

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «29» марта 2022 г.
№ N050111

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Тафинлар®

Международное непатентованное название

Дабрафениб

Лекарственная форма, дозировка

Капсулы, 75 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Антинеопластические препараты другие.
Протеинкиназы ингибиторы. B-Raf (BRAF) серин-треонинкиназы
ингибиторы. Дабрафениб

Код АТХ L01EC02

Показания к применению

- лечение пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600 в качестве монотерапии и в комбинации с траметинибом
- в комбинации с траметинибом для лечения взрослых пациентов с резектабельной меланомой III стадии с мутацией гена BRAF V600 в качестве адъювантной терапии
- лечение пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600 в комбинации с траметинибом

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к активному веществу или к любому из вспомогательных веществ

Необходимые меры предосторожности при применении

Ограниченные данные пациентов, применяющих комбинацию дабрафениба с траметинибом, у которых отмечалось прогрессирование при предварительном применении ингибитора BRAF. Указанные данные показывают, что эффективность сочетания может быть ниже у таких пациентов. Следовательно, у такой популяции пациентов, которые ранее получали ингибитор BRAF, следует рассматривать другие способы лечения перед назначением сочетания траметиниба с дабрафенибом. Последовательность режимов лечения после прогрессирования во время терапии ингибиторами BRAF не была установлена.

Новые злокачественные новообразования

Новые злокачественные новообразования, кожные и не кожные, могут возникать тогда, когда дабрафениб применяется в монотерапии или в комбинации с траметинибом.

Кожные злокачественные новообразования

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)

Случаи ПКР (включая кератоакантому) сообщались у пациентов, получающих лечение дабрафенибом в монотерапии и в комбинации с траметинибом. В исследованиях фазы III MEK115306 и MEK116513 у пациентов с метастатической меланомой ПКР возникала у 10 % (22/211) пациентов, получающих дабрафениб в монотерапии и у 18 % (63/349) пациентов, получающих вемурафениб в монотерапии, соответственно. В объединенной выборке для оценки безопасности пациентов с метастатической меланомой и распространенным НМРЛ ПКР возникала у 2% (19/1076) пациентов, получающих дабрафениб в комбинации с траметинибом. Среднее время до диагностирования первого возникновения ПКР в исследовании MEK115306 составляло 223 дня (диапазон от 56 до 510 дней) в группе терапии в комбинации препаратов и 60 дней (диапазон от 9 до 653 дней) в группе с применением дабрафениба в монотерапии. В клиническом исследовании фазы III BRF115532 (COMBI-AD) у пациентов, получающих адьювантное лечение меланомы, ПК развилась у 1% (6/435) пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с препаратом траметиниб, по сравнению с 1% (5/432) пациентов, получавших плацебо. Медиана времени до возникновения первого события ПК в группе комбинированной терапии в исследовании с предоставлением адьювантного лечения составила около 18 недель, в группе плацебо – 33 недели.

Перед терапией ПКР с применением дабрафениба, в течение месяца после начала лечения и в течение шести месяцев после лечения рекомендуется проводить осмотр кожи. Контроль следует проводить в течение 6 месяцев после прекращения лечения препаратом дабрафениб или до начала терапии другими противоопухолевыми средствами.

При лечении ПК иссекают участок кожи; лечение препаратом дабрафениб или комбинацией препаратов дабрафениб и траметиниб следует продолжать

без коррекции дозы. Пациентам сообщают о необходимости незамедлительно связаться со своим врачом в случае появления новых поражений.

Новая первичная меланома

В клинических исследованиях сообщалось о новых первичных меланомах у пациентов, получающих терапию дабрафенибом. В клинических исследованиях неоперабельной или метастатической меланомы эти случаи были выявлены в течение первых 5 месяцев применения дабрафениба в монотерапии. Случаи новой первичной меланомы можно лечить путем хирургического удаления, и модификации лечения не требуется. Необходимо проводить обследование кожи, как в случае с ПК.

Некожные злокачественные новообразования

Эксперименты *in vitro* показали парадоксальную активацию сигнального пути митоген-активируемой протеинкиназы (МАП-киназы) в клетках BRAF дикого типа с RAS-мутациями в случае воздействия ингибиторов BRAF. Это увеличивало риск развития злокачественных образований иной локализации у пациентов, получающих дабрафениб при наличии мутаций RAS. О RAS-ассоциированных злокачественных образованиях сообщалось в клинических исследованиях, в обоих случаях с другим ингибитором BRAF (хронический миеломоноцитарный лейкоз и не кожный ПКР головы и шеи), а также при монотерапии дабрафенибом (аденокарцинома поджелудочной железы, аденокарцинома желчного протока) и при применении дабрафениба в комбинации с ингибитором МАП-киназы (МЕК), траметинибом (колоректальный рак, рак поджелудочной железы). До начала лечения пациенты должны пройти обследование головы и шеи с осмотром слизистой оболочки полости рта и пальпацией лимфатических узлов, компьютерной томографией органов грудной клетки / живота как минимум. Во время лечения необходимо выполнять мониторинг пациентов в зависимости от конкретного клинического случая, который может включать обследование головы и шеи каждые 3 месяца и компьютерную томографию органов грудной клетки / живота каждые 6 месяцев. Рекомендуется обследование анальной области и гинекологическое обследование (у женщин) перед началом и в конце лечения или в случае клинических показаний. С учетом клинических показаний необходимо выполнять клинический анализ крови.

Прежде чем применять дабрафениб, необходимо рассмотреть вопрос пользы и риска у пациентов с имеющимися ранее или сопутствующими ассоциированными с раком RAS-мутациями. Модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

После прекращения применения дабрафениба необходимо продолжать мониторинг не кожных вторичных/рецидивирующих злокачественных образований в течение периода до 6 месяцев или до момента начала

применения другой противоопухолевой терапии. В отношении выявленных отклонений от нормы должны применяться меры в соответствии с клинической практикой.

Кровотечения

Явления кровотечения, включая тяжелые кровотечения и смертельные кровопотери, возникали у пациентов, принимавших комбинацию дабрафениба и траметиниба по поводу неоперабельной или метастатической меланомы в клинических исследованиях III фазы и клиническом исследовании НМРЛ II фазы. Для получения дополнительной информации, смотрите инструкцию траметиниба.

Нарушение зрения

Офтальмологические реакции в клинических исследованиях, включая увеит, иридоциклит и/или ирит, сообщались у пациентов, получающих терапию дабрафенибом в монотерапии и в комбинации с траметинибом. Во время проведения терапии необходимо регулярно контролировать у пациентов наличие зрительных признаков и симптомов (таких как изменение зрения, светобоязнь и боль глаз).

В случае развития увеита коррекции дозы препарата Тафинлар® не требуется, если симптомы воспаления глаз хорошо контролируются с помощью препаратов для местного применения. Если увеит не поддается офтальмологическому местному лечению, временно прекратить применение дабрафениба до тех пор, пока не пройдет воспаление, и затем возобновить применение дабрафениба в дозе, сниженной на один уровень. После диагностирования увеита модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

Лихорадка

Лихорадка сообщалась в клинических исследованиях с применением дабрафениба в монотерапии и в комбинации с траметинибом. У 1% пациентов в клинических исследованиях с применением дабрафениба в монотерапии были выявлены серьезные явления повышения температуры, не связанного с инфекциями, определяемые как лихорадка, сопровождаемая тяжелой мышечной ригидностью, обезвоживанием, гипотонией и/или острой почечной недостаточностью преренального происхождения у пациентов с нормальной функцией почек на исходном уровне. Возникновение этих серьезных явлений повышения температуры, не связанного с инфекциями, обычно происходило в течение первого месяца применения дабрафениба в монотерапии. Пациенты с серьезными явлениями повышения температуры, не связанного с инфекциями, хорошо отвечали на прерывание приема дозы и/или уменьшения дозы и поддерживающее лечение.

При терапии в комбинации препаратов частота возникновения и тяжесть лихорадки увеличиваются.

У пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, которые получали дабрафениб в комбинации с траметинибом, и у которых развилась лихорадка, приблизительно половина первых явлений возникновения лихорадки происходила в течение первого месяца, и приблизительно у одной третьей пациентов выявлялось 3 или больше явлений.

При повышении температуры тела пациента ≥ 38 °С, терапию следует прервать (как при использовании дабрафениба в монотерапии, так и в комбинации дабрафениба с траметинибом) (см. раздел 5.1). в случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки. Следует начать применение жаропонижающих препаратов, таких как ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол. Если одних жаропонижающих средств недостаточно, должно рассматриваться применение пероральных кортикостероидов. Необходимо обследовать пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции. Терапия может быть возобновлена после нормализации температуры тела. Если лихорадка связана с другими тяжелыми признаками и симптомами, лечение должно быть возобновлено в уменьшенной дозе, как только лихорадка разрешится, и в соответствии с клинической целесообразностью.

Снижение ФВЛЖ/Дисфункция левого желудочка

Сообщалось, что дабрафениб в комбинации с траметинибом снижает ФВЛЖ. Для получения дополнительной информации, смотрите инструкцию траметиниба. Изменение дозы дабрафениба не требуется в случае применения в комбинации с траметинибом.

Нарушение функции почек

Почечная недостаточность выявлялась у $<1\%$ пациентов, получающих лечение дабрафенибом в монотерапии, и у $\leq 1\%$ пациентов, получающих лечение дабрафенибом в комбинации с траметинибом. Наблюдаемые случаи, в основном, были связаны с лихорадкой и обезвоживанием, и имелся хороший ответ на прерывание применения дозы и применение общих поддерживающих мер. Сообщалось о гранулематозном нефрите. Во время проведения лечения необходимо осуществлять у пациентов регулярный контроль креатинина сыворотки. Если уровень креатинина повышается, может возникнуть необходимость прервать прием дабрафениба в соответствии с клиническими показаниями. Дабрафениб не исследовался у пациентов с почечной недостаточностью (определяется как уровень креатинина $>1,5$ x верхняя граница нормы (ULN)), таким образом, в данной ситуации необходимо проявлять осторожность.

Явления со стороны печени

В клинических исследованиях с применением дабрафениба в комбинации с траметинибом сообщалось о нежелательных явлениях со стороны печени. Рекомендуется, чтобы у пациентов, получающих терапию дабрафенибом в комбинации с траметинибом, осуществлялся мониторинг функции печени каждые четыре недели в течение 6 месяцев после начала лечения

траметинибом. Мониторинг функции печени можно продолжить и впоследствии, если есть клинические показания. Для получения дополнительной информации смотрите инструкцию траметиниба.

Артериальная гипертензия

При применении препарата траметиниб у пациентов с ранее существующей артериальной гипертензией или без нее были отмечены эпизоды повышения артериального давления. Для получения дополнительной информации смотрите инструкцию траметиниба.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ)/Пневмонит

Случаи пневмонии или ИЗЛ сообщались в клинических исследованиях с применением дабрафениба в комбинации с траметинибом. Для получения дополнительной информации смотрите инструкцию траметиниба. Если дабрафениб применяется в комбинации с траметинибом, тогда терапию с применением дабрафениба можно продолжать в той же самой дозе.

Сыпь

Сыпь наблюдалась приблизительно у 24% пациентов в исследованиях сочетания траметиниба и дабрафениба. Большинство из указанных случаев были 1 и 2 степени и не требовали прекращения лечения или снижения дозы. Для получения дополнительной информации смотрите инструкцию траметиниба.

Рабдомиолиз

Рабдомиолиз сообщался у пациентов, принимающих дабрафениб в комбинации с траметинибом. Для получения дополнительной информации смотрите инструкцию траметиниба.

Панкреатит

Панкреатит сообщался у <1% пациентов, получающих дабрафениб в монотерапии и в комбинации с траметинибом в клиническом исследовании неоперабельной или метастатической меланомы и примерно 4% пациентов, получающих дабрафениб в комбинации с траметинибом в клиническом исследовании НМРЛ. Один из случаев произошел в первый день применения дабрафениба у пациента с метастатической меланомой и повторился при следующем приеме сниженной дозы. В исследовании с применением адъювантной терапии у пациентов с меланомой сообщалось о развитии панкреатита у <1% (1/435) пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом, а также ни у одного пациента, получавшего плацебо. При необъяснимой боли в животе необходимо срочно измерить уровень сывороточных амилаз и липаз. Пациенты должны находиться под тщательным наблюдением, когда вновь начинают принимать препарат дабрафениб после эпизода панкреатита.

Тромбоз глубоких вен/легочная эмболия

Легочная эмболия или тромбоз глубоких вен могут возникнуть в случае, когда дабрафениб применяется в комбинации с траметинибом. В случае возникновения симптомов ЭЛА или ТГВ следует немедленно обратиться за

медицинской помощью. При угрожающей жизни эмболии легких лечение траметинибом и дабрафенибом следует окончательно прекратить.

Тяжелые кожные побочные реакции

Сообщалось о случаях серьезных кожных побочных реакций (СКПР), включая синдром Стивенса-Джонсона и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или смертельными, во время лечения комбинированной терапией дабрафенибом/траметинибом. Перед началом лечения пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах и внимательно следить за кожными реакциями. При появлении признаков и симптомов, указывающих на наличие СКПР, дабрафениб и траметиниб следует отменить.

Желудочно-кишечные расстройства

Случаи колита и перфорации желудочно-кишечного тракта, включая случаи с летальным исходом, сообщались у пациентов, принимающих дабрафениб в комбинации с траметинибом. Для получения дополнительной информации, смотрите инструкцию на траметиниба.

Саркоидоз

Сообщалось о случаях саркоидоза у пациентов, получавших дабрафениб в комбинации с траметинибом, в основном с поражением кожи, легких, глаз и лимфатических узлов. в большинстве случаев лечение дабрафенибом и траметинибом было продолжено. в случае постановки диагноза саркоидоза следует рассмотреть вопрос о соответствующем лечении. Важно не интерпретировать саркоидоз как прогрессирование болезни.

Воздействие других лекарственных средств на дабрафениб

Дабрафениб является субстратом CYP2C8 и CYP3A4. Если возможно, необходимо избегать применения потенциальных индукторов этих изоферментов, поскольку эти средства могут снижать эффективность дабрафениба.

Воздействие дабрафениба на другие лекарственные средства

Дабрафениб является индуктором метаболизирующих ферментов, который может приводить к утрате эффективности многих широко применяемых лекарственных препаратов. Таким образом, при иницировании лечения с применением дабрафениба существенным является оценка использования препарата. Как правило, следует избегать сопутствующего применения дабрафениба с лекарственными препаратами, являющимися чувствительными субстратами определенных метаболизирующих ферментов или транспортеров, если невозможно осуществлять мониторинг эффективности и корректировку дозы.

Сопутствующее применение дабрафениба с варфарином приводит к снижению воздействия варфарина. Рекомендуется проявлять осторожность и осуществлять дополнительный мониторинг международного

нормализованного отношения в случае, когда дабрафениб применяется одновременно с варфарином, и при прекращении применения дабрафениба. Сопутствующее применение дабрафениба с дигоксином может приводить к снижению воздействия дигоксина. Рекомендуется проявлять осторожность и осуществлять дополнительный мониторинг дигоксина, когда дигоксин (субстрат транспортера) применяется одновременно с дабрафенибом и при прекращении применения дабрафениба.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Воздействие других лекарственных средств на дабрафениб

Дабрафениб является субстратом метаболизирующих ферментов CYP2C8 и CYP3A4, тогда как активные метаболиты гидроксидабрафениб и десметилдабрафениб являются субстратами CYP3A4. Вероятно, лекарственные препараты, являющиеся мощными ингибиторами или индукторами CYP2C8 или CYP3A4, способны соответственно увеличивать или уменьшать концентрации дабрафениба. Во время применения дабрафениба, если возможно, необходимо рассматривать альтернативные средства. Проявлять осторожность, если совместно с дабрафенибом применяются сильные ингибиторы (например, кетоконазол, гемфиброзил, нефазодон, кларитромицин, ритонавир, саквинавир, телитромицин, итраконазол, вориконазол, позаконазол, атазанавир). Избегать сопутствующего применения дабрафениба с сильными индукторами CYP2C8 или CYP3A4 (например, рифампицин, фенитоин, карбамазепин, фенобарбитал или зверобой (*Hypericum perforatum*)).

Применение кетоконазола (ингибитор CYP3A4), 400 мг один раз в сутки, с дабрафенибом, 75 мг два раза в сутки, приводило к 71% увеличению показателя площади под кривой (AUC) дабрафениба и 33% увеличению C_{max} дабрафениба по сравнению с применением дабрафениба, 75 мг два раза в сутки, в монотерапии. Сопутствующее применение приводило к увеличению показателя AUC гидрокси- и десметилдабрафениба (увеличения соответственно 82% и 68%). Уменьшение показателя AUC на 16% отмечалось для карбоксидабрафениба.

Применение гемфиброзила (ингибитор CYP2C8), 600 мг два раза в сутки, с дабрафенибом, 75 мг два раза в сутки, приводило к 47% увеличению показателя AUC дабрафениба, но не влияло на C_{max} дабрафениба по сравнению с применением дабрафениба, 75 мг два раза в сутки, в монотерапии. Гемфиброзил не оказывал значительного клинического действия на системное воздействие метаболитов дабрафениба ($\leq 13\%$).

Введение рифампина (индуктора CYP3A4/CYP2C8) в дозе 600 мг один раз в сутки в комбинации с 150 мг дабрафениба два раза в сутки привело к снижению C_{max} (27%) и AUC (34%) при многократном введении дабрафениба. Не выявлено изменения показателя AUC для карбоксидабрафениба. Выявлено повышение показателя AUC для гидроксидабрафениба и снижение AUC для десметилдабрафениба на 30 %.

При одновременном применении в многократных дозах 150 мг дабрафениба два раза в сутки и 40 мг рабепразола один раз в сутки (препарата, повышающего рН) отмечается повышение AUC дабрафениба на 3% и снижение C_{max} дабрафениба на 12%. Такие изменения в AUC и C_{max} дабрафениба считаются клинически незначимыми. Лекарственные препараты, которые изменяют рН верхнего желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) (например, ингибиторы протонной помпы, антагонисты H₂-рецепторов, антациды), могут снизить биодоступность дабрафениба.

Воздействие дабрафениба на другие лекарственные средства

Дабрафениб является индуктором ферментов и увеличивает синтез ферментов, метаболизирующих препарат, включая CYP3A4, CYP2C и CYP2B6, и могут увеличивать синтез транспортеров. Это приводит к снижению уровней в плазме лекарственного препарата, метаболизируемого этими ферментами, и может воздействовать на некоторые транспортируемые лекарственные препараты. Уменьшение концентраций в плазме может приводить к утрате или снижению клинического эффекта этих лекарственных препаратов. Также имеется риск повышенного образования активных метаболитов этих лекарственных препаратов. Ферменты, которые могут индуцироваться, включают CYP3A в печени и кишечнике, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19 и UGT (конъюгирующий фермент глюкуронида). Транспортный белок Pgp может индуцироваться, как и прочие транспортеры, например, MRP-2. Индукция OATP1B1/1B3 и BPRMЖ маловероятно связана с наблюдениями в рамках клинического исследования с применением розувастатина.

In vitro дабрафениб вызывал зависимые от дозы увеличения CYP2B6 и CYP3A4. В клинических исследованиях лекарственных реакций показатели C_{max} и AUC перорального мидазолама (субстрат CYP3A4) снижались соответственно на 47% и 65% при сопутствующем применении повторной дозы дабрафениба.

Применение дабрафениба, 150 мг два раза в сутки, и варфарина приводило к снижению показателя AUC S- и R-варфарина на 37% и 33% соответственно по сравнению с применением варфарина в монотерапии. Показатели C_{max} S- и R-варфарина увеличивались на 18% и 19%.

Предполагаются взаимодействия со многими лекарственными препаратами, снижающими течение метаболизма или активный транспорт. Если их терапевтическое действие имеет большое значение для пациента и выполнение корректировки дозы затруднено на основании мониторинга эффективности или концентраций в плазме, применение этих лекарственных препаратов следует избегать или применять их с осторожностью. Предполагается, что риск поражения печени после применения парацетамола выше у пациентов, которые получают сопутствующее лечение индукторами ферментов.

Предполагается, что количество, подвергающихся воздействию препаратов, довольно большое; тем не менее интенсивность воздействия будет изменяться. Группы лекарственных препаратов, которые могут подвергаться воздействию, включают, но не ограничиваются следующими:

- Анальгетики (например, фентанил, метадон)
- Антибиотики (например, кларитромицин, доксициклин)
- Противоопухолевые лекарственные средства (например, кабазитаксел)
- Антикоагулянты (например, аценокумарол, варфарин)
- Противозипилептические средства (например, карбамазепин, фенитоин, примидон, вальпроевая кислота)
- Нейролептики (например, галоперидол)
- Блокаторы кальциевых каналов (например, дилтиазем, фелодипин, никардипин, нифедипин, верапамил)
- Сердечные гликозиды (например, дигоксин)
- Кортикостероиды (например, дексаметазон, метилпреднизолон)
- Противовирусные лекарственные средства для лечения инфекции вируса иммунодефицита человека (ВИЧ) (например, ампренавир, атазанавир, дарунавир, делавирдин, эфавиренз, фосампренавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, саквинавир, типранавир)
- Гормональные контрацептивы
- Снотворные средства (например, диазепам, мидазолам, золпидем)
- Иммунодепрессанты (например, циклоспорин, такролимус, сиролимус)
- Статины, метаболизируемые CYP3A4 (например, аторвастатин, симвастатин)

Возникновение индукции может возникнуть через 3 дня применения повторной дозы дабрафениба. При прекращении применения дабрафениба прекращение индукции постепенное, концентрации чувствительных CYP3A4, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 и CYP2C19, уридиндифосфат-глюкуронилтрансферазы (UGT) UDP и субстратов транспортеров (например, Pgp или MRP-2) может увеличиваться. Необходимо контролировать пациентов на предмет токсичности, а также может понадобиться корректировка дозы этих лекарственных препаратов.

Дабрафениб является необратимым ингибитором CYP3A4 *in vitro*. Таким образом, в течение первых нескольких дней лечения может наблюдаться транзитное ингибирование CYP3A4.

Воздействие дабрафениба на системы транспорта веществ в организме

In vitro дабрафениб является ингибитором транспортного полипептида органических анионов человека (OATP) 1B1 (OATP1B1) и OATP1B3. При совместном применении однократной дозы розувастатина (субстрат OATP1B1, OATP1B3 и БРРМЖ) и многократных доз препарата дабрафениб 150 мг два раза в сутки у 16 пациентов наблюдалось минимальное изменение AUC (повышение на 7%), а C_{max} увеличилось в 2,6 раза. Не

допускается, что повышенный C_{max} розувастатина имеет клиническую значимость.

Комбинация с траметинибом

Сопутствующее применение повторной дозы траметиниба 2 мг один раз в сутки и дабрафениба 150 мг два раза в сутки не приводило к клинически значимым изменениям показателей C_{max} и AUC дабрафениба или траметиниба, с увеличением соответственно 16 и 23% показателей C_{max} и AUC дабрафениба. Небольшое снижение биодоступности траметиниба, соответствующее снижению показателя AUC 12%, выявлялось с помощью популяционного фармакокинетического анализа в случае, когда траметиниб применялся в комбинации с дабрафенибом, индуктором CYP3A4.

Когда дабрафениб применяется в комбинации с траметинибом, смотрите руководство по взаимодействиям лекарственных препаратов дабрафениба и траметиниба.

Воздействие пищи на дабрафениб

Пациенты должны принимать дабрафениб в монотерапии или в комбинации с траметинибом по крайней мере за час до или через два часа после еды по причине воздействия пищи на абсорбцию дабрафениба.

Дети

Исследования лекарственного взаимодействия выполнялись только у взрослых пациентов.

Специальные предупреждения

Женщины детородного возраста / контрацепция для женщин

Во время терапии и в течение 2 недель после прекращения применения дабрафениба, а также через 16 недель после приема последней дозы траметиниба, в случае, когда он назначается в комбинации с дабрафенибом, женщины детородного возраста должны применять эффективные методы контрацепции. Дабрафениб может снижать эффективность пероральных или любых системных гормональных контрацептивов, поэтому необходимо использовать эффективные альтернативные методы контрацепции.

Беременность

Данные применения дабрафениба у беременных женщин отсутствуют. Исследования у животных показали репродуктивную токсичность и эмбриофетальную токсичность, включая тератогенное действие. Дабрафениб не должен применяться у беременных женщин, за исключением случаев, когда потенциальная польза для матери перевешивает возможный риск для плода. Если пациентка забеременеет во время приема дабрафениба, необходимо проинформировать пациентку о потенциальном риске для плода. Смотрите инструкцию траметиниба в случае применения в комбинации с траметинибом.

Грудное вскармливание

Нет данных об экскреции дабрафениба с грудным молоком. Поскольку многие лекарственные препараты экскретируются с грудным молоком,

невозможно исключить риск для ребенка в течение периода лактации. Должно быть принято решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении лечения дабрафенибом, с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Фертильность

Данные для дабрафениба в монотерапии или в комбинации с траметинибом у человека отсутствуют. Дабрафениб может нарушать фертильность у мужчин и женщин, поскольку наблюдались нежелательные явления со стороны репродуктивных органов самцов и самок у животных. Мужчины, принимающие дабрафениб в монотерапии или в сочетании с траметинибом, должны быть проинформированы о потенциальном риске нарушения сперматогенеза, которое может быть необратимым. Смотрите инструкцию траметиниба в случае применения в комбинации с траметинибом.

Особенности влияния препарата на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Дабрафениб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами. Необходимо учитывать клиническое состояние пациента и профиль нежелательных реакций при рассмотрении способности пациента выполнять задачи, которые требуют навыков суждения, моторных и когнитивных навыков. Пациенты должны осознавать возможность проявления утомляемости и проблем со зрением, что может влиять на указанные виды деятельности.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Лечение препаратом Тафинлар® должно проводиться под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых препаратов.

До начала приема препарата Тафинлар® необходимо подтверждение мутации гена BRAF V600 с помощью утвержденного и валидированного теста.

Эффективность и безопасность препарата Тафинлар® при лечении меланомы или немелкоклеточного рака легкого с мутацией гена BRAF дикого типа не установлена. Препарат Тафинлар® не следует применять при лечении меланомы или немелкоклеточного рака легкого с мутацией гена BRAF дикого типа.

Дозы

Рекомендуемая доза составляет 150 мг (2 капсулы по 75 мг) 2 раза в сутки, что соответствует суммарной суточной дозе 300 мг при назначении препарата Тафинлар® в качестве монотерапии, так и в комбинации с траметинибом. Рекомендованная доза траметиниба при применении в комбинации с дабрафенибом составляет 2 мг один раз в сутки.

Метод и путь введения

Капсулы необходимо проглатывать целиком, запивая водой. Капсулы не следует разжевывать или открывать, а также не следует смешивать с пищей или жидкостями по причине химической нестабильности дабрафениба.

Препарат Тафинлар® следует принимать не позднее, чем за час до приема пищи, или не раньше, чем через два часа после приема пищи, соблюдая 12-часовой интервал между дозами. Препарат Тафинлар® следует принимать каждый день в одно и то же время. При рвоте у пациента после приема препарата Тафинлар® пациент не должен принимать дозу снова. Пациент должен, руководствуясь порядком приема, принять следующую дозу в установленное время.

Длительность лечения

Рекомендуется, чтобы пациенты продолжали лечение траметинибом до того момента, пока пациенты получают пользу или пока не разовьется неприемлемая токсичность (см. таблицу 2). Адьювантное лечение больных меланомой должно продолжаться в течение 12 месяцев при отсутствии рецидива заболевания и неприемлемой токсичности.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

Если прием очередной дозы препарата Тафинлар® был пропущен, и до приема следующей дозы остается менее 6 часов, пропущенную дозу принимать не следует.

Если доза траметиниба пропущена, когда дабрафениб применяется в комбинации с траметинибом, принять только дозу траметиниба, если остается больше 12 часов до следующей запланированной дозы. Когда дабрафениб и траметиниб применяются в комбинации, принимать ежедневную дозу траметиниба один раз в сутки в одно и то же время либо с утренней, либо с вечерней дозой дабрафениба.

Монотерапия и комбинация с траметинибом

Тактика сдерживания побочных реакций может потребовать прерывания лечения, снижения дозы вплоть до прекращения лечения (см. Таблица 1 и 2).

Модификация дозы или прерывание терапии не рекомендуются в случае возникновения побочных реакций в виде кожной плоскоклеточной карциномы или возникновения новой первичной меланомы.

В случае увеита изменение дозы не требуется при условии, что воспаление глаз контролируется эффективными методами местного лечения. Если увеит не поддается офтальмологическому местному лечению, временно прекратить применение дабрафениба до тех пор, пока не пройдет воспаление, и затем возобновить применение дабрафениба в дозе, сниженной на один уровень.

Снижение рекомендуемой дозы и рекомендации по модификации дозы представлены в Таблице 1 и Таблице 2, соответственно. Не рекомендуется снижать дозу ниже 50 мг дважды в сутки.

Таблица 1: Рекомендации по снижению дозы препарата Тафинлар®
Изменение дозировок

Критерии получаемой дозы	Доза дабрафениба, применяемая в монотерапии или в комбинации с траметинибом	Доза траметиниба* Только в случае применения в комбинации с дабрафенибом
Полная доза	150 мг дважды в сутки	2 мг один раз в сутки
Первое снижение	100 мг дважды в сутки	1,5 мг один раз в сутки
Второе снижение	75 мг дважды в сутки	1 мг один раз в сутки
Третье снижение	50 мг дважды в сутки	1 мг один раз в сутки
Корректировка дозы дабрафениба, составляющей менее 50 мг два раза в сутки, либо в монотерапии, либо в комбинации с траметинибом не рекомендуется. В случае применения в комбинации с дабрафенибом корректировка дозы траметиниба, составляющей менее 1 мг один раз в сутки, не рекомендуется.		

При развитии нежелательных реакций может потребоваться временная отмена лечения, уменьшение дозы или прекращение лечения (см. Таблицы 1 и 2).

Изменение дозировок или прерывание лечения не рекомендуется для таких нежелательных реакций, как плоскоклеточный рак кожи или новый случай первичной меланомы.

Лечение следует прервать в том случае, если температура тела пациента $\geq 38,5$ °C. Следует регулярно контролировать состояние пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции.

Рекомендуемая схема уменьшения дозы и рекомендации по изменению дозы представлены в Таблице 1 и Таблице 2, соответственно. Рекомендуется, чтобы после любой коррекции доза не составляла менее 50 мг 2 раза в сутки.

Таблица 2. Рекомендуемая схема уменьшения дозы препарата Тафинлар® (за исключением лихорадки)

Степень тяжести нежелательных реакций (по шкале СТС-АЕ)*	Изменение рекомендованной дозы дабрафениба, применяемой в монотерапии или в комбинации с траметинибом
Степень (переносимые) 1–2	Продолжение лечения, контроль состояния пациента с учетом клинических показаний.

Степень (непереносимые) или степень 3	2	Перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести токсических явлений не достигнет 0–1 степени, при возобновлении лечения — уменьшение дозы на один уровень.
Степень 4		Отмена терапии или перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести токсических явлений не достигнет 0–1 степени; при возобновлении лечения — уменьшение дозы на один уровень.

* — степень тяжести нежелательных реакций оценивается по шкале Стандартных критериев оценки нежелательных реакций (СТС-АЕ), версия 4.0.

После достижения контроля над нежелательными реакциями возможно увеличение дозы. Увеличение дозы проводится по той же схеме (в обратном порядке), что и уменьшение. Доза препарата Тафинлар® не должна превышать 150 мг 2 раза в сутки.

Лихорадка

При повышении температуры тела пациента ≥ 38 °С терапию следует прервать (как при использовании дабрафениба в качестве монотерапии, так и в комбинации дабрафениба с траметинибом) в случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов лихорадки. Должно быть начато лечение жаропонижающими средствами, такими как ибупрофен или ацетаминофен/парацетамол. Если одних жаропонижающих средств недостаточно, должно рассматриваться применение пероральных кортикостероидов. Необходимо обследовать пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции и, если необходимо, лечить в соответствии с местной практикой. При отсутствии у пациента симптомов в течение как минимум 24 часов терапию дабрафенибом или комбинацией дабрафениба с траметинибом следует возобновить либо 1) на том же уровне дозы, либо 2) со снижением дозы на один уровень, если лихорадка повторялась и/или сопровождалась другими тяжелыми симптомами, включая обезвоживание, гипотензию или почечную недостаточность.

При развитии симптомов токсичности, связанной с приемом препарата Тафинлар® в комбинации с траметинибом, необходимо снизить дозу, прервать или прекратить приём, за исключением случаев, указанных ниже. Исключительные случаи, когда изменение дозы необходимо только для одного из двух видов лечения, подробно описаны в отношении: лихорадки, увеита, не кожных злокачественных новообразований с положительной RAS-мутацией (главным образом связанные с дабрафенибом), уменьшения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), окклюзии вен сетчатки (ОВС), отслойки пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС) и интерстициальной легочной болезни (ИЛБ) / пневмонии (в первую очередь связанной с траметинибом).

Исключительные случаи изменения дозы при определенных нежелательных реакциях (при снижении дозы только для одного вида терапии)

Увеиты

Изменение дозировки не требуется до тех пор, пока эффективность местной противовоспалительной терапии сохраняется. Если увеиты не поддаются местному лечению, следует приостановить терапию препаратом Тафинлар® до разрешения офтальмологического воспаления, с дальнейшим возобновлением терапии со сниженной на один уровень дозой дабрафениба. При применении препарата Тафинлар® в комбинации с траметинибом модификация дозы траметиниба не требуется.

Не кожные злокачественные новообразования с положительной RAS-мутацией

Необходимо рассмотреть пользу и риск, прежде чем продолжать терапию дабрафенибом у пациентов с не кожными злокачественными новообразованиями с наличием RAS-мутации. Изменение дозы траметиниба не требуется в случае применения в комбинации с дабрафенибом.

Уменьшение фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ) / дисфункция левого желудочка

Если дабрафениб применяется в комбинации с траметинибом, абсолютное снижение ФВЛЖ > 10 % по сравнению с исходным уровнем, а фракция выброса составляет менее установленной нижней границы нормы (НГН), смотрите инструкцию по медицинскому применению траметиниба относительно рекомендаций по изменению дозы траметиниба. Изменение дозы траметиниба не требуется в случае применения в комбинации с дабрафенибом.

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) и отслойка пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС)

Если пациенты сообщают о новых зрительных нарушениях, таких как снижение центрального зрения, помутнение зрения или потеря зрения в любое время в течение терапии с применением дабрафениба и траметиниба, смотрите инструкцию по медицинскому применению траметиниба относительно рекомендаций по изменению дозы траметиниба. Изменение дозы дабрафениба не требуется в случае приема в комбинации с траметинибом при подтвержденных случаях ОВС или ОПЭС.

Пациенты с ИЛБ или пневмонией

Рекомендации по изменению дозы траметиниба у участвующих в клинических исследованиях пациентов, получающих дабрафениб в комбинации с траметинибом при предполагаемой ИЛБ или пневмонии, включая пациентов с новыми или прогрессирующими симптомами легочных заболеваний и новыми результатами обследований, к которым относятся кашель, одышка, гипоксия, плевральный выпот или инфильтраты, приведены в инструкции по медицинскому применению траметиниба.

Изменение дозы дабрафениба не требуется в случае применения в комбинации с траметинибом при подтвержденных случаях ИЛБ или пневмонии.

Особые группы пациентов

Дети и подростки

Эффективность и безопасность препарата Тафинлар® у детей и подростков (младше 18 лет) не установлена.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекции дозы не требуется.

Пациенты с почечной недостаточностью

У пациентов с легким и средним нарушениями функции почек коррекции дозы не требуется. Клинические данные по применению препарата Тафинлар® при тяжелом нарушении функции почек отсутствуют, и необходимость коррекции дозы не установлена. Следует с осторожностью назначать препарат Тафинлар® при тяжелом нарушении функции почек в монотерапии или в комбинации с траметинибом.

Пациенты с печеночной недостаточностью

У пациентов с легким нарушением функции печени коррекции дозы не требуется. Клинические данные по применению препарата Тафинлар® при среднем или тяжелом нарушениях функции печени отсутствуют; необходимость коррекции дозы не установлена. Препарат Тафинлар® и его метаболиты элиминируются преимущественно через печень (метаболизм и выведение с желчью), поэтому при среднем или тяжелом нарушениях функции печени возможно увеличение системного действия. Следует с осторожностью назначать препарат Тафинлар® при среднем или тяжелом нарушениях функции печени в монотерапии или в комбинации с траметинибом.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Специфического лечения при передозировке дабрафенибом не существует. Если происходит передозировка, следует проводить поддерживающее лечение и при необходимости проводить соответствующий мониторинг.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Для разъяснения способа применения лекарственного препарата обратиться за консультацией к медицинскому работнику.

Описание нежелательных реакций, которые проявляются при стандартном применении ЛП и меры, которые следует принять в этом случае (при необходимости)

Нежелательные лекарственные реакции при монотерапии дабрафенибом:

Очень часто

- папиллома

- снижение аппетита
- головная боль
- тошнота, рвота, диарея
- кашель
- нарушения со стороны кожи (сыпь, гиперкератоз), алопеция, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии
- артралгия, миалгия, боль в конечностях
- пирексия, астения, озноб, утомляемость, гипертермия

Часто

- акрохордон (мягкая фиброма), плоскоклеточный рак, базальноклеточный рак кожи, себорейный кератоз
- гипофосфатемия
- гипергликемия
- запор
- нарушения со стороны кожи (актинический (старческий) кератоз, поражения кожи, сухость кожи, эритема, зуд, фоточувствительность)
- гриппоподобный синдром

Нечасто

- новый случай первичной меланомы
- гиперчувствительность
- саркоидоз
- увеит (воспаление сосудистой оболочки глазного яблока)
- панкреатит
- нефрит, почечная недостаточность, острая почечная недостаточность
- панникулит (воспаление подкожной жировой клетчатки)

Комбинированная терапия препаратами дабрафениб и траметиниб

Очень часто

- назофарингит
- снижение аппетита
- головная боль, головокружение
- гипертензия, кровотечение
- кашель
- боль в животе, запор, диарея, тошнота, рвота
- повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспаратаминотрансферазы
- сухость кожи, зуд, сыпь, эритема
- артралгия, миалгия, боль в конечностях, мышечные спазмы
- утомляемость, периферический отек, лихорадка, озноб, астения
- гриппоподобный синдром

Часто

- инфекции мочевыводящих путей, флегмона, фолликулит, паронихия, пустулезная сыпь

- плоскоклеточный рак кожи (ПРК), включая собственно ПРК, рак *in situ* (болезнь Боуэна) и кератокарцинома, папиллома, в том числе папиллома кожи, себорейный кератоз
- нейтропения, анемия, тромбоцитопения, лейкопения
- обезвоживание, гипергликемия, гипонатриемия, гипофосфатемия
- нечеткость зрения, нарушение зрения, увеит
- снижение фракции выброса сердца
- гипотензия, лимфатический отек
- одышка
- сухость во рту, стоматит
- повышение уровня щелочной фосфатазы, гаммаглутамилтрансферазы и креатинфосфокиназы в крови
- акнеформный дерматит, актинический (старческий) кератоз, ночная потливость, гиперкератоз, алопеция, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, гипергидроз, повреждения кожи, панникулит (воспаление подкожной жировой клетчатки), поверхностные трещины на коже, фоточувствительность
- воспаление слизистых оболочек, отек лица

Редко

- перфорация желудочно-кишечного тракта

Нечасто

- новый случай первичной меланомы, акрохордон (мягкая фиброма)
- гиперчувствительность
- хориоретинопатия, отслойка сетчатки, окологлазничной отек
- брадикардия
- панкреатит, колит
- нарушение функции почек, нефрит
- пневмонит

Неизвестно

- миокардит
- синдром Стивенса-Джонсона
- медикаментозная реакция в виде эозинофилии и системных симптомов
- генерализованный отшелушивающий дерматит

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна капсула содержит

активное вещество - дабрафениба мезилат микронизированный 88,88 мг (эквивалентно 75,00 мг дабрафениба),

вспомогательные вещества: целлюлоза микрокристаллическая, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный,

состав оболочки капсулы: непрозрачный розовый: титана диоксид (E171), железа оксид красный (E172), гипромеллоза,

состав чернил (S-1-17822 или S-1-17823): шеллак, железа оксид черный (E172), пропиленгликоль, аммония гидроксид, бутанол, 2-пропанол.

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Непрозрачные капсулы размером № 1, с корпусом и крышечкой темно-розового цвета, с маркировкой «GS LHF» и «75 mg».

Содержимое капсул - порошок белого или слегка окрашенного цвета.

Форма выпуска и упаковка

По 28 или 120 капсул с осушителем помещают во флакон из непрозрачного белого полиэтилена высокой плотности, закрытый полипропиленовой крышкой с защитой от вскрытия детьми и полиэтиленвинилацетатной мембраной.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

3 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

Хранить в сухом, защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

Хранить в оригинальной упаковке, не вынимая влагопоглотитель из флакона.

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

Зигфрид Барбера С.Л.

Барбера дель Вальес/Барселона, Испания

Держатель регистрационного удостоверения

Новартис Фарма АГ

Лихтштрассе 35

4056 Базель, Швейцария

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Филиал компании Новартис Фарма Сервисэз АГ в Республике Казахстан

050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95

тел.: (727) 258-24-47

e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

УТВЕРЖДЕНА

Приказом Председателя
РГУ «Комитет медицинского и
фармацевтического контроля
Министерства здравоохранения
Республики Казахстан»
от «20» января 2022 г.
№ N047154, N047156

Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата (Листок-вкладыш)

Торговое наименование

Мекинист®

Международное непатентованное название

Траметиниб

Лекарственная форма, дозировка

Таблетки, покрытые пленочной оболочкой 0,5 мг и 2 мг

Фармакотерапевтическая группа

Антинеопластические и иммуномодулирующие препараты.
Антинеопластические препараты. Протеинкиназы ингибиторы.
Ингибиторы митоген-активируемой протеинкиназы (МЕК). Траметиниб.

Код АТХ L01EE01

Показания к применению

Меланома

Траметиниб в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом для лечения взрослых пациентов с нерезектабельной или метастатической меланомой с мутацией гена BRAF V600.

Адьювантная терапия меланомы

Траметиниб в комбинации с дабрафенибом для лечения взрослых пациентов с резектабельной меланомой III стадии с мутацией гена BRAF V600 в качестве адьювантной терапии

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ)

Траметиниб в комбинации с дабрафенибом для лечения взрослых пациентов с распространенным немелкоклеточным раком легкого с мутацией гена BRAF V600.

Перечень сведений, необходимых до начала применения

Противопоказания

- повышенная чувствительность к траметинибу или другим компонентам препарата
- детский и подростковый возраст до 18 лет
- беременность и период лактации

Необходимые меры предосторожности при применении

Перед началом применения препарата в комбинации с дабрафенибом ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению указанного лекарственного препарата.

Валидированный тест на подтверждение наличия мутации BRAF V600

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

Монотерапия траметинибом в сравнении с ингибиторами BRAF

Монотерапия траметинибом не сравнивалась с терапией ингибитором BRAF в клиническом исследовании у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой, позитивной по мутации BRAF V600. На основании сравнения между исследованиями сведения об общей выживаемости и выживаемости без прогрессирования свидетельствуют, по-видимому, о сходной эффективности траметиниба и ингибиторов BRAF; однако общий процент пациентов с объективным ответом был ниже среди пациентов, получавших траметиниб, чем среди пациентов, получавших ингибиторы BRAF.

Траметиниб в сочетании с дабрафенибом у пациентов с меланомой, у которых заболевание прогрессировало при терапии ингибитором BRAF

Имеются ограниченные данные о пациентах, принимавших сочетание траметиниба с дабрафенибом, у которых заболевание прогрессировало при предшествующей терапии ингибитором BRAF. Указанные данные показывают, что эффективность сочетания может быть ниже у таких пациентов. Следовательно, у такой популяции пациентов, которые ранее получали ингибитор BRAF, следует рассматривать другие способы лечения перед назначением сочетания траметиниба с дабрафенибом. Последовательность режимов лечения после прогрессирования во время терапии ингибиторами BRAF не была установлена.

Новые злокачественные новообразования

Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, могут возникать новые злокачественные новообразования кожи и других органов.

Кожные злокачественные новообразования

Плоскоклеточный рак кожи (ПКРК)

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, сообщалось о случаях ПКРК (включая кератоакантому). Случаи ПКРК можно лечить путем хирургического удаления, и модификации лечения не требуется. (Смотреть инструкцию по медицинскому применению

дабрафениба).

Новая первичная меланома

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, сообщалось о возникновении новой первичной меланомы. Случаи новой первичной меланомы можно лечить путем хирургического удаления, и модификации лечения не требуется.

Некожные злокачественные новообразования

Дабрафениб на основании своего механизма действия может увеличивать риск некожных злокачественных новообразований, когда присутствует мутация RAS. Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, смотреть инструкцию по медицинскому применению дабрафениба. При злокачественных новообразованиях, позитивных по мутации RAS, не требуется никакой модификации лечения траметинибом, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом.

Кровотечения

У пациентов, принимавших траметиниб в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом наблюдались случаи кровотечения, включая случаи сильных кровотечений и летальных кровотечений. Возможность развития данных явлений у пациентов с низким содержанием тромбоцитов (<75 000) не установлена, поскольку такие пациенты исключались из клинических исследований. Риск кровотечения может повышаться при одновременном применении антиагрегантных средств или антикоагулянтов. Если возникает кровотечение, пациентов следует лечить по клиническим показаниям.

Снижение ФВЛЖ / Дисфункция левого желудочка

В клинических исследованиях у пациентов, получавших лечение препаратом Мекинист® в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом, отмечалось снижение ФВЛЖ. Медиана времени до развития дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности или снижения ФВЛЖ у пациентов, составила от 2 до 4–5 месяцев. У пациентов с заболеваниями, которые могут сопровождаться нарушением функции левого желудочка, применять препарат Мекинист® следует с осторожностью. Пациенты с дисфункцией левого желудочка, сердечной недостаточностью II, III или IV класса по классификации Нью-Йоркской кардиологической ассоциации, острым коронарным синдромом в последние 6 месяцев, клинически значимыми неконтролируемыми аритмиями и неконтролируемой артериальной гипертензией исключались из клинических исследований; следовательно, безопасность применения препарата у данной популяции неизвестна. У всех пациентов следует оценивать ФВЛЖ перед началом лечения траметинибом, через один месяц после терапии, и затем приблизительно с 3-месячными интервалами, пока проводится лечение.

Пирексия

В клинических исследованиях траметиниба в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом сообщалось о появлении лихорадки. Частота и тяжесть

пирексии увеличивается при комбинированной терапии (смотреть инструкцию по медицинскому применению дабрафениба). У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, пирексия может сопровождаться сильными ознобами, обезвоживанием и гипотензией, которые в некоторых случаях могут приводить к острому нарушению функции почек.

Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, и температура пациента повышается $\geq 38,5$ °C, для модификации дозы дабрафениба смотреть инструкцию по медицинскому применению дабрафениба. Модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

Терапию (траметиниб при использовании в качестве монотерапии и траметиниб и дабрафениб при использовании в комбинации) следует прервать, если температура пациента ≥ 38 °C. В случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов гипертермии. Следует начать лечение жаропонижающими средствами, такими как ибупрофен или ацетаминофен / парацетамол. Использование пероральных кортикостероидов следует рассматривать в тех случаях, когда жаропонижающих средств недостаточно. Пациентов следует обследовать на предмет признаков и симптомов инфекции. После исчезновения лихорадки терапию можно возобновить. Если лихорадка связана с другими серьезными признаками или симптомами, терапию следует возобновить в уменьшенной дозе после исчезновения лихорадки и, если это клинически целесообразно.

Артериальная гипертензия

При применении препарата Мекинист® у пациентов с ранее существующей артериальной гипертензией или без нее были отмечены эпизоды повышения артериального давления (смотреть 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 пациентов, получавших лечение препаратом Мекинист®, развивались 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.

Сыпь

Сыпь наблюдалась приблизительно у 60% пациентов в исследованиях монотерапии траметинибом и приблизительно у 24% пациентов в исследованиях сочетания траметиниба и дабрафениба. Большинство из указанных случаев были 1 и 2 степени и не требовали прекращения лечения или снижения дозы.

Рабдомиолиз

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

Нарушение зрения

При применении препарата Мекинист® в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом отмечалось развитие нарушений зрения, включая ОПЭС и ОВС. В клинических исследованиях отмечены такие симптомы как нечеткость зрения, снижение остроты зрения, и другие явления со стороны органа зрения. В клинических исследованиях у пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, также были описаны увеит и иридоциклит.

Препарат Мекинист® не рекомендуется применять у пациентов с ОВС в анамнезе. У субъектов с факторами, предрасполагающими к ОВС, включая неконтролируемую глаукому или внутриглазную гипертензию, неконтролируемую артериальную гипертензию, неконтролируемый сахарный диабет или синдромы повышенной вязкости или гиперкоагуляцию, безопасность траметиниба не установлена.

Если диагностирована ОПЭС, следует провести модификацию дозы согласно плану, в Таблице 3; если диагностирован увеит, смотреть инструкцию по медицинскому применению дабрафениба. У пациентов с диагностированной ОВС лечение траметинибом следует окончательно прекратить. После диагностирования ОВС или ОПЭС модификации дозы дабрафениба не требуется, когда он применяется в сочетании с траметинибом. После диагностирования увеита модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

Тромбоз глубоких вен (ТГВ) / Эмболия легочной артерии (ЭЛА)

ТГВ и ЭЛА могут развиваться при монотерапии препаратом Мекинист® или комбинированном лечении с дабрафенибом. Если у пациентов развиваются симптомы эмболии легких или тромбоза глубоких вен, такие как одышка, боль в груди, отек рук или ног, им следует немедленно обратиться за медицинской помощью. При угрожающей жизни эмболии легких лечение

траметинибом и дабрафенибом следует окончательно прекратить.

Нарушение функции почек

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом в клинических исследованиях, было выявлено нарушение функции почек.

Панкреатит

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом в клинических исследованиях, сообщалось о развитии панкреатит.

Нарушения со стороны печени

В клинических исследованиях с применением препарата Мекинист® были отмечены нежелательные реакции 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.

Тяжелые кожные побочные реакции

Сообщалось о случаях серьезных кожных побочных реакций (СКПР), включая синдром Стивенса Джонсона и лекарственную реакцию с эозинофилией и системными симптомами (DRESS), которые могут быть опасными для жизни или смертельными, во время лечения комбинированной терапией дабрафенибом/траметинибом. Перед началом лечения пациенты должны быть проинформированы о признаках и симптомах и внимательно следить за кожными реакциями. При появлении признаков и симптомов, указывающих на наличие СКПР, дабрафениб и траметиниб следует отменить.

Желудочно-кишечные расстройства

У пациентов, получавших траметиниб в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом, сообщалось о развитии колита и перфорации желудочно-кишечного тракта, включая летальные исходы. Лечение траметинибом в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом следует проводить с осторожностью у пациентов с факторами риска для развития перфорации желудочно-кишечного тракта, включая дивертикулит, метастазы в желудочно-кишечный тракт и сопутствующее применение препаратов с установленным риском перфорации желудочно-кишечного тракта в анамнезе.

Саркоидоз

Сообщалось о случаях саркоидоза у пациентов, получавших траметиниб в комбинации с дабрафенибом, в основном с поражением кожи, легких, глаз и лимфатических узлов. В большинстве случаев лечение траметинибом и дабрафенибом было продолжено. В случае диагноза саркоидоз необходимо рассмотреть соответствующее лечение. Важно не интерпретировать саркоидоз как прогрессирование болезни. Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Натрий

Препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на таблетку, что означает

«не содержит натрия».

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Влияние других лекарственных препаратов на траметиниб

Поскольку траметиниб метаболизируется преимущественно посредством деацетилирования, по всей вероятности, опосредованного гидролитическими ферментами эстеразами (например, карбоксилэстеразами), маловероятно, что другие препараты влияют на его фармакокинетику через метаболические взаимодействия. Межлекарственные взаимодействия через такие гидролитические ферменты нельзя исключить, и они могут влиять на воздействие траметиниба.

Траметиниб является субстратом *in vitro* эффлюксного переносчика P-gp. Поскольку нельзя исключать, что сильное ингибирование печеночного P-gp может привести к повышению уровня траметиниба, рекомендуется соблюдать осторожность, когда траметиниб применяют совместно с лекарственными препаратами – сильными ингибиторами P-gp (например, верапамил, циклоспорин, ритонавир, хинидин, итраконазол).

Влияние траметиниба на другие лекарственные препараты

На основании данных, полученных *in vitro* и *in vivo*, можно заключить, что траметиниб с малой вероятностью может значительно влиять на фармакокинетику других лекарственных препаратов посредством взаимодействия с ферментами CYP или переносчиками. Траметиниб может вызывать временное ингибирование субстратов белка резистентности рака молочной железы (BCRP) (например, питавастатина) в кишечнике, которое может быть минимизировано путем отсроченного во времени дозирования (с интервалом 2 часа) указанных агентов и траметиниба.

На основании клинических данных, при одновременном применении монотерапии траметинибом и гормональных контрацептивов потеря их *эффективности не ожидается*.

Сочетание с дабрафенибом

Информация о взаимодействии дабрафениба с другими лекарственными препаратами указана в инструкции по применению дабрафениба.

Пищевое взаимодействие

Поскольку при одновременном приеме с пищей абсорбция траметиниба меняется, препарат Мекинист® следует принимать как минимум за 1 час до или через 2 часа после приема пищи.

Специальные предупреждения

Фертильность

In vivo исследований фертильности при применении монотерапии траметинибом или в комбинации с дабрафенибом не проводилось, но в репродуктивных органах наблюдались нежелательные воздействия. Траметиниб может нарушать фертильность у людей.

Мужчины, принимающие траметиниб в сочетании с дабрафенибом

В исследованиях *in vivo* с дабрафенибом, наблюдались воздействия на

сперматогенез. Мужчины, принимающие траметиниб в сочетании с дабрафенибом, должны быть проинформированы о потенциальном риске нарушения сперматогенеза, которое может быть необратимым. Дополнительную информацию можно найти в краткой характеристике дабрафениба.

Женщины детородного возраста / Контрацепция для женщин

Женщинам детородного возраста рекомендуется применять эффективные методы контрацепции во время лечения траметинибом и в течение 16 недель после прекращения лечения.

В настоящее время неизвестно, влияет ли траметиниб на гормональные контрацептивы. Для предупреждения беременности женщинам, применяющим гормональную контрацепцию, рекомендуется применять дополнительный или альтернативный метод во время лечения траметинибом и в течение 16 недель после прекращения лечения траметинибом.

Одновременное применение с дабрафенибом может сделать гормональные контрацептивы менее эффективными и, следовательно, когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, следует применять альтернативный метод контрацепции, например, барьерный метод. Дополнительную информацию можно найти в инструкции по медицинскому применению дабрафениба.

Во время беременности или лактации

Нет адекватных и адекватно контролируемых исследований траметиниба у беременных женщин. Исследования *in vivo* показали токсичность для репродуктивной функции. Траметиниб противопоказан у беременных женщинам или кормящих матерей. Если траметиниб применяется во время беременности, или если пациентка беременеет во время приема траметиниба, пациентку следует информировать о потенциальном вреде для плода.

Период грудного вскармливания

Неизвестно, выделяется ли траметиниб в грудное молоко человека. Должно быть принято решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо о прекращении лечения траметинибом, с учетом пользы грудного вскармливания для ребенка и пользы терапии для женщины.

Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами

Траметиниб оказывает незначительное влияние на способность управлять транспортными средствами и использовать различные механизмы. Когда оценивается способность пациента выполнять задачи, которые требуют оценочного суждения, двигательных и когнитивных навыков, должны учитываться клиническое состояние пациента и профиль нежелательных реакций. Пациенты должны знать о потенциальной утомляемости, головокружении или проблемах со зрением, которые могут мешать их

деятельности.

Рекомендации по применению

Режим дозирования

Лечение траметинибом следует начинать и проводить только под наблюдением врача с опытом применения противоопухолевых лекарственных средств.

Метод и путь введения

Внутрь.

Перед началом применения препарата Мекинист® в монотерапии или в комбинации с дабрафенибом необходимо получить подтверждение мутации гена BRAF V600 с помощью одобренного или валидированного теста у каждого пациента.

Частота применения с указанием времени приема

Дозы

Рекомендуемая доза препарата Мекинист® составляет 2 мг внутрь 1 раз в сутки, как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом. Рекомендуемая доза дабрафениба при применении в сочетании с траметинибом составляет 150 мг два раза в день.

Таблетку препарата Мекинист® следует принимать внутрь, как минимум за час до приема пищи или через 2 часа после, запивая стаканом воды. Таблетки препарата Мекинист® не следует разжевывать или разламывать. При применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом однократную дозу препарата Мекинист® рекомендуется принимать 1 раз в сутки каждый день в одно и то же время с утренней или вечерней дозой дабрафениба.

Если после приема препарата Мекинист® у пациента возникла рвота, пациенту не следует принимать данную дозу повторно, но следует принять следующую плановую дозу.

Коррекция дозы

Монотерапия и применение в комбинации с дабрафенибом

При развитии нежелательных реакций может потребоваться прерывание лечения, уменьшение дозы или отмена лечения. Не рекомендуется корректировать дозу в связи с такими нежелательными реакциями, как плоскоклеточный рак кожи (ПКРК) или возникшая первичная меланома (более подробная информация приведена в инструкции по медицинскому применению дабрафениба).

Таблица 1: Рекомендуемая поэтапная схема уменьшения дозы препарата Мекинист®

Уровень дозы	Доза препарата Мекинист®	Доза дабрафениба*
	Применяется в	Только когда
	монотерапии или в	применяется в

	сочетании с дабрафенибом	сочетании с траметинибом
Начальная доза	2 мг 1 раз в сутки	150 мг два раза в день
1-е снижение дозы	1,5 мг 1 раз в сутки	100 мг два раза в день
2-е снижение дозы	1 мг 1 раз в сутки	75 мг два раза в день
3-е снижение дозы (только в сочетании)	1 мг один раз в день	50 мг два раза в день
<p>Корректировка дозы для траметиниба ниже 1 мг один раз в день не рекомендуется, независимо от того, применяется ли он в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом. Корректировка дозы для дабрафениба ниже 50 мг два раза в день не рекомендуется, когда он применяется в сочетании с траметинибом.</p>		
<p>*Смотреть инструкцию по медицинскому применению дабрафениба, дозы и способ применения, где приведены инструкции по дозе при монотерапии дабрафенибом.</p>		

Таблица 2. Схема коррекции дозы препарата Мекинист® в зависимости от степени тяжести нежелательных реакций (за исключением пирексии)

Степень тяжести нежелательных реакций (по шкале СТС-АЕ)*	Коррекция дозы
Степень 1 или степень 2 (переносимые)	Продолжение лечения в прежней дозе и контроль в соответствии с клиническими показаниями.
Степень 2 (непереносимые) или степень 3	Перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести нежелательных явлений не достигнет 0–1 степени. При возобновлении лечения рекомендовано снижение дозы на один уровень.
Степень 4	Отмена терапии или перерыв в лечении до тех пор, пока степень тяжести нежелательных явлений не достигнет 0–1 степени. При возобновлении лечения рекомендовано снижение дозы на один уровень.

*Степень тяжести нежелательных явлений оценивается по шкале Стандартных критериев тяжести нежелательных явлений (СТС-АЕ), версия 4.0.

Когда индивидуальные нежелательные реакции эффективно контролируются, можно рассмотреть возможность повторного повышения дозы после этапов применения той же дозы в качестве сокращения дозы. Доза траметиниба не должна превышать 2 мг один раз в день.

Пирексия

Если температура пациента достигает $\geq 38^{\circ}\text{C}$, терапию следует прервать (траметиниб при использовании в качестве монотерапии и траметиниб + дабрафениб в комбинации). В случае рецидива терапию также можно прервать при появлении первых симптомов гипертермии. Следует начать лечение жаропонижающими средствами, такими как ибупрофен или ацетаминофен / парацетамол. Использование пероральных кортикостероидов следует рассматривать в тех случаях, когда жаропонижающих средств недостаточно. Пациентов следует обследовать на предмет признаков и симптомов инфекции и, при необходимости, лечить в соответствии с местной практикой (см. Раздел 4.4). Монотерапию Траметинибом или комбинацию траметиниб + дабрафениб следует возобновить, если у пациента нет симптомов в течение как минимум 24 часов в прежней дозировке, либо (2) уменьшить на один уровень дозы, если гипертермия повторяется и / или сопровождался другими тяжелыми симптомами, включая обезвоживание, гипотензию или почечную недостаточность.

Если связанное с лечением токсическое воздействие возникает, когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, следует одновременно снижать дозу обоих препаратов, приостанавливать или прекращать их применение. Исключения, когда модификации дозы необходимы только для одного из двух препаратов, более подробно описаны ниже для пирексии, увеита, некожных злокачественных новообразований, позитивных по мутации RAS (связанного в основном с дабрафенибом), уменьшения фракции выброса левого желудочка (ФВЛЖ), окклюзии вены сетчатки (ОВС), отслойки пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС) и интерстициального заболевания легких (ИЗЛ)/пневмонита (в основном связанного с траметинибом).

Исключения в модификации дозы (когда снижается доза только одного из препаратов) для избранных нежелательных реакций

Пирексия

Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, и температура пациента $\geq 38,5^{\circ}\text{C}$, смотреть инструкцию по медицинскому применению дабрафениба, где описаны модификации дозы дабрафениба. Корректировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

Увеит

При увеите модифицировать дозы не требуется, пока воспаление глаз удастся контролировать при помощи эффективных местных средств. Если

увейт не реагирует на местные глазные средства, следует прекратить применение дабрафениба, пока воспаление глаз не пройдет, а затем применение дабрафениба следует возобновить, снизив дозу на один уровень. Модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

Некожные злокачественные новообразования, позитивные по мутации RAS
Прежде чем продолжать терапию дабрафенибом у пациентов с некожными злокачественными новообразованиями, которые содержат мутацию RAS, следует оценить соотношение пользы и риска. Модифицировать дозу траметиниба, когда он применяется в сочетании с дабрафенибом, не требуется.

Снижение ФВЛЖ / Дисфункция левого желудочка

Прием препарата Мекинист® следует прервать в случае развития бессимптомного абсолютного снижения ФВЛЖ более чем на 10 % от исходного уровня, с показателем фракции выброса ниже нижней границы нормы.

При применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом терапию дабрафенибом можно продолжать в той же дозе. При восстановлении ФВЛЖ возможно возобновление приема препарата Мекинист® в дозе, сниженной на 1 уровень, с тщательным контролем состояния.

Следует полностью отменить прием препарата Мекинист® в случае развития нарушения функции левого желудочка 3 или 4 степени или при повторном невосстанавливаемом снижении ФВЛЖ в течение 4 недель.

Окклюзия вен сетчатки (ОВС) и отслойка пигментного эпителия сетчатки (ОПЭС)

В случае развития таких жалоб и симптомов на фоне терапии препаратом Мекинист® (как в монотерапии, так и в комбинации с дабрафенибом) как снижение остроты зрения, нечеткость зрения или потеря зрения следует немедленно провести офтальмологическое обследование. При выявлении ОВС терапию препаратом Мекинист® следует немедленно прекратить.

В случае диагностирования ОПЭС следует соблюдать схему коррекции дозы траметиниба, описанную выше в Таблице 2 . При применении препарата Мекинист® в комбинации с дабрафенибом коррекция дозы последнего не требуется.

В случае диагностирования ОПЭС лечение препаратом Мекинист® следует проводить по описанной ниже схеме.

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

ОПЭС 1 степени	<u>Продолжать лечение и раз в месяц проводить оценку состояния сетчатки до разрешения. В случае прогрессирования ОПЭС – следовать приведенным ниже</u>
-------------------	--

	рекомендациям, лечение препаратом Мекинист® приостановить на период до 3 недель.
ОПЭС 2–3 степени	Приостановить лечение препаратом Мекинист® на период до 3 недель.
ОПЭС 2–3 степени, которая улучшается до 0–1 степени ОПЭС в течение 3 недель	Возобновить прием препарата Мекинист® в более низкой дозе (снижение на 0,5 мг). У пациентов, принимающих препарат Мекинист® в дозе 1 мг в сутки, лечение препаратом Мекинист® следует прекратить.
ОПЭС 2–3 степени, без улучшения до минимум 1 степени ОПЭС в течение 3 недель	Полностью прекратить лечение препаратом Мекинист®.

Пневмонит и интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)

Следует отменить лечение препаратом Мекинист® у пациентов с подозрением на ИБЛ или пневмонит до проведения клинического обследования, в том числе у пациентов с 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.

Особые группы пациентов

Дети

Безопасность и эффективность препарата Мекинист® у детей и подростков (младше 18 лет) не установлена. Исследования *in vivo* выявили нежелательные явления траметиниба.

Пациенты пожилого возраста

У пациентов старше 65 лет коррекция дозы не требуется. У пациентов младше 65 лет могут потребоваться более частые корректировки дозы.

Пациенты с нарушением функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой и средней степени коррекции дозы препарата Мекинист® не требуется. По данным исследований не выявлено значимого влияния нарушения функции почек легкой и средней степени на фармакокинетику траметиниба. В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата Мекинист® у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени, необходимость коррекции дозы препарата у пациентов данной категории не установлена. Следует с осторожностью проводить лечение препаратом у пациентов данной категории.

Пациенты с нарушением функции печени

У пациентов с нарушением функции печени легкой степени коррекции дозы препарата Мекинист® не требуется. По данным исследований клиренс траметиниба и, соответственно, его экспозиция значимо не отличалась от таковых у пациентов с нормальной функцией печени. В связи с отсутствием клинических данных по применению препарата Мекинист® у пациентов с нарушением функции печени средней и тяжелой степени, необходимость коррекции начальной дозы препарата у пациентов данной категории не установлена. Лечение препаратом у пациентов данной категории следует проводить с осторожностью.

Длительность лечения

Рекомендуется, чтобы пациенты продолжали лечение траметинибом до того момента, пока пациенты получают пользу или пока не разовьется неприемлемая токсичность. Адъювантное лечение пациентов с меланомой должно продолжаться в течение 12 месяцев при отсутствии рецидива заболевания и неприемлемой токсичности.

Меры, которые необходимо принять в случае передозировки

Симптомы и признаки

В клинических исследованиях монотерапии траметинибом сообщалось об одном случае непреднамеренной передозировки; однократная доза 4 мг. После данного явления передозировки траметиниба ни о каких-либо нежелательных явлениях не сообщалось.

Лечение

Специфического лечения при передозировке траметинибом не существует. При необходимости следует проводить поддерживающее лечение с соответствующим контролем состояния.

Меры, необходимые при пропуске одной или нескольких доз лекарственного препарата

При пропуске приема очередной дозы препарата Мекинист® пропущенную дозу следует принимать только в случае, если до следующего запланированного приема осталось более 12 часов. Если был пропущен прием дозы дабрафениба, когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, дозу дабрафениба следует принять, только если до приема следующей плановой дозы остается более 6 часов.

Рекомендации по обращению за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата

Пациенты должны обратиться за консультацией к медицинскому работнику для разъяснения способа применения лекарственного препарата.

Описание нежелательных реакций

Для оценки частоты встречаемости использованы следующие критерии: *очень часто* ($\geq 1/10$), *часто* ($\geq 1/100 - < 1/10$), *нечасто* ($\geq 1/1\ 000 - < 1/100$). *Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов в объединенной выборке для оценки безопасности монотерапии траметинибом*

Очень часто

- тошнота, рвота, сухость во рту, диарея, запор, боль в животе
- кашель, одышка
- сыпь, акнеформный дерматит, сухость кожи, зуд, алопеция
- артериальная гипертензия, кровотечение^b
- утомляемость, периферические отеки, пирексия
- повышение уровня аспартатаминотрансферазы

Часто

- обезвоживание
- гиперчувствительность^a
- нечеткое зрение, окологлазничный отек, нарушение зрения
- анемия
- дисфункция левого желудочка, снижение фракции выброса, брадикардия
- лимфатический отек
- пневмонит
- стоматит
- эритема, ладонно-подошвенный синдром, поверхностная трещина, трещины кожи
- отек лица, воспаление слизистых оболочек, астения
- фолликулит, паранихия, воспаление подкожной клетчатки, пустулезная сыпь
- повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня креатинфосфокиназы в крови

Нечасто

- хориоретинопатия, отек диска зрительного нерва, отслойка сетчатки, окклюзия вены сетчатки
- колит, перфорация желудочно-кишечного тракта
- рабдомиолиз
- сердечная недостаточность
- интерстициальное заболевание легких

^a Могут проявляться такими симптомами как лихорадка, сыпь, повышение уровня печеночных трансаминаз и нарушения зрения

^b Явления включают без ограничений: носовые кровотечения, наличие свежей крови в кале, кровоточивость десен, гематурию, геморроидальное кровотечение из прямой кишки, желудочное, вагинальное, конъюнктивальное, внутричерепное кровотечение и кровотечение после процедур.

Нежелательные лекарственные реакции, зарегистрированные у пациентов в объединенной выборке для оценки безопасности траметиниба в комбинации с дабрафенибом

Очень часто

- тошнота, рвота, диарея, запор, боль в животе^g
- головная боль, головокружение
- снижение аппетита
- кашель
- утомляемость, озноб, астения, периферический отек, пирексия, гриппоподобное заболевание
- зуд, сыпь, эритема^h, сухость кожи
- артралгия, миалгия, боль в конечностях
- артериальная гипертензия, кровотечение^f
- назофарингит
- нейтропения
- спазмы в мышцахⁱ
- повышение уровня аланинаминотрансферазы, повышение уровня аспаратаминотрансферазы

Часто

- сухость во рту, стоматит
- одышка
- нечеткое зрение, нарушение зрения, отек диска зрительного нерва
- воспаление подкожной клетчатки, фолликулит, паранихия, пустулезная сыпь, реакция фоточувствительности
- воспаление слизистых оболочек, гриппоподобное заболевание, отек лица
- акнеформный дерматит, актинический кератоз, ночные поты, гиперкератоз, алоpecia, ладонно-подошвенный синдром, поражение кожи, гипергидроз, панникулит, поверхностные трещины
- папиллома^c, себорейный кератоз, плоскоклеточный рак кожи^b
- повышение уровня креатинфосфокиназы
- инфекции мочевыводящих путей
- снижение фракции выброса
- снижение частоты сердечных сокращений
- гипотензия
- анемия, тромбоцитопения, лейкопения, нейтропения
- обезвоживание, гипонатриемия, гипофосфатемия, гипергликемия
- лимфатический отек
- повышение уровня щелочной фосфатазы в крови, повышение уровня глутамилтрансферазы

Не часто

- хориоретинопатия, отслойка сетчатки, окклюзия вены сетчатки
- мягкие бородавки (мягкие фибромы)
- панкреатит, колит

- нефрит
- нарушение функции почек
- пневмонит
- новая первичная меланома^d
- гиперчувствительность^e
- саркоидоз
- брадикардия

Редко

- перфорация желудочно-кишечного тракта

Неизвестно

- синдром Стивенса-Джонсона
- медикаментозная реакция при эозинофилии и системных симптомах
- генерализованный отшелушивающий дерматит

^a Профиль безопасности из исследования MEK116513 в целом сходен с профилем безопасности в MEK115306 за исключением следующих моментов: 1) Следующие нежелательные реакции имели более высокую частотную категорию по сравнению с MEK115306: спазм мышц (очень часто); нарушение функции почек и лимфатический отек (часто); острое нарушение функции почек (нечасто); 2) Следующие нежелательные реакции возникали в исследовании MEK116513, но не в MEK115306: сердечная недостаточность, дисфункция левого желудочка, интерстициальное заболевание легких, рабдомиолиз (нечасто). 3) Следующие нежелательные реакции возникали в исследованиях MEK116513 и BRF115532: рабдомиолиз (нечасто)

^b Плоскоклеточная карцинома (ПКК) кожи: b ПКК, ПКК кожи и ПКК *in situ* (болезнь Боуэна) и кератокарцинома

^c Папиллома, папиллома кожи

^d Злокачественная меланома, метастатическая злокачественная меланома и поверхностная распространяющаяся меланома стадия III

^e Включает лекарственную непереносимость

^f Кровотечение из разных органов, включая внутричерепное кровотечение и летальное кровотечение

^g Боль в верхней и нижней части живота

^h Эритема, генерализованная эритема

ⁱ Мышечные спазмы, костно-мышечная скованность

Описание избранных нежелательных реакций

Новые злокачественные новообразования

Когда траметиниб применяется в сочетании с дабрафенибом, могут возникать новые злокачественные новообразования, кожи и других органов.

Кровотечения

У пациентов, принимавших траметиниб в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом, возникали случаи кровотечения, включая случаи сильных кровотечений и летальных кровотечений. Большинство кровотечений были

легкими. Случаи летальных внутричерепных кровоизлияний, зарегистрированные у пациентов в объединенной выборке для оценки безопасности траметиниба в комбинации с дабрафенибом, составили 1 % (8/1076). Медиана времени до начала первого геморрагического явления при приеме траметиниба в комбинации с дабрафенибом составила 94 дня у пациентов с меланомой и 75 дней в исследовании НМРЛ у пациентов, которые ранее проходили противоопухолевое лечение. Риск кровотечения может повышаться при одновременном применении антиагрегантных средств или антикоагулянтов. Если возникает кровотечение, пациента следует лечить по клиническим показаниям.

Снижение ФВЛЖ / Дисфункции левого желудочка

Сообщалось, что траметиниб снижает ФВЛЖ, когда он применяется в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом. В клинических исследованиях медиана времени до первого появления дисфункции левого желудочка, сердечной недостаточности и снижения ФВЛЖ составила от 2 до 5 месяцев. Случаи снижения ФВЛЖ, зарегистрированные у пациентов в объединенной выборке для оценки безопасности траметиниба в комбинации с дабрафенибом, составили 6 %, при этом большинство случаев было бессимптомными и обратимыми. Пациенты, у которых ФВЛЖ ниже, чем нижняя граница нормы, установленная в конкретном учреждении, не включались в клинические исследования траметиниба. У пациентов с патологиями, которые могут нарушать функции левого желудочка, траметиниб следует применять с осторожностью.

Пирексия

В клинических исследованиях траметиниба в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом сообщалось о появлении пирексии; однако частота и тяжесть пирексии увеличивается при комбинированной терапии.

Явления со стороны печени

В клинических исследованиях траметиниба в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом сообщалось о нежелательных явлениях со стороны печени. Среди нежелательных явлений со стороны печени наиболее частыми было повышение уровня АЛТ и АСТ, и большинство из них были 1 или 2 степени. Для монотерапии траметинибом более 90% указанных нежелательных явлений со стороны печени возникали в первые 6 месяцев лечения. Явления со стороны печени выявлялись в клинических исследованиях посредством мониторинга функции печени раз в четыре недели. У пациентов, получающих траметиниб в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом, рекомендуется проводить мониторинг функции печени каждые четыре недели в течение 6 месяцев. Мониторинг функции печени можно продолжать и впоследствии, если для этого есть клинические показания.

Артериальная гипертензия

Сообщалось о том, что прием траметиниба в монотерапии и в сочетании с дабрафенибом ассоциирован с повышением артериального давления у

пациентов с ранее существующей артериальной гипертензией и без нее. Артериальное давление следует измерять в исходном состоянии и отслеживать его во время лечения, и при необходимости артериальную гипертензию брать под контроль при помощи стандартной терапии.

Интерстициальное заболевание легких (ИЗЛ) / Пневмонит

У пациентов, получающих траметиниб в монотерапии или в сочетании с дабрафенибом, может развиваться ИЗЛ или пневмонит. У пациентов с подозрением на ИЗЛ или пневмонит, включая пациентов с новыми или прогрессирующими легочными признаками и симптомами, включая кашель, одышку, гипоксию, плевральный выпот или инфильтраты, следует воздержаться от лечения траметинибом до проведения клинических диагностических исследований. Лечение траметинибом следует отменить окончательно у пациентов, которым поставлен диагноз связанного с лечением ИЗЛ или пневмонита.

Нарушения зрения

При лечении траметинибом могут возникать расстройства, ассоциированные с нарушениями зрения, включая ОПЭС и ОВС. Такие симптомы, как нечеткое зрение, снижение остроты зрения и другие зрительные явления были описаны в клинических исследованиях с применением траметиниба.

Сыпь

Сыпь наблюдалась приблизительно у 60% пациентов в исследованиях монотерапии траметинибом и приблизительно у 25% пациентов в исследованиях сочетания траметиниба и дабрафениба в объединенной популяции для оценки безопасности. Большинство из указанных случаев были 1 и 2 степени и не требовали прекращения лечения или снижения дозы.

Рабдомиолиз

У пациентов, принимавших траметиниб один или в сочетании с дабрафенибом, был описан рабдомиолиз. Признаки и симптомы рабдомиолиза должны служить основанием для соответствующей клинической оценки и лечения по показаниям.

Панкреатит

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, сообщалось о развитии панкреатита.

Нарушение функции почек

У пациентов, получавших траметиниб в сочетании с дабрафенибом, сообщалось о развитии нарушения функции почек.

Особые популяции пациентов

Пациенты пожилого возраста

В исследовании траметиниба у пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой пациентов (23%) были ≥ 65 лет, а (4%) были ≥ 75 лет. Процент субъектов, перенесших нежелательные явления и серьезные нежелательные явления, был сходен у субъектов моложе 65 лет и ≥ 65 лет.

У пациентов ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались нежелательные явления, приводящие к окончательной отмене лекарственного препарата, снижению дозы и приостановке лечения, чем у пациентов моложе 65 лет.

В объединенной выборке для оценки безопасности применения траметиниба в комбинации с дабрафенибом (25 %) были в возрасте ≥ 65 лет, (6 %) были в возрасте ≥ 75 лет. Во всех исследованиях процент пациентов, перенесших нежелательные явления, был сходным у пациентов < 65 лет и ≥ 65 лет. У пациентов ≥ 65 лет с большей вероятностью развивались нежелательные явления, приводящие к окончательной отмене лекарственного препарата, снижению дозы и приостановке лечения, чем у пациентов моложе 65 лет.

Нарушение функции почек

У пациентов с нарушением функции почек легкой или умеренной степени корректировка дозы не требуется. У пациентов с тяжелыми нарушениями функции почек траметиниб следует применять с осторожностью.

Траметиниб в комбинации с дабрафенибом у пациентов с метастазами в головной мозг

Безопасность и эффективность комбинации траметиниба и дабрафениба были оценены в многоканальном открытом исследовании фазы II у пациентов с меланомой, позитивной о мутации BRAF V600 с метастазами в головной мозг. Профиль безопасности, наблюдаемый у данных пациентов, соответствует интегрированному профилю безопасности комбинации.

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушениями функции печени легкой степени тяжести корректировка дозы не требуется. У пациентов с нарушениями функции печени умеренной степени тяжести или с тяжелыми нарушениями функции печени траметиниб следует применять с осторожностью.

При возникновении нежелательных лекарственных реакций обращаться к медицинскому работнику, фармацевтическому работнику или напрямую в информационную базу данных по нежелательным реакциям (действиям) на лекарственные препараты, включая сообщения о неэффективности лекарственных препаратов РГП на ПХВ «Национальный Центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитет медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

<http://www.ndda.kz>

Дополнительные сведения

Состав лекарственного препарата

Одна таблетка содержит

активное вещество – траметиниба диметилсульфоксида 0,5635 мг или 2,254 мг (эквивалентно траметинибу 0,5 мг или 2 мг);

вспомогательные вещества: маннитол, целлюлоза микрокристаллическая, гипромеллоза 2910, натрия кроскармеллоза, натрия лаурилсульфат, кремния диоксид коллоидный безводный, магния стеарат;

оболочка: Опадрай® желтый 03B120006, Опадрай® розовый YS-1-14762-A, вода очищенная

состав Опадрай® желтый 03B120006: гипромеллоза (E464), титана диоксид (E171), макрогол, железа оксид желтый (E172)

состав Опадрай® розовый YS-1-14762-A: гипромеллоза (E464), титана диоксид (E171), макрогол, полисорбат 80 (E433) и железа оксид красный (E172)

Описание внешнего вида, запаха, вкуса

Таблетки овальной формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой желтого цвета, с гравировкой «GS» на одной стороне и «TFC» на другой (для дозировки 0.5 мг).

Таблетки круглой формы, с двояковыпуклой поверхностью, покрытые пленочной оболочкой розового цвета, с гравировкой «GS» на одной стороне и «NMJ» на другой (для дозировки 2 мг).

Форма выпуска и упаковка

По 30 таблеток помещают в непрозрачный пластиковый флакон из полиэтилена высокой плотности с защитной термозапечатываемой прокладкой из алюминиевой фольги и полиэтилена, с накручивающейся крышкой с предохранением от вскрытия детьми. В каждом флаконе содержится осушитель силикагель.

По 1 флакону вместе с инструкцией по медицинскому применению на казахском и русском языках помещают в пачку из картона.

Срок хранения

2 года

Не применять по истечении срока годности!

Условия хранения

В оригинальной упаковке, в холодильнике при температуре 2 °– 8 °С, в защищенном от света и влаги месте.

Не извлекать влагопоглотитель!

Хранить в недоступном для детей месте!

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Сведения о производителе

ГлаксоСмитКляйн Маньюфэкчуринг С.п.А.

Штрада Провинциале Асолана 90,
43056 Сан Поло ди Торриле,
Парма, Италия
тел.: (727) 258-24-47
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

Держатель регистрационного удостоверения
Новартис Фарма АГ
Лихтштрассе 35
4056 Базель, Швейцария
тел.: (727) 258-24-47
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com

Наименование, адрес и контактные данные (телефон, факс, электронная почта) организации на территории Республики Казахстан, принимающей претензии (предложения) по качеству лекарственных средств от потребителей и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства

Филиал компании Новартис Фарма Сервисэз АГ в Республике Казахстан
050022 г. Алматы, ул. Курмангазы, 95
тел.: (727) 258-24-47
e-mail: drugsafety.cis@novartis.com