МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП-002945-010416
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

МЕКИНИСТ / MEKINIST

РЕГИСТРАЦИОННЫЙ НОМЕР: ЛП-002945

ТОРГОВОЕ НАИМЕНОВАНИЕ ПРЕПАРАТА: Мекинист / Mekinist.

МЕЖДУНАРОДНОЕ НЕПАТЕНТОВАННОЕ НАИМЕНОВАНИЕ: траметиниб / trametinib.

ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА: таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

СОСТАВ

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит:

Наименование компонентов	**Количество, мг**		
	0,5 мг	**1 мг**	**2 мг**
Действующее вещество			
Траметиниба диметилсульфоксид (в пересчете на траметиниб)	0,5635 0,5	1,1270 1,0	2,2540 2,0
Вспомогательные вещества			
Маннитол	95,47	101,51	106,95
Целлюлоза микрокристаллическая	36,25	38,75	41,25
Гипромеллоза 2910	7,25	7,75	8,25
Кроскармеллоза натрия	4,35	4,65	4,95
Натрия лаурил сульфат	0,017	0,034	0,068
Кремния диоксид коллоидный	0,010	0,020	0,040
Магния стеарат	1,09	1,16	1,24
Пленочная оболочка			
Опадрай желтый 03B120006	4,35	–	–
Опадрай белый OY-S-28876	–	4,65	–
Опадрай розовый YS-1-14762-A	–	–	4,95
Общая масса единицы дозирования	**149,35**	**159,65**	**169,95**

Состав пленочной оболочки:

Цвет	**Код Опадрай**	**Наименование компонентов**	**Количество, % (м/м)**
Желтый	Опадрай	Гипромеллоза	63,00
		Титана диоксид	28,00
		Макрогол-400	7,00
		Краситель железа оксид желтый	2,00
Белый	Опадрай	Гипромеллоза	63,00
		Титана диоксид	30,00
		Макрогол-400	7,00
Розовый	Опадрай	Гипромеллоза	59,00
		Титана диоксид	31,04
		Макрогол-400	8,00
		Полисорбат-80	1,00
		Краситель железа оксид красный	0,96

Описание

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0,5 мг: овальные, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «GS» на одной стороне и «TFC» — на другой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 1,0 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой белого цвета, с гравировкой «GS» на одной стороне и «LHE» — на другой.

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 2,0 мг: круглые, двояковыпуклые таблетки, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «GS» на одной стороне и «HMJ» — на другой.

Фармакотерапевтическая группа

Противоопухолевое средство, протеинкиназы ингибитор.

Код АТХ: L01XE25.

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

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, регулируемые 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 активацию MEK, вызванную мутантным геном BRAF, а также ингибирует киназную активность MEK. Траметиниб ингибирует рост клеточных линий меланомы с мутацией гена BRAF V600 и демонстрирует противоопухолевое действие у животных, имеющих меланому с мутацией гена BRAF V600.

Комбинация с дабрафенибом

Дабрафениб является мощным селективным конкурирующим с АТФ ингибитором киназ, образующихся в результате мутации гена BRAF V600, а также киназ B-Raf и C-Raf «дикого» типа. Онкогенные мутации гена BRAF приводят к конститутивной активации пути RAS/RAF/MEK/ERK и стимуляции роста опухолевых клеток. Дабрафениб и траметиниб ингибируют две киназы в данном сигнальном пути, B-Raf и MEK. Применение этих двух препаратов в комбинации обеспечивает эффективное ингибирование проведения пролиферативного сигнала. 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.

Фармакодинамические свойства

Траметиниб снижает активность фосфорилированной ERK в опухолевых клеточных линиях меланомы с мутацией гена BRAF и в моделях ксенотрансплантата 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 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 МЕК.

Фармакокинетика

Всасывание

Медиана времени достижения максимальной концентрации 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 до применения очередной дозы составляли 22,2 нг/мл, 370 нг×ч/мл и 12,1 нг/мл, соответственно, с низким отношением максимальной концентрации 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 (0,5 мкг) объем распределения траметиниба составляет 1060 л.

Метаболизм

По данным *in vitro* траметиниб метаболизируется преимущественно посредством

деацетилирования, деацетилирования с моноокислением или в сочетании с такими путями биотранформации, как глюкуронирование. Деацетилирование опосредовано карбоксилэстеразами (т.е., карбоксилэстераза 1b/c и 2), также может быть опосредовано другими гидролитическими изоферментами.

После применения однократной дозы меченого [^{14}C]-траметиниба около 50 % циркулирующего радиоактивного вещества представлено в виде исходного соединения. Однако, исходя из профиля метаболитов после многократного применения траметиниба, ≥ 75 % связанного с препаратом вещества в плазме представлено исходным соединением.

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. Траметиниб выводится в основном через кишечник, после приема внутрь меченого [^{14}C]-траметиниба > 80 % радиоактивности обнаружено в фекалиях, < 19 % радиоактивного вещества выводилось почками. 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 %.

Фармакокинетика в особых случаях

Дети

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

Пациенты пожилого возраста

По данным популяционного фармакокинетического анализа возраст не оказывает значительного влияния 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 печени средней степени. Нарушение функции почек не оказывало влияния на экспозицию траметиниба (< 6 % в обеих группах). Нет данных о фармакокинетике 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

Траметиниб в монотерапии и в комбинации с дабрафенибом:

- для лечения пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600.

Траметиниб не эффективен в монотерапии у пациентов с прогрессированием на фоне предшествующей терапии ингибиторами BRAF.

Противопоказания

- Беременность и период грудного вскармливания.
- Детский возраст до 18 лет.
- Окклюзия вен сетчатки (ОВС).
- Повышенная чувствительность к траметинибу или другим компонентам препарата.

С осторожностью

Препарат Мекинист следует применять с осторожностью у пациентов с нарушением функцией почек тяжелой степени, с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, а также с заболеваниями, которые могут сопровождаться нарушением функции левого желудочка.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Противопоказано применение траметиниба во время беременности и в период грудного вскармливания. В исследованиях у животных сообщалось о репродуктивной токсичности траметиниба. Пациенткам с сохраненным репродуктивным потенциалом следует использовать надежные методы контрацепции во время лечения и минимум в течение 4 месяцев после прекращения приема препарата Мекинист.

В случае применения траметиниба в комбинации с дабрафенибом или в монотерапии во время беременности, а также при наступлении беременности в этот период, пациентку следует проинформировать о потенциальном риске для плода. Пациенток детородного возраста, получающих лечение траметинибом в комбинации с дабрафенибом, следует проинформировать о том, что дабрафениб может снизить эффективность гормональных контрацептивов, в связи с чем следует использовать альтернативные методы контрацепции, такие как барьерные методы.

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.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли траметиниб в грудное молоко. Учитывая, что многие лекарственные препараты проникают в грудное молоко, нельзя исключить риск для детей, находящихся на грудном вскармливании. Следует принять решение о прекращении грудного вскармливания или о прекращении терапии траметинибом, исходя из важности лечения для матери.

Способ применения и дозы

Внутрь.

Перед началом применения препарата Мекинист в монотерапии или в комбинации с дабарафенибом 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 разделе «*Способ применения и дозы*» 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, 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 (см. таблицу 1 и таблицу 2).

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

Примечание: перед применением дабрафениба следует ознакомиться с разделом «Способ применения и дозы» инструкции по применению дабрафениба.

Снижение дозы препарата Мекинист в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом менее 1 мг 1 раз в сутки не рекомендовано.

Таблица 2. Схема коррекции дозы препарата Мекинист в зависимости от степени тяжести нежелательных реакций

Степень тяжести нежелательных реакций (по шкале CTC-AE)*	**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 (CTC-AE), версия 4.0.

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 дабрафениба необходима в случае развития следующих состояний:

- лихорадка;
- увеит.

Рекомендации по коррекции дозы представлены в инструкции по применению дабрафениба.

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 коррекция 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.

Лихорадка

При повышении температуры тела ≥ 38,5 °С на фоне терапии препаратом Мекинист в комбинации с дабрафенибом следует прервать терапию дабрафенибом, при этом лечение траметинибом следует продолжать в той же дозе. 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»*).

Прием дабрафениба может быть возобновлен после нормализации температуры тела в сочетании с соответствующей профилактикой жаропонижающими препаратами. Возобновление приема дабрафениба проводят в той же дозе. Дозу дабрафениба следует снизить 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.

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 коррекция 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

Данные клинических исследований

Монотерапия препаратом Мекинист

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 метастатической меланомой. Наиболее частыми НР ($\geq 20\,\%$) при применении траметиниба являлись: сыпь, диарея, утомляемость, периферический отек, тошнота и акнеформный дерматит. В клинических исследованиях траметиниба проводилось симптоматическое лечение таких НР, как диарея и сыпь (см. раздел *«Способ применения и дозы»*).

НР сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA,

в пределах каждой группы перечислены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: *очень часто* (≥ 1/10), *часто* (≥ 1/100 - < 1/10), *нечасто* (≥ 1/1 000 - < 1/100).

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Часто:	фолликулит, паронихия, инфекционное поражение глубоких слоев кожи и подкожной ткани (целлюлит), пустулезная сыпь.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто:	анемия.
Нарушения со стороны иммунной системы	
Нечасто:	гиперчувствительность. Могут присутствовать такие симптомы, как лихорадка, сыпь, повышенные активности «печеночных» ферментов и нарушения зрения.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Часто:	обезвоживание.
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто:	нечеткость зрения, периорбитальный отек, нарушение зрения.
Нечасто:	хориоретинопатия, окклюзия вен сетчатки, отек диска зрительного нерва, отслойка сетчатки.
Нарушения со стороны сердца	
Часто:	дисфункция левого желудочка, снижение фракции выброса.
Нечасто:	сердечная недостаточность.
Нарушения со стороны сосудов	
Очень часто:	повышение артериального давления, кровотечение. Большинство кровотечений носили слабовыраженный характер. Зарегистрированы тяжелые кровотечения, определенные как симптоматические кровотечения в критически важной области организма или органе, а также внутричерепные кровоизлияния с летальным исходом.
Часто:	лимфатический отек.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто:	кашель, одышка.
Часто:	носовое кровотечение, пневмонит.
Нечасто:	интерстициальная болезнь легких.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто:	диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту.
Часто:	стоматит.
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	
Часто:	повышение активности аспартатаминотрансферазы, аланинаминотрансферазы, щелочной фосфатазы.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, зуд, алопеция.
Часто:	шелушение кожи, эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, трещины на коже.
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Часто:	повышение активности креатинфосфокиназы в крови.
Нечасто:	рабдомиолиз.

Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто:	утомляемость, периферический отек, лихорадка.
Часто:	отек лица, воспаление слизистых оболочек, астения.

Траметиниб в комбинации с дабрафенибом

Оценку безопасности комбинированной терапии препаратом Тафинлар с дабрафенибом проводили в рамках двух клинических исследований с участием пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF, которые принимали внутрь дабрафениб в дозе 150 мг 2 раза в сутки и траметиниб в дозе 2 мг 1 раз в сутки. Наиболее частыми НР (≥ 20 %) при применении дабрафениба в комбинации с траметинибом являлись лихорадка, утомляемость, тошнота, головная боль, озноб, диарея, сыпь, артралгия, гипертензия, рвота и кашель.

НР, зарегистрированные при проведении комбинированной терапии дабрафенибом и траметинибом в рамках клинических исследований приведены ниже.

	Классификация частоты	
	MEK115306 (COMBI-d) n=209	Объединенные данные MEK115306 и MEK116513 n=559
Инфекционные и паразитарные заболевания		
Инфекции мочевыводящих путей	очень часто	часто
Назофарингит	очень часто	очень часто
Панникулит	часто	часто
Фолликулит	часто	часто
Паронихия	часто	часто
Пустулезная сыпь	часто	часто
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)		
Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК), включая собственно ПКРК, рак in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантома	часто	часто
Папиллома, в том числе папиллома кожи	часто	часто
Себорейный кератоз	часто	часто
Акрохордон (мягкая бородавка)	часто,	нечасто
Новый случай первичной меланомы	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы		
Нейтропения	очень часто	часто
Анемия	часто	часто
Тромбоцитопения	часто	часто
Лейкопения	часто	часто
Нарушения со стороны иммунной системы		
Гиперчувствительность	нечасто	нечасто
Нарушения обмена веществ и питания		
Снижение аппетита	очень часто	очень часто
Обезвоживание	часто	часто

Гипергликемия	часто	часто
Гипонатриемия	часто	часто
Гипофосфатемия	часто	часто
Нарушения со стороны нервной системы		
Головная боль	очень часто	очень часто
Головокружение	очень часто	очень часто
Нарушения со стороны органа зрения		
Нечеткость зрения	часто	часто
Нарушение зрения	часто	часто
Хориоретинопатия	нечасто	нечасто
Увеит	нечасто	нечасто
Отслойка сетчатки	нечасто	нечасто
Периорбитальный отек	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны сердца		
Снижение фракции выброса	часто	часто
Дисфункция левого желудочка	не зарегистрировано	нечасто
Сердечная недостаточность	не зарегистрировано	нечасто
Нарушения со стороны сосудов		
Гипертензия	очень часто	очень часто
Кровотечение. В большинстве случаев кровотечение имело слабовыраженный характер. Однако сообщалось о развитии обширных кровоизлияний, которые были определены как симптоматические кровотечения в критической области и органе, а также внутричерепных кровоизлияний с летальным исходом.		очень часто
Гипотензия	часто	часто
Лимфатический отек	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		
Кашель	очень часто	очень часто
Одышка	часто	часто
Пневмонит	нечасто	нечасто
Интерстициальная легочная болезнь	не указано	нечасто
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		
Боль в животе	очень часто	очень часто
Запор	очень часто	очень часто
Диарея	очень часто	очень часто
Тошнота	очень часто	очень часто
Рвота	очень часто	очень часто
Сухость во рту	часто	часто
Стоматит	часто	часто
Панкреатит	нечасто	нечасто
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей		
Повышение активности аланинаминотрансферазы	очень часто	очень часто
Повышение активности	очень часто	очень часто

аспартатаминотрансферазы		
Повышение активности щелочной фосфатазы в крови	часто	часто
Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы	часто	часто
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки		
Сухость кожи	очень часто	очень часто
Зуд	очень часто	очень часто
Сыпь	очень часто	очень часто
Акнеформный дерматит	очень часто	очень часто
Эритема	часто	часто
Актинический кератоз	часто	часто
Ночная потливость	часто	часто
Гиперкератоз	часто	часто
Алопеция	часто	часто
Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	часто	часто
Гипергидроз	часто	часто
Повреждения кожи	часто	часто
Паникулит	часто	часто
Поверхностные трещины на коже	часто	часто
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани		
Артралгия	очень часто	очень часто
Миалгия	очень часто	очень часто
Боль в конечностях	очень часто	очень часто
Мышечный спазм	часто	часто
Повышение активности креатинфосфокиназы в крови	часто	часто
Рабдомиолиз	не зарегистрировано	нечасто
Нарушения со стороны почек		
Почечная недостаточность	нечасто	часто
Нефрит	нечасто	нечасто
Острая почечная недостаточность	не зарегистрировано	нечасто
Общие расстройства и нарушения в месте введения		
Утомляемость	очень часто	очень часто
Периферический отек	очень часто	очень часто
Лихорадка	очень часто	очень часто
Озноб	очень часто	очень часто
Астения	очень часто	очень часто
Воспаление слизистых оболочек	часто	часто
Гриппоподобный синдром	часто	часто
Отек лица	часто	часто

Пострегистрационные данные

О возникновении указанных ниже НР сообщалось при применении препарата Мекинист в пострегистрационный период.

Нарушение со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Редко:	Рабдомиолиз.
Нарушение со стороны сердца	
Часто:	Брадикардия, уменьшение частоты сердечных сокращений.

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 траметинибом 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 влияния на C_{max} и AUC дабрафениба, 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 не является субстратом для изоферментов системы цитохрома или 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. После повторного одновременного применения траметиниба с дабрафенибом, индуктором изофермента CYP3A4, C_{max} и AUC траметиниба соответствовали экспозиции при его применении в монотерапии, что свидетельствует, что индуктор изофермента CYP3A4 не оказывает влияние на экспозицию траметиниба.

Многократное одновременное применение дабрафениба в дозе 150 мг 2 раза в сутки и траметиниба в дозе 2 мг 1 раз в сутки не приводило к клинически значимым изменениям C_{max} и AUC дабрафениба или траметиниба. 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

Валидированный тест на подтверждение наличия мутации BRAF V600

Безопасность и эффективность препарата Мекинист у пациентов с отсутствием 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 4–5 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.

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 2,4 % пациентов, получавших лечение препаратом Мекинист, развивались 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 глаза. У пациентов с 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»*).

Сыпь

В клинических исследованиях сыпь наблюдалась приблизительно у 60 % пациентов, получавших монотерапию препаратом Мекинист и у 30 % пациентов, получавших комбинированное лечение с препаратом Тафинлар. В большинстве случаев сыпь имела степень тяжести 1 или 2 и не требовала прерывания лечения или снижения дозы.

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

ТГВ и ЭЛА могут развиваться при монотерапии препаратом Мекинист или комбинированном лечении с препаратом Тафинлар. В случае возникновения симптомов ЭЛА или ТГВ следует немедленно обратиться за медицинской помощью.

Нарушения со стороны печени

В клинических исследованиях с применением препарата Мекинист были отмечены НР 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.

Траметиниб в комбинации с дабрафенибом

У пациентов, получавших препарат Мекинист как в монотерапии, так и в составе комбинированной терапии с дабрафенибом, отмечалось появление лихорадки, при этом данная НР отмечалась 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 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 поддерживающей терапии (см. раздел *«Способ применения и дозы»*).

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, 1,0 мг, 2,0 мг.

По 7 или 30 таблеток во флаконе из ПЭВП, закрытом полипропиленовой винтовой крышкой с термозапечатываемой пленкой из фольги, покрытой полиэтиленом, содержащей влагопоглотитель, с устройством против вскрытия детьми. По 1 флакону вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности

18 месяцев.

Не применять после истечения срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

При температуре от 2 до 8 °С, в защищенном от света и влаги месте. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

По рецепту.

Производитель

Глаксо Вэллком С.А. / Glaxo Wellcome S.A.

Авда. де Экстремадура 3, 09400-Аранда де Дуэро, Бургос, Испания / Avda. de Extremadura 3, 09400-Aranda de Duero, Burgos, Spain

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

Новартис Фарма АГ, Швейцария / Novartis Pharma AG, Switzerland

Лихтштрассе 35, 4056 Базель, Швейцария / Lichtstrasse 35, 4056 Basel, Switzerland

ДОПОЛНИТЕЛЬНУЮ ИНФОРМАЦИЮ О ПРЕПАРАТЕ МОЖНО ПОЛУЧИТЬ ПО АДРЕСУ:

125315, Москва, Ленинградский проспект, дом 72, корпус 3

тел. (495) 967 12 70;

факс (495) 967 12 68.

Кришнан Раманатан
Директор по научной работе

Стародубова Марина
Менеджер группы
регулирования обращения
лекарственных средств