










Модификация дозы позволяет пациентам длительное время получать пользу от комбинированной терапии

НЯ 1 или 2 (переносимой) степени тяжести		
	КОТЕЛЛИК®	Зелбораф®
НЯ 1 или 2 (переносимой) степени тяжести	Продолжить терапию препаратом КОТЕЛЛИК® в дозе 60 мг 1 раз/день 	Продолжить терапию препаратом Зелбораф® в дозе 960 мг 2 раза/день 
НЯ 2 (непереносимой) или 3 степени тяжести		
	КОТЕЛЛИК®	Зелбораф®
1 выявление	Прервать терапию до снижения НЯ до 0-1 степени. Продолжить терапию в дозе 40 мг 1 раз/день 	Прервать терапию до снижения НЯ до 0-1 степени. Продолжить терапию в дозе 720 мг 2 раза/день 
2 выявление	Прервать терапию до снижения НЯ до 0-1 степени. Продолжить терапию в дозе 20 мг 1 раз/день 	Прервать терапию до снижения НЯ до 0-1 степени. Продолжить терапию в дозе 480 мг 2 раза/день 
3 выявление	Рассмотреть вопрос отмены препарата	Отменить терапию
НЯ 4 степени тяжести		
	КОТЕЛЛИК®	Зелбораф®
1 выявление	Прервать терапию до снижения НЯ до 0-1 степени. Продолжить терапию в дозе 40 мг 1 раз/день 	Прервать терапию до снижения НЯ до 0-1 степени. Продолжить терапию в дозе 480 мг 2 раза/день 
2 выявление	Прервать терапию до снижения НЯ до 0-1 степени. Продолжить терапию в дозе 20 мг 1 раз/день 	Отменить терапию
3 выявление	Рассмотреть вопрос отмены препарата	Отменить терапию

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зелбораф®. РУ ЛП-002271.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Котеллик®. РУ ЛП-003464.

Краткие инструкции по медицинскому применению



Вемурафениб. Показания к применению: Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов. Болезнь Эрдгейма-Честера (БЗЧ) с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов. **Способ применения и дозы:** Лечение вемурафенибом следует проводить под наблюдением онколога. Перед применением вемурафениба должен быть проведен валидированный тест на наличие BRAF V600 мутации. Рекомендуемая доза вемурафениба составляет 960 мг (четыре таблетки по 240 мг) два раза в день (суточная доза составляет 1920 мг), внутрь. Вемурафениб можно принимать как во время еды, так и отдельно от приема пищи, однако следует избегать продолжительного приема обеих доз натощак. Таблетку следует проглотить целиком, заливая водой. Разжевывать или измельчать таблетку нельзя. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к вемурафенибу и к другим компонентам препарата в анамнезе. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Не поддающиеся коррекции нарушения водно-электролитного баланса (в том числе баланса магния), синдром удлиненного интервала QT, прием лекарственных препаратов, способствующих удлинению интервала QT, скорректированный интервал QT (QTc) >500 мс до начала терапии. Тяжелая степень почечной и печеночной недостаточности. **С осторожностью:** Одновременное применение с лекарственными препаратами, метаболизирующимися посредством изофермента CYP1A2 и обладающими узким терапевтическим индексом (например, агомелатином, алосетроном, дулсетрином, мелатонином, рамелтеоном, танрином, тизанидином, теofilлином) (вемурафениб может увеличивать экспозицию препаратов-субстратов изофермента CYP1A2). Одновременное применение с 5-варфарином (субстрат изофермента CYP2C9) (приводило к увеличению AUC S-варфарина на 18%). Одновременное применение с субстратами изофермента CYP2C8 с узким терапевтическим индексом (вемурафениб может повышать концентрацию последних). Одновременное применение с субстратами P-гликопротеина (например, алискиреном, амбризентаном, колхицином, дабигатраном, дигоксином, эверолимусом, фексофенадином, лапатинибом, мараविрином, нилотинибом, позанонозолом, ранолозином, сиролимусом, ситаглиптином, талинололом, топотенаном). Одновременное применение с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4, глюкуронирования и/или транспортных белков (например, ритонавиром, санвинавиром, телитромидином, нетононозолом, итраконазолом, вориконозолом, позанонозолом, нафазонолом, атазанавиром). Одновременное применение с мощными индукторами P-гликопротеина, глюкуронирования и/или изофермента CYP3A4 (например, рифампицином, рифабутином, карбамазепином, фенитоином или с препаратами зверобоя [*Hypericum perforatum*]), так как одновременное применение может привести к субоптимальной экспозиции вемурафениба. У пациентов, получающих вемурафениб, наблюдалось усиление токсического действия лучевой терапии. В большинстве случаев пациенты получали лучевую терапию в режиме ≥2 Гр/сутки (гипофракционный режим). **Побочное действие:** Указанные ниже категории частоты нежелательных реакций отмечены как максимальные в ходе всех основных клинических исследований. Наиболее частыми нежелательными реакциями (>30%) при применении вемурафениба были артралгия, утомляемость, сыпь, реакция фотосенсибилизации, тошнота, диарея, алоpecia, зуд, головная боль, рвота, гиперкератоз и папиллома кожи. Наиболее частыми (≥5%) нежелательными реакциями 3 степени тяжести были плоскоклеточная карцинома кожи, кератоангантома, сыпь, артралгия и повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (ГГТ). Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): очень часто – плоскоклеточная карцинома кожи*, себорейный кератоз, папиллома кожи, кератоангантома; часто – базальноклеточный рак, новые первичные меланомы; нечасто – плоскоклеточная карцинома неконной локализации. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: очень часто – снижение аппетита, снижение массы тела. Нарушения со стороны нервной системы: очень часто – головная боль, дисгевзия (иснажение вкусовых восприятий), периферическая нейропатия, головокружение; часто – паралич лицевого нерва. Нарушения со стороны органа зрения: часто – увеит, включая ирит, иридоциклит; нечасто – опухоль вены сетчатки. Нарушения со стороны сердца: часто – удлинение интервала QT. Нарушения со стороны сосудов: часто – васкулит. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: очень часто – кашель. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, рвота, тошнота, запор. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – реакция фотосенсибилизации, актинический кератоз, сыпь, макуло-папулезная сыпь, зуд, гиперкератоз, эритема, алоpecia, сухость кожи, солнечный ожог, синдром ладонно-подошвенной эритродизестезии, фолликулярный кератоз; часто – папулезная сыпь, панникулит, включая узловатую эритему, фолликулит; нечасто – токсический эпидермальный некролиз, синдром Стивенса-Джонсона. Нарушения со стороны скелетно-мышечной и соединительной ткани: очень часто – артралгия, миалгия, боли в конечностях, костно-мышечная боль, боли в спине, артрит; нечасто – контрактура Дюпюитрена. Влияние на результаты лабораторных и инструментальных исследований: очень часто – повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы***, повышение концентрации креатинина (в том числе в 1.2% случаев 3 или 4 степени тяжести); часто – повышение активности АЛТ*, щелочной фосфатазы**, повышение концентрации билирубина*; нечасто – повышение активности АСТ**. **Влияние на способность управлять транспортными средствами и механизмами:** В связи с возможным развитием утомляемости, нарушений со стороны нервной системы и органа зрения следует воздержаться от управления транспортными средствами и механизмами. Прочие: очень часто – утомляемость, лихорадка, периферические отеки, астения. *3 степени тяжести. **3 или 4 степени тяжести. ***4 степени тяжести. Регистрационное удостоверение: ЛП-002271 от 08.06.2020 г. **Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению вемурафениба.**

Кобиметиниб. Показания к применению. Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов в комбинации с вемурафенибом. **Способ применения и дозы:** Лечение кобиметинибом должен начинать и контролировать врач, имеющий опыт лечения пациентов с онкологическими заболеваниями. Перед применением кобиметиниба в комбинации с вемурафенибом должен быть проведен валидированный тест на наличие BRAF V600 мутации. Стандартный режим дозирования: Рекомендуемая доза кобиметиниба составляет 60 мг (три таблетки по 20 мг) внутрь, один раз в сутки. Кобиметиниб необходимо принимать 28-дневными циклами. Каждая доза кобиметиниба состоит из трех таблеток по 20 мг (60 мг), и ее следует принимать один раз в сутки в течение 21 дня (период лечения с 1 по 21 день) с последующим 7-дневным перерывом в лечении кобиметиниба (перерыв в лечении с 22 по 28 день). Каждую дозу (три таблетки по 20 мг на один прием) можно принимать независимо от приема пищи. Таблетки кобиметиниба следует проглатывать целиком, заливая водой. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к кобиметинибу и к другим компонентам препарата. Беременность и период грудного вскармливания. Детский возраст до 18 лет (эффективность и безопасность применения не установлены). Одновременный прием с мощными и умеренными индукторами изофермента CYP3A и мощными ингибиторами изофермента CYP3A. Тяжелые нарушения функции почек. **С осторожностью:** Одновременный прием с умеренными ингибиторами изофермента CYP3A. Недостаточность лактазы, непереносимость лактозы, глюкозо-галактозная мальабсорбция. **Побочное действие:** У пациентов с поздними стадиями меланомы с BRAF V600 мутацией при применении кобиметиниба в комбинации с вемурафенибом медиана времени до появления первых нежелательных явлений ≥3 степени составила 0.6 месяцев. Ниже представлены нежелательные реакции (всех степеней), зарегистрированные при применении кобиметиниба в комбинации с вемурафенибом. Нарушения со стороны крови и лимфатической системы: очень часто – анемия. Нарушения со стороны органа зрения: очень часто – серьезная ретинопатия (включая явления хориоидеопатии и отслойки сетчатки, как показатель серьезной ретинопатии), снижение остроты зрения; часто – расстройство зрения. Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта: очень часто – диарея, тошнота, рвота, стоматит. Общие расстройства и нарушения в месте введения: очень часто – пирексия, озноб. Нарушения со стороны обмена веществ и питания: часто – обезвоживание, гипофосфатемия, гипонатриемия, гипергликемия. Доброкачественные, злокачественные и неуточненные новообразования (включая кисты и полипы): часто – базальноклеточный рак, конная плоскоклеточная карцинома*, кератоангантома*. Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей: очень часто – фото-чувствительность (включает реакции фото-чувствительности, солнечные ожоги, солнечный дерматит, актинический эластоз), сыпь, макуло-папулезная сыпь, акнеформный дерматит, гиперкератоз*. Нарушения со стороны сосудов: очень часто – повышение артериального давления, кровотечение**. Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения: часто – пневмонит. Лабораторные и инструментальные данные: очень часто – повышение активности креатинфосфинидазы (КФК), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гамма-глутамилтранспептидазы, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гипонатриемия, гипоальбуминемия, гиперкальциемия, гипонатриемия, повышение концентрации креатинина, лимфопения, тромбоцитопения, повышение концентрации билирубина; часто – снижение фракции выброса. Регистрационное удостоверение: ЛП-003464 от 19.05.2020 г. **Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению кобиметиниба.**

АО «Рош-Москва»
Официальный дистрибьютор
«Ф.Хоффманн-Ля Рош Лтд.» (Швейцария)
107045, Россия, г. Москва
Трубная площадь, дом 2
Помещение 1, этаж 1, комната 42
МФК «Галерея Неглинная»
Тел.: +7 (495) 229-29-99
www.roche.ru

M-RU-00001290, Ноябрь 2020
ИНФОРМАЦИЯ ПРЕДНАЗНАЧЕНА ДЛЯ МЕДИЦИНСКИХ РАБОТНИКОВ

Котеллик® (кобиметиниб) показан для лечения пациентов с неоперабельной или метастатической меланомой с мутацией BRAF V600 в комбинации с препаратом Зелбораф® (вемурафениб)

Комбинированная терапия КОТЕЛЛИК® + ЗЕЛБОРАФ®



Практическое пособие по профилактике и коррекции кожных нежелательных явлений



Кожные нежелательные явления: типы и мониторинг

Сыпь (общее понятие)

- Сыпь пятнисто-папулезная (пятна, узелки, зуд, жжение)
- Акнеформный дерматит (Заполненные мутным содержимым узелки и гнойники)



Фотосенсибилизация

- Дерматит, вызванный солнечным светом на фоне приема ингибиторов BRAF. Чаще встречается при назначении вемурафениба, чем дабрафениба



Гиперпролиферативные нарушения

- Ладонно-подошвенный кератоз
- Вторичные ЗНО кожи (плоскоклеточный рак, папилломы, кератоакантомы)*



Мониторинг кожных нежелательных явлений

	1-я степень тяжести	2-я степень тяжести	3-я степень тяжести	4-я степень тяжести
Сыпь	<ul style="list-style-type: none"> • Отсутствие симптомов в виде зуда и болезненности 	<ul style="list-style-type: none"> • Зуд и болезненность • Повреждение <50% кожи 	<ul style="list-style-type: none"> • Зуд и болезненность • Повреждение <50% кожи 	<ul style="list-style-type: none"> • Развитие токсического эпидермального некролиза • Вся поверхность красная, шелушится, волдыри • Повреждение слизистых
Фотосенсибилизация	<ul style="list-style-type: none"> • Безболезненная эритема • Покрывает <10% поверхности тела 	<ul style="list-style-type: none"> • Чувствительная эритема • Покрывает 10-30% поверхности тела 	<ul style="list-style-type: none"> • Эритема >30%, пузыри • Фоточувствительная 	<ul style="list-style-type: none"> • Жизнеугрожающее состояние
Гиперкератоз	<ul style="list-style-type: none"> • Минимальные проявления: эритема, отек, гиперкератоз • Нет боли • Нет нарушения повседневной активности 	<ul style="list-style-type: none"> • Умеренные проявления: шелушения, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз • Контактная болезненность • Ограничение повседневной активности (приготовление еды, обращение с предметами, работа по дому) 	<ul style="list-style-type: none"> • Выраженные проявления: шелушения, трещины, пузыри, кровоподтеки, отек, гиперкератоз • Болезненность • Ограничение самообслуживания (умывание, туалет, одевание, прием лекарств, физ. активность, ходьба) 	

*Лечение хирургическое, не требует отмены или коррекции терапии

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зелбораф®. РУ ЛП-002271.
2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Котеллик®. РУ ЛП-003464.

Рекомендации по уходу и защите Вашей кожи

Защита кожи от солнца важна для всех, но для пациентов, принимающих терапию против меланомы, она особенно важна, так как Ваша кожа особенно уязвима. Вы можете быстрее обгореть и получить серьезные солнечные ожоги. Вашей коже нужен дополнительный уход.



Находитесь в тени, по возможности пользуйтесь зонтом.



Носите одежду, максимально закрывающую поверхность кожи (одежда с длинным рукавом, брюки или длинные юбки, широкополые шляпы), используйте одежду из плотной ткани.



Одевайтесь так даже в облачные дни.



SPF ≥ 30

Используйте бальзам для губ и солнцезащитный крем с фактором защиты (SPF) выше 30, содержащие такие защищающие от УФ-излучения ингредиенты как авобензон, оксибензон, мексорил, оксид цинка или диоксид титана.



30 мин.

Нанесите не менее 2 столовых ложек крема на открытые части тела, а также достаточное количество крема на лицо за 30 минут до выхода на улицу.



2 часа

Заново наносите солнцезащитное средство каждые 2 часа, т.к. крем постепенно стирается. Также наносите солнцезащитный крем сразу же после купания или в случае, если Вы вспотели.



Избегайте избыточного трения и повреждения кожи, носите удобную одежду.



Используйте увлажняющие средства (пантенол, кератолитический крем, крем на основе мочевины) при повышенной сухости кожи ладоней и стоп.

Общая тактика лечения кожных нежелательных явлений

Кожные нежелательные явления	Сыпь	Фото/радио сенсибилизация	Ладонно-подошвенный синдром (гиперкератоз)
1-я степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> ● Увлажнение 	<ul style="list-style-type: none"> ● Профилактика (избегать УФ) ● Местные кортикостероиды 	<ul style="list-style-type: none"> ● Профилактика (избегать УФ) ● Крема с мочевиной или салициловой кислотой ● Если воспаление – местные кортикостероиды (гидрокортизон, клобетазон, флуметазон)
2-я степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> ● Местные кортикостероиды (пятнисто-папулезная сыпь) ● Местные антибиотики (папулезно-пустулезная сыпь) ● Антигистаминные 	<ul style="list-style-type: none"> ● Профилактика (избегать УФ) ● Местные кортикостероиды 	<ul style="list-style-type: none"> ● Профилактика (избегать УФ) ● Крема с мочевиной или салициловой кислотой ● Если воспаление – местные кортикостероиды
3-я степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> ● Консультация дерматолога ● Антигистаминные ● Увлажняющие ● Гормональные мази ● В/в гормоны: преднизолон 0,5-60 мг/кг/в день 5-7 дней 	<ul style="list-style-type: none"> ● Профилактика (избегать УФ) ● Местные кортикостероиды ● Консультация дерматолога 	<ul style="list-style-type: none"> ● Консультация дерматолога ● Кортикостероиды и антибиотики (бетаметазон + кальципотриол, бетаметазон + фузидовая кислота, гидрокортизон + неомидин + натамицин) ● Лидокаин
4-я степень тяжести	<ul style="list-style-type: none"> ● Синдром Стивенса–Джонсона и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН) 	<ul style="list-style-type: none"> ● Профилактика (избегать УФ) ● Местные кортикостероиды ● Консультация дерматолога 	

● Продолжать BRAFi + MEKi ● Снижать дозу BRAFi + MEKi ● Отменять BRAFi + MEKi

Лечение/модификация дозы таргетной терапии^{1,2}

При развитии непереносимых кожных НЯ 2-й степени или выше необходимо:

- 1 Прервать терапию до снижения НЯ 0-1 степени
- 2 Продолжить терапию с коррекцией дозы (смотри схему)

Sinha R, Edmonds K, Newton-Bishop J, et al. Cutaneous adverse events associated with vemurafenib in patients with metastatic melanoma: practical advice on diagnosis, prevention and management of the main treatment-related skin toxicities. Br J Dermatol 2012. 167: 987-994.

Рекомендации по уходу и защите Вашей кожи

Защита кожи от солнца важна для всех, но для пациентов, принимающих терапию против меланомы, она особенно важна, так как Ваша кожа особенно уязвима. Вы можете быстрее обгореть и получить серьезные солнечные ожоги. Вашей коже нужен дополнительный уход.



Находитесь в тени, по возможности пользуйтесь зонтом.



Носите одежду, максимально закрывающую поверхность кожи (одежда с длинным рукавом, брюки или длинные юбки, широкополые шляпы), используйте одежду из плотной ткани.



Одевайтесь так даже в облачные дни.



Используйте бальзам для губ и солнцезащитный крем с фактором защиты (SPF) выше 30, содержащие такие защищающие от УФ-излучения ингредиенты как авобензон, оксибензон, мексорил, оксид цинка или диоксид титана.



Нанесите не менее 2 столовых ложек крема на открытые части тела, а также достаточное количество крема на лицо за 30 минут до выхода на улицу.



Заново наносите солнцезащитное средство каждые 2 часа, т.к. крем постепенно стирается. Также наносите солнцезащитный крем сразу же после купания или в случае, если Вы вспотели.

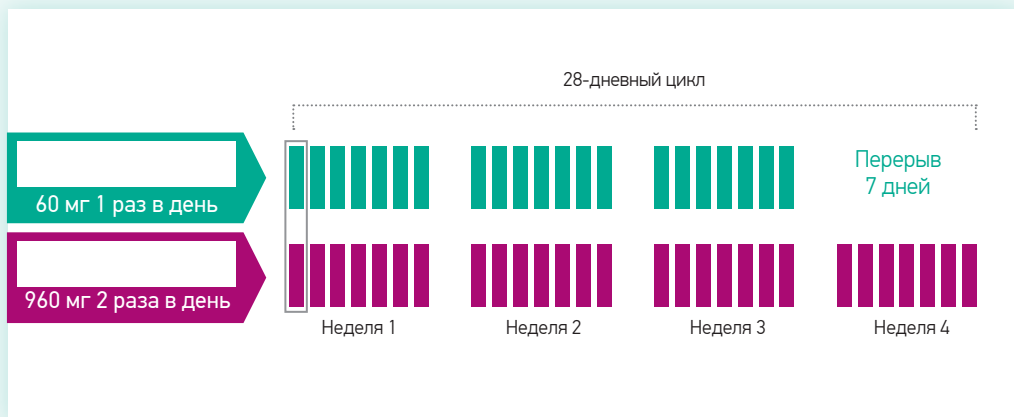


Избегайте избыточного трения и повреждения кожи, носите удобную одежду.



Используйте увлажняющие средства (пантенол, кератолитический крем, крем на основе мочевины) при повышенной сухости кожи ладоней и стоп.

Схема терапии



Суточная доза







Препараты принимаются
независимо от приема пищи



Препараты не требуют хранения
в холодильнике