

# ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

МЕКІНІСТ®  
(MEKINIST®)

таблетки, в/плів. обол. по 2 мг №30 у флак.

## Виробник

Новартіс Фарма АГ, Швейцарія

## Міжнародна назва

Trametinib

## Код АТС

L Антинеопластичні та імуномодулюючі засоби

L01 Протипухлинні препарати

L01X Інші антинеопластичні засоби

L01XE Інгібітори протеїнкінази

L01XE25 Траметиніб

## Фармакотерапевтична група

Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Траметиніб.

## Реєстрація

№ UA/16836/01/02 від 13.07.2018. Наказ № 1309 від 13.07.2018

## Склад

*діюча речовина:* траметиніб;

1 таблетка містить:

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,5 мг: траметинібу диметилсульфоксид, що відповідає траметинібу, – 0,5 мг;

*допоміжні речовини:* маніт, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, титану діоксид (E 171), макрогол, заліза оксид жовтий (E 172);

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг: траметинібу диметилсульфоксид, що відповідає траметинібу, – 2 мг;

*допоміжні речовини:* маніт, целюлоза мікрокристалічна, гіпромелоза, натрію кроскармелоза, магнію стеарат, натрію лаурилсульфат, кремнію діоксид колоїдний безводний, титану діоксид (E 171), макрогол, полісорбат 80 (E 433), заліза оксид червоний (E 172).

## Лікарська форма

Таблетки, вкриті плівковою оболонкою.

*Основні фізико-хімічні властивості:*

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 0,5 мг: жовтого кольору, у формі овалу, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням GS з одного боку та TFC з іншого;

таблетки, вкриті плівковою оболонкою, по 2 мг: рожевого кольору, круглі, двоопуклі таблетки, вкриті плівковою оболонкою, з тисненням GS з одного боку та HMJ з іншого.

## Фармакотерапевтична група

Антинеопластичні засоби. Інгібітори протеїнкінази. Траметиніб. Код АТХ L01X E25.

## Фармакологічні властивості

### Фармакодинаміка.

#### Механізм дії

Траметиніб – це оборотний, високоселективний, алостеричний інгібітор стимуляції активності мітоген-активованих позаклітинних сигнал-регульованих кіназ MEK 1 та 2. Білки MEK є частиною позаклітинного шляху сигнальних кіназ ERK. При меланомі та інших видах раку цей шлях часто активують варіанти гена BRAF з мутацією, що в свою чергу активує MEK. Траметиніб пригнічує активацію MEK, викликану геном BRAF, і пригнічує активність MEK-кінази. Траметиніб пригнічує ріст клітинних ліній меланоми з мутацією гена BRAF V600 і демонструє протипухлинну дію на моделях тварин, що мають меланому з мутацією гена BRAF V600.

Траметиніб знижує рівень фосфорильованої ERK у пухлинних клітинних лініях меланоми з мутацією гена BRAF і в моделях ксенотрансплантата меланоми.

У пацієнтів, які мають меланому з мутаціями генів BRAF і NRAS, застосування траметинібу призводить до дозозалежних змін у пухлинних біомаркерах, включаючи пригнічення фосфорильованої ERK, інгібування Ki67 (маркер проліферації пухлинних клітин) та збільшення p27 (маркер апоптозу). Середні значення концентрації траметинібу, що спостерігаються після його багаторазового застосування у дозі 2 мг один раз на добу, перевищують доклінічну цільову концентрацію протягом 24-годинного інтервалу між застосуваннями траметинібу, що забезпечує стійке пригнічення сигнального шляху MEK.

#### Комбінація з дабрафенібом

Дабрафеніб – це інгібітор RAF-кінази. Онкогенні мутації у гені BRAF призводять до конститутивної активації шляху RAS/RAF/MEK/ERK. Таким чином, дабрафеніб та траметиніб інгібують дві кінази у цьому сигнальному шляху. Комбінація траметинібу з дабрафенібом демонструє протипухлинну дію у клітинних лініях меланоми з мутацією гена BRAF V600 *in vitro* і уповільнює розвиток резистентності *in vivo* в ксенотрансплантатах меланоми з мутацією гена BRAF V600.

#### Визначення статусу мутації гена BRAF

Перед прийомом траметинібу або траметинібу в комбінації з дабрафенібом пацієнтам необхідно підтвердити наявність мутації гена BRAF V600 у меланомі, який був визначений валідованим тестом.

### Фармакокінетика.

#### Всмоктування

Після перорального застосування траметинібу медіана часу до досягнення пікових концентрацій в плазмі становить 1,5 год. Середня абсолютна біодоступність одноразової пероральної дози траметинібу 2 мг у вигляді таблеток становить 72 % відносно внутрішньовенно введеної мікродози. Збільшення експозиції ( $C_{max}$  та AUC) після багаторазового застосування було пропорційним дозі. Після застосування траметинібу у дозі 2 мг один раз на добу середні геометричні значення  $C_{max}$ ,  $AUC_{(0-t)}$  та концентрації до застосування становили 22,2 нг/мл, 370 нг\*год/мл та 12,1 нг/мл відповідно. У рівноважному стані співвідношення  $C_{max}/C_{min}$  було низьким (1,8). Варіабельність між пацієнтами була низькою (< 28 %).

Траметиніб накопичується при багаторазовому застосуванні у дозі 2 мг один раз на добу, і середнє значення накопичення становить 6,0. Стійка концентрація досягається на 15-ий день.

Після застосування одноразової дози траметинібу з калорійною їжею з високим вмістом жирів спостерігалось зниження  $C_{max}$  та AUC на 70 % та 24 % відповідно у порівнянні із застосуванням натще (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### Розподіл

Траметиніб на 97,4 % зв'язується з білками плазми крові людини. Приблизний об'єм розподілу – 1200 л, що визначається після застосування внутрішньовенної мікродози об'ємом 5 нг.

#### Метаболізм

Дослідження *in vitro* та *in vivo* показали, що траметиніб метаболізується переважно за допомогою деацетилювання або поєднання деацетилювання з моноокисленням. Далі деацетилюваний метаболіт метаболізується шляхом глюкуронування. Окислення за допомогою CYP3A4 не вважається основним метаболічним шляхом.

Деацетилювання опосередковане карбоксилестеразами 1b, 1c та 2 та, можливо, іншими гідролітичними ізоферментами.

Після одноразового чи багаторазового застосування траметинібу траметиніб у вигляді вихідної сполуки стає основною сполукою, циркулюючою у плазмі крові.

#### *Виведення*

Кінцевий період напіввиведення становить 127 годин (5,3 дня) після застосування однієї дози траметинібу. Після внутрішньовенного введення плазмовий кліренс становить 3,21 л/год.

Після одноразового прийому всередину радіоактивно міченого траметинібу у вигляді розчину загальна виділена доза після 10-денного періоду збору була низькою (< 50 %) у зв'язку з тривалим періодом напіввиведення. Виведення відбувається переважно з калом (> 80 % виділеної радіоактивної речовини) і незначним чином – із сечею (≤ 19 %). Менше ніж 0,1 % дози, екскретованої нирками, було виділено у вигляді вихідної сполуки у сечі.

#### *Фармакокінетика в окремих групах хворих*

##### *Порушення функції печінки*

За результатами популяційного фармакокінетичного аналізу, незначне підвищення рівня білірубіну та рівня аспартатамінотрансферази (АсАТ) не має значного впливу на оральний кліренс траметинібу. Дані про застосування пацієнтам з порушенням функції печінки помірного або тяжкого ступеня відсутні. Оскільки метаболізм та виведення з жовчю є основними шляхами виведення траметинібу, препарат слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції печінки помірного або тяжкого ступеня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

##### *Порушення функції нирок*

Клінічно значущий вплив порушення функції нирок на фармакокінетику траметинібу мало ймовірний у зв'язку з низьким рівнем виведення траметинібу нирками. Фармакокінетику траметинібу досліджували методом популяційного фармакокінетичного аналізу при проведенні клінічних досліджень траметинібу за участю 223 пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня і 35 пацієнтів з порушенням функції нирок помірного ступеня. Ні легкий, ні середній ступінь порушення функції нирок не впливали на експозицію траметинібу (< 6 % в обох групах). Відсутні дані про застосування траметинібу пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

##### *Пацієнти літнього віку*

Відповідно до результатів популяційного фармакокінетичного аналізу (вік пацієнтів у діапазоні 19–92 роки), вік не має клінічно значущого впливу на фармакокінетику траметинібу. Дані щодо безпеки застосування пацієнтам віком ≥ 75 років обмежені (див. розділ «Побічні реакції»).

##### *Раса*

Потенційний вплив раси на фармакокінетику траметинібу не оцінювався, тому що у клінічних дослідженнях брали участь лише представники європеїдної раси.

##### *Діти*

Не проводилося жодних досліджень для оцінки фармакокінетики траметинібу у педіатричній популяції.

##### *Маса тіла та стать*

За даними популяційного фармакокінетичного аналізу, стать та маса тіла впливають на кліренс траметинібу при прийомі препарату *per os*. Хоча передбачається, що представниці жіночої статі з меншою масою тіла мають більшу експозицію, ніж представники чоловічої статі з більшою масою. Така різниця, ймовірно, не є клінічно значущою, і коригування дози не потрібне.

##### *Взаємодія з іншими лікарськими засобами*

##### *Вплив траметинібу на ферменти, які метаболізують лікарські засоби, та на переносники*

Дані, отримані *in vitro* та *in vivo*, вказують на те, що траметиніб, ймовірно, не впливає на фармакокінетику інших лікарських засобів. Зважаючи на результати досліджень, проведених *in vitro*, траметиніб не є інгібітором ферментів CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2D6 та CYP3A4. Встановлено, що траметиніб *in vitro* є інгібітором ферментів CYP2C8, CYP2C9 та CYP2C19, індуктором ізоферменту CYP3A4 та інгібітором переносників OAT1, OAT3, OCT2, MATE1, OATP1B1, OATP1B3, P-гр та BCRP. Однак, враховуючи дозу та клінічне значення системної експозиції щодо показників *in vitro* ефективності інгібування або індукції, вважається, що траметиніб не є інгібітором або індуктором цих ферментів або переносників *in vivo*, незважаючи на те, що транзиторне інгібування субстратів

BCRP може відбуватися у кишечнику (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

#### *Вплив інших лікарських засобів на траметиніб*

Дані, отримані *in vitro* та *in vivo*, вказують на те, що інші лікарські засоби, ймовірно, не впливають на фармакокінетику траметинібу. Траметиніб не є субстратом для ферментів CYP або переносників BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OATP2B1, OCT1, MRP2 та MATE1. *In vitro* траметиніб є субстратом BSEP та ефлюксомним переносником P-гр. Хоча малоймовірно, що інгібування BSEP впливає на експозицію траметинібу, не можна виключити підвищення рівня траметинібу у зв'язку з потужною інгібуючою дією P-гр печінки (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

### **Показання**

#### *Меланома*

Траметиніб як монотерапію або в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою з мутацією гена BRAF V600 (див. розділи «Особливості застосування» та «Фармакодинаміка»).

Монотерапія траметинібом не продемонструвала клінічної ефективності у пацієнтів, у яких спостерігалася прогресування захворювання при попередній терапії інгібіторами BRAF (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### *Недрібноклітинний рак легень*

Траметиніб в комбінації з дабрафенібом призначають для лікування дорослих пацієнтів із розповсюдженим недрібноклітинним раком легень з мутацією BRAF V600.

### **Протипоказання**

Гіперчутливість до активної речовини або будь-якої допоміжної речовини.

### **Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій**

#### *Вплив інших лікарських засобів на траметиніб*

Оскільки траметиніб метаболізується переважно за допомогою деацетилювання, опосередкованого гідролітичними ферментами (наприклад карбоксилестеразами), малоймовірно, що інші препарати впливають на його фармакокінетику через метаболічні взаємодії (див. розділ «Фармакокінетика»). Взаємодія лікарських засобів через ці гідролітичні ферменти не може бути виключена і може впливати на експозицію траметинібу.

Траметиніб є субстратом ефлюксного переносника P-глікопротеїнів (P-гр) *in vitro*. Оскільки не можна виключити, що сильне пригнічення P-гр у печінці може призвести до збільшення рівня траметинібу, одночасне застосування траметинібу з лікарськими засобами, які є потужними інгібіторами P-гр (такими як верапаміл, циклоспорин, ритонавір, хінідин, ітраконазол), слід проводити з обережністю.

#### *Вплив траметинібу на інші лікарські засоби*

З огляду на дані, отримані *in vitro* та *in vivo*, траметиніб суттєво не впливає на фармакокінетику інших лікарських засобів шляхом взаємодії з ізоферментами цитохрому або переносниками (див. розділ «Фармакокінетика»).

Траметиніб може призводити до транзитного пригнічення субстратів білка резистентності раку молочної залози (BCRP) (наприклад пітавастатину) у кишечнику, що можна мінімізувати шляхом окремого прийому дози пітавастатину та траметинібу (з інтервалом у дві години).

#### *Вплив їжі на траметиніб*

Траметиніб як монотерапію або в комбінації з дабрафенібом слід приймати щонайменше за одну годину до або через дві години після прийому їжі з огляду на вплив їжі на всмоктування траметинібу (див. розділ «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

### **Особливості застосування**

При застосуванні траметинібу в комбінації дабрафенібом до початку лікування слід ознайомитися з інструкцією для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб.

#### *Тест на підтвердження наявності мутації гена BRAF V600*

Ефективність та безпеку застосування траметинібу хворим на меланому, у яких був негативний статус щодо мутації BRAF V600 не оцінювали.

#### *Моноterapia траметинібом у порівнянні із інгібіторами BRAF*

У клінічному дослідженні за участю пацієнтів з неоперабельною чи метастатичною позитивною BRAF V600 меланомою не проводилося порівняльного аналізу монотерапії траметинібом та монотерапії інгібіторами BRAF. На підставі результатів перехресного порівняння досліджень можна припустити, що дані стосовно загальної виживаності і виживаності без прогресування захворювання підтверджують схожу ефективність траметинібу та інгібіторів BRAF. Однак загальна частота відповідей була нижчою у пацієнтів, що отримували траметиніб, у порівнянні з частотою відповідей у пацієнтів, які отримували інгібітори BRAF.

#### *Застосування траметинібу в комбінації з дабрафенібом пацієнтам з меланомою, у яких спостерігалася прогресування захворювання при лікуванні інгібіторами BRAF*

Існують обмежені дані, отримані від пацієнтів, які приймали комбінацію траметинібу з дабрафенібом і у яких спостерігалася прогресування захворювання при попередньому лікуванні інгібіторами BRAF. Ці дані вказують на те, що ефективність зазначеної комбінації у таких пацієнтів буде нижчою (див. розділ «Фармакодинаміка»). Тому слід зважити інші варіанти лікування, перш ніж призначити комбінацію траметинібу з дабрафенібом пацієнтам, які раніше лікувалися інгібіторами BRAF. Немає даних, які б встановлювали черговість застосування препаратів після прогресування захворювання у пацієнтів, які раніше отримували лікування інгібіторами BRAF.

#### *Застосування траметинібу в комбінації з дабрафенібом пацієнтам з метастазами в головному мозку*

Безпеку та ефективність застосування комбінації траметинібу з дабрафенібом пацієнтам з BRAF V600 позитивною меланомою з метастазами в головному мозку не оцінювали.

#### *Злоякісні новоутворення*

Нові випадки злоякісних пухлин, шкірних і нешкірних, можуть виникати при застосуванні траметинібу у поєднанні з дабрафенібом.

#### *Плоскоклітинний рак шкіри*

Плоскоклітинний рак шкіри (включаючи кератоакантому) був зафіксований у пацієнтів, які приймали траметиніб у комбінації з дабрафенібом. Плоскоклітинний рак шкіри можна лікувати шляхом видалення уражених ділянок, тому зміни режиму лікування не потрібні.

#### *Нова первинна меланома*

У пацієнтів, які приймали траметиніб в комбінації з дабрафенібом, спостерігалися випадки нової первинної меланоми. Нову первинну меланому можна лікувати шляхом видалення уражених ділянок, тому зміни режиму лікування не потрібні.

#### *Нешкірні злоякісні новоутворення*

Відповідно до механізму дії дабрафеніб може збільшувати ризик розвитку нешкірних злоякісних новоутворень за наявності мутацій RAS. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб (див. розділ «Особливості застосування»). Коригування дози траметинібу при його супутньому прийомі з дабрафенібом пацієнтам зі злоякісними пухлинами з наявністю мутацій RAS не потрібне.

#### *Кровотечі*

У пацієнтів, які приймали траметиніб як монотерапію та в комбінації з дабрафенібом, спостерігалися кровотечі, у тому числі масивні та смертельні кровотечі (див. розділ «Побічні реакції»). Ризик їх виникнення у пацієнтів з нестабільними та/або симптоматичними метастазами в головному мозку чи низьким рівнем тромбоцитів у крові (< 75 000) не був встановлений, оскільки пацієнти з такими розладами були виключені з клінічних досліджень. Ризик кровотечі може збільшуватися в разі одночасного застосування антиагрегантних засобів чи антикоагулянтів. У разі виникнення кровотечі пацієнтів слід лікувати згідно з клінічними показаннями.

#### *Зниження фракції викиду лівого шлуночка/дисфункція лівого шлуночка*

Повідомлялося про зниження фракції викиду лівого шлуночка при застосуванні монотерапії траметинібу або в комбінації з дабрафенібом (див. розділ «Побічні реакції»). У клінічних дослідженнях медіана часу до розвитку дисфункції лівого шлуночка, серцевої недостатності або зниження фракції викиду лівого шлуночка становила від 2 до 5 місяців.

Слід з обережністю застосовувати траметиніб пацієнтам із захворюваннями, які можуть супроводжуватися порушенням функції лівого шлуночка. Пацієнти з порушенням функції лівого шлуночка, серцевою недостатністю

класу II, III або IV згідно з класифікацією Нью-Йоркської кардіологічної асоціації, гострим коронарним синдромом упродовж попередніх 6 місяців, клінічно значущими випадками неконтрольованої аритмії та неконтрольованою артеріальною гіпертензією не були допущені до участі в дослідженні; отже, безпека застосування препарату для цієї популяції невідома. Слід оцінювати фракцію викиду лівого шлуночка в усіх пацієнтів перед призначенням траметинібу. Потрібно повторно оцінити фракцію викиду лівого шлуночка через один місяць після початку лікування, а потім, у процесі лікування, слід проводити оцінку з періодичністю приблизно 1 раз на 3 місяці.

У пацієнтів, які приймають траметиніб в комбінації з дабрафенібом, іноді повідомлялось про гостру, тяжку дисфункцію лівого шлуночка внаслідок міокардиту. Повне відновлення спостерігалось після припинення лікування. Слід пам'ятати про можливість розвитку міокардиту у пацієнтів, у яких спостерігається розвиток нових або погіршення наявних симптомів серцевих захворювань.

#### *Лихоманка*

Підвищення температури тіла було зафіксовано у клінічних дослідженнях із застосуванням траметинібу як монотерапії та в комбінації з дабрафенібом (див. розділ «Побічні реакції»). Частота та ступінь тяжкості лихоманки підвищуються при застосуванні комбінованої терапії. У пацієнтів, які отримують траметиніб в комбінації з дабрафенібом, лихоманка може супроводжуватися сильним тремтінням, зневодненням та артеріальною гіпотензією, що іноді може призвести до гострої ниркової недостатності.

У разі підвищення температури тіла пацієнта до  $\geq 38,5$  °C при застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом необхідно врахувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб (див. розділ «Спосіб застосування та дози») стосовно коригування доз дабрафенібу. При цьому коригування дози траметинібу не потрібне.

#### *Артеріальна гіпертензія*

При застосуванні траметинібу як монотерапії та в комбінації з дабрафенібом у пацієнтів з раніше існуючою артеріальною гіпертензією або без неї були відмічені епізоди підвищення артеріального тиску (див. розділ «Побічні реакції»). Потрібно вимірювати артеріальний тиск на початку лікування і проводити спостереження під час лікування траметинібом, а також у разі необхідності контролювати гіпертензію за допомогою стандартної терапії.

#### *Інтерстиціальне захворювання легенів/пневмоніт*

Під час клінічних досліджень у пацієнтів, які отримували монотерапію траметинібом, спостерігали розвиток інтерстиціального захворювання легенів або пневмоніту; усім пацієнтам була необхідна госпіталізація. Медіана часу до перших проявів інтерстиціального захворювання легенів або пневмоніту становила 160 днів (діапазон від 60 до 172 днів).

У дослідженнях MEK115306 та MEK116513 відповідно у  $< 1$  % (2/209) та у  $1$  % (4/350) пацієнтів, які отримували лікування траметинібом в комбінації з дабрафенібом, розвивалися пневмоніт або інтерстиціальне захворювання легенів (див. розділ «Побічні реакції»).

Слід утримуватися від застосування траметинібу пацієнтам з підозрою на інтерстиціальне захворювання легенів чи пневмоніт, у тому числі пацієнтам, у яких спостерігаються нові або прогресуючі легеневі симптоми, включаючи кашель, задишку, гіпоксію, плевральний випіт або інфільтрати, при клінічному дослідженні. Слід повністю припинити лікування траметинібом пацієнтів з інтерстиціальним захворюванням легенів чи пневмонітом, які були пов'язані з лікуванням (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Якщо траметиніб застосовують у комбінації з дабрафенібом, терапію дабрафенібом можна продовжити без коригування дози.

#### *Порушення зору*

При застосуванні траметинібу як монотерапії та в комбінації з дабрафенібом спостерігалися порушення зору, включаючи відшарування пігментного епітелію сітківки та оклюзію вени сітківки. У клінічних дослідженнях траметинібу повідомлялося про такі симптоми, як нечіткість зору, зниження гостроти зору та інші реакції з боку органів зору (див. розділ «Побічні реакції»). У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували лікування траметинібом в комбінації з дабрафенібом, повідомлялося про випадки увеїту та іридоцикліту.

Траметиніб не рекомендується застосовувати пацієнтам з оклюзією вени сітківки в анамнезі. Безпеку застосування траметинібу пацієнтам з факторами ризику розвитку оклюзії вени сітківки, включаючи неконтрольовану глаукому чи очну гіпертензію, неконтрольовану гіпертензію, неконтрольований цукровий діабет або синдром підвищеної в'язкості крові чи гіперкоагуляційний синдром в анамнезі, встановлено не було.

Якщо пацієнт повідомляє про нові порушення зору, такі як, наприклад, звуження поля зору, нечіткість зору чи втрата зору у будь-який момент у процесі лікування траметинібом, рекомендується негайно провести офтальмологічне обстеження. При виявленні пігментного відшарування сітківки слід коригувати дозу препарату відповідно до таблиці 3 (див. розділ «Спосіб застосування та дози»); при виявленні увеїту необхідно враховувати рекомендації, викладені в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб. Пацієнтам з оклюзією вени сітківки лікування траметинібом слід повністю припинити. При отриманні дабрафенібу в комбінації

з траметинібом коригування дози проводити не потрібно. Пацієнтам з оклюзією вени сітківки чи відшаруванням пігментного епітелію сітківки при застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом коригувати дозу траметинібу не потрібно. Пацієнтам з увеїтом при застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом коригувати дозу траметинібу не потрібно.

### *Висипи*

У дослідженнях монотерапії траметинібом MEK115306 та MEK116513 висипи спостерігалися у приблизно 60 % пацієнтів, а у дослідженнях комбінації траметинібу та дабрафенібу – у приблизно 25 % пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»). У більшості випадків висипи мали 1 або 2 ступінь тяжкості та не потребували припинення лікування чи зменшення дози.

### *Рабдоміоліз*

У пацієнтів, які отримували монотерапію траметинібом або комбінацію з дабрафенібом, повідомлялося про розвиток рабдоміолізу (див. розділ «Побічні реакції»). У деяких випадках пацієнти могли продовжувати лікування траметинібом. У більш тяжких випадках була необхідна госпіталізація, переривання або повне припинення застосування траметинібу або комбінації траметинібу та дабрафенібу. Симптоми рабдоміолізу мають бути причиною для відповідного клінічного обстеження та призначення лікування.

### *Ниркова недостатність*

У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували траметиніб в комбінації з дабрафенібом, повідомлялося про випадки ниркової недостатності. Див. інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб (розділ «Особливості застосування»).

### *Панкреатит*

У клінічних дослідженнях у пацієнтів, які отримували траметиніб в комбінації з дабрафенібом, повідомлялося про випадки панкреатиту. Див. інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб (розділ «Особливості застосування»).

### *Порушення функції печінки*

У клінічних дослідженнях із застосуванням монотерапії траметинібом та комбінації з дабрафенібом повідомлялося про небажані явища з боку печінки (див. розділ «Побічні реакції»). Рекомендується, щоб пацієнти, які отримують монотерапію траметинібу або комбінацію з дабрафенібом, перевіряли функцію печінки кожні чотири тижні протягом 6 місяців після початку лікування траметинібом і, надалі, якщо до цього є клінічні показання.

Оскільки біотрансформація і виділення з жовчю є основним шляхом виведення траметинібу, пацієнтам з порушенням функції печінки середнього чи важкого ступеня застосування траметинібу слід проводити з обережністю (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакокінетика»).

### *Тромбоз глибоких вен/емболія легеневої артерії*

При застосуванні монотерапії траметинібом або комбінації з дабрафенібом може розвинутися емболія легеневої артерії або тромбоз глибоких вен. Пацієнтам слід негайно звернутися за медичною допомогою, якщо у них з'являються симптоми емболії легеневої артерії або тромбозу глибоких вен, такі як, наприклад, задишка, біль у грудях або набряк кінцівок. При емболії легеневої артерії, яка становить загрозу для життя, лікування траметинібом та дабрафенібом слід припинити.

### *Захворювання шлунково-кишкового тракту*

У пацієнтів, які отримували монотерапію траметинібом та комбінацію з дабрафенібом, повідомлялося про випадки коліту та перфорації шлунково-кишкового тракту, у тому числі з летальним наслідком (див. розділ «Побічні реакції»). Монотерапію траметинібом та комбінацію з дабрафенібом слід призначати з обережністю пацієнтам з факторами ризику перфорації шлунково-кишкового тракту, включаючи пацієнтів з дивертикулітом в анамнезі, пацієнтам з метастазами шлунку та пацієнтам, які одночасно отримують препарати, що можуть викликати розвиток перфорації шлунково-кишкового тракту.

### *Застосування у період вагітності або годування груддю*

#### *Жінки репродуктивного віку/контрацепція у жінок*

Жінкам репродуктивного віку рекомендується використовувати високоефективні методи контрацепції під час лікування траметинібом та протягом 4 місяців після лікування.

Невідомо, чи впливає траметиніб на гормональні контрацептиви. Для запобігання вагітності пацієнткам, які застосовують гормональні контрацептиви, рекомендується використовувати додатковий або альтернативний метод контрацепції під час лікування траметинібом та протягом 4 місяців після лікування траметинібом.

Застосування траметинібу в комбінації з дабрафенібом може знижувати ефективність гормональних контрацептивів, і тому слід використовувати альтернативний метод контрацепції, такий як, наприклад, бар'єрний метод. Необхідно враховувати інформацію, викладену у короткій характеристиці лікарського засобу дабрафеніб.

### *Вагітність*

Контрольовані клінічні дослідження щодо застосування траметинібу за участю вагітних жінок не проводилися. Дослідження на тваринах продемонстрували репродуктивну токсичність. Не рекомендується застосовувати траметиніб вагітним жінкам або жінкам у період грудного вигодовування. Якщо траметиніб застосовується під час вагітності або якщо вагітність настала у період прийому траметинібу, пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик для плода.

### *Грудне вигодовування*

Немає даних про екскрецію траметинібу з грудним молоком у жінок. Однак ризик для дитини, що знаходиться на грудному вигодовуванні, не може бути виключений, оскільки багато лікарських засобів виділяються у грудне молоко. Слід прийняти рішення про припинення грудного вигодовування або про припинення лікування траметинібом з урахуванням переваг грудного вигодовування для дитини та переваг лікування для жінки.

### *Фертильність*

Дані про вплив монотерапії траметинібу або комбінації з дабрафенібом на фертильність людини відсутні. Дослідження фертильності тварин не проводилися, однак спостерігали небажані явища з боку репродуктивних органів самиць. Траметиніб може негативно впливати на фертильність людини.

### *Чоловіки, які отримують траметиніб в комбінації з дабрафенібом*

У тварин, які отримували дабрафеніб, спостерігався вплив на сперматогенез. Пацієнтів, які отримують траметиніб в комбінації з дабрафенібом, слід проінформувати про потенційний ризик порушення сперматогенезу, що може бути необоротним.

### *Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.*

Траметиніб має незначний вплив на здатність керувати автотранспортом та працювати з іншими механізмами. При оцінці можливості пацієнта виконувати завдання, які вимагають прийняття рішень, застосування моторних та когнітивних навичок, слід взяти до уваги клінічний статус пацієнта та профіль побічних реакцій. Пацієнта слід повідомити про потенційний ризик втоми, запаморочення та проблем з очима, які можуть впливати на таку діяльність.

## **Спосіб застосування та дози**

### *Спосіб застосування*

Траметиніб приймають всередину, запиваючи повною склянкою води. Таблетки траметинібу не потрібно розжовувати або подрібнювати. Траметиніб слід приймати як мінімум за 1 годину до або через 2 години після прийому їжі.

Рекомендується приймати траметиніб в один і той же час доби. При застосуванні траметинібу та дабрафенібу в комбінації щоденну дозу траметинібу потрібно приймати в один і той самий час разом із ранковою або вечірньою дозою дабрафенібу.

У разі виникнення блювання у пацієнта після прийому траметинібу він не повинен приймати препарат ще раз. Натомість йому слід прийняти наступну дозу відповідно до графіка.

Необхідно враховувати інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб, щодо способу застосування препарату в комбінації з траметинібом.

Лікування траметинібом потрібно розпочинати та проводити під наглядом лікаря, який має досвід лікування онкологічних захворювань.

Перед початком застосування траметинібу у пацієнтів має бути підтверджена наявність мутації BRAF V600 за допомогою валідованого тесту.

### *Режим дозування*

Рекомендована доза траметинібу як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з дабрафенібом становить 2 мг 1 раз на добу. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом останній слід застосовувати в дозі 150 мг 2 рази на добу.

### *Тривалість лікування*



Рекомендується продовжувати лікування траметинібом до прогресування захворювання або розвитку ознак неприйнятної токсичності.

#### Пропуск дози

У разі пропуску прийому траметинібу не слід його приймати додатково, якщо до наступного прийому залишилося менше 12 годин.

У разі пропуску прийому дабрафенібу, який застосовують у комбінації з траметинібом, не слід його приймати додатково, якщо до наступного прийому залишилося менше 6 годин.

#### Коригування доз

При розвитку небажаних реакцій може бути потрібне зменшення дози, переривання лікування або відміна лікування (див. таблиці 1 та 2).

Коригування дози не рекомендується при розвитку небажаних реакцій у формі плоскоклітинного раку шкіри або нової первинної меланоми (див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб для отримання додаткової інформації).

Таблиця 1

#### Рекомендоване зниження дози препарату

Тип дози	Доза траметинібу при застосуванні як монотерапії або в комбінації з дабрафенібом	Доза дабрафенібу* при застосуванні лише в комбінації з траметинібом
Початкова доза	2 мг 1 раз на добу	150 мг 2 рази на добу
Перше зниження дози	1,5 мг 1 раз на добу	100 мг 2 рази на добу
Друге зниження дози	1 мг 1 раз на добу	75 мг 2 рази на добу
Третє зниження дози (лише при комбінованому застосуванні)	1 мг 1 раз на добу	50 мг 2 рази на добу
Коригування дози траметинібу у разі його прийому в дозі менше 1 мг один раз на добу не рекомендується ні при його застосуванні як монотерапії, ні в комбінації з дабрафенібом. Коригування дози дабрафенібу у разі його прийому в дозі менше 50 мг двічі на добу не рекомендується при його застосуванні в комбінації з траметинібом.		
*Для отримання інформації стосовно режиму дозування дабрафенібу у разі його застосування як монотерапії дивіться коротку характеристику лікарського засобу дабрафеніб, його режим дозування та спосіб застосування.		

Таблиця 2

#### Схема коригування дози препарату залежно від ступеня тяжкості небажаних явищ

Ступінь тяжкості небажаних явищ (за шкалою СТС-АЕ)*	Рекомендації щодо коригування дози траметинібу при застосуванні як монотерапії або в комбінації з дабрафенібом
Ступінь 1 або ступінь 2 (переносимі)	Продовження лікування і контроль стану пацієнта з урахуванням клінічних показань.
Ступінь 2 (непереносимі) або ступінь 3	Перерва в лікуванні доти, доки не буде досягнуто ступінь токсичності 0–1, і зменшення дози на один рівень при відновленні лікування
Ступінь 4	Повна відміна препарату або перерва в лікуванні доти, доки не встановиться ступінь токсичності 0–1, і зменшення дози на один рівень при відновленні лікування.
* Інтенсивність клінічних небажаних явищ оцінюється за шкалою Стандартних критеріїв тяжкості небажаних явищ (СТС-АЕ), версія 4.0.	

Якщо в окремого пацієнта побічні реакції піддаються ефективному лікуванню, можна розглянути повторне збільшення доз із застосуванням аналогічних ступенів коригування. Доза траметинібу не повинна перевищувати ніж 2 мг 1 раз на добу.

Якщо під час лікування траметинібом в комбінації з дабрафенібом спостерігаються прояви токсичності, пов'язані з лікуванням, тоді слід одночасно зменшити дози обох препаратів, тимчасово перервати лікування або відмінити

препарати на постійній основі. Винятки, при яких необхідно коригувати дози тільки одного з двох препаратів, докладно описані нижче для таких небажаних явищ, як лихоманка, увеїт, злоякісні новоутворення з мутацією RAS з локалізацією поза межами шкірних покривів (пов'язаних головним чином з дабрафенібом), зниження фракції викиду лівого шлуночка, оклюзія вени сітківки, відшарування пігментного епітелію сітківки і інтерстиціального захворювання легенів/пневмоніту (пов'язаних головним чином з траметинібом).

*Винятки, які стосуються коригування доз (коли зменшення дози стосується тільки одного з двох препаратів) у зв'язку з окремими побічними реакціями*

#### *Лихоманка*

При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом та підвищенні температури тіла пацієнта до  $\geq 38,5$  °C див. інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб (див. розділ «Спосіб застосування та дози») стосовно коригування доз дабрафенібу. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом коригування дози траметинібу не потрібне.

#### *Увеїт*

Немає необхідності у коригуванні доз препарату в разі виникнення увеїту, якщо запалення ока можна ефективно контролювати за допомогою лікарських засобів для місцевого застосування. Якщо лікарські засоби для місцевого застосування не полегшують симптоми увеїту, необхідно розглянути питання про призупинку застосування дабрафенібу до усунення запалення ока, потім лікування дабрафенібом слід поновити із застосуванням дози, зменшеної на один рівень. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом коригування дози траметинібу не потрібне (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Злоякісні новоутворення з мутацією RAS з локалізацією поза межами шкірних покривів*

Потрібно зважити усі переваги та ризики, перш ніж продовжувати лікування дабрафенібом у пацієнтів зі злоякісними новоутвореннями з мутацією RAS з локалізацією поза межами шкірних покривів. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом коригування дози траметинібу не потрібне.

#### *Зниження фракції викиду лівого шлуночка/дисфункція лівого шлуночка*

Лікування траметинібом слід перервати, якщо у пацієнта спостерігається безсимптомне абсолютне зниження фракції викиду лівого шлуночка більше ніж на 10 % від початкового рівня і показник фракції викиду знаходиться нижче нижньої межі норми (див. розділ «Особливості застосування»). При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом коригування дози дабрафенібу не потрібне. Якщо фракція викиду лівого шлуночка відновлюється, лікування траметинібом можна поновити, але дозу потрібно знизити на один рівень і лікування слід проводити під ретельним медичним спостереженням (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування траметинібом слід призупинити на невизначений термін пацієнтам з дисфункцією лівого шлуночка 3-го або 4-го ступеня, або з клінічно значущим зниженням фракції викиду лівого шлуночка, що не відновлюється протягом 4 тижнів. (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Оклюзія вени сітківки та відшарування пігментного епітелію сітківки*

Якщо при проведенні терапії траметинібом пацієнти у будь-який час повідомляють про нові розлади зору, такі як зниження гостроти макулярного зору, нечіткість зору або втрата зору, рекомендується негайно провести офтальмологічне обстеження. У пацієнтів з діагнозом оклюзії вени сітківки слід повністю припинити лікування траметинібом як у вигляді монотерапії, так і в комбінації з дабрафенібом. При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом коригування дози дабрафенібу не потрібне. Якщо діагностовано відшарування пігментного епітелію сітківки, необхідно дотримуватися схеми коригування дози траметинібу, наведеної нижче в таблиці 3 (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 3

Рекомендації щодо коригування дози траметинібу при відшаруванні пігментного епітелію сітківки

Відшарування пігментного епітелію сітківки 1-го ступеня	Продовжувати лікування зі спостереженням за станом сітківки до зникнення симптомів. Якщо відшарування пігментного епітелію сітківки прогресує, необхідно виконати наведені нижче вказівки і утриматися від прийому траметинібу упродовж періоду до 3 тижнів.
Відшарування пігментного епітелію сітківки 2-го і 3-го ступенів	Утриматися від прийому траметинібу упродовж періоду до 3 тижнів.
Відшарування пігментного епітелію сітківки 2-го і 3-го ступенів із покращенням до нульового чи 1-го	Відновити прийом траметинібу в нижчій дозі (зниження на 0,5 мг) або припинити прийом траметинібу у пацієнтів, що приймають траметиніб в дозі 1 мг на добу.

ступенів протягом 3 тижнів	
Відшарування пігментного епітелію сітківки 2-го і 3-го ступенів без покращення принаймні до 1-го ступеня протягом 3 тижнів	Повністю припинити лікування траметинібом.

#### *Інтерстиціальне захворювання легенів/пневмоніт*

Слід відмінити застосування траметинібу у пацієнтів з підозрою на інтерстиціальне захворювання легенів або пневмонію, в тому числі у пацієнтів з новими або прогресуючими легeneвими симптомами, що включають кашель, задишку, гіпоксію, плевральний випіт або інфільтрати, до проведення клінічного обстеження. У пацієнтів з діагнозом інтерстиціальне захворювання легенів або пневмоніт, пов'язаним з лікуванням, потрібно повністю припинити застосування траметинібу. При комбінованому застосуванні траметинібу з дабрафенібом коригування дози дабрафенібу у разі інтерстиціального захворювання легенів або пневмоніту проводити не потрібно.

#### *Пацієнти з порушенням функції нирок*

Для пацієнтів з легким або середнім ступенем порушення функції нирок коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»). Дані щодо застосування траметинібу пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок відсутні; отже, потенційна необхідність в коригуванні початкової дози не може бути встановлена. Таким чином, пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок слід з обережністю застосовувати траметиніб як монотерапію або в комбінації з дабрафенібом.

#### *Пацієнти з порушенням функції печінки*

Пацієнтам з легким порушенням функції печінки коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»). Клінічні дані щодо застосування траметинібу пацієнтам з середнім і тяжким ступенями порушення функції печінки відсутні; отже, потенційна необхідність в коригуванні початкової дози не може бути встановлена. Пацієнтам з середнім або тяжким порушенням функції нирок слід з обережністю застосовувати монотерапію траметинібом або комбінацію з дабрафенібом.

#### *Пацієнти неєвропеїдної раси*

Дані щодо безпеки та ефективності застосування траметинібу пацієнтам неєвропеїдної раси відсутні.

#### *Пацієнти літнього віку*

Для пацієнтів віком > 65 років корекція початкової дози не потрібна. Пацієнтам віком > 65 років може бути потрібне більш часте коригування дози (див. таблиці 1 та 2 вище та розділ «Побічні реакції»).

#### *Діти*

Дані щодо безпеки та ефективності застосування траметинібу дітям та підліткам (віком < 18 років) не встановлювалися. В дослідженнях, проведених на тваринах ювенільного віку, спостерігали розвиток побічних реакцій при застосуванні траметинібу, аналогічних тим, що спостерігалися у дорослих тварин.

### **Передозування**

У клінічних дослідженнях із застосуванням монотерапії траметинібом повідомлялося про один випадок ненавмисного передозування, коли пацієнт прийняв одну дозу 4 мг. При цьому про жодні небажані явища не повідомлялося. У клінічних дослідженнях із застосуванням траметинібу в комбінації з дабрафенібом 11 пацієнтів повідомили про передозування траметинібу (4 мг); про жодні серйозні небажані явища не повідомлялося. Специфічного лікування при передозуванні траметинібу не існує. У разі передозування за необхідності слід проводити підтримуючу терапію з належним наглядом.

### **Побічні реакції**

#### *Короткий опис профілю безпеки*

Безпеку монотерапії траметинібу оцінювали у 329 пацієнтів з неоперабельною або метастатичною меланою з мутацією BRAF V600, які отримували препарат у дозі 2 мг один раз на добу. З них 211 пацієнтів отримували траметиніб для лікування меланоми з мутацією BRAF V600 у рамках рандомізованого, відкритого дослідження фази III MEK114267 (METRIC) (див. розділ «Фармакодинаміка»). Найбільш частими побічними реакціями (частота розвитку  $\geq 20\%$ ) при застосуванні траметинібу були висипи, діарея, втома, периферичний набряк, нудота та акнеформний дерматит.

Безпеку застосування траметинібу в комбінації з дабрафенібом оцінювали за участю 641 пацієнта з нерезектабельною або метастатичною меланою з мутацією BRAF V600 та розповсюдженим недрібноклітинним раком легень, які отримували комбіновану терапію траметинібом в дозі 2 мг один раз на добу та дабрафенібом в

дозі 150 мг двічі на добу. З цих пацієнтів 559 отримували комбіновану терапію меланоми з мутацією BRAF V600 в рамках двох рандомізованих досліджень фази III, MEK115306 (COMBI-d) і MEK116513 (COMBI-v), а 82 пацієнти отримували комбіновану терапію недрібноклітинного раку легень з мутацією BRAF V600 в рамках нерандомізованого дослідження фази II з декількома групами BRF113928 (див. розділ «Фармакодинаміка»). Найбільш частими побічними реакціями (частота розвитку  $\geq 20\%$ ) при застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом були лихоманка, нудота, діарея, втома, озноб, головний біль, блювання, артралгія, артеріальна гіпертензія, висипи та кашель.

*Перелік побічних реакцій*

Побічні реакції вказані нижче відповідно до систем органів за Медичним словником термінів нормативної діяльності (MedDRA).

Побічні реакції наведено відповідно до частоти виникнення таким чином:

Дуже часто  $\geq 1/10$

Часто  $\geq 1/100$  до  $< 1/10$

Нечасто  $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$

Рідко  $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$

Невідомо (не можна оцінити на основі доступних даних)

Категорії було визначено з огляду на абсолютну частоту, яка спостерігалась під час клінічних досліджень. У межах кожної групи частоти небажані реакції представлено в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 4

Побічні реакції, про які повідомлялось в об'єднаній групі безпеки при монотерапії траметинібом (n=329)

Клас систем органів	Частота (усі ступені)	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Часто	Фолікуліт
		Пароніхій
		Запалення пухкої клітковини
		Пустульозні висипи
Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Часто	Анемія
Порушення з боку імунної системи	Часто	Підвищена чутливість <sup>a</sup>
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Часто	Зневоднення
Порушення з боку органів зору	Часто	Нечіткість зору
		Періорбітальний набряк
		Порушення зору
	Нечасто	Хоріоретинопатія
		Набряк диска зорового нерва
		Відшарування сітківки
Порушення з боку серця	Часто	Оклюзія вени сітківки
		Дисфункція лівого шлуночка
		Зниження фракції викиду
	Нечасто	Брадикардія
Серцева недостатність		
Порушення з боку судин	Дуже часто	Гіпертензія
	Часто	Кровотеча <sup>b</sup>
		Лімфатичний набряк
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Дуже часто	Кашель
		Задишка
	Часто	Пневмоніт

	Нечасто	Інтерстиціальне захворювання легенів
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Діарея
		Нудота
		Блювання
		Закреп
		Біль у животі
	Сухість у роті	
Часто	Стоматит	
Нечасто	Перфорація шлунково-кишкового тракту	
	Коліт	
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин	Дуже часто	Висипи
		Акнеформний дерматит
		Сухість шкіри
		Свербіж
		Алопеція
	Часто	Еритема
		Долонно-підшовна еритродизестезія
		Лущення шкіри
		Тріщини на шкірі
Порушення з боку скелетно-м'язової системи і сполучної тканини	Нечасто	Рабдоміоліз
Загальні розлади та реакції у місці введення	Дуже часто	Втома
		Периферичний набряк
		Лихоманка
	Часто	Набряк обличчя
		Запалення слизових оболонок
		Астенія
Порушення, виявлені при дослідженнях	Дуже часто	Підвищений рівень аспаратамінотрансферази
	Часто	Підвищений рівень аланінамінотрансферази
		Підвищений рівень лужної фосфатази у крові
		Підвищений рівень креатинфосфокінази у крові

<sup>a</sup> Може проявлятися з такими симптомами, як лихоманка, висип, підвищення рівня печінкових трансаміназ та порушення зору.

<sup>b</sup> Включає, але не обмежується такими симптомами: носова кровотеча, гематокезія, кровотеча з ясен, гематурія, а також ректальна, гемороїдальна, шлункова, вагінальна, кон'юнктивальна, внутрішньочерепна та післяопераційна кровотеча.

Таблиця 5

Побічні реакції, про які повідомлялось в об'єднаній групі безпеки при застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом (n = 641)

Клас систем органів	Частота (усі ступені)	Побічні реакції
Інфекції та інвазії	Дуже часто	Інфекції сечовивідних шляхів
		Назофарингіт
	Часто	Запалення пухкої клітковини
		Фолікуліт
		Пароніхій
Доброякісні, злякисні та неуточнені новоутворення (включаючи кісти та поліпи)	Часто	Пустульозні висипи
		Плоскоклітинний рак шкіри <sup>a</sup>
		Папілома <sup>b</sup>
	Нечасто	Себорейний кератоз
		Новий випадок первинної меланому
	Акрохордон (м'які бородавки)	

Порушення з боку крові та лімфатичної системи	Дуже часто	Нейтропенія			
	Часто	Анемія			
		Тромбоцитопенія Лейкопенія			
Порушення з боку імунної системи	Нечасто	Підвищена чутливість <sup>c</sup>			
Порушення з боку обміну речовин та харчування	Дуже часто	Зменшення апетиту			
	Часто	Зневоднення Гіпонатріємія Гіпофосфатемія Гіперглікемія			
		Дуже часто	Головний біль Запаморочення		
			Часто	Нечіткість зору Порушення зору	
Порушення з боку органів зору	Нечасто	Хоріоретинопатія Увеїт Відшарування сітківки Періорбітальний набряк			
		Часто	Зниження фракції викиду Брадикардія Міокардит		
			Дуже часто	Гіпертензія Кровотеча <sup>d</sup>	
				Часто	Гіпотензія Лімфатичний набряк
Порушення з боку дихальної системи, органів грудної клітки та середостіння	Дуже часто	Кашель			
	Часто	Задишка Пневмоніт			
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту	Дуже часто	Біль у животі Закреп Діарея Нудота Блювання			
		Часто	Сухість у роті Стоматит		
			Нечасто	Панкреатит Перфорація шлунково-кишкового тракту Коліт	
		Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин		Дуже часто	Сухість шкіри Свербіж Висипи Еритема
	Часто				Акнеформний дерматит Актинічний кератоз Нічна пітливість Гіперкератоз Алопеція Долонно-підшовна еритродизестезія Ураження шкіри Гіпергідроз Панікуліт Тріщини на шкірі Реакції фоточутливості
			Дуже часто		Артралгія Міалгія Біль у кінцівках

		М'язові спазми
Порушення з боку нирок та сечовивідних шляхів	Часто	Ниркова недостатність
	Нечасто	Нефрит
Загальні розлади та реакції у місці введення	Дуже часто	Втома
		Озноб
		Астенія
	Часто	Периферичний набряк
		Лихоманка
		Запалення слизових оболонок
Порушення, виявлені при дослідженнях	Дуже часто	Підвищення рівня аланінамінотрансферази
		Підвищення рівня аспаргатамінотрансферази
	Часто	Підвищення рівня лужної фосфатази в крові
		Підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази
		Підвищення креатинфосфокінази в крові
<sup>a</sup> Плоскоклітинний рак шкіри включає: плоскоклітинний рак, плоскоклітинний рак шкіри, плоскоклітинний рак <i>in situ</i> (хвороба Боуена) та кератоакантому. <sup>b</sup> Папілома, папілома шкіри. <sup>c</sup> Включає підвищену чутливість до лікарських засобів. <sup>d</sup> Кровотечі з різних місць, включаючи внутрішньочерепні кровотечі та кровотечі з летальним наслідком.		

#### Опис окремих побічних реакцій

#### Злоякісні утворення

При застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом можуть з'являтися нові злоякісні утворення, як шкірні, так і нешкірні. Див. інформацію, викладену в інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб.

#### Кровотеча

У пацієнтів, які приймали монотерапію траметинібом та комбінацію з дабрафенібом, спостерігалися кровотечі, у тому числі масивні та смертельні кровотечі. У більшості випадків кровотечі були легкими. Смертельні кровотечі в об'єднаній групі безпеки пацієнтів, які приймали траметиніб в комбінації з дабрафенібом, були зафіксовані у 1 % (8 з 641). Медіана часу до початку першого випадку кровотечі при застосуванні комбінації траметинібу і дабрафенібу становила 94 днів під час проведення досліджень фази III при меланомі та 75 днів під час проведення дослідження при недрібноклітинному раку легень у пацієнтів, які отримували попередню протиракову терапію. Ризик кровотечі може збільшуватися в разі одночасного застосування антиагрегантних засобів чи антикоагулянтів. У разі виникнення кровотечі пацієнтів слід лікувати згідно з клінічними показаннями (див. розділ «Особливості застосування»).

#### Зниження фракції викиду лівого шлуночка/дисфункція лівого шлуночка

Находили повідомлення про зниження фракції викиду лівого шлуночка при застосуванні монотерапії траметинібом або комбінації з дабрафенібом. У клінічних дослідженнях медіана часу до розвитку дисфункції лівого шлуночка, серцевої недостатності або зниження фракції викиду лівого шлуночка у пацієнтів становила від 2 до 5 місяців. В об'єднаній групі безпеки при застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом про зниження фракції викиду лівого шлуночка повідомлялося у 8 % (54 із 641) пацієнтів, у яких захворювання у більшості випадків було безсимптомним та оборотним. Пацієнти зі зниженням фракції викиду лівого шлуночка нижче нижньої межі норми не були включені у клінічні дослідження траметинібу. Слід з обережністю застосовувати траметиніб пацієнтам із захворюваннями, які можуть супроводжуватися порушенням функції лівого шлуночка (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### Лихоманка

Підвищення температури тіла було зафіксоване у клінічних дослідженнях із застосуванням монотерапії траметинібом та комбінації з дабрафенібом; однак частота та ступінь тяжкості лихоманки підвищуються при застосуванні комбінованої терапії. Для отримання більш детальної інформації див. розділи «Особливості застосування» та «Побічні реакції» інструкції для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб.

#### Порушення з боку печінки

У клінічних дослідженнях із застосуванням монотерапії траметинібом та комбінації з дабрафенібом повідомлялося про небажані явища з боку печінки. З-поміж цих явищ найбільш поширеними були підвищений рівень

аланінамінотрансферази та аспаргатамінотрансферази, і більшість з цих подій були віднесені до 1 або 2 ступеня тяжкості. При застосуванні монотерапії траметинібом більше 90 % таких порушень з боку печінки спостерігалися протягом перших 6 місяців лікування. Спостереження за функцією печінки у ході клінічних досліджень проводилися кожні чотири тижні за участю пацієнтів, які отримують монотерапію траметинібом або комбінацію з дабрафенібом. Рекомендовано перевіряти функцію печінки кожні чотири тижні протягом 6 місяців після початку лікування траметинібом. Надалі таке спостереження можна продовжити, якщо до цього є клінічні показання (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Артеріальна гіпертензія*

При застосуванні монотерапії траметинібом та комбінації з дабрафенібом у пацієнтів з раніше існуючою артеріальною гіпертензією або без неї були відмічені епізоди підвищення артеріального тиску. Потрібно вимірювати артеріальний тиск на початку лікування і проводити спостереження під час лікування траметинібом, а також у разі необхідності, контролювати гіпертензію за допомогою стандартної терапії (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Інтерстиціальне захворювання легенів/пневмоніт*

У пацієнтів, які отримують лікування траметинібом чи комбінацією траметинібу з дабрафенібом, можуть розвинутися інтерстиціальне захворювання легенів або пневмоніт. Слід утримуватися від застосування траметинібу пацієнтам з підозрою на інтерстиціальне захворювання легенів чи пневмонію, у тому числі пацієнтам, у яких спостерігаються нові або прогресуючі легеневі симптоми, включаючи кашель, задишку, гіпоксію, плевральний випіт або інфільтрати, до проведення клінічного дослідження. У пацієнтів з діагнозом інтерстиціальне захворювання легенів чи пневмоніт, пов'язаним з отримуваним лікуванням, слід повністю припинити лікування (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### *Порушення зору*

При застосуванні траметинібу можуть спостерігатися порушення зору, включаючи відшарування пігментного епітелію сітківки та оклюзію вени сітківки. У клінічних дослідженнях траметинібу повідомлялося про такі симптоми як нечіткість зору, зниження гостроти зору та інші реакції з боку органів зору (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### *Висипи*

Висипи спостерігалися приблизно у 60 % пацієнтів, які отримували монотерапію траметинібом і приблизно у 25 % пацієнтів, які отримували траметиніб в комбінації з дабрафенібом у рамках досліджень в об'єднаній групі безпеки. У більшості випадків висипи мали 1 або 2 ступінь тяжкості та не потребували припинення лікування чи зменшення дози (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### *Рабдоміоліз*

У пацієнтів, які отримували монотерапію траметинібом або комбінацію з дабрафенібом, повідомлялося про випадки рабдоміолізу. Симптоми рабдоміолізу мають бути причиною для відповідного клінічного обстеження та отримання подальшого лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

#### *Панкреатит*

У пацієнтів, які отримували траметиніб в комбінації з дабрафенібом, повідомлялося про випадки панкреатиту. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб.

#### *Ниркова недостатність*

У пацієнтів, які отримували траметиніб в комбінації з дабрафенібом, повідомлялося про випадки ниркової недостатності. Для отримання більш детальної інформації див. інструкцію для медичного застосування лікарського засобу дабрафеніб.

#### *Особливі групи пацієнтів*

##### *Пацієнти літнього віку*

У фазі III клінічного дослідження траметинібу за участю пацієнтів з нерезектабельною або метастатичною меланою (n = 211) вік 49 пацієнтів (23 %) становив  $\geq 65$  років, вік 9 пацієнтів (4 %) становив  $\geq 75$  років. Кількість пацієнтів, які повідомили про небажані явища та серйозні небажані явища, була подібною у групі пацієнтів віком < 65 років та у групі пацієнтів віком  $\geq 65$  років. Пацієнти віком  $\geq 65$  років частіше повідомляли про небажані явища, які призвели до повної відміни препарату, зменшення дози, перерви у лікуванні, ніж пацієнти віком < 65 років.

В об'єднаній групі безпеки при застосуванні траметинібу в комбінації з дабрафенібом (n = 641) вік 180 пацієнтів (28 %) становив  $\geq 65$  років; вік 50 пацієнтів (8 %) становив  $\geq 75$  років. Кількість пацієнтів, які повідомили про небажані явища, була подібною у групі пацієнтів віком < 65 років та у групі пацієнтів віком  $\geq 65$  років в усіх



дослідженнях. Пацієнти віком  $\geq 65$  років частіше повідомляли про серйозні небажані явища та небажані явища, які призвели до повної відміни препарату, зменшення дози та перерви у лікуванні, ніж пацієнти віком  $< 65$  років.

#### *Порушення функції нирок*

Пацієнтам з порушенням функції нирок легкого чи помірного ступеня коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»). Траметиніб слід застосовувати з обережністю пацієнтам з порушенням функції нирок тяжкого ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### *Порушення функції печінки*

Пацієнтам з порушенням функції печінки легкого ступеня коригування дози не потрібне (див. розділ «Фармакокінетика»). Траметиніб слід застосовувати з обережністю у пацієнтів з порушенням функції нирок помірного чи тяжкого ступеня (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Особливості застосування»).

#### **Термін придатності**

2 роки.

#### **Умови зберігання**

Зберігати у холодильнику (при температурі від 2 °C до 8 °C).

Зберігати в оригінальній упаковці (щільно закритому флаконі) для захисту від дії світла та вологи. Зберігати в недоступному для дітей місці

#### **Упаковка**

по 30 таблеток у флаконі, по 1 флакону в картонній коробці.

#### **Категорія відпуску**

За рецептом.

#### **Виробник**

Глаксо Веллком С.А./ Glaxo Wellcome S.A.

#### **Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності**

Авда. Екстремадура, 3, Пол. Інд. Аллендедуеро, Аранда де Дуеро, Бургос, 09400, Іспанія/

Avda. Extremadura, 3, Pol. Ind. Allendeduero, Aranda de Duero, Burgos, 09400, Spain.