

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕКИНИСТ®

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002945

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: Мекинист®

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: траметиниб


ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.


СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Действующее вещество: траметиниба диметилсульфоксид (в пересчете на траметиниб) - 0,5635/2,2540 мг (0,5/2,0 мг); вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза 2910, кроскармеллоза натрия, натрия лаурил сульфат, кремния диоксид коллоидный, магния стеарат; состав пленочной оболочки: Опадрай желтый 03B120006 (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол-400, краситель железа оксид желтый); Опадрай розовый YS-1-14762-A (гипромеллоза, титана диоксид, макрогол-400, полисорбат-80, краситель железа оксид красный).

ОПИСАНИЕ

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, без риса, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «» на одной стороне и «ТТ» — на другой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 2,0 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки со скошенными краями, без риса, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «» на одной стороне и «LL» - на другой.

ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА

Противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы митоген-активируемых протеинкиназ (МЕК).

Код АТХ: L01EE01.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Механизм действия

Монотерапия

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 BRAF V600 *in vitro* и демонстрирует противоопухолевое действие в ксенотрансплантатах моделей меланомы с мутацией гена BRAF V600.

Мутации гена BRAF наблюдаются в 2% случаев немелкоклеточного рака легкого, и наиболее часто встречаются при аденокарциномах. Мутация BRAF V600E составляет примерно половину всех мутаций данного гена при немелкоклеточном раке легкого, кроме того, встречаются также другие мутации BRAF V600, например V600K, которая также приводит к конститутивной активации BRAF и является чувствительной к ингибиторам BRAF.

Комбинация с дабрафенибом

Дабрафениб является мощным селективным конкурирующим с АТФ ингибитором киназ, образующихся в результате мутации гена BRAF (как «дикого» типа, так и V600), а также киназ C-Raf «дикого» типа. Онкогенные мутации гена BRAF приводят к конститутивной активации пути RAS/RAF/MEK/ERK и стимуляции роста опухолевых клеток. 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 легкого с мутацией гена BRAF V600 *in vitro* и задерживает развитие резистентности *in vivo* в ксенотрансплантатах меланомы с мутацией гена BRAF V600.

Фармакодинамика

Траметиниб снижает активность фосфорилированной ERK в опухолевых клеточных линиях меланомы с мутацией гена BRAF V600 и в моделях ксенотрансплантата меланомы и немелкоклеточного рака легкого.

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.

Фармакокинетика

Всасывание

Медиана времени достижения максимальной концентрации (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 внутривенного введения. Увеличение экспозиции траметиниба (C_{\max} и площади под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC)) после повторного применения пропорционально дозе. После повторного применения траметиниба в дозе 2 мг в сутки 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.

Распределение

Траметиниб на 97,4% связывается с белками плазмы крови человека. После внутривенного введения микродозы (5 мкг) объем распределения траметиниба составляет 1060 л.

Метаболизм

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.

Выведение

Траметиниб накапливается со средним отношением накопления 6,0 при многократном ежедневном применении в дозе 2 мг 1 раз в сутки. Средний показатель конечного периода полувыведения составляет 127 ч (5,3 дня) после применения однократной дозы. Равновесная концентрация 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 периодом полувыведения. Продукты метаболизма траметиниба выводятся преимущественно через кишечник (>80% радиоактивности обнаружено в фекалиях) и в небольшой степени почками (<19%). Исходное соединение составляло менее 0,1% выведенной почками дозы.

Комбинация с дабрафенибом

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

Фармакокинетика в особых случаях

Дети

Применение траметиниба у пациентов младше 18 лет не изучено (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста (от 65 лет)

По данным популяционного фармакокинетического анализа возраст не оказывает значительного влияния на фармакокинетику траметиниба.

Пол/масса тела

По данным популяционного фармакокинетического анализа выведение траметиниба после приема внутрь не зависит от пола и массы тела пациента. Несмотря на то, что экспозиция траметиниба у пациенток с малой массой тела превышает таковую у пациентов с большей массой тела, данные различия не являются клинически значимыми.

Раса/этническая принадлежность

Недостаточно данных для оценки влияния расовой принадлежности на фармакокинетику траметиниба.

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 почек средней степени. Нарушение функции почек не оказывало влияния на экспозицию траметиниба (<6% в обеих группах). Нет данных о фармакокинетики у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени.

Пациенты с нарушением функции печени

Фармакокинетика траметиниба была описана в клинических исследованиях с помощью популяционного анализа у 64 пациентов с нарушением функции печени легкой степени тяжести (согласно классификации NCI). У данных пациентов клиренс траметиниба после приема внутрь незначительно отличался от клиренса траметиниба у лиц с нормальной функцией печени. Нет данных о фармакокинетике у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени.

ПОКАЗАНИЯ К ПРИМЕНЕНИЮ

Нерезектабельная или метастатическая меланома

Препарат Мекинист® в монотерапии и в комбинации с дабрафенибом показан для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600.

Препарат Мекинист® не эффективен в монотерапии у пациентов с прогрессированием на фоне предшествующей терапии ингибиторами BRAF.

Адьювантная терапия при меланоме

Препарат Мекинист® в комбинации с дабрафенибом показан для адьювантной терапии у пациентов после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600.

Распространенный немелкоклеточный рак легкого

Препарат Мекинист® в комбинации с дабрафенибом показан для лечения пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600.

ПРОТИВОПОКАЗАНИЯ

Беременность и период грудного вскармливания.

Детский возраст до 18 лет.

Окклюзия вен сетчатки (ОВС).

Повышенная чувствительность к траметинибу или другим компонентам, входящим в состав препарата.

С ОСТОРОЖНОСТЬЮ

Препарат Мекинист® следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, нарушением функции печени средней и тяжелой степени, а также с заболеваниями, которые могут сопровождаться нарушением функции левого желудочка, у пациентов с факторами риска развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта, в том числе с наличием в анамнезе дивертикулита, метастазов в органы желудочно-кишечного тракта, а также при одновременном применении препарата с другими лекарственными средствами с установленным риском развития перфорации

органов желудочно-кишечного тракта.

ПРИМЕНЕНИЕ ПРИ БЕРЕМЕННОСТИ И В ПЕРИОД ГРУДНОГО ВСКАРМЛИВАНИЯ

Противопоказано применение траметиниба во время беременности и в период грудного вскармливания.

Беременность

При применении траметиниба у беременных возможно развитие репродуктивной токсичности. Нет достаточных данных и хорошо-контролируемых исследований по применению препарата во время беременности у человека. В исследованиях у животных траметиниб проявлял материнскую токсичность и токсичность относительно развивающегося плода. В исследованиях у животных при применении траметиниба в концентрациях 0,3 и 1,8-кратных концентрациям при применении у человека в максимальной рекомендованной дозе 2 мг/сут, отмечалось уменьшение массы тела плода, а также увеличение частоты постимплантационных потерь. У животных другого вида при применении траметиниба в концентрациях 0,09 и 0,3-кратных концентрациям при применении у человека в максимальной рекомендованной дозе 2 мг/сут отмечались низкая масса тела плода при рождении, увеличение частоты развития вариаций оксификации и постимплантационных потерь.

Следует проинформировать беременную пациентку о возможном риске для плода.

Период грудного вскармливания

Данных о влиянии траметиниба на детей, получающих грудное молоко, а также о влиянии на продукцию грудного молока, нет.

Контрацепция

Женщины

Следует информировать пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом о неблагоприятном влиянии препарата на развивающийся плод, выявленном в исследованиях у животных. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции (при правильном и длительном использовании которых частота наступления беременности составляет <1%) во время лечения и минимум в течение 16 недель после прекращения приема препарата Мекинист®. Пациенток с сохраненным репродуктивным потенциалом, получающих лечение траметинибом в комбинации с дабрафенибом, следует проинформировать о том, что дабрафениб может снизить эффективность пероральных или иных системных гормональных контрацептивов, в связи с чем следует использовать альтернативные методы контрацепции.

Мужчины

Мужчинам (включая тех, кому была проведена вазэктомия), принимающим траметиниб в монотерапии и комбинации с дабрафенибом, а также в течение 16 недель после отмены препарата, при сексуальном контакте с беременными, возможно беременными или женщинами, у которых наступление беременности возможно, необходимо использовать презерватив.

Фертильность

Данные о влиянии препарата Мекинист® на фертильность человека отсутствуют. Исследования фертильности у животных не проводились, но наблюдались нежелательные явления со стороны женской репродуктивной системы. Препарат Мекинист® может оказывать отрицательное влияние на фертильность у человека.

СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ

Лечение препаратом Мекинист® должен проводить врач, имеющий опыт применения противоопухолевых препаратов.

Препарат принимают внутрь.

Перед началом применения препарата Мекинист® в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом необходимо получить подтверждение мутации гена BRAF V600 с помощью одобренного или валидированного теста у каждого пациента.

При применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом последний следует применять в дозах, указанных в инструкции по применению дабрафениба.

Взрослые

Рекомендуемая доза препарата Мекинист® составляет 2 мг внутрь 1 раз в сутки, как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом.

Таблетку препарата Мекинист® следует принимать внутрь, без еды, как минимум за час до приема пищи или через 2 часа после, запивая стаканом воды. При применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом однократную дозу препарата Мекинист® рекомендуется принимать 1 раз в сутки каждый день в одно и то же время с утренней или вечерней дозой дабрафениба.

При пропуске приема очередной дозы препарата Мекинист® пропущенную дозу следует принимать только в случае, если до следующего запланированного приема осталось более 12 часов.

Коррекция дозы

Монотерапия и применение в комбинации с дабрафенибом

При развитии нежелательных реакций может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или отмена лечения.

Рекомендуемая поэтапная схема уменьшения дозы представлена в таблице 1. Снижение дозы менее 1 мг 1 раз в сутки не рекомендовано.

Таблица 1: Рекомендуемая поэтапная схема уменьшения дозы препарата Мекинист®

| Уровень дозы | Доза препарата Мекинист® |
|-------------------|--------------------------|
| Начальная доза | 2 мг 1 раз в сутки |
| 1-е снижение дозы | 1,5 мг 1 раз в сутки |
| 2-е снижение дозы | 1 мг 1 раз в сутки |

Рекомендуемая схема коррекции дозы в зависимости от степени тяжести нежелательных реакций представлена в таблице 2. После эффективной коррекции нежелательного явления возможно повторное пошаговое увеличение дозы препарата Мекинист® по той же схеме, как и при снижении его дозы. Максимальная доза препарата Мекинист® не должна превышать 2 мг/сут.

Таблица 2. Схема коррекции дозы препарата Мекинист® в зависимости от степени тяжести нежелательных реакций (за исключением лихорадки)

| Степень тяжести нежелательных реакций (по шкале СТС-АЕ)* | Коррекция дозы |
|--|--|
| Степень 1 или степень 2 (переносимые) | Продолжение лечения в прежней дозе и контроль в соответствии с клиническими показаниями. |
| Степень 2 (непереносимые) или степень 3 | Перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести нежелательных явлений не достигнет 0–1 степени. При возобновлении лечения рекомендовано снижение дозы на один уровень. |
| Степень 4 | Отмена терапии или перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести нежелательных явлений не достигнет 0–1 степени. При возобновлении лечения рекомендовано снижение дозы на один уровень. |

*Степень тяжести нежелательных явлений оценивается по шкале Стандартных критериев тяжести нежелательных явлений (СТС-АЕ), версия 4.0

Лихорадка

Терапию следует прервать (при применении препарата Мекинист® в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом), если температура тела пациента $\geq 38\text{ }^{\circ}\text{C}$. В случае рецидива при появлении первых симптомов лихорадки лечение также можно прервать. Следует начать применение жаропонижающих препаратов, таких как ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол и провести обследование пациента с целью выявления возможных признаков и симптомов инфекции (см. раздел «Особые указания»). Лечение препаратом Мекинист® в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом следует возобновить, если симптомы у пациента отсутствуют в течение как минимум 24 часов, либо в той же дозе, либо в дозе, сниженной на один уровень, в случае повторного развития

лихорадки и/или в случае, если лихорадка сопровождается другими тяжелыми симптомами, включая обезвоживание, артериальную гипотензию или почечную недостаточность. В случае неэффективности жаропонижающих препаратов следует рассмотреть возможность применения пероральных глюкокортикостероидов.

В случае возникновения нежелательных явлений, связанных с применением препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом, следует одновременно снизить дозу обоих препаратов, прервать или полностью прекратить лечение, за исключением описанных ниже случаев.

Коррекция дозы только препарата Мекинист® необходима в случае развития следующих состояний:

- снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ);
- окклюзия вен сетчатки (ОВС) и отслойка пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС);
- пневмонит и интерстициальная болезнь легких (ИБЛ).

Снижение ФВЛЖ, дисфункция левого желудочка

Прием препарата Мекинист® следует прервать в случае развития бессимптомного абсолютного снижения ФВЛЖ более чем на 10% от исходного уровня, с показателем фракции выброса ниже нижней границы нормы (см. раздел «Особые указания»).

При применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом терапию дабрафенибом можно продолжать в той же дозе. При восстановлении ФВЛЖ возможно возобновление приема препарата Мекинист® в дозе, сниженной на 1 уровень, с тщательным контролем состояния.

Следует полностью отменить прием препарата Мекинист® в случае развития нарушения функции левого желудочка 3 или 4 степени или при повторном невосстанавливающемся снижении ФВЛЖ.

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

В случае развития таких жалоб и симптомов на фоне терапии препаратом Мекинист® (как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом) как снижение остроты зрения, нечеткость зрения или потеря зрения следует немедленно провести офтальмологическое обследование. При выявлении ОВС терапию препаратом Мекинист® следует немедленно прекратить (см. раздел «Противопоказания»).

В случае диагностирования ОПЭС следует соблюдать схему коррекции дозы траметиниба, описанную выше в таблице 2. При применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом коррекция дозы последнего не требуется (см. раздел «Особые указания»).

В случае диагностирования ОПЭС лечение препаратом Мекинист® следует проводить по описанной ниже схеме (см. таблицу 3).

Таблица 3. Схема коррекции дозы препарата Мекинист® при развитии ОПЭС

| | |
|--|---|
| ОПЭС 1 степени | Продолжить лечение с ежемесячной оценкой состояния сетчатки до разрешения. В случае прогрессирования ОПЭС – следовать приведенным ниже рекомендациям, лечение препаратом Мекинист® приостановить на период до 3 недель. |
| ОПЭС 2–3 степени | Приостановить лечение препаратом Мекинист® на период до 3 недель. |
| ОПЭС 2–3 степени, которая улучшается до 0–1 степени ОПЭС в течение 3 недель | Возобновить прием препарата Мекинист® в более низкой дозе (снижение на 0,5 мг). У пациентов, принимающих препарат Мекинист® в дозе 1 мг в сутки, лечение препаратом Мекинист® следует прекратить. |
| ОПЭС 2–3 степени, без улучшения до минимум 1 степени ОПЭС в течение 3 недель | Полностью прекратить лечение препаратом Мекинист®. |

Пневмонит и интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)

Следует отменить лечение препаратом Мекинист® у пациентов с подозрением на ИБЛ 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. При подтверждении диагноза ИБЛ или пневмонита, связанных с приемом препарата, лечение препаратом Мекинист® следует прекратить.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мекинист® у детей и подростков (младше 18 лет) не установлена (см. раздел «Противопоказания»).

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени коррекции дозы препарата Мекинист® не требуется. По данным исследований не выявлено значимого влияния нарушения функции почек легкой и средней степени на фармакокинетику траметиниба. В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата Мекинист® у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, необходимость коррекции дозы препарата у пациентов данной категории не установлена. Следует с осторожностью проводить лечение препаратом у пациентов данной категории.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекции дозы препарата Мекинист® не требуется. По данным исследований клиренс траметиниба и, соответственно, его экспозиция значимо не отличалась от таковых у пациентов с нормальной функцией печени. В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата Мекинист® у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, необходимость коррекции начальной дозы препарата у пациентов данной категории не установлена. Лечение препаратом у пациентов данной категории следует проводить с осторожностью.

ПОБОЧНОЕ ДЕЙСТВИЕ

Объединенные данные по безопасности монотерапии препаратом Мекинист® в дозе 2 мг 1 раз в день получены на основании клинических исследований с участием 329 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600. Наиболее частыми (≥20%) нежелательными явлениями (НЯ) при применении траметиниба являлись: кожная сыпь, диарея, повышенная утомляемость, периферические отеки, тошнота и акнеформный дерматит.

Оценку безопасности терапии препаратом Мекинист® в комбинации с дабрафенибом проводили в рамках клинических исследований с участием 1076 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600 (исследования MEK 114267, MEK 113583 и MEK 111054), у пациентов после тотальной резекции меланомы III стадии с мутацией гена BRAF V600 в качестве адъювантной терапии и распространенным немелкоклеточным раком легкого. Все пациенты получали траметиниб в дозе 2 мг 1 раз в сутки и дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в сутки. На фоне применения траметиниба в комбинации с дабрафенибом наиболее частыми НЯ (частота ≥ 20%) являлись лихорадка, повышенная утомляемость, тошнота, озноб, головная боль, диарея, рвота, артралгия и кожная сыпь.

НЯ сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA. В пределах каждого системно-оргannого класса НЯ распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: *очень часто* (≥1/10), *часто* (≥1/100 - <1/10), *нечасто* (≥1/1000 - <1/100), *редко* (≥1/10000 - <1/1000), *очень редко* (<1/10000), *частота неизвестна* (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

НЯ, зарегистрированные в клинических исследованиях при применении препарата Мекинист® в монотерапии

| Инфекционные и паразитарные заболевания | |
|--|--|
| <i>Часто:</i> | фолликулит, паронихия, флегмона, пустулезная сыпь. |

| | |
|--|--|
| <i>Нарушения со стороны крови и лимфатической системы</i> | |
| <i>Часто:</i> | анемия. |
| <i>Нарушения со стороны иммунной системы</i> | |
| <i>Часто:</i> | гиперчувствительность. Могут присутствовать такие симптомы, как лихорадка, кожная сыпь, повышение активности «печеночных» ферментов и нарушение зрения. |
| <i>Нарушения со стороны обмена веществ и питания</i> | |
| <i>Часто:</i> | обезвоживание. |
| <i>Нарушения со стороны органа зрения</i> | |
| <i>Часто:</i> | нечеткость зрения, периорбитальный отек, нарушение зрения. |
| <i>Нечасто:</i> | хориоретинопатия, отек диска зрительного нерва, отслойка сетчатки, ОВС. |
| <i>Нарушения со стороны сердца</i> | |
| <i>Часто:</i> | дисфункция левого желудочка, уменьшение фракции выброса, брадикардия. |
| <i>Нечасто:</i> | сердечная недостаточность. |
| <i>Нарушения со стороны сосудов</i> | |
| <i>Очень часто:</i> | артериальная гипертензия, кровотечение. В числе прочих наблюдались носовое кровотечение, примесь крови в кале, кровоточивость десен, гематурия, а также ректальное, геморроидальное, желудочное, вагинальное, конъюнктивальное, внутричерепное и кровотечение после медицинских вмешательств. |
| <i>Часто:</i> | лимфатический отек. |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | |
| <i>Очень часто:</i> | кашель, одышка. |
| <i>Часто:</i> | пневмонит. |
| <i>Нечасто:</i> | ИБЛ. |
| <i>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</i> | |
| <i>Очень часто:</i> | диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту. |
| <i>Часто:</i> | стоматит. |
| <i>Нечасто:</i> | перфорация органов желудочно-кишечного тракта, колит. |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей</i> | |
| <i>Очень часто:</i> | кожная сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция. |
| <i>Часто:</i> | эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, трещины кожи, шелушение кожи |
| <i>Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани</i> | |
| <i>Нечасто:</i> | рабдомиолиз. |
| <i>Общие расстройства и нарушения в месте введения</i> | |
| <i>Очень часто:</i> | повышенная утомляемость, периферические отеки, лихорадка. |
| <i>Часто:</i> | отек лица, воспаление слизистых оболочек, астения. |
| <i>Лабораторные и инструментальные данные</i> | |
| <i>Очень часто:</i> | повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ). |
| <i>Часто:</i> | повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение активности креатинфосфокиназы в крови. |

НЯ, зарегистрированные в клинических исследованиях при применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом (исследования MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 и BRF115532)

| | Частота (все степени) | Нежелательные реакции |
|---|----------------------------------|--|
| Инфекционные и паразитарные заболевания | <i>Очень часто:</i> | Назофарингит |
| | <i>Часто:</i> | Инфекция мочевыводящих путей |
| | | Флегмона |
| | | Фолликулит |
| | | Паронихия |
| | | Пустулезная сыпь |
| Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы) | <i>Часто:</i> | Чешуйчатая карцинома кожи ^b |
| | | Папиллома ^c |
| | | Старческая кератома |
| | <i>Нечасто:</i> | Новый очаг первичной меланомы ^d |
| Нарушения со стороны крови и лимфатической системы | <i>Часто:</i> | Акрохордон (мягкая бородавка) |
| | | Нейтропения |
| | | Анемия |
| | | Тромбоцитопения |
| Нарушения со стороны иммунной системы | <i>Часто:</i> | Лейкопения |
| | | Гиперчувствительность ^e |
| | | |
| | | |
| Нарушения со стороны обмена веществ и питания | <i>Очень часто:</i> | Ухудшение аппетита |
| | <i>Часто:</i> | Обезвоживание |
| | | Гипонатриемия |
| | | Гипофосфатемия |
| | | Гипергликемия |
| Нарушения со стороны нервной системы | <i>Очень часто:</i> | Головная боль |
| | | Головокружение |
| | | |
| Нарушения со стороны органа зрения | <i>Часто:</i> | Нечеткость зрения |
| | | Нарушение зрения |
| | | Увеит |
| | <i>Нечасто:</i> | Хориоретинопатия |
| | | Отслойка сетчатки |
| | | Периорбитальный отек |
| Нарушения со стороны сердца | <i>Часто:</i> | Уменьшение фракции выброса |
| | <i>Нечасто:</i> | Брадикардия |
| | <i>Частота неизвестна:</i> | Миокардит |
| Нарушения со | <i>Очень часто:</i> | Артериальная гипертензия |

| | Частота (все степени) | Нежелательные реакции |
|---|----------------------------------|--|
| <i>стороны сосудистой системы</i> | | Кровотечение ^f |
| | <i>Часто:</i> | Артериальная гипотония |
| | | Лимфатический отек |
| <i>Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения</i> | <i>Очень часто:</i> | Кашель |
| | <i>Часто:</i> | Одышка |
| | <i>Нечасто:</i> | Пневмонит |
| <i>Нарушения со стороны пищеварительной системы</i> | <i>Очень часто:</i> | Боль в животе ^g |
| | | Запор |
| | | Диарея |
| | | Тошнота |
| | | Рвота |
| | <i>Часто:</i> | Сухость во рту |
| | | Стоматит |
| | <i>Нечасто:</i> | Панкреатит |
| | | Колит |
| | <i>Редко:</i> | Перфорация органов желудочно-кишечного тракта |
| <i>Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки</i> | <i>Очень часто:</i> | Сухость кожи |
| | | Кожный зуд |
| | | Кожная сыпь |
| | | Эритема, включая генерализованную |
| | <i>Часто:</i> | Акнеформный дерматит |
| | | Актинический кератоз |
| | | Ночная потливость |
| | | Гиперкератоз |
| | | Алопеция |
| | | Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии |
| | | Повреждения кожи |
| | | Потливость |
| | | Панникулит |
| | | Поверхностные трещины на коже |
| | | Светочувствительность |
| | <i>Неизвестно:</i> | Синдром Стивенса—Джонсона |
| | | Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями |
| | | Генерализованный эксфолиативный дерматит |

| | Частота (все степени) | Нежелательные реакции |
|--|----------------------------------|---|
| Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани | <i>Очень часто:</i> | Артралгия |
| | | Миалгия |
| | | Боль в конечностях |
| | | Мышечный спазм |
| Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей | <i>Нечасто:</i> | Почечная недостаточность |
| | | Нефрит |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | <i>Очень часто:</i> | Повышенная утомляемость |
| | | Озноб |
| | | Астения |
| | | Периферические отеки |
| | | Лихорадка |
| | | Гриппоподобный синдром |
| | <i>Часто:</i> | Воспаление слизистых оболочек |
| | | Отек лица |
| Лабораторные и инструментальные данные | <i>Очень часто:</i> | Повышение активности АЛТ |
| | | Повышение активности АСТ |
| | <i>Часто:</i> | Повышенная активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови |
| | | Повышенная активность гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ) |
| | | Повышение активности КФК в крови |

^a Профиль безопасности, основанный на данных исследования MEK116513, в целом сопоставим с профилем безопасности, основанным на данных исследования MEK115306, за следующими исключениями:

- 1) Нижеперечисленные нежелательные реакции отнесены к категории более высокой частоты, чем в исследовании MEK115306: мышечные спазмы (очень часто); почечная недостаточность и лимфедема (часто); острая почечная недостаточность (нечасто);
- 2) Нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались в исследовании MEK116513, но не в исследовании MEK115306: сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, интерстициальное заболевание легких (нечасто);
- 3) Нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались в исследованиях MEK116513 и BRF115532, но не в исследованиях MEK115306 и BRF113928: рабдомиолиз (нечасто).

^b Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК): ПКР, ПКР кожи, ПКР in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантома

^c Папиллома, кожная папиллома

^d Злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностно распространяющаяся меланома III стадии

^e Включает гиперчувствительность к лекарственному препарату

^f Кровотечение из различных участков, включая внутричерепное кровотечение и летальное кровотечение

^g Боль в верхнем отделе живота и боль в нижнем отделе живота

^h Эритема, генерализованная эритема

ⁱ Мышечные спазмы, скованность в мышцах и костях

НЯ по данным пострегистрационных и объединенных клинических исследований

Ниже приведены НЯ, выявленные при применении препарата Мекинист® в составе комбинированной терапии с дабрафенибом. Так как нежелательные реакции были установлены в ходе пострегистрационного применения препарата в популяции пациентов неопределенного размера, не всегда представляется возможным достоверно оценить их частоту развития. При наличии данных, в объединенном анализе клинических исследований частота нежелательных реакций была установлена в рамках показания к медицинскому применению препарата Мекинист® в составе комбинированной терапии с дабрафенибом. НЯ, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности.

Нарушения со стороны иммунной системы: саркоидоз – нечасто; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – частота неизвестна.

Нарушения со стороны обмена веществ и питания: синдром лизиса опухоли – частота неизвестна.

Нарушения со стороны нервной системы:

периферическая нейропатия – часто; синдром Гийена-Барре – нечасто.

Нарушения со стороны сердца:

атриовентрикулярная блокада (в т.ч. атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада первой степени, атриовентрикулярная блокада второй степени и полная атриовентрикулярная блокада) – часто; блокада ножки пучка Гиса (в т.ч. блокада ножки пучка Гиса справа и блокада ножки пучка Гиса слева) – нечасто.

Нарушения со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) - часто.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита) – частота неизвестна.

Ниже приведены НЯ, выявленные при применении препарата Мекинист® в качестве монотерапии. Так как нежелательные реакции были установлены в ходе

пострегистрационного применения препарата в популяции пациентов неопределенного размера, не всегда представляется возможным достоверно оценить их частоту развития. При наличии данных, в объединенном анализе клинических исследований частота нежелательных реакций была установлена в рамках показания к медицинскому применению препарата Мекинист® в качестве монотерапии. НЯ, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности.

Нарушения со стороны нервной системы:

периферическая нейропатия – часто.

Нарушения со стороны сердца:

атриовентрикулярная блокада (в т.ч. атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада первой степени, атриовентрикулярная блокада второй степени и полная атриовентрикулярная блокада) – нечасто; блокада ножки пучка Гиса (в т.ч. блокада ножки пучка Гиса справа и блокада ножки пучка Гиса слева) – нечасто.

Описание отдельных нежелательных реакций

Новые злокачественные новообразования

На фоне применения траметиниба в комбинации с дабрафенибом могут возникать новые злокачественные новообразования, как на коже, так и другой локализации.

Кровотечение

У пациентов, получавших траметиниб в отдельности или в комбинации с дабрафенибом, отмечались геморрагические явления и летальные кровотечения. В большинстве случаев кровотечения были легкой степени. В интегральной выборке для анализа безопасности траметиниба в комбинации с дабрафенибом летальные внутричерепные кровотечения были отмечены у <1% (8/1076) пациентов. По данным исследований III фазы у пациентов с меланомой, медиана времени до начала первого геморрагического явления на фоне применения комбинации траметиниба и дабрафениба составила 94 дня, а по данным исследования у пациентов с НМРЛ, ранее получавших противоопухолевую терапию, — 75 дней.

Риск возникновения кровотечения может увеличиваться в случае одновременного применения антиагрегантных или антикоагулянтных препаратов. При возникновении кровотечения следует проводить симптоматическую терапию.

Снижение ФВЛЖ / Дисфункция левого желудочка

Сообщалось о случаях снижения ФВЛЖ на фоне применения траметиниба в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом. По данным клинических исследований, медиана времени до впервые возникшей дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности или снижения ФВЛЖ составляла от 2 до 5 месяцев. В интегральной выборке для анализа безопасности траметиниба в комбинации с дабрафенибом снижение ФВЛЖ было отмечено у 6% (65/1076) пациентов, однако в большинстве случаев снижение было обратимым и не сопровождалось клиническими проявлениями. У пациентов с заболеваниями, способными влиять на функцию левого желудочка, траметиниб следует применять с осторожностью.

Лихорадка

В клинических исследованиях траметиниба в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом отмечались случаи возникновения лихорадки; при этом частота и степень выраженности были выше на фоне комбинированной терапии.

Поражения печени

В клинических исследованиях траметиниба в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом отмечались нежелательные реакции со стороны печени. Наиболее частыми из нежелательных реакций со стороны печени были явления повышения активности АЛТ и АСТ преимущественно 1 или 2 степени тяжести. В случае применения траметиниба в монотерапии более 90% подобных явлений со стороны печени возникли в первые 6 месяцев лечения. В клинических исследованиях явления со стороны печени обнаруживали в рамках мониторинга, проводившегося каждые четыре недели. У пациентов, получающих траметиниб в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом, рекомендован контроль функции печени каждые 4 недели в течение 6 месяцев. После этого контроль функции печени можно продолжать по клиническим показаниям.

Артериальная гипертензия

У пациентов с ранее имевшейся артериальной гипертензией или без таковой, которые получали траметиниб в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом, отмечались случаи повышения артериального давления. Артериальное давление следует измерить до начала лечения и регулярно контролировать в ходе лечения, применяя в случае необходимости стандартную гипотензивную терапию.

Интерстициальная болезнь легких/пневмонит

У пациентов, получающих траметиниб в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом, может развиваться ИБЛ или пневмонит. У пациентов с симптомами ИБЛ или пневмонита, включая пациентов с вновь возникшими или прогрессирующими легочными симптомами

и такими явлениями, как кашель, одышка, гипоксия, плевральный выпот или инфильтраты, траметиниб следует временно отменить до получения результатов клинического обследования. У пациентов, у которых диагностированы ИБЛ или пневмонит, связанные с проводимым лечением, траметиниб следует окончательно отменить.

Нарушение зрения

На фоне применения траметиниба отмечались расстройства, связанные с нарушениями зрения, в том числе отслойка пигментного эпителия сетчатки и окклюзия вен сетчатки. В клинических исследованиях, в которых применялся траметиниб, отмечались нечеткость зрения, снижение зрения и другие нарушения.

Кожная сыпь

В интегральной выборке для анализа безопасности кожная сыпь была отмечена примерно у 60% пациентов, получавших траметиниб в монотерапии, и примерно у 24% пациентов, получавших траметиниб в комбинации с дабрафенибом. В большинстве подобных случаев сыпь характеризовалась степенью тяжести 1 или 2 и не требовала временной отмены препарата или снижения дозы.

Рабдомиолиз

У пациентов, получавших траметиниб в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом, отмечались случаи рабдомиолиза. При появлении признаков или симптомов рабдомиолиза необходимо провести надлежащее клиническое обследование и назначить симптоматическую терапию.

Панкреатит

На фоне применения дабрафениба в комбинации с траметинибом отмечались случаи развития панкреатита.

Почечная недостаточность

На фоне применения дабрафениба в комбинации с траметинибом отмечались случаи развития почечной недостаточности.

Пациенты особых категорий

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

В исследовании III фазы, в котором пациенты с неоперабельной или метастатической меланомой получали траметиниб (n=211), 49 пациентов (23%) находились в возрасте ≥ 65 лет, а 9 пациентов (4%) - в возрасте ≥ 75 лет. В подгруппах пациентов в возрасте

<65 и ≥ 65 лет доля пациентов, у которых возникли НЯ и серьезные НЯ, была примерно одинаковой. По сравнению с пациентами в возрасте <65 лет, у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались НЯ, ведущие к окончательной отмене лекарственного препарата, снижению дозы или его временной отмене.

В интегральной выборке для анализа безопасности траметиниба в комбинации с дабрафенибом (n=1076) 265 пациентов (25%) были в возрасте ≥ 65 лет, а 62 пациента (6%) - ≥ 75 лет. Во всех исследованиях доля пациентов, у которых возникли НЯ, в подгруппах пациентов в возрасте <65 и ≥ 65 лет была примерно одинаковой. По сравнению с пациентами в возрасте <65 лет, у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались серьезные НЯ и НЯ, ведущие к окончательной отмене лекарственного препарата, снижению дозы или его временной отмене.

Нарушения функции почек

У пациентов с нарушениями функции почек легкой или умеренной степени коррекция дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек траметиниб следует применять с осторожностью.

Нарушения функции печени

У пациентов с легкими нарушениями функции печени легкой степени коррекция дозы не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени средней или тяжелой степени траметиниб следует применять с осторожностью.

Траметиниб в комбинации с дабрафенибом у пациентов с метастазами в головном мозге

Безопасность и эффективность комбинации траметиниба и дабрафениба оценивали в исследовании II фазы у пациентов с меланомой с положительным статусом мутации BRAF V600 и метастазами в головном мозге. Профиль безопасности у таких пациентов в целом не отличался от профиля безопасности данной комбинации.

Если отмечено ухудшение клинического течения любого из указанных в инструкции побочных эффектов или Вы заметили любые другие побочные эффекты, не указанные в инструкции, сообщите об этом врачу.

ПЕРЕДОЗИРОВКА

Симптомы и признаки

В клинических исследованиях случаев применения препарата Мекинист® в дозах, превышающих 4 мг 1 раз в сутки, зарегистрировано не было. В рамках клинических исследований исследовано применение траметиниба внутрь в дозе до 4 мг 1 раз в сутки и нагрузочная доза 10 мг 1 раз в сутки в течение 2-х последовательных дней.

Лечение

Дальнейшее лечение следует проводить в соответствии с клиническими проявлениями или рекомендациями национального токсикологического центра. Специфического лечения при передозировке траметиниба не существует. При необходимости следует проводить поддерживающее лечение с соответствующим контролем состояния. Гемодиализ не увеличивает выведение по причине высокого связывания траметиниба с белками плазмы крови.

ВЗАИМОДЕЙСТВИЕ С ДРУГИМИ ЛЕКАРСТВЕННЫМИ ПРЕПАРАТАМИ

Монотерапия

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

Влияние траметиниба на ферменты, метаболизирующие лекарственные препараты, и белки-переносчики

Исходя из данных, полученных *in vitro* и *in vivo*, траметиниб значимо не влияет на фармакокинетику других лекарственных препаратов через взаимодействия с изоферментами цитохрома или белками-переносчиками. *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, Pgp и BCRP. Однако, исходя из малой дозы и малой системной экспозиции траметиниба при применении в клинической практике по сравнению с *in vitro*, считается, что траметиниб не является ингибитором или индуктором этих изоферментов или белков-переносчиков *in vivo*. Многократное применение траметиниба в дозе 2 мг 1 раз в сутки не оказывало клинически значимого влияния на C_{max} и AUC дабрафениба после применения последнего в однократной дозе, субстрата для CYP2C8 и CYP3A4, после его однократного применения.

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 деацетилируется карбоксилэстеразами и возможно другими гидролитическими ферментами. По данным клинических исследований маловероятно развитие лекарственного взаимодействия, опосредованного карбоксилэстеразами. Изоферменты системы цитохрома (CYP) играют незначительную роль в выведении траметиниба. Траметиниб не является субстратом белков-переносчиков

BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 и MATE1. *In vitro* траметиниб является субстратом Pgp, однако вероятность клинически значимого влияния ингибирования Pgp на траметиниб маловероятна, учитывая выраженную способность последнего к пассивному проникновению и его высокую биодоступность. Одновременное применение индукторов изофермента CYP3A4 не влияло на экспозицию траметиниба при многократном применении.

Многократное одновременное применение дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки и траметиниба в дозе 2 мг 1 раз в сутки приводило к увеличению C_{max} и AUC дабрафениба на 16% и 23% соответственно. По данным популяционного фармакокинетического анализа при применении траметиниба с дабрафенибом отмечается небольшое уменьшение биодоступности траметиниба, соответствующее уменьшению AUC последнего на 12%. Указанные изменения C_{max} и AUC дабрафениба и траметиниба не являются клинически значимыми.

Информация о взаимодействии дабрафениба с другими лекарственными препаратами указана в инструкции по применению дабрафениба.

Пищевое взаимодействие

Поскольку при одновременном приеме с пищей абсорбция траметиниба меняется, препарат Мекинист® следует принимать как минимум за 1 час до или через 2 часа после приема пищи.

ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ

Перед началом применения препарата в комбинации с дабрафенибом ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению указанного лекарственного препарата, в том числе с разделом «Особые указания».

Валидированный тест на подтверждение наличия мутации BRAF V600

Безопасность и эффективность препарата Мекинист® у пациентов без мутации BRAF V600 не изучена.

Снижение ФВЛЖ, дисфункция левого желудочка

В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Мекинист®, отмечалось снижение ФВЛЖ. Медиана времени до развития дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности или снижения ФВЛЖ у пациентов, получавших лечение препаратом Мекинист® в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом, составила от 2 до 5 месяцев. У пациентов с заболеваниями, которые могут сопровождаться нарушением функции левого желудочка, применять препарат Мекинист® следует с осторожностью. У всех пациентов ФВЛЖ следует оценить перед началом терапии препаратом, а также проводить

периодический контроль в течение 8 недель после начала лечения, и далее на протяжении лечения препаратом по клиническим показаниям.

Кровотечение

На фоне приема препарата Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом зарегистрированы серьезные случаи геморрагических явлений (см. раздел «Побочное действие»). В клинических исследованиях у 6 пациентов из 559, получавших препарат Мекинист® в комбинации с дабрафенибом по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы, развилось внутричерепное кровоизлияние с летальным исходом. В клиническом исследовании адъювантной терапии препаратом при меланоме не отмечено случаев кровотечения с летальным исходом. В клиническом исследовании при применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом по поводу распространенного немелкоклеточного рака легкого внутричерепное кровоизлияние с летальным исходом развилось у 2 пациентов из 93 (2%). При появлении симптомов кровотечения пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Артериальная гипертензия

При применении препарата Мекинист® у пациентов с ранее существующей артериальной гипертензией или без нее были отмечены эпизоды повышения артериального давления (см. раздел «Побочное действие»). Следует измерять артериальное давление перед началом терапии препаратом и контролировать далее во время лечения, при необходимости следует контролировать артериальную гипертензию при помощи стандартной терапии.

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

В клинических исследованиях у 2,4% пациентов, получавших лечение препаратом Мекинист®, развились ИБЛ или пневмонит; всем пациентам потребовалась госпитализация. Медиана времени до первых проявлений ИБЛ или пневмонита составляла 160 дней (от 60 до 172 дней). Следует отменить лечение препаратом Мекинист® до получения результатов клинического обследования у пациентов с подозрением на ИБЛ или пневмонит, в том числе у пациентов с новыми или прогрессирующими симптомами и признаками, включая кашель, одышку, гипоксию, плевральный выпот или инфильтраты. При подтверждении диагноза ИБЛ или пневмонита, связанных с приемом препарата, лечение препаратом Мекинист® следует прекратить.

Рабдомиолиз

У пациентов, принимавших препарат Мекинист®, были описаны случаи рабдомиолиза, в некоторых случаях пациенты могли продолжать прием препарата. В более тяжелых случаях требовалась госпитализация, прерывание или полное прекращение лечения препаратом.

При появлении признаков и симптомов рабдомиолиза следует провести соответствующее обследование и лечение.

Нарушение зрения

При применении препарата Мекинист® отмечалось развитие нарушений зрения, включая хориоретинопатию, ОПЭС и ОВС. В клинических исследованиях отмечены такие симптомы как нечеткость зрения, снижение остроты зрения и другие явления со стороны органа зрения. Препарат Мекинист® не рекомендуется применять у пациентов с ОВС в анамнезе.

Перед началом лечения препаратом следует провести тщательное офтальмологическое обследование и при клинической необходимости повторять его во время терапии. При возникновении жалоб на нарушение зрения у пациентов, получающих терапию препаратом, следует провести дополнительное офтальмологическое обследование. При выявлении поражения сетчатки следует незамедлительно прервать лечение препаратом и обратиться к специалисту по заболеваниям сетчатки. При выявлении ОВС лечение препаратом Мекинист® следует полностью прекратить. При выявлении ОПЭС следует придерживаться схемы коррекции дозы, указанной в таблице 3 (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Токсические поражения кожи

Кожная сыпь

В клинических исследованиях кожная сыпь наблюдалась приблизительно у 60% пациентов, получавших монотерапию препаратом Мекинист®, и у 24% пациентов, получавших комбинированное лечение с дабрафенибом. В большинстве случаев кожная сыпь имела степень тяжести 1 или 2 и не требовала прерывания лечения или снижения дозы.

Тяжелые НЯ со стороны кожи

При применении препарата Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом, возможно развитие случаев тяжелых поражений кожи, включая синдром Стивенса-Джонсона и лекарственную сыпь с эозинофилией и системными проявлениями. Данные поражения кожи могут угрожать жизни пациентов и приводить к летальным исходам. До начала терапии пациенты должны быть проинформированы о необходимости контроля за состоянием кожи и срочного обращения за медицинской помощью в случае развития признаков и симптомов подобных состояний. В случае появления признаков и симптомов тяжелых токсических поражений кожи терапию следует прекратить.

Венозная тромбоэмболия

При применении препарата Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом, возможно развитие случаев тромбоэмболий, включая тромбоз глубоких вен и легочную эмболию. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости

срочного обращения за медицинской помощью в случае развития симптомов венозной тромбозмболии.

Нарушения со стороны печени

В клинических исследованиях с применением препарата Мекинист® были отмечены НЯ со стороны печени. Рекомендуется проводить контроль функции печени каждые 4 недели в течение 6 месяцев после начала лечения препаратом Мекинист®. Впоследствии контроль функции печени может быть продолжен по клиническим показаниям.

Лихорадка

У пациентов, получавших препарат Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с дабрафенибом, отмечалось появление лихорадки, чаще при применении комбинированного лечения. При применении дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки в комбинации с препаратом Мекинист® в дозе 2 мг 1 раз в сутки по поводу нерезектабельной или метастатической меланомы в половине случаев первые эпизоды лихорадки отмечались в первый месяц комбинированной терапии, при этом приблизительно у 1/3 пациентов, получавших комбинированную терапию, отмечалось 3 или более эпизодов лихорадки. Данное состояние может сопровождаться выраженной дрожью, обезвоживанием и артериальной гипотензией, в редких случаях возможно развитие острой почечной недостаточности. Во время и после тяжелых эпизодов лихорадки следует контролировать концентрацию креатинина в сыворотке крови и другие показатели функции почек. Отмечены случаи тяжелой неинфекционной фебрильной лихорадки. При применении препарата в клинических исследованиях данные состояния успешно купировались коррекцией дозы дабрафениба и/или приостановлением терапии с применением поддерживающего лечения (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Сравнение результатов перекрестного исследования с участием 1810 пациентов, получавших комбинированную терапию, продемонстрировало снижение частоты выраженной лихорадки и других связанных с лихорадкой нежелательных реакций при прерывании терапии комбинацией препарата Мекинист® и дабрафениба по сравнению с прерыванием лечения дабрафенибом в монотерапии. Поэтому рекомендуется прекращение лечения препаратом Мекинист® в комбинации с дабрафенибом, если температура тела пациента $\geq 38^{\circ}\text{C}$, а в случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Колит и перфорация органов желудочно-кишечного тракта

У пациентов, получавших препарат Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом, отмечены случаи колита и перфорации органов желудочно-кишечного тракта с летальным исходом (см. раздел «Побочное действие»). Следует с осторожностью

проводить лечение препаратом Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом у пациентов с факторами риска развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта, в том числе с наличием в анамнезе дивертикулита, метастазов в органы желудочно-кишечного тракта, а также при одновременном применении препарата с другими лекарственными средствами с установленным риском развития перфорации органов желудочно-кишечного тракта. При появлении симптомов колита или перфорации органов желудочно-кишечного тракта пациенту следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

В пострегистрационном опыте применения препарата Мекинист® в комбинации с препаратом Тафинлар® наблюдался гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ). При подозрении на ГЛГ лечение следует прервать. В случае подтверждения ГЛГ лечение следует прекратить и начать соответствующее лечение ГЛГ.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о случаях синдрома лизиса опухоли, включая случаи со смертельным исходом, у пациентов, принимавших Мекинист® в комбинации с препаратом Тафинлар® (см. раздел «Побочное действие»). Факторы риска синдрома лизиса опухоли включают: быстро растущие опухоли, высокую опухолевую нагрузку, дисфункцию почек и обезвоживание. Пациентов с факторами риска синдрома лизиса опухоли следует тщательно наблюдать, определить возможность профилактики (например, проведение внутривенной гидратации и купирование повышенного уровня мочевой кислоты до начала лечения) и лечить по клиническим показаниям.

ВЛИЯНИЕ НА СПОСОБНОСТЬ УПРАВЛЯТЬ ТРАНСПОРТНЫМИ СРЕДСТВАМИ И МЕХАНИЗМАМИ

Исследования, посвященные влиянию траметиниба на способность управлять транспортными средствами и механизмами, не проводились. Исходя из фармакологических свойств траметиниба, какое-либо негативное влияние на деятельность такого рода маловероятно. Оценивая способность выполнять действия, требующие быстрого принятия решений, специальных двигательных и когнитивных навыков, необходимо учитывать общее состояние пациента и профиль токсичности траметиниба.

ФОРМА ВЫПУСКА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг, 2,0 мг.

По 7 или 30 таблеток во флаконе из ПЭВП, закрытом полипропиленовой винтовой крышкой (с устройством против вскрытия детьми) с термозапечатаваемой пленкой из фольги,

покрытой полиэтиленвинилацетатом, содержащей влагопоглотитель. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке. Допускается наличие контроля первого вскрытия на картонной пачке.

СРОК ГОДНОСТИ

3 года.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

УСЛОВИЯ ХРАНЕНИЯ

Хранить флакон в пачке, при температуре не выше 25 °C.

После вскрытия флакон хранить при температуре не выше 30 °C не более 30 дней.

Хранить в недоступном для детей месте.

УСЛОВИЯ ОТПУСКА

По рецепту.

ПРОИЗВОДИТЕЛЬ

Производство готовой лекарственной формы

Новартис Фарма Штейн АГ, Шаффхаузерштрассе, 4332 Штейн, Швейцария / Novartis Pharma Stein AG, Schaffhauserstrasse, 4332 Stein, Switzerland

Первичная упаковка

ООО «Новартис Фармасьютикал Мэньюфекчуринг», Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения / Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, Verovskova ulica 57, Ljubljana, 1000, Slovenia

Вторичная/потребительская упаковка, выпускающий контроль качества

ООО «Новартис Фармасьютикал Мэньюфекчуринг», Веровшкова 57, 1000 Любляна, Словения / Novartis Pharmaceutical Manufacturing LLC, Verovskova ulica 57, Ljubljana, 1000, Slovenia

Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД» (ООО «СКОПИНФАРМ»); 391800, Рязанская обл., Скопинский район, тер. Промышленная зона №1, зд.1, Россия

НАИМЕНОВАНИЕ И АДРЕС ЮРИДИЧЕСКОГО ЛИЦА, НА ИМЯ КОТОРОГО ВЫДАНО РЕГИСТРАЦИОННОЕ УДОСТОВЕРЕНИЕ

Новартис Фарма АГ, Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Novartis Pharma AG, Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ПОЛУЧИТЬ ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ, А ТАКЖЕ НАПРАВИТЬ ПРЕТЕНЗИИ И ИНФОРМАЦИЮ О НЕЖЕЛАТЕЛЬНЫХ ЯВЛЕНИЯХ МОЖНО ПО СЛЕДУЮЩЕМУ АДРЕСУ В РОССИИ:

ООО «Новартис Фарма»

NPIv10 approved on 24-12-2024

Based on CDSv3.9 from 16-Sep 2024

125315, г. Москва, Ленинградский проспект, дом 70.

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

www.novartis.ru