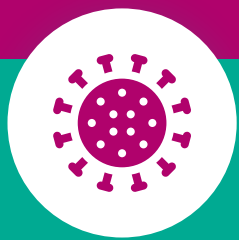


# ПРЕИМУЩЕСТВА КОТЕЛЛИК® + ЗЕЛБОРАФ® В УСЛОВИЯХ ПАНДЕМИИ COVID-19



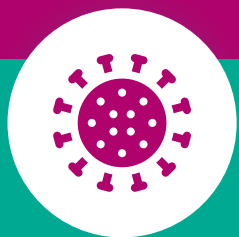
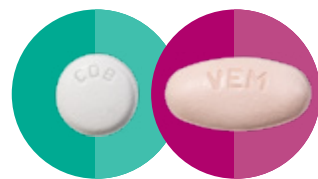
Временные рекомендации RUSSCO по ведению онкологических пациентов в условиях пандемии<sup>1</sup>

## Перевод пациентов с внутривенных режимов на пероральные схемы лечения, если это не ухудшит течение онкологического процесса

Согласно временным рекомендациям RUSSCO, следует отдавать предпочтение **таблетированным препаратам\***

для лечения неоперабельной диссеминированной BRAF+ меланомы вместо препаратов, требующих внутривенного введения.

Критически возрастает важность проведения BRAF-тестирования



Временные рекомендации RUSSCO по ведению онкологических пациентов в условиях пандемии<sup>1</sup>

## Выдача таблетированных препаратов на более длительный срок, например, на 2–3 месяца (по решению врачебной комиссии)

### Рассмотрите варианты терапии, удобные для дистанционного контроля пациента:



## КОТЕЛЛИК® + ЗЕЛБОРАФ®

### Изученный профиль безопасности

- Наиболее часто встречающиеся НЯ связаны с **кожной токсичностью** и купируются в течение первых 28 дней терапии<sup>2-4</sup>
- Частота НЯ, сопровождаемых **лихорадочными состояниями, значительно ниже** на данной комбинации по сравнению с иной таргетной терапией.<sup>5</sup> Лихорадочные состояния ошибочно могут быть приняты за инфицирование вирусом SARS-CoV-2, привести к госпитализации в условиях пандемии и **тестированию данных пациентов на носительство вируса.**



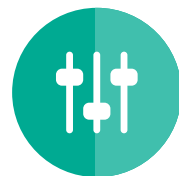
### Удобство модификации дозы

- Удобная редукция дозы не требует приобретения новой упаковки в отличие от других таргетных схем терапии, что в условиях пандемии предотвращает перерывы в терапии.



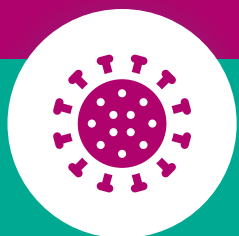
### Удобство применения

- Не влияет на всасываемость в ЖКТ
- Не зависит от приема пищи
- Пациентам легче соблюдать, а лечащему врачу контролировать корректный режим приема в условиях дистанционной терапии



### Удобство длительного хранения

- Хранится при комнатной температуре, что в условиях пандемии упрощает длительное хранение препарата и снижает риски снижения эффективности ЛС



Временные рекомендации RUSSCO по ведению онкологических пациентов в условиях пандемии<sup>1</sup>

## Обеспечение больного инструкцией на случай возникновения побочных эффектов с указанием препаратов и режимов их использования для купирования нежелательных явлений

- Ознакомьтесь с **инструкцией по медицинскому применению**



\*В Российской Федерации зарегистрированы следующие таблетированные препараты для таргетной терапии BRAF+ метастатической меланомы: вемурафениб, кобиметиниб, дабрафениб, траметиниб.

## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата КОТЕЛЛИК®

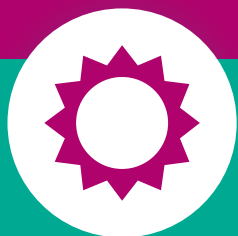
**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Котеллик®. Показания к применению:** Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов в комбинации с вемурафенибом. **Противопоказания:** Повышенная чувствительность к кобиметинибу и к другим компонентам препарата. 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  $\geq 3$  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 – серозная ретинопатия (включая явления хориоретинопатии и отслойки сетчатки, как показатель серозной 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, кожная плоскоклеточная карцинома, кератоакантома. **Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей:** очень часто – фоточувствительность (включает реакции фоточувствительности, солнечные ожоги, солнечный дерматит, актинический эластоз), сыпь, макуло-папулезная сыпь, акнеiformный 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 креатинфосфокиназы (КФК), повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ), повышение активности аспартатаминотрансферазы (АСТ), повышение активности гаммаглутамилтранспептидазы, повышение активности щелочной фосфатазы (ЩФ), гипокалиемия, гипоальбуминемия, гиперкалиемия, гипокальциемия, повышение концентрации креатинина, лимфопения, тромбоцитопения, повышение концентрации билирубина; часто – снижение фракции выброса. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-003464 от 06.02.2020 г. **Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению кобиметиниба**

## Краткая инструкция по медицинскому применению препарата ЗЕЛБОРАФ®

**Краткая инструкция по медицинскому применению препарата Зелбораф®. Показания к применению:** Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов. Болезнь Эрдгейма-Честера (БЭЧ) с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов. **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:** Одновременный прием с варфарином, мощными ингибиторами и индукторами изофермента CYP3A4, глюкуронирования и/или транспортных белков (включая Р-гликопротеин), лекарственными препаратами, являющимися субстратами изофермента CYP1A2. Следует соблюдать осторожность при совместном применении вемурафениба и субстратов изофермента CYP2C8 с узким терапевтическим диапазоном. **Побочное действие:** Наиболее частыми нежелательными реакциями ( $>30\%$ ) при применении вемурафениба были артралгия, утомляемость, сыпь, реакция фотосенсибилизации, тошнота, диарея, алопеция, зуд, головная боль, рвота, гиперкератоз и папиллома кожи. Наиболее частыми ( $\geq 5\%$ ) нежелательными реакциями 3 степени тяжести были плоскоклеточная карцинома кожи, кератоакантома, 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, кератоакантома; часто – базальноклеточный рак, новые первичные меланомы; нечасто – плоскоклеточная карцинома нежной 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 (искажение вкусовых восприятий), периферическая нейропатия, головокружение; часто – паралич лицевого нерва. **Нарушения со стороны органа зрения:** часто – увеит, включая ирит, иридоциклит; нечасто – окклюзия вен 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, алопеция, 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 гаммаглутамилтранспептидазы\*\*\*, повышение концентрации креатинина (в том числе в 1,2% случаев 3 или 4 степеней тяжести); часто – повышение активности АЛТ\*, щелочной фосфатазы\*, повышение концентрации билирубина\*; нечасто – повышение активности АСТ\*\*. **Прочие:** очень часто – утомляемость, лихорадка, периферические отеки, астения. \*3 степени тяжести; \*\*3 или 4 степени тяжести; \*\*\*4 степени тяжести. **Регистрационное удостоверение:** ЛП-002271 от 06.02.2020 г. **Подробная информация содержится в инструкции по медицинскому применению вемурафениба.**

**О нежелательных реакциях при применении препаратов Котеллик® и Зелбораф®, а также в случае наступления беременности во время лечения препаратами Котеллик® и Зелбораф® или в течение 3 месяцев после последней дозы препарата просим немедленно сообщить об этом в группу безопасности лекарственных средств Рош по телефону +7 (495) 229-29-29, через сайт [www.roche.ru](http://www.roche.ru) или по электронной почте [moscow.ds@roche.com](mailto:moscow.ds@roche.com)**

1. <https://rosoncweb.ru/news/COVID-19/2020/04/07-1/>. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зелбораф®. 3. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Котеллик®. 4. Dreno et al. Incidence, course, and management of toxicities associated with cobimetinib in combination with vemurafenib in the coBRIM study. Ann Oncol. 2017 May 1;28(5):1137-1144. 5. Hamid, O.; Cowey, C.L.; Offner, M.; Faries, M.; Carvajal, R.D. Efficacy, Safety, and Tolerability of Approved Combination BRAF and MEK Inhibitor Regimens for BRAF-Mutant Melanoma. Cancers 2019, 11, 1642.



### Практическое пособие по профилактике и коррекции побочных эффектов, связанных с фоточувствительностью

## ФОТОЧУВСТВИТЕЛЬНОСТЬ

### Общие сведения<sup>1,2</sup>

- У пациентов, получающих комбинацию Котеллик® + Зелбораф® (так же как и у пациентов получающих Зелбораф® в качестве монотерапии) может развиваться фоточувствительность от легкой до тяжелой степени выраженности
- В исследовании у 47% пациентов, получающих комбинацию Котеллик® + Зелбораф®, развивалась фоточувствительность (у 43% фоточувствительность 1 или 2 степени, у 4% - 3 степени)
- Среднее время до развития фоточувствительности составило 2 месяца, продолжительность реакции составила в среднем 3 месяца
- У 63% пациентов, у которых развилась фоточувствительность, она прошла самостоятельно и не потребовала коррекции дозы



### Мониторинг<sup>3</sup>

#### Степени тяжести фоточувствительности по NCI CTC-AE<sup>3</sup>

1-я степень тяжести	2-я степень тяжести	3-я степень тяжести	4-я степень тяжести	5-я степень тяжести
Безболезненная эритема и эритема, захватывающая <10% площади поверхности тела (ППТ)	Болезненная эритема, захватывающая 10%–30% ППТ	Эритема, захватывающая >30% ППТ и эритема с волдырями, образовавшимися в результате фоточувствительности; показано лечение пероральными кортикостероидами; показано симптоматическое лечение боли (например, наркотическими анальгетиками или НПВС)	Последствия, угрожающие для жизни; показано неотложное вмешательство	Смерть

### Лечение<sup>1,2</sup>

#### При развитии непереносимой фоточувствительности 2-й степени или выше:

- может потребоваться редукция дозы препарата Зелбораф®
- лечение препаратом Котеллик® следует прервать до уменьшения тяжести симптомов до ≤1 степени, после чего лечение может быть возобновлено без изменения дозировки препарата



Посоветуйте пациентам избегать воздействия прямых солнечных лучей во время лечения.



Пациентам также следует рекомендовать носить одежду, защищающую кожу, в том числе голову, лицо, кисти рук, руки и ноги.



Пациентам необходимо во время нахождения на улице пользоваться солнцезащитным кремом широкого спектра защиты от УФА- и УФВ-лучей, а также бальзамом для губ (SPF ≥30)



◀ Пример фоточувствительности, развившейся у пациента, принимавшего Зелбораф®

# КОТЕЛЛИК® + ЗЕЛБОРАФ® ПОЛЕЗНЫЕ МАТЕРИАЛЫ



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

## ЗАЩИТИТЕ ВАШУ КОЖУ ОТ СОЛНЦА

### ВОТ НЕСКОЛЬКО СОВЕТОВ ПО ЗАЩИТЕ ВАШЕЙ КОЖИ ОТ ВОЗДЕЙСТВИЯ УЛЬТРАФИОЛЕТА:



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

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зелбораф®. РУ ЛП-002271. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Котеллик®. РУ ЛП-003464. 3. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) Version 4.0. [https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE\\_4.03\\_2010-06-14\\_QuickReference\\_5x7.pdf](https://www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf)

# КОТЕЛЛИК® + ЗЕЛБОРАФ® ПОЛЕЗНЫЕ МАТЕРИАЛЫ

## РЕКОМЕНДАЦИИ ПО ПРИМЕНЕНИЮ<sup>1,2</sup>

28-дневный цикл

**КОТЕЛЛИК®**  
60 мг 1 раз в день

**Зелбораф®**  
960 мг 2 раза в день

**Дневная доза**

**КОТЕЛЛИК® 60 мг**  
(3 таблетки по 20 мг)

**Зелбораф® 960 мг**  
(4 таблетки по 240 мг)

**Показания к применению:**

- Неоперабельная или метастатическая меланома с BRAF V600 мутацией у взрослых пациентов в комбинации с вемурафенибом

**Упаковка:**

- Котеллик®: 63 таблетки по 20 мг
- Зелбораф®: 56 таблеток по 240 мг

**Препараты принимаются независимо от приема пищи**

## УДОБСТВО ПРИЕМА И ХРАНЕНИЯ<sup>1,2</sup>

Препараты принимаются независимо от приема пищи



Препараты хранятся при комнатной температуре



## МОДИФИКАЦИЯ ДОЗЫ ТЕРАПИИ<sup>1,2</sup>

Нежелательные явления управляемы за счет модификации дозы

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

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Зелбораф®. 2. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Котеллик®