейін бақылау жасау керек.

ЖТ емдеу кезінде тері бөлігін кесіп алып тастайды; дабрафениб препаратымен немесе дабрафениб пен траметиниб препараттарымен біріктірілімде емді дозаны түзетусіз жалғастырған жөн. Пациенттерге жаңа зақымданулар пайда болған жағдайда өз дәрігерін шұғыл байланысу қажеттілігі мәлімделеді.

Жаңа бастапқы меланома

Клиникалық зерттеулерде дабрафенибпен ем қабылдаған пациенттерде жаңа бастапқы меланомалар хабарланды. Операция жасалмайтын немесе метастаздық меланоманың клиникалық зерттеулерінде осы жағдайлар дабрафенибті монотерапияда алғашқы 5 ай қолдану кезінде анықталды. Жаңа бастапқы меланома жағдайларын хирургиялық алып тастау жолымен емдеуге болады, ал емдеуді модификациялау қажет емес. ТЖ жағдайындағы сияқты, теріні тексеруден өткізу қажет.

Терілік емес қатерлі жаңа түзілімдер

In vitro тәжірибелері BRAF тежегіштері әсер еткен жағдайда RAS-мутацияларымен жабайы типті BRAF жасушаларында митоген-белсендірілген протеинкиназа (МАП-киназа) дабыл жолының парадоксты белсенуін көрсетті. Бұл RAS мутациялары болғанда дабрафениб қабылдап жүрген пациенттерде басқаша орналасқан қатерлі жаңа түзілімдердің даму қаупін арттырды (4.8 бөлімін қараңыз). Клиникалық зерттеулерде BRAF басқа тежегішімен болған екі жағдайда да (созылмалы миеломоноцитарлық лейкоз және бас пен мойынның терілік емес ЖЖО), сондай-ақ дабрафенибпен монотерапияда (ұйқы безінің аденокарциномасы, өт жолының аденокарциномасы) және дабрафениб МАП-киназа тежегішімен (МЕК), траметинибпен (колоректальді обыр, ұйқы безінің обыры) біріктірілімде қолданылғанда RAS-астасқан қатерлі түзілімдер хабарланды.

Емдеуді қолдану басталғанша пациенттер ауыз қуысының шырышты қабығын қарап тексерумен және лимфа түйіндерінің пальпациясымен, кем дегенде, кеуде қуысы ағзаларының/іштің компьютерлік томографиясымен бас пен мойынды тексеруден өткізуі тиіс. Емдеу кезінде нақты клиникалық жағдайға қарай пациенттерге мониторинг өткізу қажет, онда әр 3 ай сайын бас пен мойын тексеруін және әр 6 ай сайын кеуде қуысы ағзаларының/іштің компьютерлік томографиясын қамтуға болады. Емдеуді бастар алдында және ем соңында немесе клиникалық көрсеткіштер жағдайында анус аумағына тексеру және гинекологиялық тексеру ұсынылады. Клиникалық көрсеткіштерді ескере отырып, клиникалық қан талдауын жасау қажет.

Дабрафениб қолданбас бұрын болған немесе обырмен астасқан қатарлас RAS-мутациялар бар пациенттерде пайда және қауіп мәселесін қарау қажет. Ол дабрафенибпен біріктірілімде қолданылғанда траметиниб дозасын модификациялау қажет емес.

Дабрафениб қолдануды тоқтатудан кейін 6 айға дейінгі кезең ішінде немесе ісікке қарсы басқа емді қолдану басталатын сәтке дейін терілік емес салдарлы/қайталамалы қатерлі түзілімдерін мониторингтеуді жалғастыру қажет. Анықталған қалып шегінен ауытқуларға қатысты клиникалық практикаға сәйкес шаралар қолданылуы тиіс.

Қан кетулер

ӨҰЖО ІІІ фазасының клиникалық зерттеулерінде және ІІ фазасының клиникалық зерттеуінде операция жасалмайтын немесе метастаздық меланома себебімен дабрафениб пен траметиниб біріктірілімін қабылдаған пациенттерде ауыр қан кетулер мен өлімге ұшырататын қан жоғалтуларды қоса, қан кету құбылыстары туындады (4.8 бөлімін қараңыз). Қосымша ақпарат алу үшін траметиниб дәрілік препаратының жалпы сипаттамасын (ДПЖС) қараңыз (4.4 бөлімін қараңыз).

Көру бұзылуы

Клиникалық зерттеулерде дабрафенибпен монотерапияда және траметинибпен біріктірілімде ем қабылдап жүрген пациенттерде увеит, иридоциклит және/немесе иритті

қоса, офтальмологиялық реакциялар хабарланды. Ем жүргізу уақытында пациенттерде көру белгілері мен симптомдарының (көру өзгерісі, көздің қарығуы және көздің ауыруы сияқты) болуын жүйелі бақылап отыру қажет.

Увеит дамыған жағдайда, егер көздің қабыну симптомдары жергілікті қолдануға арналған препараттар көмегімен жақсы бақыланса, «Тафинлар» препаратының дозасын түзету қажет емес. Егер увеит жергілікті офтальмологиялық емдеуге берілмесе, қабыну басылатын уақытқа дейін дабрафениб қолдануды уақытша тоқтатып, ал одан кейін дабрафениб қолдануды бір деңгейге төмендетілген дозада жаңғыртқан жөн.

Увеит диагностикаланған соң траметиниб дозасын, ол дабрафенибпен біріктірілімде қолданылған уақытта модификациялау қажет емес.

Қызба

Дабрафениб монотерапияда және траметинибпен біріктірілімде қолданылған клиникалық зерттеулерде қызба хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз).. Дабрафениб монотерапияда қолданылған клиникалық зерттеулерде пациенттердің 1%-да бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде бастапқы деңгейде бұлшықеттің ауыр сіресуімен, сусызданумен, гипотониямен және/немесе шығу тегі преренальді жедел бүйрек жеткіліксіздігімен қатар жүретін қызба ретінде айқындалатын инфекциялармен байланыссыз температура көтерілуінің күрделі құбылыстары анықталды (4.8 бөлімін қараңыз). Инфекциялармен байланыссыз температура көтерілуінің осы күрделі құбылыстарының туындауы, әдетте, дабрафениб монотерапияда қолданылған бірінші ай ішінде болды. Инфекциялармен байланыссыз температура көтерілуінің күрделі құбылыстары болған пациенттер доза қабылдаудағы үзіліске және/немесе дозаны азайту мен демеуші емге жақсы жауап берді.

Препараттар біріктірілімімен ем кезінде қызбаның туындау жиілігі және ауырлығы арта түседі. Операция жасалмайтын немесе метастаздық меланома бар пациенттерде жүргізілген MEK115306 зерттеуінде препараттар біріктірілімімен емдеу тобында пациенттердің 57%-да (119/209) қызба білінді, осы орайда, дабрафенибті монотерапияда қолданған топпен салыстарғанда, 7%-да 3 дәрежесі аталды, пациенттердің 33%-да қызба туралы мәлімделді (69/211), ал 2%-да 3 дәрежесі болды. ҰЖТО бар пациенттерде BRF113928 II фазасының клиникалық зерттеуінде, дабрафениб препаратын траметинибпен біріктірілімде пайдаланғанда (48%, 3%-да 3 дәреже), дабрафениб монотерапиясымен салыстырғанда (39%, 2%-да 3 дәреже) пирексияның мардымсыз жоғары жиілігі мен ауырлығы білінді. BRF115532 III фазасының клиникалық зерттеуінде меланомадан адьювантты емделіп жүрген пациенттерде дабрафениб препаратын траметинибпен біріктірілімде (67%, 6%-да $\frac{3}{4}$ дәреже) қолдану кезінде, плацебо тобымен салыстырғанда, пирексияның жиілігі мен ауырлығы жоғары екені аталды (15%, <1%-да 3 дәреже).

Траметинибпен біріктірілімде дабрафениб қабылдаған және қызба дамыған операция жасалмайтын немесе метастаздық меланома бар пациенттерде қызба туындауының алғашқы құбылыстарының жартысына жуығы бірінші ай ішінде болды, ал шамамен пациенттердің үштен бірінде 3 немесе одан көп құбылыс анықталды.

Егер пациенттің дене температурасы $> 38,5^{\circ}\text{C}$ көтерілсе, емді тоқтату керек (дабрафенибті монотерапияда да, дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде де пайдалану кезіндегідей (5.1 бөлімін қараңыз), қайталану жағдайында да қызбаның алғашқы симптомдары пайда болғанда емді тоқтатуға болады. Ибупрофен немесе ацетаминофен/парацетамол сияқты қызу түсіретін препараттар қолдануды бастау керек. Егер бір ғана қызу түсіретін дәрілер жеткіліксіз болса, пероральді кортикостероидтар қолдану қарастырылуы тиіс. Пациенттерді инфекция белгілері мен симптомдары тұрғысынан тексеруден өткізу қажет. Дене температурасы қалыпқа түскен соң емді жаңғыртуға болады. Егер қызба басқа ауыр белгілермен және симптомдармен байланысты болса, қызба басылған бойда және клиникалық мақсатқа сай болуына сәйкес емдеу азайтылған дозада жаңғыртылуы тиіс (4.2 бөлімін қараңыз).

СҚЛФ төмендеуі/Сол жақ қарындаш дисфункциясы

Траметинибпен біріктірілімде дабрафенибтің СҚЛФ төмендететіні хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Қосымша ақпарат алу үшін траметиниб ДПЖС қараңыз (4.4 бөлімін қараңыз). Траметинибпен біріктірілімде қолданылған жағдайда дабрафениб дозасын өзгерту қажет емес.

Бүйрек функциясының бұзылуы

Дабрафенибпен монотерапияда емделіп жүрген пациенттердің <1%-да және траметинибпен біріктірілген дабрафенибпен емделіп жүрген пациенттердің <1%-да бүйрек жеткіліксіздігі анықталды. Байқалған жағдайлар, негізінен, қызбамен және сусызданумен байланысты болды әрі дозаны қолдануды тоқтатуға және жалпы демеуші шаралар қолдануға берілген жақсы жауап болды. Гранулематозды нефрит туралы хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Емдеу жүргізілген уақытта пациенттерде сарысу креатининін жүйелі бақылап отыру қажет. Егер креатинин деңгейі жоғарыласа, клиникалық көрсетілімдерге сәйкес дабрафениб қабылдауды ұзу қажеттілігі туындауы мүмкін. Дабрафениб бүйректің ($> 1,5$ креатинин деңгейі $\times$ қалыптың жоғарғы шегі (ULN) ретінде айқындалатын) жеткіліксіздігі бар пациенттерде зерттелмеген, осылайша, аталған жағдайда сақтық таныту қажет (5.2 бөлімін қараңыз).

Бауыр тарапынан құбылыстар

Дабрафениб траметинибпен біріктірілімде қолданылған клиникалық зерттеулерде бауыр тарапынан болатын жағымсыз құбылыстар хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Траметинибпен біріктірілімде дабрафенибпен ем алып жүрген пациенттерде траметинибпен емделу басталған соң 6 ай бойы әр төрт апта сайын бауыр функциясына мониторинг өткізілді. Егер клиникалық көрсетілімдер болса, кейіннен бауыр функциясын мониторингтеуді жалғастыруға болады. Қосымша ақпарат алу үшін траметиниб ДПЖС қараңыз.

Артериялық гипертензия

Артериялық гипертензия бұрыннан бар немесе ол болмаған пациенттерде траметиниб препаратын қолдану кезінде артериялық қысымның көтерілу көріністері аталды (4.8 бөлімін қараңыз). Қосымша ақпарат алу үшін траметиниб ДПЖС қараңыз.

Өкпенің интерстициальді ауруы (ӨИА)/Пневмонит

Дабрафениб траметинибпен біріктірілімде қолданылған клиникалық зерттеулерде пневмония немесе ӨИА жағдайлары хабарланды. Қосымша ақпарат алу үшін траметиниб ДПЖС 4.4 бөлімін қараңыз. Егер дабрафениб траметинибпен біріктірілімде қолданылса, дабрафениб қолданылатын емді дәл сол дозада жалғастыруға болады.

Бөртпе

Траметиниб пен дабрафениб біріктірілімінің зерттеулерінде шамамен пациенттердің шамамен 24%-да бөртпе байқалды (4.8 бөлімін қараңыз). Атап көрсетілген жағдайлардың көпшілігі 1 және 2 дәрежеде болды және емдеуді тоқтатуды немесе дозаны төмендетуді талап етпеді. Қосымша ақпарат алу үшін траметиниб ДПЖС 4.4 бөлімін қараңыз.

Рабдомиолиз

Рабдомиолиз дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде қабылдап жүрген пациенттерде хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). ДПЖС 4.4 бөлімін. Қосымша ақпарат алу үшін траметиниб ДПЖС 4.4 бөлімін қараңыз.

Панкреатит

Операция жасалмайтын немесе метастаздық меланоманың клиникалық зерттеуінде дабрафенибті монотерапияда және траметинибпен біріктірілімде қабылдап жүрген пациенттердің <1%-да және ӨҰЖО клиникалық зерттеуінде дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде қабылдайтын пациенттердің шамамен 4%-да панкреатит хабарланды. Жағдайлардың біреуі метастаздық меланомасы бар пациентте дабрафениб қолданылған бірінші күні болды және төмендетілген дозаны келесі жолы қабылдағанда қайталанды. Меланома бар пациенттерде адьювантты ем қолданылған зерттеуде

траметинибпен біріктірілімде дабрафениб қабылдаған пациенттердің <1%-да (1/435) панкреатит дамуы хабарланды, сондай-ақ плацебо алған бір де бір пациентте хабарланбады. Іштің түсініксіз ауыруында сарысулық амилаза және липаза деңгейін шұғыл өлшеу қажет. Панкреатит көрінісінен кейін дабрафениб препаратын қайта қабылдау басталғанда пациенттер мұқият қадағалауда болуы тиіс.

Терең веналар тромбозы/өкпе эмболиясы

Дабрафениб траметинибпен біріктірілімде қолданылған жағдайда өкпе эмболиясы немесе терең веналар тромбозы туындауы мүмкін. Егер пациентте тыныс тарылуы, кеуденің ауыруы немесе қол немесе аяқ ісінуі сияқты өкпе эмболиясының немесе терең веналар тромбозының симптомдары дамыса, олар шұғыл медициналық жәрдемге жүгінуі тиіс. Өмірге қатерлі өкпе эмболиясында траметиниб пен дабрафенибпен емдеуді түпкілікті тоқтату керек.

Терінің ауыр жағымсыз реакциялары

Дабрафениб/траметиниб біріктірілген еммен емделу кезінде өмірге қауіпті болуы немесе өлімге ұшыратуы мүмкін Стивенс-Джонсон синдромын және эозинофилиямен және жүйелі симптомдармен (DRESS) дәрілік реакцияны қоса, терінің күрделі жағымсыз реакцияларының (ТКЖР) жағдайлары хабарланды. Емдеуді бастар алдында пациенттер белгілер мен симптомдар туралы ақпараттануы және тері реакцияларын мұқият қадағалауы тиіс. ТКЖР болуын көрсететін белгілер мен симптомдар пайда болғанда дабрафениб пен траметиниб тоқтатылу керек.

Асқазан-ішек бұзылыстары

Траметинибпен біріктірілімде дабрафениб қабылдап жүрген пациенттерде, өліммен аяқталған оқиғаларды қоса, колит және асқазан-ішек жолының тесілу жағдайлары хабарланды (4.8 бөлімін қараңыз). Қосымша ақпарат алу үшін траметиниб ДПЖС қараңыз (4.4 бөлімін қараңыз).

Саркоидоз

Дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде, негізінен, терінің, өкпенің, көздің және лимфа түйіндерінің зақымдануымен болатын саркоидоз жағдайлары хабарланды, көпшілік жағдайларда дабрафенибпен және траметинибпен емдеу жалғастырылды, саркоидоз диагнозы қойылған жағдайда тиісті емдеу мәселесін қарастыру керек. Саркоидозды аурудың үдеуі ретінде түсіндірмеу маңызды.

Басқа дәрілік заттардың дабрафенибке әсері

Дабрафениб – CYP2C8 және CYP3A4 субстраты. Егер мүмкін болса, осы изоферменттердің ықтималды индукторларын қолданбау қажет, өйткені осы дәрілер дабрафениб тиімділігін төмендетуі мүмкін (4.5 бөлімін қараңыз).

Дабрафенибтің басқа дәрілік заттарға әсері

Дабрафениб кеңінен қолданылатын дәрілік препараттар тиімділігінің жоғалуына алып келуі мүмкін метаболиздеуші ферменттер индукторы болып табылады (4.5 бөлімін қараңыз). Осылайша, дабрафениб қолданумен емдеуге кіріскенде препаратты пайдалануды бағалау маңызды болып табылады. Әдетте, егер тиімділігіне мониторинг өткізу және дозаны түзету мүмкін болмаса, белгілі бір метаболиздеуші ферменттердің немесе тасымалдаушылардың сезімтал субстраттары болып табылатын дәрілік препараттармен дабрафенибті қатарлас қолданбау керек.

Дабрафенибті варфаринмен қатарлас қолдану варфарин әсерінің төмендеуіне әкеледі. Дабрафениб варфаринмен бір мезгілде қолданылған және дабрафенибті қолдану тоқтатылған жағдайда сақтық таныту және халықаралық қалыптасқан қатынасқа қосымша мониторинг өткізу ұсынылады (4.5 бөлімін қараңыз).

Дабрафенибті дигоксинмен қатарлас қолдану дигоксин әсерінің төмендеуіне әкелуі мүмкін. Дигоксин (тасымалдаушы субстраты) дабрафенибпен бір мезгілде қолданылғанда және дабрафениб қолдануды тоқтатқанда сақтық таныту және дигоксинге қосымша мониторинг өткізу ұсынылады (4.5 бөлімін қараңыз).

4.5 Басқа дәрілік препараттармен өзара әрекеттесуі және өзара әрекеттесудің басқа түрлері

Басқа дәрілік заттардың дабрафенибке әсері

Дабрафениб CYP2C8 және CYP3A4 метаболиздейтін ферменттерінің субстраты болып табылады, ал белсенді метаболиттер ретінде гидроксидабрафениб пен десметилдабрафениб CYP3A4 субстраттары болып табылады. Ықтималды түрде, CYP2C8 немесе CYP3A4 қуатты тежегіштері немесе индукторлары болып табылатын дәрілік препараттар дабрафениб концентрациясын тиісінше арттыруға немесе азайтуға қабілетті. Дабрафениб қолданылған уақытта, егер мүмкін болса, баламалы дәрілерді қарастыру қажет. Егер дабрафенибпен бірге күшті тежегіштер (мысалы, кетоконазол, гемфиброзил, нефазодон, кларитромицин, ритонавир, саквинавир, телитромицин, итраконазол, вориконазол, позаконазол, атазанавир) қолданылса, сақтық таныту керек. CYP2C8 немесе CYP3A4 күшті индукторларымен (мысалы, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал немесе шайқурай (*Hypericum perforatum*)) дабрафенибті қатарлас қолданудан сақтану керек.

Тәулігіне бір рет 400 мг кетоконазолды (CYP3A4 тежегіші) тәулігіне екі рет 75 мг дабрафенибпен қолдану, монотерапияда тәулігіне екі рет 75 мг дабрафениб қолданумен салыстырғанда, дабрафенибтің қисық астындағы аудан көрсеткішінің (AUC) 71% артуына және дабрафениб C_{max} 33% артуына алып келді. Қатарлас қолдану гидроксидабрафениб AUC көрсеткішінің артуына (тиісінше, 82% және 68% артуына) әкелді. Карбоксидабрафениб үшін AUC көрсеткішінің 16% азаюы болды.

Тәулігіне екі рет 600 мг гемфиброзилді (CYP2C8 тежегіші) тәулігіне екі рет 75 мг дабрафенибпен қолдану дабрафениб AUC көрсеткішінің 47% артуына алып келді, бірақ, монотерапияда тәулігіне екі рет 75 мг дабрафениб қолданумен салыстырғанда, дабрафениб C_{max} мәніне ықпал етпеді. Гемфиброзил дабрафениб метаболиттерінің жүйелі әсеріне елеулі клиникалық әсерін көрсетпеді ($\leq 13\%$).

Рифампинді (CYP3A4/CYP2C8 индукторы) тәулігіне бір рет 600 мг дозада тәулігіне екі рет 150 мг дабрафенибпен біріктірілімде енгізу дабрафенибті көп рет енгізу кезінде C_{max} (27%) және AUC (34%) төмендеуіне әкелді. Карбоксидабрафениб үшін AUC көрсеткішінің өзгеруі анықталмады. Гидроксидабрафениб үшін AUC көрсеткішінің артуы және десметилдабрафениб үшін AUC 30% төмендеуі анықталды. Тәулігіне екі рет 150 мг дабрафениб және тәулігіне бір рет 40 мг рабепразол (рН арттыратын препарат) көп реттік дозаларын бір мезгілде қолданғанда дабрафениб AUC 3% артуы және дабрафениб C_{max} 12% төмендеуі білінеді. Дабрафенибтің осындай AUC және C_{max} өзгерістері клиникалық мәнді болып саналады. Жоғарғы асқазан-ішек жолының (АІЖ) рН мәнін өзгертетін дәрілік препараттар (мысалы, протон помпасының тежегіштері, H₂-рецепторлар антагонистері, антацидтер) дабрафениб биожетімділігін төмендетуі мүмкін.

Дабрафенибтің басқа дәрілік заттарға әсері

Дабрафениб ферменттер индукторы болып табылады және CYP3A4, CYP2C және CYP2B6 қоса, препаратты метаболиздейтін ферменттер синтезін арттырады және тасымалдаушылар синтезін арттыруы мүмкін. Бұл осы ферменттермен метаболизденетін дәрілік препараттың плазмадағы деңгейлерінің төмендеуіне әкеледі және кейбір тасымалданатын дәрілік препараттарға әсер етуі мүмкін. Плазмада концентрация азаюы осы дәрілік препараттардың клиникалық әсерінің жоғалуына немесе төмендеуіне әкелуі мүмкін. Осы дәрілік препараттардың белсенді метаболиттерінің көп түзілу қаупі де бар. Индукциялануы мүмкін ферменттер бауырда және ішекте CYP3A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 және UGT (глюкуронидті конъюгациялайтын фермент) индукциялайды. P_{gp} тасымал ақуызы да, басқа да тасымалдаушылар, мысалы, MRP-2, BCRP және OATP1B1/1B3 сияқты, индукциялануы мүмкін. OATP1B1/1B3 және CBOTa индукциясының розувастатин қолданылатын клиникалық зерттеу шеңберіндегі бақылаулармен байланысты болу ықтималдығы аз.

In vitro дабрафениб дозаға тәуелді CYP2B6 және CYP3A4 артуын тудырды. Дәрілік реакциялардың клиникалық зерттеулерінде дабрафенибтің қайталама дозасын қатарлас қолданғанда пероральді мидазолам (CYP3A4 субстраты) $C_{\max}$ және AUC көрсеткіштері, тиісінше, 47% және 65% төмендеді.

Тәулігіне екі рет 150 мг дабрафениб және варфарин қолдану, варфаринді монотерапияда қолданумен салыстырғанда, S- және R-варфарин AUC көрсеткішінің, тиісінше, 37% және 33% төмендеуіне әкелді. S- және R-варфарин $C_{\max}$ көрсеткіші 18% және 19% жоғарылады.

Метаболизм ағымын немесе белсенді тасымалдануды төмендететін көп дәрілік препаратпен өзара әрекеттесуі болжанады. Егер олардың емдік әсерінің пациент үшін маңызы зор болса және тиімділігі немесе плазмадағы концентрациясына мониторинг негізінде дозасына түзету жасау қиындаса, осы дәрілік препараттарды қолданбау немесе оларды абайлап қолдану керек. Ферменттер индукторларымен қатарлас ем қабылдайтын пациенттерде парацетамол қолданудан кейін бауырдың жоғары зақымдану қаупі жорамалданады.

Әсерге ұшырайтын препараттардың саны едәуір көп екені болжанады; дегенмен де, әсер ету қарқыны өзгеруі мүмкін. Әсерге ұшырауы мүмкін дәрілік препараттар топтарында мыналар қамтылады, бірақ онымен шектелмейді:

- Анальгетиктер (мысалы, фентанил, метадон)
- Антибиотиктер (мысалы, кларитромицин, доксициклин)
- Ісікке қарсы дәрілік заттар (мысалы, кабазитаксел)
- Антикоагулянттар (мысалы, аценокумарол, варфарин)
- Эпилепсияға қарсы дәрілер (мысалы, карбамазепин, фенитоин, примидон, вальпрой қышқылы)
- Нейролептиктер (мысалы, галоперидол)
- Кальций өзекшелерінің блокаторлары (мысалы, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил)
- Жүрек гликозидтері (мысалы, дигоксин, 4.4 бөлімін қараңыз)
- Кортикостероидтар (мысалы, дексаметазон, метилпреднизолон)
- Адамның иммундық тапшылық вирусы (АИТВ) инфекциясын емдеуге арналған вирусқа қарсы дәрілік заттар (мысалы, ампренавир, атазанавир, дарунавир, делавирдин, эфавиренз, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир)
- Гормональді контрацептивтер (4.6 бөлімін қараңыз)
- Ұйықтататын дәрілер (мысалы, диазепам, мидазолам, золпидем)
- Иммунодепрессанттар (мысалы, циклоспорин, такролимус, сиролимус)
- CYP3A4 арқылы метаболизденетін статиндер (мысалы, аторвастатин, симвастатин)

Индукцияның туындауы дабрафенибтің қайталама дозасын 3 күн қолданудан кейін болуы мүмкін. Дабрафениб қолдануды тоқтатқанда индукцияның тоқтауы біртіндеп жүреді, сезімтал CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 және CYP2C19, уридиндифосфат-глюкуронилтрансфераза (UGT) UDP және тасымалдаушылар субстраттарының (мысалы, Pgp немесе MRP-2) концентрациялары жоғарылауы мүмкін. Пациенттерді уыттану тұрғысынан бақылап отыру қажет, сондай-ақ осы дәрілік препараттар дозасын түзету керек болуы мүмкін.

Дабрафениб *in vitro* CYP3A4 қайтымсыз тежегіші болып табылады. Осылайша, емдеудің алғашқы бірнеше күні ішінде CYP3A4 транзиторлы тежелісін байқауға болады.

Дабрафенибтің организмдегі заттарды тасымалдау жүйелеріне әсері

In vitro дабрафениб адамның органикалық аниондарын тасымалдау полипептидінің (OATP) 1B1 (OATP1B1) және OATP1B3 және СБОТА) тежегіші болып табылады. Розувастатиннің (OATP1B1, OATP1B3 және BPRMЖ субстраты) тәулігіне екі рет 150 мг дабрафениб препаратының көп реттік дозаларын бірге қолданғанда 16 пациентте ең

төмен AUC өзгерісі (7% артуы) байқалды, ал C_{max} 2,6 есе артты. Розувастатиннің C_{max} артуының клиникалық мәнді болуына жол берілмейді.

Траметинибпен біріктірілімі

Тәулігіне бір рет 2 мг траметиниб пен тәулігіне екі рет 150 мг дабрафенибтің қайталама дозасын қатарлас қолдану дабрафениб C_{max} және AUC көрсеткіштерінің, тиісінше, 16 және 23% артуымен траметиниб немесе дабрафениб C_{max} және AUC көрсеткіштерінің клиникалық мәнді өзгерістеріне әкелмеді. Траметиниб CYP3A4 индукторы - дабрафенибпен біріктірілімде қолданылған жағдайда қауымдық фармакокинетикалық талдау көмегімен AUC көрсеткішінің 12% төмендеуіне сәйкес келетін траметиниб биожетімділігінің аздап төмендеуі анықталды.

Тағамның дабрафенибке әсері

Пациенттер ас ішудің дабрафениб сіңірілуіне әсер етуі себепті тамақтанудан, кем дегенде, бір сағат бұрын немесе одан кейін екі сағаттан соң дабрафенибті монотерапияда немесе траметинибпен біріктірілімде қабылдауы тиіс (5.2 бөлімін қараңыз).

Балалар

Дәрілік өзара әрекеттесу зерттеуі тек ересек пациенттерде орындалды.

4.6 Фертильділік, жүктілік және лактация

Бала туу жасындағы әйелдер/әйелдерге арналған контрацепция

Ем кезінде және дабрафениб қолдануды тоқтатудан кейін 2 апта ішінде, сондай-ақ ол дабрафенибпен біріктірілімде тағайындалған жағдайда траметинибтің соңғы дозасын қабылдаудан кейін 16 аптадан соң бала туу жасындағы әйелдер контрацепцияның тиімді әдістерін қолдануы тиіс. Дабрафениб пероральді немесе кез келген жүйелі гормональді контрацептивтер тиімділігін төмендетуі мүмкін, сондықтан контрацепцияның тиімді баламалы әдістерін пайдалану қажет (4.5 бөлімін қараңыз).

Жүктілік

Жүкті әйелдерде дабрафениб қолдану деректері жоқ. Жануарларда жүргізілген зерттеулер тұқым өрбіту қабілетіне уыттылығын және, тератогенді әсерін қоса, эмбриофетальді уыттылығын көрсетті (5.3 бөлімін қараңыз). Дабрафениб, анасы үшін ықтималды пайдасы шаранаға төнуі мүмкін қауіптен басым болатын жағдайларды қоспағанда, жүкті әйелдерде қолданылмауы тиіс. Егер пациент әйел дабрафениб қабылдау кезінде жүкті болып қалса, пациент әйелді шаранаға төнетін зор қауіптен хабардар ету қажет. Траметинибпен біріктірілімде қолданған жағдайда траметиниб ДПЖС (4.6 бөлімін) қараңыз.

Бала емізу

Дабрафенибтің емішек сүтімен экскрециясы туралы деректер жоқ. Көптеген дәрілік препараттар емішек сүтімен экскрецияланатындықтан лактация кезеңінің ішінде сәбиге қаупін жоққа шығаруға болмайды, Емішекпен қоректенуді тоқтату немесе дабрафенибпен емдеуді тоқтату шешімі сәби үшін емішек емудің пайдасын және әйел үшін емің пайдасын ескере отырып, қабылдануы тиіс.

Фертильділік

Адамда дабрафенибті монотерапияда немесе траметинибпен біріктірілімде қолдану деректері жоқ. Дабрафениб ерлер мен әйелдерде фертильділікті бұзуы мүмкін, өйткені жануарларда аталығы мен аналығының тұқым өрбіту ағзалары тарапынан жағымсыз құбылыстар байқалды. Дабрафенибті монотерапияда немесе траметинибпен біріктірілімде қабылдап жүрген ерлер қайтымсыз болуы мүмкін сперматогенездің ықтималды бұзылу қаупі туралы хабарлануы тиіс. Траметинибпен біріктірілімде қолданған жағдайда траметиниб ДПЖС (4.6 бөлімін) қараңыз.

4.7 Көлік құралдарын басқару және механизмдермен жұмыс істеу қабілетіне әсері

Дабрафениб көлік құралдарын және механизмдерді басқару қабілетіне мардымсыз әсерін көрсетеді. Пациенттің пайымдау дағдыларын, моторлық және когнитивтік біліктерін талап ететін міндетті орындау қабілетін қарастырғанда пациенттің клиникалық жай-күйін және жағымсыз реакциялар бейінін ескеру қажет. Пациенттер атап көрсетілген қызмет түрлеріне ықпал етуі мүмкін қалжырау және көру кінәраттарының көрініс беруі мүмкін екенін ұғынуы тиіс.

4.8 Жағымсыз реакциялар

Қауіпсіздік бейінінің түйіндемесі

Монотерапиядағы дабрафениб қауіпсіздігі тәулігіне екі рет 150 мг дабрафениб қабылдаған операция жасалмайтын немесе метастаздық меланомасы бар 578 пациент қамтылған BRAF V600 мутациясымен BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 және BRF112680 бес клиникалық зерттеуінің қауіпсіздікті бағалау мақсатында біріккен іріктеуінің негізінде анықталған. Дабрафениб қолдану кезінде хабарланған ең көп жиі жағымсыз дәрілік реакциялар (³15% жиілікте) гиперкератоз, бас ауыру, қызба, артралгия, қажу, жүрек айну, папиллома, алопеция, бөртпе және құсу болды.

Траметинибпен біріктірілген дабрафениб қауіпсіздігі тәулігіне екі рет 150 мг дабрафениб және тәулігіне бір рет 2 мг траметиниб емін алатын BRAF V600 мутациясымен операция жасалмайтын немесе метастаздық меланомасы, толық резекция жасаудан кейінгі (адьювантты емдеу) BRAF V600 мутациясымен III сатыдағы меланомасы және таралған ӨҰЖО бар 1076 пациенттен қауіпсіздікті бағалау мақсатында біріккен іріктеуде бағаланды. Осы пациенттер санынан 559-ы MEK115306 (COMBI-d) және MEK116513 (COMBI-v) III фазасының екі рандомизацияланған зерттеуінде BRAF V600 мутациясымен меланоманы емдеу мақсатында біріктірілген ем қабылдады; 453 пациент BRF115532 (COMBI-AD) I фазасының рандомизацияланған зерттеуінде BRAF V600 гені мутациясымен III сатыдағы меланомаға түбегейлі резекция жасаудан соң біріктірілген адьювантты ем қабылдады, ал BRAF V600 мутациясымен 82 пациент бірнеше қауымда BRF113928 II фазасының рандомизацияланбаған зерттеуінде ӨҰЖО себебімен ем қабылдады (5.1 бөлімін қараңыз).

Траметинибпен біріктірілген дабрафенибпен ем кезінде ең көп жиі жағымсыз реакциялар (20%-дан астам жиілікте) қызба, шаршау, жүрек айну, қалтырау, бас ауыру, диарея, құсу, артралгия және бөртпені қамтыды.

Жағымсыз реакциялар кестесі түріндегі түйіндеме

Жағымсыз реакциялар MedDRA реттеу медициналық сөздігінің ағзалар жүйесі кластарына сәйкес кездесу жиілігінің келесі тәртіпте көрсетілуімен тізбеленген: өте жиі ($\geq 1/10$), жиі ($\geq 1/100 - < 1/10$), жиі емес ($^3 1/1, 000 - < 1/100$), сирек ($^3 1/10, 000 - < 1/1 000$), өте сирек ($< 1/10, 000$) және белгісіз (қолда бар деректер есебімен бағалау мүмкін болмайды). Әр жиілік тобының шегінде жағымсыз реакциялардың туындау жиілігі ауырлығының азаю ретімен берілген.

3 кесте. BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220 және BRF112680 (n=578) зерттеулерінде дабрафениб монотерапиясының қауіпсіздігін бағалау үшін біріккен іріктеуде пациенттерде тіркелген жағымсыз дәрілік реакциялар

Жүйе-ағза класы	Жиілігі (барлық дәрежесі)	Жағымсыз реакциялар
Қатерсіз, қатерлі және нақты анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)	Өте жиі	Папиллома
	Жиі	Терінің жалпақ жасушалы карциномасы
		Себореялық кератоз

		Акрохордон (жұмсақ фибромалар)
	Жиі емес	Негіздік-жасушалық карцинома
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Жаңа бастапқы меланома
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Аса жоғары сезімталдық
	Жиі	Тәбет төмендеуі
		Гипофосфатемия
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Гипергликемия
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Бас ауыру
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Увеит
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Жөтел
Асқазан-ішек бұзылыстары	Өте жиі	Жүрек айну
		Құсу
		Диарея
	Жиі	Іш қату
	Жиі емес	Панкреатит
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Гиперкератоз
		Алопеция
		Бөртпе
		Алақан-табан синдромы
	Жиі	Терінің құрғап кетуі
		Қышыну
		Актиниялық кератоз
		Терінің зақымдануы
		Эритема
	Жиі емес	Фотосезімталдық
Сүйек-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Панникулит
		Артралгия
		Миалгия
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Аяқ-қолдың ауыруы
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Бүйрек жеткіліксіздігі, жедел бүйрек жеткіліксіздігі
		Нефрит
Жалпы бұзылыстар және препаратты енгізген жердегі бұзылулар	Өте жиі	Пирексия
		Қажу
		Қалтыраулар
		Астения
	Жиі	Тұмау тәрізді ауру

4 кесте. MEK115306, MEK116513a, BRF113928 и BRF115532 (n=1076) зерттеулерінде траматинибпен біріктірілген дабрафениб қабылдау қауіпсіздігін бағалау үшін біріккен іріктеуде хабарланған жағымсыз реакциялар

Жүйе-ағза класы	Жиілігі (барлық дәрежесі)	Жағымсыз реакциялар
Инфекциялар және инвазиялар	Өте жиі	Назофарингит
	Жиі	Несеп шығару жолдарының инфекциялары
		Флегмона
		Фолликулит
		Паранихия
		Пустулезді бөртпе
Қатерсіз, қатерлі және нақты анықталмаған жаңа түзілімдер (кисталар мен полиптерді қоса)	Жиі	b Терінің жалпақ жасушалы обыры
		c Папиллома
		Себореялық кератоз
	Жиі емес	d Жаңа бастапқы меланома
Қан және лимфа жүйесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Акрохордон (жұмсақ фибромалар)
		Нейтропения
		Анемия
		Тромбоцитопения
Иммундық жүйе тарапынан бұзылулар	Жиі	Лейкопения
		e Аса жоғары сезімталдық
Зат алмасу және тамақтану тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Тәбеттің төмендеуі
	Жиі	Сусыздану
		Гипонатриемия
		Гипофосфатемия
		Гипергликемия
Жүйке жүйесі тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Бас ауыру
		Бас айналу
Көру мүшесі тарапынан бұзылулар	Жиі	Анық көрмеу
		Көру қабілетінің бұзылуы
		Увеит
	Жиі емес	Хориоретинопатия
		Торқабықтың ажырап кетуі
		Көз шарасы маңының ісінуі
Жүрек тарапынан бұзылулар	Жиі	Лықсыту фракциясының төмендеуі
	Жиі емес	Брадикардия
	Белгісіз	Миокардит
Тамырлар тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Гипертензия
		Қан кету f
	Жиі	Гипотензия
		Лимфа ісінуі
Тыныс алу жүйесі, кеуде қуысы және көкірек ортасы ағзалары тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Жөтел
	Жиі	Ентігу
	Жиі емес	Пневмонит
Асқазан-ішек бұзылыстары	Өте жиі	Іштің ауыруы g
		Іш қату
		Диарея

		Жүрек айну
		Құсу
	Жиі	Ауыздың кеберсуі
		Стоматит
	Жиі емес	Панкреатит
		Колит
Тері және тері асты тіндері тарапынан бұзылулар	Сирек	Асқазан-ішек жолының тесілуі
	Өте жиі	Терінің құрғап кетуі
		Қышыну
		Бөртпе
		Эритема h
	Жиі	Акне тәрізді дерматит
		Актиниялық кератоз
		Түнде терлеу
		Гиперкератоз
		Алопеция
		Алақан-табан синдромы
		Терінің зақымдануы
		Гипергидроз
		Панникулит
		Терідегі сызаттар
		Фотосезімталдық
	Белгісіз	Стивенс-Джонсон синдромы
		Эозинофилия және жүйелі симптомдар кезіндегі дәрі-дәрмектен болатын реакция
		Жайылған қабыршақтанатын дерматит
Сүйек-бұлшықет және дәнекер тін тарапынан бұзылулар	Өте жиі	Артралгия
		Миалгия
		Аяқ-қолдың ауыруы
		Бұлшықеттерін түйілуі i
Бүйрек және несеп шығару жолдары тарапынан бұзылулар	Жиі емес	Бүйрек функциясының бұзылуы
		Нефрит
Жалпы бұзылыстар және препаратты енгізген жердегі бұзылулар	Өте жиі	Қажу
		Қалтырау
		Астения
		Шеткері ісіну
		Пирексия
		Тұмау тәрізді ауру
	Жиі	Шырышты қабықтардың қабынуы
		Бет ісінуі
Диагностикалық зерттеулер	Өте жиі	Аланинаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы
		Аспаратаминотрансфераза деңгейінің жоғарылауы

	Жиі	Қандағы сілтілік фосфатаза деңгейінің жоғарылауы
		Гамма-глутамилтрансфераза деңгейінің жоғарылауы
		Креатинфосфокиназа деңгейінің жоғарылауы

a MEK116513 зерттеуінен қауіпсіздік бейіні жалпы MEK115306 қауіпсіздік бейінімен ұқсас, келесі сәттерді қоспағанда: 1) Келесі жағымсыз реакциялар MEK115306 зерттеуімен салыстырғанда, өте жоғары жиілік санатында болады: бұлыңқыттер түйілуі (өте жиі); бүйрек функциясының бұзылуы және лимфа ісінуі (жиі); бүйрек функциясының жедел бұзылуы (жиі емес); 2) Келесі жағымсыз реакциялар MEK116513 зерттеуінде туындады, бірақ MEK115306 зерттеуінде емес: жүрек жеткіліксіздігі, сол жақ қарынша дисфункциясы, өкпенің интерстициальді ауруы, рабдомиолиз (жиі емес). 3) Келесі жағымсыз реакциялар MEK116513 және BRF115532 зерттеуінде туындады, бірақ MEK115306 және BRF113928 зерттеулерінде емес: рабдомиолиз (жиі емес)

b Терінің жалпақ жасушалы карциномасы (ЖЖК): ЖЖК, терінің ЖЖК, in situ терінің ЖЖК (Боуэн ауруы) және кератокарцинома

c Папиллома, тері папилломасы

d Қатерлі меланома, метастаздық қатерлі меланома және беткейлік таралатын ІІІ сатыдағы меланома

e Дәрілік жақпаушылық қамтылады

f Бассүйекшілік қан кетуді және өлімге соқтыратын қан кетуді қоса, әртүрлі ағзалардан қан кету

g «Иштің ауыруы» термині іштің жоғарғы және төменгі бөлігінің ауыруын да қамтиды

h Эритема, жайылған эритема

i Бұлыңқыттердің түйілуі, сүйек-бұлыңқыт қарысуы

Жекелеген жағымсыз реакциялар сипаттамасы

Терінің жалпақ жасушалы карциномасы

MEK115306 зерттеуіндегі дабрафенибпен монотерапияда терінің жалпақ жасушалы карциномасы (кератоакантома немесе кератоакантоманың аралас қосалқы типін қоса) пациенттердің 10%-да дамыды, осы орайда құбылыстардың 70% жуығы бірінші білінуіне дейін 8 апталық уақыт медианасымен емдеудің алғашқы 12 аптасы ішінде байқалды. Траметинибпен біріктірілген дабрафениб қауіпсіздігін бағалау үшін біріктіріп іріктеуде пациенттердің 2%-да терінің ЖЖК дамыды, осы орайда дабрафениб монотерапиясынан кейін дамыған құбылыстар алғаш туындауына дейін 18-31 апталық уақыт медианасына ие болды. Дабрафенибпен монотерапияда немесе траметинибпен біріктірілімде ем алатын терінің ЖЖК дамыған барлық пациенттер дозаны өзгертусіз емдеуді жалғастырды.

Жаңа бастапқы меланома

Меланома зерттеулерінде монотерапия режимінде және траметинибпен біріктірілімде дабрафениб қолданылған клиникалық зерттеулер шеңберінде жаңа бастапқы меланомалардың туындауы хабарланды. Бұл жағдайларды хирургиялық алып тастау жолымен емдеуге болады, ал емдеуді модификациялау қажет емес (4.4 бөлімін қараңыз). ӨҰЖО ІІ фазасын зерттеу шеңберінде жаңа бастапқы меланомалар хабарланбады (BRF113928).

Терілік емес қатерлі жаңа түзілімдер

BRAF тежегіштерінің әсеріне ұшыраған RAS-мутациясымен BRAF жабайы типті жасушаларында МАП-киназалық дабыл каскадының белсенділенуі байқалды, бұл RAS-мутацияларынан түзілген түзілімдерді қоса, пациенттерде басқаша орналасқан қатерлі түзілімдердің даму қаупінің артуына әкелуі мүмкін (4.4 бөлімін қараңыз). Терілік емес қатерлі жаңа түзілімдер туралы дабрафениб монотерапиясының қауіпсіздігін бағалау үшін біріккен іріктеуде пациенттердің 1%-да (6/586) және траметинибпен біріктірілген дабрафениб қауіпсіздігін бағалау үшін біріккен іріктеуде пациенттердің <1%-да (8/1076) хабарланды. RAS-мутацияларынан түзілген түзілімдерді емдеу монотерапияда және траметинибпен біріктірілімде дабрафениб көмегімен орындалды. Пациенттер клиникалық көрсетілімдеріне сай медициналық бақылауда болуы тиіс.

Қан кетулер

Дабрафенибпен біріктірілімде траметиниб қабылдаған пациенттерде, қатты қан кетулер және өлімге соқтыратын қан жоғалту оқиғаларын қоса, қан кету жағдайлары туындады. Траметиниб ДПЖС қараңыз.

СҚЛФ төмендеуі /Сол жақ қарынша дисфункциясы

Дабрафенибпен біріктірілімде траметиниб қауіпсіздігін бағалау үшін біріккен іріктеуде пациенттерде тіркелген СҚЛФ төмендеу жағдайлары 6% (65/1076) құрады. Осы орайда көптеген жағдайлар симптомсыз және қайтымды болды. СҚЛФ нақты мекемеде белгіленген қалыптың жоғарғы шегінен төмен пациенттер дабрафенибтің клиникалық зерттеулерінде қамтылмады. Сол жақ қарынша функциясын бұзуы мүмкін патологиялары бар пациенттерде траметинибпен біріктірілімде дабрафенибті сақтықпен қолдану керек. Траметиниб ДПЖС қараңыз.

Пирексия

Клиникалық зерттеулерде монотерапия режимінде және траметинибпен біріктірілімде дабрафениб қабылдағанда қызбаның дамуы хабарланды; қызбаның жиілігі мен ауырлығы біріктірілген ем аясында күшейді (4.4 бөлімін қараңыз). Дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде қабылдаған және қызба дамыған пациенттерде қызба туындаған алғашқы құбылыстардың шамамен жартысы алғашқы ай ішінде болды, ал пациенттердің шамамен үштен бірінде 3 немесе одан көп құбылыс анықталды. Қауіпсіздік бағалауы үшін біріккен іріктеуде монотерапия режимінде дабрафениб қабылдаған пациенттердің 1%-да инфекциялармен байланыссыз температура көтерілуінің күрделі құбылыстары бастапқы деңгейдегі бүйрек функциясы қалыпты пациенттерде қатты дірілмен, сусызданумен, гипотензиямен және бүйректің жедел жеткіліксіздігімен немесе бүйрек жеткіліксіздігімен қатар жүретін қызба ретінде анықталды. Осы инфекциялармен байланыссыз температура көтерілуінің күрделі құбылыстардың туындауы, әдетте, емнің алғашқы айының ішінде болды. Инфекциялармен байланыссыз температура көтерілуінің күрделі құбылыстары болған пациенттер дозаны қабылдауды үзуге және/немесе дозаны азайтуға және демеуші емге жақсы жауап берді (4.2 және 4.4 бөлімдерін қараңыз).

Бауыр тарапынан құбылыстар

Дабрафениб траметинибпен біріктірілімде қолданылған клиникалық зерттеулерде бауыр тарапынан болатын жағымсыз құбылыстар хабарланды. Траметиниб ДПЖС қараңыз.

Артериялық гипертензия

Траметиниб препаратын артериялық гипертензиясы бұрыннан бар немесе онсыз пациенттерде қолданғанда артериялық қысымның көтерілу көріністері болды. Артериялық қысымды бастапқы күйде өлшеу және оның траметинибпен емдеу кезіндегі өзгерісін қадағалау және стандартты дәрілер арқылы артериялық гипертензияны бақылап отыру керек.

Артралгия

Дабрафениб монотерапиясының және траметинибпен біріктірілімде дабрафенибтің қауіпсіздігін бағалау үшін біріккен іріктеуде артралгия дамуы туралы өте жиі (25%) хабарланды, бұл құбылыстар көбінесе ауырлығы 1 және 2 дәрежедегі құбылыстар болса да, осы орайда ауырлығы 3 дәрежедегі құбылыстар сирек (<1%) кездесті, ал ауырлығы 4 дәрежедегі құбылыстардың дамуы хабарланбады.

Гипофосфатемия

Дабрафениб монотерапиясының (7%) және траметинибпен біріктірілімде дабрафенибтің (4%) қауіпсіздігін бағалау үшін біріккен іріктеуде пациенттерде гипофосфатемия дамуы хабарланды. Дабрафенибпен монотерапия аясындағы осындай құбылыстардың шамамен жартысы (4%) және траметинибпен біріктірілімде дабрафенибпен емдеу аясындағы құбылыстардың 1%-ы ауырлығы 3 дәрежедегі құбылыстарға жатқызылды.

Панкреатит

Дабрафенибпен монотерапия және дабрафенибпен біріктірілімде траметиниб

қабылдаған пациенттерде панкреатит дамуы хабарланды. Іштің түсініксіз ауыруында сарысулық амилазалар мен липазалар деңгейін шұғыл өлшеу қажет. Панкреатит көрінісінен кейін дабрафениб препаратын қайта қабылдай бастайтын пациенттер мұқият қадағалауда болуы тиіс (4.4 бөлімін қараңыз).

Бүйрек функциясының бұзылуы

Қызбамен, бүйрек алдындағы азотемиямен немесе гранулематозды нефритпен байланысты болатын бүйрек жеткіліксіздігі жиі емес кездесті; дегенмен де, дабрафениб бүйрек жеткіліксіздігі бар пациенттерде (креатинин деңгейі $>1,5$ х қалыптың жоғарғы шегі (ULN) ретінде анықталады) зерттелмеген. Осылайша, аталған оқиғада сақтық таныту қажет (4.4 бөлімін қараңыз).

Пациенттердің ерекше қауымдары

Егде жастағы пациенттер

Монотерапия режимінде дабрафениб қолданудың қауіпсіздігін бағалау үшін біріккен іріктеуде ($n=578$) пациенттердің 22%-ы ≥ 65 жаста болды, 6 пациент ≥ 75 жаста болды. Жастау пациенттермен (<65) салыстырғанда, ≥ 65 жастағы пациенттердің көп санында дозаны азайтуға (12%-ға қарсы 22%) және зерттелетін препаратты тоқтатуға (27%-ға қарсы 39%) алып келген жағымсыз реакциялар дамыды. Бұдан бөлек, жасы үлкен пациенттерде олардан жас пациенттермен салыстырғанда (22%-ға қарсы 41%) аса ауыр жағымсыз реакциялар туындады. Осы және жасырақ пациенттерде тиімділігінің жалпы өзгешеліктері анықталмады.

Траметинибпен біріктірілімде дабрафенибпен емнің қауіпсіздігін бағалау бойынша біріккен қауымдағы пациенттерде ($n=1076$), 265 пациент (25%) ≥ 65 жаста, 62 пациент (6%) ≥ 75 жаста болды. Екі зерттеуде де жағымсыз құбылыстарды (ЖҚ) өткерген пациенттер пайызы < 65 жастағы және ≥ 65 жастағы пациенттерде ұқсас болды. Дәрілік препаратты түпкілікті тоқтатуға, дозаны азайтуға және емдеуді тоқтатуға әкелген КЖҚ және ЖҚ ≥ 65 жастағы пациенттерде, 65 жастан аспаған пациенттерге қарағанда, зор ықтималдықпен дамыды.

Күмәнді жағымсыз реакциялар туралы хабарлау

ДП «пайда - қауіп» арақатынасын үздіксіз мониторингтеуді қамтамасыз ету мақсатында ДП тіркеуден кейін күмән тудыратын жағымсыз реакциялар туралы хабарлау маңызды. Медициналық қызметкерлерге ҚР жағымсыз реакциялар туралы ұлттық хабарландыру жүйесі арқылы ДП кез келген күмәнді жағымсыз реакциялары туралы мәлімдеуге кеңес беріледі.

«Дәрілік заттар мен медициналық бұйымдарды сараптау ұлттық орталығы» ШЖҚ РМК <http://www.ndda.kz>

Қазақстан Республикасындағы «Новартис Фарма Сервисэз АГ» компаниясының филиалы

050022 Алматы қ., Құрманғазы к-сі, 95

тел.: + 7 (727) 258-24-47

факс: + 7 (727) 244-26-51

e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

4.9 Артық дозалану

Дабрафенибпен артық дозалану кезінде спецификалық емдеу жүргізілмейді. Егер артық дозалану болса, демеуші ем жүргізу және қажет болса тиісті мониторинг өткізу керек.

5. ФАРМАКОЛОГИЯЛЫҚ ҚАСИЕТТЕРІ

5.1 Фармакодинамикалық қасиеттері

Фармакотерапиялық тобы: Антинеопластикалық препараттар. Антинеопластикалық басқа препараттар. Протеинкиназа тежегіштері. B-Raf (BRAF) серин-треонинкиназа тежегіштері. Дабрафениб

АТХ коды L01EC02

Әсер ету механизмі

Дабрафениб RAF-киназалар тежегіші болып табылады. BRAF генінің онкогенді мутациялары RAS/RAF/MEK/ERK жолдарының конститутивті белсенділенуіне алып келеді. Жиілігі жоғары BRAF генінің мутациялары, меланоманы қоса, спецификалық жаңа түзілімдерде анықталады (50% жуық жағдайда). BRAF генінің ең көп таралған мутациялары – V600E – меланома бар пациенттердегі BRAF генінің барлық мутацияларынан 90% құрайды.

Биохимиялық зерттеулер барысында алынған клиникаға дейінгі деректер дабрафенибтің 600 кодонда мутацияларды белсендіріп, BRAF киназасын тежейтінін көрсетті (5 кесте).

5 кесте RAF-киназаға қарсы дабрафенибтің киназалық тежегіштік белсенділігі

Киназа	50 (нМ) бәсеңдету концентрациясы
BRAF V600E	0.65
BRAF V600K	0.50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5.0

Дабрафениб төменде жатқан фармакодинамикалық маркерді (жасушадан тыс реттелетін фосфорланған ERK киназасы) бәсеңдетеді және *in vitro* да, жануарларда да BRAF V600 мутациясы тудыратын меланома жасушаларында жасушалық өсуді тежейді.

BRAF V600E мутациясымен меланома бар пациенттерде дабрафениб қолдану, бастапқы деңгеймен салыстырғанда, жасушадан тыс реттелетін фосфорланған ERK киназасының тежелуіне алып келеді.

Траметинибпен біріктірілім

Траметиниб митоген белсендіретін, жасушадан тыс дабылдармен реттелетін 1 киназаның (MEK1) және MEK2 киназалық белсенділігін де күшейтетін қайтымды, жоғары іріктелетін аллостериялық тежегіші болып табылады. MEK ақуыздары киназаның (ERK) жасушадан тыс реттелетін жолының компоненттері болып табылады. Осылайша, траметиниб пен дабрафениб осы жолдағы MEK және RAF екі киназасын тежейді, ал демек, аталған біріктірілім осы жолдың қатарлас тежелуін қамтамасыз етеді. Дабрафенибтің траметинибпен біріктірілімі BRAF V600 гені мутациясымен меланоманың жасушалық желілерінде *in vitro* синергиялық әсерін көрсетеді және BRAF V600 гені мутациясымен меланоманың ксенотранспланттарында *in vivo* төзімділік дамуын кідіртеді.

BRAF мутациясы статусын белгілеу

Дабрафенибті немесе оның траметинибпен біріктірілімін қабылдар алдында пациенттерде бекітілген диагностикалық зерттеу арқылы BRAF V600 мутациясының оң нәтижелі ісік статусы расталған болуы тиіс. II және III фазалардың клиникалық зерттеулерінде бұрыннан бар ісік үлгілерінің ең жаңаларында BRAF мутациясына сынама қолданумен BRAF V600 мутациясына орталық зерттеу жүргізуді талап ететін жарамдылығына скрининг жасалды. Бастапқы ісік немесе метастаздан алынған ісік тек зерттеушілік пайдалану (ТЗП) үшін ғана талдау арқылы тексерілді. ТЗП – бұл парафинмен қатырылған және формалин құйылған ісік тінінен экстракция жасалған ДНҚ үлгілерінде орындалған аллель-спецификалық полимеразалық тізбекті реакция көмегімен анықтау әдісі. Осы талдау V600E және V600K мутацияларын дифференциациялау үшін арнайы әзірленген. BRAF V600E немесе V600K мутациялары бойынша оң нәтижелі ісіктері бар пациенттердің ғана зерттеуге қатысу мүмкіндігі болды.

Кейіннен пациенттер тіндерінің барлық үлгілері CE таңбалануымен «БиоМерье» (bioMerieux) (bMx) THxID BRAF компаниясының бекітілген талдауын қолданумен қайта талданды. bMx THxID BRAF парафинмен қатырылған және формалин құйылған ісік тінінен алынған ДНҚ қолданумен өткізілген аллель-спецификалық ПТР түрінде болады. Талдау сезімталдығы жоғары BRAF V600E немесе V600K мутацияларын анықтау үшін әзірленген (парафинмен қатырылған және формалин құйылған ісік тінінен алынған ДНҚ қолданумен жабайы типті негізгі бірізділікте V600E және V600K реттілігінің 5% дейін). Сэнгер бойынша ретроспективті екі бағытты секвенирленген клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулер осы зерттеудің сезімталдығы аз, жиілігі аз BRAF V600D мутациясын және V600E/K601E мутациясын анықтау мүмкіндігін де береді. THxID BRAF талдауы негізінде мутациясы оң нәтижелі болған және кейіннен эталондық әдіс қолданумен секвенирленген клиникаға дейінгі және клиникалық зерттеулерден (n = 876) алынған үлгілер үшін талдаудың спецификалық сипаты 94% құрады.

Клиникалық тиімділігі және қауіпсіздігі

Резекция жасалмайтын немесе метастаздық меланома

• Дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде қолдану

Ем қабылдамаған пациенттер

BRAF V600 мутациясымен операция жасалмайтын немесе метастаздық меланома бар ересек пациенттерді емдегенде траметинибтің (күніне бір рет 2 мг) дабрафенибпен (күніне екі рет 150 мг) біріктіріліп ұсынылатын дозасының қауіпсіздігі мен тиімділігі III фазаның екі зерттеуінде және I/II фазаның бір қосалқы зерттеуінде бағаланды.

MEK115306 (COMBI-d):

MEK115306 зерттеуі BRAF V600E/K мутациясы оң нәтижелі терінің операция жасалмайтын (III саты) немесе метастаздық (IV саты) меланома бар пациенттерде бірінші желідегі ем ретінде дабрафениб пен траметиниб біріктірілімін дабрафениб пен плацебо біріктірілімімен салыстыруға бағытталған III фазаның рандомизацияланған салыстырмалы жасырын зерттеуі түрінде болды. Зерттеудің бастапқы соңғы нүктесі үдеусіз тіршілік қабілеті (ҮТҚ) болды, ал шешуші екінші соңғы нүктесі жалпы тіршілік қабілеті (ЖТ) болды. Пациенттер лактатдегидрогеназа (ЛДГ) деңгейі (ҚЖШ жоғары және ҚЖШ төмен) және BRAF мутациясының типі бойынша (V600E және V600K) топтарға бөлінді.

Препараттар біріктірілімін (N=211) немесе дабрафенибті (N=212) алу үшін 1:1 арақатынасында барлығы 423 пациент рандомизацияланды. Пациенттердің көпшілігі еуропалық нәсілден (> 99%) және ер жынысынан (53%) болды, жас медианасы 56 жасты құрады (28%-ы 65 жастан асқан болды). Пациенттердің көпшілігінде IVM1c (67%) ауруының сатысы болды. Пациенттердің көпшілігі ЛДГ деңгейі ҚЖШ-нен аз (65%), Шығыс онкологтарының біріккен тобының (ECOG) шкаласы бойынша функционалдық статусы 0 (72%) және ішкі ағзалардағы бастапқы күйдегі метастаздар (73%) болды. Пациенттердің көпшілігінде (85%) BRAF V600E мутациясы болды. Мидағы метастаздары бар пациенттер зерттеуге қосылмады.

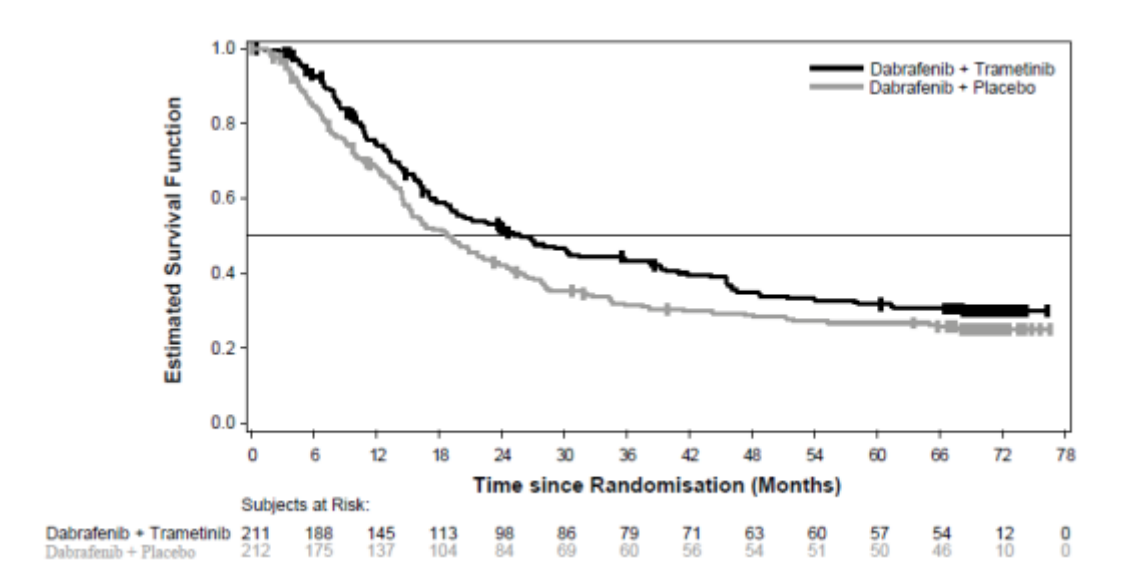
Жалпы тіршілік қабілетінің (ЖТ) медианасы және 1-жылдық, 2-жылдық, 3-жылдық, 4-жылдық және 5-жылдық тіршілік қабілетінің күтілетін көрсеткіштері 6 кестеде берілген. ЖТ талдауынан 5 жыл өткенде ЖТ медианасының, дабрафениб монотерапиясымен салыстырғанда, шамамен 7 ай жоғары (18,7 айға керісінше 25,8 ай) екені, осы орайда 5-жылдық тіршілік қабілеті, дабрафенибпен монотерапия үшін 27%-бен салыстырғанда, біріктірілген ем үшін 32% құрады (6 кесте, 1 сурет). Каплан-Мейер тіршілік қабілетінің қисығы 3-тен 5 жылға дейінгі аралықта тұрақтанады (1 суретті қараңыз). Бастапқы күйде ЛДГ деңгейі қалыпты болған пациенттердің жалпы 5-жылдық тіршілік қабілеті, дабрафенибпен монотерапия тобындағы 33%-бен салыстырғанда (95% СА: 25,0; 41,0), біріктірілген ем тобында 40% (95 % СА: 31,2; 48,4) құрады. Бастапқы күйде ЛДГ деңгейі жоғары болған пациенттердің жалпы 5-жылдық тіршілік қабілеті, дабрафенибпен

монотерапия тобындағы 14%-бен салыстырғанда (95% СА: 6,8;23,1), біріктірілген ем тобында 16% (95% СА: 8,4; 26,0) құрады.

6 кесте. MEK115306 зерттеуіндегі жалпы тіршілік қабілетінің (ЖТ) көрсеткіштері (COMBI-d)

	ЖТ талдауы (12 қаңтар 2015 ж. деректер есебін тоқтату)		5-жылдық ЖТ талдауы (10 желтоқсан 2018 ж. деректер есебін тоқтату)	
	Дабрафениб + Траметиниб (n = 211)	Дабрафениб + Плацебо (n = 212)	Дабрафениб + Траметиниб (n = 211)	Дабрафениб + Плацебо (n = 212)
Пациенттер саны				
өліммен аяқталу, n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Күтілетін ЖТ (айлар)				
Медиана (95% СА)	25,1 (19,2–ҚЖ)	18,7 (15,2–23,7)	25,8 (19,2–38,2)	18,7 (15,2–23,1)
Қауіптер қатынасы (95% СА)	0,71 (0,55–0,92)		0,80 (0,63–1,01)	
Р мәні	0,011		ҚЕ	
Күтілетін ЖТ, % (95% СА)	Дабрафениб + Траметиниб (n = 211)		Дабрафениб + Плацебо (n = 212)	
1 жыл	74 (66,8–79,0)		68 (60,8–73,5)	
2 жыл	52 (44,7–58,6)		42 (35,4–48,9)	
3 жыл	43 (36,2–50,1)		31 (25,1–37,9)	
4 жыл	35 (28,2–41,8)		29 (22,7–35,2)	
5 лет	32 (25,1–38,3)		27 (20,7–33,0)	

ҚЖ — қол жеткізілмеді, ҚЕ — қатысты емес



1 сурет. MEK115306 зерттеуіне арналған Каплан-Мейер жалпы тіршілік қабілетінің қисықтары (тағайындалған емдеуге сәйкес қауым (ITT))

Статистикалық мәнді жақсарулар, дабрафенибпен монотерапия тобына қарағанда, біріктірілген ем тобында 5 жыл өткен соң ҮТҚ бастапқы соңғы нүктесіне тән болды. Сонымен қатар, дабрафенибпен монотерапия тобымен салыстырғанда, біріктірілген ем тобында объективті жауабы (ОЖЖ) және ауқымды жауап ұзақтығы (ЖҰ) болған пациенттердің жалпы пайызының артуы білінді (7 кесте).

7 кесте. MEK116513 зерттеуінде тиімділікті бағалау нәтижелері (COMBI-v)

	Бастапқы талдау (26 тамыз 2013 ж. деректер есебін тоқтату)		Қосымша талдау (12 қаңтар 2015 ж. деректер есебін тоқтату)		5-жылдық талдау (10 желтоқсан 2018 ж. деректер есебін тоқтату)	
Соңғы нүкте	Дабрафен иб + Траметин иб (n = 211)	Дабрафен иб + Плацебо (n = 212)	Дабрафен иб + Траметини б (n = 211)	Дабрафе ниб + Плацебо (n = 212)	Дабрафен иб + Траметин иб (n = 211)	Дабрафе ниб + Плацебо (n = 212)
ҮТҚ ^a						
Үдемелі ауру немесе өліммен аяқталу, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Үдеусіз тіршілік қабілетінің орташа мәні (айлар) (95% СА)	9,3 (7,7; 11,1)	8,8 (5,9; 10,9)	11,0 (8,0; 13,9)	8,8 (5,9; 9,3)	10,2 (8,1; 12,8)	8,8 (5,9; 9,3)
Қауіптер қатынасы (95% СА)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
Р мәні	0,035		< 0,001 ^f		ҚЕ	
ОЖЖ ^b (95% СА)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5; 58,4)	69 (61,8; 74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
ОЖЖ айырмасы (95% СА)	15 ^e (5,9; 24,5)		15 ^e (6,0; 24,5)		ҚЕ	
Р мәні	0,0015		0,0014		ҚЕ	
ТЖ ^c (айлар) Медиана (95% СА)	9,2 ^d (7,4; ҚЖ)	10,2 ^d (7,5; ҚЖ)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1; 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)

a – үдеусіз тіршілік қабілеті (зерттеушінің бағалауы бойынша)

b – объективті жауап = толық жауап + жартылай жауап берген пациенттердің жалпы пайызы

c – жауап ұзақтығы

d – есеп беру сәтінде зерттеуші бағалаған жауаптардың көпшілігі (≥ 59%) әлі қабылдап алу сатысында болды.

e – ОЖЖ мәндеріндегі айырма дөңгелектенбеген ОЖЖ мәнінің есебімен алынады.

f – қосымша талдау жоспарланбады, p мәні көптеген тестілеуге түзетулер есебінсіз келтірілді
ҚЖ – қол жеткізілмеді.
ҚЕ – қатысты емес

MEK116513 (COMBI-v):

MEK116513 зерттеуі BRAF V600 мутациясы бойынша оң нәтижелі метастаздық меланомада дабрафениб пен траметиниб біріктірілімі вемурафениб монотерапиясымен салыстырылған 2 топта жүргізілген III фазаның рандомизацияланған ашық зерттеуі болды. Зерттеудің бастапқы соңғы нүктесі жалпы тіршілік қабілеті, ал екінші соңғы нүктесі ҮТҚ болды. Пациенттер лактатдегидрогеназа (ЛДГ) деңгейі бойынша (ҚЖШ жоғары және ҚЖШ төмен) және BRAF мутациясының типі бойынша (V600E және V600K) топтарға бөлінді.

Барлығы 704 пациент 1:1 арақатынасында препараттар біріктірілімін немесе вемурафениб алу үшін рандомизацияланды. Пациенттердің көпшілігі еуропалық нәсілден (96%-дан астам) және ер жынысынан (55%) болды, жас медианасы 55 жасты құрады (24%-ы 65 жастан асқан шамада болды). Субъектілердің көпшілігі аурудың IV M1c сатысында болды (61%). Субъектілердің көпшілігінде ЛДГ деңгейі ҚЖШ төмен (67%), ECOG бойынша функционалдық статусы 0 (70%) және ішкі ағзаларында бастапқы күйдегі метастаздары (78%) болды. Пациенттердің 54%-да бастапқы күйде 3-ден аз ауру ошағы болды. Пациенттердің көпшілігінде BRAF V600E мутациясы бойынша оң нәтижелі меланома (89%) болды. Зерттеуге мидағы метастаздары бар пациенттер қосылмады.

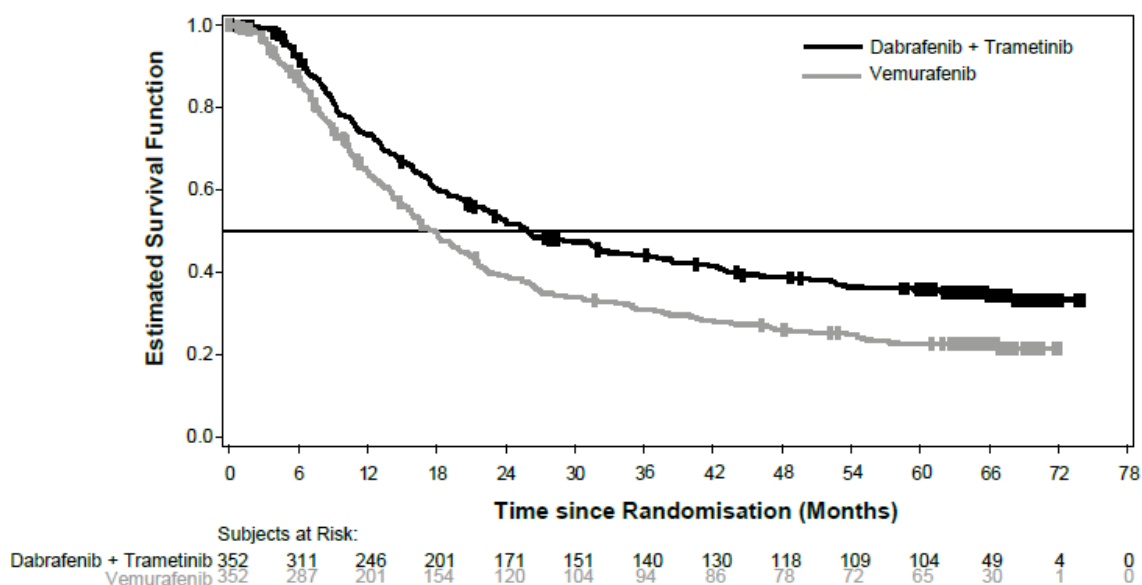
Жалпы тіршілік қабілетінің (ЖТ) медианасы және 1-жылдық, 2-жылдық, 3-жылдық, 4-жылдық және 5-жылдық тіршілік қабілетінің күтілетін көрсеткіштері 8 кестеде берілді. ЖТ талдауынан 5 жыл өткен соң біріктірілген ем үшін ЖТ медианасының, вемурафениб монотерапиясымен салыстырғанда, 8 айға жоғары екені шамамен көрінеді (17,8 айға керісінше 26,0), осы орайда 5-жылдық тіршілік қабілеті, вемурафенибпен монотерапия үшін 23%-бен салыстырғанда, біріктірілген ем үшін 36% құрайды (8 кесте, 2 сурет). Каплан-Мейер тіршілік қабілетінің қисығы 3-тен 5 жылға дейінгі аралықта тұрақтанады (2 суретті қараңыз). Бастапқы күйдегі ЛДГ деңгейі қалыпты болған пациенттердің жалпы 5-жылдық тіршілік қабілеті, вемурафенибпен монотерапия тобындағы 28%-бен (95% СА: 22,5; 34,6) салыстырғанда, біріктірілген ем тобында 46% (95% СА: 38,8; 52,0) құрады. Бастапқы күйдегі ЛДГ деңгейі жоғары болған пациенттердің жалпы 5-жылдық тіршілік қабілеті, вемурафенибпен монотерапия тобындағы 10%-бен (95% СА: 5,1; 17,4) салыстырғанда, біріктірілген ем тобында 16% (95% СА: 9,3; 23,3) құрады.

8 кесте. MEK116513 зерттеуіндегі жалпы тіршілік қабілетінің (ЖТ) көрсеткіштері (COMBI-v)

	ЖТ талдауы (13 наурыз 2015 ж. деректер есебін тоқтату)		5-жылдық ЖТ талдауы (08 қазан 2018 ж. деректер есебін тоқтату)	
	Дабрафениб + Траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)	Дабрафениб + Траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)
Пациенттер саны				
Өліммен аяқталу, n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Күтілетін ЖТ (айлар)				
Медиана (95% СА)	25,6 (22,6–ҚЖ)	18,0 (15,6–20,7)	26,0 (22,1–33,8)	17,8 (15,6–20,7)

Түзетілген қауіптер қатынасы (95% СА)	0,66 (0,53–0,81)	0,70 (0,58–0,84)
Р мәні	< 0,001	ҚЕ
Күтілетін ЖТ, % (95% СА)	Дабрафениб + Траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)
1 жыл	72 (67–77)	65 (59–70)
2 жыл	53 (47,1–57,8)	39 (33,8–44,5)
3 жыл	44 (38,8–49,4)	31 (25,9–36,2)
4 жыл	39 (33,4–44,0)	26 (21,3–31,0)
5 жыл	36 (30,5–40,9)	23 (18,1–27,4)

ҚЖ — қол жеткізілмеді, ҚЕ — қатысты емес.



2 сурет. Каплан-Мейер жалпы тіршілік қабілетінің қисықтары – МЕК116513 зерттеуінің нақтыланған талдауы

Статистикалық мәнді жақсартулар ҮТҚ екінші соңғы нүктесі үшін 5 жыл өткен соң, вемурафенибпен монотерапия тобына қарағанда, біріктірілген ем тобында орнықты сақталды. Сонымен қатар, вемурафенибпен монотерапия тобымен салыстырғанда, біріктірілген ем тобында объективті жауабы (ОЖЖ) және ауқымды жауап ұзақтығы (ЖҰ) болған пациенттердің жалпы пайызының артуы білінді (9 кесте).

9 кесте. МЕК116513 зерттеуіндегі тиімділікті бағалау нәтижелері (COMBI-v)

	Бастапқы талдау (17 сәуір 2014 ж. деректер есебін тоқтату)		5-жылдық талдау (08 қазан 2018 ж. деректер есебін тоқтату)	
Соңғы нүкте	Дабрафениб + траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)	Дабрафениб + траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)
ҮТҚ ^a				

Үдемелі ауру немесе өліммен аяқталу, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
ҮТҚ медианасы (айлар) (95% СА)	11,4 (9,9–14,9)	7,3 (5,8–7,8)	12,1 (9,7–14,7)	7,3 (6,0–8,1)
Қауіптер қатынасы (95% СА)	0,56 (0,46–0,69)		0,62 (0,52–0,74)	
Р мәні	< 0,001		ҚЕ	
ОЖЖ ^b % (95% СА)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2–72,2)	53 (47,2–57,9)
ОЖЖ айырмасы (95% СА)	13 (5,7; 20,2)		ҚЕ	
Р мәні	0,0005		ҚЕ	
ТЖ ^c (айлар) Медиана (95% СА)	13,8 ^d (11,0, ҚЖ)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3–18,6)	8,5 (7,5–9,3)

a – үдеусіз тіршілік қабілеті (зерттеушінің бағалауы бойынша)

b – объективті жауап = толық жауап + жартылай жауап берген пациенттердің жалпы пайызы,

c – жауап ұзақтығы

d – есеп беру сәтінде зерттеуші бағалаған жауаптардың көпшілігі (59% дабрафениб + траметиниб, 42% вемурафениб) әлі қабылдап алу сатысында болды.

ҚЖ – қол жеткізілмеді.

ҚЕ – қатысты емес

BRAF тежегіштерімен алдыңғы ем

BRAF тежегішін алдын ала қолдану кезінде үдеуі білінген, дабрафенибтің траметинибпен біріктірілімін қабылдаған пациенттер туралы шектеулі деректер бар.

BRF113220 зерттеуінің В бөлімінде BRAF тежегішімен емдеу кезінде ауруы үдеп кеткен 26 пациенттен тұратын қауым қамтылды. Күніне бір рет 2 мг траметиниб пен күніне екі рет 150 мг дабрафенибті біріктіру BRAF тежегішімен емдеу кезінде ауруы үдеп кеткен пациенттердегі шектеулі клиникалық белсенділігін көріністеді. Зерттеушінің бағалауы бойынша расталған жауап пайызы 15% (95% СА: 4,4; 34,9) құрап, ал ҮТҚ медианасы 3,6 айға созылды (95% СА: 1,9; 5,2). Осыған ұқсас нәтижелер аталған зерттеудің С бөлімінде дабрафенибпен монотерапия тобынан күніне бір рет 2 мг траметиниб пен күніне екі рет 150 мг дабрафенибті біріктіру тобына ауысқан 45 пациентте байқалды. Осы пациенттердің 13%-да расталған жауап (95% СА: 5,0; 27,0) 3,6 айға созылған ҮТҚ медианасында (95% СА: 2; 4) байқалды.

Мида метастаздары бар пациенттер

Мида метастаздалатын BRAF мутациясымен меланома бар пациенттерде дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде қолдану тиімділігі мен қауіпсіздігі ІІ фазаның рандомизацияланбаған ашық көп орталықтық зерттеуі (COMBI-MB) барысында зерттелді. Зерттеуге қауымдарға бөлінген 125 пациент қосылды:

- А қауымы: Шығыс біріккен онкологтар тобының (ECOG) шкаласы бойынша функционалдық статусы 0 немесе 1, миға әсер ететін жергілікті ем жүргізілмеген мидағы симптомсыз метастаздармен BRAFV600E мутациясымен меланома бар пациенттер.
- В қауымы: Шығыс біріккен онкологтар тобының (ECOG) шкаласы бойынша функционалдық статусы 0 немесе 1, миға әсер ететін жергілікті ем бұрын жүргізілген мидағы симптомсыз метастаздармен BRAFV600E мутациясымен меланома бар пациенттер.
- С қауымы: Шығыс біріккен онкологтар тобының (ECOG) шкаласы бойынша функционалдық статусы 0 немесе 1, бұрын миға әсер ететін жергілікті ем жүргізілген немесе жүргізілмеген мидағы симптомсыз метастаздармен BRAFV600D/K/R мутациясымен меланома бар пациенттер.
- D қауымы: Шығыс біріккен онкологтар тобының (ECOG) шкаласы бойынша функционалдық статусы 0, 1 немесе 2, бұрын миға әсер ететін жергілікті ем жүргізілген немесе жүргізілмеген, клиникалық көріністерімен қатар жүретін мидағы метастаздармен BRAFV600D/K/R мутациясымен меланома бар пациенттер.

Зерттеудің бастапқы соңғы нүктесі А қауымындағы емге бассүйекішілік жауап болды, ол модификацияланған «Ауқымды ісіктер жауабын бағалау критерийлерін» (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST 1.1) пайдаланумен зерттеуші бағалаған бассүйекішілік жауабы расталған пациенттер саны ретінде (пайыздарда) айқындалды. Екінші соңғы нүктелер В, С және D қауымдарындағы емге бассүйекішілік жауапты қамтыды. Ауқымды сенім аралықтарымен көріністелген шағын іріктеу көлемінің салдарынан В, С және D қауымдарындағы нәтижелер сақтықпен түсіндірілу керек.

Тиімділікті бағалау нәтижелері 10 кестеде берілген.

10 кесте. COMBI-MB зерттеуіндегі тиімділікті бағалау нәтижелері (зерттеушінің бағалауы бойынша).

Соңғы нүктелер/бағалау	Ем қабылдаған барлық пациенттер			
	А қауымы n = 76	В қауымы n = 16	С қауымы n = 16	D қауымы n = 17
Бассүйекішілік жауап, % (95% СА)	59 (47,3–70,4)	56 (29,9–80,2)	44 (19,8–70,1)	59 (32,9–81,6)
Бассүйекішілік жауап ұзақтығы, медиана, айлар (95% СА)	6,5 (4,9–8,6)	7,3 (3,6–12,6)	8,3 (1,3–15,0)	4,5 (2,8–5,9)
Объективті жауап берген пациенттердің жалпы пайызы, % (95% СА)	59 (47,3–70,4)	56 (29,9–80,2)	44 (19,8–70,1)	65 (38,3–85,8)
Үдеусіз тіршілік қабілеті, медиана, айлар (95% СА)	5,7 (5,3–7,3)	7,2 (4,7–14,6)	3,7 (1,7–6,5)	5,5 (3,7–11,6)
Жалпы тіршілік қабілеті, медиана, айлар (95% СА)	10,8 (8,7–17,9)	24,3 (7,9–ҚЖ)	10,1 (4,6–17,6)	11,5 (6,8–22,4)

СА — сенім аралығы,

ҚЖ — қол жеткізілмеді

• Дабафенибпен монотерапия

BRAF V600 мутациясымен операция жасалмайтын немесе метастаздық меланома бар ересек пациенттерді, BRAF V600E және/немесе V600K мутацияларымен пациенттерді қоса [3, 6], емдеу үшін дабрафенибті қолдану тиімділігі 3 клиникалық зерттеу

(BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] және BRF113710 [BREAK-2]) барысында бағаланды.

Клиникалық зерттеулерде BRAF V600 мутациясымен 402 пациент және BRAF V600K мутациясымен 49 пациент қамтылды. V600E-ден басқа, өзгеше BRAF мутациясымен меланома бар пациенттер растау зерттеуінен шығарылды. Салыстырылмайтын зерттеулерде V600K мутациясымен пациенттердің белсенділігі V600E мутациясы бар пациенттерден төменірек болды.

V600E және V600K мутацияларынан басқа, BRAF V600 өзге мутацияларымен меланома бар пациенттер жөнінде деректер жоқ. Бұрын протеин киназа тежегішімен емделген пациенттердегі дабрафениб тиімділігі зерттелмеді.

Бұрын ем қабылдамаған пациенттер (III фаза зерттеуінің нәтижелері [BREAK-3])

Дабрафенибті қолдану тиімділігі мен қауіпсіздігі BRAF V600E мутациясымен, кең таралған (резекция жасалмайтын, III саты) немесе метастаздық меланомамен (IV саты) бұрын ем алмаған пациенттер қауымында дабрафениб дакарбазинмен (DTIC) салыстырылған III фазаның рандомизацияланған ашық зерттеуі [BREAK-3] барысында бағаланды.

V600E-ден басқа, өзге BRAF мутацияларымен меланома бар пациенттер зерттеуден шығарылды.

Осы зерттеудің негізгі мақсаты зерттеушінің бағалауы бойынша ҰТҚ есебімен DTIC-пен салыстырмалы дабрафениб қолдану тиімділігін бағалаумен жүзеге асады. DTIC тобындағы пациенттерге бастапқы бағалау сәтінен бастап үдеуінің тәуелсіз рентгенологиялық расталуынан кейін дабрафениб тобына ауысуға рұқсат етілді. Бастапқы сипаттамалары емдеу топтары арасында теңестірілді. Пациенттердің алпыс пайызы ерлер, пациенттердің 99,6%-ы еуропалық нәсіл өкілдері болды. Орта жас 52 жасты құрады (21%-ы 65 жастан асқан шамада болды); пациенттердің 98,4%-да Шығыс біріккен онкологтар тобының (ECOG) шкаласы бойынша 0 немесе 1 функционалдық статусы болды; ал пациенттердің 97%-ы анамнезінде метастаздар болды.

2011 ж. 19 желтоқсанда деректер жинауды тоқтатумен алдын ала белгіленген талдау барысында ҰТҚ көрсеткішінің бастапқы соңғы нүктесінде елеулі жақсаруға жету сәті түсті (ҚҚ=0,30; 95% СА 0,18; 0,51; $p < 0,0001$). Кейінгі қадағалаудың 6-айлық қосымша кезеңімен бастапқы талдау және ретроспективті талдау барысында алынған тиімділік деректері 11 кестеде жинақталған. 2012 ж. 18 желтоқсанда деректер жинауды тоқтатумен қосымша ретроспективті талдаудан ЖТ бойынша деректер 3 суретте берілді.

11 кесте. Бұрын емделмеген пациенттердегі нәтижелер тиімділігі (BREAK-3 зерттеуі, 25 маусым 2012 жыл)

	19 желтоқсан 2011 жыл деректері		25 маусым 2012 жыл деректері	
	Дабрафениб (n = 187)	Дакарбазин (n = 63)	Дабрафениб (n = 187)	Дакарбазин (n = 63)
Үдеусіз тіршілік қабілеті				
Медианалық мән (айлар) (95% СА)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
Қауіптер арақатынасы (95% СА)	0,30 (0,18; 0,51) $P < 0,0001$		0,37 (0,24; 0,58) $P < 0,0001$	
Жалпы жауап				
% (95% СА)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Жауап ұзақтығы				
Медианалық мән (айлар)	n = 99 5,6 (4,8; ҚЖ)	n = 12 ҚЖ (5,0, НД)	N=110 8,0 (6,6; 11,5)	N = 15 7,6 (5,0; 9,7)

(95% CA)				
----------	--	--	--	--

Қысқартулар: СА: сенім аралығы DTIC: дакарбазин; ҚҚ: Қауіптер қатынасы; ҚЖ: қол жеткізілмеді

^a Толық жауап + жартылай жауап болып айқындалады.

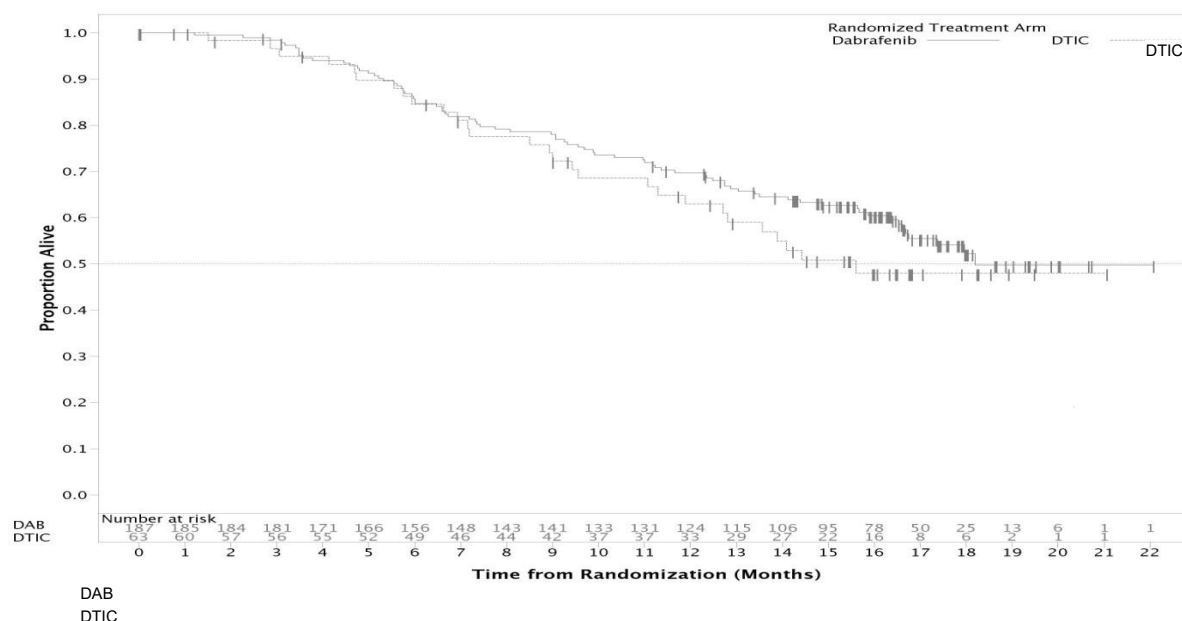
Деректер есебі тоқтатылған 2012 ж. 25 маусым күні DTIC қабылдау тобына рандомизацияланған 63 пациенттің 35-ы (55,6%) дабрафениб тобына ауыстырылды, ал дабрафениб тобына рандомизацияланған пациенттердің 63%-да және DTIC тобына рандомизацияланған пациенттердің 79%-да ауру үдеп кетті немесе өліммен аяқталу болды. Ауысудан соң ҰТҚ медианасы 4,4 айға созылды.

12 кесте. Бастапқы талдау және ретроспективті талдау негізіндегі тіршілік қабілетінің деректері

Деректер жинауды тоқтату күні	Емдеу	Өліммен аяқталған оқиғалар саны (%)	Қауіптер қатынасы (95% СА)
19 желтоқсан 2011 ж.	дакарбазин	9 (14 %)	0,61 (0,25; 1,48) (a)
	дабрафениб	21 (11 %)	
25 маусым 2012 ж.	дакарбазин	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29) (a)
	дабрафениб	55 (29%)	
18 желтоқсан 2012 ж.	дакарбазин	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21) (a)
	дабрафениб	78 (42%)	

(a) Деректер жинауды тоқтатқан сәтте пациенттер бойынша нәтижелерге цензураналанды.

2012 ж. 18 желтоқсанда деректер жинауды тоқтатумен қосымша ретроспективті талдаудан алынған ЖТ деректері, тиісінше, дакарбазин (DTIC) және дабрафениб топтарында 63% және 70%-ға тең 12-айлық ЖТ жиілігін көрсетті.



3 сурет. Каплан-Мейер жалпы тіршілік қабілетінің қисықтары (BREAK-3) (18 желтоқсан 2012 ж.)

Мидағы метастаздары бар пациенттер (II фаза зерттеуінің деректері (BREAK-MB))

BREAK-MB зерттеуі екі қауымда жүргізілген II фазаның көп орталықтық ашық зерттеуі түрінде болды, онда мида метастаздалатын BRAF (V600E or V600K) мутациясымен гистологиялық расталған меланома (IV саты) бар пациенттерде дабрафенибпен емге бассүйекішілік жауап бағаланды. Пациенттер А қауымына (мидағы метастаздар себебімен бұрын жергілікті ем алмаған пациенттер) немесе В қауымына (мидағы метастаздар себебімен бұрын жергілікті ем алған пациенттер) қосылды.

Зерттеудің бастапқы соңғы нүктесі V600E мутациясымен пациенттер қауымында бассүйекішілік жауаптың жалпы жиілігі (БЖЖЖ) болды (зерттеушілердің бағалауы бойынша). Зерттеушінің бағалауы бойынша расталған БЖЖЖ және тиімділігіне қатысты басқа да деректер 13 кестеде көрсетілді.

13 кесте. Мида метастаздары бар пациенттердегі ем тиімділігінің деректері (BREAK-MB зерттеуі)

	Ем қабылдаған барлық пациенттер			
	BRAF V600E (бастапқы)		BRAF V600K	
	А қауымы N=74	В қауымы N=65	А қауымы N=15	В қауымы N=18
Бассүйекішілік жауаптың жалпы жиілігі, % (95% CA) ^a				
	39 % (28,0; 51,2) P < 0,001 ^b	31 % (19,9; 43,4) P < 0,001 ^b	7 % (0,2; 31,9)	22 % (6,4; 47,6)
Бассүйекішілік жауап ұзақтығы, медиана, айлар (95% CA)				
	n = 29 4,6 (2,8, ҚЕ)	n = 20 6,5 (4,6; 6,5)	n = 1 2,9 (ҚЕ, ҚЖ)	n = 4 3,8 (ҚЕ, ҚЖ)
Жалпы жауап, % (95% CI) ^a				
	38 % (26,8; 49,9)	31 % (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28 % (9,7; 53,5)
Жауап ұзақтығы, медиана, айлар (95% CA)				
	n = 28 5,1 (3,7, ҚЕ)	n = 20 4,6 (4,6; 6,5)	Қ/Е	n = 5 3,1 (2,8, ҚЕ)
Үдеусіз орташа тіршілік қабілеті, айлар (95% CA)				
	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Орташа жалпы тіршілік қабілеті, айлар (95% CA)				
Медианалық мән (айлар)	7,6 (5,9, ҚЕ)	7,2 (5,9, ҚЕ)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5, ҚЕ)

Қысқартулар: СА: сенім аралығы, ҚЖ: қол жеткізілмейді, ҚЕ: қатысты емес

^a Расталған жауап.

^b Осы зерттеу БЖЖЖ ≤ 10% туралы нөлдік болжамды (ретроспективті зерттеу деректері негізінде) BRAF V600E мутациясымен пациенттердегі ≥ 30% БЖЖЖ туралы баламалы болжамның пайдасы үшін растау немесе жоққа шығару үшін әзірленді.

Бұрын ем қабылдамаған немесе жүйелі емнің кем дегенде бір курсына жауап бермеген пациенттер (II фаза зерттеуінің нәтижелері [BREAK-2])

BRF113710 (BREAK-2) зерттеуі көп орталықтық салыстырмалы емес зерттеу түрінде болды, онда метастаздық меланома (IV саты) және BRAF V600E немесе V600K92 мутациясы расталған меланома бар 92 пациент қамтылды.

Зерттеушінің бағалауы бойынша BRAF V600E мутациясымен метастаздық меланома бар пациенттер қауымында (n = 76) расталған жауап пайызы 59% құрап (95% СА: 48,2; 70,3), ал 6,5 айға тең кейінгі қадағалау медианасы негізінде жауап ұзақтығының медианасы 5,2 айға созылды (95% СА: 3; 9, есептеп шығаруға келмейді). BRAF V600K мутациясымен

метастаздық меланома бар пациенттердегі ($n = 16$) жауап пайызы 13% (95% СА: 0,0; 28,7) құрап, жауап ұзақтығының медианасы 5,3 айға тең болды (95% СА: 3,7; 6,8). Пациенттердің шағын саны түріндегі шектеуге қарамастан, ЖТ медианасы BRAF V600E мутацияларымен пациенттер деректеріне сәйкес болды.

III сатыдағы меланоманы адъювантты емдеу *BRF115532 (COMBI-AD)*

Дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде қолдану қуаіпсіздігі мен тиімділігі толық резекциялаудан кейінгі BRAF V600 мутациясымен III сатыдағы меланома бар пациенттерде III фаза препаратының (IIIA фаза [лимфа түйініндегі метастаз >1 мм], IIIB немесе IIIC) рандомизацияланған плацебо-бақыланатын көп орталықтық салыстырмалы жасырын зерттеуі барысында бағаланды.

Пациенттер біріктірілген ем тобына (дабрафениб 150 мг тәулігіне екі рет және траметиниб 2 мг тәулігіне бір рет) немесе екі плацебо тобына 12 ай бойы 1 : 1 арақатынасында рандомизацияланды. Зерттеуге қосылу критерийлеріне сәйкес, рандомизацияға дейін 12 апта бойы толық лимфаденэктомия жасаумен меланоманы толық алып тастау талап етілді. Сәулемен емдеуді қоса, ісікке қарсы жүйелі ем жүргізуге тыйым салынды. Зерттеуде кемінде 5 жыл уақыт ішінде ауру белгілері болмаған анамнезінде қатерлі ісіктері бар пациенттер қамтылды. Зерттеуде RAS генінің белсендіретін мутацияларымен расталған қатерлі жаңа түзілімдері бар пациенттер қамтылмады. Пациенттер BRAF геніндегі мутациялар статусының (V600E немесе V600K) және Америкалық обыр жөніндегі біріккен комитеттің обырды сатыларға бөлу нұсқаулығының 7-ші басылымын пайдаланумен операцияға дейінгі ауру сатысының ескерілуімен (лимфа түйіндері зақымдануының әртүрлі деңгейлерін, бастапқы ісік көлемін көрсететін III сатыдағы қосалқы сатыны ескерумен) топтарға бөлінді. Бастапқы соңғы нүкте зерттеушінің бағалауы бойынша рандомизациядан бастап аурудың қайталануына немесе кез келген себептен болатын өлімге дейінгі уақыт ретінде белгіленген қайталанусыз тіршілік қабілеті (ҚТҚ) болды. Ісікті бағалау рентгенологиялық зерттеу барысында алғашқы екі жыл ішінде әр 3 ай сайын және алғашқы қайталанудың туындауына дейін әр 6 ай сайын жүргізілді. Екінші соңғы нүктелерде жалпы тіршілік қабілеті (ЖТ; негізгі екінші нүкте), қайталанулардан бос тіршілік қабілеті және кейіннен білінетін метастаздарсыз тіршілік қабілеті (КБМТ) қамтылды.

Жалпы жиынтығы, 870 пациент біріктірілген ем ($n = 438$) және плацебо ($n = 432$) топтарына рандомизацияланды. Пациенттердің көпшілігі еуропалық нәсілден (99%) және ер жынысынан (55%) болды, жас медианасы 51 жасты құрады (18%-ы 65 жастан асқан шамада болды). Зерттеуде резекция жасауға дейінгі III сатының барлық қосалқы сатыларындағы ауруы бар пациенттер қамтылды; пациенттердің 18%-да тек микроскоп көмегімен анықтауға болатын лимфа түйіндері ғана зақымданды және бастапқы ісіктің ойық жаралануы болмады. Пациенттердің көпшілігінде (91%) BRAF V600E мутациясы болды. Бастапқы талдауда кейіннен қадағалау ұзақтығының медианасы (рандомизациядан бастап соңғы байланысқа немесе өлімнің басталуына дейінгі уақыт) дабрафениб пен траметиниб біріктірілген топта 2,83 жылға және плацебо тобында 2,75 жылға созылды.

ҚТҚ бастапқы талдауының деректері 14 кестеде берілді. Зерттеуде емдеу топтары арасындағы ҚТҚ бастапқы нәтижелерінің статистикалық мәнді айырмашылығы анықталды, осы орайда, плацебо тобы үшін ҚТҚ медианасы 16,6 айға созылды және әзірге біріктіріп емдеу тобында алынбады (ЖТ: 0,47; 95% сенім аралығы: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Байқалатын ҚТҚ артықшылығы жасын, жынысын және нәсілін қоса, пациенттердің қосалқы топтарында жүйелі түрде көрсетілді. Ауру сатысы үшін стратификация факторларын және BRAF V600 мутациясы типін қоса, салыстырмалы нәтижелер аталды.

14 кесте. BRF115532 зерттеуіндегі зерттеушінің бағалауы бойынша тиімділік нәтижелері (COMBI-AD бастапқы талдауы)

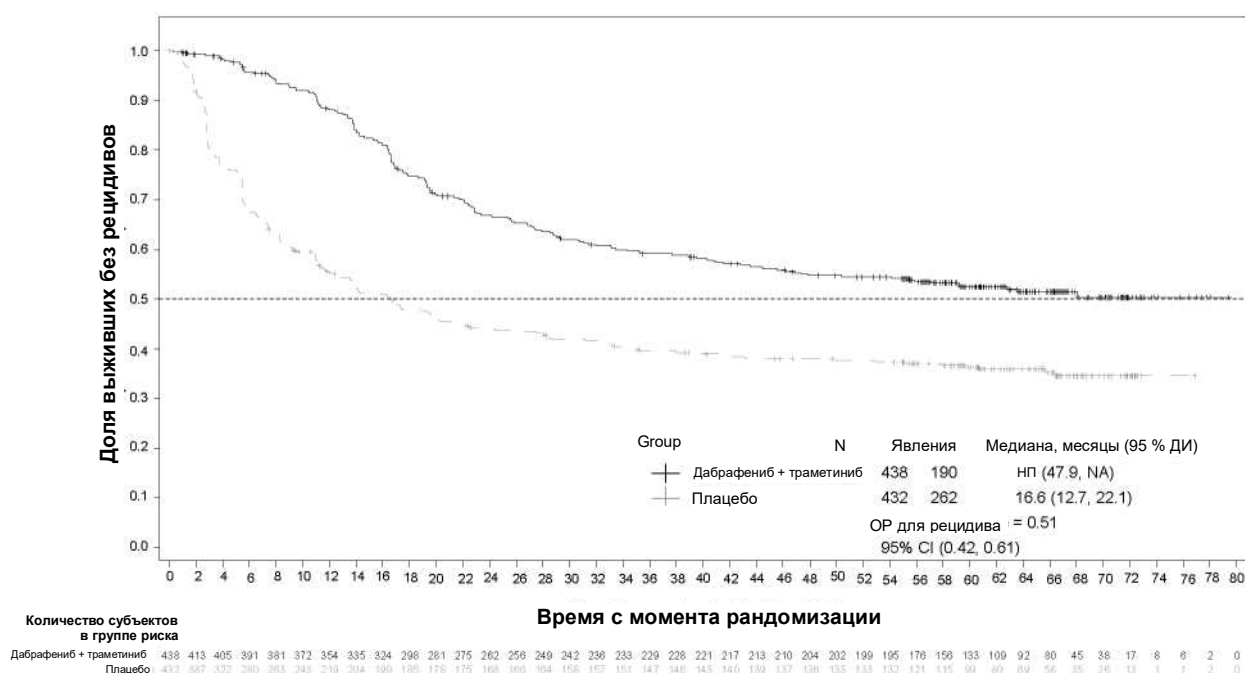
	Дабрафениб + траметиниб	Плацебо
БРВ параметрі	(n = 438)	(n = 432)
Құбылыстар саны, n (%) Қайталану	166 (38 %)	248 (57 %)
Кейіннен білінетін метастаздармен қайталану	163 (37 %)	247 (57 %)
Өлім	103 (24 %)	133 (31 %)
	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Медианалық мән (айлар) (95% СА)	ББ (44,5, ББ)	16.6 (12,7; 22,1)
Қауіптер қатынасы ^[1] (95% СА)	0,47 (0,39; 0,58)	
Р мәні ^[2]	1,53×10 ⁻¹⁴	
1-жылдық тіршілік қабілетінің коэффициенті (95% СА)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
2-жылдық тіршілік қабілетінің коэффициенті (95% СА)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
3-жылдық тіршілік қабілетінің коэффициенті (95% СА)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Қауіптер қатынасы Пайк стратификацияланған моделін пайдаланумен алынды.

^[2] Р мәні екі жақты стратификацияланған логранг критерийі есебімен алынды (стратификация факторлары ретінде ауру сатысы — IIIA vs. IIIB vs. IIIC — және BRAF V600 мутациясының типі — V600E vs. V600K болды).

ББ = баға берілмейді.

Бастапқы талдаумен салыстырғанда, кейіннен қадағалаудың қосымша 29-айлық кезеңінің жаңартылған деректерін ескере отырып (кейіннен қадағалаудың ең қысқа кезеңі - 59 ай), ҚТҚ артықшылығы ҚҚ 0,51 (95% СА: 0,42; 0,61) болып бағаланумен сақталды (4 сурет). 5-жылдық ҚТҚ көрсеткіші, плацебо тобындағы 36%-бен салыстырғанда, (95% СА: 32, 41), біріктірілген ем тобында 52% (95% СА: 48, 58) құрады.



4 сурет BRF115532 зерттеуі үшін Каплан-Мейер жалпы тіршілік қабілетінің қисықтары (тағайындалған емдеуге сәйкес қауым (ITT), жаңартылған нәтижелер)

ЖТ 597 құбылысына тең жалпы нысаналық көрсеткіштен ақпараттық фракцияның 26%-на сәйкес келетін біріктіріп қолдану тобындағы 153 құбылыс (60 (14%) және плацебо тобындағы 93 құбылыс (22%) есебімен ЖТ үшін бағаланған қауіптер қатынасы 0,57 (95% СА: 0,42; 0,79; $p = 0,0006$) құрады. Бұл нәтижелер ЖТ алғашқы аралықтық талдау уақытында статистикалық маңызды констатация алдын ала берілген шекараларға сәйкес келмеді ($KK = 0,50$; $p = 0,000019$).

Рандомизациядан кейін 1 және 2 жыл өткен соң тіршілік қабілетінің көрсеткіштері, тиісінше, біріктірілген ем тобында 97% және 91% және плацебо тобында 94% және 83% құрады.

Өкпенің ұсақ жасушалы емес обыры

BRF113928 зерттеуі

Дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде қолдану тиімділігі мен қауіпсіздігі BRAF V600E мутациясымен IV сатыдағы ӨҰЖО бар пациенттердің үш қауымында жүргізілген II фазаның көп орталықтық рандомизацияланбаған ашық зерттеуінде бағаланды. Бастапқы соңғы нүктесі зерттеуші «Ауқымды ісіктердің жауабын бағалау критерийлерін» (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST 1.1) пайдаланумен бағалаған объективті жауап жиілігі (ОЖЖ) болды. Екінші соңғы нүктелер жауап ұзақтығын (ЖҰ), үдеусіз тіршілік қабілетін (ҮТҚ), жалпы тіршілік қабілетін (ЖТ), қауіпсіздігін және қауымдық фармакокинетиканы (ҚФ) қамтыды. ОЖЖ, ЖҰ және ҮТҚ сезімталдықты талдау тәртібінде Тәуелсіз қадағалау комитеті (ТҚК) арқылы бағаланды. Қауымдар зерттеуге бірінен кейін бірі қосылды.

- А қауымы: Монотерапияда (дабрафениб, 150 мг тәулігіне екі рет) 84 пациент қамтылды. 78 пациент бұрын метастаздық ауру себебімен жүйелі ем қабылдады.
- В қауымы: Біріктірілген емде (дабрафениб, 150 мг күніне екі рет және траметиниб, 2 мг күніне бір рет) 59 пациент қамтылды. 57 пациент бұрын метастаздық ауру себебімен жүйелі ем қабылдады (1–3 желі). 2 пациент бұрын жүйелі ем алмаған және С қауымындағы талдауға арналған талдау тобында қамтылды.
- С қауымы: Біріктірілген емде (дабрафениб, 150 мг күніне екі рет және траметиниб, 2 мг күніне бір рет) 34 пациент қамтылды. Барлық пациент метастаздық ауру себебімен бірінші желідегі ем ретінде зерттелетін препаратты қабылдады.

В және С біріктірілген ем қауымында қамтылған жалпы жиынтығы 93 пациент арасында көпшілігі еуропалық нәсілден (90-дан астамы), әйелдер мен ерлер саны бірдей дерлік болды (54% және 46), ал медианалық жас екінші және кейінгі желіде ем қабылдаған пациенттер арасында 64 жасты, ал бірінші желіде ем қабылдаған пациенттер арасында 68 жасты құрады. Біріктірілген ем қауымында қамтылған пациенттердің көпшілігінде (94%) ECOG шкаласы бойынша 0 немесе 1 функционалдық статусы болды. 26 пациент бұрын ешқашан шылым шекпеген (28%). Пациенттердің көпшілігінде жалпақ жасушалы емес гистология аталды. Бұрын ем қабылдаған қауымда 38 пациент (67%) метастаздық ауру себебімен бірінші желідегі обырға қарсы жүйелі ем алған.

Зерттеушілердің бағалауы бойынша ОЖЖ бастапқы соңғы нүктесі үшін бірінші желідегі ем пациенттерінің қауымында ОЖЖ 61,1% (95% СА: 43,5%; 76,9%), ал бұрын ем қабылдаған қауымда 66,7% (95% СА: 52,9 %; 78,6 %) құрады. Бұл көрсеткіш дабрафенибті траметинибпен біріктірілімде қолданған осы ӨҰЖО-мен науқастар қауымына қатысты ОЖЖ 30%-дан аз немесе оған тең болды деген нөлдік болжамның ауытқуына тән статистикалық маңыздылық критерийін қанағаттандырды. ТҚК-нен алынған ОЖЖ анықтау нәтижелері зерттеушілер бағалауының нәтижелерімен келісімді болды. Жауап ұзақ болды; зерттеушілердің бағалауы бойынша бұрын ем қабылдаған қауымда медианалық ЖҰ 9,8 айға созылды (95% СА: 6,9; 16,0). Бірінші желідегі

қауымда пациенттердің 68%-да 9 ай ішінде үдеу болмады. Медианалық ЖҚ және ҮТҚ көрсеткіштері әлі бағаланбады (15 кесте). Траметинибпен біріктірілім тиімділігі, А қауымындағы дабрафениб монотерапиясымен тікелей емес салыстырғанда, жоғары болды.

15 кесте. Зерттеушілердің бағалаулары және тәуелсіз рентгенологиялық қорытынды негізінде біріктірілген ем жүргізілетін қауымдардағы тиімділік туралы түйіндеме

Соңғы нүкте	Талдау	1-ші біріктірілім желісі n = 36 ¹	2-ші біріктірілім желісіне қоса n = 571 ¹
Жалпы расталған жауап, n (%) (95% СА)	Зерттеуші ТҚК	22 (61,1 %) (43,5; 76,9) 22 (61,1 %) (43,5; 76,9)	38 (66,7 %) (52,9; 78,6) 36 (63,2 %) (49,3; 75,6)
Медианалық СЖ, айлар (95% СА)	Зерттеуші ТҚК	ББ2 (8,3; ББ) ББ (6,9; ББ)	9,8 (6,9; 16,0) 12,6 (5,8; ББ)
Медианалық ҮТҚ, айлар (95% СА)	Зерттеуші ТҚК	³ — ₃ —	10,2 (6,9; 16,7) 8,6 (5,2; 16,8)
Медианалық ЖЖ, айлар (95% СА)	—	24,6 (11,7; ББ) ⁴	18,2 (14,3; ББ)

¹ Деректер жинаудың аяқталуы: 8 тамыз 2016 ж.

² ББ: Баға берілмейді.

³ Медианалық ҮТҚ қазіргі уақытта бағаланбайды.

⁴ ЖТ есебі үшін оқиғалар жиілігі 28% тең болды, ал демек, белгіленген медианалық мән әлі түпкілікті емес.

QT аралығының ұзаруы

Дабрафенибпен ем алып жүрген пациенттердің 3%-да 60 миллисекундтан (мс) аса QTc ұзарған ең нашар жағдай байқалды (бір жағдай — қауіпсіздігін бағалау үшін біріктірілген іріктеуде 500 мс-ден аса). MEK115306 III фазасының зерттеуінде траметинибті дабрафенибпен біріктірілімде қабылдаған пациенттерде 500 мс-ден аса QTcV дейін ұзарған ең нашар жағдай білінді; QTcV көрсеткіші пациенттердің 1%-да бастапқы деңгейден 60 с-ден көп артты (3/209). MEK116513B III фазасы зерттеуінде дабрафенибпен біріктірілімде траметинибпен емделіп жүрген төрт пациентте (1%) 3 дәрежедегі (500 мсекундтан көп) QTcV артуы білінді. Осы пациенттердің екеуінде 3 дәрежедегі (500 мсекундтан көп) QTcV артуы байқалды, бұл бастапқы деңгейден 60 мс-ден артық өсу болды.

Препаратты көп рет қабылдау кезіндегі QT зерттеуінде дабрафенибтің QT аралығының ұзаруына ықтималды әсер етуі бағаланды. Емдік дозасынан асып кететін дабрафенибтің тәулігіне екі рет 300 мг дозасы BRAF V600 мутациясы оң ісіктері бар 32 пациентке берілді. Дабрафенибтің немесе оның метаболиттерінің QTc аралығына клиникалық мәнді әсері анықталмады.

Басқа да зерттеулер – қызбаны емдеу тактикасын талдау

CPDR001F2301 зерттеуі (COMBI-i) және CDRB436F2410 зерттеуі (COMBI-Aplus)

Резекция жасалмайтын немесе метастаздық меланомада (COMBI-d және COMBI-v; барлығы N = 559) және меланоманы адьювантты емдеуде (COMBI-AD, N = 435) біріктірілген емнің бастапқы тіркелген зерттеулерінде қызба дабрафенибпен және траметинибпен біріктірілген ем қабылдаған пациенттерде байқалды. Қызба дамыған жағдайда (дене температурасы $\geq 38,5$ °C) тек дабрафениб қабылдауды тоқтату ұсынылды. Екі кейінгі зерттеуде резекция жасалмайтын немесе метастаздық меланомада (COMBI-i бақылау тобы, N=264) және меланоманы адьювантты емдеу жағдайларында

(COMBI-Aplus, N=552) пациенттің ≥ 38 оС температурасында (COMBI-Aplus) немесе қызбаның алғашқы симптомдарында (COMBI-i; COMBI-Aplus қайталамалы қызбада) екі дәрілік препаратты да қабылдауды тоқтату ұсынылды. COMBI-i және COMBI-Aplus зерттеулерінде, COMBI-d, COMBI-v және COMBI-AD зерттеулерімен салыстырғанда, 3/4 дәрежедегі қызбаның, асқынып кеткен қызбаның, қызбаның ерекше мүдде тудыратын күрделі жағымсыз құбылыстары (ЕМТЖҚ) себепті ауруханаға түсудің, қызба ЕМТЖҚ ұзақтығының және қызба ЕМТЖҚ-мен байланысты екі дәрілік препаратты қабылдауды толық тоқтатудың (соңғысы тек адьювантты емдеуде) өте төмен жиілігі байқалды. COMBI-Aplus зерттеуі, тарихи бақылау үшін 20,0%-бен (95% СА: 16,3; 24,1) салыстырғанда, 3/4 дәрежедегі қызба, қызба себебінен ауруханаға түсу немесе қызбамен байланысты емдеуді толық тоқтату үшін 8,0% (95% СА: 5,9; 10,6) жиынтық жиілікпен өзінің негізгі соңғы нүктесіне жетті (COMBI-AD).

5.2 Фармакокинетикалық қасиеттері

Сіңірілуі

Ішке қабылдаудан кейін дабрафениб қан плазмасындағы ең жоғары концентрациясына, орта есеппен, 2 сағаттан соң жетеді. Ішке қабылдау кезіндегі дабрафенибтің орташа абсолютті биожетімділігі 95% құрайды (90% СА: 81, 110%). Дабрафениб әсері (C_{max} және AUC) дозаны бір рет қолданудан кейін 12 мг және 300 мг арасындағы дозаға пропорционал артты, ал тәулігіне екі рет қайталама дозаларынан кейін артуы дозаға пропорционалдысынан аз болды. Қайталама дозаларында, ықтималды түрде, оның өзіндік метаболизмін индукциялауы себебінен әсерінің төмендеуі байқалды. AUC жинақталуының орташа арақатынасы 18 күні/1 күні 0,73 құрады. Тәулігіне 2 рет 150 мг қолданудан кейін орташа геометриялық C_{max} , $AUC_{(0-\tau)}$ және қандағы препарат концентрациясы (C_t) кезекті дозаны қабылдауға дейін, тиісінше, 1478 нг/мл, 4341 нг*сағ./мл және 26 нг/мл құрады.

Дабрафенибті ас ішумен қолдану биожетімділігін төмендетті (C_{max} және AUC, тиісінше, 51% және 31% төмендеді) және аш қарындағы күймен салыстырғанда, дабрафениб капсулаларының сіңірілуін баяулатты.

Таралуы

Траметиниб адамның қан плазмасы ақуыздарымен 99,7% байланысады. Вена ішіне микродозасын енгізуден кейін тепе-тең күйде таралу көлемі 46 л құрайды.

Биотрансформациясы

Дабрафениб метаболизмі бірінші кезекте CYP2C8 және CYP3A4 арқылы жүзеге асып, гидроксидабрафениб түзеді, ол әріқарай CYP3A4 көмегімен тотығып, карбоксидабрафениб түзеді.

Одан әрі карбоксидабрафенибтің дезметилдабрафениб түзілуімен ферменттік емес декарбоксилденуі болуы мүмкін. Карбоксидабрафениб өтпен және несеппен шығарылады. Дезметилдабрафениб ішекте де түзіліп, кері сіңірілуі мүмкін. Дезметилдабрафениб CYP3A4 есебінен метаболизденіп, тотығу метаболиттерін түзеді. Гидроксидабрафенибтің соңғы жартылай шығарылу кезеңі бастапқы заттың кезеңіне сәйкес келеді әрі 10 сағатқа созылады, ал карбокси- және десметил-метаболиттерінің жартылай шығарылу кезеңдерінің ұзағырақ уақытқа (21-22 сағат) созылатыны анықталады. Препаратты қайта қабылдаудан кейін метаболиттің және бастапқы қосылыстың орташа AUC арақатынасы гидрокси-, карбокси- және дезметилдабрафениб үшін, тиісінше, 0,9, 11 және 0,7 құрады. Тиімділігі мен фармакокинетикалық қасиеттеріне қатысты экспозициясы бойынша, гидрокси- және дезметилдабрафениб, ықтималды түрде, дабрафенибтің клиникалық тиімділігін жүзеге асыруда маңызды рөл атқарады; карбоксидабрафениб белсенділігі шын мәнінде маңызды рөл атқармайды.

Дәрілік затпен өзара әрекеттесу қуатын in vitro бағалау

Дабрафениб *in vitro* адам Р-гликопротеині (Pgp) және тышқан BCRP субстраты болып табылады. Дегенмен де, осы тасымалдағыштар биожетімділігіне және пероральді

дабрафенибтің шығарылуына тым аз әсерін көрсетеді, ал Pgp немесе BCRP тежегіштерімен клиникалық мәнді дәрілер арасындағы өзара әрекеттесу қаупі көп емес. Дабрафенибтің де, оның 3 негізгі метаболитінің де *in vitro* Pgp тежегіштері еместігі көрсетілді.

Сонымен қатар, дабрафениб және оның метаболиттері - гироксидабрафениб, карбоксидабрафениб және десметилдабрафениб ОАТЗ және сүт безінің обырына төзімді адам ақуызының орташа тежегіштері болып табылса да; дегенмен де, клиникалық әсер ету негізінде препараттардың өзара әрекеттесу қаупі *in vitro* тым аз болатыны, ал дабрафениб пен десметил метаболитінің *in vitro* 2 органикалық аниондарды тасымалдаушы ақуыз тежегіштері (ОСТ2) болып табылатыны, осындай ақуыздармен дәрілік өзара әрекеттесу қаупі дабрафениб пен оның метаболиттерінің клиникалық әсер етуі есебінен тым аз екені көрсетілді.

Элиминациясы

Вена ішіне микродозасын бір рет енгізуден кейін дабрафенибтің соңғы жартылай шығарылу кезеңі 2,6 сағатқа созылады. Бір рет пероральді дозасынан кейін дабрафенибтің соңғы жартылай шығарылу кезеңі препараттың пероральді қолданудан кейін сіңірілуімен шектелетін шығарылуы себепті 8 сағатқа созылады (инвертирленген фармакокинетикасы). Вена ішіне қолдану кезіндегі плазмалық клиренсі 12 л/сағат құрайды. Пероральді дозасынан кейін дабрафенибтің негізгі шығарылу жолы – CYP3A4 және CYP2C8 арқылы жүретін метаболизмдік жол. Дабрафенибпен байланысқан заттар, ең алдымен, нәжіспен шығарылады, осы орайда пероральді дозасының 71%-ы нәжіспен бөлінеді; бастапқы заттың 23%-ы тек метаболиттер түрінде несепке бөлінеді.

Пациенттердің ерекше топтары

Бауыр функциясының бұзылуы бар пациенттер

Қауымдық фармакокинетикалық талдау билирубин деңгейінің және/немесе АСТ деңгейінің (Ұлттық обырды зерттеу институтының (NCI) жіктеуі бойынша) жеңіл жоғарылауының траметинибтің ішу арқылы клиренсіне елеулі әсер етпейтінін көрсетті. Бұдан бөлек, билирубин және АСТ көрсеткіштері бойынша анықталатын бауыр функциясының жеңіл бұзылу дәрежесі плазмадағы дабрафениб метаболиттерінің концентрациясына елеулі әсерін көрсетпейді. Бауыр функциясының орташадан ауыр дәрежеге дейінгі бұзылулары бар пациенттер үшін деректер жоқ. Дабрафениб және оның метаболиттерінің негізгі шығарылу жолдары бауыр метаболизмі және өтпен бөліну екендіктен, бауыр функциясының орташадан ауыр дәрежеге дейінгі бұзылулары бар пациенттерде дабрафениб қолдану сақтықпен жүзеге асуы тиіс (4.2 бөлімін қараңыз).

Бүйрек функциясының бұзылуы бар пациенттер

Қауымдық фармакокинетикалық талдау бүйрек функциясының жеңіл бұзылуының пероральді дабрафениб клиренсіне ықпал етпейді деп жорамалдауға мүмкіндік береді. Бүйрек функциясының орташа бұзылуы жөніндегі деректердің шектеулі екеніне қарамастан, бұл деректер клиникалық мәнді әсерінің болмауын көрсетуі мүмкін. Бүйрек жеткіліксіздігі ауыр пациенттер деректері жоқ (4.2 бөлімін қараңыз).

Егде жастағы пациенттер

Қауымдық фармакокинетикалық талдау деректері бойынша жас шамасы дабрафениб фармакокинетикасына елеулі әсер етпейді. 75 жастағы және одан асқандарда болжамдық параметр, < 75 жастағы тұлғалардағы осыған ұқсас көрсеткіштермен салыстырғанда, ≥ 75 жастағы тұлғаларда экспозицияның 40% ұлғаюы тұсындағы карбокси- және дезметилдабрафенибтің өте жоғары плазмалық концентрациялары болып табылады.

Дене салмағы және жынысы

Қауымдық фармакокинетикалық талдау уақытында жынысы мен дене салмағының пероральді қабылдау кезіндегі траметиниб клиренсіне ықпал ететіні көрсетілді. Салмақ

таралу көлеміне және таралу кезіндегі клиренсіне де әсерін тигізді. Осы фармакокинетикалық айырмашылықтар клиникалық мәнді болып саналмады.

Нәсілі

Қауымдық фармакокинетикалық талдау деректері бойынша азиялық және еуропалық нәсілді пациенттерде дабрафениб фармакокинетикасының елеулі айырмашылықтары болмады. Басқа нәсілдердің дабрафениб фармакокинетикасына ықтималды әсерін бағалау үшін деректер жеткіліксіз.

Балалар

Балаларда дабрафениб фармакокинетикасын зерттеу үшін зерттеулер жүргізілмеді.

5.3 Клиникаға дейінгі қауіпсіздік деректері

Дабрафениб препаратымен канцерогенділік зерттеулері жүргізілмеді. Дабрафениб бактериялар жасушаларына және сүт қоректілердің өсірілетін жасушаларына жүргізілген *in vitro* зерттеулерінде, сондай-ақ жануарларға жүргізілген *in vivo* микроядролық тест барысында мутагенділігін немесе кластогенділігін көріністемеді.

Аналықтарының тұқым өрбіту функциясына жүргізілген біріктірілген зерттеулерде, ерте сатыларда жүргізілген эмбриондық зерттеулерде және буаз жануарларда эмбрион мен төлдің дамуына уытты әсер ету зерттеулерінде 300 мг/кг/тәулік дозада (AUC негізінде адамдағы клиникалық әсерінен шамамен 3 есе асып кететін) енгізгенде, эстральді циклға, шағылысуға немесе тұқым өрбіту функциясына әсері болмағанда, сары дене көлемінің азаюы болды. Эмбрион өлімін, қарыншааралық қалқа ақауларын және айырша без пішінінің өзгеруін қамтитын төлдің дамуына уытты әсері 300 мг/кг/тәулік дозасында, ал ≥ 20 мг/кг/тәулік дозасында (AUC негізінде адамға $\geq 0,5$ есе клиникалық әсер етуі) төл қаңқасының даму кідірісі және дене салмағының төмендеуі байқалды.

Дабрафениб қабылдайтын ерлерде ұрпақ өрбіту функциясының зерттеулері жүргізілмеді. Дегенмен де, қайталама дозаларының зерттеулерінде аталық бездер дистрофиясы / жануарлардың көтерем халге ұшырауы (адамдағы клиникалық әсерінен шамамен $\geq 0,2$ есе AUC негізінде) байқалды. Жануарлардағы аталық бездер өзгерістері 4-апталық қалыпқа келу кезеңі өткенде бұрынғыша сақталды (4.6 бөлімін қараңыз).

Жануарларда коронарлық артериялар дегенерациясы/некрозын және/немесе қан кетуді, атриовентрикулярлық клапан гипертрофиясын/қан кетуді және жүрекшелердің фиброваскулярлық пролиферациясын қоса, жүрек-қантамыр жүйесі тарапынан әсерлері байқалды (AUC есебімен клиникалық әсерінен ≥ 2 есе жоғары). Жануарлардың әртүрлі тіндерінде ошақтық артериялық/периваскулярлық қабыну, сондай-ақ бауыр артерияларының жоғары дегенерациялану жиілігі және жануарларда қабынумен қатар жүретін кардиомиоциттердің өздігінен болатын дегенерациясы (өздігінен болатын кардиомиопатия) білінді (жануарлардағы клиникалық әсерінен, тиісінше, $\geq 0,5$ және $0,6$ есе жоғары). Тышқандарда, гепатоцеллюлярлық некроз және қабынуда қоса, бауыр тарапынан әсерлері білінді (клиникалық әсерінен $\geq 0,6$ есе жоғары). Бірнеше жануарда препаратты 20 мг/кг/тәулік дозада (AUC есебімен клиникалық әсерінен ≥ 9 есе жоғары) енгізгенде үстірт және/немесе жиілеген дем алумен байланысты болған өкпенің бронхоальвеолярлы қабынуы байқалды.

Дабрафениб алатын жануарларда қайтымды гематологиялық әсерлері байқалды. Жануарларда 13 аптаға дейін жүргізілген зерттеулерде ретикулоциттер санының азаюы және/немесе эритроциттер жасушалары салмағының төмендеуі (клиникалық әсерінен, тиісінше, ≥ 10 және $1,4$ есе жоғары) аталды.

Жыныстық жетілмеген жануарларда жүргізілген уыттылық зерттеулерінде өсуге әсері (сүйектер ұзындығының қысқалау болуы), бүйрек уыттылығы (бүйрек өзекшелеріндегі түзілімдер, кортикальді кисталардың жоғары жиілігі, тубулярлы базофилия, сондай-ақ мочевина және/немесе креатинин деңгейлерінің қайтымды жоғарылауы) және тестикулярлық уыттылығы (бүйрек өзекшелерінің дегенерациялануы және кеңейіп кетуі) байқалды (AUC негізінде ересек адамдағы клиникалық әсерінен $\geq 0,2$ есе жоғары).

Дабрафениб жануарлар фибробласттарына бейтарап қызыл 3Т3 (NRU) қармалуымен жасалған *in vitro* талдауында және жүні тықыр жануарларда жүргізілген *in vivo* фотоуыттылық зерттеулерінде ≥ 100 мг/кг концентрацияларында (C_{max} негізінде клиникалық әсерінен > 44 есе жоғары) фотоуытты болды.

Траметинибпен біріктірілім

Жануарларда 4 апта бойы жүргізілген траметиниб пен дабрафениб біріктірілімде қолданылған зерттеулерде асқазан-ішек жолына уыттылық белгілері және тимустың лимфоидты тінінде жасушалармен қанығуының төмендеуі тек траметиниб алған жануарлардағы әсерінен төмен әсер еткен кездерінде байқалды. Екінші жағынан, монотерапияның салыстырмалы зерттеулерінің деректерімен ұқсас болған уыттылығы байқалды.

6. ФАРМАЦЕВТИКАЛЫҚ СИПАТТАМАЛАРЫ

6.1. Қосымша заттар тізбесі

Микрокристалды целлюлоза

Магний стеараты

Кремнийдің коллоидты қостотығы

капсула қабығының құрамы: мөлдір емес қызғылт: титанның қостотығы (E171),

темірдің қызыл тотығы (E172), гипромеллоза,

сия құрамы (S-1-17822 немесе S-1-17823): шеллак, темірдің қара тотығы (E172),

пропиленгликоль, аммоний гидроксиді, бутанол, 2-пропанол

6.2. Үйлесімсіздік

Қатысты емес.

6.3. Жарамдылық мерзімі

3 жы

Жарамдылық мерзімі өткеннен кейін қолдануға болмайды.

6.4 Сақтау кезіндегі айрықша сақтану шарттары

Құрғақ, жарықтан қорғалған жерде, 30 °C-ден аспайтын температурада сақтау керек.

Ылғал сіңіргішті құтыдан шығармай, түпнұсқалық қаптамасында сақтау керек.

Балалардың қолы жетпейтін жерде сақтау керек!

6.5 Шығарылу түрі және қаптамасы

28 немесе 120 капсуладан кептіргішімен бірге балалардың ашып алуынан қорғалған және полиэтиленвинилацетатты жарғақшасы бар полипропилен қаппаппен жабылған тығыздығы жоғары мөлдір емес ақ полиэтилен құтыға салады.

1 құтыдан медициналық қолдану жөніндегі қазақ және орыс тілдеріндегі нұсқаулықпен бірге картон қораппаппаға салынады.

6.6 Пайдаланылған дәрілік препаратты немесе дәрілік препаратты қолданғудан немесе онымен жұмыс істеуден кейін алынған қалдықтарды жою кезіндегі айрықша сақтандыру шаралары

Ерекше талаптар жоқ

6.7 Дәріханалардан босатылу шарттары

Рецепт арқылы

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ ҰСТАУШЫСЫ

Новартис Фарма АГ

Лихтштрассе 35

4056 Базель, Швейцария

7. ТІРКЕУ КУӘЛІГІ ҰСТАУШЫСЫНЫҢ ӨКІЛІ

Тұтынушылар шағымдарын мына мекенжайға жолдау керек:

Қазақстан Республикасы

Қазақстан Республикасындағы Новартис Фарма Сервисэз АГ компаниясының филиалы
050022 Алматы қ., Құрманғазы к-сі, 95
тел.: (727) 258-24-47
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

8. ТІРКЕУ КУӘЛІГІНІҢ НӨМІРІ

ҚР-ДЗ-5№020852

9. БІРІНШІ ТІРКЕЛГЕН (ТІРКЕУ, ҚАЙТА ТІРКЕУ РАСТАЛҒАН) КҮН

Бірінші тіркеу күні: 07.10.2014 ж.

10. МӘТІН ҚАЙТА ҚАРАЛҒАН КҮН

Дәрілік препараттың жалпы сипаттамасын ресми сайттан қарауға болады:
<http://www.ndda.kz>

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «05» сентября 2022 г.
№ N055881

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Тафинлар, 75 мг, капсулы

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Дабрафениб

2.2 Качественный и количественный состав

Одна капсула содержит

активное вещество - дабрафениба мезилат микронизированный 88,88 мг (эквивалентно 75,00 мг дабрафениба).

Полный список вспомогательных веществ см. в пункте 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Капсулы.

Непрозрачные капсулы размером № 1, с корпусом и крышечкой темно-розового цвета, с маркировкой «GS LHF» и «75 mg».

Содержимое капсул - порошок белого или слегка окрашенного цвета.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- лечение взрослых пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600 в качестве монотерапии и в комбинации с траметинибом
- в комбинации с траметинибом для лечения взрослых пациентов с резектабельной меланомой III стадии с мутацией гена BRAF V600 в качестве адъювантной терапии
- лечение взрослых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600 в комбинации с траметинибом

4.2 Режим дозирования и способ применения

Режим дозирования

Лечение препаратом Тафинлар должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

До начала приема препарата Тафинлар необходимо подтверждение мутации гена BRAF V600 с помощью утвержденного и валидированного теста.

Эффективность и безопасность препарата Тафинлар при лечении меланомы или немелкоклеточного рака легкого с мутацией гена BRAF дикого типа не установлена.

Препарат Тафинлар не следует применять при лечении меланомы или немелкоклеточного рака легкого с мутацией гена BRAF дикого типа.

Дозы

Рекомендуемая доза составляет 150 мг (2 капсулы по 75 мг) 2 раза в сутки, что

соответствует суммарной суточной дозе 300 мг при назначении препарата Тафинлар в качестве монотерапии, так и в комбинации с траметинибом. Рекомендованная доза траметиниба при применении в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг один раз в сутки.

Капсулы необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Капсулы не следует разжевывать или открывать, а также не следует смешивать с пищей или жидкостями по причине химической нестабильности дабрафениба.

Препарат Тафинлар следует принимать не позднее, чем за час до приема пищи, или не раньше, чем через два часа после приема пищи, соблюдая 12-часовой интервал между дозами. Препарат Тафинлар следует принимать каждый день в одно и то же время. При рвоте у пациента после приема препарата Тафинлар пациент не должен принимать дозу снова. Пациент должен, руководствуясь порядком приема, принять следующую дозу в установленное время.

Продолжительность лечения

Рекомендуется, чтобы пациенты продолжали лечение траметинибом до того момента, пока пациенты получают пользу или пока не разовьется неприемлемая токсичность (см. таблицу 2). Адьювантное лечение больных меланомой должно продолжаться в течение 12 месяцев при отсутствии рецидива заболевания и неприемлемой токсичности.

Пропущенные дозы

Если прием очередной дозы препарата Тафинлар был пропущен, и до приема следующей дозы остается менее 6 часов, пропущенную дозу принимать не следует.

Если доза траметиниба пропущена, когда дабрафениб применяется в комбинации с траметинибом, принять только дозу траметиниба, если остается больше 12 часов до следующей запланированной дозы. Когда дабрафениб и траметиниб применяются в комбинации, принимать ежедневную дозу траметиниба один раз в сутки в одно и то же время либо с утренней, либо с вечерней дозой дабрафениба.

Монотерапия и комбинация с траметинибом

Тактика сдерживания побочных реакций может потребовать прерывания лечения, снижения дозы вплоть до прекращения лечения (см. Таблица 1 и 2).

Модификация дозы или прерывание терапии не рекомендуются в случае возникновения побочных реакций в виде кожной плоскоклеточной карциномы или возникновения новой первичной меланомы.

В случае увеита изменение дозы не требуется при условии, что воспаление глаз контролируется эффективными методами местного лечения. Если увеит не поддается офтальмологическому местному лечению, временно прекратить применение дабрафениба до тех пор, пока не пройдет воспаление, и затем возобновить применение дабрафениба в дозе, сниженной на один уровень.

Снижение рекомендуемой дозы и рекомендации по модификации дозы представлены в Таблице 1 и Таблице 2, соответственно. Не рекомендуется снижать дозу ниже 50 мг дважды в сутки.

Таблица 1: Рекомендации по снижению дозы препарата Тафинлар. Изменение дозировок

Критерии получаемой дозы	Доза дабрафениба, применяемая в монотерапии или в комбинации с траметинибом	Доза траметиниба* Только в случае применения в комбинации с дабрафенибом
Полная доза	150 мг дважды в сутки	2 мг один раз в сутки
Первое снижение	100 мг дважды в сутки	1,5 мг один раз в сутки
Второе снижение	75 мг дважды в сутки	1 мг один раз в сутки

Третье снижение	50 мг дважды в сутки	1 мг один раз в сутки
Корректировка дозы дабрафениба, составляющей менее 50 мг два раза в сутки, либо в монотерапии, либо в комбинации с траметинибом не рекомендуется. В случае применения в комбинации с дабрафенибом корректировка дозы траметиниба, составляющей менее 1 мг один раз в сутки, не рекомендуется.		

При развитии нежелательных реакций может потребоваться временная отмена лечения, уменьшение дозы или прекращение лечения (см. Таблицы 1 и 2).

Изменение дозировок или прерывание лечения не рекомендуется для таких нежелательных реакций, как плоскоклеточный рак кожи или новый случай первичной меланомы.

Лечение следует прервать в том случае, если температура тела пациента $\geq 38,5$ °C. Следует регулярно контролировать состояние пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции.

Рекомендуемая схема уменьшения дозы и рекомендации по изменению дозы представлены в Таблице 1 и Таблице 2, соответственно. Рекомендуется, чтобы после любой коррекции доза не составляла менее 50 мг 2 раза в сутки.

Таблица 2. Рекомендуемая схема уменьшения дозы препарата Тафинлар (за исключением лихорадки)

Степень тяжести нежелательных реакций (по шкале СТС-АЕ)*	Изменение рекомендованной дозы дабрафениба, применяемой в монотерапии или в комбинации с траметинибом
Степень 1–2 (переносимые)	Продолжение лечения, контроль состояния пациента с учетом клинических показаний.
Степень 2 (непереносимые) или степень 3	Перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести токсических явлений не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения — уменьшение дозы на один уровень.
Степень 4	Отмена терапии или перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести токсических явлений не достигнет 0–1 степени; при возобновлении лечения — уменьшение дозы на один уровень.

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

После достижения контроля над нежелательными реакциями возможно увеличение дозы. Увеличение дозы проводится по той же схеме (в обратном порядке), что и уменьшение. Доза препарата Тафинлар не должна превышать 150 мг 2 раза в сутки.

Лихорадка

При повышении температуры тела пациента ≥ 38 °C терапию следует прервать (как при использовании дабрафениба в качестве монотерапии, так и в комбинации дабрафениба с траметинибом) в случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки. Должно быть начато лечение жаропонижающими средствами, такими как ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол. Если одних жаропонижающих средств недостаточно, должно рассматриваться применение пероральных кортикостероидов. Необходимо обследовать пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции и, если необходимо, лечить в соответствии с местной практикой (смотрите раздел 4.4). При отсутствии у пациента симптомов в течение как минимум 24 часов терапию дабрафенибом или комбинацией дабрафениба с траметинибом следует возобновить либо 1) на том же уровне дозы, либо 2) со снижением дозы на один уровень, если лихорадка повторялась и/или сопровождалась другими тяжелыми симптомами, включая обезвоживание, гипотензию или почечную

недостаточность.

При развитии симптомов токсичности, связанной с приемом препарата Тафинлар в комбинации с траметинибом, необходимо снизить дозу, прервать или прекратить приём, за исключением случаев, указанных ниже.

Исключительные случаи, когда изменение дозы необходимо только для одного из двух видов лечения, подробно описаны в отношении: увеита, не кожных злокачественных новообразований с положительной RAS-мутацией (главным образом связанные с дабрафенибом), уменьшения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), окклюзии вен сетчатки (ОВС), отслойки пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС) и интерстициальной легочной болезни (ИЛБ) / пневмонии (в первую очередь связанной с траметинибом).

Исключительные случаи изменения дозы при определенных нежелательных реакциях (при снижении дозы только для одного вида терапии)

Увеиты

Изменение дозировки не требуется до тех пор, пока эффективность местной противовоспалительной терапии сохраняется. Если увеиты не поддаются местному лечению, следует приостановить терапию препаратом Тафинлар до разрешения офтальмологического воспаления, с дальнейшим возобновлением терапии со сниженной на один уровень дозой дабрафениба. При применении препарата Тафинлар в комбинации с траметинибом модификация дозы траметиниба не требуется.

Не кожные злокачественные новообразования с положительной RAS-мутацией

Необходимо рассмотреть пользу и риск, прежде чем продолжать терапию дабрафенибом у пациентов с не кожными злокачественными новообразованиями с наличием RAS-мутации. Изменение дозы траметиниба не требуется в случае применения в комбинации с дабрафенибом.

Уменьшение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) / дисфункция левого желудочка

Если дабрафениб применяется в комбинации с траметинибом, абсолютное снижение ФВЛЖ > 10 % по сравнению с исходным уровнем, а фракция выброса составляет менее установленной нижней границы нормы (НГН), смотрите инструкцию по медицинскому применению траметиниба относительно рекомендаций по изменению дозы траметиниба. Изменение дозы дабрафениба не требуется в случае применения в комбинации с траметинибом.

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) и отслойка пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС)

Если пациенты сообщают о новых зрительных нарушениях, таких как снижение центрального зрения, помутнение зрения или потеря зрения в любое время в течение терапии с применением дабрафениба и траметиниба, смотрите инструкцию по медицинскому применению траметиниба относительно рекомендаций по изменению дозы траметиниба. Изменение дозы дабрафениба не требуется в случае приема в комбинации с траметинибом при подтвержденных случаях ОВС или ОПЭС.

Пациенты с ИЛБ или пневмонией

Рекомендации по изменению дозы траметиниба у участвующих в клинических исследованиях пациентов, получающих дабрафениб в комбинации с траметинибом при предполагаемой ИЛБ или пневмонии, включая пациентов с новыми или прогрессирующими симптомами легочных заболеваний и новыми результатами обследований, к которым относятся кашель, одышка, гипоксия, плевральный выпот или инфильтраты, приведены в инструкции по медицинскому применению траметиниба. Изменение дозы дабрафениба не требуется в случае применения в комбинации с траметинибом при подтвержденных случаях ИЛБ или пневмонии.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Эффективность и безопасность препарата Тафинлар у детей и подростков (младше 18 лет) не установлена.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с легким и средним нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется. Клинические данные по применению препарата Тафинлар при тяжелом нарушении функции почек отсутствуют, и необходимость коррекции дозы не установлена. Следует с осторожностью назначать препарат Тафинлар при тяжелом нарушении функции почек в монотерапии или в комбинации с траметинибом.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легким нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Клинические данные по применению препарата Тафинлар при среднем или тяжелом нарушениях функции печени отсутствуют; необходимость коррекции дозы не установлена. Препарат Тафинлар и его метаболиты элиминируются преимущественно через печень (метаболизм и выведение с желчью), поэтому при среднем или тяжелом нарушениях функции печени возможно увеличение системного действия. Следует с осторожностью назначать препарат Тафинлар при среднем или тяжелом нарушениях функции печени в монотерапии или в комбинации с траметинибом.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Ограниченные данные пациентов, применяющих комбинацию дабрафениба с траметинибом, у которых отмечалось прогрессирование при предварительном применении ингибитора BRAF. Указанные данные показывают, что эффективность сочетания может быть ниже у таких пациентов (см. раздел 5.1). Следовательно, у такой популяции пациентов, которые ранее получали ингибитор BRAF, следует рассматривать другие способы лечения перед назначением сочетания траметиниба с дабрафенибом. Последовательность режимов лечения после прогрессирования во время терапии ингибиторами BRAF не была установлена.

Новые злокачественные новообразования

Новые злокачественные новообразования, кожные и не кожные, могут возникать тогда, когда дабрафениб применяется в монотерапии или в комбинации с траметинибом.

Кожные злокачественные новообразования

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)

Случаи ПРК (включая кератоакантому) сообщались у пациентов, получающих лечение дабрафенибом в монотерапии и в комбинации с траметинибом (смотрите раздел 4.8). В исследованиях фазы III MEK115306 и MEK116513 у пациентов с метастатической меланомой ПРК возникала у 10 % (22/211) пациентов, получающих дабрафениб в монотерапии и у 18 % (63/349) пациентов, получающих вемурафениб в монотерапии, соответственно. В объединенной выборке для оценки безопасности пациентов с метастатической меланомой и распространенным НМРЛ ПРК возникала у 2% (19/1076) пациентов, получающих дабрафениб в комбинации с траметинибом. Среднее время до диагностирования первого возникновения ПРК в исследовании MEK115306 составляло 223 дня (диапазон от 56 до 510 дней) в группе терапии в комбинации препаратов

и 60 дней (диапазон от 9 до 653 дней) в группе с применением дабрафениба в монотерапии. В клиническом исследовании фазы III BRF115532 (COMBI-AD) у пациентов, получающих адъювантное лечение меланомы, ПК развилась у 1% (6/435) пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с препаратом траметиниб, по сравнению с 1% (5/432) пациентов, получавших плацебо. Медиана времени до возникновения первого события ПК в группе комбинированной терапии в исследовании с предоставлением адъювантного лечения составила около 18 недель, в группе плацебо – 33 недели.

Перед терапией ПРК с применением дабрафениба, в течение месяца после начала лечения и в течение шести месяцев после лечения рекомендуется проводить осмотр кожи. Контроль следует проводить в течение 6 месяцев после прекращения лечения препаратом дабрафениб или до начала терапии другими противоопухолевыми средствами.

При лечении ПК иссекают участок кожи; лечение препаратом дабрафениб или комбинацией препаратов дабрафениб и траметиниб следует продолжать без коррекции дозы. Пациентам сообщают о необходимости незамедлительно связаться со своим врачом в случае появления новых поражений.

Новая первичная меланома

В клинических исследованиях сообщалось о новых первичных меланоме у пациентов, получающих терапию дабрафенибом. В клинических исследованиях неоперабельной или метастатической меланомы эти случаи были выявлены в течение первых 5 месяцев применения дабрафениба в монотерапии. Случаи новой первичной меланомы можно лечить путем хирургического удаления, и модификации лечения не требуется. Необходимо проводить обследование кожи, как в случае с ПК.

Некожные злокачественные новообразования

Эксперименты *in vitro* показали парадоксальную активацию сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАП-киназы) в клетках BRAF дикого типа с RAS-мутациями в случае воздействия ингибиторов BRAF. Это увеличивало риск развития злокачественных образований иной локализации у пациентов, получающих дабрафениб (см. раздел 4.8) при наличии мутаций RAS. О RAS-ассоциированных злокачественных образованиях сообщалось в клинических исследованиях, в обоих случаях с другим ингибитором BRAF (хронический миеломоноцитарный лейкоз и не кожный ПКР головы и шеи), а также при монотерапии дабрафенибом (аденокарцинома поджелудочной железы, аденокарцинома желчного протока) и при применении дабрафениба в комбинации с ингибитором МАП-киназы (MEK), траметинибом (колоректальный рак, рак поджелудочной железы).

До начала лечения пациенты должны пройти обследование головы и шеи с осмотром слизистой оболочки полости рта и пальпацией лимфатических узлов, компьютерной томографией органов грудной клетки / живота как минимум. Во время лечения необходимо выполнять мониторинг пациентов в зависимости от конкретного клинического случая, который может включать обследование головы и шеи каждые 3 месяца и компьютерную томографию органов грудной клетки / живота каждые 6 месяцев. Рекомендуется обследование анальной области и гинекологическое обследование (у женщин) перед началом и в конце лечения или в случае клинических показаний. С учетом клинических показаний необходимо выполнять клинический анализ крови.

Прежде чем применять дабрафениб, необходимо рассмотреть вопрос пользы и риска у пациентов с имеющимися ранее или сопутствующими ассоциированными с раком RAS-мутациями. Модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

После прекращения применения дабрафениба необходимо продолжать мониторинг не кожных вторичных/рецидивирующих злокачественных образований в течение периода до 6 месяцев или до момента начала применения другой противоопухолевой терапии. В отношении выявленных отклонений от нормы должны применяться меры в соответствии с клинической практикой.

Кровотечения

Явления кровотечения, включая тяжелые кровотечения и смертельные кровопотери, возникали у пациентов, принимавших комбинацию дабрафениба и траметиниба по поводу неоперабельной или метастатической меланомы в клинических исследованиях III фазы и клиническом исследовании НМРЛ II фазы (смотрите раздел 4.8). Для получения дополнительной информации, смотрите общую характеристику лекарственного препарата (ОХЛП) траметиниба (смотрите раздел 4.4).

Нарушение зрения

Офтальмологические реакции в клинических исследованиях, включая увеит, иридоциклит и/или ирит, сообщались у пациентов, получающих терапию дабрафенибом в монотерапии и в комбинации с траметинибом. Во время проведения терапии необходимо регулярно контролировать у пациентов наличие зрительных признаков и симптомов (таких как изменение зрения, светобоязнь и боль глаз).

В случае развития увеита коррекции дозы препарата «Тафинлар» не требуется, если симптомы воспаления глаз хорошо контролируются с помощью препаратов для местного применения. Если увеит не поддается офтальмологическому местному лечению, временно прекратить применение дабрафениба до тех пор, пока не пройдет воспаление, и затем возобновить применение дабрафениба в дозе, сниженной на один уровень. После диагностирования увеита модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

Лихорадка

Лихорадка сообщалась в клинических исследованиях с применением дабрафениба в монотерапии и в комбинации с траметинибом (смотрите раздел 4.8). У 1% пациентов в клинических исследованиях с применением дабрафениба в монотерапии были выявлены серьезные явления повышения температуры, не связанного с инфекциями, определяемые как лихорадка, сопровождаемая тяжелой мышечной ригидностью, обезвоживанием, гипотонией и/или острой почечной недостаточностью преренального происхождения у пациентов с нормальной функцией почек на исходном уровне (смотрите раздел 4.8). Возникновение этих серьезных явлений повышения температуры, не связанного с инфекциями, обычно происходило в течение первого месяца применения дабрафениба в монотерапии. Пациенты с серьезными явлениями повышения температуры, не связанного с инфекциями, хорошо отвечали на прерывание приема дозы и/или уменьшения дозы и поддерживающее лечение.

При терапии в комбинации препаратов частота возникновения и тяжесть лихорадки увеличиваются. В группе терапии в комбинации препаратов в исследовании MEK115306 у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой лихорадка отмечалась у 57 % (119/209) пациентов, при этом у 7% отмечалась степень 3 по сравнению с группой с применением дабрафениба в монотерапии, с наличием 33 % (69/211) пациентов, сообщающих о лихорадке, у 2% — степень 3. В клиническом исследовании BRF113928 фазы II у пациентов с НМРЛ отмечали незначительно повышенную частоту и тяжесть пирексии при использовании препарата дабрафениб в комбинации с траметинибом (48%, 3 % степень 3) по сравнению с монотерапией дабрафенибом (39%, 2 % степень 3). В клиническом исследовании BRF115532 фазы III у пациентов, получающих адъювантное лечение меланомы, отмечали повышенную частоту и тяжесть пирексии при использовании препарата дабрафениб в комбинации с

траметинибом (67 %, 6 % степень 3/4) по сравнению с группой плацебо (15 %, <1% степень 3).

У пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, которые получали дабрафениб в комбинации с траметинибом, и у которых развилась лихорадка, приблизительно половина первых явлений возникновения лихорадки происходила в течение первого месяца, и приблизительно у одной третьей пациентов выявлялось 3 или больше явлений.

При повышении температуры тела пациента $\geq 38^{\circ}\text{C}$, терапию следует прервать (как при использовании дабрафениба в монотерапии, так и в комбинации дабрафениба с траметинибом) (см. раздел 5.1). в случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки. Следует начать применение жаропонижающих препаратов, таких как ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол. Если одних жаропонижающих средств недостаточно, должно рассматриваться применение пероральных кортикостероидов. Необходимо обследовать пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции. Терапия может быть возобновлена после нормализации температуры тела. Если лихорадка связана с другими тяжелыми признаками и симптомами, лечение должно быть возобновлено в уменьшенной дозе, как только лихорадка разрешится, и в соответствии с клинической целесообразностью, (см. раздел 4.2).

Снижение ФВЛЖ/Дисфункция левого желудочка

Сообщалось, что дабрафениб в комбинации с траметинибом снижает ФВЛЖ (смотрите раздел 4.8). Для получения дополнительной информации, смотрите ОХЛП траметиниба (смотрите раздел 4.4). Изменение дозы дабрафениба не требуется в случае применения в комбинации с траметинибом.

Нарушение функции почек

Почечная недостаточность выявлялась у <1% пациентов, получающих лечение дабрафенибом в монотерапии, и у $\leq 1\%$ пациентов, получающих лечение дабрафенибом в комбинации с траметинибом. Наблюдаемые случаи, в основном, были связаны с лихорадкой и обезвоживанием, и имелся хороший ответ на прерывание применения дозы и применение общих поддерживающих мер. Сообщалось о гранулематозном нефрите (смотрите раздел 4.8). Во время проведения лечения необходимо осуществлять у пациентов регулярный контроль креатинина сыворотки. Если уровень креатинина повышается, может возникнуть необходимость прервать прием дабрафениба в соответствии с клиническими показаниями. Дабрафениб не исследовался у пациентов с почечной недостаточностью (определяется как уровень креатинина $>1,5$ x верхняя граница нормы (ULN)), таким образом, в данной ситуации необходимо проявлять осторожность (смотрите раздел 5.2).

Явления со стороны печени

В клинических исследованиях с применением дабрафениба в комбинации с траметинибом сообщалось о нежелательных явлениях со стороны печени (смотрите раздел 4.8). Рекомендуются, чтобы у пациентов, получающих терапию дабрафенибом в комбинации с траметинибом, осуществлялся мониторинг функции печени каждые четыре недели в течение 6 месяцев после начала лечения траметинибом. Мониторинг функции печени можно продолжить и впоследствии, если есть клинические показания. Для получения дополнительной информации смотрите ОХЛП траметиниба.

Артериальная гипертензия

При применении комбинации препаратов дабрафениб с траметинибом у пациентов с ранее существующей артериальной гипертензией или без нее были отмечены эпизоды повышения артериального давления (см раздел 4.8). Для получения дополнительной информации смотрите ОХЛП траметиниба.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)/Пневмонит

Случаи пневмонии или ИЗЛ сообщались в клинических исследованиях с применением дабрафениба в комбинации с траметинибом. Для получения дополнительной информации смотрите раздел 4.4 ОХЛП траметиниба. Если дабрафениб применяется в комбинации с траметинибом, тогда терапию с применением дабрафениба можно продолжать в той же самой дозе.

Сыпь

Сыпь наблюдалась приблизительно у 24% пациентов в исследованиях сочетания траметиниба и дабрафениба (см. раздел 4.8). Большинство из указанных случаев были 1 и 2 степени и не требовали прекращения лечения или снижения дозы. Для получения дополнительной информации смотрите раздел 4.4 ОХЛП траметиниба.

Рабдомиолиз

Рабдомиолиз сообщался у пациентов, принимающих дабрафениб в комбинации с траметинибом (смотрите раздел 4.8). Для получения дополнительной информации смотрите раздел 4.4 ОХЛП траметиниба.

Панкреатит

Панкреатит сообщался у <1% пациентов, получающих дабрафениб в монотерапии и в комбинации с траметинибом в клиническом исследовании неоперабельной или метастатической меланомы и примерно 4% пациентов, получающих дабрафениб в комбинации с траметинибом в клиническом исследовании НМРЛ. Один из случаев произошел в первый день применения дабрафениба у пациента с метастатической меланомой и повторился при следующем приеме сниженной дозы. В исследовании с применением адъювантной терапии у пациентов с меланомой сообщалось о развитии панкреатита у <1% (1/435) пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом, а также ни у одного пациента, получавшего плацебо. При необъяснимой боли в животе необходимо срочно измерить уровень сывороточных амилаз и липаз. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, когда вновь начинают принимать препарат дабрафениб после эпизода панкреатита.

Тромбоз глубоких вен/легочная эмболия

Легочная эмболия или тромбоз глубоких вен могут возникнуть в случае, когда дабрафениб применяется в комбинации с траметинибом. В случае возникновения симптомов ЭЛА или ТГВ следует немедленно обратиться за медицинской помощью. При угрожающей жизни эмболии легких лечение траметинибом и дабрафенибом следует окончательно прекратить.

Тяжелые кожные побочные реакции

Сообщалось о случаях серьезных кожных побочных реакций (СКПР), включая синдром Стивенса Джонсона и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или смертельными, во время лечения комбинированной терапией дабрафенибом/траметинибом. Перед началом лечения пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах и внимательно следить за кожными реакциями. При появлении признаков и симптомов, указывающих на наличие СКПР, дабрафениб и траметиниб следует отменить.

Желудочно-кишечные расстройства

Случаи колита и перфорации желудочно-кишечного тракта, включая случаи с летальным исходом, сообщались у пациентов, принимающих дабрафениб в комбинации с траметинибом (смотрите раздел 4.8). Для получения дополнительной информации, смотрите ОХЛП траметиниба (смотрите раздел 4.4).

Саркоидоз

Сообщалось о случаях саркоидоза у пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом, в основном с поражением кожи, легких, глаз и лимфатических узлов.

в большинстве случаев лечение дабрафенибом и траметинибом было продолжено. в случае постановки диагноза саркоидоза следует рассмотреть вопрос о соответствующем лечении. Важно не интерпретировать саркоидоз как прогрессирование болезни.

Воздействие других лекарственных средств на дабрафениб

Дабрафениб является субстратом CYP2C8 и CYP3A4. Если возможно, необходимо избегать применения потенциальных индукторов этих изоферментов, поскольку эти средства могут снижать эффективность дабрафениба (смотрите раздел 4.5).

Воздействие дабрафениба на другие лекарственные средства

Дабрафениб является индуктором метаболизирующих ферментов, который может приводить к утрате эффективности многих широко применяемых лекарственных препаратов (смотрите примеры в разделе 4.5). Таким образом, при иницировании лечения с применением дабрафениба существенным является оценка использования препарата. Как правило, следует избегать сопутствующего применения дабрафениба с лекарственными препаратами, являющимися чувствительными субстратами определенных метаболизирующих ферментов или транспортеров (смотрите раздел 4.5), если невозможно осуществлять мониторинг эффективности и корректировку дозы.

Сопутствующее применение дабрафениба с варфарином приводит к снижению воздействия варфарина. Рекомендуется проявлять осторожность и осуществлять дополнительный мониторинг международного нормализованного отношения в случае, когда дабрафениб применяется одновременно с варфарином, и при прекращении применения дабрафениба (смотрите раздел 4.5).

Сопутствующее применение дабрафениба с дигоксином может приводить к снижению воздействия дигоксина. Рекомендуется проявлять осторожность и осуществлять дополнительный мониторинг дигоксина, когда дигоксин (субстрат транспортера) применяется одновременно с дабрафенибом и при прекращении применения дабрафениба (смотрите раздел 4.5).

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Воздействие других лекарственных средств на дабрафениб

Дабрафениб является субстратом метаболизирующих ферментов CYP2C8 и CYP3A4, тогда как активные метаболиты гидроксидабрафениб и десметилдабрафениб являются субстратами CYP3A4. Вероятно, лекарственные препараты, являющиеся мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4, способны соответственно увеличивать или уменьшать концентрации дабрафениба. Во время применения дабрафениба, если возможно, необходимо рассматривать альтернативные средства. Проявлять осторожность, если совместно с дабрафенибом применяются сильные ингибиторы (например, кетоконазол, гемфиброзил, нефазодон, кларитромицин, ритонавир, саквинавир, телитромицин, итраконазол, вориконазол, позаконазол, атазанавир). Избегать сопутствующего применения дабрафениба с сильными индукторами CYP2C8 или CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или зверобой (*Hypericum perforatum*)).

Применение кетоконазола (ингибитор CYP3A4), 400 мг один раз в сутки, с дабрафенибом, 75 мг два раза в сутки, приводило к 71% увеличению показателя площади под кривой (AUC) дабрафениба и 33% увеличению C_{max} дабрафениба по сравнению с применением дабрафениба, 75 мг два раза в сутки, в монотерапии. Сопутствующее применение приводило к увеличению показателя AUC гидрокси- и десметилдабрафениба (увеличения соответственно 82% и 68%). Уменьшение показателя AUC на 16% отмечалось для карбоксидабрафениба.

Применение гемфиброзила (ингибитора CYP2C8), 600 мг два раза в сутки, с дабрафенибом, 75 мг два раза в сутки, приводило к 47% увеличению показателя AUC дабрафениба, но не влияло на C_{max} дабрафениба по сравнению с применением дабрафениба, 75 мг два раза в сутки, в монотерапии. Гемфиброзил не оказывал значительного клинического действия на системное воздействие метаболитов дабрафениба ($\leq 13\%$).

Введение рифампина (индуктора CYP3A4/CYP2C8) в дозе 600 мг один раз в сутки в комбинации с 150 мг дабрафениба два раза в сутки привело к снижению C_{max} (27%) и AUC (34%) при многократном введении дабрафениба. Не выявлено изменения показателя AUC для карбоксидабрафениба. Выявлено повышение показателя AUC для гидроксидабрафениба и снижение AUC для десметилдабрафениба на 30 %.

При одновременном применении в многократных дозах 150 мг дабрафениба два раза в сутки и 40 мг рабепразола один раз в сутки (препарата, повышающего pH) отмечается повышение AUC дабрафениба на 3% и снижение C_{max} дабрафениба на 12%. Такие изменения в AUC и C_{max} дабрафениба считаются клинически незначимыми. Лекарственные препараты, которые изменяют pH верхнего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H₂-рецепторов, антациды), могут снизить биодоступность дабрафениба.

Воздействие дабрафениба на другие лекарственные средства

Дабрафениб является индуктором ферментов и увеличивает синтез ферментов, метаболизирующих препарат, включая CYP3A4, CYP2C и CYP2B6, и могут увеличивать синтез транспортеров. Это приводит к снижению уровней в плазме лекарственного препарата, метаболизируемого этими ферментами, и может воздействовать на некоторые транспортируемые лекарственные препараты. Уменьшение концентраций в плазме может приводить к утрате или снижению клинического эффекта этих лекарственных препаратов. Также имеется риск повышенного образования активных метаболитов этих лекарственных препаратов. Ферменты, которые могут индуцироваться, включают CYP3A в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и UGT (конъюгирующий фермент глюкуронида). Транспортный белок Pgp может индуцироваться, как и прочие транспортеры, например, MRP-2. Индукция OATP1B1/1B3 и BPRMЖ маловероятно связана с наблюдениями в рамках клинического исследования с применением розувастатина.

In vitro дабрафениб вызывал зависимые от дозы увеличения CYP2B6 и CYP3A4. В клинических исследованиях лекарственных реакций показатели C_{max} и AUC перорального мидазолама (субстрат CYP3A4) снижались соответственно на 47% и 65% при сопутствующем применении повторной дозы дабрафениба.

Применение дабрафениба, 150 мг два раза в сутки, и варфарина приводило к снижению показателя AUC S- и R-варфарина на 37% и 33% соответственно по сравнению с применением варфарина в монотерапии. Показатели C_{max} S- и R-варфарина увеличивались на 18% и 19%.

Предполагаются взаимодействия со многими лекарственными препаратами, снижающими течение метаболизма или активный транспорт. Если их терапевтическое действие имеет большое значение для пациента и выполнение корректировки дозы затруднено на основании мониторинга эффективности или концентраций в плазме, применение этих лекарственных препаратов следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что риск поражения печени после применения парацетамола выше у пациентов, которые получают сопутствующее лечение индукторами ферментов.

Предполагается, что количество, подвергающихся воздействию препаратов, довольно большое; тем не менее интенсивность воздействия будет изменяться. Группы

лекарственных препаратов, которые могут подвергаться воздействию, включают, но не ограничиваются следующими:

- Анальгетики (например, фентанил, метадон)
- Антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин)
- Противоопухолевые лекарственные средства (например, кабазитаксел)
- Антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин (смотрите раздел 4.4))
- Противозипилептические средства (например, карбамазепин, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота)
- Нейролептики (например, галоперидол)
- Блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил)
- Сердечные гликозиды (например, дигоксин, смотрите раздел 4.4)
- Кортикостероиды (например, дексаметазон, метилпреднизолон)
- Противовирусные лекарственные средства для лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (например, ампренавир, атазанавир, дарунавир, делавирдин, эфавиренз, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир)
- Гормональные контрацептивы (смотрите раздел 4.6)
- Снотворные средства (например, диазепам, мидазолам, золпидем)
- Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус)
- Статины, метаболизируемые CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин)

Возникновение индукции может возникнуть через 3 дня применения повторной дозы дабрафениба. При прекращении применения дабрафениба прекращение индукции постепенное, концентрации чувствительных CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT) UDP и субстратов транспортеров (например, Pgp или MRP-2) может увеличиваться. Необходимо контролировать пациентов на предмет токсичности, а также может понадобиться корректировка дозы этих лекарственных препаратов.

Дабрафениб является необратимым ингибитором CYP3A4 *in vitro*. Таким образом, в течение первых нескольких дней лечения может наблюдаться транзитное ингибирование CYP3A4.

Воздействие дабрафениба на системы транспорта веществ в организме

In vitro дабрафениб является ингибитором транспортного полипептида органических анионов человека (OATP) 1B1 (OATP1B1) и OATP1B3. При совместном применении однократной дозы розувастатина (субстрат OATP1B1, OATP1B3 и БРРМЖ) и многократных доз препарата дабрафениб 150 мг два раза в сутки у 16 пациентов наблюдалось минимальное изменение AUC (повышение на 7%), а C_{max} увеличилось в 2,6 раза. Не допускается, что повышенный C_{max} розувастатина имеет клиническую значимость.

Комбинация с траметинибом

Сопутствующее применение повторной дозы траметиниба 2 мг один раз в сутки и дабрафениба 150 мг два раза в сутки не приводило к клинически значимым изменениям показателей C_{max} и AUC дабрафениба или траметиниба, с увеличением соответственно 16 и 23% показателей C_{max} и AUC дабрафениба. Небольшое снижение биодоступности траметиниба, соответствующее снижению показателя AUC 12%, выявлялось с помощью популяционного фармакокинетического анализа в случае, когда траметиниб применялся в комбинации с дабрафенибом, индуктором CYP3A4.

Когда дабрафениб применяется в комбинации с траметинибом, смотрите руководство по взаимодействиям лекарственных препаратов в разделе 4.4 и 4.5 К ХЛС дабрафениба и траметиниба.

Воздействие пищи на дабрафениб

Пациенты должны принимать дабрафениб в монотерапии или в комбинации с траметинибом по крайней мере за час до или через два часа после еды по причине воздействия пищи на абсорбцию дабрафениба (смотрите раздел 5.2).

Дети

Исследования лекарственного взаимодействия выполнялись только у взрослых пациентов.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Женщины детородного возраста / контрацепция для женщин

Во время терапии и в течение 2 недель после прекращения применения дабрафениба, а также через 16 недель после приема последней дозы траметиниба, в случае, когда он назначается в комбинации с дабрафенибом, женщины детородного возраста должны применять эффективные методы контрацепции. Дабрафениб может снижать эффективность пероральных или любых системных гормональных контрацептивов, поэтому необходимо использовать эффективные альтернативные методы контрацепции (смотрите раздел 4.5).

Беременность

Данные применения дабрафениба у беременных женщин отсутствуют. Исследования у животных показали репродуктивную токсичность и эмбриофетальную токсичность, включая тератогенное действие (смотрите раздел 5.3). Дабрафениб не должен применяться у беременных женщин, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери перевешивает возможный риск для плода. Если пациентка забеременеет во время приема дабрафениба, необходимо проинформировать пациентку о потенциальном риске для плода. Смотрите ОХЛП траметиниба (раздел 4.6) в случае применения в комбинации с траметинибом.

Грудное вскармливание

Нет данных об экскреции дабрафениба с грудным молоком. Поскольку многие лекарственные препараты экскретируются с грудным молоком, невозможно исключить риск для ребенка в течение периода лактации. Должно быть принято решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении лечения дабрафенибом, с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Данные для дабрафениба в монотерапии или в комбинации с траметинибом у человека отсутствуют. Дабрафениб может нарушать фертильность у мужчин и женщин, поскольку наблюдались нежелательные явления со стороны репродуктивных органов самцов и самок у животных (смотрите раздел 5.3). Мужчины, принимающие дабрафениб в монотерапии или в сочетании с траметинибом, должны быть проинформированы о потенциальном риске нарушения сперматогенеза, которое может быть необратимым. Смотрите ОХЛП траметиниба (раздел 4.6) в случае применения в комбинации с траметинибом.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Дабрафениб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных реакций при рассмотрении способности

пациента выполнять задачи, которые требуют навыков суждения, моторных и когнитивных навыков. Пациенты должны осознавать возможность проявления утомляемости и проблем со зрением, что может влиять на указанные виды деятельности.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность дабрафениба в монотерапии определена на основе объединенной выборки для оценки безопасности пяти клинических исследований BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220, и BRF112680, которые включают 578 пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, принимающих дабрафениб 150 мг два раза в сутки. Наиболее частыми нежелательными лекарственными реакциями (с частотой более 15%), сообщаемыми при применении дабрафениба, являлись гиперкератоз, головная боль, лихорадка, артралгия, утомляемость, тошнота, папиллома, алопеция, сыпь и рвота.

Безопасность дабрафениба в комбинации с траметинибом оценивалась в объединенной выборке для оценки безопасности из 1076 пациентов с неоперабельной или с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600, меланомой III стадии с мутацией BRAF V600 после полной резекции (адьювантное лечение) и распространенным НМРЛ, получающих терапию дабрафениба 150 мг два раза в сутки и траметиниба 2 мг один раз в сутки. Из числа этих пациентов 559 получали комбинированную терапию для лечения меланомы с мутацией BRAF V600 в двух рандомизированных исследованиях фазы III, MEK115306 (COMBI-d) и MEK116513 (COMBI-v); 453 пациента получали комбинированную адьювантную терапию после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600 в рандомизированном исследовании фазы III BRF115532 (COMBI-AD), а 82 пациента с мутацией BRAF V600 получали лечение по поводу НМРЛ в нерандомизированном исследовании BRF113928 фазы II в нескольких когортах (смотрите раздел 5.1).

Наиболее частые нежелательные реакции (с частотой более 20%) при терапии дабрафенибом в комбинации с траметинибом включали лихорадку, усталость, тошноту, озноб, головную боль, диарею, рвоту, артралгию и сыпь.

Резюме в форме таблицы нежелательных реакций

Нежелательные реакции перечислены в соответствии с классами системы органов медицинского словаря для регуляторной деятельности MedDRA с указанием частоты встречаемости в следующем порядке: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100 - < 1/10$), нечасто ($\geq 1/1,000 - < 1/100$), редко ($\geq 1/10,000 - < 1/1,000$), очень редко ($< 1/10,000$) и неизвестно (нельзя оценить с учетом имеющихся данных). В пределах каждой группы частоты возникновения нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения тяжести.

Таблица 3. Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов в объединенной выборке для оценки безопасности монотерапии дабрафенибом в исследованиях BRF113683 (BREAK-3), BRF113929 (BREAK-MB), BRF113710 (BREAK-2), BRF113220, и BRF112680 (n=578)

Системно-органный класс	Частота (все степени)	Нежелательные реакции
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Очень часто	Папиллома
	Часто	Плоскоклеточная карцинома кожи
		Себорейный кератоз
		Акрохордон (мягкие фибромы)
		Базальноклеточная карцинома

	Нечасто	Новая первичная меланома
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность Саркоидоз
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Гипофосфатемия
		Гипергликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
Нарушения со стороны органа зрения	Нечасто	Увеит
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Тошнота
		Рвота
		Диарея
	Часто	Запор
	Нечасто	Панкреатит
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Гиперкератоз
		Алоpecia
		Сыпь
		Ладонно-подошвенный синдром
	Часто	Сухость кожи
		Зуд
		Актинический кератоз
		Поражение кожи
		Эритема
		Фоточувствительность
	Нечасто	Панникулит
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия
		Миалгия
		Боль в конечностях
Со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Почечная недостаточность, острая почечная недостаточность
		Нефрит
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Пирексия
		Утомление
		Ознобы
		Астения
	Часто	Гриппоподобное заболевание

Таблица 4. Нежелательные реакции, о которых сообщалось в объединенной выборке для оценки безопасности приема дабрафениба в комбинации с траметинибом в исследованиях MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 и BRF115532 (n=1076)

Системно-органный класс	Частота (все степени)	Нежелательные реакции
Инфекции и инвазии	Очень часто	Назофарингит

	Часто	Инфекции мочевыводящих путей
		Флегмона
		Фолликулит
		Паронихия
		Пустулезная сыпь
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто	Плоскоклеточный рак кожи ^b
		Папиллома ^c
		Себорейный кератоз
	Нечасто	Новая первичная меланома ^d
		Акрохордон (мягкие фибромы)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто	Нейтропения
		Анемия
		Тромбоцитопения
		Лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто	Гиперчувствительность ^e
Нарушения метаболизма и питания	Очень часто	Снижение аппетита
	Часто	Обезвоживание
		Гипонатриемия
		Гипофосфатемия
		Гипергликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто	Головная боль
		Головокружение
Нарушения со стороны органа зрения	Часто	Нечеткое зрение
		Нарушение зрения
		Увеит
	Нечасто	Хориоретинопатия
		Отслойка сетчатки
		Окологлазничный отек
Нарушения со стороны сердца	Часто	Снижение фракции выброса
	Нечасто	Брадикардия
	Неизвестно	Миокардит
Нарушения со стороны сосудов	Очень часто	Гипертензия
		Кровотечение ^f
	Часто	Гипотензия
		Лимфатический отек
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто	Кашель
	Часто	Одышка
	Нечасто	Пневмонит
Желудочно-кишечные нарушения	Очень часто	Боль в животе ^g
		Запор
		Диарея
		Тошнота
		Рвота
	Часто	Сухость во рту
		Стоматит
	Нечасто	Панкреатит

		Колит
	Редко	Перфорация желудочно-кишечного тракта
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	Очень часто	Сухость кожи
		Зуд
		Сыпь
		Эритема ^h
	Часто	Акнеформный дерматит
		Актинический кератоз
		Ночные поты
		Гиперкератоз
		Алоpecia
		Ладонно-подошвенный синдром
		Поражение кожи
		Гипергидроз
		Панникулит
		Трещины на коже
		Фоточувствительность
	Неизвестно	синдром Стивенса-Джонсона
		медикаментозная реакция в виде эозинофилии и системных симптомов
		генерализованный отшелушивающий дерматит
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Очень часто	Артралгия
		Миалгия
		Боль в конечностях
		Мышечные спазмы ⁱ
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто	Почечная недостаточность
		Нефрит
Общие нарушения и реакции в месте введения	Очень часто	Утомление
		Ознобы
		Астения
		Периферический отек
		Пирексия
		Гриппоподобное заболевание
	Часто	Воспаление слизистых оболочек
		Отек лица
Лабораторные и инструментальные данные	Очень часто	Повышение уровня аланинаминотрансферазы
		Повышение уровня аспартатаминотрансферазы
	Часто	Повышение уровня щелочной фосфатазы в крови Повышение уровня гамма-глутамилтрансферазы

		Повышение креатинфосфокиназы	уровня
--	--	---------------------------------	--------

^a Профиль безопасности из исследования MEK116513 в целом сходен с профилем безопасности в MEK115306 за исключением следующих моментов: 1) Следующие нежелательные реакции имели более высокую частотную категорию по сравнению с MEK115306: спазм мышц (очень часто); нарушение функции почек и лимфатический отек (часто); острое нарушение функции почек (нечасто); 2) Следующие нежелательные реакции возникали в исследовании MEK116513, но не в MEK115306: сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, интерстициальное заболевание легких, (нечасто). 3) Следующие нежелательные реакции возникали в исследованиях MEK116513 и BRF115532, но не в исследованиях MEK115306 и BRF113928: рабдомиолиз (нечасто)

^b Плоскоклеточная карцинома (ПМК) кожи: ПМК, ПМК кожи, ПМК кожи *in situ* (болезнь Боуэна) и кератокарцинома

^c Папиллома, папиллома кожи

^d Злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностная распространяющаяся меланома стадия III

^e Включает лекарственную непереносимость

^f Кровотечение из разных органов, включая внутричерепное кровотечение и летальное кровотечение

^g Термин «боль в животе» также включает боль в верхней и нижней части живота.

^h Эритема, генерализованная эритема

ⁱ Спазмы в мышцах, костно-мышечная скованность

Описание отдельных нежелательных реакций

Плоскоклеточная карцинома кожи

При монотерапии дабрафенибом в исследовании MEK115306 плоскоклеточная карцинома кожи (включая каратоакантому или подтип смешанной каратоакантомы) развилась у 10% пациентов, при этом около 70% явлений наблюдались в течение первых 12 недель лечения с медианой времени до первого появления 8 недель. В объединенной популяции для оценки безопасности дабрафениба в комбинации с траметинибом у 2% пациентов развились ПМК кожи, при этом явления, которые развились после монотерапии дабрафенибом, имели медиану времени до первого возникновения 18-31 недель. Все пациенты, получающие монотерапию дабрафенибом или в комбинации с траметинибом, у которых развились ПМК кожи, продолжили лечение без изменения дозы.

Новая первичная меланома

Сообщалось о возникновении новых первичных меланом в рамках клинических исследований с применением дабрафениба в режиме монотерапии и в комбинации с траметинибом в исследованиях меланомы. Эти случаи можно лечить путем хирургического удаления, и модификации лечения не требуется (см. раздел 4.4). В рамках исследования HMPK фазы II о новых первичных меланомах не сообщалось (BRF113928).

Некожные злокачественные новообразования

Наблюдалась активация MAP-киназного сигнального каскада в клетках с 'диким' типом BRAF с RAS мутацией, подвергавшихся воздействию ингибиторов BRAF, что может приводить к увеличению риска развития злокачественных образований иной локализации у пациентов, включая образования, несущие мутации RAS (см. раздел 4.4). О некожных злокачественных новообразованиях сообщалось у 1% (6/586) пациентов в объединенной популяции для оценки безопасности монотерапии дабрафениба и <1% (8/1076) пациентов в объединенной популяции для оценки безопасности дабрафениба в комбинации с траметинибом. Лечение образований, несущих мутации RAS, выполнялось с помощью монотерапии дабрафенибом и в комбинации с траметинибом. Пациенты должны находиться под медицинским контролем согласно клиническим показаниям.

Кровотечения

У пациентов, принимавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, возникали случаи кровотечений, включая случаи сильных кровотечений и летальных кровотечений. Смотрите ОХЛП траметиниба.

Снижение ФВЛЖ/Дисфункции левого желудочка

Случаи снижения ФВЛЖ, зарегистрированные у пациентов в объединенной выборке для оценки безопасности траметиниба в комбинации с дабрафенибом, составили 6% (65/1076). При этом большинство случаев было бессимптомными и обратимыми. Пациенты, у которых ФВЛЖ ниже, чем нижняя граница нормы, установленная в конкретном учреждении, не включались в клинические исследования дабрафениба. У пациентов с патологиями, которые могут нарушать функции левого желудочка, следует с осторожностью применять дабрафениб в комбинации траметинибом. Смотрите ОХЛП траметиниба.

Пирексия

В клинических исследованиях сообщалось о развитии лихорадки при приеме дабрафениба в режиме монотерапии и в комбинации с траметинибом; частота и тяжесть лихорадки усиливались на фоне комбинированной терапии (см. раздел 4.4). У пациентов, которые получали дабрафениб в комбинации с траметинибом, и у которых развилась лихорадка, приблизительно половина первых явлений возникновения лихорадки происходила в течение первого месяца, и приблизительно у одной третьей пациентов выявлялось 3 или больше явлений. У 1% пациентов, получавших дабрафениб в режиме монотерапии в объединенной популяции безопасности, серьезные явления повышения температуры, не связанные с инфекциями, идентифицировались как лихорадка, сопровождающаяся сильной дрожью, обезвоживанием, гипотензией и/острой почечной недостаточностью или почечной недостаточностью у пациентов с нормальной функцией почек на исходном уровне. Возникновение этих серьезных явлений повышения температуры, не связанного с инфекциями, обычно происходило в течение первого месяца терапии. Пациенты с серьезными явлениями повышения температуры, не связанного с инфекциями, хорошо отвечали на прерывание приема дозы и/или уменьшения дозы и поддерживающее лечение (см. разделы 4.2 и 4.4).

Явления со стороны печени

В клинических исследованиях с применением дабрафениба в комбинации с траметинибом сообщалось о нежелательных явлениях со стороны печени. Смотрите ОХЛП траметиниба.

Артериальная гипертензия

При применении препарата траметиниб у пациентов с ранее существующей артериальной гипертензией или без нее были отмечены эпизоды повышения артериального давления. Артериальное давление следует измерять в исходном состоянии и отслеживать его изменения во время лечения траметинибом, и контролировать артериальную гипертензию посредством стандартных средств.

Артралгия

В объединенной популяции по оценке безопасности монотерапии дабрафенибом (25%) и дабрафенибом в комбинации с траметинибом (25%) очень часто сообщалось о развитии артралгии, хотя эти явления были преимущественно явлениями 1 и 2 степени тяжести, при этом явления 3 степени тяжести встречались редко (<1%), а о развитии явлений 4 степени тяжести не сообщалось.

Гипофосфатемия

У пациентов из объединенной популяции по оценке безопасности монотерапии дабрафенибом (7%) и дабрафениба в комбинации с траметинибом (4%) сообщалось о развитии гипофосфатемии. Необходимо отметить, что примерно половина данных

явлений на фоне монотерапии дабрафенибом (4%) и 1% явлений на фоне терапии дабрафенибом в комбинации с траметинибом относилась к явлениям 3 степени тяжести.

Панкреатит

У пациентов, получавших монотерапию дабрафенибом и траметиниб в сочетании с дабрафенибом, сообщалось о развитии панкреатита. При необъяснимой боли в животе необходимо срочно измерить уровень сывороточных амилаз и липаз. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, когда вновь начинают принимать препарат дабрафениб после эпизода панкреатита (см. раздел 4.4).

Нарушение функции почек

Почечная недостаточность, обусловленная связанной с лихорадкой предпочечной азотемией или гранулематозным нефритом, встречалась нечасто; тем не менее, дабрафениб не исследовался у пациентов с почечной недостаточностью (определяется как уровень креатинина $>1,5$ x верхняя граница нормы (ULN)). Таким образом, в данной ситуации необходимо проявлять осторожность (смотрите раздел 4.4).

Особые популяции пациентов

Пожилые пациенты

В объединенной выборке для оценки безопасности применения дабрафениба в режиме монотерапии (n=578) 22% пациентов были в возрасте ≥ 65 лет, 6 пациентов были в возрасте ≥ 75 лет. По сравнению с более молодыми пациентами (<65), у большего числа пациентов ≥ 65 лет развились побочные реакции, которые привели к уменьшению дозы (22% против 12%) или отмены исследуемого препарата (39% против 27%). Кроме того, у пациентов старшего возраста возникли более тяжелые побочные реакции в сравнении с более молодыми пациентами (41% против 22%). Не выявлено общих различий в эффективности для этих и более молодых пациентов.

У пациентов из объединенной популяции по оценке безопасности терапии дабрафенибом в комбинации с траметинибом (n=1076), 265 пациентов (25%) были ≥ 65 лет, 62 пациента (6%) - ≥ 75 лет. В обоих исследованиях процент пациентов, перенесших нежелательные явления (НЯ), был сходным у пациентов <65 лет и ≥ 65 лет. У пациентов ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались СНЯ и НЯ, приводящие к окончательной отмене лекарственного препарата, снижению дозы и приостановке лечения, чем у пациентов моложе 65 лет.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации ЛП с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» ЛП. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях ЛП через национальную систему сообщения о нежелательных реакциях РК.

РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий»

<http://www.ndda.kz>

Филиал Компании «Новартис Фарма Сервисэз АГ» в Республике Казахстан

050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

тел.: + 7 (727) 258-24-47

факс: + 7 (727) 244-26-51

e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

4.9 Передозировка

Специфического лечения при передозировке дабрафенибом не существует. Если происходит передозировка, следует проводить поддерживающее лечение и при необходимости проводить соответствующий мониторинг.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: Антинеопластические препараты. Протеинкиназа ингибиторы. B-Raf (BRAF) серин-треонинкиназы ингибиторы. Дабрафениб

Код АТХ L01EC02 Код АТХ L01EC02

Механизм действия

Дабрафениб является ингибитором RAF-киназ. Онкогенные мутации гена BRAF приводят к конститутивной активации пути RAS/RAF/MEK/ERK. Мутации гена BRAF с высокой частотой выявляются при специфических новообразованиях, включая меланому (около 50% случаев). Наиболее распространенная мутация гена BRAF – V600E – составляет 90 % от всех мутаций гена BRAF у пациентов с меланомой.

Доклинические данные, полученные в ходе биохимических исследований, показали, что дабрафениб ингибирует киназы BRAF, активируя мутации в 600-м кодоне (Таблица 5).

Таблица 5 Киназная ингибиторная активность дабрафениба против RAF-киназы

Киназа	Подавляющая концентрация 50 (нМ)
BRAF V600E	0,65
BRAF V600K	0,50
BRAF V600D	1,8
BRAF WT	3,2
CRAF WT	5,0

Дабрафениб подавляет нижележащий фармакодинамический маркер (фосфорилированную внеклеточно регулируемую киназу ERK) и ингибирует клеточный рост в клетках меланомы, несущих мутацию BRAF V600, как *in vitro*, так и у животных.

Применение дабрафениба у пациентов с меланомой с мутацией BRAF V600E приводит к ингибированию фосфорилированной внеклеточно регулируемой киназы ERK по сравнению с исходным уровнем.

Комбинация с траметинибом

Траметиниб является обратимым, высокоселективным, аллостерическим ингибитором митоген-активируемой, регулируемой внеклеточными сигналами киназы 1 (MEK1) и активации и киназной активности MEK2. Белки MEK являются компонентами пути внеклеточно регулируемой киназы (ERK). Таким образом, траметиниб и дабрафениб ингибируют две киназы в данном пути, MEK и RAF, и, следовательно, данное сочетание обеспечивает сопутствующее ингибирование данного пути. Комбинация дабрафениба с траметинибом оказывает синергическое действие в клеточных линиях меланомы с мутацией гена BRAF V600 *in vitro* и задерживает развитие резистентности *in vivo* в ксенотрансплантатах меланомы с мутацией гена BRAF V600.

Определение статуса мутации BRAF

Перед приемом дабрафениба или его сочетания с траметинибом у пациентов должен быть подтвержден позитивный по мутации BRAF V600 статус опухоли посредством утвержденного диагностического исследования. В клинических исследованиях фаз II и III проводился скрининг на пригодность, требующий проведения центрального исследования на мутацию BRAF V600 с применением пробы на мутацию BRAF в самых

свежих из имеющихся образцов опухоли. Первичную опухоль или опухоль из метастаза проверяли посредством анализа только для исследовательского использования (ТИИ). ТИИ - это метод обнаружения с помощью аллель-специфичной полимеразной цепной реакции, выполненного на образцах ДНК, экстрагированных из зафиксированной парафином и залитой формалином опухолевой ткани. Данный анализ был специально разработан для дифференцирования мутаций V600E и V600K. В исследовании могли принимать участие только пациенты с опухолями, позитивными по мутациям BRAF V600E или V600K.

Впоследствии все образцы тканей пациентов повторно анализировали с применением утвержденного анализа компании «БиоМерье» (bioMerieux) (bMx) THxID BRAF с маркировкой CE. Анализ bMx THxID BRAF представляет собой аллель-специфичную ПЦР, проводимую с применением ДНК, извлеченной из зафиксированной формалином и залитой парафином ткани опухоли. Анализ был разработан для выявления мутаций BRAF V600E или V600K с высокой чувствительностью (до 5 % последовательности V600E и V600K в фоновой последовательности дикого типа с применением ДНК, извлеченной из зафиксированной формалином и залитой парафином ткани опухоли). Доклинические и клинические исследования с ретроспективным двунаправленным секвенированием по Сенгеру показали, что данное исследование также позволяет определять, с меньшей чувствительностью, менее частую мутацию BRAF V600D и мутацию V600E/K601E. Для образцов из доклинических и клинических исследований (n = 876), которые были позитивны по мутации на основании анализа THxID BRAF и впоследствии были секвенированы с применением эталонного метода, специфичность анализа составила 94 %.

Клиническая эффективность и безопасность

Нерезектабельная или метастатическая меланوما

• Применение дабрафениба в комбинации с траметинибом

Пациенты, не получавшие лечение

Безопасность и эффективность рекомендуемой дозы траметиниба (2 мг один раз в день) в сочетании с дабрафенибом (150 мг два раза в день) при лечении взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 оценивались в двух исследованиях III фазы и в одном вспомогательном исследовании I/II фазы.

MEK115306 (COMBI-d):

Исследование MEK115306 представляло собой рандомизированное, двойное слепое исследование III фазы, направленное на сравнение сочетания дабрафениба и траметиниба с сочетанием дабрафениба и плацебо в качестве терапии первой линии у пациентов с неоперабельной (стадия IIIc) или метастатической (стадия IV) меланомой кожи, позитивной по мутации BRAF V600E/K. Первичной конечной точкой исследования было выживание без прогрессирования (ВБП), а ключевой вторичной конечной точкой была общая выживаемость (ОВ). Пациенты были разделены на группы по уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (выше ВГН и ниже ВГН) и по типу мутации BRAF (V600E и V600K).

Всего было рандомизировано 423 пациента в соотношении 1:1 для получения либо сочетания препаратов (n = 211), либо дабрафениба (n = 212). Большинство пациентов были европеоидной расы (более 99 %) и мужского пола (53 %), медиана возраста составила 56 лет (28 % были старше 65 лет). У большинства пациентов была стадия заболевания IVM1c (67 %). У большинства пациентов уровень ЛДГ был менее ВГН (65 %), функциональный статус по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) 0 (72 %) и метастазы во внутренние органы в исходном состоянии (73 %). У большинства пациентов (85 %) была мутация BRAF V600E. Пациенты с метастазами в головной мозг не включались в исследование.

Медиана общей выживаемости (ОВ) и ожидаемые показатели 1-годовой, 2-годовой, 3-летней, 4-летней и 5-летней выживаемости представлены в Таблице 6. Из анализа ОВ через 5 лет видно, что медиана ОВ для комбинированной терапии примерно на 7 месяцев выше по сравнению с монотерапией дабрафенибом (25,8 месяцев против 18,7 месяцев), при этом 5-летняя выживаемость составляет 32 % для комбинированной терапии по сравнению с 27 % для монотерапии дабрафенибом (Таблица 6, Рисунок 1). Кривая выживаемости Каплана-Мейера стабилизируется на отрезке от 3 до 5 лет (см. Рисунок 1). Общая 5-летняя выживаемость пациентов, у которых в исходном состоянии был нормальный уровень ЛДГ, составляла 40 % (95 % ДИ: 31,2; 48,4) в группе комбинированной терапии по сравнению с 33 % (95 % ДИ: 25,0; 41,0) в группе монотерапии дабрафенибом. Общая 5-летняя выживаемость пациентов, у которых в исходном состоянии был повышенный уровень ЛДГ, составляла 16 % (95% ДИ: 8,4; 26,0) в группе комбинированной терапии по сравнению с 14 % (95% ДИ: 6,8;23,1) в группе монотерапии дабрафенибом.

Таблица 6. Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследовании MEK115306 (COMBI-d)

	Анализ ОВ (прекращение учета данных 12 января 2015 г.)		Анализ 5-летней ОВ (прекращение учета данных 10 декабря 2018 г.)	
	Дабрафениб + Траметиниб (n = 211)	Дабрафениб + Плацебо (n = 212)	Дабрафениб + Траметиниб (n = 211)	Дабрафениб + Плацебо (n = 212)
Число пациентов				
смертельный исход, n (%)	99 (47)	123 (58)	135 (64)	151 (71)
Ожидаемая ОВ (месяцы)				
Медиана (95 % ДИ)	25,1 (19,2–НД)	18,7 (15,2–23,7)	25,8 (19,2–38,2)	18,7 (15,2–23,1)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,71 (0,55–0,92)		0,80 (0,63–1,01)	
р-значение	0,011		НП	
Ожидаемая ОВ, % (95 % ДИ)	Дабрафениб + Траметиниб (n = 211)		Дабрафениб + Плацебо (n = 212)	
1 год	74 (66,8–79,0)		68 (60,8–73,5)	
2 года	52 (44,7–58,6)		42 (35,4–48,9)	
3 года	43 (36,2–50,1)		31 (25,1–37,9)	
4 года	35 (28,2–41,8)		29 (22,7–35,2)	
5 лет	32 (25,1–38,3)		27 (20,7–33,0)	

НД — не достигнуто, НП — не применимо

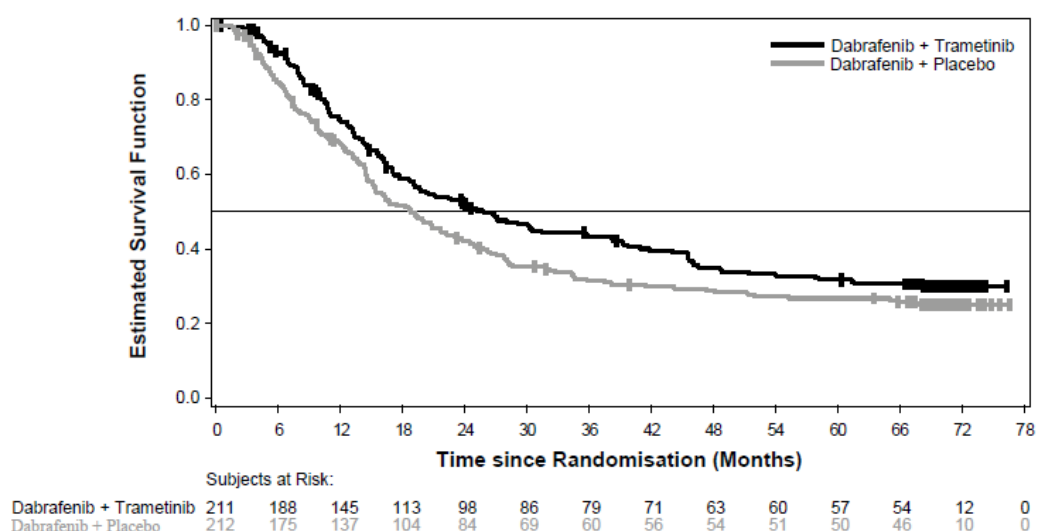


Рисунок 1. Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера для исследования MEK115306 (популяция в соответствии с назначенным лечением (ITT))

Статистически значимые улучшения были отмечены для первичной конечной точки ВВП через 5 лет в группе комбинированной терапии в отличие от группы с монотерапией дабрафенибом. Также было отмечено увеличение общего процента пациентов с объективным ответом (ЧОО) и большая продолжительность ответа (ПО) в группе комбинированной терапии по сравнению с группой с монотерапией дабрафенибом (Таблица 7).

Таблица 7. Результаты оценки эффективности в исследовании MEK115306 (COMBI-d)

	Первичный анализ (прекращение учета данных 26 августа 2013 г.)		Дополнительный анализ (прекращение учета данных 12 января 2015 г.)		5-летний анализ (прекращение учета данных 10 декабря 2018 г.)	
Конечная точка	Дабрафен иб + Траметин иб (n = 211)	Дабрафен иб + Плацебо (n = 212)	Дабрафен иб + Траметин иб (n = 211)	Дабрафе ниб + Плацебо (n = 212)	Дабрафен иб + Траметин иб (n = 211)	Дабрафе ниб + Плацебо (n = 212)
ВВП ^a						
Прогрессирую щее заболевание или летальны й исход, n (%)	102 (48)	109 (51)	139 (66)	162 (76)	160 (76)	166 (78)
Среднее значение выживаемост и без прогресси рования	9,3	8,8	11,0	8,8	10,2	8,8

(месяцы) (95% ДИ)	(7,7; 11,1)	(5,9; 10,9)	(8,0; 13,9)	(5,9; 9,3)	(8,1; 12,8)	(5,9; 9,3)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,75 (0,57; 0,99)		0,67 (0,53; 0,84)		0,73 (0,59; 0,91)	
p-значение	0,035		< 0,001 ^f		НП	
ЧОО ^b (95 % ДИ)	67 (59,9; 73,0)	51 (44,5, 58,4)	69 (61,8,74,8)	53 (46,3; 60,2)	69 (62,5; 75,4)	54 (46,8; 60,6)
Различие ЧОО (95 % ДИ)	15 ^c (5,9, 24,5)		15 ^c (6,0, 24,5)		НП	
P-значение	0,0015		0,0014		НП	
ПО ^c (месяцы) Медиана (95 % ДИ)	9,2 ^d (7,4, НД)	10,2 ^d (7,5, НД)	12,9 (9,4; 19,5)	10,6 (9,1, 13,8)	12,9 (9,3; 18,4)	10,2 (8,3; 13,8)

a – выживание без прогрессирования (по оценке исследователя)

b – общий процент пациентов с объективным ответом = полный ответ + частичный ответ

c – продолжительность ответа

d — в момент отчета большинство ($\geq 59\%$) оцененных исследователем ответов еще находились на стадии получения.

e — различие в значениях ОЧО получают с учетом неокругленного значения ОЧО.

f — дополнительный анализ был не запланирован, p-значение приведено без учета поправки на множественное тестирование

НД — не достигнуто.

НП — не применимо

МЕК116513 (COMBI-v):

Исследование МЕК116513 было рандомизированным, открытым исследованием III фазы с 2 группами, в котором сравнивалось сочетание дабрафениба и траметиниба с монотерапией вемурафенибом при метастатической меланоме, позитивной по мутации BRAF V600. Первичной конечной точкой исследования была общая выживаемость, а ключевой вторичной конечной точкой – ВБП. Пациенты были распределены по группам по уровню лактатдегидрогеназы (ЛДГ) (выше ВГН и ниже ВГН) и по типу мутации BRAF (V600E и V600K).

Всего было рандомизировано 704 пациента в соотношении 1:1 для получения либо сочетания препаратов, либо вемурафениба. Большинство пациентов были европеоидной расы (более 96 %) и мужского пола (55 %), медиана возраста составила 55 лет (24 % были старше 65 лет). У большинства субъектов была стадия заболевания IV M1c (61 %). У большинства субъектов был уровень ЛДГ ниже ВГН (67 %), функциональный статус по ECOG 0 (70 %) и метастазы во внутренние органы в исходном состоянии (78 %). У 54 % пациентов в исходном состоянии было менее 3 очагов болезни. У большинства пациентов была меланوما, позитивная по мутации BRAF V600E (89 %). В исследование не включались пациенты с метастазами в головной мозг.

Медиана общей выживаемости (ОВ) и ожидаемые показатели 1-годовой, 2-годовой, 3-летней, 4-летней и 5-летней выживаемости представлены в Таблице 8. Из анализа ОВ через 5 лет видно, что медиана ОВ для комбинированной терапии примерно на 8 месяцев выше по сравнению с монотерапией вемурафенибом (26,0 месяцев против 17,8 месяцев), при этом 5-летняя выживаемость составляет 36 % для комбинированной терапии по сравнению с 23 % для монотерапии вемурафенибом (Таблица 8, Рисунок 2). Кривая выживаемости Каплана-Мейера стабилизируется на отрезке от 3 до 5 лет (см. Рисунок

2). Общая 5-летняя выживаемость пациентов, у которых в исходном состоянии был нормальный уровень ЛДГ, составляла 46 % (95 % ДИ: 38,8; 52,0) в группе комбинированной терапии по сравнению с 28 % (95 % ДИ: 22,5; 34,6) в группе монотерапии вемурафенибом. Общая 5-летняя выживаемость пациентов, у которых в исходном состоянии был повышенный уровень ЛДГ, составляла 16 % (95% ДИ: 9,3; 23,3) в группе комбинированной терапии по сравнению с 10 % (95% ДИ: 5,1; 17,4) в группе монотерапии вемурафенибом.

Таблица 8. Показатели общей выживаемости (ОВ) в исследовании MEK116513 (COMBI-v)

	Анализ ОВ (прекращение учета данных 13 марта 2015 г.)		Анализ 5-летней ОВ (прекращение учета данных 08 октября 2018 г.)	
	Дабрафениб + Траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)	Дабрафениб + Траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)
Число пациентов				
Смертельный исход, n (%)	155 (44)	194 (55)	216 (61)	246 (70)
Ожидаемая ОВ (месяцы)				
Медиана (95 % ДИ)	25,6 (22,6–НД)	18,0 (15,6–20,7)	26,0 (22,1–33,8)	17,8 (15,6–20,7)
Скорректированное отношение рисков (95 % ДИ)	0,66 (0,53–0,81)		0,70 (0,58–0,84)	
p-значение	< 0,001		НП	
Ожидаемая ОВ, % (95 % ДИ)	Дабрафениб + Траметиниб (n = 352)		Вемурафениб (n = 352)	
1 год	72 (67–77)		65 (59–70)	
2 года	53 (47,1–57,8)		39 (33,8–44,5)	
3 года	44 (38,8–49,4)		31 (25,9–36,2)	
4 года	39 (33,4–44,0)		26 (21,3–31,0)	
5 лет	36 (30,5–40,9)		23 (18,1–27,4)	

НД — не достигнуто, НП — не применимо.

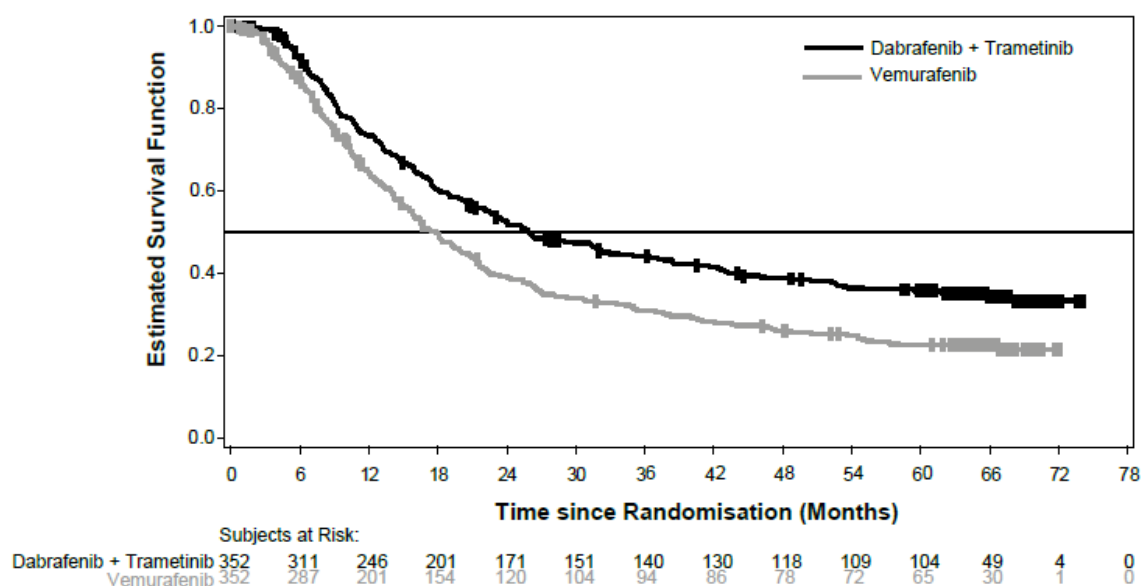


Рисунок 2. Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера – уточненный анализ исследования MEK116513

Статистически значимые улучшения для вторичной конечной точки ВБП устойчиво сохранялись через 5 лет в группе комбинированной терапии в отличие от группы с монотерапией вемурафенибом. Также было отмечено увеличение общего процента пациентов с объективным ответом (ЧОО) и большая продолжительность ответа (ПО) в группе комбинированной терапии по сравнению с группой с монотерапией вемурафенибом (Таблица 9).

Таблица 9. Результаты оценки эффективности в исследовании MEK116513 (COMBI-v)

Конечная точка	Первичный анализ (дата прекращения учета данных 17 апреля 2014 г.)		5-летний анализ (дата прекращения учета данных 08 октября 2018 г.)	
	Дабрафениб + траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)	Дабрафениб + траметиниб (n = 352)	Вемурафениб (n = 352)
ВБП ^a				
Прогрессирующее заболевание или смертельный исход, n (%)	166 (47)	217 (62)	257 (73)	259 (74)
Медиана ВБП (месяцы) (95 % ДИ)	11,4 (9,9–14,9)	7,3 (5,8–7,8)	12,1 (9,7–14,7)	7,3 (6,0–8,1)
Отношение рисков (95 % ДИ)	0,56 (0,46–0,69)		0,62 (0,52–0,74)	

р-значение	< 0,001		НП	
ЧОО ^b % (95 % ДИ)	64 (59,1; 69,4)	51 (46,1; 56,8)	67 (62,2–72,2)	53 (47,2–57,9)
Различие ЧОО (95 % ДИ)	13 (5,7; 20,2)		НП	
Р-значение	0,0005		НП	
ПО ^c (месяцы) Медиана (95 % ДИ)	13,8 ^d (11,0, НД)	7,5 ^d (7,3; 9,3)	13,8 (11,3–18,6)	8,5 (7,5–9,3)

a – выживание без прогрессирования (по оценке исследователя)

b – общий процент пациентов с объективным ответом = полный ответ + частичный ответ

c – продолжительность ответа

d — в момент отчета большинство (59 % дабрафениб + траметиниб, 42 % вемурафениб) оцененных исследователем ответов еще находились на стадии получения.

НД — не достигнуто.

НП — не применимо

Предшествующая терапия ингибиторами BRAF

Имеются ограниченные данные о пациентах, принимающих комбинацию дабрафениба с траметинибом, у которых отмечалось прогрессирование при предварительном применении ингибитора BRAF.

Часть В исследования BRF113220 включала когорту из 26 пациентов, у которых заболевание прогрессировало при лечении ингибитором BRAF. Сочетание траметиниба 2 мг один раз в день и дабрафениба 150 мг два раза в день продемонстрировало ограниченную клиническую активность у пациентов, заболевание у которых прогрессировало при лечении ингибитором BRAF. Процент подтвержденного ответа по оценке исследователя составил 15 % (95 % ДИ: 4,4; 34,9), а медиана ВБП составила 3,6 месяцев (95% ДИ: 1,9; 5,2). Аналогичные результаты наблюдались у 45 пациентов, которые перешли из группы монотерапии дабрафенибом в группу сочетания траметиниба 2 мг один раз в день и дабрафениба 150 мг два раза в день в части С данного исследования. Из этих пациентов у 13% наблюдался подтвержденный ответ (95% ДИ: 5,0; 27,0) при медиане ВБП 3,6 месяцев (95 % ДИ: 2; 4).

Пациенты с метастазами в головной мозг

Эффективность и безопасность применения дабрафениба в комбинации с траметинибом у пациентов с меланомой с мутацией BRAF, метастазирующей в головной мозг, изучалась в ходе не рандомизированного открытого многоцентрового исследования II фазы (COMBI-MB). В исследование были включены 125 пациентов, которых разделили на 4 когорты:

- Когорта А: пациенты с меланомой с мутацией BRAFV600E, с бессимптомными метастазами в головном мозге, которым ранее не проводилась местная терапия, воздействующая на головной мозг, с функциональным статусом 0 или 1 по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG).
- Когорта В: пациенты с меланомой с мутацией BRAFV600E, с бессимптомными метастазами в головном мозге, которым ранее проводилась местная терапия, воздействующая на головной мозг, с функциональным статусом 0 или 1 по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG).
- Когорта С: пациенты с меланомой с мутацией BRAFV600D/K/R, с бессимптомными метастазами в головном мозге, которым ранее проводилась либо не проводилась местная терапия, воздействующая на головной мозг, с функциональным статусом 0 или 1 по

шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG).

- Когорта D: пациенты с меланомой с мутацией BRAFV600D/E/K/R, с метастазами в головном мозге, сопровождающимися клиническими проявлениями, которым ранее проводилась либо не проводилась местная терапия, воздействующая на головной мозг, с функциональным статусом 0, 1 или 2 по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG).

Первичной конечной точкой исследования был внутрочерепной ответ на терапию в Когорте А, определяемый как число пациентов (в процентах) с подтвержденным внутрочерепным ответом, оцененным исследователем с использованием модифицированных «Критериев оценки ответа солидных опухолей» (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST 1.1). Вторичные конечные точки включали внутрочерепной ответ на терапию в Когортах В, С и D. Из-за малого размера выборки, что отражено широкими доверительными интервалами, следует с осторожностью интерпретировать результаты в Когортах В, С и D.

Результаты оценки эффективности приведены в Таблице 10.

Таблица 10. Результаты оценки эффективности (по оценке исследователя) в исследовании COMBI-MB.

Конечные точки/оценка	Все пациенты, получавшие терапию			
	Когорта А n = 76	Когорта В n = 16	Когорта С n = 16	Когорта D n = 17
Внутрочерепной ответ, % (95 % ДИ)	59 (47,3–70,4)	56 (29,9–80,2)	44 (19,8–70,1)	59 (32,9–81,6)
Длительность внутрочерепного ответа, медиана, месяцы (95 % ДИ)	6,5 (4,9–8,6)	7,3 (3,6–12,6)	8,3 (1,3–15,0)	4,5 (2,8–5,9)
Общий процент пациентов с объективным ответом, % (95 % ДИ)	59 (47,3–70,4)	56 (29,9–80,2)	44 (19,8–70,1)	65 (38,3–85,8)
Выживание без прогрессирования, медиана, месяцы (95 % ДИ)	5,7 (5,3–7,3)	7,2 (4,7–14,6)	3,7 (1,7–6,5)	5,5 (3,7–11,6)
Общая выживаемость, медиана, месяцы (95 % ДИ)	10,8 (8,7–17,9)	24,3 (7,9–НД)	10,1 (4,6–17,6)	11,5 (6,8–22,4)

ДИ — доверительный интервал,

НД — не достигнуто

• Монотерапия дабрафенибом

Эффективность применения дабрафениба для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 оценили в ходе 3 клинических исследований (BRF113683 [BREAK-3], BRF113929 [BREAK-MB] и BRF113710 [BREAK-2]), включая пациентов с мутациями BRAF V600E и/или V600K [3, 6].

В клинические исследования было включено 402 пациента с BRAF V600E и 49 пациентов с мутацией BRAF V600K. Пациенты с меланомой с иной мутацией BRAF, кроме V600E, были исключены из подтверждающего исследования. У пациентов с

мутацией V600K в несравнительных исследованиях отмечается более низкая активность, чем у пациентов с мутацией V600E.

Данные по пациентам с меланомой с иными мутациями BRAF V600, кроме мутаций V600E и V600K, отсутствуют. Эффективность дабрафениба у пациентов, ранее получавших лечение ингибитором протеин киназы, не изучалась.

Пациенты, ранее не получавшие лечение (результаты исследования фазы III [BREAK-3])

Эффективность и безопасность применения дабрафениба оценили в ходе рандомизированного открытого исследования фазы III [BREAK-3], в котором сравнивали дабрафениб с дакарбазином (DTIC) в популяции пациентов, ранее не получавших лечение, с мутацией BRAF V600E, распространенной (нерезектабельной, стадия III) или метастатической меланомой (стадия IV).

Пациентов с меланомой с иными мутациями BRAF, кроме V600E, исключили из исследования.

Основная цель настоящего исследования заключалась в оценке эффективности применения дабрафениба в сравнении с DTIC с учетом ВБП по оценке исследователя. Пациентам в группе DTIC разрешили перейти в группу дабрафениба после независимого рентгенологического подтверждения прогрессирования с момента исходной оценки. Исходные характеристики были сбалансированы между лечебными группами. Шестьдесят процентов пациентов были мужчинами, 99,6 % пациентов — представителями европеоидной расы. Средний возраст составил 52 года (21 % были в возрасте старше 65 лет); 98,4 % пациентов имели функциональный статус 0 или 1 по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG); и 97 % пациентов имели в анамнезе метастазы.

В ходе предустановленного анализа с прекращением сбора данных 19 декабря 2011 г. удалось достичь значительного улучшения в первичной конечной точке показателя ВБП (ОР=0,30; 95% ДИ 0,18; 0,51; $p < 0,0001$). Данные по эффективности, полученные в ходе первичного анализа и ретроспективного анализа с 6-месячным дополнительным периодом последующего наблюдения, обобщены в Таблице 11. Данные по ОВ из дополнительного ретроспективного анализа с прекращением сбора данных 18 декабря 2012 г. представлены на рис. 3.

Таблица 11. Эффективность результатов у ранее не леченных пациентов (исследование BREAK-3, 25 июня 2012 года)

	Данные от 19 декабря 2011 года		Данные от 25 июня 2012 года	
	Дабрафениб (n = 187)	Дакарбазин (n = 63)	Дабрафениб (n = 187)	Дакарбазин (n = 63)
Выживаемость без прогрессирования				
Медианное значение (месяцы) (95 % ДИ)	5,1 (4,9; 6,9)	2,7 (1,5; 3,2)	6,9 (5,2; 9,0)	2,7 (1,5; 3,2)
Соотношение рисков (95% ДИ)	0,30 (0,18; 0,51) P < 0,0001		0,37 (0,24; 0,58) P < 0,0001	
Общий ответ ^a				
% (95% ДИ)	53 (45,5; 60,3)	19 (10,2; 30,9)	59 (51,4; 66,0)	24 (14; 36,2)
Продолжительность ответа				
Медианное значение (месяцы)	n = 99 5.6 (4.8, НД)	n = 12 НД (5.0, НД)	N=110 8.0 (6.6; 11.5)	N = 15 7.6 (5.0; 9.7)

(95 % ДИ)				
-----------	--	--	--	--

Сокращения: ДИ: доверительный интервал; DTIC: дакарбазин; ОР: отношение рисков; НД: не достигнуто

^a Определяется как полный ответ + частичный ответ.

В дату прекращения учета данных 25 июня 2012 г. 35 (55,6 %) из 63 пациентов, рандомизированных в группу приема DTIC, перевели в группу дабрафениба, а у 63 % пациентов, рандомизированных в группу дабрафениба, и 79 % пациентов, рандомизированных в группу DTIC, заболевание прогрессировало либо отмечался смертельный исход. Медиана ВВП после перевода составляла 4,4 месяца.

Таблица 12. Данные по выживаемости на основании первичного анализа и ретроспективного анализа

Дата прекращения сбора данных	Лечение	Число смертельных исходов (%)	Отношение рисков (95 % ДИ)
19 декабря 2011 г.	дакарбазин	9 (14 %)	0,61 (0,25; 1,48) (a)
	дабрафениб	21 (11 %)	
25 июня 2012 г.	дакарбазин	21 (33%)	0,75 (0,44; 1,29) (a)
	дабрафениб	55 (29%)	
18 декабря 2012 г.	дакарбазин	28 (44%)	0,76 (0,48; 1,21) (a)
	дабрафениб	78 (42%)	

(a) На момент прекращения сбора данных результаты по пациентам не цензурировались.

Данные по ОВ из дополнительного ретроспективного анализа с прекращением сбора данных 18 декабря 2012 г. показали 12-месячную частоту ОВ равную 63 % и 70 % в группах дакарбазина (DTIC) и дабрафениба, соответственно.

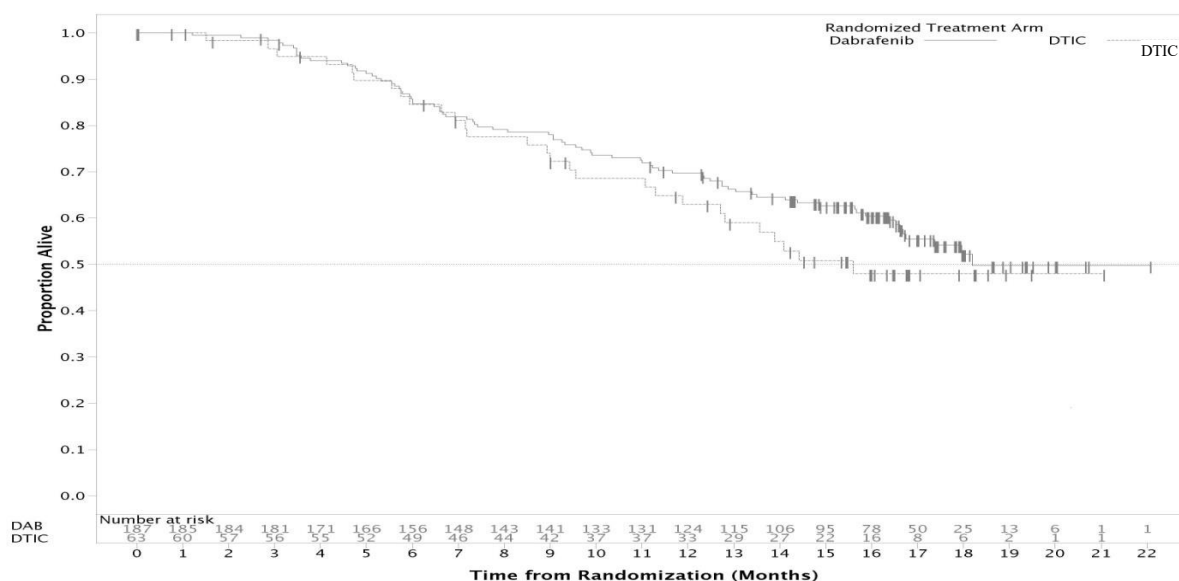


Рисунок 3. Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера (BREAK-3) (18 декабря 2012 г.)

Пациенты с метастазами в головной мозг (данные исследования фазы II (BREAK-MB))

Исследование BREAK-MB представляло собой многоцентровое открытое исследование фазы II в двух когортах, оценивающим внутримозговой ответ на терапию дабрафенибом у пациентов с гистологически подтвержденной (стадия IV) меланомой с мутацией BRAF (V600E or V600K), метастазирующей в мозг. Пациентов включили в когорту А (пациенты, не получавшие ранее местную терапию по поводу метастазов в головной мозг) или когорту В (пациенты, получавшие ранее местную терапию по поводу метастазов в головной мозг).

Первичной конечной точкой исследования была общая частота внутримозгового ответа (ОЧВО) в популяции пациентов с мутацией V600E (по оценке исследователей). Подтвержденная ОЧВО и прочие данные по эффективности по оценке исследователя показаны в таблице 13.

Таблица 13. Данные по эффективности терапии у пациентов с метастазами в головной мозг (исследование BREAK-MB)

	Все пациенты, получившие лечение			
	BRAF V600E (первичный)		BRAF V600K	
	Когорта А N=74	Когорта В N=65	Когорта А N=15	Когорта В N=18
Общая частота внутримозгового ответа, % (95% ДИ) ^a				
	39 % (28,0; 51,2) P < 0,001 ^b	31 % (19,9; 43,4) P < 0,001 ^b	7 % (0,2; 31,9)	22 % (6,4; 47,6)
Длительность внутримозгового ответа, медиана, месяцы (95 % ДИ)				
	n = 29 4,6 (2,8, НП)	n = 20 6,5 (4,6; 6,5)	n = 1 2,9 (НП, НП)	n = 4 3,8 (НП, НП)
Общий ответ, % (95% CI) ^a				
	38 % (26,8; 49,9)	31 % (19,9; 43,4)	0 (0; 21,8)	28 % (9,7; 53,5)
Длительность ответа, медиана, месяцы (95 % ДИ)				
	n = 28 5,1 (3,7, НП)	n = 20 4,6 (4,6; 6,5)	Н/П	n = 5 3,1 (2,8, НП)
Средняя выживаемость без прогрессирования, месяцы (95 % ДИ)				
	3,7 (3,6; 5,0)	3,8 (3,6; 5,5)	1,9 (0,7; 3,7)	3,6 (1,8; 5,2)
Средняя общая выживаемость, месяцы (95 % ДИ)				
Медианное значение (месяцы)	7,6 (5,9, НП)	7,2 (5,9, НП)	3,7 (1,6; 5,2)	5,0 (3,5, НП)

Сокращения: ДИ: доверительный интервал; НД: не достигается, НП: не применимо

^a Подтвержденный ответ.

^b Это исследование было разработано для подтверждения или опровержения нулевой гипотезы о том, что ОЧВО ≤ 10% (на основании данных ретроспективного исследования), в пользу альтернативной гипотезы о том, что ОЧВО ≥ 30% у пациентов с мутацией BRAF V600E.

Пациенты, которые ранее не получали лечения или не ответили на не менее чем один курс системной терапии (результаты исследования фазы II [BREAK-2])

Исследование BRF113710 (BREAK-2) представляло собой многоцентровое несравнительное исследование, в которое включили 92 пациента с метастатической меланомой (стадия IV) и меланомой с подтвержденной мутацией BRAF V600E или V600K.

Процент подтвержденного ответа в популяции у пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600E (n = 76), по оценке исследователя, составил 59 % (95 % ДИ: 48,2; 70,3), а медиана продолжительности ответа составила 5,2 месяцев (95% ДИ: 3; 9, не поддается исчислению) на основании медианы последующего наблюдения равной 6,5 месяцев. Процент ответа у пациентов с метастатической меланомой с мутацией BRAF V600K (n = 16) составил 13 % (95 % ДИ: 0,0; 28,7) с медианой продолжительности ответа, равной 5,3 месяцев (95% ДИ: 3,7; 6,8). Несмотря на ограничение в виде небольшого числа пациентов медиана ОВ соответствовала данным по пациентам с мутациями BRAF V600E.

Адьювантное лечение меланомы стадии III

BRF115532 (COMBI-AD)

Безопасность и эффективность применения дабрафениба в комбинации с траметинибом оценили в ходе рандомизированного плацебо-контролируемого многоцентрового двойного слепого исследования препарата фазы III (фаза IIIA [метастаз в лимфатический узел >1 мм], IIIB или IIIC) у пациентов с меланомой III стадии с мутацией BRAF V600 после полной резекции.

Пациентов рандомизировали в группу комбинированной терапии (дабрафениб 150 мг два раза в сутки и траметиниб 2 мг один раз в сутки) или в группу двух плацебо в течение 12 месяцев в соотношении 1 : 1. Согласно критериям включения в исследование требовалось полное удаление меланомы с проведением полной лимфаденэктомии в течение 12 недель до рандомизации. Проведение системной противоопухолевой терапии, включая лучевую терапию, было запрещено. В исследование включали пациентов со злокачественными опухолями в анамнезе, без признаков заболевания в течение не менее 5 лет. В исследование не включали пациентов со злокачественными новообразованиями с подтвержденными активирующими мутациями гена RAS. Пациентов распределяли по группам с учетом статуса мутации в гене BRAF (V600E или V600K) и стадии заболевания до операции с использованием 7-ого издания руководства по стадированию рака Американского объединённого комитета по раку (с учетом подстадии стадии III, указывающей на разные уровни поражения лимфатических узлов, размер первичной опухоли и изъязвления). За первичную конечную точку принимали безрецидивную выживаемость (БРВ), по оценке исследователя, которую определяли как время с рандомизации до рецидива заболевания или смерти по любой причине. Оценку опухоли в ходе рентгенологического исследования проводили каждые 3 месяца в течение первых двух лет и впоследствии каждые 6 месяцев до возникновения первого рецидива. Вторичные конечные точки включали общую выживаемость (ОВ; ключевая вторичная точка), выживаемость, свободная от рецидивов, и выживаемость без наличия отдаленных метастаз (ВБОМ).

В общей сложности 870 пациентов рандомизировали в группы комбинированной терапии (n = 438) и плацебо (n = 432). Большинство пациентов были европеоидной расы (99 %) и мужского пола (55 %), медиана возраста составила 51 год (18 % были старше 65 лет). В исследование включили пациентов с заболеванием всех подстадий стадии III до проведения резекции; у 18 % пациентов были поражены только лимфатические узлы, что можно было определить с помощью микроскопа и без изъязвления первичной опухоли. У большинства пациентов (91 %) была мутация BRAF V600E. При первичном анализе медиана продолжительности последующего наблюдения (время с рандомизации

до последнего контакта или наступления смерти) составила 2,83 года в комбинированной группе дабрафениба и траметиниба и 2,75 года в группе плацебо. Данные первичного анализа БРВ представлены в таблице 14. В исследовании выявлено статистически значимое различие в первичных исходах БРВ между группами лечения, при этом медиана БРВ для группы плацебо составила 16,6 месяцев и пока не была получена в группе комбинированного лечения (ОВ: 0,47; 95% доверительный интервал: (0,39; 0,58); $p=1,53 \times 10^{-14}$). Наблюдаемое преимущество БРВ было систематически показано в подгруппах пациентов, включая возраст, пол и расу. Отмечались сопоставимые результаты, включая факторы стратификации для стадии заболевания и типа мутации BRAF V600.

Таблица 14. Результаты эффективности по оценке исследователя в исследовании BRF115532 (COMBI-AD первичный анализ)

	Дабрафениб + траметиниб	Плацебо
Параметр БРВ	(n = 438)	(n = 432)
Количество явлений, n (%) Рецидив	166 (38 %)	248 (57 %)
Рецидив с отдаленными метастазами	163 (37 %)	247 (57 %)
Смерть	103 (24 %)	133 (31 %)
	3 (< 1 %)	1 (< 1 %)
Медианное значение (месяцы) (95 % ДИ)	НО (44,5, НО)	16.6 (12,7; 22,1)
Отношение рисков ^[1] (95 % ДИ) p-значение ^[2]	0,47 (0,39; 0,58) $1,53 \times 10^{-14}$	
Коэффициент 1-летней выживаемости (95 % ДИ)	0,88 (0,85; 0,91)	0,56 (0,51; 0,61)
Коэффициент 2-летней выживаемости (95 % ДИ)	0,67 (0,63; 0,72)	0,44 (0,40; 0,49)
Коэффициент 3-летней выживаемости (95 % ДИ)	0,58 (0,54; 0,64)	0,39 (0,35; 0,44)

^[1] Отношение рисков получили с использованием стратифицированной модели Пайка.

^[2] Р-значение получили с учетом двустороннего стратифицированного логрангового критерия (в качестве факторов стратификации выступили стадия заболевания — IIIA vs. IIIB vs. IIIC — и тип мутации BRAF V600 — V600E vs. V600K).

НПО = не оценивается.

С учетом обновленных данных дополнительного 29-месячного периода последующего наблюдения по сравнению с первичным анализом (минимальный период последующего наблюдения 59 месяцев), преимущество БРВ сохранялось при оцененном ОР 0,51 (95 % ДИ: 0,42; 0,61) (Рисунок 4). 5-летний показатель БРВ составлял 52 % (95 % ДИ: 48, 58) в группе комбинированной терапии по сравнению с 36 % (95 % ДИ: 32, 41) в группе плацебо.

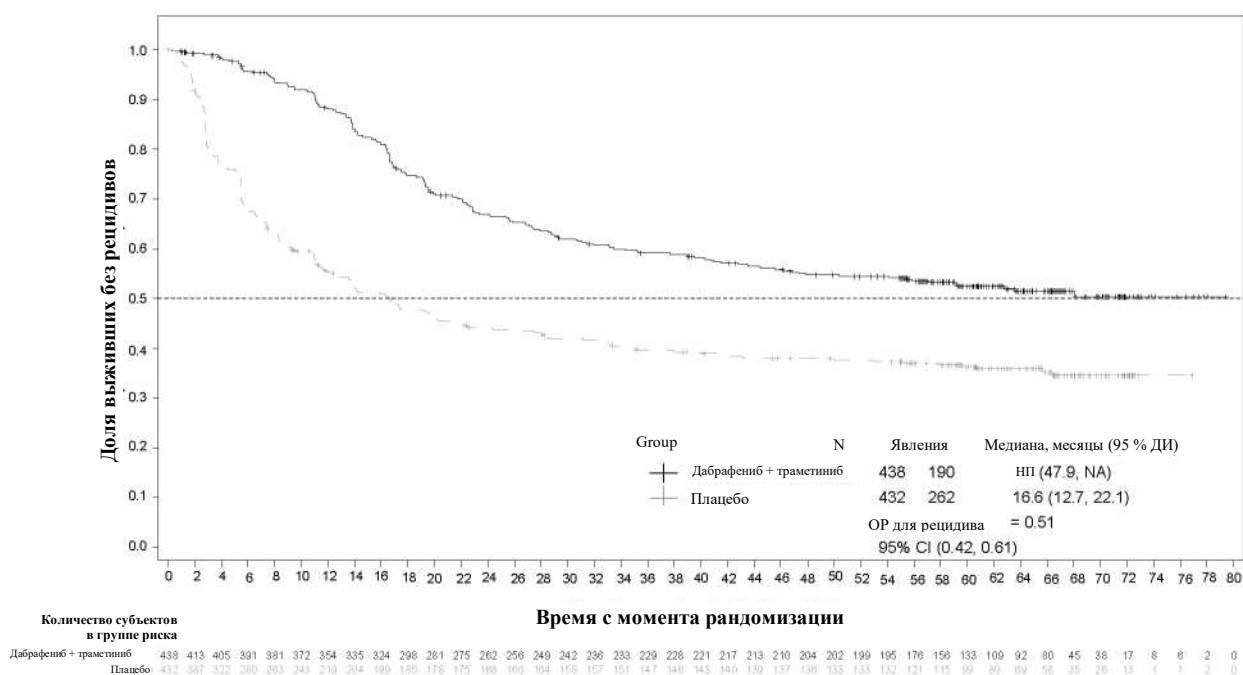


Рисунок 4 Кривые общей выживаемости Каплана-Мейера для исследования BRF115532 (популяция в соответствии с назначенным лечением (ИТТ), обновленные результаты)

С учетом 153 явлений (60 (14 %) в группе комбинированного применения и 93 (22 %) явлений в группе плацебо), что соответствовало 26 % информационной фракции от общего целевого показателя, равного 597 явлениям ОВ, оцененное отношение рисков для ОВ составило 0,57 (95 % ДИ: 0,42; 0,79; $p = 0,0006$). Эти результаты не соответствовали предварительно заданным границам для констатации статистической значимости во время первого промежуточного анализа ОВ (ОР = 0,50; $p = 0,000019$). Показатели выживаемости через 1 и 2 года после рандомизации составили 97 % и 91 % в группе комбинированной терапии и 94 % и 83 % в группе плацебо соответственно.

Немелкоклеточный рак легкого

Исследование BRF113928

Эффективность и безопасность применения дабрафениба в комбинации с траметинибом оценивались в многоцентровом нерандомизированном открытом исследовании фазы II в трех когортах у пациентов с НМРЛ стадии IV с мутацией BRAF V600E. Первичной конечной точкой была частота объективного ответа (ЧОО), оцененная исследователем с использованием «Критериев оценки ответа солидных опухолей» (Response Evaluation Criteria In Solid Tumors, RECIST 1.1). Вторичные конечные точки включали длительность ответа (ДО), выживаемость без прогрессирования (ВБП), общую выживаемость (ОВ), безопасность и популяционную фармакокинетику (ПФ). ЧОО, ДО и ВБП оценивались также Независимым наблюдательным комитетом (ННК) в порядке анализа чувствительности.

Когорты включались в исследование последовательно.

- Когорта А: Монотерапия (дабрафениб, 150 мг два раза в сутки), включено 84 пациента. 78 пациентов ранее получали системную терапию по поводу метастатического заболевания.
- Когорта В: Комбинированная терапия (дабрафениб, 150 мг два раз в день, и

траметиниб, 2 мг один раз в день), включено 59 пациентов. 57 пациентов ранее получали системную терапию (линия 1–3) по поводу метастатического заболевания. 2 пациента ранее не получали системную терапию и были включены в группу анализа для анализа в когорте С.

- Когорта С: Комбинированная терапия (дабрафениб, 150 мг два раза в день, и траметиниб, 2 мг один раз в день), включено 34 пациентов. Все пациенты получали исследуемый препарат в качестве первой линии терапии по поводу метастатического заболевания.

Среди в общей сложности 93 пациентов, включенных в когорты комбинированной терапии В и С, большинство принадлежало к европеоидной расе (более 90 %), количество женщин и мужчин было практически одинаковым (54 % и 46 %), а медианный возраст составил 64 года среди пациентов, получавших терапию второй и последующих линий, и 68 лет — среди пациентов, получавших терапию первой линии. У большинства пациентов (94 %), включенных в когорты комбинированной терапии, функциональный статус по шкале ECOG был 0 или 1. Никогда ранее не курили 26 пациентов (28 %). У большинства пациентов отмечалась неплоскоклеточная гистология. В популяции, ранее получавшей терапию, 38 пациентов (67 %) получили ранее системную противораковую терапию первой линии по поводу метастатического заболевания.

Для первичной конечной точки ЧОО по оценке исследователями ЧОО популяции пациентов терапии первой линии составила 61,1 % (95 % ДИ: 43,5 %; 76,9 %), а в популяции получавших лечение ранее — 66,7 % (95 % ДИ: 52,9 %; 78,6 %). Этот показатель удовлетворял критерию статистической значимости для отклонения нулевой гипотезы о том, что ЧОО для дабрафениба в комбинации с траметинибом применительно к этой популяции больных НМРЛ было меньше либо равно 30 %. Результаты определения ЧОО, полученные ННК, согласовывались с результатами оценки исследователей. Ответ был длительным; медианная ДО в популяции ранее получавших терапию достигала 9,8 месяца (95 % ДИ: 6,9; 16,0) по оценке исследователей. В популяции первой линии у 68 % пациентов не было прогрессирования в течение 9 месяцев. Медианные показатели ДО и ВБП еще не были оценены (таблица 15). Эффективность комбинации с траметинибом была выше при прямом сравнении с монотерапией дабрафенибом в когорте А.

Таблица 15. Резюме по эффективности в когортах с комбинированной терапией на основе оценок исследователями и независимого рентгенологического заключения

Конечная точка	Анализ	1-я линия комбинации n = 36 ¹	2-я линия комбинации плюс n = 57 ¹
Общий подтвержденный ответ n (%) (95% ДИ)	Исследователь	22 (61,1 %) (43,5; 76,9)	38 (66,7 %) (52,9; 78,6)
	ННК	22 (61,1 %) (43,5; 76,9)	36 (63,2 %) (49,3; 75,6)
Медианная ДО, месяцы (95 % ДИ)	Исследователь	НО2 (8,3; НО)	9,8 (6,9; 16,0)
	ННК	НО (6,9, НО)	12,6 (5,8, НО)
Медианная ВБП, месяцы (95 % ДИ)	Исследователь	³	10,2 (6,9; 16,7)
	ННК	⁻³	8,6 (5,2; 16,8)
		-	

Медианная месяцы (95 % ДИ)	ОВ, —	24,6 (11,7; НО) ⁴	18,2 (14,3; НО)
-------------------------------	----------	------------------------------	-----------------

¹ Окончание сбора данных: 8 августа 2016 г.

² НО: Не оценивается.

³ Медианная ВВП в настоящее время не оценивается.

⁴ Частота событий для расчета ОВ была равна 28 %, и, следовательно, определенное медианное значение все еще не является окончательным.

Удлинение интервала QT

Наихудший случай удлинения QTс на более чем 60 миллисекунд (мс) наблюдался у 3 % пациентов, получающих лечение дабрафенибом (один случай — более 500 мс в объединенной выборке для оценки безопасности). В исследовании MEK115306 фазы III у пациентов, получивших траметиниб в комбинации с дабрафенибом, отмечался наихудший случай удлинения QTсВ до более чем 500 мс; показатель QTсВ увеличился более чем на 60 с исходного уровня у 1 % (3/209) пациентов. В исследовании фазы III MEK116513 у четырех пациентов (1 %), получающих лечение траметинибом в комбинации с дабрафенибом, отмечалось увеличение QTсВ степени 3 (более 500 мсек). У двух из этих пациентов наблюдалось увеличение QTсВ степени 3 (более 500 мс), что также было ростом на более чем 60 мс от исходного уровня.

В исследовании QT при многократном приеме препарата оценили потенциальное воздействие дабрафениба на удлинение интервала QT. Превышающая терапевтическую дозу дабрафениба в 300 мг дважды в сутки давалась 32 пациентам с опухолями с позитивной мутацией BRAF V600. Клинически значимого воздействия дабрафениба или его метаболитов на интервал QTс не выявлено.

Прочие исследования - анализ тактики лечения лихорадки

Исследование CPDR001F2301 (COMBI-i) и исследование CDRB436F2410 (COMBI-Aplus)

Лихорадка наблюдается у пациентов, получающих комбинированную терапию дабрафенибом и траметинибом. в первоначальных регистрационных исследованиях комбинированной терапии при нерезектабельной или метастатической меланоме (COMBI-d и COMBI-v; всего N = 559) и при адъювантном лечении меланомы (COMBI-AD, N = 435) в случае развития лихорадки (температура тела $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$) рекомендовалось прерывать прием только дабрафениба. в двух последующих исследованиях при нерезектабельной или метастатической меланоме (контрольная группа COMBI-i, N=264) и в условиях адъювантного лечения меланомы (COMBI-Aplus, N=552) было рекомендовано прекратить прием обоих лекарственных препаратов при температуре пациента $\geq 38^{\circ}\text{C}$ (COMBI-Aplus) или при первых симптомах лихорадки (COMBI-i; COMBI-Aplus при рецидивирующей лихорадке). в исследованиях COMBI-i и COMBI-Aplus наблюдалась более низкая частота лихорадки 3/4 степени, осложненной лихорадки, госпитализации по поводу серьезных нежелательных явлений лихорадки, представляющих особый интерес (НЯПОИ), продолжительности НЯПОИ лихорадки и полного прекращения приема обоих лекарственных препаратов в связи с НЯПОИ лихорадки (последнее только при адъювантном лечении) по сравнению с исследованиями COMBI-d, COMBI-v и COMBI-AD. Исследование COMBI-Aplus достигло своей основной конечной точки с совокупной частотой 8,0 % (95 % ДИ: 5,9; 10,6) для лихорадки 3/4 степени, госпитализации по поводу лихорадки или полного прекращения лечения в связи с лихорадкой по сравнению с 20,0 % (95 % ДИ: 16,3; 24,1) для исторического контроля (COMBI-AD).

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

Максимальная концентрация дабрафениба в плазме крови после приема внутрь достигается в среднем через 2 часа. Средняя абсолютная биодоступность дабрафениба

при приеме внутрь составляет 95% (90% ДИ: 81, 110%). Воздействие дабрафениба (C_{max} и AUC) увеличивались пропорционально дозе между 12 и 300 мг после однократного применения дозы, но после повторных доз два раза в сутки увеличение было меньше пропорционального дозе. Снижение воздействия наблюдалось при повторных дозах, вероятно, по причине индукции его собственного метаболизма. Среднее соотношение кумуляции AUC в день 18 /день 1 составило 0,73. После применения 150 мг два раза в сутки геометрическое среднее C_{max} , AUC(0-t) и концентрация препарата в крови до приема очередной дозы (C_t) составляли соответственно 1478 нг/мл, 4341 нг*ч/мл и 26 нг/мл.

Применение дабрафениба с пищей снижало биодоступность (C_{max} и AUC снижались соответственно на 51% и 31%) и замедляло абсорбцию капсул дабрафениба по сравнению с состоянием натощак.

Распределение

Траметиниб на 99,7 % связывается с белками плазмы крови человека. Объем распределения в равновесном состоянии после внутривенного введения микродозы составляет 46 л.

Биотрансформация

Метаболизм дабрафениба в первую очередь опосредуется CYP2C8 и CYP3A4, образуя гидрокси-дабрафениб, который в дальнейшем окисляется с помощью CYP3A4, образуя карбоксидабрафениб.

Далее возможно неферментативное декарбоксилирование карбоксидабрафениба с образованием дезметилдабрафениба. Карбоксидабрафениб выводится с желчью и мочой. Дезметилдабрафениб может также образовываться в кишечнике и реабсорбироваться. Десметилдабрафениб метаболизируется за счет CYP3A4, образуя окислительные метаболиты. Конечный период полувыведения гидроксидабрафениба соответствует периоду исходного вещества и составляет 10 ч, тогда как карбокси- и десметил-метаболиты обнаруживают более длительные периоды полувыведения (21–22 часа). После повторного приема препарата соотношение средних AUC метаболита и исходного соединения составили 0,9, 11 и 0,7 для гидрокси-, карбокси- и дезметилдабрафениба соответственно. Исходя из экспозиции, относительной эффективности и фармакокинетических свойств, гидрокси- и дезметилдабрафениб, вероятно, имеют важное значение в реализации клинической эффективности дабрафениба; активность карбоксидабрафениба, вероятнее всего, значительной роли не играет.

Оценка in vitro потенциала взаимодействия с лекарственным средством

Дабрафениб является субстратом человеческого Р-гликопротеина (Pgp) и мышинового BCRP *in vitro*. Тем не менее эти транспортеры оказывают минимальное воздействие на биодоступность и выведение перорального дабрафениба, а риск клинически значимых межлекарственных взаимодействий с ингибиторами Pgp или BCRP небольшой. Было показано, что ни дабрафениб, ни его 3 основных метаболита не являются ингибиторами Pgp *in vitro*.

Также было показано, что хотя дабрафениб и его метаболиты гидроксидабрафениб, карбоксидабрафениб и десметилдабрафениб являются умеренными ингибиторами человеческого белка транспортера органических анионов (OAT) 1 и OAT3; тем не менее на основании клинического воздействия риск взаимодействия препаратов является минимальным *in vitro*, а дабрафениб и десметил метаболит являются ингибиторами белка-транспортёр органических анионов 2 (OCT2) *in vitro*, риск лекарственного взаимодействия с такими белками минимален с учетом клинического воздействия дабрафениба и его метаболитов.

Элиминация

Конечный период полувыведения дабрафениба после однократного внутривенного введения микродозы составляет 2,6 часа. Конечный период полувыведения дабрафениба после однократной пероральной дозы составляет 8 часов по причине ограниченного абсорбцией выведения после перорального применения препарата (инвертированная фармакокинетика). При внутривенном применении плазменный клиренс составляет 12 л/ч.

После пероральной дозы, основным путем выведения дабрафениба является метаболический, опосредованный CYP3A4 и CYP2C8. Связанные с дабрафенибом вещества выводятся главным образом с калом, при этом 71 % пероральной дозы выделяется с фекалиями: 23 % исходного вещества выделялось в моче только в виде метаболитов.

Особые группы пациентов

Пациенты с нарушением функции печени

Популяционный фармакокинетический анализ показывает, что легкое повышение уровня билирубина и/или уровня АСТ (по классификации Национального института исследования рака (NCI) не оказывает значимого влияния на оральный клиренс траметиниба. Кроме того, легкая степень нарушения функции печени, определяемого по показателям билирубина и АСТ, не оказывает значительного влияния на концентрации метаболитов дабрафениба в плазме. Данные для пациентов с нарушениями функции печени от умеренной до тяжелой степени отсутствуют. Поскольку печеночный метаболизм и выделение с желчью являются основными путями выведения дабрафениба и его метаболитов, применение дабрафениба у пациентов с нарушениями функции печени от умеренной до тяжелой степени должно осуществляться с осторожностью (смотрите раздел 4.2).

Пациенты с нарушением функции почек

Популяционный фармакокинетический анализ дает возможность предполагать, что легкое нарушение функции почек не влияет на клиренс перорального дабрафениба. Несмотря на то, что данные по умеренному нарушению функции почек ограничены, эти данные могут указывать на отсутствие клинически значимого эффекта. Данные пациентов с тяжелой почечной недостаточностью отсутствуют (смотрите раздел 4.2).

Пожилые пациенты

По данным популяционного фармакокинетического анализа, возраст не оказывает значительного влияния на фармакокинетику дабрафениба. Возраст 75 лет и старше является прогностическим параметром более высоких плазменных концентраций карбокси- и дезметилдабрафениба при увеличении экспозиции на 40% у лиц ≥ 75 лет по сравнению с аналогичными показателями у лиц < 75 лет.

Вес тела и пол

На основании популяционного фармакокинетического анализа было показано, что пол и масса тела влияют на клиренс траметиниба при пероральном приеме. Вес также оказывал влияние на объем распределения и клиренс при распределении. Эти фармакокинетические различия не считались клинически значимыми.

Раса

По данным популяционного фармакокинетического анализа, у пациентов азиатской и европеоидной расы не отмечено значимых различий фармакокинетики дабрафениба. Имеется недостаточно данных, чтобы оценить потенциальное воздействие других рас на фармакокинетику дабрафениба.

Дети

Исследования для изучения фармакокинетики дабрафениба у детей не проводились.

5.3 Данные доклинической безопасности

Исследования канцерогенности с препаратом дабрафениб не проводились. Дабрафениб не демонстрировал мутагенности или кластогенности в исследованиях *in vitro* на клетках бактерий и культивируемых клетках млекопитающих, а также в ходе микроядерного теста на животных *in vivo*.

В комбинированных исследованиях репродуктивной функции у самок, эмбриональных исследованиях на ранних стадиях и в исследованиях токсического действия на развитие эмбриона и плода у беременных животных отмечалось уменьшение размера желтого тела при введении препарата в дозе 300 мг/кг/сутки (примерно в 3 раза превышающей клиническое воздействие у человека на основании AUC) при отсутствии воздействия на эстральный цикл, спаривание или репродуктивную функцию. Токсическое воздействие на развитие плода, включающее смерть эмбриона, дефекты межжелудочковой перегородки и изменения формы вилочковой железы, наблюдались при дозе 300 мг/кг/сутки, а задержка развития скелета и снижение веса тела плода – при дозе ≥ 20 мг/кг/сутки ($\geq 0,5$ -кратное клиническое воздействие на человека на основании AUC). Исследования репродуктивной функции у мужчин, получающих дабрафениб, не проводились. Тем не менее в исследованиях повторных доз наблюдалась дистрофия яичек / истощение у животных (на основании AUC $\geq$ в 0,2 раза клинического воздействия у человека). Изменения яичек у животных по-прежнему сохранялись через 4-недельный период восстановления (смотрите раздел 4.6).

У животных наблюдались эффекты со стороны сердечно-сосудистой системы, включая дегенерацию/некроз коронарных артерий и/или кровотечение, гипертрофию атриовентрикулярного клапана/кровотечение и фиброваскулярную пролиферацию предсердий (≥ 2 раза выше клинического воздействия с учетом AUC). Отмечалось очаговое артериальное/периваскулярное воспаление в различных тканях у животных, а также повышенная частота дегенерации печеночных артерий и спонтанная дегенерация кардиомиоцитов, сопровождающаяся воспалением (спонтанная кардиомиопатия) у животных ($\geq 0,5$ и $0,6$ раза выше клинического воздействия у животных соответственно). У мышей отмечались эффекты со стороны печени, включая гепатоцеллюлярный некроз и воспаление ($\geq 0,6$ раза выше клинического воздействия). У нескольких животных наблюдалось бронхоальвеолярное воспаление легких при введении препарата в дозе 20 мг/кг/сутки (≥ 9 раз выше клинического воздействия с учетом AUC), которое связывали с поверхностным и/или учащенным дыханием.

У животных, получающих дабрафениб, наблюдались обратимые гематологические эффекты. В исследованиях до 13 недель у животных отмечалось снижение числа ретикулоцитов и/или массы клеток эритроцитов (≥ 10 и $1,4$ раза выше клинического воздействия соответственно).

В исследованиях токсичности у неполовозрелых животных наблюдались воздействие на рост (более короткая длина костей), почечная токсичность (отложения в почечных канальцах, повышенная частота кортикальных кист, тубулярная базофилия, а также обратимые повышения уровней мочевины и/или креатинина) и тестикулярная токсичность (дегенерация и расширение почечных канальцев) ($\geq 0,2$ раза выше клинического воздействия у взрослого человека на основании AUC).

Дабрафениб был фототоксичен в анализе с фибробластами животных *in vitro* с захватом нейтрального красного 3T3 (NRU) и *in vivo* при концентрациях ≥ 100 мг/кг (> 44 раза выше клинического воздействия на основании $C_{\max}$) в исследовании фототоксичности у беспшерстных животных.

Комбинация с траметинибом

В исследовании на животных, в котором траметиниб и дабрафениб применяли в комбинации в течение 4 недель признаки токсичности для желудочно-кишечного тракта и сниженной насыщенности клетками в лимфоидной ткани тимуса наблюдались при

воздействиях, ниже, чем воздействие у животных, получавших только траметиниб. С другой стороны, наблюдалась токсичность, которая была сходна с данными сопоставимых исследований монотерапии.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1 Перечень вспомогательных веществ

Целлюлоза микрокристаллическая

Магния стеарат

Кремния диоксид коллоидный

состав оболочки капсулы: непрозрачный розовый: титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), гипромеллоза,

состав чернил (S-1-17822 или S-1-17823): шеллак, железа оксид черный (E172), пропиленгликоль, аммония гидроксид, бутанол, 2-пропанол

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30 °C.

Хранить в оригинальной упаковке, не вынимая влагопоглотитель из флакона.

Хранить в недоступном для детей месте!

6.5 Форма выпуска и упаковка

По 28 или 120 капсул с осушителем помещают во флакон из непрозрачного белого полиэтилена высокой плотности, закрытый полипропиленовой крышкой с защитой от вскрытия детьми и полиэтиленвинилацетатной мембраной.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним.

Особые требования отсутствуют.

6.7 Условия отпуска из аптек

По рецепту

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Новартис Фарма АГ

Лихтштрассе 35

4056 Базель, Швейцария

7.1. ПРЕДСТАВИТЕЛЬ ДЕРЖАТЕЛЯ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Претензии потребителей направлять по адресу:

Республика Казахстан

Филиал Компании Новартис Фарма Сервисэз АГ в Республике Казахстан

050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

тел.: (727) 258-24-47

e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

РК-ЛС-5№020852

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации: 07.10.2014 г.

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата доступна на официальном сайте <http://www.ndda.kz>