

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

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

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой, 0.5 мг, 2.0 мг

ООО «Новартис Фармасьютикал Мэньюфекчуринг», Словения

Общество с ограниченной ответственностью

«СКОПИНСКИЙ ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД»

(ООО «СКОПИНФАРМ»), Россия

Изменение № 8

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 гена BRAF V600 (исследования MEK 114267, MEK	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 МЕК 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	
<i>Часто:</i>	фолликулит, паронихия, флегмона, пустулезная сыпь.
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

113583 и МЕК 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	
<i>Часто:</i>	фолликулит, паронихия, флегмона, пустулезная сыпь.
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	
Часто:	обезвоживание.
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто:	нечеткость зрения, перiorбитальный отек, нарушение зрения.
Нечасто:	хориоретинопатия, отек диска зрительного нерва, отслойка сетчатки, ОВС.
Нарушения со стороны сердца	
Часто:	дисфункция левого желудочка, уменьшение фракции выброса, брадикардия.
Нечасто:	сердечная недостаточность.
Нарушения со стороны сосудов	
Очень часто:	артериальная гипертензия, кровотечение. В числе прочих наблюдались носовое кровотечение, примесь крови в кале, кровоточивость десен, гематурия, а также ректальное, геморроидальное, желудочное, вагинальное, конъюнктивальное, внутричерепное и кровотечение после медицинских вмешательств.
Часто:	лимфатический отек.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто:	кашель, одышка.
Часто:	пневмонит.
Нечасто:	ИБЛ.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто:	диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту.
Часто:	стоматит.
Нечасто:	перфорация органов желудочно-кишечного тракта, колит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	кожная сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция.

	нарушение зрения.
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	
Часто:	обезвоживание.
Нарушения со стороны органа зрения	
Часто:	нечеткость зрения, перiorбитальный отек, нарушение зрения.
Нечасто:	хориоретинопатия, отек диска зрительного нерва, отслойка сетчатки, ОВС.
Нарушения со стороны сердца	
Часто:	дисфункция левого желудочка, уменьшение фракции выброса, брадикардия.
Нечасто:	сердечная недостаточность.
Нарушения со стороны сосудов	
Очень часто:	артериальная гипертензия, кровотечение. В числе прочих наблюдались носовое кровотечение, примесь крови в кале, кровоточивость десен, гематурия, а также ректальное, геморроидальное, желудочное, вагинальное, конъюнктивальное, внутричерепное и кровотечение после медицинских вмешательств.
Часто:	лимфатический отек.
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Очень часто:	кашель, одышка.
Часто:	пневмонит.
Нечасто:	ИБЛ.
Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта	
Очень часто:	диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе, сухость во рту.
Часто:	стоматит.
Нечасто:	перфорация органов желудочно-кишечного тракта, колит.
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Очень часто:	кожная сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, кожный зуд, алопеция.

Часто:	эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, трещины кожи, шелушение кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Нечасто:	рабдомиолиз.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто:	повышенная утомляемость, периферические отеки, лихорадка.
Часто:	отек лица, воспаление слизистых оболочек, астения.
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто:	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ).
Часто:	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	Очень часто:	Назофарингит
	Часто:	Инфекция мочевыводящих путей
		Флегмона
		Фолликулит
		Паронихия
		Пустулезная сыпь
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразов	Часто:	Чешуйчатая карцинома кожи ^b
		Папиллома ^c
		Старческая кератома
	Нечасто:	Новый очаг первичной

Часто:	эритема, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, трещины кожи, шелушение кожи
Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани	
Нечасто:	рабдомиолиз.
Общие расстройства и нарушения в месте введения	
Очень часто:	повышенная утомляемость, периферические отеки, лихорадка.
Часто:	отек лица, воспаление слизистых оболочек, астения.
Лабораторные и инструментальные данные	
Очень часто:	повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ).
Часто:	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	Очень часто:	Назофарингит
	Часто:	Инфекция мочевыводящих путей
		Флегмона
		Фолликулит
		Паронихия
		Пустулезная сыпь
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразов	Часто:	Чешуйчатая карцинома кожи ^b
		Папиллома ^c
		Старческая кератома
	Нечасто:	Новый очаг первичной

ангия (включая кисты и полипы)		меланомы ^d
		Акрохордон (мягкая бородавка)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто:	Нейтропения
		Анемия
		Тромбоцитопения
		Лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто:	Гиперчувствительность ^e
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто:	Ухудшение аппетита
	Часто:	Обезвоживание
		Гипонатриемия
		Гипофосфатемия
		Гипергликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто:	Головная боль
		Головокружение
Нарушения со стороны органа зрения	Часто:	Нечеткость зрения
		Нарушение зрения
		Увеит
	Нечасто:	Хориоретинопатия
		Отслойка сетчатки
		Периорбитальный отек
Нарушения со стороны сердца	Часто:	Уменьшение фракции выброса
	Нечасто:	Брадикардия
	Частота неизвестна:	Миокардит
Нарушения со стороны сосудистой системы	Очень часто:	Артериальная гипертензия
	Часто:	Кровотечение ^f
	Часто:	Артериальная гипотония

ангия (включая кисты и полипы)		меланомы ^d
		Акрохордон (мягкая бородавка)
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Часто:	Нейтропения
		Анемия
		Тромбоцитопения
		Лейкопения
Нарушения со стороны иммунной системы	Нечасто:	Гиперчувствительность ^e
Нарушения со стороны обмена веществ и питания	Очень часто:	Ухудшение аппетита
	Часто:	Обезвоживание
		Гипонатриемия
		Гипофосфатемия
		Гипергликемия
Нарушения со стороны нервной системы	Очень часто:	Головная боль
		Головокружение
Нарушения со стороны органа зрения	Часто:	Нечеткость зрения
		Нарушение зрения
		Увеит
	Нечасто:	Хориоретинопатия
		Отслойка сетчатки
		Периорбитальный отек
Нарушения со стороны сердца	Часто:	Уменьшение фракции выброса
	Нечасто:	Брадикардия
	Частота неизвестна:	Миокардит
Нарушения со стороны сосудистой системы	Очень часто:	Артериальная гипертензия
	Часто:	Кровотечение ^f
	Часто:	Артериальная гипотония

		Лимфатический отек				Лимфатический отек
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	<i>Очень часто:</i>	Кашель			Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	Кашель
	<i>Часто:</i>	Одышка				Одышка
	<i>Нечасто:</i>	Пневмонит				Пневмонит
Нарушения со стороны пищеварительной системы	<i>Очень часто:</i>	Боль в животе [§]			Нарушения со стороны пищеварительной системы	Боль в животе [§]
		Запор				Запор
		Диарея				Диарея
		Тошнота				Тошнота
		Рвота				Рвота
	<i>Часто:</i>	Сухость во рту				Сухость во рту
		Стоматит				Стоматит
	<i>Нечасто:</i>	Панкреатит				Панкреатит
		Колит				Колит
	<i>Редко:</i>	Перфорация органов желудочно-кишечного тракта				Перфорация органов желудочно-кишечного тракта
Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	<i>Очень часто:</i>	Сухость кожи			Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки	Сухость кожи
		Кожный зуд				Кожный зуд
		Кожная сыпь				Кожная сыпь
		Эритема, включая генерализованную				Эритема, включая генерализованную
	<i>Часто:</i>	Акнеформный дерматит				Акнеформный дерматит
		Актинический кератоз				Актинический кератоз
		Ночная потливость				Ночная потливость
		Гиперкератоз				Гиперкератоз
		Алопеция				Алопеция
		Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии				Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии
		Повреждения кожи				Повреждения кожи
		Потливость				Потливость

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

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

альные данные		активности АСТ	альные данные		активности АСТ
	Часто:	Повышенная активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови		Часто:	Повышенная активность щелочной фосфатазы (ЩФ) в крови
		Повышенная активность гаммаглутамилтра нсферазы (ГГТ)			Повышенная активность гаммаглутамилтра нсферазы (ГГТ)
		Повышение активности КФК в крови			Повышение активности КФК в крови
^a Профиль безопасности, основанный на данных исследования MEK116513, в целом сопоставим с профилем безопасности, основанным на данных исследования MEK115306, за следующими исключениями: 1) Нижеперечисленные нежелательные реакции отнесены к категории более высокой частоты, чем в исследовании MEK115306: мышечные спазмы (очень часто); почечная недостаточность и лимфедема (часто); острая почечная недостаточность (нечасто); 2) Нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались в исследовании MEK116513, но не в исследовании MEK115306: сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, интерстициальное заболевание легких (нечасто); 3) Нижеперечисленные нежелательные реакции отмечались в исследованиях MEK116513 и BRF115532, но не в исследованиях MEK115306 и BRF113928: рабдомиолиз (нечасто).			^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			^b Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК): ПКР, ПКР кожи, ПКР in situ (болезнь Боуэна) и кератоакантома		
^c Папиллома, кожная папиллома			^c Папиллома, кожная папиллома		
^d Злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностно распространяющаяся меланома III стадии			^d Злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностно распространяющаяся меланома III стадии		
^e Включает гиперчувствительность к лекарственному препарату			^e Включает гиперчувствительность к лекарственному препарату		
^f Кровотечение из различных участков, включая внутричерепное кровотечение и летальное			^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 сердца: атриовентрикулярная блокада (в т.ч. атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада первой степени, атриовентрикулярная блокада второй степени и полная атриовентрикулярная блокада) – часто; блокада ножки пучка Гиса (в т.ч. блокада ножки	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 обмена веществ и питания: синдром лизиса опухоли – частота неизвестна. Нарушения со стороны нервной системы: периферическая нейропатия – часто. Нарушения со стороны сердца: атриовентрикулярная блокада (в т.ч.
--	--

пучка Гиса справа и блокада ножки пучка Гиса слева) – нечасто.

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 показателя 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.

атриовентрикулярная блокада, атриовентрикулярная блокада первой степени, атриовентрикулярная блокада второй степени и полная 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 сосудов: венозная тромбоэмболия (в т.ч. легочная эмболия, тромбоз глубоких вен, эмболия и венозный тромбоз) - часто.

Нарушения со стороны кожи и подкожной клетчатки: острый фебрильный нейтрофильный дерматоз (синдром Свита) – частота неизвестна.

Ниже приведены НЯ, выявленные при применении препарата Мекинист® в качестве 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 показателя 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 нервной системы:

периферическая нейропатия – часто.

далее весь текст раздела приведен без изменений	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*
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 «<i>Особые указания</i>». <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	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 «<i>Особые указания</i>». <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.

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

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

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

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. <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>	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.

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

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 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

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. 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	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 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.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

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.

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.

Гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ)

В пострегистрационном опыте применения препарата Мекинист® в комбинации с препаратом Тафинлар® наблюдался гемофагоцитарный лимфогистиоцитоз (ГЛГ). При подозрении на ГЛГ лечение следует прервать. В случае подтверждения ГЛГ лечение следует прекратить и начать соответствующее лечение ГЛГ.

Синдром лизиса опухоли

Сообщалось о случаях синдрома лизиса опухоли, включая случаи со смертельным исходом, у пациентов, принимавших Мекинист® в комбинации с препаратом Тафинлар® (см. раздел «Побочное действие»). Факторы риска синдрома лизиса опухоли включают: быстро растущие опухоли, высокую опухолевую нагрузку, дисфункцию почек и обезвоживание. Пациентов с факторами риска синдрома лизиса опухоли

следует тщательно наблюдать, определить
возможность профилактики (например,
проведение внутривенной гидратации и
купирование повышенного уровня мочевой
кислоты до начала лечения) и лечить по
клиническим показаниям.


Мирошкина А.М.

Специалист по регистрации

ООО «Новартис Фарма»

