



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 № 3

Дата внесения изменения « » **100322** 20 г.

Старая редакция		Новая редакция	
ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА		ФАРМАКОТЕРАПЕВТИЧЕСКАЯ ГРУППА	
Противоопухолевое	средство,	Противоопухолевые	средства,
протеинкиназы ингибитор.		ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы	
		митоген-активируемых протеинкиназ	
		(МЕК).	
Код АТХ: L01XE25.		Код АТХ: L01EE01.	
СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ		СПОСОБ ПРИМЕНЕНИЯ И ДОЗЫ	
Лечение препаратом Мекинист® должен		Лечение препаратом Мекинист® должен	
проводить врач, имеющий опыт		проводить врач, имеющий опыт	
применения		применения	
противоопухолевых		противоопухолевых	
препаратов.		препаратов.	
Препарат принимают внутрь.		Препарат принимают внутрь.	
Перед началом применения препарата		Перед началом применения препарата	
Мекинист® в монотерапии или в		Мекинист® в монотерапии или в	
комбинации с дабрафенибом необходимо		комбинации с дабрафенибом необходимо	
получить подтверждение мутации гена		получить подтверждение мутации гена	
BRAF V600 с помощью одобренного или		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. <i>Взрослые</i> 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. <i>Коррекция дозы</i> <i>Монотерапия и применение в комбинации с дабрафенибом</i> При развитии нежелательных реакций может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или отмена лечения (см. таблицу 1 и таблицу 2). <i>Таблица 1: Рекомендуемая поэтапная</i>	валидированного теста у каждого пациента. При применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом последний следует применять в дозах, указанных в инструкции по применению дабрафениба. <i>Взрослые</i> 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. <i>Коррекция дозы</i> <i>Монотерапия и применение в комбинации с дабрафенибом</i> 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
---	--

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

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 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

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

	уровень.		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 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. 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. <i>Коррекция дозы только препарата Мекинист®</i> 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). <i>Снижение ФВЛЖ, дисфункция левого желудочка</i> Прием препарата Мекинист® следует прервать в случае развития бессимптомного абсолютного снижения ФВЛЖ более чем на 10% от исходного		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 $\geq 38^{\circ}\text{C}$. 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			

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 невосстанавливаемом 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	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»).
--	---

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 степени 1	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 степени 2–3	Приостановить лечение препаратом Мекинист® на период до 3 недель.
ОПЭС степени 2–3, 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 степени 2–3, 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

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 невосстанавливаемом 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

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.

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

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

препаратом Мекинист® следует проводить по описанной ниже схеме (см. таблицу 3).

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

ОПЭС степени 1	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 степени 2–3	Приостановить лечение препаратом Мекинист® на период до 3 недель.
ОПЭС степени 2–3, 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 степени 2–3, 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 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. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i> 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.	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. <i>Особые группы пациентов</i> <i>Дети</i> Безопасность и эффективность препарата Мекинист® у детей и подростков (младше 18 лет) не установлена (см. раздел «Противопоказания»). <i>Пациенты пожилого возраста</i> У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). <i>Пациенты с нарушением функции почек</i> 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. <i>Пациенты с нарушением функции печени</i>
--	--

		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.
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». <i>Валидированный тест на подтверждение наличия мутации BRAF V600</i> Безопасность и эффективность препарата Мекинист® у пациентов без мутации BRAF V600 не изучена. <i>Снижение ФВЛЖ, дисфункция левого желудочка</i> В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Мекинист®, отмечалось снижение ФВЛЖ. Медиана времени до развития дисфункции		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». <i>Валидированный тест на подтверждение наличия мутации BRAF V600</i> Безопасность и эффективность препарата Мекинист® у пациентов без мутации BRAF V600 не изучена. <i>Снижение ФВЛЖ, дисфункция левого желудочка</i> 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. <i>Кровотечение</i> 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	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. <i>Кровотечение</i> 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. <i>Артериальная гипертензия</i> 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. <i>Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит</i> 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	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. <i>Артериальная гипертензия</i> 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. <i>Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит</i> 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. <i>Рабдомиолиз</i> 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. <i>Нарушение зрения</i> 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	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. <i>Рабдомиолиз</i> 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. <i>Нарушение зрения</i> 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»). <i>Токсические поражения кожи</i> <i>Кожная сыпь</i> 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. <i>Тяжелые НЯ со стороны кожи</i> 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	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»). <i>Токсические поражения кожи</i> <i>Кожная сыпь</i> 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. <i>Тяжелые НЯ со стороны кожи</i> 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. <i>Венозная тромбоэмболия</i> 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 тромбоэмболии. <i>Нарушения со стороны печени</i> 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. <i>Лихорадка</i> У пациентов, получавших препарат Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинированной терапии с	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. <i>Венозная тромбоэмболия</i> 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 тромбоэмболии. <i>Нарушения со стороны печени</i> 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. <i>Лихорадка</i> 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»). <i>Колит и перфорация органов желудочно-кишечного тракта</i> У пациентов, получавших препарат	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
---	--

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.	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 ≥ 38 °C, а в случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки (см. раздел «Способ применения и дозы»). <i>Колит и перфорация органов желудочно-кишечного тракта</i> 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.
--	---



Степанова С.С.
 Специалист по регуляторным проектам
 ООО «Новартис Фарма»