

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0.5 мг, 2.0 мг

Общество с ограниченной ответственностью
«СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД»
(ООО «СКОПИНФАРМ», Россия)
Лек Фармасьютикалз д.д., Словения

Изменение № 6

Дата внесения изменения «___» _____ 202__ 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 Мекинист® в комбинации с дабрафенибом проводили в рамках клинических исследований с участием 1076 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией	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* ($< 1/10000$), *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.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто:	анемия.
Нарушения со стороны иммунной системы	
Часто:	гиперчувствительность. Могут присутствовать такие симптомы,

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.
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Часто:	анемия.
Нарушения со стороны иммунной системы	
Часто:	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 кожи и подкожных тканей	
<i>Очень часто:</i>	кожная сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный

	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 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, BRF113928 и BRF115532)

	Частота (все степени)	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	<i>Очень часто:</i>	Назофарингит
	<i>Часто:</i>	Инфекция мочевыводящих путей
		Флегмона
		Фолликулит
		Паронихия
		Пустулезная сыпь
Доброкачественные, злокачественные и	<i>Часто:</i>	Чешуйчатая карцинома кожи ^b
		Папиллома ^c
		Старческая

	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, BRF113928 и BRF115532)

	Частота (все степени)	Нежелательные реакции
Инфекционные и паразитарные заболевания	<i>Очень часто:</i>	Назофарингит
	<i>Часто:</i>	Инфекция мочевыводящих путей
		Флегмона
		Фолликулит
		Паронихия
		Пустулезная сыпь
Доброкачественные, злокачественные и	<i>Часто:</i>	Чешуйчатая карцинома кожи ^b
		Папиллома ^c
		Старческая

неуточненн ые новообразов ания (включая кисты и полипы)		кератома
	<i>Нечасто:</i>	Новый очаг первичной меланомы ^d
		Акрохордон (мягкая бородавка)
Нарушения со стороны крови и лимфатиче ской системы	<i>Часто:</i>	Нейтропения
		Анемия
		Тромбоцитопени я
		Лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Нечасто:</i>	Гиперчувствител ьность ^e
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<i>Очень часто:</i>	Ухудшение аппетита
	<i>Часто:</i>	Обезвоживание
		Гипонатриемия
		Гипофосфатемия
		Гипергликемия
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Очень часто:</i>	Головная боль
		Головокружение
Нарушения со стороны органа зрения	<i>Часто:</i>	Нечеткость зрения
		Нарушение зрения
		Увеит
	<i>Нечасто:</i>	Хориоретинопати я
		Отслойка сетчатки
		Периорбитальны й отек
Нарушения со стороны сердца	<i>Часто:</i>	Уменьшение фракции выброса
	<i>Нечасто:</i>	Брадикардия
	<i>Частота неизвест на:</i>	Миокардит
Нарушения со стороны	<i>Очень часто:</i>	Артериальная гипертензия
неуточненн ые новообразов ания (включая кисты и полипы)		кератома
	<i>Нечасто:</i>	Новый очаг первичной меланомы ^d
		Акрохордон (мягкая бородавка)
Нарушения со стороны крови и лимфатиче ской системы	<i>Часто:</i>	Нейтропения
		Анемия
		Тромбоцитопени я
		Лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы	<i>Нечасто:</i>	Гиперчувствител ьность ^e
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	<i>Очень часто:</i>	Ухудшение аппетита
	<i>Часто:</i>	Обезвоживание
		Гипонатриемия
		Гипофосфатемия
		Гипергликемия
Нарушения со стороны нервной системы	<i>Очень часто:</i>	Головная боль
		Головокружение
Нарушения со стороны органа зрения	<i>Часто:</i>	Нечеткость зрения
		Нарушение зрения
		Увеит
	<i>Нечасто:</i>	Хориоретинопати я
		Отслойка сетчатки
		Периорбитальны й отек
Нарушения со стороны сердца	<i>Часто:</i>	Уменьшение фракции выброса
	<i>Нечасто:</i>	Брадикардия
	<i>Частота неизвест на:</i>	Миокардит
Нарушения со стороны	<i>Очень часто:</i>	Артериальная гипертензия

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

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

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

Лабораторные инструментальные данные	<i>Очень часто:</i>	Повышение активности АЛТ	
		Повышение активности АСТ	
	<i>Часто:</i>	Повышенная активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови	
		Повышенная активность гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)	
		Повышение активности КФК в крови	
^a Профиль безопасности, основанный на данных исследования MEK116513, в целом сопоставим с профилем безопасности, основанным на данных исследования MEK115306, за следующими исключениями: 1) Нижеперечисленные нежелательные реакции отнесены к категории более высокой частоты, чем в исследовании MEK115306: мышечные спазмы (очень часто); почечная недостаточность и лимфедема (часто); острая почечная недостаточность (нечасто); 2) Нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались в исследовании MEK116513, но не в исследовании MEK115306: сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, интерстициальное заболевание легких (нечасто); 3) Нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались в исследованиях MEK116513 и BRF115532, но не в исследованиях MEK115306 и BRF113928: рабдомиолиз (нечасто). ^b Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК): ПКР, ПКР кожи, ПКР in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантома ^c Папиллома, кожная папиллома ^d Злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностно распространяющаяся меланома III стадии			
Лабораторные инструментальные данные	<i>Очень часто:</i>	Повышение активности АЛТ	
		Повышение активности АСТ	
	<i>Часто:</i>	Повышенная активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови	
		Повышенная активность гаммаглутамилтрансферазы (ГГТ)	
		Повышение активности КФК в крови	
^a Профиль безопасности, основанный на данных исследования MEK116513, в целом сопоставим с профилем безопасности, основанным на данных исследования MEK115306, за следующими исключениями: 1) Нижеперечисленные нежелательные реакции отнесены к категории более высокой частоты, чем в исследовании MEK115306: мышечные спазмы (очень часто); почечная недостаточность и лимфедема (часто); острая почечная недостаточность (нечасто); 2) Нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались в исследовании MEK116513, но не в исследовании MEK115306: сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, интерстициальное заболевание легких (нечасто); 3) Нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались в исследованиях MEK116513 и BRF115532, но не в исследованиях MEK115306 и BRF113928: рабдомиолиз (нечасто). ^b Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК): ПКР, ПКР кожи, ПКР in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантома ^c Папиллома, кожная папиллома ^d Злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностно распространяющаяся меланома III стадии			

^e Включает гиперчувствительность к лекарственному препарату ^f Кровотечение из различных участков, включая внутричерепное кровотечение и летальное кровотечение ^g Боль в верхнем отделе живота и боль в нижнем отделе живота ^h Эритема, генерализованная эритема ⁱ Мышечные спазмы, скованность в мышцах и костях <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 показателя к медицинскому применению препарата Мекинист® в составе комбинированной терапии с дабрафенибом. НЯ, представленные ниже, сгруппированы в соответствии с классификацией органов и систем органов MedDRA и в порядке убывания степени выраженности. Нарушения со стороны иммунной системы: саркоидоз – нечасто; гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ) – частота неизвестна. Нарушения со стороны сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный	^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 показателя 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 сердца: атриовентрикулярная блокада (в т.ч. атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада первой степени, атриовентрикулярная блокада второй степени и полная
--	---

тромбоз) - часто.

далее весь текст раздела приведен без изменений

атриовентрикулярная блокада) – часто;
блокада ножки пучка Гиса (в т.ч. блокада
ножки пучка Гиса справа и блокада ножки
пучка Гиса слева) – нечасто.

Нарушения со стороны иммунной системы:

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.

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

Нарушения со стороны сердца:

атриовентрикулярная блокада (в т.ч.
атриовентрикулярная блокада,

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

далее весь текст раздела приведен без изменений


Мирошкина А.М.
Специалист по регистрации
ООО «Новартис Фарма»
