

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

МЕКИНИСТ®

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0.5 мг, 2.0 мг

Глаксо Вэллком С.А., Испания

Общество с ограниченной ответственностью «СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД»

ООО «СКОПИНФАРМ», Россия



Изменение № 1 190221

Дата внесения изменения с «_____» _____ 20____ г.

Старая редакция	Новая редакция
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 ($\geq 20\%$) нежелательными явлениями (НЯ) при применении траметиниба являлись: кожная сыпь, диарея, повышенная утомляемость, периферические отеки,	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 ($\geq 20\%$) нежелательными явлениями (НЯ) при применении траметиниба являлись: кожная сыпь, диарея, повышенная утомляемость, периферические отеки,

Старая редакция	Новая редакция
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, МУК 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 $\geq 20\%$) 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-органного класса НЯ распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100 - <1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1000 - <1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10000 - <1/1000$), <i>очень редко</i>	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 $\geq 20\%$) 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-органного класса НЯ распределены в порядке уменьшения частоты встречаемости. Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: <i>очень часто</i> ($\geq 1/10$), <i>часто</i> ($\geq 1/100 - <1/10$), <i>нечасто</i> ($\geq 1/1000 - <1/100$), <i>редко</i> ($\geq 1/10000 - <1/1000$), <i>очень редко</i>

Старая редакция	Новая редакция
(<1/10000).	(<1/10000).
НЯ, зарегистрированные в клинических исследованиях при применении препарата Меккист [®] в монотерапии	НЯ, зарегистрированные в клинических исследованиях при применении препарата Меккист [®] в монотерапии
Инфекционные и паразитарные заболевания	Инфекционные и паразитарные заболевания
Часто: фолликулит, паронихия, флегмона, пустулезная сыпь.	Часто: фолликулит, паронихия, флегмона, пустулезная сыпь.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы
Часто: анемия.	Часто: анемия.
Нарушения со стороны иммунной системы	Нарушения со стороны иммунной системы
Часто: гиперчувствительность. Могут присутствовать такие симптомы, как лихорадка, кожная сыпь, повышение активности «печеночных» ферментов и нарушение зрения.	Часто: гиперчувствительность. Могут присутствовать такие симптомы, как лихорадка, кожная сыпь, повышение активности «печеночных» ферментов и нарушение зрения.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Нарушения со стороны обмена веществ и питания
Часто: обезвоживание.	Часто: обезвоживание.
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушения со стороны органа зрения
Часто: нечеткость зрения, периорбитальный отек, нарушение зрения.	Часто: нечеткость зрения, периорбитальный отек, нарушение зрения.
Нечасто: хориоретинопатия, отек диска зрительного нерва, отслойка сетчатки, ОВС.	Нечасто: хориоретинопатия, отек диска зрительного нерва, отслойка сетчатки, ОВС.
Нарушения со стороны сердца	Нарушения со стороны сердца
Часто: дисфункция левого желудочка, уменьшение фракции выброса, брадикардия.	Часто: дисфункция левого желудочка, уменьшение фракции выброса, брадикардия.
Нечасто: сердечная недостаточность.	Нечасто: сердечная недостаточность.
Нарушения со стороны сосудов	Нарушения со стороны сосудов
Очень часто: 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	Очень часто: 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

Старая редакция		Новая редакция	
	вмешательств.		вмешательств.
Часто:	лимфатический отек.	Часто:	лимфатический отек.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто:	кашель, одышка.	Очень часто:	кашель, одышка.
Часто:	пневмонит.	Часто:	пневмонит.
Нечасто:	ИБЛ.	Нечасто:	ИБЛ.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта		Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто:	диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту.	Очень часто:	диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту.
Часто:	стоматит.	Часто:	стоматит.
Нечасто:	перфорация органов желудочно-кишечного тракта, колит.	Нечасто:	перфорация органов желудочно-кишечного тракта, колит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	кожная сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция.	Очень часто:	кожная сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция.
Часто:	эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, трещины кожи, шелушение кожи	Часто:	эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, трещины кожи, шелушение кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани		Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Нечасто:	рабдомиолиз.	Нечасто:	рабдомиолиз.
Общие расстройства и нарушения в месте введения		Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто:	повышенная утомляемость, периферические отеки, лихорадка.	Очень часто:	повышенная утомляемость, периферические отеки, лихорадка.
Часто:	отек лица, воспаление слизистых оболочек, астения.	Часто:	отек лица, воспаление слизистых оболочек, астения.
Лабораторные и инструментальные данные		Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто:	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ).	Очень часто:	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ).
Часто:	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение активности креатинфосфокиназы в	Часто:	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение активности креатинфосфокиназы в

Старая редакция			Новая редакция		
	крови.			крови.	
НЯ, зарегистрированные в клинических исследованиях при применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом (исследования MEK115306, MEK116513^a, BRF113928 и BRF115532)			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		Частота (все степени)	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто:	Назофарингит	Инфекционные и паразитарные заболевания	Очень часто:	Назофарингит
	Часто:	Инфекция мочевыводящих путей		Часто:	Инфекция мочевыводящих путей
		Флегмона			Флегмона
		Фолликулит			Фолликулит
		Паронихия			Паронихия
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто:	Пустулезная сыпь	Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто:	Пустулезная сыпь
		Чешуйчатая карцинома кожи ^b			Чешуйчатая карцинома кожи ^b
		Папиллома ^c			Папиллома ^c
	Нечасто:	Старческая кератома		Нечасто:	Старческая кератома
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто:	Новый очаг первичной меланомы ^d	Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто:	Новый очаг первичной меланомы ^d
		Акрохордон (мягкая бородавка)			Акрохордон (мягкая бородавка)
		Нейтропения			Нейтропения
		Анемия			Анемия
Нарушения со стороны	Часто:	Тромбоцитопения	Нарушения со стороны	Часто:	Тромбоцитопения
		Лейкопения			Лейкопения
		Гиперчувствительность ^e			Гиперчувствительность ^e

Старая редакция			Новая редакция		
иммунной системы			иммунной системы		
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто:	Ухудшение аппетита	Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто:	Ухудшение аппетита
	Часто:	Обезвоживание		Часто:	Обезвоживание
		Гипонатриемия			Гипонатриемия
		Гипофосфатемия			Гипофосфатемия
		Гипергликемия			Гипергликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто:	Головная боль Головокружение	Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто:	Головная боль Головокружение
Нарушения со стороны органа зрения	Часто:	Нечеткость зрения	Нарушения со стороны органа зрения	Часто:	Нечеткость зрения
		Нарушение зрения			Нарушение зрения
		Увеит			Увеит
	Нечасто:	Хориоретинопатия		Нечасто:	Хориоретинопатия
		Отслойка сетчатки Периорбитальный отек			Отслойка сетчатки Периорбитальный отек
Нарушения со стороны сердца	Часто:	Уменьшение фракции выброса	Нарушения со стороны сердца	Часто:	Уменьшение фракции выброса
	Нечасто:	Брадикардия		Нечасто:	Брадикардия
	Частота неизвестна:	Миокардит		Частота неизвестна:	Миокардит
Нарушения со стороны сосудистой системы	Очень часто:	Артериальная гипертензия	Нарушения со стороны сосудистой системы	Очень часто:	Артериальная гипертензия
	Часто:	Кровотечение ^г		Часто:	Кровотечение ^г
		Артериальная гипотония Лимфатический отек			Артериальная гипотония Лимфатический отек
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто:	Кашель	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто:	Кашель
	Часто:	Одышка		Часто:	Одышка
	Нечасто:	Пневмонит		Нечасто:	Пневмонит

Старая редакция			Новая редакция		
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Очень часто:	Боль в животе ⁸	Нарушения со стороны пищеварительной системы	Очень часто:	Боль в животе ⁸
		Запор			Запор
		Диарея			Диарея
		Гошнота			Гошнота
		Рвота			Рвота
	Часто:	Сухость во рту		Часто:	Сухость во рту
		Стоматит			Стоматит
	Нечасто:	Панкреатит		Нечасто:	Панкреатит
		Колит			Колит
	Редко:	Перфорация органов желудочно-кишечного тракта		Редко:	Перфорация органов желудочно-кишечного тракта
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень часто:	Сухость кожи	Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень часто:	Сухость кожи
		Кожный зуд			Кожный зуд
		Кожная сыпь			Кожная сыпь
		Эритема, включая генерализованную			Эритема, включая генерализованную
	Часто:	Акнеформный дерматит		Часто:	Акнеформный дерматит
		Актинический кератоз			Актинический кератоз
		Ночная потливость			Ночная потливость
		Гиперкератоз			Гиперкератоз
		Алоpecia			Алоpecia
		Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии			Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии
		Повреждения кожи			Повреждения кожи
		Потливость			Потливость
		Панникулит			Панникулит
		Поверхностные трещины на			Поверхностные трещины на

Старая редакция			Новая редакция		
	Неизвестно:	коже		Неизвестно:	коже
		Светочувствительность			Светочувствительность
		Синдром Стивенса-Джонсона			Синдром Стивенса-Джонсона
		Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями			Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень часто:	Генерализованный эксфолиативный дерматит		Очень часто:	Генерализованный эксфолиативный дерматит
		Артралгия			Артралгия
		Миалгия			Миалгия
		Боль в конечностях			Боль в конечностях
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто:	Мышечный спазм		Нечасто:	Мышечный спазм
		Почечная недостаточность			Почечная недостаточность
		Нефрит			Нефрит
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто:	Повышенная утомляемость		Очень часто:	Повышенная утомляемость
		Озноб			Озноб
		Астения			Астения
		Периферические отеки			Периферические отеки
		Лихорадка			Лихорадка
		Гриппоподобный синдром			Гриппоподобный синдром
	Часто:	Воспаление слизистых оболочек		Часто:	Воспаление слизистых оболочек
		Отек лица			Отек лица
	Очень часто:	Повышение активности АЛТ		Очень часто:	Повышение активности АЛТ
		Повышение активности АСТ			Повышение активности АСТ
Лабораторные и инструментальные данные		Повышенная активность			Повышенная активность

Старая редакция			Новая редакция		
	Часто:	щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови		Часто:	щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови
		Повышенная активность гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)			Повышенная активность гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)
		Повышение активности КФК в крови			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

^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

Старая редакция	Новая редакция
¹ Мышечные спазмы, скованность в мышцах и костях <i>НЯ по данным пострегистрационных и объединенных клинических исследований</i> 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 сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) - часто. <i>Описание отдельных нежелательных реакций</i>	¹ Мышечные спазмы, скованность в мышцах и костях <i>НЯ по данным пострегистрационных и объединенных клинических исследований</i> 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. Нарушения со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) - часто. <i>Описание отдельных нежелательных реакций</i>

Старая редакция	Новая редакция
<u>Новые злокачественные новообразования</u> На фоне применения траметиниба в комбинации с дабрафенибом могут возникать новые злокачественные новообразования, как на коже, так и другой локализации. <u>Кровотечение</u> 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	<u>Новые злокачественные новообразования</u> На фоне применения траметиниба в комбинации с дабрафенибом могут возникать новые злокачественные новообразования, как на коже, так и другой локализации. <u>Кровотечение</u> 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

Старая редакция	Новая редакция
следует проводить симптоматическую терапию. <u>Снижение ФВЛЖ / Дисфункция левого желудочка</u> 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. <u>Лихорадка</u> 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.	следует проводить симптоматическую терапию. <u>Снижение ФВЛЖ / Дисфункция левого желудочка</u> 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. <u>Лихорадка</u> 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.

Старая редакция	Новая редакция
<u>Поражения печени</u> 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. <u>Артериальная гипертензия</u> 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	<u>Поражения печени</u> 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. <u>Артериальная гипертензия</u> 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

Старая редакция	Новая редакция
до начала лечения и регулярно контролировать в ходе лечения, применяя в случае необходимости стандартную гипотензивную терапию.	до начала лечения и регулярно контролировать в ходе лечения, применяя в случае необходимости стандартную гипотензивную терапию.
<u>Интерстициальная болезнь легких/пневмонит</u>	<u>Интерстициальная болезнь легких/пневмонит</u>
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.	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.
<u>Нарушение зрения</u>	<u>Нарушение зрения</u>
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	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

Старая редакция	Новая редакция
нарушения. <u>Кожная сыпь</u> 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. <u>Рабдомиолиз</u> 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. <u>Панкреатит</u> На фоне применения дабрафениба в комбинации с траметинибом отмечались случаи развития панкреатита. <u>Почечная недостаточность</u> На фоне применения дабрафениба в комбинации с траметинибом	нарушения. <u>Кожная сыпь</u> 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. <u>Рабдомиолиз</u> 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. <u>Панкреатит</u> На фоне применения дабрафениба в комбинации с траметинибом отмечались случаи развития панкреатита. <u>Почечная недостаточность</u>

Старая редакция	Новая редакция
отмечались случаи развития почечной недостаточности. <u>Пациенты особых категорий</u> <u>Пациенты в возрасте ≥ 65 лет</u> 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	На фоне применения дабрафениба в комбинации с траметинибом отмечались случаи развития почечной недостаточности. <u>Пациенты особых категорий</u> <u>Пациенты в возрасте ≥ 65 лет</u> 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

Старая редакция	Новая редакция
лекарственного препарата, снижению дозы или его временной отмене.	серьезные НЯ и НЯ, ведущие к окончательной отмене лекарственного препарата, снижению дозы или его временной отмене.
<u>Нарушения функции почек</u>	<u>Нарушения функции почек</u>
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.	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.
<u>Нарушения функции печени</u>	<u>Нарушения функции печени</u>
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.	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.
<u>Траметиниб в комбинации с дабрафенибом у пациентов с метастазами в головном мозге</u>	<u>Траметиниб в комбинации с дабрафенибом у пациентов с метастазами в головном мозге</u>
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	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

Старая редакция	Новая редакция
комбинации. <i>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.</i>	пациентов в целом не отличался от профиля безопасности данной комбинации. <i>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.</i>



Никинен С.В.
 Менеджер по регуляторным проектам
 ООО «Новартис Фарма»