

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу.

Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности.

Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Мектови, 15 мг, таблетки, покрытые пленочной оболочкой

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: биниметиниб.

Каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 15 мг биниметиниба.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка, покрытая пленочной оболочкой, содержит 133,5 мг лактозы моногидрата (см. раздел 4.4.).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой.

Овальные, двояковыпуклые, гладкие таблетки от желтого до темно-желтого цвета, с тиснением стилизованной буквы «А» на одной стороне и цифрой «15» на другой стороне.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Меланома

Препарат Мектови показан в комбинации с энкорафенибом для лечения взрослых пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600.

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Препарат Мектови в комбинации с энкорафенибом показан для лечения взрослых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией BRAF V600E.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Лечение биниметинибом должно проводиться врачом, имеющим опыт проведения противоопухолевой химиотерапии.

Тестирование мутации BRAF

Перед приемом биниметиниба в комбинации с энкорафенибом у пациентов должна быть диагностирована мутация BRAF V600E, подтвержденная с помощью медицинского устройства для диагностики *in vitro* (IVD) с маркировкой CE и соответствующим назначением. Если IVD с маркировкой CE недоступен, следует использовать альтернативный валидированный тест.

Эффективность и безопасность биниметиниба в комбинации с энкорафенибом были установлены только у пациентов с меланомами, экспрессирующими мутации BRAF V600E и V600K, или HMPJ, экспрессирующим мутацию BRAF V600E. Биниметиниб в комбинации с энкорафенибом не следует применять у пациентов со злокачественной меланомой с диким типом гена BRAF или с HMPJ с диким типом гена BRAF.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза биниметиниба составляет 45 мг (3 таблетки по 15 мг) 2 раза в сутки, что соответствует общей суточной дозе 90 мг с интервалом примерно 12 часов.

Коррекция дозы

Для купирования нежелательных явлений может потребоваться снижение дозы, временное или полное прекращение лечения (см. ниже Таблицу 1 и Таблицу 2).

Для пациентов, получающих биниметиниб по 45 мг 2 раза в сутки, рекомендуемая сниженная доза биниметиниба составляет 30 мг 2 раза в сутки. Снижение дозы ниже 30 мг 2 раза в сутки не рекомендуется. В случае непереносимости 30 мг 2 раза в сутки терапию следует прекратить.

Если нежелательное явление, по поводу которого было снижение дозы, находится под эффективным контролем, можно рассмотреть возможность повторного повышения дозы до 45 мг 2 раза в сутки. Если снижение дозы было связано с дисфункцией левого желудочка (ДЛЖ) или какой-либо токсичностью 4 степени, то повторное повышение дозы до 45 мг 2 раза в сутки не рекомендуется.

Рекомендации по коррекции дозы в случае нежелательных реакций представлены ниже и в таблицах 1 и 2.

При возникновении токсичности, связанной с лечением биниметинибом в комбинации с энкорафенибом, следует снизить дозу обоих препаратов, временно приостановить или завершить терапию. Коррекция дозы одного только энкорафениба (нежелательные реакции, связанные в основном с энкорафенибом) необходима в следующих случаях: синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (СЛПЭ), увеит, включая ирит и иридоциклит, а также удлинение интервала QTc.

Если у пациента возникла одна из перечисленных нежелательных реакций, см. раздел 4.2. общей характеристики лекарственного препарата (ОХЛП) для энкорафениба, где приведены инструкции по режимам коррекции доз энкорафениба.

Если биниметиниб временно отменен, следует снизить дозу энкорафениба до 300 мг 1 раз в сутки на все время отмены биниметиниба (см. Таблицы 1 и 2), поскольку энкорафениб в монотерапии плохо переносится в дозе 450 мг. Если биниметиниб отменен окончательно, энкорафениб так же следует отменить.

Если энкорафениб временно отменен (см. раздел 4.2. ОХЛП для энкорафениба), биниметиниб на этот период времени так же следует отменить. Если биниметиниб отменен окончательно, энкорафениб так же следует отменить.

Информацию о дозе и рекомендуемых режимах коррекции доз энкорафениба см. раздел 4.2. ОХЛП для энкорафениба.

Таблица 1: Рекомендуемые режимы коррекции доз биниметиниба (в комбинации с энкорафенибом) для отдельных нежелательных реакций

Выраженность нежелательной реакции ^a	Биниметиниб
<i>Кожные реакции</i>	
• Степень 2	Лечение биниметинибом следует продолжить. Если сыпь усиливается или не проходит в течение 2 недель лечения, терапию биниметинибом следует приостановить до разрешения токсичности до 0 или 1 степени, а затем возобновить лечение с той же дозы или снизить дозу биниметиниба при рецидиве токсичности 2 степени.
• Степень 3	Лечение биниметинибом следует приостановить до разрешения токсичности до 0 или 1 степени, а затем возобновить с той же дозы, если это первый эпизод, или снизить дозу, если это рецидив токсичности 3 степени.
• Степень 4	Лечение биниметинибом следует полностью прекратить.
<i>Офтальмологические реакции</i>	
• Симптоматическая отслойка пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС) (степень 2 или 3)	Лечение биниметинибом следует отменить на срок до 2 недель, необходимо периодически повторять офтальмологический осмотр, включая оценку остроты зрения. • При разрешении токсичности до 0 или 1 степени биниметиниб следует возобновить с той же дозы. • При разрешении токсичности до 2 степени следует возобновить прием биниметиниба в сниженной дозе. • При отсутствии разрешения токсичности до 2 степени, лечение биниметинибом следует полностью прекратить.
• Симптоматическая ОПЭС (степень 4), связанная со	Лечение биниметинибом следует полностью прекратить.

Выраженность нежелательной реакции ^a	
снижением остроты зрения (степень 4)	
Окклюзия вены сетчатки (ОВС)	Лечение биниметинибом следует полностью прекратить.
<i>Реакции со стороны сердца</i>	
Снижение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) 2 степени или бессимптомное, абсолютное снижение ФВЛЖ более чем на 10% от исходного уровня, что ниже нижнего предела нормы (НПН)	ФВЛЖ следует оценивать каждые 2 недели. - В случае бессимптомного течения: Биниметиниб следует отменить на срок до 4 недель. Прием биниметиниба следует возобновить в сниженной дозе, если в течение 4 недель присутствовали все следующие факторы: - ФВЛЖ на уровне или выше НПН - Абсолютное снижение по сравнению с исходным уровнем составляет 10% или меньше. - Если ФВЛЖ не восстанавливается в течение 4 недель, лечение биниметинибом следует полностью прекратить.
Снижение ФВЛЖ 3 или 4 степени или симптоматическая дисфункция левого желудочка (ДЛЖ)	Лечение биниметинибом следует полностью прекратить. ФВЛЖ следует оценивать каждые 2 недели до выздоровления.
<i>Рабдомиолиз / Повышение уровня креатинфосфокиназы (КФК)</i>	
3 степень (КФК > 5-10 раз выше верхней границы нормы (ВГН)) бессимптомная	Лечение биниметинибом следует продолжить в прежней дозе, необходимо следить, чтобы у пациента был достаточный уровень гидратации.
4 степень (КФК > 10х ВПН) бессимптомная	Лечение биниметинибом следует приостановить до разрешения токсичности до 0 или 1 степени. Необходимо следить, чтобы у пациента был достаточный уровень гидратации.
Степень 3 или 4 (КФК > 5х ВПН) с мышечными симптомами или почечной недостаточностью	Лечение биниметинибом следует приостановить до разрешения токсичности до 0 или 1 степени. - Если реакция разрешилась в течение 4 недель, следует возобновить прием биниметиниба в сниженной дозе или - Лечение биниметинибом следует полностью прекратить.
<i>Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)</i>	
Неосложненный тромбоз глубоких вен (ТГВ) или тромбоэмболия легочной артерии (ТЭЛА) ≤ 3 степени	Лечение биниметинибом следует приостановить. - При разрешении токсичности до 0 или 1 степени следует возобновить прием биниметиниба в сниженной дозе или - При отсутствии разрешения токсичности

Выраженность нежелательной реакции ^a	
	лечение биниметинибом следует полностью прекратить.
• ТЭЛА 4 степени	Лечение биниметинибом следует полностью прекратить.
<i>Отклонения лабораторных показателей функции печени</i>	
Степень 2 (аспартатаминотрансфераза (АСТ) или аланинаминотрансфераза (АЛТ) > 3x ≤ 5x верхней границы нормы (ВГН))	Лечение биниметинибом следует продолжить. Если в течение 4 недель не произошло улучшения, терапию биниметинибом следует приостановить до разрешения токсичности до 0 или 1 степени или до уровня до лечения / исходного уровня, а затем возобновить лечение с той же дозы.
Первое появление степени 3 (АСТ или АЛТ > 5x ВПН и билирубин крови > 2x ВПН)	Лечение биниметинибом следует прекратить на срок до 4 недель. - В случае разрешения токсичности до 0 или 1 степени или до исходного уровня, лечение следует возобновить со сниженной дозы. - При отсутствии разрешения токсичности, терапию биниметинибом следует полностью прекратить.
Первое появление степени 4 (АСТ или АЛТ > 20 ВПН)	Лечение биниметинибом следует прекратить на срок до 4 недель. - В случае разрешения токсичности до 0 или 1 степени или до исходного уровня, лечение следует возобновить со сниженной дозы. - При отсутствии разрешения токсичности, терапию биниметинибом следует полностью прекратить.
Рецидив 3 степени (АСТ или АЛТ > 5x ВПН и билирубин крови > 2x ВПН)	Следует рассмотреть возможность окончательного прекращения лечения биниметинибом.
Рецидив степени 4 (АСТ или АЛТ > 20 ВПН)	Лечение биниметинибом следует полностью прекратить.
<i>Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) / пневмонит</i>	
Степень 2	Лечение биниметинибом следует прекратить на срок до 4 недель. - В случае разрешения токсичности до 0 или 1 степени или до исходного уровня, лечение следует возобновить со сниженной дозы. - При отсутствии разрешения токсичности в течение 4 недель, терапию биниметинибом следует полностью прекратить.
Степень 3 или 4	Лечение биниметинибом следует полностью прекратить.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
Биниметиниб
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Таблица 2: Рекомендуемые режимы коррекции доз биниметиниба (в комбинации с энкорафенибом) для прочих нежелательных реакций

Выраженность нежелательной реакции	Биниметиниб
- Рецидивирующие или непереносимые нежелательные реакции 2 степени - Первое проявление нежелательных реакций 3 степени	Лечение энкорафенибом следует прекратить на срок до 4 недель. - В случае разрешения токсичности до 0 или 1 степени или до исходного уровня, лечение следует возобновить со сниженной дозы. - При отсутствии разрешения токсичности, терапию биниметинибом следует полностью прекратить.
Первое проявление любой нежелательной реакции 4 степени	Лечение биниметинибом следует прекратить на срок до 4 недель. - В случае разрешения токсичности до 0 или 1 степени или до исходного уровня, лечение следует возобновить со сниженной дозы. - При отсутствии разрешения токсичности, терапию биниметинибом следует полностью прекратить. Или же следует полностью прекратить лечение биниметинибом.
Рецидив нежелательных реакций 3 степени	Следует рассмотреть возможность окончательного прекращения лечения биниметинибом.
Рецидив нежелательных реакций 4 степени	Терапию биниметинибом следует полностью прекратить.

Длительность лечения

Лечение должно продолжаться до прогрессирования заболевания или развития признаков неприемлемой токсичности.

Пропущенные дозы

Если пропущена доза биниметиниба, пациенту следует принять пропущенную дозу только в том случае, если до следующей запланированной дозы остается более 6 часов.

Рвота

В случае возникновения рвоты после приема препарата пациенту не следует принимать дополнительную дозу, а на следующий день следует вернуться к обычному графику приема.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Для пациентов в возрасте 65 лет и старше коррекции доз не требуются (см. раздел 5.2.).

Пациенты с нарушением функции печени

Пациентам с легкой степенью печеночной недостаточности (класс А по классификации Чайлд-Пью) коррекция дозы биниметиниба не требуется.

Поскольку не рекомендуется назначать энкорафениб пациентам со средней степенью (класс В по классификации Чайлд-Пью) или тяжелой степенью (класс С по классификации Чайлд-Пью) печеночной недостаточности, то этим пациентам так же не рекомендуется назначать биниметиниб (см. раздел 4.2. ОХЛП для энкорафениба).

Пациенты с нарушением функции почек

Пациентам с почечной недостаточностью коррекция дозы не требуется (см. раздел 5.2.).

Дети

Безопасность и эффективность биниметиниба у детей и подростков в возрасте до 18 лет в настоящее время не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат Мектови предназначен для перорального применения.

Таблетки следует проглатывать целиком, запивая их водой. Их можно принимать независимо от приема пищи.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к биниметинибу или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Биниметиниб следует назначать в сочетании с энкорафенибом. Дополнительная информация по особым указаниям и мерам предосторожности, связанных с лечением энкорафенибом, содержится в раздел 4.4. ОХЛП для энкорафениба.

Биниметиниб в комбинации с энкорафенибом у пациентов с прогрессированием на фоне ингибитора BRAF

Имеются ограниченные данные о применении комбинации биниметиниба с энкорафенибом у пациентов, у которых прогрессирование болезни произошло на фоне ингибитора BRAF, назначенного для лечения неоперабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF V600. Эти данные показывают, что эффективность комбинации у этих пациентов может быть ниже.

Биниметиниб в комбинации с энкорафенибом у пациентов с метастазами в головной мозг

Имеются ограниченные данные об эффективности комбинации биниметиниба и энкорафениба у пациентов с меланомой с мутацией BRAF V600 или с HMPЛ с мутацией BRAF V600E, с метастазами в головной мозг (см. раздел 5.1.).

Дисфункция левого желудочка (ДЛЖ)

При применении биниметиниба в комбинации с энкорафенибом сообщалось о ДЛЖ, определяемой как симптоматическое или бессимптомное снижение фракции выброса. Рекомендуется оценивать фракцию выброса левого желудочка (ФВЛЖ) с помощью эхокардиограммы или многоимпульсной радионуклидной ангиографии (МИРА) до начала лечения энкорафенибом и биниметинибом, через 1 месяц после начала, а затем примерно каждые 3 месяца или чаще при наличии клинических показаний. Если во время лечения регистрируется снижение ФВЛЖ, то можно временно прекратить лечение, снизить дозу или вовсе завершить лечение (см. раздел 4.2.).

У пациентов с исходной ФВЛЖ ниже 50% или ниже установленных НПН, безопасность биниметиниба в комбинации с энкорафенибом не была установлена. Таким образом, у этих пациентов биниметиниб следует применять с осторожностью. При любой симптоматической дисфункции левого желудочка 3-4 степени или снижении ФВЛЖ или абсолютном уменьшении ФВЛЖ от исходного уровня более чем на 10% следует прекратить лечение биниметинибом и энкорафенибом и оценивать ФВЛЖ каждые 2 недели до выздоровления.

Кровотечение

При назначении биниметиниба могут возникать кровотечения и серьезные геморрагические явления (см. раздел 4.8.). Риск кровотечения может увеличиваться при одновременном назначении антикоагулянтов и антитромбоцитарной терапии. При развитии геморрагических осложнений степени ≥ 3 следует временно прекратить

лечение, снизить дозу или вовсе завершить лечение (см. таблицу 2 в разделе 4.2.) в соответствии с клиническими показаниями.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Офтальмологическая токсичность

При лечении биниметинибом могут возникать такие офтальмологические реакции, как ОПЭС и ОВС. Сообщалось также о случаях увеита, иридоциклита и ирита у пациентов, получавших биниметиниб в комбинации с энкорафенибом (см. раздел 4.8.).

Не рекомендуется назначать биниметиниб пациентам, у которых ранее была ОВС. Неизвестно, безопасен ли биниметиниб для больных, у которых есть предрасположенность к ОВС, включая наличие неконтролируемой глаукомы, глазной гипертензии, неконтролируемый сахарный диабет или синдромы гипервязкости или гиперкоагуляции в анамнезе. Таким образом, этим пациентам следует назначать биниметиниб с осторожностью.

Пациентам следует проводить осмотр на предмет выявления новых или ухудшения имеющихся симптомов нарушения зрения. Если возникают новые или ухудшаются имеющиеся офтальмологические симптомы, такие как снижение центрального зрения, нечеткость зрения или потеря зрения, рекомендуется незамедлительно провести полное офтальмологическое обследование.

При развитии симптоматической ОПЭС следует временно прекратить лечение, снизить дозу или вовсе завершить лечение (см. Таблицу 1 в разделе 4.2.).

При развитии ОВС прием биниметиниба следует полностью прекратить (см. Таблицу 1 в разделе 4.2.).

Если на фоне лечения у пациента развивается увеит, см. рекомендации в разделе 4.2. ОХЛП для энкорафениба.

Повышение уровня КФК и рабдомиолиз

У пациентов, получавших биниметиниб, наблюдалось бессимптомное повышение КФК (см. раздел 4.8.), о рабдомиолизе сообщалось редко. Особое внимание следует уделять пациентам с нервно-мышечными состояниями, связанными с повышением уровня КФК и рабдомиолизом.

Уровни КФК и креатинина следует контролировать ежемесячно в течение первых 6 месяцев лечения и по клиническим показаниям. Пациента нужно проинструктировать о необходимости поддерживать адекватное потребление жидкости во время лечения. В зависимости от выраженности симптомов, степени повышения КФК или креатинина может потребоваться временно прекратить лечение, снизить дозу или вовсе завершить лечение биниметинибом (см. Таблицу 1 в разделе 4.2.).

Артериальная гипертензия

На фоне лечения биниметинибом может повышаться артериальное давление или усугубляться течение существовавшей ранее артериальной гипертензии. Артериальное давление следует измерять исходно и контролировать во время лечения, при необходимости прибегая к помощи стандартной антигипертензивной терапии. В случае развития серьезной артериальной гипертензии рекомендуется временно прекратить лечение биниметинибом до тех пор, пока гипертензия не станет контролируемой (см. Таблицу 2 в разделе 4.2.).

Венозная тромбоэмболия (ВТЭ)

На фоне лечения биниметинибом может возникнуть ВТЭ (см. раздел 4.8.). У пациентов с высоким риском ВТЭ или у которых ранее была ВТЭ, биниметиниб следует назначать с осторожностью. Если на фоне лечения у пациента развивается ВТЭ или тромбоэмболия легочной артерии, следует прекратить прием, снизить дозу или прекратить лечение (см. Таблицу 1 в разделе 4.2.).

Пневмонит / интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)

На фоне лечения биниметинибом могут развиваться пневмонит / ИБЛ. У пациентов с подозрением на пневмонит или ИБЛ, а также у пациентов с новыми или прогрессирующими легочными симптомами или такими явлениями, как кашель, одышка, гипоксия, ретикулярное помутнение или легочные инфильтраты (см. Таблицу 1 в разделе 4.2.) следует воздержаться от назначения биниметиниба. Лечение биниметинибом следует полностью отменить у пациентов с лекарственно-индуцированным пневмонитом или ИБЛ.

Новые первичные злокачественные новообразования

У пациентов, получавших ингибиторы BRAF, отмечали развитие новых первичных кожных и нежных злокачественных новообразований. Эти состояния могут возникать на фоне лечения биниметиниба в комбинации с энкорафенибом (см. раздел 4.8.).

Злокачественные новообразования кожи

У пациентов, получавших биниметиниб в комбинации с энкорафенибом, регистрировали развитие новых злокачественных новообразований кожи, таких как плоскоклеточная карцинома (ПМК), кератоакантома.

Дерматологические осмотры следует проводить до начала лечения биниметинибом и энкорафенибом, каждые 2 месяца во время и в течение 6 месяцев по завершении лечения. Подозрительные изменения кожи следует контролировать с помощью

дерматологического иссечения и дерматопатологического обследования. Пациентов следует проинструктировать, чтобы о появлении новых изменений на коже они немедленно сообщали своему врачу. Терапию биниметинибом и энкорафенибом следует продолжать без изменения дозы.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Некожные злокачественные новообразования

Механизм действия энкорафениба может способствовать развитию злокачественных новообразований, связанных с активацией RAS вследствие мутации или других механизмов. Пациенты, получающие биниметиниб в комбинации энкорафенибом, должны проходить обследование головы и шеи, компьютерную томографию (КТ) грудной клетки / брюшной полости, анальное и тазовое обследования (для женщин) и полное лабораторное исследование крови до начала, во время и по завершении лечения, если это клинически целесообразно. Следует рассмотреть возможность окончательного прекращения лечения биниметинибом в комбинации с энкорафенибом пациентов, у которых развиваются некожные злокачественные новообразования с мутацией RAS. У пациентов с предшествующим или сопутствующим раком, связанным с мутацией RAS, перед назначением биниметиниба в комбинации с энкорафенибом следует тщательно взвесить все преимущества и риски.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

Возникновение СЛО, который может привести к смертельному исходу, связан с применением энкорафениба в сочетании с биниметинибом (см. раздел 4.8). К факторам риска развития СЛО относят высокую опухолевую нагрузку, ранее существующую хроническую почечную недостаточность, олигурию, обезвоживание, гипотензию и кислую реакцию мочи. За этими пациентами должно быть установлено тщательное наблюдение и в соответствии с клиническими показаниями незамедлительно назначено лечение. Также следует рассмотреть возможность профилактического восполнения потери жидкости.

Отклонения лабораторных показателей функции печени

При лечении биниметинибом наблюдались отклонения лабораторных показателей функции печени, такие как повышение уровня АСТ и АЛТ (см. раздел 4.8.). Перед началом лечения биниметинибом в комбинации с энкорафенибом следует оценить лабораторные показатели функции печени и контролировать их не реже одного раза в месяц в течение первых 6 месяцев лечения, а затем при наличии клинических показаний. При наличии отклонения лабораторных показателей печени следует

временно прекратить лечение, снизить дозу или вовсе завершить лечение (см. Таблицу 1 в разделе 4.2.).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Нарушение функции печени

Метаболизм в печени, в основном за счет глюкуронизации, является основным путем выведения биниметиниба (см. раздел 5.2.). Поскольку энкорафениб не рекомендуется назначать пациентам со средней (Чайлд-Пью В) и тяжелой (Чайлд-Пью С) степенью печеночной недостаточности назначение биниметиниба этим пациентам так же не рекомендуется (см. разделы 4.2. и 5.2.).

Непереносимость лактозы

Препарат Мектови содержит лактозу. Пациентам с редко встречающейся наследственной непереносимостью галактозы, дефицитом лактазы лопарей или глюкозо-галактозной мальабсорбцией, не следует принимать данный препарат.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на биниметиниб

Биниметиниб метаболизируется в основном с помощью глюкуронизации, опосредованной UGT1A1. Степень лекарственных взаимодействий, опосредованных UGT1A1, вряд ли будет иметь клиническое значение (см. раздел 5.2.); но, поскольку это не было оценено в формальном клиническом исследовании, индукторы UGT1A1 (такие как рифампицин и фенобарбитал) и ингибиторы (такие как индинавир, атазанавир, сорафениб) необходимо назначать с осторожностью.

Несмотря на то, что энкорафениб является относительно мощным обратимым ингибитором UGT1A1, при совместном применении биниметиниба с энкорафенибом клинических различий в экспозиции биниметиниба не наблюдалось (см. раздел 5.2.).

Индукторы изофермента CYP1A2 (такие как карбамазепин и рифампицин) и индукторы транспорта Pgp (такие как зверобой продырявленный или фенитоин) могут снижать степень воздействия биниметиниба, что может привести к снижению эффективности.

Влияние биниметиниба на другие лекарственные препараты

Биниметиниб является потенциальным индуктором изофермента CYP1A2, а потому следует соблюдать осторожность при его использовании с чувствительными субстратами (такими как дулоксетин или теофиллин).

Биниметиниб является слабым ингибитором ОАТЗ, а потому следует соблюдать осторожность при его использовании с чувствительными субстратами (такими как правастатин или ципрофлоксацин).

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у женщин)

Женщинам детородного возраста следует использовать эффективные средства контрацепции во время лечения биниметинибом и в течение как минимум 1 месяца после приема последней дозы.

Беременность

Нет данных о применении биниметиниба у беременных. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность (см. раздел 5.3.).

Биниметиниб не рекомендуется применять во время беременности и женщинам с детородным потенциалом, не использующим противозачаточные средства. Если биниметиниб применяется на фоне беременности или если пациентка забеременеет во время лечения биниметинибом, её следует проинформировать о потенциальной опасности для плода.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли биниметиниб или его метаболиты с грудным молоком. Нельзя исключить риск для новорожденных / младенцев. Необходимо рассмотреть вопрос о прекращении грудного вскармливания или терапии препаратом Мектови с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка или пользы терапии для матери.

Фертильность

Нет данных о влиянии биниметиниба на фертильность у человека.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Биниметиниб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортным средством или работать с механизмами. Во время клинических исследований сообщалось о нарушениях зрения у некоторых пациентов, получавших биниметиниб. Пациентам, у которых наблюдается нарушения зрения или другие нежелательные реакции, которые могут повлиять на их способность управлять транспортным средством или работать с механизмами, следует рекомендовать воздержаться от вождения и работы с техническими устройствами (см. разделы 4.4. и 4.8.).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность биниметиниба (45 мг перорально 2 раза в сутки) в сочетании с энкорафенибом (450 мг перорально 1 раз в сутки) оценивалась у популяции комплексной безопасности (ISP), состоящей из 372 пациентов, включая пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 и с распространенным НМРЛ с мутацией BRAF V600E (далее именуемой Combo 450 ISP). В Combo 450 ISP 274 пациента получили комбинацию для лечения неоперабельной или метастатической меланомы с мутацией BRAF V600 (на основе 2-х исследований II фазы (СМЕК162Х2110 и CLGX818Х2109) и одного исследования III фазы (СМЕК162В2301, часть 1) и 98 пациентов получили комбинацию для лечения распространенного НМРЛ с мутацией BRAF V600E (в одном нерандомизированном исследовании II фазы (ARRAY-818-202)) (см. раздел 5.1).

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 25\%$), возникающими у пациентов, получавших биниметиниб с энкорафенибом, были утомляемость, тошнота, диарея, рвота, боль в животе, миопатия/мышечные расстройства и артралгия.

Безопасность биниметиниба (45 мг перорально 2 раза в сутки) в сочетании с энкорафенибом (300 мг перорально 1 раз в сутки) оценивалась у 257 пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 (далее именуемая объединенной популяцией Combo 300) на основе исследования III фазы (СМЕК162В2301, часть 2). Наиболее частыми нежелательными реакциями ($> 25\%$), возникающими у пациентов, получавших биниметиниб с энкорафенибом в дозе 300 мг, были слабость, тошнота и диарея.

Табличное резюме нежелательных реакций

Нежелательные реакции систематизированы по системно–органной классификации и перечислены в соответствии со следующей градацией:

очень часто ($\geq 1/10$),

часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$),

нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$),

редко ($\geq 1/10000$, но $< 1/1000$),

очень редко ($< 1/10000$),

частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно).

В рамках каждой группы нежелательные явления представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 3: Нежелательные реакции, возникающие у пациентов, получающих биниметиниб в комбинации с энкорафенибом в рекомендованной дозе (n = 372)

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Системно-органный класс	Нежелательные реакции	Частота (все степени)
Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы)	Плоскоклеточный рак кожи ^a	Часто
	Папиллома кожи [*]	Часто
	Базальноклеточный рак [*]	Нечасто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Анемия	Очень часто
Нарушения со стороны иммунной системы	Гиперчувствительность ^b	Часто
Нарушения метаболизма и питания	Синдром лизиса опухоли	Неизвестно
Нарушения со стороны нервной системы	Периферическая нейропатия [*]	Очень часто
	Головокружение [*]	Очень часто
	Головная боль [*]	Очень часто
	Извращение вкуса	Часто
	Парез мышц лица	Нечасто
Нарушения со стороны органа зрения	Нарушение зрения [*]	Очень часто
	ОПЭС [*]	Очень часто
	Увеит [*]	Часто
Нарушения со стороны сердца	Дисфункция левого желудочка ^d	Часто
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечение ^e	Очень часто
	Гипертония [*]	Очень часто
	Венозная тромбоэмболия ^f	Часто
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе [*]	Очень часто
	Диарея [*]	Очень часто
	Рвота [*]	Очень часто
	Тошнота	Очень часто
	Запор	Очень часто
	Колит ^g	Часто
	Панкреатит [*]	Нечасто
Нарушения со стороны кожи и	Гиперкератоз [*]	Очень часто

подкожных тканей	Сыпь [*]	Очень часто
	Сухость кожи [*]	Очень часто
	Кожный зуд [*]	Очень часто
	Алопеция [*]	Очень часто
	Фоточувствительность [*]	Часто
	Акнеформный дерматит [*]	Часто
	Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (СЛПЭ)	Часто
	Эритема [*]	Часто
	Панникулит [*]	Часто
	Артралгия [*]	Очень часто
Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани	Миопатия/Мышечные расстройства ^h	Очень часто
	Боль в спине [*]	Очень часто
	Боль в конечности	Очень часто
	Рабдомиолиз	Нечасто
	Почечная недостаточность [*]	Часто
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей	Пирексия [*]	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	Периферический отек ⁱ	Очень часто
	Усталость [*]	Очень часто
	Повышение уровня креатинфосфокиназы	Очень часто
Лабораторные и инструментальные данные	Повышение уровня трансаминаз	Очень часто
	Повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы [*]	Очень часто
	Повышение уровня креатинина в крови [*]	Часто
	Повышение уровня щелочной фосфатазы крови	Часто
	Повышение уровня амилазы	Часто
	Повышение уровня липазы	Часто

* составные термины, которые включают более одного предпочтительного термина

^a включает кератоакантому, плоскоклеточный рак, плоскоклеточный рак кожи

^b включает, но не ограничиваясь, ангионевротический отек, гиперчувствительность к лекарствам, гиперчувствительность, васкулит и крапивницу

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 280
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

- ^c включает заболевание лицевого нерва, паралич лицевого нерва, парез мышц лица, паралич Белла
- ^d включает дисфункцию левого желудочка, снижение фракции выброса, сердечную недостаточность и аномальную фракцию выброса
- ^e включает кровотечение в различных местах, включая, но не ограничиваясь, кровоизлияние в мозг, внутричерепное кровоизлияние, вагинальное кровотечение, сильное менструальное кровотечение, межменструальное кровотечение, гематомезия, кровохарканье, гемоторакс, желудочно-кишечное кровотечение и гематурия
- ^f включает, но не ограничиваясь, тромбоэмболию легочной артерии, тромбоз глубоких вен, эмболию, тромбоз, флебит, синдром верхней полой вены, тромбоз брыжеечных вен и тромбоз полой вены
- ^g включает колит, язвенный колит, энтероколит и проктит
- ^h включает миалгию, мышечную слабость, мышечный спазм, мышечные травмы, миопатию, миозит
- ⁱ включает, но не ограничиваясь, задержку жидкости, периферический отек, локализованный отек, генерализованный отек и припухлость

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Когда биниметиниб в дозе 45 мг 2 раза в сутки применяли в комбинации с энкорафенибом в дозе 300 мг 1 раз в сутки с (Combo 300) в исследовании СМЕК162В2301-Часть 2, то по сравнению с объединенной популяцией Combo 450 частота следующих нежелательных реакций была ниже: анемия, периферическая нейропатия, кровотечение, гипертония, кожный зуд (часто); колит, повышенное содержание амилазы и повышенное содержание липазы (редко).

Описание отдельных нежелательных реакций

Злокачественные новообразования кожи

При применении биниметиниба в комбинации с энкорафенибом сообщалось о случаях ПКК (см. раздел 4.8. ОХЛП для энкорафениба).

Реакции со стороны органа зрения

В Combo 450 ISP случаи ОПЭС были зарегистрированы у 22,3 % (83/372) пациентов. ОПЭС была 1-й степени (бессимптомная) у 15,6 % (58/372) пациентов, 2-й степени – у 5,1 % (19/372) пациентов и 3-й степени – у 1,6 % (6/372) пациентов. Большинство явлений включали ретинопатию, отслоение сетчатки, субретинальную жидкость, макулярный отек и центральную серозную хориоретинопатию и временное прекращение приема препарата или коррекцию дозы у 3,8 % (14/372) пациентов. Среднее время до начала первого явления ОПЭС (все степени) составляло 1,4 месяца (диапазон от 0,0 до 17,5 месяцев).

Нарушение зрения, включая нечеткость зрения и снижение остроты зрения, наблюдалось у 23,1 % (86/372) пациентов. Нарушения зрения в целом были обратимыми.

Сообщалось также об увеите, когда биниметиниб использовался в комбинации с энкорафенибом (см. раздел 4.8. ОХЛП для энкорафениба).

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 дистрофия пигментного эпителия сетчатки наблюдалась у 12,5% (32/257) пациентов, при этом у 0,4% (1/257) наблюдались явления 4-ой степени тяжести.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Дисфункция левого желудочка

В Combo 450 ISP ДЛЖ была зарегистрирована у 9,4 % (35/372) пациентов. Явления 3 степени произошли у 1,3 % (5/372) пациентов. ДЛЖ привела к прекращению лечения у 0,8 % (3/372) пациентов и привела к временному прекращению приема препарата или снижения дозы у 6,2 % (23/372) пациентов.

Среднее время до первого появления ДЛЖ (любой степени) составляло 5,2 месяца (от 0,0 до 25,7 месяцев) у пациентов, у которых ФВЛЖ ниже 50%. Среднее значение ФВЛЖ упало на 5,3 % в Combo 450 ISP, со среднего 63,3 % на исходном уровне до 58,0 %. ДЛЖ обычно была обратимой после снижения или временного прекращения приема препарата.

Кровотечение

Геморрагические события наблюдались у 16,7 % (62/372) пациентов в Combo 450 ISP. Большинство явлений были 1-ой или 2-ой степени тяжести: 13,2 % (49/372) и 3,5 % (13/372) – 3ей степени. Немногим пациентам потребовалось временное прекращение или снижения дозы (2,4 % или 9/372). Геморрагические явления привели к завершению лечения у 1,1% (3/274) пациентов. Наиболее частыми геморрагическими явлениями были гематурия у 2,7 % (10/372) пациентов, наличие неизменённой крови в кале у 2,7 % (10/372) и ректальное кровотечение у 2,2 % (8/372) пациентов. У одного пациента было зафиксировано смертельное кровотечение в связи с язвенной болезнью желудка с полиорганной недостаточностью качестве сопутствующей причины смерти.

Кровоизлияние в мозг/ внутричерепное кровоизлияние было зарегистрировано у 1,3% (5/372) пациентов; с летальным исходом у 4 пациентов. Все явления наблюдались на фоне новых или прогрессирующих метастазов в мозг.

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 геморрагические явления наблюдались у 6,6% (17/257) пациентов, у 1,6% (4/257) пациентов они были 3-4-ой степени тяжести.

Артериальная гипертензия

Первое повышение артериального давления или обострение ранее существовавшей гипертензии было зарегистрировано у 11,0 % (41/372) пациентов из Combo 450 ISP.

Гипертония 3 степень была у 5,1 % (19/372) пациентов, включая гипертонический криз (0,3% (1/372)). Артериальная гипертензия привела к временному прекращению приема

препарата или коррекции дозы у 2,2 % (8/372) пациентов. Гипертония потребовала назначения дополнительной терапии у 7,5 % (28/372) пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Венозная тромбоэмболия

В Combo 450 ISP ВТЭ возникла у 4,8 % (18/372) пациентов, в том числе у 1,9 % (7/372) пациентов, у которых развилась тромбоэмболия легочной артерии. ВТЭ имела 1 или 2 степень у 4,0 % (15/372) пациентов и степень 3 или 4 у 0,8 % (3/372) пациентов. ВТЭ привела к временному прекращению приема препарата или коррекции дозы у 1,1 % (4/372) пациентов и к дополнительной терапии у 4,6 % (17/372) пациентов.

Панкреатит

При применении биниметиниба в комбинации с энкорафенибом сообщалось о случаях панкреатита (см. раздел 4.8. ОХЛП для энкорафениба).

Дерматологические реакции

При применении биниметиниба в комбинации с энкорафенибом могут возникать дерматологические реакции.

Сыпь

В Combo 450 ISP сыпь возникла у 20,4 % (76/372) пациентов. Большинство явлений были легкими, при этом явления 3-ей или 4-ой степени тяжести были зарегистрированы у 1,1 % (4/372) пациентов. Сыпь привела к завершению лечения у 0,8 % (3/372) пациентов и к временному прекращению приема препарата или коррекции дозы у 2,4 % (9/372) пациентов.

Акнеформный дерматит

В Combo 450 ISP акнеформный дерматит возник у 4,0 % (15/372) пациентов. Акнеформный дерматит относился к 1 или 2 степени у 3,8 % (14/372) пациентов и 3 степени у 0,3 % (1/372) пациентов. Ни одно явление не привело к завершению лечения. О коррекции дозы сообщалось у 0,5 % (2/372) пациентов.

Синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии (СЛПЭ)

При применении биниметиниба в комбинации с энкорафенибом может возникать СЛПЭ (см. раздел 4.8. ОХЛП для энкорафениба).

Фоточувствительность

В Combo 450 ISP фоточувствительность наблюдалась у 4,3 % (16/372) пациентов. Большинство явлений относились к 1-2-ой степени тяжести, 3-я степень наблюдалась у 0,3 % (1/372) пациентов, и ни одно явление не привело к завершению лечения. О

временном прекращении приема препарата или коррекции дозы сообщалось у 0,3 % (1/372) пациентов.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Парез мышц лица

При применении биниметиниба в комбинации с энкорафенибом может возникать парез мышц лица (см. раздел 4.8. ОХЛП для энкорафениба).

Повышение уровня КФК и рабдомиолиз

В Combo 450 ISP в основном умеренное бессимптомное повышение уровня КФК в крови было зарегистрировано у 23,9 % (89/372) пациентов. Частота нежелательных реакций 3 или 4 степени составила 5,1 % (19/372). Среднее время до начала первого явления составило 2,8 месяца (диапазон: от 0,5 до 26 месяцев). Сообщалось о рабдомиолизе у 0,3 % (1/372) пациентов, получавших биниметиниб в комбинации с энкорафенибом. У этого пациента наблюдался рабдомиолиз с сопутствующим симптоматическим повышением КФК 4 степени.

Нарушение функции почек

При применении биниметиниба в комбинации с энкорафенибом может отмечаться повышение уровня креатинина в крови и почечная недостаточность (см. раздел 4.8. ОХЛП для энкорафениба).

Отклонения лабораторных показателей функции печени

Частота отклонений лабораторных показателей функции печени, зарегистрированных в Combo 450 ISP приведена ниже:

- Повышение уровня трансаминаз: 16,4 % (61/372) в результате – 3-я степень: 6,5 % (24/372)
- Повышение уровня ГГТ: 11,3 % (42/372) в результате – 3-4-ая степень: 6,7 % (25/372)

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 отклонений лабораторных показателей функции печени составляла:

- Повышение уровня трансаминаз: 13,2% (34/257) в результате – 3-4-ая степень: 5,4% (14/257)
- Повышение уровня ГГТ: 14,0% (36/257) в результате – 3-4-ая степень: 4,7% (12/257)

Желудочно-кишечные нарушения

В Combo 450 ISP диарея наблюдалась у 41,7 % (155/372) пациентов; 3-4-ая степень тяжести наблюдалась у 3,8 % (14/372) пациентов. Диарея привела к завершению

лечения у 0,8 % пациентов и к временному прекращению приема препарата или коррекции дозы у 8,1 % пациентов.

Запор наблюдался у 24,7% (92/372) пациентов и был 1-ой или 2-ой степени тяжести.

Боль в животе была зарегистрирована у 28,5 % (106/372) пациентов и была 3-ей степени тяжести у 2,2 % (8/372) пациентов. Тошнота возникла у 46,0 % (171/372); 3-я степень тяжести наблюдалась у 2,3 % (11/372) пациентов. Рвота возникла у 31,2 % (116/372) пациентов; 3-я степень тяжести наблюдалась у 1,9 % (7/372) пациентов.

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 тошнота наблюдалась у 27,2% (70/257) пациентов; 3-я степень тяжести отмечена у 1,6% (4/257) пациентов. Рвота возникла у 15,2% (39/257) пациентов; 3-я степень тяжести наблюдалась у 0,4% (1/257) пациентов. Диарея возникла у 28,4% (73/257) пациентов; 3-я степень тяжести наблюдалась у 1,6% (4/257) пациентов.

Желудочно-кишечные нарушения обычно лечили с помощью стандартной терапии.

Анемия

В Combo 450 ISP анемия была зарегистрирована у 23,1 % (86/372) пациентов; у 4,0 % (26/372) пациентов отмечена 3-я или 4-я степень тяжести. Ни один из пациентов не прекратил лечение из-за анемии, для 3,2 % (12/372) потребовалось временное прекращение лечения или коррекция дозы. В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 анемия наблюдалась у 9,7% (25/257) пациентов; 3-4-ая степень тяжести отмечена у 2,7% (7/257) пациентов.

Головная боль

В Combo 450 ISP головная боль возникла у 18,8 % (70/372) пациентов, в том числе 3-й степени у 1,1 % (4/372) пациентов.

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 головная боль наблюдалась у 12,1% (31/257) пациентов и была 3-ей степенью тяжести у 0,4% (1/257) пациентов.

Слабость

В Combo 450 ISP слабость возникла у 48,1 % (179/372) пациентов, в том числе 3-й степени у 4,3 % (16/372) пациентов.

В исследовании СМЕК162В2301-Часть 2 в группе Combo 300 слабость наблюдалась у 33,5% (86/257) пациентов, при этом у 1,6% (4/257) наблюдались явления 3-4-ой степени тяжести.

Прочие особые популяции

Пациенты пожилого возраста

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Среди пациентов, получавших Combo 450 ISP (n = 372), 230 пациентов (61,8 %) были в возрасте < 65 лет, 107 пациентов (28,8 %) были в возрасте от 65 до 74 лет и 35 пациентов (9,4 %) были в возрасте > 75 лет. Никаких общих различий в безопасности или эффективности между пожилыми (≥ 65) и более молодыми пациентами не наблюдалось, за исключением диареи и зуда, которые чаще отмечались у пожилых пациентов. В возрастной подгруппе пациентов в возрасте ≥ 75 лет нежелательные реакции степени ≥ 3 (62,9 % против 47,5 %), нежелательные реакции (все степени), требующие изменения дозы любого исследуемого препарата (60,0 % против 48,1 %) или приводящие к прекращению лечения (25,7 % против 7,4 %), отмечались чаще, чем у пациентов в возрасте < 75 лет. Наиболее распространенными нежелательными реакциями, о которых сообщалось с большей частотой у пациентов в возрасте ≥ 75 лет по сравнению с пациентами в возрасте < 75 лет, были усталость, тошнота, диарея, рвота и анемия.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Телефон: + 7 800 550-99-03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:
www.roszdravnadzor.gov.ru

4.9. Передозировка

Симптомы

Самая высокая доза биниметиниба, в качестве единственного препарата, оцененная в клинических исследованиях, составляла 80 мг перорально 2 раза в сутки и была связана с офтальмологической (хориоретинопатия) и кожной токсичностью (акнеформный дерматит).

Лечение

Специфического лечения передозировки не существует. В случае передозировки пациенту следует проводить поддерживающее лечение с соответствующим наблюдением при необходимости.

Поскольку биниметиниб хорошо связывается с белками плазмы, то гемодиализ, по всей вероятности, при передозировке биниметиниба будет неэффективным.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства, ингибиторы протеинкиназ, ингибиторы митоген-активируемых протеинкиназ (МЕК).

Код АТХ: L01EE03.

Механизм действия

Биниметиниб является АТФ-неконкурентоспособным обратимым ингибитором киназной активности митоген-активируемой киназы 1 (МЕК1) и МЕК2, регулируемой внеклеточным сигналом. В бесклеточной системе биниметиниб ингибирует МЕК1 и МЕК2 с половинной максимальной ингибирующей концентрацией (IC_{50}) в 12-46 нМ. Белки МЕК являются вышестоящими регуляторами пути внеклеточной сигнальной киназы (ERK), которая способствует пролиферации клеток. При меланоме и других формах рака этот путь часто активируется мутированными формами BRAF, которые активируют МЕК. Биниметиниб подавляет активацию МЕК с помощью BRAF и ингибирует активность киназы МЕК. Биниметиниб подавляет рост мутантных клеточных линий меланомы BRAF V600 и демонстрирует противоопухолевые эффекты на животных моделях мутантной меланомы BRAF V600.

Комбинация с энкорафенибом

Биниметиниб и энкорафениб (ингибитор BRAF, см. раздел 5.1. ОХЛП для энкорафениба) ингибируют путь MAPK, что приводит к более высокой противоопухолевой активности, в сравнении с лечением любым препаратом по отдельности.

Клиническая эффективность и безопасность

Неоперабельная или метастатическая меланома с мутацией BRAF V600

Безопасность и эффективность биниметиниба в комбинации с энкорафенибом оценивались в рандомизированном (1: 1: 1) активно контролируемом открытом многоцентровом исследовании III фазы у пациентов с неоперабельной или

метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 E или K (исследование CMEK162B2301), обнаруженной с помощью анализа BRAF. Пациенты имели гистологически подтвержденную кожную меланому или неизвестную форму, но из исследования исключались пациенты с увеальной меланомой или меланомой слизистой оболочки. Допускалось наличие в анамнезе у пациентов предшествующей адъювантной терапии и одной предшествующей линии иммунотерапии по поводу неоперабельного местнораспространенного рака или метастатического заболевания. Было запрещено предшествующее лечение ингибиторами BRAF/MEK.

Исследование CMEK162B2301, часть 1

В части 1 исследования пациенты были рандомизированы в группу биниметиниба в дозе 45 мг 2 раза в сутки внутрь и энкорафениба в дозе 450 мг в сутки внутрь (Combo 450, n = 192), энкорафениба в дозе 300 мг в сутки внутрь (Enco 300, n = 194) или вемурафениба в дозе 960 мг 2 раза в сутки внутрь (далее Vem, n = 191). Лечение проводили до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности. Рандомизация проводилась со стратификацией по стадии согласно классификации Американского объединенного комитета по изучению рака (AJCC) (IIIB, IIIC, IVM1a или IVM1b и IVM1c) и функциональному статусу по шкале Восточной объединенной группы онкологов (ECOG) (0 и 1), а также предшествующей иммунотерапии по поводу неоперабельного или метастатического заболевания (да и нет).

Первичным показателем эффективности являлась выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП) в группе Combo 450 по сравнению с группой вемурафениба согласно оценке заслепленного независимого экспертного комитета (ЗНЭК). Анализ ВБП, согласно оценке исследователей, являлся дополнительным. Дополнительная вторичная конечная точка включала ВБП в группе Combo 450 по сравнению с группой Enco 300. Другие вторичные сравнения показателей эффективности между группой Combo 450 и группами вемурафениба или Enco 300 включали общую выживаемость (ОВ), частоту объективного ответа (ЧОО), длительность ответа (ДО) и частоту контроля заболевания (ЧКЗ) согласно оценке ЗНЭК и оценке исследователей.

Медиана возраста пациентов составила 56 лет (диапазон 20-89), 58% пациентов были мужчинами, 90% пациентов - представители европеоидной расы, и 72% пациентов имели на исходном уровне функциональный статус по шкале ECOG, равный 0. Большинство пациентов имели метастатическое заболевание (95%), соответствовавшее стадии IVM1c (64%); 27% пациентов имели на исходном уровне повышенную активность лактатдегидрогеназы (ЛДГ) в сыворотке крови, и у 45% пациентов на исходном уровне отмечалось поражение опухолью, по меньшей мере, 3 органов, а у

3,5% - метастазы в головной мозг. 27 пациентов (5%) ранее получали ингибиторы контрольных точек (анти-PD1/PDL1 или ипилимумаб) (8 пациентов в группе Combo 450 (4%); 7 пациентов в группе вемурафениба (4%); 12 пациентов в группе Enco 300 (6%), в т.ч. 22 пациента с метастатическим заболеванием (6 пациентов в группе Combo 450; 5 пациентов в группе вемурафениба; 11 пациентов в группе Enco 300) и 5 пациентов, ранее получавших адъювантную терапию (2 пациента в группе Combo 450; 2 пациента в группе вемурафениба; 1 пациент в группе Enco 300).

Медиана длительности воздействия составляла 11,7 месяцев у пациентов в группе Combo 450, 7,1 месяца у пациентов в группе Enco 300, а также 6,2 месяца у пациентов, получавших вемурафениб. Медиана относительной интенсивности дозы (ОИД) для Combo 450 составляла 99,6% для биниметиниба и 100% для энкорафениба; медиана ОИД составляла 86,2% для Enco 300 и 94,5% для вемурафениба.

Часть 1 исследования СМЕК162В2301 продемонстрировала статистически значимое улучшение ВБП у пациентов в группе Combo 450 по сравнению с пациентами, получавшими вемурафениб. В таблице 4 приведены результаты анализа ВБП и других показателей эффективности на основании центральной оценки данных заслепленным независимым рентгенологическим комитетом. Показатели эффективности на основании оценки исследователей соответствовали независимой центральной оценке. Анализы без стратификации по подгруппам продемонстрировали точечные оценки в пользу Combo 450, в т. ч. активность ЛДГ на исходном уровне, функциональный статус по шкале ECOG и стадию по классификации AJCC.

Таблица 4: Исследование СМЕК162В2301, часть 1: выживаемость без прогрессирования заболевания и результаты оценки подтвержденных общих ответов (независимый центральный экспертный комитет)

	Биниметиниб Энкорафениб n = 192 (Комбо 450)	Энкорафениб n = 194 (Enco 300)	Вемурафениб n = 191 (Vem)
Дата окончания сбора данных: 19 мая 2016 г.			
ВБП (первичный анализ)			
Количество событий (%)	98 (51,0)	96 (49,5)	106 (55,5)
Медиана, мес. (95% ДИ)	14,9 (11,0; 18,5)	9,6 (7,5; 14,8)	7,3 (5,6; 8,2)
ОР ^a (95% ДИ) (по сравнению с Vem) значение р (стратифицированный лог-ранговый критерий) ^b	0,54 (0,41, 0,71) <0,0001		
ОР ^a (95% ДИ) (по сравнению с Vem) Номинальное значение р		0,68 (0,52; 0,90) 0,007	
ОР ^a (95% ДИ) (по сравнению с Enco 300)	0,75 (0,56; 1,00) 0,051		

значение (стратифицированный лог-ранговый критерий) ^b	p	СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ от 15.01.2026 № 380 (ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)		
Подтвержденные общие ответы				
Частота объективного ответа, n (%) (95% ДИ)	121 (63,0) (55,8, 69,9)	98 (50,5) (43,3, 57,8)	77 (40,3) (33,3, 47,6)	
ПО, n (%)	15 (7,8)	10 (5,2)	11 (5,8)	
ЧО, n (%)	106 (55,2)	88(45,4)	66 (34,6)	
СЗ, n (%)	46 (24,0)	53(27,3)	73 (38,2)	
ЧКЗ, n (%) (95% ДИ)	177 (92,2) (87,4, 95,6)	163 (84,0) (78,1, 88,9)	156 (81,7) (75,4, 86,9)	
Продолжительность ответа				
Медиана, мес. (95% ДИ)	16,6 (12,2, 20,4)	14,9 (11,1, NE)	12,3 (6,9, 16,9)	

ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ЧКЗ = частота контроля заболевания (ПО + ЧО + СЗ + не ПО/не ПЗ; не ПО/не ПЗ применимо только к пациентам без таргетного очага поражения, которые не достигли ПО и не имеют ПЗ); ОР = отношение рисков; НО = не подлежит оценке; ВВП = выживаемость без прогрессирования заболевания; ЧО = частичный ответ; СЗ = стабилизация заболевания. Vem = вемурафениб.

^a Отношение рисков на основании стратифицированной модели пропорциональных рисков Кокса

^b Лог-ранг значение p - (двусторонний)

Качество жизни (QoL) (дата окончания сбора данных: 19 мая 2016 года)

Опросник для функциональной оценки лечения онкологических заболеваний – меланомы (FACT M), основной опросник для оценки качества жизни Европейской организации по исследованию и лечению рака (EORTC QLQ C30) и опросник EuroQoL в 5 категориях и на 5 уровнях (EQ 5D 5L) использовали для анализа результатов согласно оценке пациентов (РОП), в отношении качества жизни, связанного со здоровьем, функционального статуса, симптомов меланомы и нежелательных реакций, связанными с лечением. Однозначное ухудшение оценки по опросникам FACT M и EORTC QLQ-C30 на 10% отмечалось значительно позже у пациентов в группе Combo 450, по сравнению с другими вариантами лечения. Медиана времени до однозначного ухудшения оценки по опроснику FACT-M на 10% не была достигнута в группе Combo 450 и составляла 22,1 месяца (95% ДИ: 15,2, НО) в группе вемурафениба с ОР для разницы 0,46 (95% ДИ: 0,29; 0,72). Анализ времени до однозначного ухудшения оценки по опроснику EORTC QLQ C30 на 10% продемонстрировал сходные результаты.

У пациентов в группе Combo 450 отмечалось отсутствие изменений или незначительное улучшение при оценке среднего изменения показателя EQ 5D 5L по сравнению с исходным уровнем при всех визитах, тогда как у пациентов, получавших вемурафениб или энкорафениб, отмечалось снижение показателей при всех визитах (со статистически значимыми различиями). Оценка изменения показателей в динамике продемонстрировала сходную тенденцию для EORTC QLQ C30 и всех визитов для FACT M.

Часть 2 исследования СМЕК162В2301 была разработана с целью оценки роли биниметиниба в комбинированной терапии с энкорафенибом.

ВБП для биниметиниба в дозе 45 мг 2 раза в сутки внутрь, используемого в комбинации с энкорафенибом в дозе 300 мг в сутки внутрь (Combo 300, n = 258), сравнивали с ВБП для Епсо 300 (n = 280, в т.ч. 194 пациента из части 1 и 86 пациентов из части 2). Набор пациентов в часть 2 исследования начался после рандомизации всех пациентов в части 1.

Окончательный анализ эффективности исследования СМЕК162В2301, части 1 и 2 (дата окончания: 31 марта 2023 г.)

Окончательный анализ эффективности соответствовал результатам промежуточного анализа и показал преимущество в общей выживаемости для Combo 450 по сравнению с вемурафенибом (HR 0,67 [95% ДИ: 0,53, 0,84] с медианой общей выживаемости 33,6 месяца по сравнению с 16,9 месяца). Результаты ВБП и ЧОО (по BIRC) также подтвердили численное преимущество в пользу Combo 450, с медианой ВБП на 7,6 месяца дольше в группе Combo 450 по сравнению с группой вемурафениба, см. все подробные окончательные результаты эффективности в Таблице 5 и на Рисунках 1 и 2 ниже.

Более того, окончательный анализ Части 2 показал численную разницу в общей выживаемости для Combo 300 (Часть 2) по сравнению с мототерапией Епсо 300 (Части 1+2) (HR 0,89 [95% ДИ: 0,72, 1,09] с медианой общей выживаемости 27,1 месяца [95% ДИ: 21,6, 33,3] против 22,7 месяцев [95% ДИ: 19,3, 29,3]). Медиана ВБП оставалась более длительной в группе Combo 300 (Часть 2), чем в группе Епсо 300 (Части 1+2) со средними оценками ВБП 12,9 месяца (95% ДИ: 10,9, 14,9) и 9,2 месяца (95% ДИ: 7,4, 11,1) соответственно. Подтвержденная ЧОО (по BIRC) составила 67,8% (95% ДИ: 61,8, 73,5) и 51,4% (95% ДИ: 45,4, 57,4) в группах Combo 300 (часть 2) и Епсо 300 (части 1 + 2) соответственно. Аналогичные результаты наблюдались по оценке исследователя.

Таблица 5: Исследование СМЕК162В2301: Окончательные результаты по ВБП, общей выживаемости и подтвержденной ЧОО (дата окончания: 31 марта 2023 г.)

	Биниметиниб Энкорафениб n = 192 (Комбо 450)	+ Энкорафениб n = 194 (Епсо 300)	Вемурафениб n = 191 (Vem)
Окончательный анализ, дата окончания: 31 марта 2023 г.			
ВБП (по BIRC)			
Количество событий (%)	123 (64.1)	119 (61.3)	121 (63.4)
Медиана ^a , мес. (95% ДИ)	14.9 (11.0, 20.2)	9.6 (7.4, 14.8)	7.3 (5.6, 7.9)

ОР ^c (95% ДИ) (по сравнению с Vem) значение р (односторонний лог-ранговый критерий)*	0.51 (0.39, 0.66) <0.0001	0.68 (0.53, 0.88) 0.0017	
ОР ^a (95% ДИ) (по сравнению с Epc 300) значение р (односторонний лог-ранговый критерий)*	0.77 (0.60, 0.99) 0.0214		
Общая выживаемость			
Количество событий (%)	139 (72.4)	125 (64.4)	147 (77.0)
Медиана ^a , мес. (95% ДИ)	33.6 (24.4, 39.2)	23.5 (19.6, 33.6)	16.9 (14.0, 24.5)
Вероятность выживания ^b - через 1 год % (95% ДИ)	75.5 (68.8, 81.0)	74.6 (67.6, 80.3)	63.1 (55.7, 69.7)
- через 2 года % (95% ДИ)	57.7 (50.3, 64.3)	49.1 (41.5, 56.2)	43.2 (35.9, 50.2)
- через 3 года % (95% ДИ)	46.5 (39.3, 53.4)	40.9 (33.6, 48.1)	31.4 (24.8, 38.2)
- через 5 лет % (95% ДИ)	34.7 (28.0, 41.5)	34.9 (27.9, 42.0)	21.4 (15.7, 27.8)
- через 9 лет % (95% ДИ)	26.0 (19.8, 32.5)	27.8 (21.1, 34.8)	18.2 (12.8, 24.3)
ОР ^c (95% ДИ) (по сравнению с Vem) значение р (односторонний лог-ранговый критерий)*	0.67 (0.53, 0.84) 0.0003	0.74 (0.58, 0.94) 0.0063	
ОР ^a (95% ДИ) (по сравнению с Epc 300) значение р (односторонний лог-ранговый критерий)*	0.93 (0.73, 1.19) 0.2821		
Подтвержденные наилучшие общие ответы (по BIRC)			
Подтвержденная ЧОО, n (%) (95% ДИ)	123 (64.1) (56.8, 70.8)	100 (51.5) (44.3, 58.8)	78 (40.8) (33.8, 48.2)
ПО, n (%)	29 (15.1)	17 (8.8)	16 (8.4)
ЧО, n (%)	94 (49.0)	83 (42.8)	62 (32.5)
СЗ, n (%)	44 (22.9)	52 (26.8)	71 (37.2)
ЧКЗ ^d , n (%) (95% ДИ)	177 (92.2) (87.4, 95.6)	163 (84.0) (78.1, 88.9)	155 (81.2) (74.8, 86.4)
Продолжительность ответа (по BIRC)			
Медиана ^a , мес. (95% ДИ)	18.6 (12.7, 27.6)	15.5 (11.1, 29.5)	12.3 (6.9, 14.5)

ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ; СЗ = стабилизация заболевания; ЧКЗ = частота контроля заболевания (ПО + ЧО + СЗ + не ПО/не ПЗ); ОР = отношение рисков; ЧОО = частота объективного ответа (ПО + ЧО); ПО и ЧО подтверждаются повторными оценками, выполненными не менее чем через 4 недели после первого соответствия критериям ответа.

^a Медиана (время до события) и ее 95% ДИ генерируются путем оценки КМ с помощью метода Брукмейера и Кроули

^b Вероятность выживания (полученная из оценок выживания КМ, формула Гринвуда используется для ДИ)

^c И логранговый тест, и модель Cox PH стратифицированы по стадии IVRS AJCC и статусу эффективности ECOG

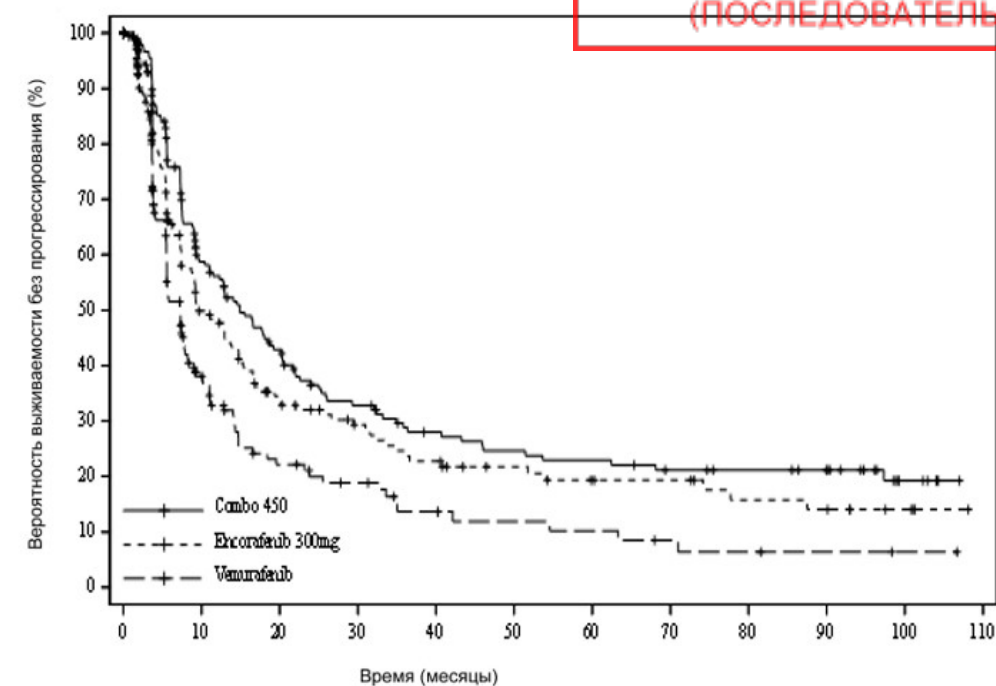
^d Расчетные 95% ДИ получены с использованием точного метода Клоппера-Пирсона

* номинальное значение р

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Рисунок 1. Исследование СМЕК162В2301: график Каплана-Майера для ВВП по ВIRC (дата окончания: 31 марта 2023 г.)

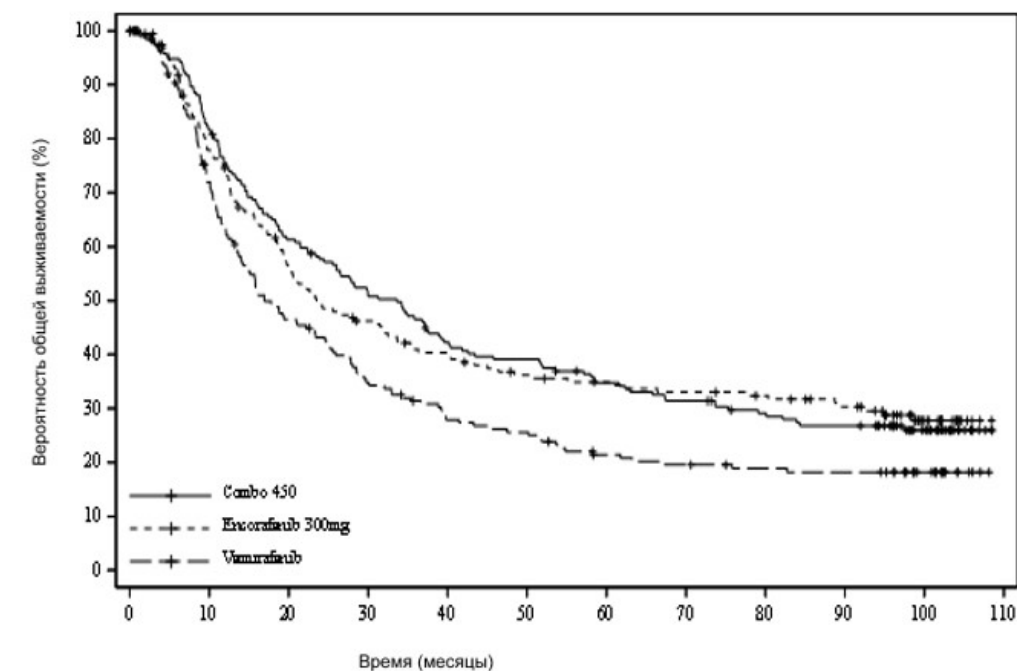
СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)



Пациенты в группе риска

Combo 450	192	92	63	44	33	29	27	23	21	18	6	0
Encorafenib 300mg	194	71	43	31	24	18	14	13	9	8	4	0
Vemurafenib	191	45	22	16	10	7	6	4	3	2	1	0

Рисунок 2. Исследование СМЕК162В2301: график Каплана-Майера для общей выживаемости по ВIRC (дата окончания: 31 марта 2023 г.)



Пациенты в группе риска

Combo 450	192	157	117	96	79	73	63	57	50	46	26	0
Encorafenib 300mg	194	140	98	79	67	59	55	52	49	43	21	0
Vemurafenib	191	131	84	62	48	44	34	31	28	27	16	0

Безопасность и эффективность биниметиниба в комбинации с энкорафенибом изучались в открытом многоцентровом несравнительном исследовании II фазы (исследование ARRAY-818-202, PHAROS). Пациенты должны были иметь гистологически подтвержденный метастатический НМРЛ с мутацией BRAF V600E, ECOG функциональный статус 0 или 1 и измеримые очаги заболевания. Пациенты получили 0 или 1 предшествующую линию системной терапии на метастатической стадии заболевания. Предшествующее применение ингибиторов BRAF или ингибиторов MEK было запрещено. Пациенты были включены в исследование на основе определения мутации BRAF V600E в опухолевой ткани или плазме крови (например, с помощью молекулярно-генетического анализа циркулирующей опухолевой ДНК (цОДНК) в локальной лаборатории. Центральное подтверждение статуса мутации BRAF V600E (т.е. любого короткого варианта с эффектом белка V600E) проводилось на архивной или свежей опухолевой ткани, собранной на момент включения в исследование, с использованием анализа FoundationOne CDx – F1CDx (ткань).

Аналитическая чувствительность оценивалась с помощью исследования предела обнаружения (LoD) для F1CDx с использованием метода частоты попаданий (определяемого как самый низкий уровень с $\geq 95\%$ обнаружения) путем оценки частоты встречаемости аллеля (ЧВА) для коротких частот. Для F1CDx медиана LoD для мутации была определена как 3,2% ЧВА.

Всего было включено 98 пациентов, которые получали лечение биниметинибом 45 мг перорально два раза в день и энкорафенибом 450 мг перорально один раз в день. Лечение продолжалось до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности.

Первичным показателем эффективности была частота объективного ответа (ЧОО), которая соответствовала критериям RECIST v1.1, согласно оценке независимого радиологического комитета (НРК). Вторичные конечные точки включали длительность ответа (ДО), частоту контроля заболевания (ЧКЗ), ВБП и ОВ. Ниже представлены результаты первичного анализа, проведенного в течение 18,2 месяцев для пациентов, не получавших лечение, и 12,8 месяцев для пациентов, ранее получавших лечение.

Из 98 пациентов, включенных в это исследование, 59 (60,2%) не проходили лечение. Средний возраст пациентов составил 70 лет (47–86), 53% были женщинами, 88% были европеоидной расы и 30% никогда не курили. У 74% был исходный функциональный статус (ФС) ECOG 1 (у 67,8% участников исходный ФС 1 в популяции, не проходившей лечение, и у 82,1% в популяции, ранее проходившей лечение). У всех

пациентов было метастатическое заболевание, из которых у 8% были метастазы в мозг на исходном уровне, а у 97% была аденокарцинома.

На момент первичного анализа медиана продолжительности терапии составила 15,1 месяца у пациентов, не получавших лечение, и 5,4 месяца у ранее леченных пациентов. В общей популяции медиана относительной интенсивности дозы (ОИД) составила 95,4% для биниметиниба и 99,2% для энкорафениба.

На момент первичного анализа первичная конечная точка ЧОО, оцененная НРК, в популяции, не получавшей лечение, составила 74,6% (95% ДИ: 61,6, 85,0), включая 9 (15,3%) ПО и 35 (59,3%) ЧО. ЧОО, согласно НРК, в ранее леченной популяции составила 46,2% (95% ДИ: 30,1, 62,8), включая 4 (10,3%) ПО и 14 (35,9%) ЧО.

Результаты, обновленные с дополнительным 10-месячным наблюдением (медиана продолжительности терапии - 16,3 месяца у пациентов, не проходивших лечение, и 5,5 месяцев у ранее леченных пациентов), представлены в Таблице 6.

Таблица 6: Исследование ARRAY-818-202: результаты эффективности

	Биниметиниб с энкорафенибом	
	Не получавшие лечение (N=59)	Ранее проходившие лечение (N=39)
ЧОО согласно НРК		
ЧОО, % (95% ДИ)	75% (62, 85)	46% (30, 63)
ПО, %	15%	10%
ЧО, %	59%	36%
ДО согласно НРК	N=44	N=18
Медиана ДО, месяцы (95% ДИ)	40.0 (23.1, НО)*	16.7 (7.4, НО)*
% с ДО ≥12 месяцев	64%	44%

* Результаты анализа чувствительности, рассматривающие новую противоопухолевую терапию как событие в дополнение к прогрессированию и смерти, составляют 23,1 месяца у пациентов, не получавших лечение (14,8; НО) и 12,0 месяцев (6,3; НО) у пациентов, ранее проходивших лечение. N = количество пациентов; ЧОО = частота объективного ответа; ДИ = доверительный интервал; ПО = полный ответ; ЧО = частичный ответ; ДО = длительность ответа; НРК = независимый радиологический комитет; НО = не оцениваемый.

Кардиоэлектрофизиология

В анализе безопасности объединенных исследований частота новых случаев удлинения интервала QTcF > 500 мс составляла 1,1 % (4/363) в Combo 450 ISP (n =372) и 2,5% (5/203) в группе монотерапии энкорафенибом у пациентов с меланомой. Удлинение QTcF на > 60 мс по сравнению со значениями до терапии наблюдалось у 6,0 % (22/364) пациентов в Combo 450 ISP и у 3,4% (7/204) в группе монотерапии энкорафенибом (см. раздел 5.1. ОХЛП для энкорафениба).

5.2. Фармакокинетические свойства

Фармакокинетика биниметиниба изучалась на здоровых добровольцах и пациентах с солидными опухолями. После повторного приема 2 раза в сутки одновременно с

энкорафенибом, стабильные концентрации биниметиниба были достигнуты в течение 15 дней без значительного накопления. Среднее (CV%) $C_{\max,ss}$ составляло 654 нг / мл (34,7%), а среднее значение AUC_{ss} составляло 2,35 мкг·ч / мл (28,0%) в комбинации с энкорафенибом, как оценивалось с помощью моделирования ФК у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600. Было показано, что фармакокинетика биниметиниба имеет приблизительно линейную зависимость от дозы.

Абсорбция

После перорального приема биниметиниб быстро всасывается со средним $T_{\max}$ 1,5 часа. После однократного перорального приема здоровыми добровольцами 45 мг [14 С] биниметиниба абсорбировалось по крайней мере 50% дозы биниметиниба. Введение однократной дозы биниметиниба 45 мг с высококалорийной пищей с высоким содержанием жиров снизило максимальную концентрацию биниметиниба ($C_{\max}$) на 17%, в то время как площадь под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) не изменилась. Исследование лекарственного взаимодействия у здоровых добровольцев показало, что степень воздействия биниметиниба не изменяется в присутствии агента, изменяющего pH желудочного сока (рабепразола).

Распределение

Биниметиниб на 97,2% связывается с белками плазмы человека *in vitro*. Биниметиниб больше распределяется в плазме, чем в крови. У людей соотношение крови к плазме составляет 0,718. После однократного перорального приема биниметиниба 45 мг [14 С] здоровыми добровольцами кажущийся объем распределения (V_z / F) биниметиниба составляет 374 л.

Биотрансформация

После однократного перорального приема здоровыми добровольцами 45 мг [14 С] биниметиниба основные пути биотрансформации биниметиниба, наблюдаемые у людей, включают глюкуронирование, N-деалкилирование, гидролиз амида и потерю этандиола из боковой цепи. Максимальный вклад прямой глюкуронизации в клиренс биниметиниба оценивается в 61,2%. После однократного перорального приема биниметиниба 45 мг [14 С] здоровыми добровольцами примерно 60% AUC циркулирующей радиоактивности в плазме приходилось на биниметиниб. *In vitro* изоферменты CYP1A2 и CYP2C19 катализируют образование активного метаболита, который составляет менее 20% от воздействия биниметиниба в клинических условиях.

Элиминация

После однократного перорального приема здоровыми добровольцами 45 мг [14 C] биниметиниба в среднем 62,3% радиоактивности выводилось с калом, а 31,4% – с мочой. С мочой 6,5% радиоактивности выводилось в виде биниметиниба. Средний (CV%) кажущийся клиренс (CL / F) биниметиниба составил 28,2 л / ч (17,5%). Средний (диапазон) конечный период полувыведения биниметиниба ($T_{1/2}$) составлял 8,66 ч (от 8,10 до 13,6 ч).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние индукторов или ингибиторов UGT1A1 на биниметиниб

Биниметиниб в основном метаболизируется с помощью глюкуронизации, опосредованной UGT1A1. Однако в поданализе клинических исследований не было обнаружено явной связи между воздействием биниметиниба и статусом мутации UGT1A1. Кроме того, моделирование для изучения эффекта 400 мг атазанавира (ингибитор UGT1A1) на воздействие биниметиниба в дозе 45 мг предсказало аналогичную C_{max} биметиниба в присутствии или в отсутствие атазанавира. Следовательно, степень лекарственного взаимодействия, опосредованного UGT1A1, минимальна и вряд ли имеет клиническое значение; однако, поскольку это не было оценено в официальных клинических исследованиях, индукторы или ингибиторы UGT1A1 следует назначать с осторожностью.

Влияние изоферментов CYP на биниметиниб

In vitro изоферменты CYP1A2 и CYP2C19 катализируют образование активного метаболита AR00426032 (M3) путем окислительного N-десметилирования.

Влияние биниметиниба на изоферменты CYP

Биниметиниб - слабый обратимый ингибитор изоферментов CYP1A2 и CYP2C9.

Влияние транспортеров на биниметиниб

Исследования *in vitro* показывают, что биниметиниб является субстратом Р-гликопротеина (P-gp) и белка резистентности рака молочной железы (BCRP). Маловероятно, что ингибирование P-gp или BCRP приведет к клинически значимому увеличению концентраций биниметиниба, поскольку биниметиниб проявляет пассивную проницаемость от умеренной до высокой степени.

Влияние биниметиниба на транспортеры

Биниметиниб - слабый ингибитор OAT3. Не ожидается клинически значимых межлекарственных взаимодействий биниметиниба с другими транспортерами.

Биниметиниб метаболизируется УДФ и изоферментом CYP1A2 и является субстратом для Pgp. Специфические индукторы этих изоферментов не изучены и могут привести к потере эффективности.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

Особые группы пациентов

Возраст, масса тела

Согласно популяционному фармакокинетическому анализу, возраст или масса тела не имеют клинически значимого влияния на системное воздействие биниметиниба.

Пол

На основании популяционного фармакокинетического (ФК) анализа было установлено, что ФК характеристики биниметиниба были сопоставимыми у мужчин и женщин.

Расовая принадлежность

Недостаточно данных для оценки потенциальных различий в воздействии биниметиниба по расе или этнической принадлежности.

Нарушение функции печени

Поскольку биниметиниб в основном метаболизируется и выводится через печень, у пациентов с печеночной недостаточностью от умеренной до тяжелой степени может наблюдаться повышенное воздействие. Результаты специального клинического исследования биниметиниба указывают только на аналогичные воздействия у пациентов с легкими нарушениями (Чайлд-Пью класс А) и у субъектов с нормальной функцией печени. Двукратное увеличение общей экспозиции биниметиниба (AUC) наблюдалось у пациентов со средней (Чайлд-Пью класс В) и тяжелой (Чайлд-Пью класс С) степенью печеночной недостаточности (см. раздел 4.2.). Это увеличение составляет трехкратное увеличение как при умеренной, так и при тяжелой печеночной недостаточности, если принять во внимание воздействие несвязанного биниметиниба (см. раздел 4.2.).

Синдром Жильберта

Биниметиниб не оценивался у пациентов с болезнью Жильбера. Основным путем печеночной трансформации биниметиниба является глюкуронизация, решение о лечении должен принимать лечащий врач с учетом индивидуальной пользы и риска.

Нарушение функции почек

Биниметиниб минимально выводится почками. Результаты специального клинического исследования показали, что у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью ($\text{pСКФ} \leq 29$ мл / мин / $1,73 \text{ м}^2$) экспозиция увеличилась на 29% (AUC_{inf}), C_{max} – на 21%,

а кажущийся клиренс снизился на 22% по сравнению со здоровыми субъектами. Эти различия находились в пределах вариабельности, наблюдаемой для этих параметров в обеих когортах этого исследования (25–49%), и вариабельности, ранее наблюдавшейся в клинических исследованиях пациентов, поэтому эти различия вряд ли будут иметь клиническое значение.

Влияние почечной недостаточности на фармакокинетику биниметиниба в комбинации с энкорafenибом клинически не оценивалось.

5.3. Данные доклинической безопасности

Повторное пероральное введение биниметиниба крысам на срок до 6 месяцев было связано с минерализацией мягких тканей, поражением слизистой оболочки желудка и обратимыми минимальными или легкими изменениями клинической патологии при превышении в 7–12,5 раз терапевтической экспозиции у человека. В исследовании раздражения желудка на крысах наблюдали повышенную частоту поверхностных поражений слизистой оболочки и геморрагических язв. У яванских макак пероральное введение биниметиниба было связано с желудочно-кишечной непереносимостью, умеренными клиническими патологическими изменениями, гиперцеллюлярностью костного мозга и микроскопическими данными о воспалении желудочно-кишечного тракта; все явления были обратимыми при самых низких дозах, которые были ниже терапевтического воздействия на человека.

Канцерогенный потенциал биниметиниба не оценивался. Стандартные исследования генотоксичности биниметиниба были отрицательными.

Потенциальное воздействие биниметиниба на эмбрионы и плоды оценивали на крысах и кроликах. У крыс были отмечены меньшая гестационная прибавка и масса тела плода, а также уменьшенное количество окостеневших сегментов. При дозах, в 14 раз превышающих терапевтическую дозу для человека, никаких эффектов отмечено не было.

У кроликов были отмечены смертность, физические признаки токсичности со стороны матери, более низкая гестационная масса тела и выкидыши. Количество жизнеспособных плодов и масса тела плода были ниже; показатели постимплантационной гибели плодов и резорбций увеличились. При применении самых высоких доз отмечалась повышенная частота аномалий межжелудочковой перегородки и изменений легочного ствола. При дозах, в 3 раза превышающих терапевтические дозы у человека, никаких эффектов не наблюдалось.

Исследования фертильности с биниметинибом не проводились. В исследованиях токсического действия при повторном введении было показано, что при

патологическом исследовании репродуктивных органов крыс и обезьян никаких опасений относительно фертильности выявлено не было.

Биниметиниб обладает фототоксическим потенциалом *in vitro*.

Минимальный риск фотосенсибилизации был показан *in vivo* при пероральной дозе, в 3,8 раз превышающей терапевтическую дозу у человека. Эти данные указывают на то, что существует минимальный риск фототоксичности биниметиниба в терапевтических дозах у пациентов.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

Ядро таблетки

Лактозы моногидрат

Целлюлоза микрокристаллическая

Кремния диоксид коллоидный

Кроскармеллоза натрия

Магния стеарат

Пленочная оболочка OPADRY® желтый 85F92213

Поливиниловый спирт частично гидролизованный

Макрогол (полиэтиленгликоль) 3350

Титана диоксид

Тальк

Краситель железа оксид желтый (E172)

Краситель железа оксид черный (E172)

6.2. Несовместимость

Не применимо

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Хранить при температуре не выше 30 °С.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

По 12 таблеток в блистер из ПВХ/ПВДХ и алюминиевой фольги.

По 7 блистеров вместе с листком-вкладышем в картонную пачку.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 15.01.2026 № 380
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0011)

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата, и другие манипуляции с препаратом

Весь оставшийся лекарственный препарат и его отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Франция

«Пьер Фабр Медикамент»

Ле Кокийу, 81500, Лавор

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Россия

ООО «Пьер Фабр»

119048, г. Москва, вн. тер. г. муниципальный округ Хамовники,

ул Усачёва, д. 2, стр.1, помещ. 2/1

Телефон: +7 (495) 789–95–33

Электронная почта: info.pfrussia@pierre-fabre.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001353)-(PI-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 27.10.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Мектови доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>