

## Тафинлар Комбо



### Полезные ссылки:

[Цена в Яндексe](#) [Горздрав](#) [Столички](#)

[Госреестр](#) [Википедия](#)

[РЛС VIDAL](#) [Mail.Ru](#) [Drugs.com](#)<sup>англ</sup>

### Форма выпуска:

#### **Форма выпуска, описание и состав**

**Капсулы** твердые, непрозрачные, с корпусом и крышечкой темно-розового цвета; на крышечке капсулы черными чернилами нанесено " GS LHF ", на корпусе капсулы - "75 мг "; содержимое капсул представляет собой порошок от белого до почти белого цвета; размер капсул № 1. (Препарат Тафинлар)

	<b>1 капс.</b>
дабрафениба мезилат микронизированный	88.88 мг,
что соответствует содержанию дабрафениба	75 мг

Вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая - 177.7 мг, магния стеарат - 2.7 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.68 мг.

*Состав капсулы из гипромеллозы размер №1, Opaque Pink (непрозрачный розовый):* краситель железа оксид красный - 0.56%, титана диоксид - 1.78%, гипромеллоза - q. s. до 100%, чернила S-1-17823 (шеллак - 44.5%, краситель железа оксид черный - 23.4%, пропиленгликоль - 2%, аммиак водный - 1%, бутанол - 2.24%, изопропанол - 26.88%).

28 шт. - флаконы.

120 шт. - флаконы.

**Таблетки, покрытые пленочной оболочкой** розового цвета, круглые, двояковыпуклые, с гравировкой " GS " на одной стороне и " NMJ " - на другой. (препарат Мекинист)

	<b>1 таб.</b>
траметиниба диметилсульфоксид	2.254 мг,
что соответствует содержанию траметиниба	2 мг

Вспомогательные вещества: маннитол - 106.95 мг, целлюлоза микрокристаллическая - 41.25 мг, гипромеллоза 2910 - 8.25 мг, кроскармеллоза натрия - 4.95 мг, натрия лаурилсульфат - 0.068 мг, кремния диоксид коллоидный - 0.04 мг, магния стеарат - 1.24 мг.

*Пленочная оболочка (Опадрай розовый YS-1-14762-A (гипромеллоза - 59%, титана диоксид - 31.04%, макрогол-400 - 8%, полисорбат-80 - 1%, краситель железа оксид красный 0.96%))* - 4.95 мг.

7 шт. - флаконы.

30 шт. - флаконы.

Флаконы (2) ( 1 флакон препарат Тафинлар+ 1 флакон препарат Мекинист) - пачки картонные.

### Фармакологические свойства:

#### **Фармакодинамика**

Комбинированное лекарственное средство.

*Дабрафениб* является мощным селективным конкурирующим с АТФ ингибитором RAF-киназ; значения IC<sub>50</sub> для изоферментов BRAF<sup>V600E</sup>, BRAF<sup>V600K</sup> и BRAF<sup>V600D</sup> составляют 0.65 нмоль, 0.5 нмоль и 1.84 нмоль соответственно. В

биохимических исследованиях дабрафениб также ингибирует изоферменты CRAFi BRAF "дикого" типа со значением  $IC_{50}$  5.0 нмоль и 3.2 нмоль соответственно. Дабрафениб ингибирует рост линий клеток меланомы и немелкоклеточного рака легкого, несущих мутацию гена BRAFV600, *in vitro* и в ксенотрансплантатах моделей меланомы *in vivo*.

Дабрафениб подавляет нижележащий фармакодинамический маркер (фосфорилированную ERK) в клетках меланомы, несущих мутацию BRAF V600, как *in vitro*, так и у животных. У пациентов с меланомой с мутацией BRAF V600 дабрафениб подавляет активность фосфорилированной ERK-киназы по отношению к исходному уровню.

*Траметиниб* является высокоселективным аллостерическим ингибитором активации митоген-активируемых протеинкиназ 1 (MEK1) и 2 (MEK2), которые являются важнейшими компонентами сигнального пути ERK (киназы, регулируемой внеклеточным сигналом). При меланоме и других видах рака этот путь часто активируют мутированные формы гена BRAF, что в свою очередь активирует MEK и стимулирует рост опухолевых клеток. Траметиниб ингибирует киназную активность MEK и рост клеточных линий меланомы и немелкоклеточного рака легкого с мутацией гена BRAFV600 *in vitro* и демонстрирует противоопухолевое действие в ксенотрансплантатах моделей меланомы с мутацией гена BRAFV600.

Траметиниб снижает активность фосфорилированной ERK в опухолевых клеточных линиях меланомы с мутацией гена BRAFV600 и в моделях ксенотрансплантата меланомы и немелкоклеточного рака легких.

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 значения концентрации траметиниба, наблюдающиеся после многократного применения препарата в дозе 2 мг 1 раз в сутки, превышают доклиническую целевую концентрацию на протяжении 24-часового интервала между применениями препарата, что обеспечивает стойкое ингибирование сигнального пути MEK.

*Дабрафениб+траметиниб*. Поскольку применение дабрафениба в комбинации с траметинибом обеспечивает ингибирование двух киназ в данном сигнальном пути, B-Raf и MEK, комбинированная терапия обеспечивает более эффективное ингибирование проведения пролиферативного сигнала по сравнению с монотерапией каждым компонентом. Комбинация дабрафениба с траметинибом оказывает синергическое/аддитивное действие в клеточных линиях меланомы и немелкоклеточного рака легких с мутацией гена BRAFV600 *in vitro* и задерживает развитие резистентности *in vivo* в ксенотрансплантатах меланомы с мутацией гена BRAFV600.

## **Фармакокинетика**

### *Дабрафениб*

$C_{max}$  дабрафениба в плазме крови после приема внутрь достигается в среднем через 2 ч. Средняя абсолютная биодоступность дабрафениба при приеме внутрь составляет 95%. Экспозиция дабрафениба ( $C_{max}$  и AUC) увеличивается пропорционально дозе после однократного приема внутрь в диапазоне доз от 12 мг до 300 мг, однако при повторном приеме 2 раза/сут увеличение экспозиции менее пропорционально дозе. При многократном применении экспозиция дабрафениба несколько снижается, возможно за счет индукции собственного метаболизма. Среднее соотношение кумуляции AUC день 18 /день 1 составило 0.73. После приема дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза/сут среднее геометрическое  $C_{max}$ ,  $AUC_{0-t}$  и концентрация перед приемом дозы составили 1478 нг/мл, 4341 нг·ч/мл и 26 нг/мл соответственно. При приеме во время еды биодоступность дабрафениба снижается:  $C_{max}$  и AUC уменьшаются на 51% и 31% соответственно), всасывание замедляется по сравнению с приемом дабрафениба в капсулах натощак.

Связывание дабрафениба с белками плазмы крови составляет 99.7%. Кажущийся  $V_d$  составляет 70.3 л.  $V_d$  в равновесном состоянии после в/в введения микродозы составляет 46 л.

Первый этап метаболизма дабрафениба - образование гидроксидабрафениба, катализируемое изоферментами CYP2C8 и CYP3A4. Затем гидроксидабрафениб окисляется до карбоксидабрафениба с помощью изофермента CYP3A4. Далее возможно неферментативное декарбоксилирование карбоксидабрафениба с образованием дезметилдабрафениба. Карбоксидабрафениб выводится с желчью и мочой. Дезметилдабрафениб может также образовываться в кишечнике и реабсорбироваться. Дезметилдабрафениб окисляется изоферментом CYP3A4. Конечный  $T_{1/2}$  гидроксидабрафениба соответствует  $T_{1/2}$  неизмененного соединения (10 ч), тогда как карбокси- и дезметилметаболиты дабрафениба характеризуются более длительным  $T_{1/2}$  (21-22 ч). 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-, гидрокси- и дезметилдабрафениб, вероятно, имеют важное значение в реализации клинической эффективности дабрафениба; активность карбоксидабрафениба, вероятно, имеет, значительной роли не играет.

Конечный  $T_{1/2}$  дабрафениба после в/в введения микродозы составляет 2.6 ч. Конечный  $T_{1/2}$  дабрафениба после приема внутрь составляет 8 ч (в связи с удлинением терминальной фазы). Клиренс из плазмы крови после в/в введения составляет 12 л/ч. При приеме 2 раза/сут клиренс дабрафениба составляет 17.0 л/ч после однократного применения и 34.4 л/ч через 2 недели. Выводится преимущественно через кишечник - 71%, почками - 23%.

### *Траметиниб*

Медиана времени достижения  $C_{max}$  после приема внутрь составляет 1.5 ч. Средняя абсолютная биодоступность траметиниба после однократного приема в виде таблеток в дозе 2 мг составляет 72% по сравнению с таковой после

в/в введения. Увеличение экспозиции траметиниба ( $C_{\max}$  и AUC) после повторного применения пропорционально дозе. После повторного применения траметиниба в дозе 2 мг/сут средние геометрические значения  $C_{\max}$ , AUC и концентрации перед приемом очередной дозы составляли 22.2 нг/мл, 370 нг·ч/мл и 12.1 нг/мл соответственно, с низким отношением  $C_{\max}$  к минимальной концентрации (1.8). Межиндивидуальная вариабельность была низкой (<28%). После применения однократной дозы траметиниба с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров отмечалось снижение  $C_{\max}$  и AUC на 70% и 10% соответственно по сравнению с данными показателями после приема натощак. Связывание траметиниба с белками плазмы составляет 97.4%. После в/в введения микродозы (5 мкг)  $V_d$  траметиниба составляет 1060 л.

По данным *in vitro* и *in vivo* траметиниб метаболизируется преимущественно посредством только деацетилирования или деацетилирования с моноокислением. Деацетилированный метаболит далее метаболизируется посредством глюкуронирования. Деацетилирование опосредовано карбоксилэстеразами (т.е. карбоксилэстераза 1b, 1c и 2), также может быть опосредовано другими гидролитическими изоферментами.

Траметиниб накапливается со средним отношением накопления 6.0 при многократном ежедневном применении в дозе 2 мг 1 раз/сут. Средний показатель конечного  $T_{1/2}$  составляет 127 ч (5.3 дня) после применения однократной дозы.  $C_{ss}$  достигается к 15 дню. Плазменный клиренс траметиниба составляет 3.21 л/ч.

После приема внутрь однократной дозы [ $^{14}C$ ]-меченного траметиниба в виде раствора общая выделенная доза после 10-дневного периода сбора низкая (<50%) в связи с длительным  $T_{1/2}$ . Продукты метаболизма траметиниба выводятся преимущественно через кишечник (>80% радиоактивности обнаружено в кале) и в небольшой степени почками (<19%). Неизмененное соединение составляло менее 0.1% выведенной почками дозы.

#### *Дабрафениб+траметиниб*

Многократное повторное применение дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза/сут одновременно с траметинибом в дозе 2 мг 1 раз/сут приводило к увеличению  $C_{\max}$  и AUC дабрафениба на 16% и 23% соответственно. По данным популяционного фармакокинетического анализа рассчитано незначительное уменьшение биодоступности траметиниба, соответствующее уменьшению AUC на 12%. Данные изменения  $C_{\max}$  и AUC не являются клинически значимыми.

## Показания к применению:

Лечение пациентов с нерезектабельной или метастической меланомой с мутацией гена BRAFV600.

Лечение пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAFV600.

## Относится к болезням:

- [Меланома](#)
- [Рак](#)

## Противопоказания:

Окклюзия вен сетчатки; меланома или немелкоклеточный рак легкого с "диким" типом гена BRAF; беременность, период лактации (грудного вскармливания); детский возраст до 18 лет; повышенная чувствительность к дабрафенибу, траметинибу.

#### *С осторожностью*

Нарушения функции печени средней и тяжелой степени, нарушение функции почек тяжелой степени, у пациентов с заболеваниями, которые могут сопровождаться нарушением функции левого желудочка, у пациентов с факторами риска развития перфорации органов ЖКТ (в т.ч. с указанием в анамнезе на дивертикулит; метастазы в органы ЖКТ); при применении с мощными ингибиторами CYP2C8 или CYP3A4, субстратам OATB1B1 или OATP1B3.

## Способ применения и дозы:

Терапию дабрафенибом и траметинибом должен проводить врач, имеющий опыт применения противоопухолевых препаратов.

Принимают внутрь.

Перед началом применения дабрафениба и траметиниба необходимо получить подтверждение мутации гена BRAFV600 с помощью одобренного или валидированного теста у каждого пациента.

*Дабрафениб*: рекомендуемая доза составляет 150 мг 2 раза/сут.

*Траметиниб*: рекомендуемая доза траметиниба составляет 2 мг внутрь 1 раз/сут.

## **Побочное действие:**

Определение частоты побочных реакций: очень часто ( $\geq 1/10$ ); часто ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), нечасто ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ), редко ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$ ); очень редко ( $< 1/10\ 000$ ); неизвестно (невозможно оценить на основании имеющихся данных).

*Инфекционные и паразитарные заболевания*: очень часто - назофарингит; часто - целлюлит, панникулит, фолликулит, паронихия, пустулезная сыпь.

*Новообразования*: часто - плоскоклеточный рак кожи, включая рак in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантому, папиллома (в т.ч. папиллома кожи), себорейный кератоз; нечасто - акрохордон (мягкая бородавка), новый участок первичной меланомы.

*Со стороны системы кроветворения*: очень часто - нейтропения; часто - анемия, тромбоцитопения, лейкопения.

*Со стороны иммунной системы*: нечасто - гиперчувствительность.

*Со стороны обмена веществ*: очень часто - ухудшение аппетита; часто - обезвоживание, гипергликемия, гипонатриемия, гипофосфатемия.

*Со стороны нервной системы*: очень часто - головная боль, головокружение.

*Со стороны органа зрения*: часто - нечеткость зрения, нарушение зрения; нечасто - хориоретинопатия, увеит, отслойка сетчатки, периорбитальный отек.

*Со стороны сердечно-сосудистой системы*: очень часто - артериальная гипертензия, кровотечение; часто - артериальная гипотензия, лимфатический отек, снижение фракции выброса; нечасто - брадикардия; частота неизвестна - миокардит.

*Со стороны дыхательной системы*: очень часто - кашель; часто - одышка, пневмонит.

*Со стороны пищеварительной системы*: очень часто - боли в животе, запор, диарея, тошнота, рвота; часто - сухость во рту, стоматит; нечасто - панкреатит, перфорация ЖКТ, колит.

*Со стороны кожи и подкожной клетчатки*: очень часто - сухость кожи, кожный зуд, кожная сыпь, эритема, акнеформный дерматит; часто - актинический кератоз, ночная потливость, гиперкератоз, алоpecia, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, гипергидроз, повреждения кожи, панникулит, реакции фотосенсибилизации, поверхностные трещины на коже.

*Со стороны костно-мышечной системы*: очень часто - артралгия, миалгия, боль в конечностях, мышечный спазм.

*Со стороны мочевыделительной системы*: часто - почечная недостаточность; нечасто - нефрит.

*Общие реакции*: очень часто - повышенная утомляемость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения; часто - воспаление слизистых оболочек, гриппоподобный синдром, отек лица.

*Результаты лабораторных исследований*: очень часто - повышение активности АЛТ, АСТ, ЩФ, ГГТ, КФК.

## **Применение при беременности и кормлении грудью:**

Противопоказано применение при беременности и в период лактации (грудного вскармливания).

## **Взаимодействие с другими лекарственными средствами:**

### *Дабрафениб*

По данным, полученным in vitro, основными изоферментами системы цитохрома P450, участвующими в окислительном метаболизме дабрафениба, являются изоферменты CYP2C8 и CYP3A4, тогда как гидроксидабрафениб и дезметилдабрафениб являются субстратами изофермента CYP3A4.

Лекарственные препараты, являющиеся мощными ингибиторами или индукторами изоферментов CYP2C8 или CYP3A4, способны увеличивать или уменьшать концентрацию дабрафениба. Во время терапии дабрафенибом следует, по возможности, применять альтернативные препараты.

По данным фармакокинетического исследования отмечено увеличение  $C_{max}$  и AUC дабрафениба на 33% и

71%соответственно при одновременном повторном применении его с кетоконазолом (ингибитором изофермента CYP2C8). Кроме того, отмечено увеличение AUC гидрокси- и дезметилдабрафениба соответственно на 82% и 68%, при этом происходило уменьшение AUC карбоксидабрафениба на 16%. Одновременное применение гемфиброзила приводило к увеличению AUC дабрафениба на 47% при повторном применении последнего без соответствующего изменения концентрации его метаболитов. При одновременном повторном применении с рифампицином (индуктором изоферментов CYP3A4/CYP2C8) отмечено уменьшение фармакокинетических параметров дабрафениба,  $C_{max}$  (27%) и AUC (34%). При этом не отмечено значимых изменений AUC гидроксидабрафениба, зарегистрировано увеличение AUC карбоксидабрафениба на 73% и уменьшение AUC дезметилдабрафениба на 30%.

Необходимо соблюдать осторожность при применении мощных ингибиторов (например, кетоконазол, нефазодон, кларитромицин, ритонавир, гемфиброзил, или индукторов (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал, зверобой продырявленный) изоферментов CYP2C8 или CYP3A4 одновременно с дабрафенибом.

Дабрафениб усиливает CYP3A4- и CYP2C9-опосредованный метаболизм и может увеличить активность других изоферментов системы цитохрома, включая изоферменты CYP2B6, CYP2C8 и CYP2C19 и УДФ-глюкуронозилтрансферазу (УГТ), а также может увеличить активность белков переносчиков (например, P-gp).

Одновременное применение дабрафениба с лекарственными препаратами, чувствительными к индукции изоферментов CYP3A4 или CYP2C9 (например, гормональные контрацептивы, варфарин или дексаметазон), может привести к снижению их концентрации и потере эффективности. В случае, когда применение таких препаратов с дабрафенибом необходимо, следует контролировать состояние пациента для выявления потери эффективности данных препаратов или рассмотреть возможность альтернативной лекарственной терапии.

Ожидается большое количество препаратов, с которыми возможно развитие лекарственного взаимодействия при одновременном применении с дабрафенибом, однако интенсивность взаимодействия может быть различной.

Группы вышеописанных лекарственных препаратов могут включать в т.ч.: анальгетики (например, фентанил, метадон); антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин); противоопухолевые препараты (например, кабазитаксел); антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин); противоэпилептические препараты (например, карбамазепин, фенитоин, примидон, альпроевая кислота); нейролептики (например, галоперидол); блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, верапамил); сердечные гликозиды (например, дигоксин); ГКС (например, дексаметазон, метилпреднизолон); противовирусные препараты для лечения ВИЧ-инфекции (например, ампренавир, атазанавир, дарунавир, делавирдин, эфавиренз, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир); гормональные контрацептивы; снотворные препараты (например, диазепам, мидазолам, золпидем); иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус); статины, метаболизирующиеся при участии изофермента CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин).

#### *Траметиниб*

Поскольку траметиниб метаболизируется преимущественно путем деацетилирования, по всей вероятности, опосредованного гидролитическими ферментами эстеразами (например, карбоксилэстеразами), маловероятно, что другие препараты влияют на его фармакокинетику через метаболическое взаимодействие.

## **Особые указания и меры предосторожности:**

Безопасность и эффективность у пациентов с отсутствием мутации BRAF V600 не изучена.

Во время и после тяжелых эпизодов лихорадки следует контролировать сывороточную концентрацию креатинина и другие показатели функции почек. Отмечены случаи тяжелой неинфекционной фебрильной лихорадки.

Следует оценить состояние кожных покровов перед началом лечения с последующим контролем каждые 2 месяца на протяжении всего курса лечения. Следует контролировать состояния кожных покровов каждые 2-3 месяца на протяжении 6 месяцев после окончания терапии препаратом или до начала другой противоопухолевой терапии. Следует проинструктировать пациента о необходимости сообщать лечащему врачу о возникновении новых очагов поражения на коже.

Следует контролировать состояние пациента с целью выявления вторичных/рецидивирующих RAS-положительных злокачественных новообразований иной локализации на период до 6 месяцев после отмены терапии дабрафенибом или вплоть до начала иной противоопухолевой терапии.

Необходимо немедленно обследовать пациентов с жалобами на боль в животе неясной этиологии с определением активности амилазы и липазы в сыворотке крови. Следует тщательно наблюдать пациента при возобновлении лечения дабрафенибом после эпизода панкреатита. При появлении симптомов колита или перфорации органов ЖКТ пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Рекомендуется проводить контроль функции печени каждые 4 недели в течение 6 месяцев после начала лечения траметинибом. Впоследствии контроль функции печени может быть продолжен по клиническим показаниям.

Перед началом лечения следует провести тщательное офтальмологическое обследование и при клинической необходимости повторять его во время терапии. При возникновении жалоб на нарушение зрения у пациентов, получающих терапию данной комбинацией, следует провести дополнительное офтальмологическое обследование.

## Тафинлар Комбо

Фармакологическая база данных (<http://drugs.thead.ru>)

---

При выявлении поражения сетчатки следует незамедлительно прервать лечение и обратиться к специалисту по заболеваниям сетчатки. Во время терапии необходим контроль офтальмологических симптомов, таких как изменение зрения, светобоязнь, боль в глазу.

При появлении симптомов кровотечения пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

При лечении дабрафенибом у пациентов с ранее диагностированным сахарным диабетом или гипергликемией необходимо проводить рутинный контроль концентрации глюкозы в сыворотке крови. Пациентам рекомендуется сообщать лечащему врачу о симптомах тяжелой гипергликемии, таких как чрезмерная жажда или увеличение объема и частоты мочеиспусканий.

Дабрафениб, содержащий сульфонамидную группу, увеличивает риск развития гемолитической анемии у пациентов с дефицитом глюкозо-6-фосфатдегидрогеназы. Необходимо тщательно контролировать состояние таких пациентов на предмет признаков гемолитической анемии.

У всех пациентов ФВЛЖ следует оценить перед началом терапии, а также проводить периодический контроль в течение 8 недель после начала лечения, и далее на протяжении лечения по клиническим показаниям.

Следует контролировать АД перед началом терапии и далее во время лечения, при необходимости следует назначать антигипертензивную терапию.

При подтверждении диагноза интерстициальная болезнь легких или пневмонит, связанных с приемом данной комбинации, лечение следует прекратить.

### *Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмам*

Оценивая способность выполнять действия, требующие быстрого принятия решений, специальных двигательных и когнитивных навыков, необходимо учитывать общее состояние пациента и профиль токсичности дабрафениба и траметиниба.

**Источник:** [http://drugs.thead.ru/Tafinlar\\_Kombo](http://drugs.thead.ru/Tafinlar_Kombo)