

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**Мекинист®**

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0.5 мг, 2.0 мг

Новартис Фарма Штейн АГ, Швейцария

ГлаксоСмитКляйн Мэньюфэкчуринг С.п.А., Италия

Лек Фармасьютикалз д.д., Словения

Глаксо Вэлком С.А., Испания

Общество с ограниченной ответственностью

«СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД»

ООО «СКОПИНФАРМ», Россия

Изменение № 5

Дата внесения изменения «___» _____ 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, тошнота и акнеформный дерматит. Оценку безопасности терапии препаратом	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, 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: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100 - < 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000 - < 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$).

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

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Часто:	фолликулит, паронихия, флегмона, пустулезная сыпь.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	

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: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100 - < 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1000 - < 1/100$), *редко* ($\geq 1/10000 - < 1/1000$), *очень редко* ($< 1/10000$), частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

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

Инфекционные и паразитарные заболевания	
Часто:	фолликулит, паронихия, флегмона, пустулезная сыпь.

<i>Часто:</i>	анемия.
Нарушения со стороны иммунной системы	
<i>Часто:</i>	гиперчувствительность. Могут присутствовать такие симптомы, как лихорадка, кожная сыпь, повышение активности «печеночных» ферментов и нарушение зрения.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
<i>Часто:</i>	обезвоживание.
Нарушения со стороны органа зрения	
<i>Часто:</i>	нечеткость зрения, периорбитальный отек, нарушение зрения.
<i>Нечасто:</i>	хориоретинопатия, отек диска зрительного нерва, отслойка сетчатки, ОВС.
Нарушения со стороны сердца	
<i>Часто:</i>	дисфункция левого желудочка, уменьшение фракции выброса, брадикардия.
<i>Нечасто:</i>	сердечная недостаточность.
Нарушения со стороны сосудов	
<i>Очень часто:</i>	артериальная гипертензия, кровотечение. В числе прочих наблюдались носовое кровотечение, примесь крови в кале, кровоточивость десен, гематурия, а также ректальное, геморроидальное, желудочное, вагинальное, конъюнктивальное, внутричерепное и кровотечение после медицинских вмешательств.
<i>Часто:</i>	лимфатический отек.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
<i>Очень часто:</i>	кашель, одышка.
<i>Часто:</i>	пневмонит.
<i>Нечасто:</i>	ИБЛ.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
<i>Очень часто:</i>	диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту.
<i>Часто:</i>	стоматит.
<i>Нечасто:</i>	перфорация органов желудочно-кишечного тракта, колит.

Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
<i>Часто:</i>	анемия.
Нарушения со стороны иммунной системы	
<i>Часто:</i>	гиперчувствительность. Могут присутствовать такие симптомы, как лихорадка, кожная сыпь, повышение активности «печеночных» ферментов и нарушение зрения.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
<i>Часто:</i>	обезвоживание.
Нарушения со стороны органа зрения	
<i>Часто:</i>	нечеткость зрения, периорбитальный отек, нарушение зрения.
<i>Нечасто:</i>	хориоретинопатия, отек диска зрительного нерва, отслойка сетчатки, ОВС.
Нарушения со стороны сердца	
<i>Часто:</i>	дисфункция левого желудочка, уменьшение фракции выброса, брадикардия.
<i>Нечасто:</i>	сердечная недостаточность.
Нарушения со стороны сосудов	
<i>Очень часто:</i>	артериальная гипертензия, кровотечение. В числе прочих наблюдались носовое кровотечение, примесь крови в кале, кровоточивость десен, гематурия, а также ректальное, геморроидальное, желудочное, вагинальное, конъюнктивальное, внутричерепное и кровотечение после медицинских вмешательств.
<i>Часто:</i>	лимфатический отек.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
<i>Очень часто:</i>	кашель, одышка.
<i>Часто:</i>	пневмонит.
<i>Нечасто:</i>	ИБЛ.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
<i>Очень часто:</i>	диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту.
<i>Часто:</i>	стоматит.

Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
<i>Очень часто:</i>	кожная сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция.
<i>Часто:</i>	эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, трещины кожи, шелушение кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
<i>Нечасто:</i>	рабдомиолиз.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
<i>Очень часто:</i>	повышенная утомляемость, периферические отеки, лихорадка.
<i>Часто:</i>	отек лица, воспаление слизистых оболочек, астения.
Лабораторные и инструментальные данные	
<i>Очень часто:</i>	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ).
<i>Часто:</i>	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение активности креатинфосфокиназы в крови.

НЯ, зарегистрированные в клинических исследованиях при применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом (исследования MEK115306, MEK116513^a, BR113928 и BR115532)

	Частота (все степени)	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	<i>Очень часто:</i>	Назофарингит
	<i>Часто:</i>	Инфекция мочевыводящих путей
		Флегмона
		Фолликулит
		Паронихия
		Пустулезная

<i>Нечасто:</i>	перфорация органов желудочно-кишечного тракта, колит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
<i>Очень часто:</i>	кожная сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция.
<i>Часто:</i>	эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, трещины кожи, шелушение кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
<i>Нечасто:</i>	рабдомиолиз.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
<i>Очень часто:</i>	повышенная утомляемость, периферические отеки, лихорадка.
<i>Часто:</i>	отек лица, воспаление слизистых оболочек, астения.
Лабораторные и инструментальные данные	
<i>Очень часто:</i>	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ).
<i>Часто:</i>	повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), повышение активности креатинфосфокиназы в крови.

НЯ, зарегистрированные в клинических исследованиях при применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом (исследования MEK115306, MEK116513^a, BR113928 и BR115532)

	Частота (все степени)	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	<i>Очень часто:</i>	Назофарингит
	<i>Часто:</i>	Инфекция мочевыводящих путей
		Флегмона
		Фолликулит
		Паронихия
		Пустулезная

		сыпь				Паронихия	
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Часто:	Чешуйчатая карцинома кожи ^b				Пустулезная сыпь	
		Папиллома ^c				Чешуйчатая карцинома кожи ^b	
		Старческая кератома				Папиллома ^c	
	Нечасто:	Новый очаг первичной меланомы ^d				Старческая кератома	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто:	Акрохордон (мягкая бородавка)				Новый очаг первичной меланомы ^d	
		Нейтропения				Акрохордон (мягкая бородавка)	
		Анемия				Нейтропения	
		Тромбоцитопения				Анемия	
Нарушения со стороны иммунной системы	Часто:	Лейкопения				Тромбоцитопения	
		Гиперчувствительность ^e				Лейкопения	
						Гиперчувствительность ^e	
	Нечасто:						
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто:	Ухудшение аппетита				Ухудшение аппетита	
	Часто:	Обезвоживание				Обезвоживание	
		Гипонатриемия				Гипонатриемия	
		Гипофосфатемия				Гипофосфатемия	
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто:	Гипергликемия				Гипергликемия	
		Головная боль				Головная боль	
		Головокружение				Головокружение	
Нарушения со стороны органа зрения	Часто:	Нечеткость зрения				Нечеткость зрения	
		Нарушение зрения				Нарушение зрения	
		Увеит				Увеит	
	Нечасто:	Хориоретинопатия				Хориоретинопатия	
Нарушения со стороны сердца	Часто:	Отслойка сетчатки				Отслойка сетчатки	
		Периорбитальный отек				Периорбитальный отек	
		Уменьшение фракции выброса				Уменьшение	
	Нечасто:	Брадикардия					

	Частота неизвестна:	Миокардит	со стороны сердца		фракции выброса
				Нечасто:	Брадикардия
				Частота неизвестна:	Миокардит
Нарушения со стороны сосудистой системы	Очень часто:	Артериальная гипертензия			
		Кровотечение ^f			
	Часто:	Артериальная гипотония	Нарушения со стороны сосудистой системы	Очень часто:	Артериальная гипертензия
		Лимфатический отек			Кровотечение ^f
				Часто:	Артериальная гипотония
					Лимфатический отек
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто:	Кашель			
	Часто:	Одышка	Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Очень часто:	Кашель
	Нечасто:	Пневмонит		Часто:	Одышка
				Нечасто:	Пневмонит
Нарушения со стороны пищеварительной системы	Очень часто:	Боль в животе ^g			
		Запор			
		Диарея	Нарушения со стороны пищеварительной системы	Очень часто:	Боль в животе ^g
		Тошнота			Запор
		Рвота			Диарея
	Часто:	Сухость во рту			Тошнота
		Стоматит			Рвота
	Нечасто:	Панкреатит		Часто:	Сухость во рту
		Колит			Стоматит
	Редко:	Перфорация органов желудочно-кишечного тракта		Нечасто:	Панкреатит
					Колит
				Редко:	Перфорация органов желудочно-кишечного тракта
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень часто:	Сухость кожи			
		Кожный зуд	Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Очень часто:	Сухость кожи
		Кожная сыпь			Кожный зуд
		Эритема, включая генерализованную			Кожная сыпь
	Часто:	Акнеформный дерматит			Эритема, включая генерализованную
		Актинический кератоз		Часто:	Акнеформный дерматит
		Ночная потливость			Актинический кератоз
		Гиперкератоз			Ночная

		Алопеция			потливость	
		Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии			Гиперкератоз	
		Повреждения кожи			Алопеция	
		Потливость			Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии	
		Панникулит			Повреждения кожи	
		Поверхностные трещины на коже			Потливость	
		Светочувствительность			Панникулит	
	Неизвестно:	Синдром Стивенса-Джонсона		Неизвестно:	Поверхностные трещины на коже	
		Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями			Светочувствительность	
		Генерализованный эксфолиативный дерматит			Синдром Стивенса—Джонсона	
Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Очень часто:	Артралгия		Нарушения со стороны костно-мышечной системы и соединительной ткани	Лекарственная реакция с эозинофилией и системными проявлениями	
		Миалгия			Генерализованный эксфолиативный дерматит	
		Боль в конечностях	в		Артралгия	
		Мышечный спазм			Миалгия	
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Нечасто:	Почечная недостаточность		Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Боль в конечностях	в
		Нефрит			Мышечный спазм	
Общие расстройства и нарушения в месте введения	Очень часто:	Повышенная утомляемость		Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Почечная недостаточность	
		Озноб			Нефрит	
		Астения		Общие расстройства и нарушения в месте введения	Повышенная утомляемость	
		Периферические отеки			Озноб	
		Лихорадка			Астения	
		Гриппоподобный синдром			Периферические отеки	
					Лихорадка	

Лабораторные инструментальные данные	<i>Часто:</i>	Воспаление слизистых оболочек
		Отек лица
	<i>Очень часто:</i>	Повышение активности АЛТ
		Повышение активности АСТ
	<i>Часто:</i>	Повышенная активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови
		Повышенная активность гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)
		Повышение активности КФК в крови

^a Профиль безопасности, основанный на данных исследования МЕК116513, в целом сопоставим с профилем безопасности, основанным на данных исследования МЕК115306, за следующими исключениями:

- 1) Нижеперечисленные нежелательные реакции отнесены к категории более высокой частоты, чем в исследовании МЕК115306: мышечные спазмы (очень часто); почечная недостаточность и лимфедема (часто); острая почечная недостаточность (нечасто);
- 2) Нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались в исследовании МЕК116513, но не в исследовании МЕК115306: сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, интерстициальное заболевание легких (нечасто);
- 3) Нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались в исследованиях МЕК116513 и BRF115532, но не в исследованиях МЕК115306 и BRF113928: рабдомиолиз (нечасто).

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

Лабораторные инструментальные данные		Гриппоподобный синдром
	<i>Часто:</i>	Воспаление слизистых оболочек
		Отек лица
	<i>Очень часто:</i>	Повышение активности АЛТ
		Повышение активности АСТ
	<i>Часто:</i>	Повышенная активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови
		Повышенная активность гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)
		Повышение активности КФК в крови

^a Профиль безопасности, основанный на данных исследования МЕК116513, в целом сопоставим с профилем безопасности, основанным на данных исследования МЕК115306, за следующими исключениями:

- 1) Нижеперечисленные нежелательные реакции отнесены к категории более высокой частоты, чем в исследовании МЕК115306: мышечные спазмы (очень часто); почечная недостаточность и лимфедема (часто); острая почечная недостаточность (нечасто);
- 2) Нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались в исследовании МЕК116513, но не в исследовании МЕК115306: сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, интерстициальное заболевание легких (нечасто);
- 3) Нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались в исследованиях МЕК116513 и BRF115532, но не в исследованиях МЕК115306 и BRF113928: рабдомиолиз (нечасто).

^c Папиллома, кожная папиллома ^d Злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностно распространяющаяся меланома III стадии ^e Включает гиперчувствительность к лекарственному препарату ^f Кровотечение из различных участков, включая внутричерепное кровотечение и летальное кровотечение ^g Боль в верхнем отделе живота и боль в нижнем отделе живота ^h Эритема, генерализованная эритема ⁱ Мышечные спазмы, скованность в мышцах и костях <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	^b Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК): ПКР, ПКР кожи, ПКР in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантома ^c Папиллома, кожная папиллома ^d Злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностно распространяющаяся меланома III стадии ^e Включает гиперчувствительность к лекарственному препарату ^f Кровотечение из различных участков, включая внутричерепное кровотечение и летальное кровотечение ^g Боль в верхнем отделе живота и боль в нижнем отделе живота ^h Эритема, генерализованная эритема ⁱ Мышечные спазмы, скованность в мышцах и костях <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:
---	---

тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) - часто. <i>Описание отдельных нежелательных реакций</i> <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 следует проводить симптоматическую терапию. <u>Снижение ФВЛЖ / Дисфункция левого желудочка</u>	саркоидоз — нечасто; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) — частота неизвестна. 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> <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 следует проводить
--	--

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

Лихорадка

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

Поражения печени

В клинических исследованиях траметиниба в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом отмечались нежелательные реакции со стороны печени. Наиболее частыми из нежелательных реакций со стороны печени были явления повышения активности АЛТ и АСТ преимущественно 1 или 2 степени тяжести. В случае применения траметиниба в монотерапии более 90% подобных явлений со стороны печени возникли в первые 6 месяцев лечения. В

симптоматическую терапию.

Снижение ФВЛЖ / Дисфункция левого желудочка

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

Лихорадка

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

Поражения печени

В клинических исследованиях траметиниба в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом отмечались нежелательные реакции со стороны печени. Наиболее частыми из нежелательных реакций со стороны печени были явления повышения активности АЛТ и АСТ

клинических исследованиях явления со стороны печени обнаруживали в рамках мониторинга, проводившегося каждые четыре недели. У пациентов, получающих траметиниб в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом, рекомендован контроль функции печени каждые 4 недели в течение 6 месяцев. После этого контроль функции печени можно продолжать по клиническим показаниям.

Артериальная гипертензия

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

Интерстициальная болезнь легких/пневмонит

У пациентов, получающих траметиниб в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом, может развиваться ИБЛ или пневмонит. У пациентов с симптомами ИБЛ или пневмонита, включая пациентов с вновь возникшими или прогрессирующими легочными симптомами и такими явлениями, как кашель, одышка, гипоксия, плевральный выпот или инфильтраты, траметиниб следует временно отменить до получения результатов клинического обследования. У пациентов, у которых диагностированы ИБЛ или пневмонит, связанные с проводимым лечением, траметиниб следует окончательно отменить.

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

Артериальная гипертензия

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

Интерстициальная болезнь легких/пневмонит

У пациентов, получающих траметиниб в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом, может развиваться ИБЛ или пневмонит. У пациентов с симптомами ИБЛ или пневмонита, включая пациентов с вновь возникшими или прогрессирующими легочными симптомами и такими явлениями, как кашель, одышка, гипоксия, плевральный выпот или инфильтраты, траметиниб следует временно отменить до получения результатов

Нарушение зрения

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

Кожная сыпь

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

Рабдомиолиз

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

Панкреатит

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

Почечная недостаточность

клинического обследования. У пациентов, у которых диагностированы ИБЛ или пневмонит, связанные с проводимым лечением, траметиниб следует окончательно отменить.

Нарушение зрения

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

Кожная сыпь

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

Рабдомиолиз

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

Панкреатит

На фоне применения дабрафениба в комбинации

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

Пациенты особых категорий

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

В исследовании III фазы, в котором пациенты с неоперабельной или метастатической меланомой получали траметиниб ($n=211$), 49 пациентов (23%) находились в возрасте ≥ 65 лет, а 9 пациентов (4%) - в возрасте ≥ 75 лет. В подгруппах пациентов в возрасте <65 и ≥ 65 лет доля пациентов, у которых возникли НЯ и серьезные НЯ, была примерно одинаковой. По сравнению с пациентами в возрасте <65 лет, у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались НЯ, ведущие к окончательной отмене лекарственного препарата, снижению дозы или его временной отмене.

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

Нарушения функции почек

с траметинибом отмечались случаи развития панкреатита.

Почечная недостаточность

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

Пациенты особых категорий

Пациенты в возрасте ≥ 65 лет

В исследовании III фазы, в котором пациенты с неоперабельной или метастатической меланомой получали траметиниб ($n=211$), 49 пациентов (23%) находились в возрасте ≥ 65 лет, а 9 пациентов (4%) - в возрасте ≥ 75 лет. В подгруппах пациентов в возрасте <65 и ≥ 65 лет доля пациентов, у которых возникли НЯ и серьезные НЯ, была примерно одинаковой. По сравнению с пациентами в возрасте <65 лет, у пациентов в возрасте ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались НЯ, ведущие к окончательной отмене лекарственного препарата, снижению дозы или его временной отмене.

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

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> 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> Безопасность и эффективность комбинации траметиниба и дабрафениба оценивали в исследовании II фазы у пациентов с меланомой с положительным статусом мутации BRAF V600 и метастазами в головном мозге. Профиль безопасности у таких пациентов в целом не отличался от профиля безопасности данной комбинации. <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>	окончательной отмене лекарственного препарата, снижению дозы или его временной отмене. <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. <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. <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 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>
ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Перед началом применения препарата в	ОСОБЫЕ УКАЗАНИЯ Перед началом применения препарата в

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

Валидированный тест на подтверждение наличия мутации BRAF V600

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

Снижение ФВЛЖ, дисфункция левого желудочка

В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Мекинист®, отмечалось снижение ФВЛЖ. Медиана времени до развития дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности или снижения ФВЛЖ у пациентов, получавших лечение препаратом Мекинист® в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом, составила от 2 до 5 месяцев. У пациентов с заболеваниями, которые могут сопровождаться нарушением функции левого желудочка, применять препарат Мекинист® следует с осторожностью. У всех пациентов ФВЛЖ следует оценить перед началом терапии препаратом, а также проводить периодический контроль в течение 8 недель после начала лечения, и далее на протяжении лечения препаратом по клиническим показаниям.

Кровотечение

На фоне приема препарата Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с

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

Валидированный тест на подтверждение наличия мутации BRAF V600

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

Снижение ФВЛЖ, дисфункция левого желудочка

В клинических исследованиях у пациентов, получавших препарат Мекинист®, отмечалось снижение ФВЛЖ. Медиана времени до развития дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности или снижения ФВЛЖ у пациентов, получавших лечение препаратом Мекинист® в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом, составила от 2 до 5 месяцев. У пациентов с заболеваниями, которые могут сопровождаться нарушением функции левого желудочка, применять препарат Мекинист® следует с осторожностью. У всех пациентов ФВЛЖ следует оценить перед началом терапии препаратом, а также проводить периодический контроль в течение 8 недель после начала лечения, и далее на протяжении лечения препаратом по клиническим показаниям.

Кровотечение

На фоне приема препарата Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с

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

Артериальная гипертензия

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

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

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

Артериальная гипертензия

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

Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит

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

Рабдомиолиз

У пациентов, принимавших препарат Мекинист[®], были описаны случаи рабдомиолиза, в некоторых случаях пациенты могли продолжать прием препарата. В более тяжелых случаях требовалась госпитализация, прерывание или полное прекращение лечения препаратом. При появлении признаков и симптомов рабдомиолиза следует провести соответствующее обследование и лечение.

Нарушение зрения

При применении препарата Мекинист[®] отмечалось развитие нарушений зрения, включая хориоретинопатию, ОПЭС и ОВС. В клинических исследованиях отмечены такие

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

Рабдомиолиз

У пациентов, принимавших препарат Мекинист[®], были описаны случаи рабдомиолиза, в некоторых случаях пациенты могли продолжать прием препарата. В более тяжелых случаях требовалась госпитализация, прерывание или полное прекращение лечения препаратом. При появлении признаков и симптомов рабдомиолиза следует провести соответствующее обследование и лечение.

Нарушение зрения

При применении препарата Мекинист[®] отмечалось развитие нарушений зрения, включая хориоретинопатию, ОПЭС и ОВС. В клинических исследованиях отмечены такие

симптомы как нечеткость зрения, снижение остроты зрения и другие явления со стороны органа зрения. Препарат Мекинист® не рекомендуется применять у пациентов с ОВС в анамнезе.

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

Токсические поражения кожи

Кожная сыпь

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

симптомы как нечеткость зрения, снижение остроты зрения и другие явления со стороны органа зрения. Препарат Мекинист® не рекомендуется применять у пациентов с ОВС в анамнезе.

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

Токсические поражения кожи

Кожная сыпь

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

Тяжелые НЯ со стороны кожи

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

Венозная тромбоэмболия

При применении препарата Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом, возможно развитие случаев тромбоэмболий, включая тромбоз глубоких вен и легочную эмболию. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости срочного обращения за медицинской помощью в случае развития симптомов венозной тромбоэмболии.

Нарушения со стороны печени

В клинических исследованиях с применением препарата Мекинист® были отмечены НЯ со стороны печени. Рекомендуется проводить контроль функции печени каждые 4 недели в течение 6 месяцев после начала лечения

Тяжелые НЯ со стороны кожи

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

Венозная тромбоэмболия

При применении препарата Мекинист® как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом, возможно развитие случаев тромбоэмболий, включая тромбоз глубоких вен и легочную эмболию. Пациенты должны быть проинформированы о необходимости срочного обращения за медицинской помощью в случае развития симптомов венозной тромбоэмболии.

Нарушения со стороны печени

В клинических исследованиях с применением препарата Мекинист® были отмечены НЯ со стороны печени. Рекомендуется проводить контроль функции печени каждые 4 недели в течение 6 месяцев после начала лечения

препаратом Мекинист®. Впоследствии контроль функции печени может быть продолжен по клиническим показаниям.

Лихорадка

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

препаратом Мекинист®. Впоследствии контроль функции печени может быть продолжен по клиническим показаниям.

Лихорадка

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

раздел «Способ применения и дозы»). Сравнение результатов перекрестного исследования с участием 1810 пациентов, получавших комбинированную терапию, продемонстрировало снижение частоты выраженной лихорадки и других связанных с лихорадкой нежелательных реакций при прерывании терапии комбинацией препарата Мекинист® и дабрафениба по сравнению с прерыванием лечения дабрафенибом в монотерапии. Поэтому рекомендуется прекращение лечения препаратом Мекинист® в комбинации с дабрафенибом, если температура тела пациента $\geq 38^{\circ}\text{C}$, а в случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки (см. раздел «Способ применения и дозы»). <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	раздел «Способ применения и дозы»). Сравнение результатов перекрестного исследования с участием 1810 пациентов, получавших комбинированную терапию, продемонстрировало снижение частоты выраженной лихорадки и других связанных с лихорадкой нежелательных реакций при прерывании терапии комбинацией препарата Мекинист® и дабрафениба по сравнению с прерыванием лечения дабрафенибом в монотерапии. Поэтому рекомендуется прекращение лечения препаратом Мекинист® в комбинации с дабрафенибом, если температура тела пациента $\geq 38^{\circ}\text{C}$, а в случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки (см. раздел «Способ применения и дозы»). <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.	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. <i>Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)</i> В пострегистрационном опыте применения Тафинлара® в комбинации с Мекинистом® наблюдался гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ). При подозрении на ГЛГ лечение следует прервать. В случае подтверждения ГЛГ лечение следует прекратить и начать соответствующее лечение ГЛГ.
--	--



Степанова С.С.
Старший специалист по регистрации
ООО «Новартис Фарма»