ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

KATEDRA
ZA
ONKOLOGIJO

Slovensko
Zdravniško
Društvo

17. DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE

Integracija paliativne oskrbe v internistično onkologijo

LJUBLJANA
18.-19. november 2021

Strokovni odbor:
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.
Maja Ebert-Moltara, dr.med.

Organizacijski odbor:
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.
Maja Ebert-Moltara, dr.med.
Marko Boc, dr.med.
Lidija Kristan

Urednika zbornika:
Marko Boc, dr.med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.

Recezenti:
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.
doc. dr. Erika Matos, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):
Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo pri SZD
Katedra za onkologijo Medicinske fakultete v Ljubljani

Zborniki šol o melanoma in ostale publikacije s strokovnih dogodkov so dosegljivi na spletnih straneh OI:
www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi

Ljubljana, november 2021

SODELUJOČI NA 17. DNEVIH INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE:

(vabljeni tuji predavatelj)
prof. dr. Stein Kaasa, Professor of Palliative Medicine
Institute of Cancer Research and Molecular Medicine, Faculty of Medicine, Norwegian University of Science and Technology, Trondheim

(domači udeleženci)
prof. dr. Tanja Čufer, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

prof. dr. Barbara Jezeršek-Novaković, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc. dr. Cvetka Grašič-Kuhar, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Erika Matos, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Martina Reberšek, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

doc. dr. Boštjan Šeruga, dr.med., specialist internistične onkologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana
Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

doc. dr. Tanja Mesti, dr.med., specialistka internistične onkologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Simona Borštnar, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

dr. Breda Škrbinc, dr.med., specialistka interne medicine in internistične onkologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Marko Boc, dr.med., specialist internistične onkologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Maja Ebert-Moltara, dr.med., specialistka internistične onkologije
Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inšitutut Ljubljana

Maja Ivanetič, dr.med., specialistka radioterapevtka
Oddelek za akutno paliativno oskrbo, Onkološki inšitutut Ljubljana

asist. dr. Lučka Boltežar, dr.med., specialistka internistične onkologije
Sektor internistične onkologije, Onkološki inštitut Ljubljana

Andrej Žist, dr.med., specialist internistične onkologije
Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Marija Ivanović, dr.med., specialistka internistične onkologije
Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Ana Demšar, dr.med., specialistka internistične onkologije
Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Marina Čakš, dr.med., specialistka internistične onkologije
Oddelek za onkologijo, Univerzitetni klinični center Maribor

Katja Leskovšek, dr.med., specializantka internistične onkologije

Ana Erman, dr.med., specializantka internistične onkologije

Rozala Arko, dr.med., specializantka internistične onkologije

Karla Berlec, dr.med., specializantka internistične onkologije

Luka Dobovišek, dr.med., specializant internistične onkologije

Anja Kovač, dr.med., specializantka internistične onkologije

Kaja Cankar, dr.med., specializantka internistične onkologije

Aleksandra Sokolova, dr.med., specializantka internistične onkologije

Loredana Mrak, dr.med., specializantka internistične onkologije

Klara Geršak, dr.med., specializantka internistične onkologije

Maša Kitner-Tepeš, dr.med., specializantka internistične onkologije

Dijana Babić, dr.med., specializantka internistične onkologije

Jasna Knez-Arbeiter, dr.med., specializantka internistične onkologije

Valentina Jerič-Horvat, dr.med., specializantka internistične onkologije

Luka Čavka, dr.med., specializant internistične onkologije

Mićo Božič, dr.med., specializant internistične onkologije

Anja Žižek, dr.med., specializantka internistične onkologije

Lucija Bogdan, dr.med., specializantka internistične onkologije

Matej Panjan, dr.med., specializant internistične onkologije

Tina Zupančič, dr.med., specializantka internistične onkologije

Andreja Sevšek-Krajšek, dr.med., specializantka internistične onkologije

Alja Drobnič, dr.med., specializantka internistične onkologije

PROGRAM ČETRTEK, 18.11.2021

Moderator: doc. dr. Erika Matos, dr. med.

14.00 – 14.30 **Osnovna opredelitev paliativne oskrbe (PO)**
Maja Ebert-Moltara, dr. med.

14.30 – 14.45 **Organizacija paliativne oskrbe v Sloveniji**
Andrej Žist, dr. med.

14.45 – 15.00 **Status internistične onkologije in privzem vsebin ESMO/ASCO programa: Izsledki mednrodne poizvedbe**
prof. dr. Tanja Čufer, dr. med.

Moderator: Maja Ebert-Moltara, dr. med.

15.00 – 15.45 **VABLJENO PREDAVANJE "Integrating palliative care and oncology"**
prof. dr. Stein Kassa, dr. med.

15.45 – 16.00 **Odmor**

Moderator: doc. dr. Erika Matos, dr. med., Maja Ebert-Moltara, dr. med.

16.00 – 16.30 **Rezultati analize napotitev v specializirano paliativno oskrbo na Onkološkem inštitutu med leti 2007 in 2019**
dr. Lučka Boltežar, dr. med.

16.30 – 17.15 **Rak dojk**
dr. Simona Borštnar, dr. med., doc. dr. Erika Matos, dr. med. Anja Kovač, dr. med., Luka Dobovišek, dr. med., Kaja Cankar, dr. med.

17.15 – 18.00 **Raki GUT**
doc. dr. Boštjan Šeruga, dr. med., dr. Breda Škrbinc, dr. med., Dijana Babić, dr. med., Valentina Jerič-Horvat, dr. med., Andreja Sevšek Krajšek, dr. med.

18.00 – 18.15 **Satelitno predavanje (Astellas)**

18.15 – 18.30 **Zaključki prvega dne**
doc. dr. Erika Matos, dr. med.

PROGRAM PETEK, 19.11.2021

Moderator: Marko Boc, dr. med., doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

9.00 – 9.45 **Raki prebavil**
doc. dr. Martina Reberšek, dr. med., Marko Boc, dr. med., Jasna Knez-Arbeiter, dr. med., Alja Drobnič, dr. med., Karla Berlec, dr. med., Rozala Arko, dr. med.

9.45 – 10.30 **Kožni raki in rak CŽS**
prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med., doc. dr. Tanja Mesti, dr.med., Maja Ivanetič, dr.med., Ana Erman, dr. med., Katja Leskovšek, dr. med., Anja Žižek, dr. med., Mićo Božić, dr. med.

10.30 – 10.45 **Odmor**

Moderator: doc. dr. Erika Matos, dr. med.

10.45 – 11.30 **Rak pljuč**
Marina Čakš, dr. med., Marija Ivanović, dr. med., Ana Demšar, dr. med., Aleksandra Sokolova, dr. med., dr. Luka Čavka, dr. med.

11.30 – 12.15 **ORL raki**
doc. dr. Cvetka Grašič-Kuhar, dr. med., Klara Geršak, dr. med., Lucija Bogdan, dr. med.

12.15 – 12.30 **Satelitno predavanje**

12.30 – 13.30 **Kosilo**

Moderator: doc. dr. Erika Matos, dr. med.

13.30-14.15 **Limfomi**
znan. svet. prof. dr. Barbara Jezeršek-Novaković, dr.med., dr. Lučka Boltežar, dr. med., Maša Kitner-Tepeš, dr. med., Matej Panjan, dr. med., Tina Zupančič, dr. med.

14.15-14.30 **Zaključki drugega dne in srečanja**
Maja Ebert-Moltara, dr. med., doc. dr. Erika Matos, dr. med.

KAZALO

Ebert-Moltara M.:
Osnovna opredelitev paliativne oskrbe.....7

Žist A.:
Organizacija paliativne oskrbe v Sloveniji.....25

Čufer T.:
Status internistične onkologije in privzem vsebin ESMO/ASCO programa:
Izsledki mednarodne poizvedbe 35

Kaasa S.:
VABLJENO PREDAVANJE "Integrating palliative care and oncology".....39

Boltežar L.:
Rezultati analize napotitev v specializirano paliativno oskrbo na Onkološkem inštitutu med leti 2007 in 2019 56

Borštnar S., Matos E., Kovač A., Dobovišek L., Cankar K.:
Rak dojk 67

Šeruga B., Škrbinc B., Babić D., Jerič-Horvat V., Sevšek-Krajšek A.:
Raki GUT 77

Reberšek M., Boc M., Knez-Arbeiter J., Drobnič A., Berlec K., Arko R.:
Raki prebavil.....93

Ocvirk J., Mesti T., Ivanetič M., Erman A., Leskovšek K., Žižek A., Božić M.:
Kožni raki.....131
Rak CŽS.....148

Čakš M., Ivanović M., Demšar A., Sokolova A, Čavka L.:
Rak pljuč.....154

Grašič-Kuhar C., Geršak K., Bogdan L.:
ORL raki 167

Jezeršek-Novaković B., Boltežar L., Kitner-Tepeš M., Panjan M., Zupančič T.:
Limfomi 198

Paliativna oskrba pri bolniku z rakom

- Del 1: Razvoj paliativne oskrbe pri bolnikih z rakom
- Del 2: Osnovne opredelitve
- Del 3: Kaj je pomembno poudariti iz vidika onkologa internista

Paliativna oskrba pri bolniku z rakom

- **Del 1: Razvoj paliativne oskrbe pri bolnikih z rakom**
- Del 2: Osnovne opredelitve
- Del 3: Kaj je pomembno poudariti iz vidika onkologa internista

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

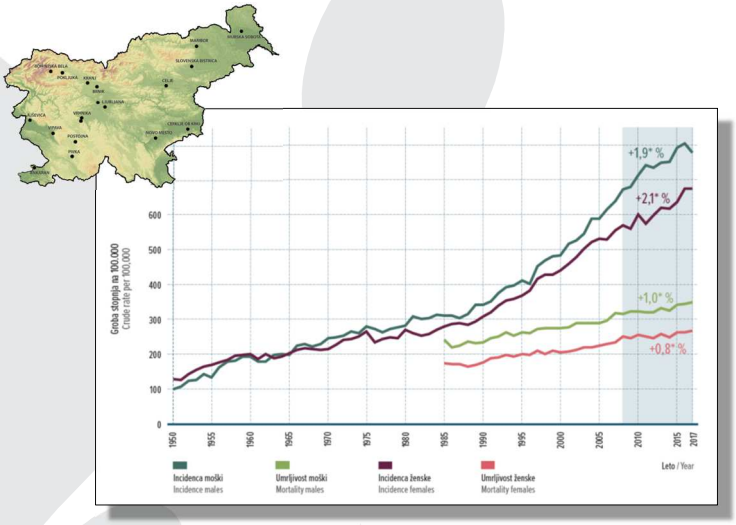
ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

Rak v Sloveniji

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA / INSTITUTE OF ONCOLOGY LJUBLJANA

EPIDEMIOLOGIJA IN REGISTER RAKA
EPIDEMIOLOGY AND CANCER REGISTRY



Novo odkritih: 16. 000

Smrti: 6.300

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

Rak in paliativna oskrbe v Sloveniji

DRŽAVNI PROGRAM PALIATIVNE OSKRBE 2010

V Sloveniji naj bi imeli 150 - 200 postelj za specializirano PO

1 mobilni paliativni tim / 100.000 -150.000 prebivalcev

DRŽAVNI PROGRAM OBVLADOVANJA RAKA 2010

nov: 2022-2026

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

Elementi MREŽE PALIATIVNE OSKRBE

TERCIARNI CENTER

REGIONALNE BOLNIŠNICE

MOBILNI PALIATIVNI TIMI

DRUŽINSKI ZDRAVNIK S PATRONAŽNO SESTRO

BOLNIK IN DRUŽINA

URGENTNI TIMI

LEKARNA, CENTRI ZA SOCIALNO DELO,...

DOMOVI STAREJŠIH OBČANOV

DRUŠTVA ZA POMOČ BOLNIKOM TER HOSPIC GIBANJA

LJUBHOSPIC Hvaležni za življenje

Hospic

Društvo za paliativno oskrbo Palias

ko-RAK.si

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

Obdobja razvoja PALIATIVNE OSKRBE

1. ZANIKANJE

3. PALILALIJA

2. PALIFOBIJA

4. PALLIAKTIVNA

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

PALIATIVNA OSKRBA na Onkološkem inštitutu Ljubljana

1990 – 2007 – 2010 - 2021 ...

Onkološki inštitut Ljubljana je javni zdravstveni zavod, ki kot osrednja nacionalna ustanova usmerja programe celostne obravnave rakavih bolezni na področjih:

- preventive,
- zgodnjega odkrivanja,
- diagnostike,
- zdravljenja in rehabilitacije,
- paliativne oskrbe,
- raziskovanja in izobraževanja.

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

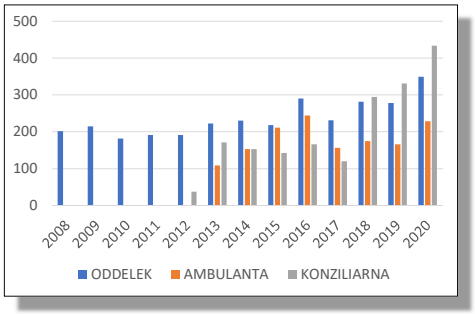
ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

SPECIALIZIRANA PALIATIVNA OSKRBA na Onkološkem inštitutu Ljubljana

Med 2007 – 2020 smo izvedli povprečno:

- **220 bolnišničnih obravnav (v 2020: 349)**
- **190 ambulantnih pregledov (v 2020: 235)**
- **200 konziljarnih pregledov (v 2020: 433)**
- **200 družinskih sestankov (v 2020: 214)**
- **Od 1.9.2021: 42 obiksov na domu/mesec**



Do 2019 telefonskega svetovanja nismo redno beležili, čeprav se izvaja že od samega začetka.
V 2020 zabeleženih dobrih 1500 klicev, od 1.9. cca 400/mesec.

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

PALIATIVNA OSKRBA v bolnišnici

OSNOVNI NIVO
vsi klinični oddelki/ambulante OI

80-90%

svetovalna (konziljarna) služba

SPECIALIZIRAN NIVO
Oddelek za akutno paliativno oskrbo

20-10%

- **obravnava bolniki s najkompleksnimi težavami (7 postelj)**
- **svetovanje v ambulanti za zgodnjo paliativno oskrbo**
- **koordinacija – spremljanje bolnikov, sprejem/odpust**
- **izobraževanje**
- **raziskovanje**

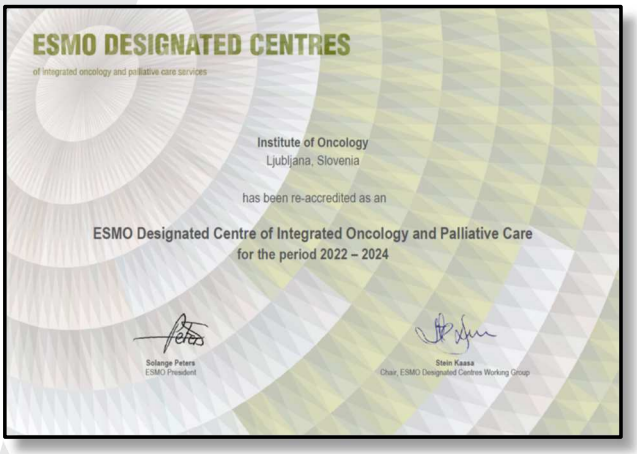
od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

PALIATIVNA OSKRBA na Onkološkem inštitutu Ljubljana

od 2007

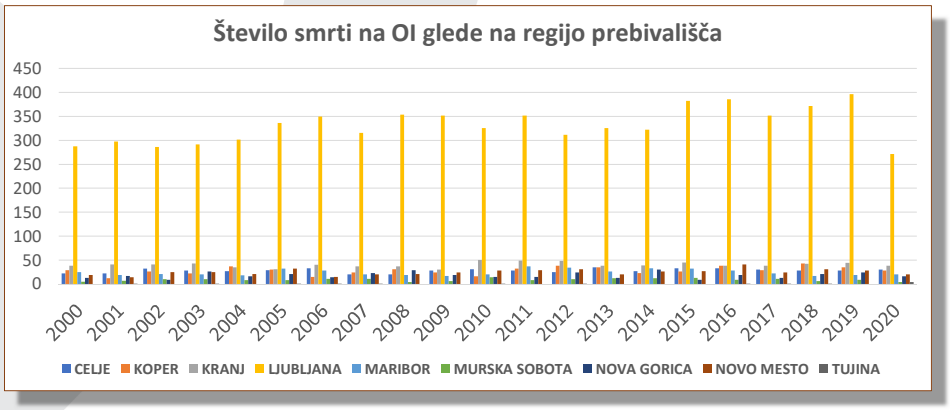


od 2007
ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

PALIATIVNA OSKRBA na Onkološkem inštitutu Ljubljana



Na Onkološkem inštitutu umre tudi do 600 bolnikov/leto (2/3 Osrednja Slovenija, ostalo druge regije).

od 2007
ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

Kje želimo umreti?

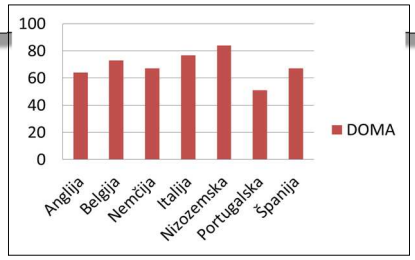
original articles

Annals of Oncology

ls of Oncology 23: 2006–2015, 2012
doi:10.1093/annonc/mdr602
Published online 16 February 2012

Preferences for place of death if faced with advanced cancer: a population survey in England, Flanders, Germany, Italy, the Netherlands, Portugal and Spain

B. Gomes[1*], I. J. Higginson[1], N. Calanzani[1], J. Cohen[2], L. Deliens[3,2], B. A. Daveson[1], D. Bechinger-English[1], C. Bausewein[4,1], P. L. Ferreira[5], F. Toscani[6], A. Meñaca[7], M. Gysels[7], L. Ceulemans[8], S. T. Simon[9,10], H. R. W. Pasman[3], G. Albers[3], S. Hall[1], F. E. M. Murtagh[1], D. F. Haugen[11,12], J. Downing[13], J. Koffman[1], F. Pettenati[6], S. Finetti[6], B. Antunes[5,1] & R. Harding[1] on behalf of PRISMA



KAKO se približati temu?

od 2007
ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

… z več in boljšo podporo obravnave na domu
… z medsebojnim sodelovanjem in povezovanjem
… z zagotavljanjem strokovnosti

od 2007
ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

PALIATIVNA OSKRBA na domu

OSNOVNI NIVO
vsi družinski zdravniki/patronažne sestre

80-90%

svetovalna služba

SPECIALIZIRAN NIVO
MOBILNA PALIATIVNA ENOTA

20-10%

- **obravnava bolnikov z najkompleksnejšimi težavami**
- **koordinacija – spremljanje bolnikov, sprejem/odpust**
- **izobraževanje**

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

Paliativna oskrba pri bolniku z rakom

- Del 1: Razvoj paliativne oskrbe
- **Del 2: Osnovne opredelitve**
- Del 3: Kaj je pomembno poudariti iz vidika onkologa internista

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

www.szpho.si

od 2007
ODDELEK ZA
AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO
Designated Centers
of Integrated
Oncology and
Palliative Care

Slovensko združenje
paliativne in hospic oskrbe

DEFINICIJA PALIATIVNE OSKRBE

WHO (*World Health Organization*, 2002)
Palliative care is an approach that improves the quality of life of patients and their families facing the problems
ough the
of early
nd treatment of
ocial and

EAPC (*European Association for Palliative Care*, 2010)
Palliative care is the active, total care of the patients whose disease is not responsive to curative treatment. Control of pain,
l and spiritual
isciplinary in its
ily and the
are is to offer the
for the needs of
er at home or in
ards dying as a
s death. It sets
until death.

CAPC (Center to Advance *Palliative Care, 2016)*
Palliative care is specialized medical care for people living with a serious illness. This type of care is focused on providing relief from the symptoms and stress of a serious illness. The goal is to improve quality of life for both the patient and the family.
eam of palliative care
k together with a
support. It is
s illness, and it can

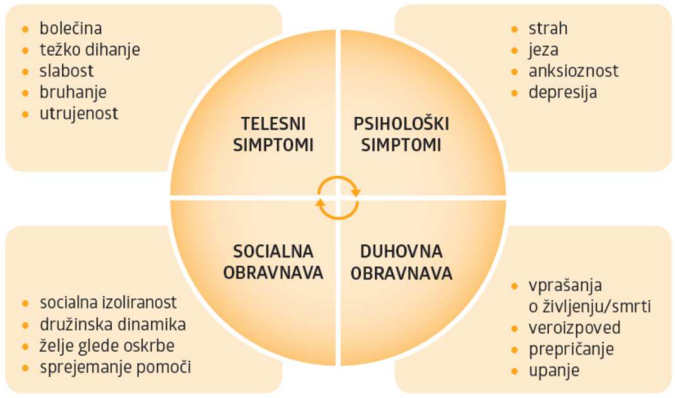
IAHPC (International Association for Hospice and *Palliative Care, 2017)*
Palliative care is the active holistic care of individuals across all ages with serious health-related suffering due to severe illness, and especially of those near the end of life. It aims to improve the quality of life of patients, their families and their caregivers.

od 2007
ODDELEK ZA
AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO
Designated Centers
of Integrated
Oncology and
Palliative Care

Slovensko združenje
paliativne in hospic oskrbe

ZNAČILNOSTI IZVAJANJA PALIATIVNE OSKRBE - **CELOSTNO**



Slika 3. Celostna obravnava bolnika z neozdravljivo boleznijo (19).

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

ZNAČILNOSTI IZVAJANJA PALIATIVNE OSKRBE – **TIMSKO DELO**

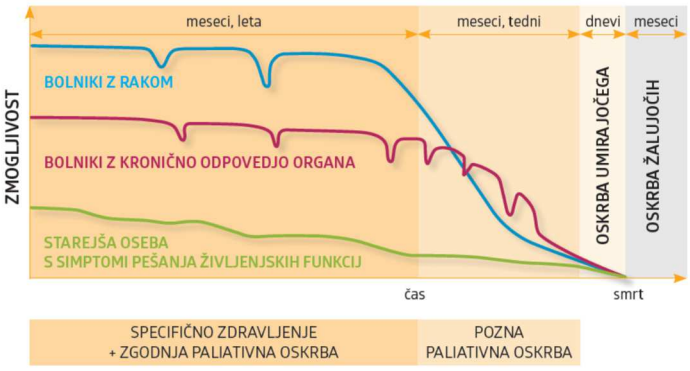
Slika 2. Paliativna medicina in paliativna zdravstvena nega tvorita skupaj z ostalimi dejavnostmi paliativno oskrbo.

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

POTEK BOLEZNI PRI **RAZLIČNIH KRONIČNIH OBOLENJIH**



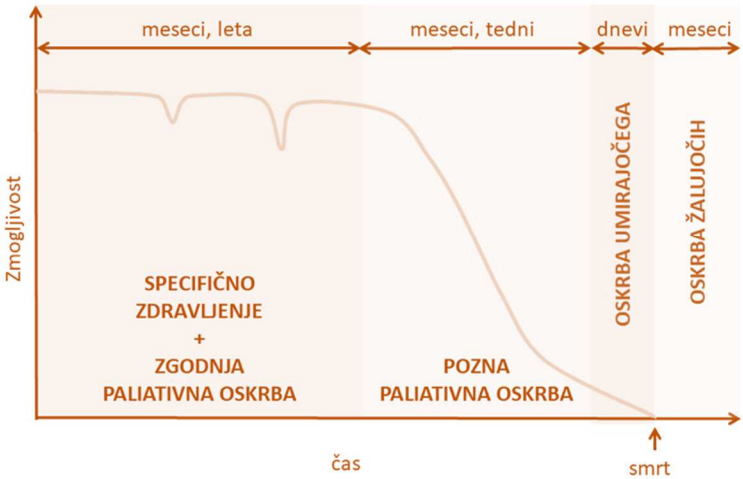
Slika 5. Obdobja paliativne oskrbe (14)

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

OBDOBJA PALIATIVNE OSKRBE



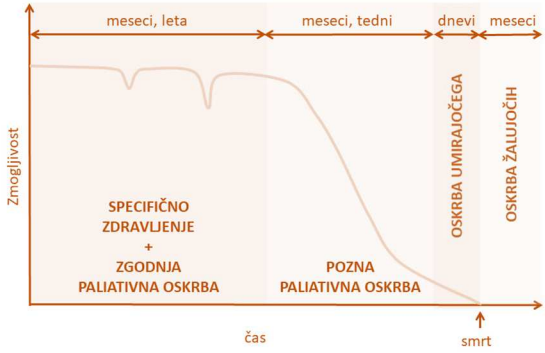
od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

PALIATIVNA OSKRBA IZVIRA IZ **POTREB**

P O T R E B

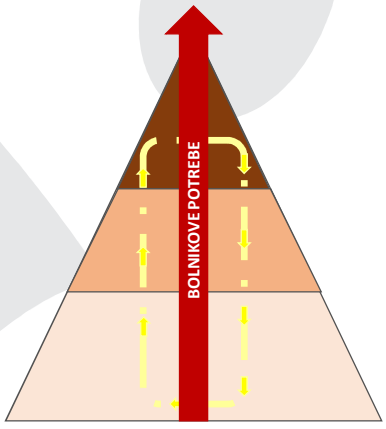


od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

POTREBE SE SKOZI **ČAS** SPREMINJAJO



KOMPLEKSNE POTREBE **20%**
Bolniki z najtežjimi telesnimi, psihičnimi, socialnimi in duhovnimi težavami oziroma kombinacijo vseh, ki se jih s splošno uveljavljenimi prisotopi ne uspemo zadostno olajšati.

OBČASNO VEČJE POTREBE **20%**
Bolniki z občasno težjimi telesnimi, psihičnimi, socialnimi in duhovnimi težavami oziroma kombinacijo vseh, ki se jih s pristopi specializirane paliativne oskrbe stabilizira, nato pa so lahko spet vodeni s strani osnovnega nivoja.

ZMERNE POTREBE **60%**
Bolniki z zmernimi telesnimi, psihičnimi, socialnimi in duhovnimi težavami oziroma kombinacijo vseh, ki se jih lahko oskrbi s strani osnovnega nivoja.

→ Bolnikove potrebe se skozi čas spreminjajo.

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

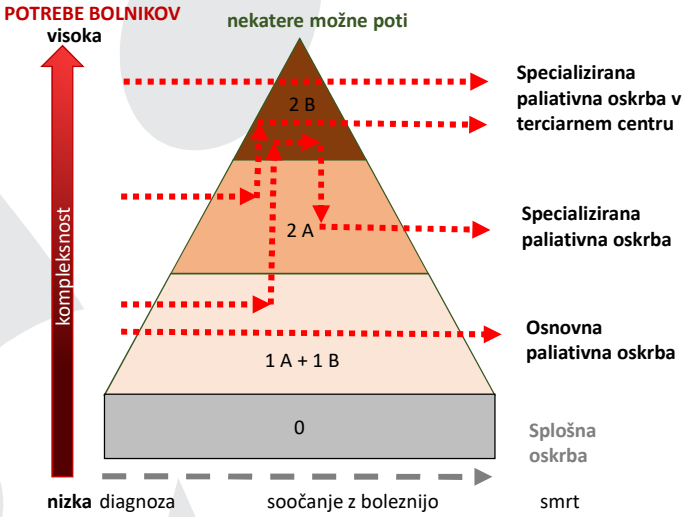
ZNAČILNOSTI IZVAJANJA PALIATIVNE OSKRBE - **NEPREKINJENO**

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

POTREBE PO VKLJUČITVI RAZLIČNIH **NIVOJEV**



od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

POTREBE SE SKOZI **ČAS** SPREMINJAJO

od 2007
ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

	Značilnosti	Paliativni načrt
STABILNO STANJE	STANJE JE STABILNO Bolnik: • zaznava simptome in težave, ki so pričakovani in ustrezno obvladani s trenutno obravnavo Bližnji: • družinske razmere so stabilne	• je izdelan • vemo, kako ukrepati ob poslabšanju simptomov in kako zagotavljati kakovostno življenje
NESTABILNO STANJE	STANJE SE POSTOPOMA SLABŠA Bolnik: • zaznava postopno slabšanje dosedanjih simptomov in/ali • zaznava nov, vendar pričakovan simptom Bližnji: • čutijo postopno večanje psihičnih ali fizičnih obremenitev, ki jih težje zmorejo • zaznavajo postopne spremembe njihove vloge v odnosu do bližnjega	• glede na spremenjeno stanje potrebuje prilagoditev in vključevanje novih pristopov v obravnavo • zahteva pogostejše preverjanje stanja, saj je stanje nestabilno
KRITIČNO STANJE	STANJE SE JE HITRO POSLABŠALO Bolnik: • zaznava nove težave, ki niso bile pričakovane, in/ali • zaznava izrazito poslabšanje dosedanjih simptomov Bližnji: • občutijo nenadne spremembe, ki močno vplivajo na obravnavo	• glede na hitro poslabšanje stanja je nujno takojšnje ukrepanje, zdravljenje in prilagoditev načrta
UMIRANJE	STANJE JE NEPOPRAVLJIVO IN VODI V SMRT Bolnik: • kaže znake aktivnega umiranja: je nepokreten, ne more zaužiti zdravil skozi usta, ne more piti tekočine, ima spremenjeno zavest različne stopnje Bližnji: • potrebujejo dodatno oporo in vzdrževanje stika	• obravnavo umirajočega prilagodimo željam in vrednotam bolnika ter bližnjih (kraj smrti, rituali itd.) • ohranjanje dostojanstva
ŽALOVANJE	Bolnik: • je umrl Bližnji: • potrebujejo podporo žalujočim glede na njihove potrebe in želje	• informiranje bližnjih o procesu žalovanja

Paliativna oskrba pri bolniku z rakom

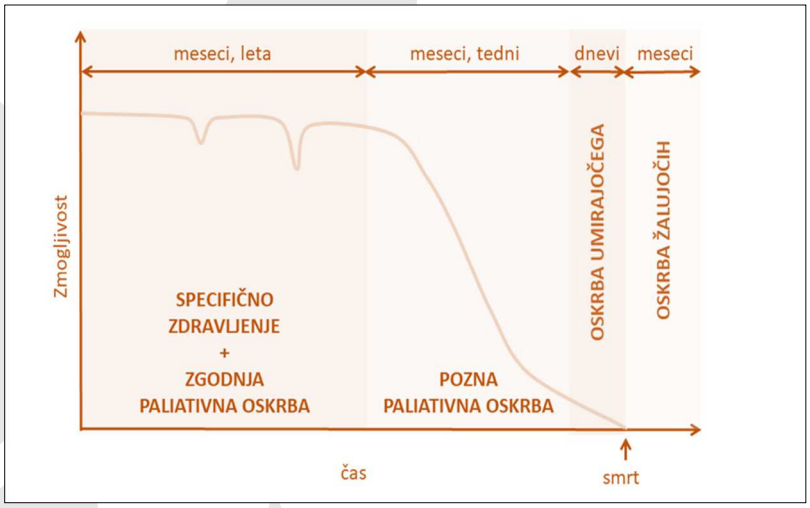
- Del 1: Razvoj paliativne oskrbe
- Del 2: Osnovne opredelitve
- **Del 3: Kaj je pomembno poudariti iz vidika onkologa internista**

od 2007
ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

POVZETEK



od 2007
ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO
Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

POVZETEK

Projekt METULJ za bolnike z neozdravljivo boleznijo in njihove bližnje
www.paliativnaoskrba.si

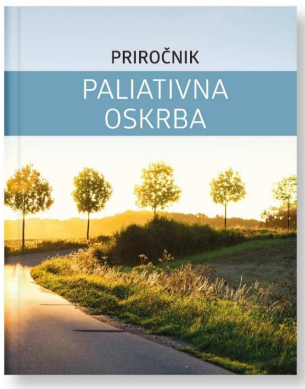
- Ocene celostnih potreb bolnika/svojcev
- Vključevanje dodatnih služb glede na kompleksnost situacije
- Kaj je optimalni TIMING!! Različni raki, različni podtip imajo različne potrebe
- Preventivno delovanje ob odpustih v domače okolje v napredovalih fazah (ukrepi, zdravila, kontakti)
- Obdobje umiranja je stresno za vse (preventiva: za bolnike in svojce - žalovanje)

od 2007 ODDELEK ZA AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

Priporočila Paliativna oskrba pri odraslih bolnikih z rakom



KO SPREMENITE
POGLED NA STVARI,
SE STVARI, KI JIH
GLEDATE SPREMENIJO...
Pozitivne Misli
http://pozitivnemisli.com

Pazite nase!
Nihče drug ne more tega narediti
namesto vas!
http://nastja.klevze.si

Dr. Maja Ebert Moltara, dr. med.
Vodja oddelka za akutno paliativno oskrbo Onkološki inštitut Ljubljana
Predsednica Slovenskega združenja paliativne in hospic oskrbe
mebert@onko-i.si

od 2007
ODDELEK ZA
AKUTNO PALIATIVNO OSKRBO

ESMO
Designated Centers of Integrated Oncology and Palliative Care

Slovensko združenje
paliativne in hospic oskrbe

UKC MARIBOR Univerzitetni klinični center Maribor

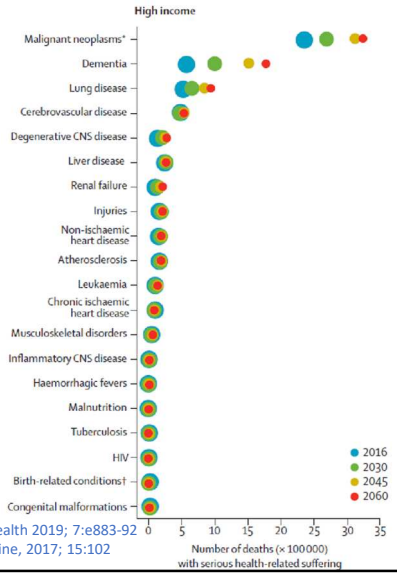
Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe

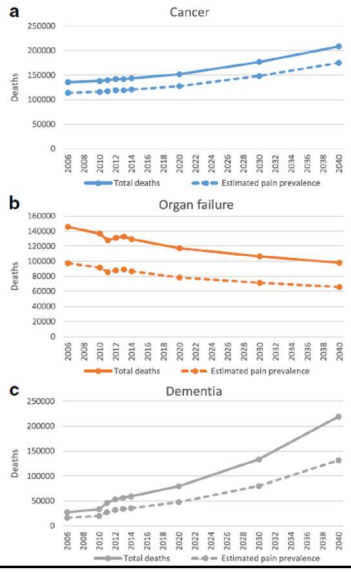
Organizacija paliativne oskrbe v Sloveniji

Andrej Žist
Oddelek za onkologijo
UKC Maribor
18.11.2021, virtualno

- Opredelitev problematike
- Ravni organizacije
- Izhodišča za izboljšave

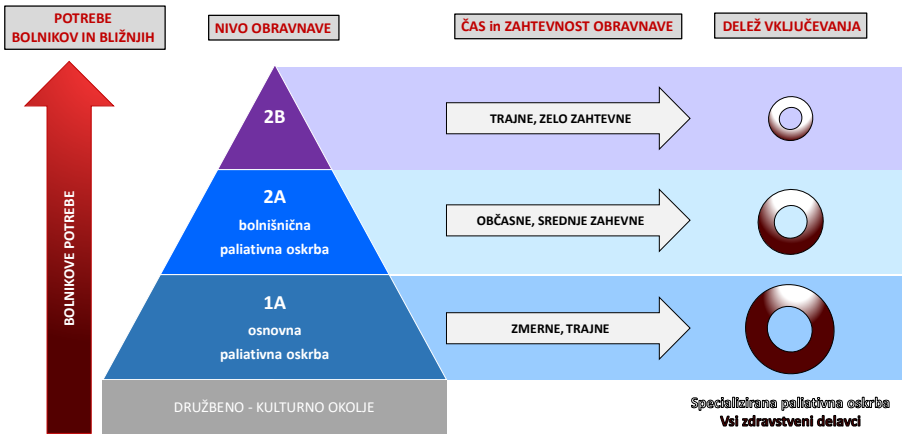
Potrebe po PO





Sleeman et al, Lancet Glob Health 2019; 7:e883-92 ; Etkind et al, BMC Medicine, 2017; 15:102

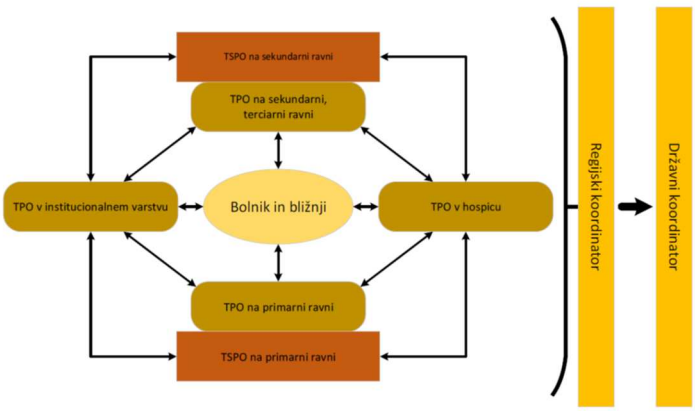
Potrebe po PO



Ključni dokumenti

- Državni program paliativne oskrbe 2010
  - Ocena stanja in oris problematike
  - Izhodišča in cilji za razvoj PO v Sloveniji

Ključni dokumenti



Ključni dokumenti

- Državni program paliativne oskrbe 2010
  - Ocena stanja in oris problematike
  - Izhodišča in cilji za razvoj PO v Sloveniji
  - Podlaga za vzpostavitev Državne koordinacije, Inštituta za palitivno medicino, Slovenskega združenja za paliativno in hospic oskrbo

Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe
Paliativna oskrba Slovenije
Univerza v Mariboru Medicinska fakulteta Inštitut za paliativno medicino in oskrbo

Ključni dokumenti

- Državni koordinator paliativne oskrbe
  - Organ MZ; mag. Mateja Lopuh
- Inštitut za paliativno medicino in oskrbo, MF, UM
  - Znanstveno raziskovalna dejavnost, izobraževanje
- Slovensko združenje za paliativno in hospic oskrbo
  - Promocija in izbobraževanje na področju PO

Ključni dokumenti

Ključni dokumenti

- Državni program paliativne oskrbe 2010
  - Ocena stanja in oris problematike
  - Izhodišča in cilji za razvoj PO v Sloveniji
  - Podlaga za vzpostavitev Državne koordinacije, Inštituta za palitivno medicino, Slovenskega združenja za paliativno in hospic oskrbo
- Pilotni projekt izvajanja celostne PO v 3 slovenskih regijah, 2010
  - Ljubljanska, gorenjska in pomurska regija
  - Uspešno zaključen, vendar nikoli v celoti implementiran

SPO na sekundarnem, terciarnem nivoju

- Organizacija SPO
  - Oddelek
  - Konziliarna služba
  - Ambulanta
  - Mobilni tim

Paliativni oddelek / enota

- Cilji
  - Izboljšanje simptomatike in stabilizacija stanja
  - Psihološka in socialna podpora za bolnika in svojce
- Postelje
  - 80-100 postelj na 1,000,000 prebivalcev
- Kader
  - 1,2 sestre na posteljo
  - 0,15 zdravnika na posteljo

Paliativni oddelek / enota

- Cilji
  - Izb
  - Ps
- Poste
  - 80
- Kade
  - 1,
  - 0,15 zdravnika na posteljo

Ocena potreb za hospitalno PO				
	Podravje	**Pomurje**	**Savinjska**	**Koroška**
Postelje	29	11	18	12
Zdravniki	4.8-5.8	1.9-2.2	3-3.6	2-2.4
Sestre	29-35	11-13	18-21	12-14

Konziliarna / podporna služba

- Cilji
  - Vzpodbujanje odpuščanja bolnikov v domače okolje
  - Pospeševanje prehoda bolnikov v zunajbolnišnične okolje
- Potrebe
  - Vsaj ena konziliarna služba na 250 postelj
  - Multidisciplinarna: zdravnik + sestra z ustrezno specialistično izobrazbo

Ambulanta

- Normativi za ambulanto za paliativno oskrbo?
  - Kanada: 0,2 zdravnika, 0,2 sestre in 0,2 soc delavca / ambulantni dan
  - Število delovnih dni na teden?
  - Število bolnikov na ambulanto?

Mobilni paliativni tim

- Cilji
  - Podpora v domačem okolju ob težji simptomatiki / v fazi umiranja.
  - Konzultacije za primarni nivo
- Potrebe
  - 1 MPT na 100.000-150.000 prebivalcev (omejitve!)
  - Multidisciplinarni: zdravnik, sestra, soc delavec, koordinator, ostali

Trenutno stanje

DRŽAVNI PROGRAM PO 2010

1 mobilni paliativni tim / 100.000 -150.000 prebivalcev

V Sloveniji naj bi imeli 150 - 200 postelj za specializirano PO

KONTAKTI:

	Ambulanta	Oddelek	Konziliarna služba	24 urni telefon	Obiski na domu	Kontakti
UKC Ljubljana	DA	/	DA	/	/	Tel.: 01 522 1295
UKC Maribor	DA	/	DA	DA	DA	Tel.: 02 321 19 77, 041 442 494
OI Ljubljana	DA	DA	DA	DA	DA	Tel: 030 662 139 E-mail: narocanjepal@onko-i.si
SB Murska Sobota	DA	/	DA	DA	DA	Tel.: 02 51 23 446, 041 329 561 Email: paliativa@sb-ms.si
SB Novo Mesto	DA	/	DA	DA	DA	Tel.: 031 259 430 E-mail: paliativni.tim@sb-nm.si
SB Slovenj Gradec	DA	DA	DA	DA	/	Tel: 031 604 366
SB Jesenice	DA	/	DA	DA	DA	Tel.: 04 5868 404; 031 379 861
Klinika Golnik	/	/	/	/	/	Pokriva MPT Jesenice
SB Nova Gorica	DA	DA	DA	/	/	Tel.: 05 330 12 80
SB Celje	DA*	/	DA*	/	/	Tel.: 03 423 33 83
SB Izola	DA*	/	DA*	/	/	Tel.: 05 660 64 68

* Protibolečinska ambulanta

Andrej Žist
UKC Maribor
andrej.zist@ukc-mb.si

Razpoznava internistične onkologije in privzem vsebin ESMO/ASCO programa: Izsledki mednarodne poizvedbe

Prof. dr. Tanja Čufer
Medicinska fakulteta, Univerza Ljubljani
ESMO/ASCO Global Curriculum Working Group (GC WG), Predsednica

DIO, Ljubljana 2021

Razpoznava internistične onkologije in privzem vsebin ESMO/ASCO programa

Interna onkologija

- Samostojna specializacija v **ZDA** od leta **1965** dalje
- **Evropa**: Samostojna specializacija od leta **2011**, na podlagi direktive o razpoznavi profesionalnih kvalifikacij (Directive2005/36/EC)
- Velike razlike v razpoznavi IO in uvedbi specializacije po Evropi
- **Slovenija** med prvimi v Evropi uvede IO kot samostojno specializacijo leta **2000**!

ESMO/ASCO global curriculum (GC)

- **Prva verzija leto 2004** (Hansen HH et al, Ann Oncol 2004; J Clin Oncol 2004)
- **Posodobitvi 2010 in 2016** (Dittrich C et al,ESMO Open 2016); prevod v 11 jezikov
- Log Book: Prva verzija leta 2009, posodobitvi 2011 in 2017
- **Naslednja posodobitev** GC poteka, **predvidena** objava **2022**

Razpoznava internistične onkologije in privzem vsebin ESMO/ASCO programa

Mednarodna poizvedba

- Izvedena s strani ESMO/ASCO GC WG, v letih 2018-2019
- Vprašalnik poslan 91 državam, s katerimi sta imeli ESMO/ASCO takrat navezane uradne stiki
- Naslovljen na nacionalne ESMO predstavnike, nacionalna strokovna združenja ali vodje nacionalnih programov
- 62 držav je odgovorilo, sledili so številni dodatni pogovori za rayjasnitev odgovorov

➢ Objava izsledkov na ESMO kongresu 2021 in sočasno v ESMO Open, September 2021

ESMO GOOD SCIENCE BETTER MEDICINE BEST PRACTICE

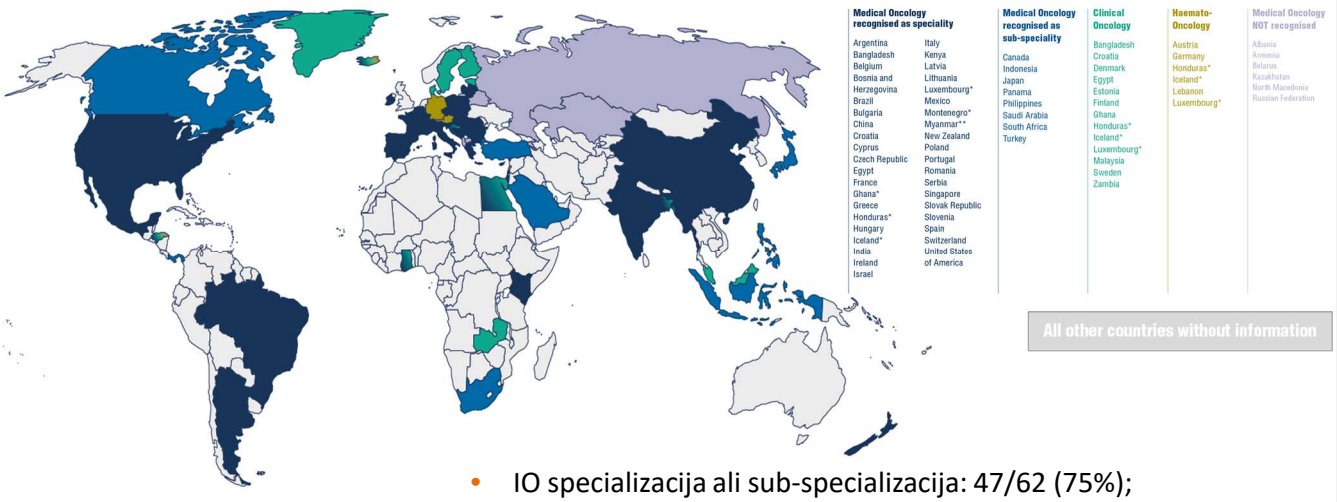
ESMO OPEN | CANCER HORIZONS

ORIGINAL RESEARCH

Current landscape of ESMO/ASCO Global Curriculum adoption and medical oncology recognition: a global survey

T. Cufer[1*], M. Kosty[2], P. Osterlund[3,4], S. Jezdic[5], D. Pyle[6], A. Awada[7], J. Close[8], N. El-Saghir[9], F. Lordick[10], P. Rutkowski[11], A. Tfayli[9] & H. Wildiers[12]

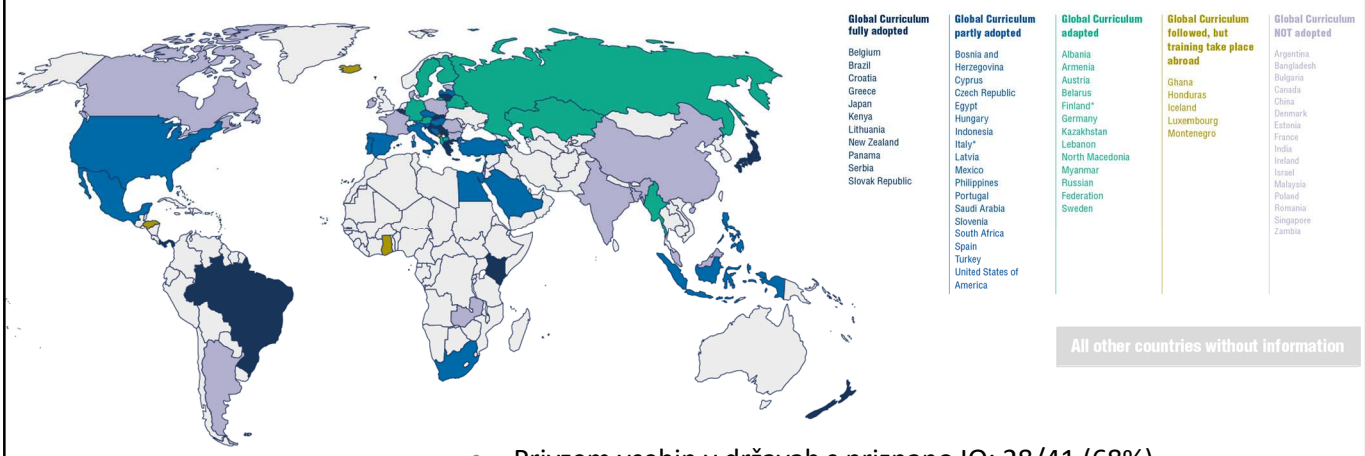
ESMO/ASCO Mednarodna poizvedba Razpoznava internistične onkologije



- IO specializacija ali sub-specializacija: 47/62 (75%);
- IO kot specializacija: 39/47 (83%)
- IO kot del hemato-onkologije ali klinične onkologije: 9/62 (15%)

Cufer T et al., ESMO Open 2021

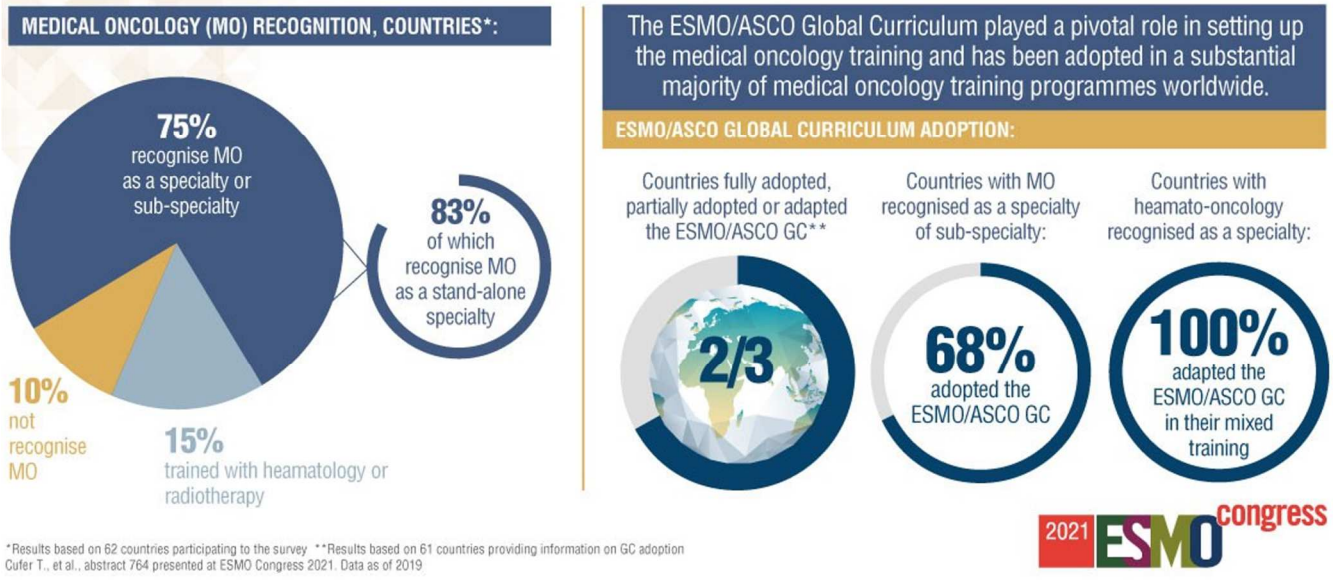
ESMO/ASCO Mednarodna poizvedba
Privzem vsebin ESMO/ASCO GC



- Privzem vsebin v državah s priznano IO: 28/41 (68%)
- 100% privzem v državah z hemato-onkologijo kot specializacijo
- Privzem vsebin, v celoti ali delno: 42/61 (67%)

Cufer T et al., ESMO Open 2021

Current Landscape of ESMO/ASCO Global Curriculum Adoption and Medical Oncology Recognition: A Global Survey



Razpoznava internistične onkologije in privzem vsebin ESMO/ASCO programa

- Razpoznava IO ter privzem GC sta dobra, kljub zahtevnosti in obsežnosti GC.
- Zahvaljujoč trdemu delu in prizadevanjem številnih kolegov po svetu!
- Številni aktivno delujejo v strokovnih združenjih in sodelujejo pri pripravi ESMO/ASCO GC.

Slovak Republic—Michal Mego, Professor and Director of training for medical oncology in the Medical School of Comenius University; Slovenia—Erika Matos, national co-ordinator for the specialisation in medical oncology; South Africa—Paul Ruff, Chair of the South African Society of

PRC European Palliative Care Research Centre

Integration of oncology and palliative care

Annual National conference of Slovenian association of medical oncology
18.11.2021

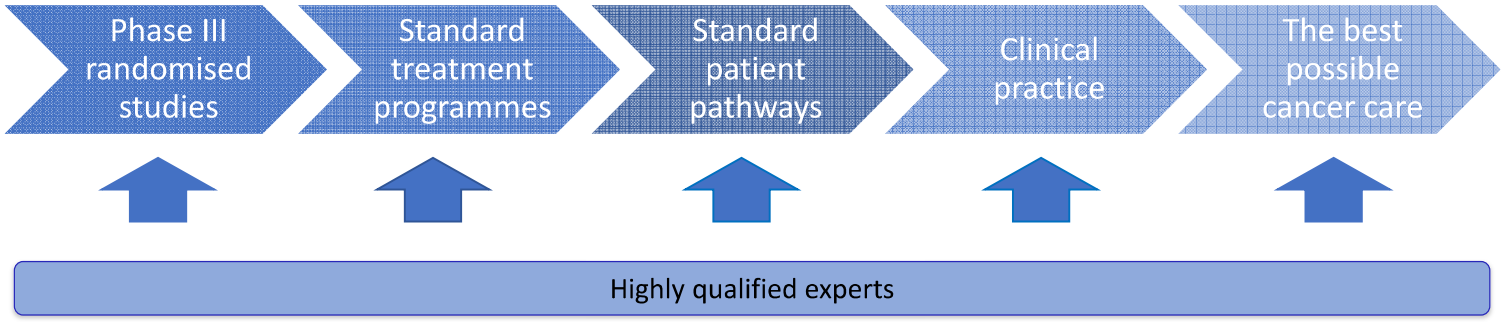
Stein Kaasa, MD Professor, Department Head in Oncology
Oslo University Hospital and University of Oslo
Head of PRC

Oslo University Hospital | UiO : University of Oslo

PRC European Palliative Care Research Centre

A basic concept:

Evidence based medicine
One standard pathway
How to implement it into clinical practice?



Oslo University Hospital | UiO : University of Oslo

PRC European Palliative Care Research Centre

What to present

- Why do modern health care need palliative care to be evidence based?
  - The budgets-if not in order it threaten universal/equal health care
  - The complexity of treating patients with advanced progressive disease
    - That is complex interventions
- What are the patients expectations?
- What is patient centred care?
- Where do we need evidence?
  - Type , content and organisation of research – these are proposals for debate

Oslo University Hospital UiO : University of Oslo

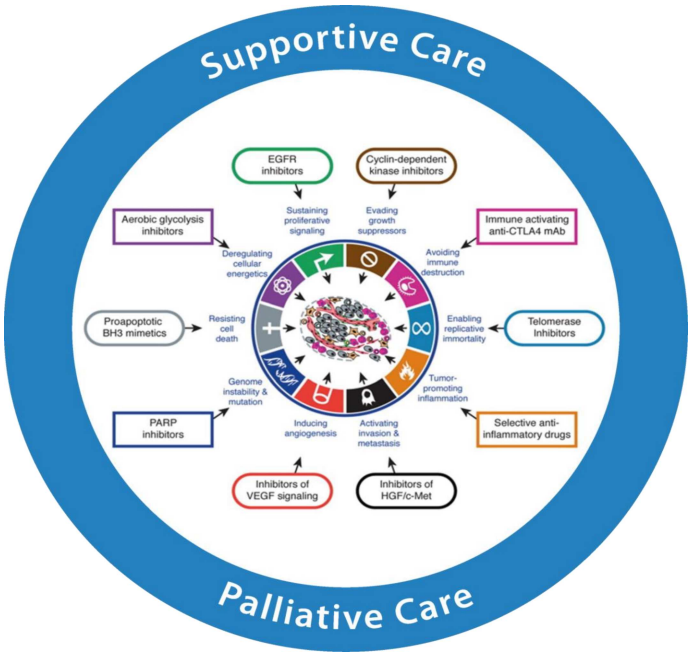
Challenges in public health (1)

- Increasing number of elderly and diseased elderly
- Increasing health care expenditure. As of today, approximately 10% GNP in EU is spent on health care
  - Threatens equal access to health care
- Different strategies for solutions proposed

Oslo University Hospital UiO : University of Oslo

Challenges in public health (2)

- Annual increase in new cancer cases
- Cancer therapies
  - Increasing numbers and increasing costs
  - Futile anticancer treatments towards end of life? – with poorer QOL? Shortened survival?
- Solution- Early integration of oncology and palliative care



Modified figure from Hannahan D, Cell 2011,5:646-674

By Karin Jordan

Oslo University Hospital
UiO : University of Oslo

PRC European Palliative Care Research Centre

Perspectives on simple and complex interventions

- Modern anticancer treatment is more complex but also more simple
  - From i.v. to tablets
  - From cytotoxic treatments to immunotherapy
- Cancer care is becoming chronic care
  - Need new knowledge on how to handle = research
- Not only specialist care - also community care
- Not only biology – also psychology and sociology

PRC European Palliative Care Research Centre

What are the patients expectations?

- Open for lots of discussions
- Do we have scientific evidence for the answers?

PRC European Palliative Care Research Centre

Imagine to have been diagnosed with a cancer

- The dualistic challenge
  - How to treat (cure) the cancer
  - How can I live with the situation?

Oslo University Hospital

UiO : University of Oslo

PRC European Palliative Care Research Centre

Patients wants to live as long and as good as possible

Palliative care is more than end of life care

Patient centred care is palliative and supportive care

Oslo University Hospital

UiO : University of Oslo

PRC European Palliative Care Research Centre

Patients and families are expecting to

- Be informed about treatment and care options
- Be active partners in the decisions
- Receive “the best” treatment and care
  - Treat the tumour – anticancer treatment
  - Treat the host-the human being living with the cancer – patient centred care

PRC European Palliative Care Research Centre

Essential elements of palliative care in oncology practice

- Symptom assessment and management
- Communication
- Coordination and continuity of care
- End-of-life care

PRC European Palliative Care Research Centre

How do we empower patients?

- Focus on patient preferences, values, and needs
- Shared decision making
- Provide information and education

PRC European Palliative Care Research Centre

Health care is organized and delivered as silos at different levels

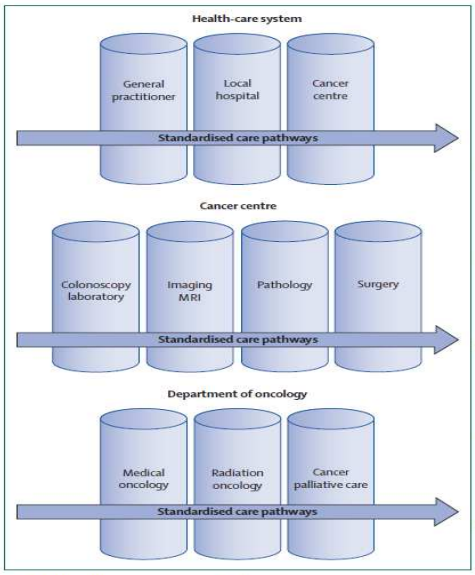


Figure 2: Health care includes silos at different levels

Oslo University Hospital
UiO : University of Oslo

PRC European Palliative Care Research Centre

What is patient centred care?

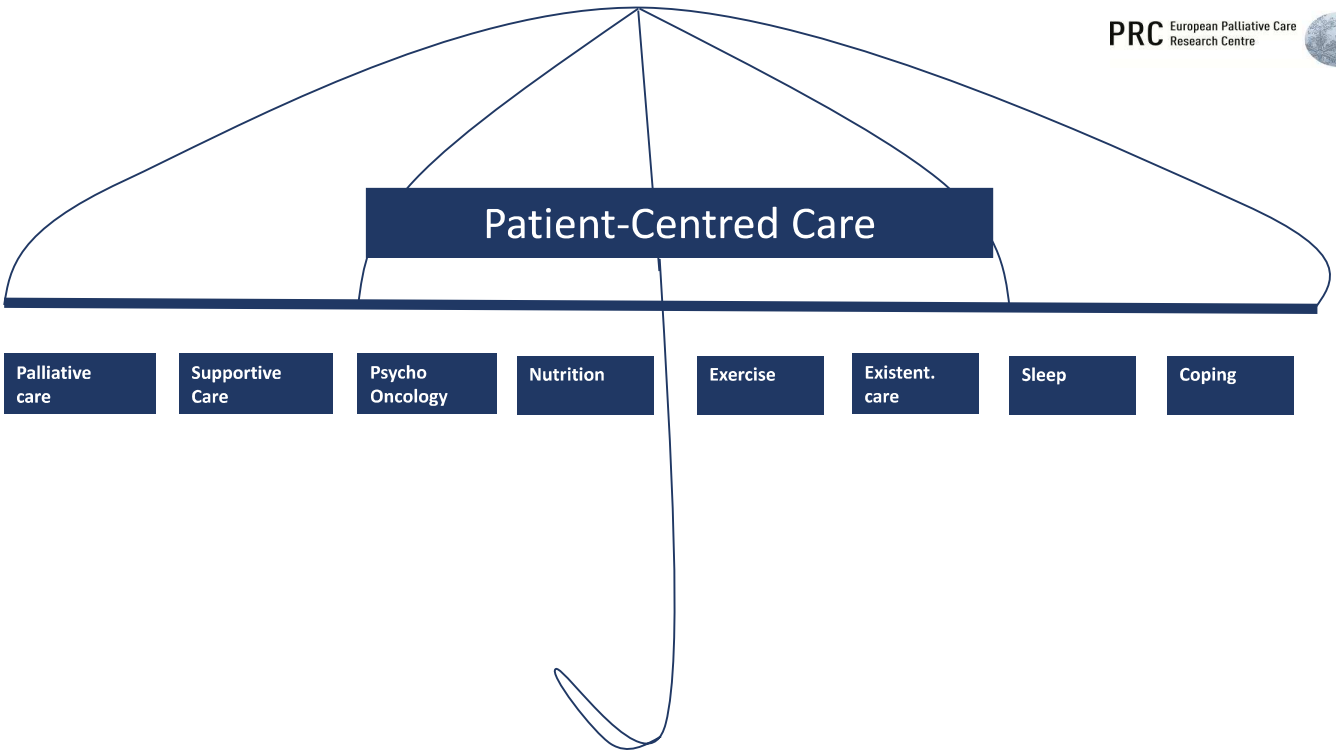
PRC European Palliative Care Research Centre

What is patient-centeredness ?

«Care that is respectful of, and responsive to, individual patient preferences, needs and values, and ensuring that patient values guide all clinical decisions»

Institute of Medicine (US) 2001

Oslo University Hospital
UiO : University of Oslo



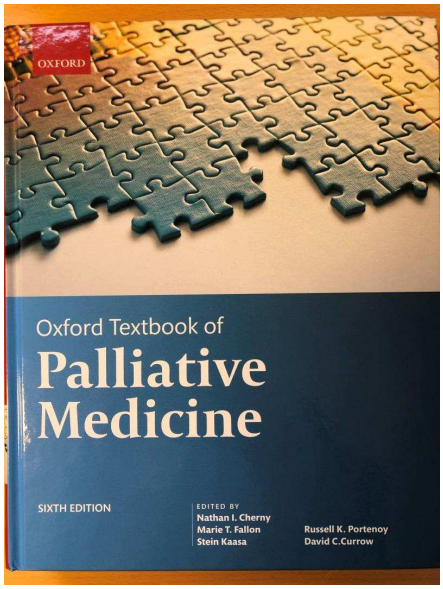
Oslo University Hospital
UiO : University of Oslo

Palliative care and oncology care – development over the past four decades

- The two paradigms – understood as two different cultures?
- Oncology – coming from mainstream medicine
- Palliative care – coming from outside mainstream health care
- WHO recommended integration many years ago
  - Of palliative care
  - Of health care in general

Oslo University Hospital
UiO : University of Oslo

Palliative care is now established as a speciality



How do public cancer care respond to these challenges?
How do the academic palliative care community respond to it?

- Are the PC guidelines evidence based?

PRC European Palliative Care Research Centre

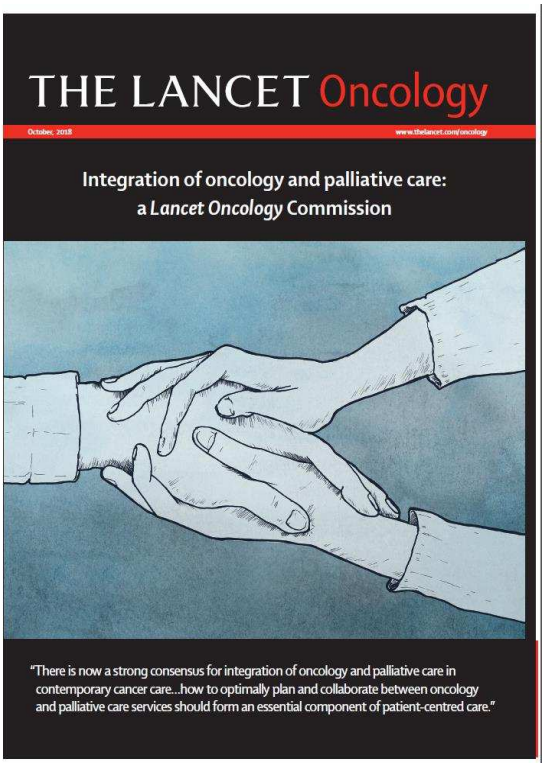
How to attack the complexity in research?

- How to set a patient centred research agenda?
- What are the consequences of more (early) integration?
  - How can the research competence of patient centred care contribute?
- Is the competence needed available in academic palliative care?
- Are symptoms and functions treated well enough?

Oslo University Hospital

UiO : University of Oslo

PRC European Palliative Care Research Centre



Oslo University Hospital

UiO : University of Oslo

The palliative care silo

- "Better to be with ourselves?"
- What, when and how can we deliver into oncology care?
- What type of competence is needed?
- Do we have the right competence?

***Panel 15:* Three levels of palliative care**

Basic
(Level A; undergraduate and postgraduate)
Integrate palliative care methods and procedures in general care, for all health-care professionals

Advanced
(Level B; postgraduate)
For professionals involved with palliative care, but not as their main occupation (eg, oncologists)

Specialist
(Level C; postgraduate)
For professionals working solely in palliative care whose main activity is complex problems requiring specialised skills and competencies

Oslo University Hospital
UiO : University of Oslo

How much integration and how to integrate?

Three levels of integration

- Need to be adapted to patients' needs and the care pathway
- Linkage
  - Work in parallel
- Coordination
  - Work in accordance with a plan (standardized care pathways)
- Full integration
  - Siloes are eliminated
  - The multidisciplinary team – plan and work according to patients' needs and preferences

Adapted from panel 1, Kaasa S, Loge JH, Aapro M, et al. Integration of oncology and palliative care: a *Lancet Oncology* Commission. *Lancet Oncol* 2018; published online Oct 19

Essential elements of palliative care in oncology practice

- Symptom assessment and management
- Psychosocial assessment and management
- Spiritual and cultural assessment and management
- Communication and shared decision-making

- Advance care planning
- Coordination and continuity of care
- Appropriate palliative care and hospice referral
- Carer support
- End-of-life care

Hypotheses
True or false?

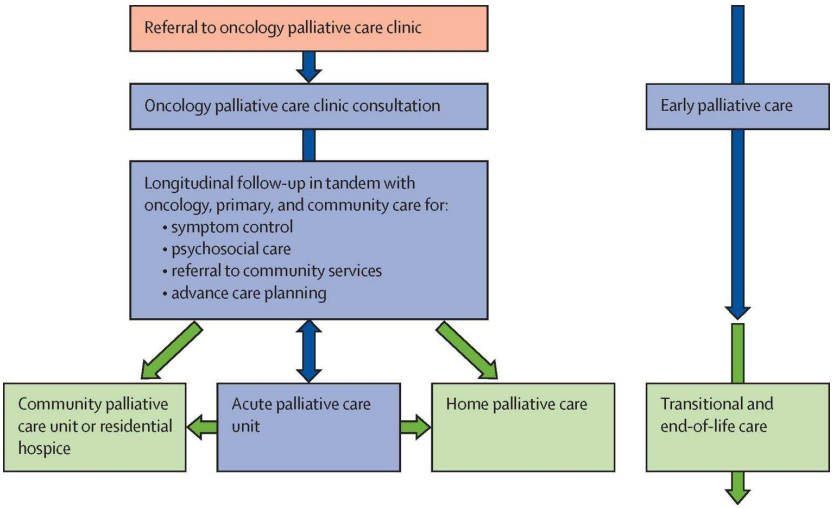
- "We – you do not have a common definition on what practically constitutes PC/SC/PCC…."
- "How it looks upon from outside varies considerably"
- How can we call for a place early in the disease trajectory when the content is unclear?

Panel 13: Models of palliative care integration

Needs-based

Time-based

Adapted from panel 13, Kaasa S, Loge JH, Aapro M, et al. Integration of oncology and palliative care: a *Lancet Oncology* Commission. *Lancet Oncol* 2018; published online Oct 19



Oslo University Hospital

UiO : University of Oslo

PRC European Palliative Care Research Centre

Opportunities and challenges for integrating oncology and palliative care teams to do research

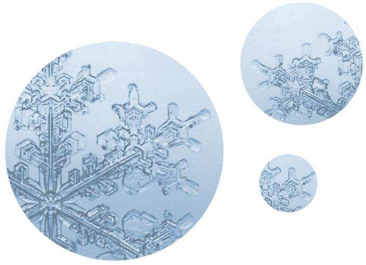
	Opportunities	Challenges
1	Sharing of clinical and research expertise	Need time to communicate and build the trust and relationship between teams
2	Access to patients (eg, enrolling patients from oncology clinic to assess palliative care needs)	Potential conflicts between teams because of differences in approaches
3	Opportunities for new areas of research and discoveries at the interface of disciplines (eg, defining roles and responsibilities for delivery of palliative care by oncologists)	Potential competition for study leadership
4	Sharing of work (eg, expertise) and resources (eg, staffing) might reduce overall cost	More resources might be needed to allow larger research teams

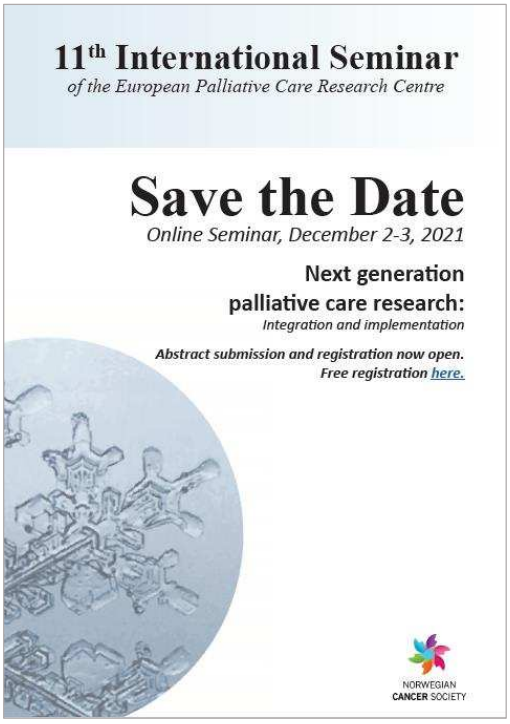
Table 8: Opportunities and challenges for integrating oncology and palliative care teams to do research

Oslo University Hospital

UiO : University of Oslo

PRC European Palliative Care Research Centre





https://bit.ly/PRCresearch Email: prc@ous-hf.no

Oslo University Hospital

UiO : University of Oslo

PRC European Palliative Care Research Centre

ESMO encourage and sustain supportive and palliative care development through its "ESMO Designated Centre of Integrated Oncology and Palliative Care" programme

http://www.esmo.org/Patients/Designated-Centres-of-Integrated-Oncology-and-Palliative-Care

Hui D et al. *Ann Oncol.* 2017 Sep 1;28(9):2057-2066.

NAPOTITVE V PALIATIVNO OSKRBO NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU MED LETI 2007 IN 2019

Asist. dr. Lučka Boltežar, dr.med.

Dnevi internistične onkologije, 18.11.2021

Boltezar et al. BMC Palliat Care (2021) 20:135
https://doi.org/10.1186/s12904-021-00828-w

BMC Palliative Care

RESEARCH Open Access

Trends in specialized palliative care referrals at an oncology center from 2007 to 2019

Lucka Boltezar[1,2], Barbara Jezersek Novakovic[1,2] and Maja Ebert Moltara[2,3*]

Mejniki:

- 2007 odprt hospitalni Oddelek za akutno paliativno obravnavo
- 2012 začetek uradne konziliarne službe
- 2013 odprtje Ambulante za zgodnjo paliativno obravnavo

Uvod

- Zgodnja integracija paliativne oskrbe v obravnavo bolnika izboljša kvaliteto življenja in daljša preživetje*
- V literaturi večinoma analize nekaj sto bolnikov, z izjemo nekaj večjih študij°^
- Praksa se razlikuje od države do države, glede na zdravstveni sistem, zmogljivosti, financiranje…

* Temel JS, Greer JA, Muzikansky A, et al. N Engl J Med. 2010;363(8):733-42.
° Goldwasser F, Vinant P, Aubry R, et al. Cancer. 2018;124(14):3044-51.
^Bennett MI, Ziegler L, Allsop M, Daniel S, Hurlow A. BMJ Open. 2016;6(12):e012576.

Metode

Analiza vseh napotitev v paliativno obravnavo med leti 2007 in 2019

- ❖ Opredeljene kot:
  - AZPO (ambulanta za zgodnjo paliativno obravnavo),
  - KONZ (konziliarni pregled)
  - OAPO (sprejem in hospitalizacija na oddelku za akutno paliativno obravnavo)

Zbrani podatki:

- ✓ spol, starosti ob napotitvi, diagnoza (glede na MKB-10), datum napotitve in datum smrti
- ❖ Datumi napotitve za AZPO = dodeljen termin v ambulanti (včasih težko določiti kdaj je bila napotnica oddana)
- ❖ Datumi smrti iz Registra raka (zajem podatkov 15.8.2020)

Metode

Čas napotitve

- čas med dnevom napotitve in dnevom smrti, v dnevih

Zamujeni termini

- kolikokrat je bil bolnik naročen, a ni prišel; možni le v AZPO, saj konziliarni pregled in sprejem na oddelek vedno terjata prisotnost pacienta

Število obravnav in terminov

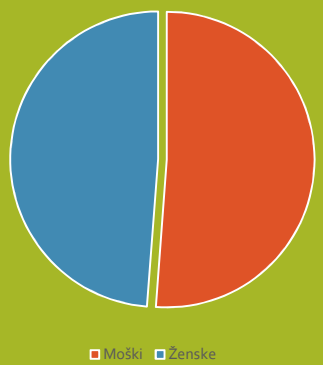
- za vsakega bolnika (zamujenih & izvršenih)

Razdelitev „časa napotitve“ v tri skupine

- zgodnja (več kot 90 dni pred smrtjo)
- pozna (31-90 dni pred smrtjo)
- zelo pozna (manj kot 30 dni pred smrtjo)

Rezultati - splošno

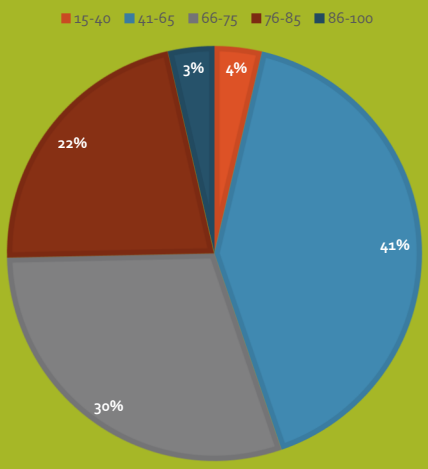
- 3234 bolnikov
- 1656 moških (51,2%) in 1578 žensk (48,8%)
- 97,6% bolnikov je bilo pokojnih ob času zajetja podatkov, 72 bolnikov živih; 5 bolnikov je bilo izgubljenih iz Registra Raka (najverjetneje so se vrnili v države bivše Jugoslavije in tam umrli)



Rezultati - starost

Mediana starost ob napotitvi 67 let (razpon 21-95 let); M 67 let, Ž 66 let

Starostna skupina	Število bolnikov (%)
15 - 40 let	121 (3.7)
41 – 65 let	1327 (41.0)
66 - 75 let	968 (29.9)
76 – 85 let	701 (21.7)
86 - 100 let	117 (3.6)

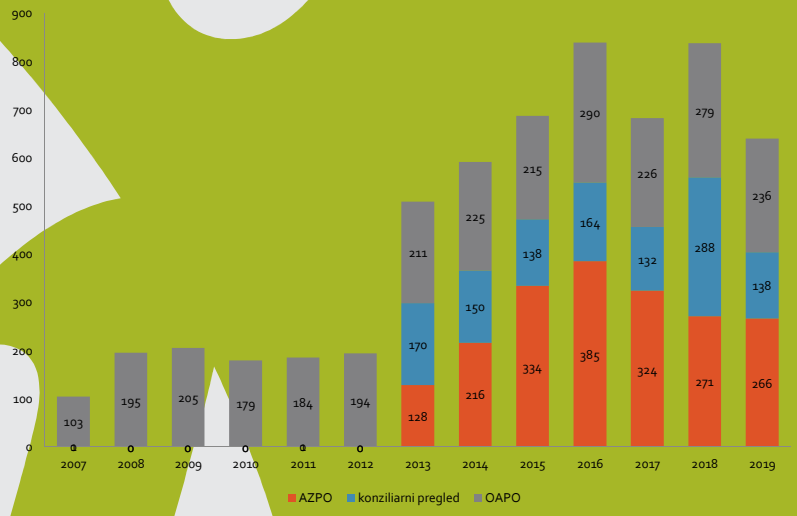


Rezultati - diagnoza

Mesto primarne neoplazme (MKB-10 klasifikacija)	Število bolnikov (%)
Ustnica, ustna votlina in žrelo (C0-C14)	110 (3.4)
Požiralnik (C15)	62 (1.9)
Želodec (C16)	177 (5.5)
Tanko črevo (C17)	13 (0.4)
Široko črevo in danka (C18-C20)	506 (15.6)
Anus in analni kanal (C21)	8 (0.2)
Hepatobiliarni trakt (C22-C24)	30 (0.9)
Pankreas (C25)	107 (3.3)
Prebavni sistem, drugo (C26)	1 (0.03)
Zgornji respiratorni trakt (C30-C33)	16 (0.5)
Sapnik in pljuča (C34)	523 (16.2)
Intratorakalni organi, drugo (C37-C39)	6 (0.2)
Kost in sklepni hrustanec (C40-C41)	14 (0.4)
Koža, vključujoč melanom (C43-C44)	193 (6.0)
Mezotelij in mehka tkiva (C45-C49)	84 (2.6)
Dojka (C50)	324 (10.0)
Ženski spolni organi (C51-C58)	275 (8.5)
Moški spolni organi (C60-C63)	208 (6.4)
Urinarni trakt (C64-C68)	237 (7.3)
Oko, možgani in drugi deli centralnega živčnega sistema (C69-C72)	59 (1.8)
Ščitnica in druge endokrine žleze (C73-C75)	20 (0.6)
Rak neznanega izvora (C76-C80)	94 (2.9)
Hematološki malignomi (C81-C96)	167 (5.2)

Rezultati - obravnave

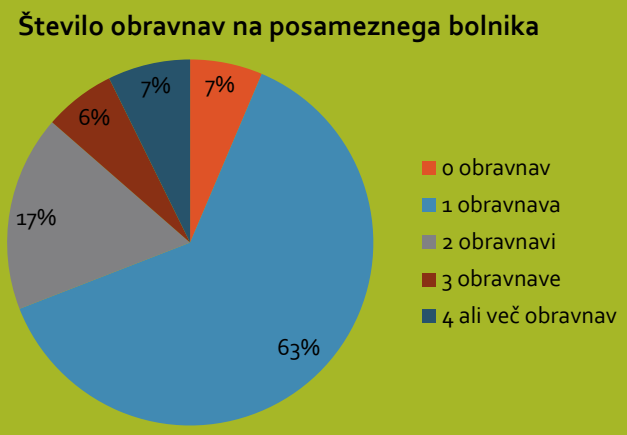
5851 obravnav - razpon od 1 do 22 obravnav na posameznega bolnika



Rezultati - obravnave

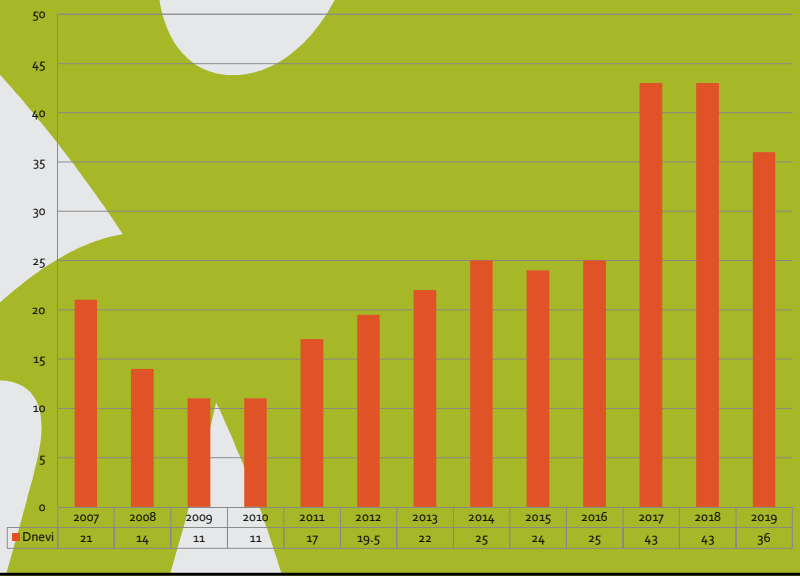
- 46,8% obravnav je bilo OAPO
- 33,0% AZPO
- 20,2% konziliarna služba

Brez razlike med spoloma (p=0,318)



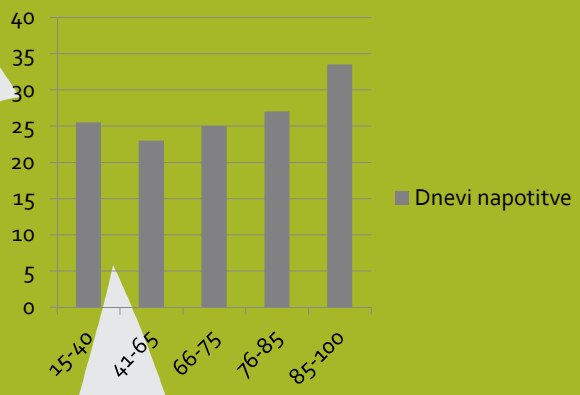
Rezultati - čas napotitve pred smrtjo

Mediani dnevi napotitve pred smrtjo glede na koledarsko leto



Rezultati - čas napotitve pred smrtjo

- ✓ SPOL: Brez razlik v času napotitve med moškimi in ženskami (p=0,16)
- ✓ STAROST: Brez razlik v času napotitve med starostnimi skupinami (p=0,493), starost ni korelirala z dolžino paliativne obravnave (ρ=0,03, p=0,08)



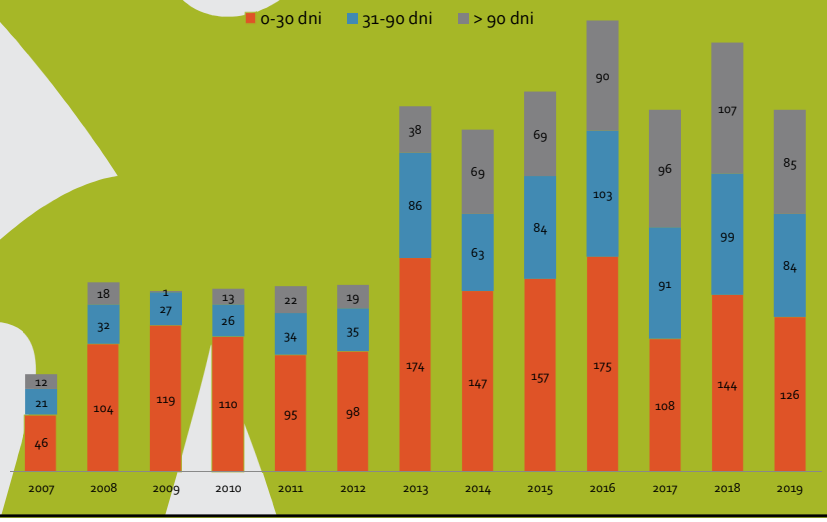
Rezultati - čas napotitve pred smrtjo

Median čas napotitve v paliativno obravnavo pred smrtjo je znašal 25 dni za celotno skupino (razpon -110 dni* do 1831 dni); *-110 dni pomeni, da je bil bolnik naročen v AZPO, dobil termin, a je umrl 110 dni pred terminom → takih bolnikov je bilo 3,7%

- 1,6% bolnikov (52) je bilo napotenih v paliativno obravnavo na dan svoje smrti

Rezultati - čas napotitve pred smrtjo

Število bolnikov, napotenih skozi leta, glede na tri časovne okvire – zgodaj, pozno in zelo pozno

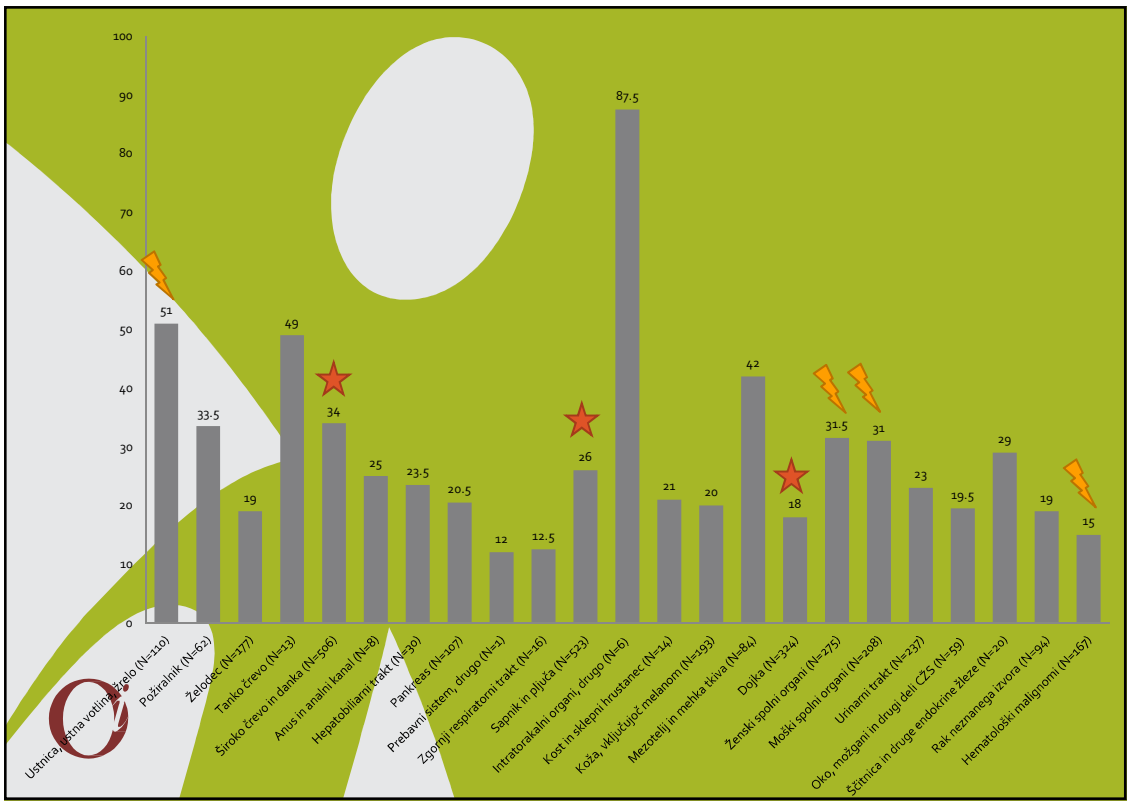


Rezultati - čas napotitve pred smrtjo

Obstaja močna korelacija med letom napotitve v paliativno obravnavo ter dolžino paliativne obravnave, ρ=0,19, p<<<0,001

- Tudi če razdelimo časovnico v dve obdobji – pred odprtjem AZPO in po odprtju AZPO leta 2013, ostane korelacija enaka ρ=0,19, p<<<0,001

- Primarno mesto raka korelira z časom napotitve pred smrtjo, p<<<0,001 →→→



Rezultati - čas napotitve pred smrtjo

V primerjavi skupin z večjim številom bolnikov so se pokazale razlike v času napotitve pred smrtjo med:

- ✓ bolniki z rakom pljuč (26 dni) in rakom dojke (18 dni), p=0,049;
- ✓ bolniki s kolorektalnim rakom (34 dni) in rakom dojke, p=0,001;
- ✓ mejno značilna razlika med rakom pljuč (26 dni) in bolniki s kolorektalnim rakom, p=0,056

Razprava

- ➢ Podobna študija izvedena v Leedsu[*], Anglija, a presek napotitev v času dveh let, bolniki z rakom (3900 bolnikov) le del preučevane skupine – slabša dostopnost do paliativne oskrbe pri osebah, starejših od 75 let → pri nas enako kot pri ostalih starostnih skupinah; starost ni korelirala z trajanjem paliativne oskrbe

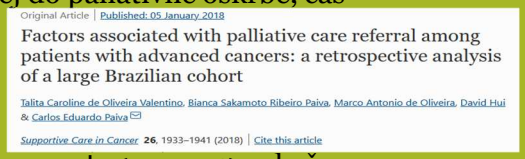
Open Access Research

BMJ Open What determines duration of palliative care before death for patients with advanced disease? A retrospective cohort study of community and hospital palliative care provision in a large UK city

[*] Bennett MI, et al. *BMJ Open*. 2016;6(12):e012576

Razprava

- Zadnja tri leta se čas napotovanja daljša (43, 43, in 36 dni), kar nas postavlja ob bok večjim ameriškim študijam* (med. čas 1,4 meseca) in angleški‾ (med. čas 37 dni)
- Brazilska kohorta – mlajši prej do paliativne oskrbe, čas napotovanja se celo krajša°


Original Article | Published: 05 January 2018

Factors associated with palliative care referral among patients with advanced cancers: a retrospective analysis of a large Brazilian cohort

Talita Caroline de Oliveira Valentino, Bianca Sakamoto Ribeiro Paiva, Marco Antonio de Oliveira, David Hui & Carlos Eduardo Paiva

Supportive Care in Cancer 26, 1933–1941 (2018) | Cite this article

- Metaanaliza 169 študij po celem svetu (2013-2018) pokaže mediani interval napotitve pred smrtjo 18,9 dni, za bolnike z rakom 15 dni!**

RESEARCH ARTICLE Open Access

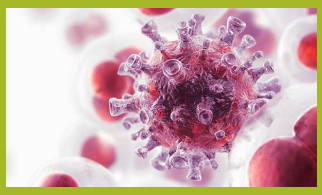
Duration of palliative care before death in international routine practice: a systematic review and meta-analysis

Roberta I. Jordan[1†], Matthew J. Allsop[1*†], Yousuf ElMokhallalati[1], Catriona E. Jackson[2], Helen L. Edwards[1], Emma J. Chapman[1], Luc Deliens[3,4] and Michael I. Bennett[1]

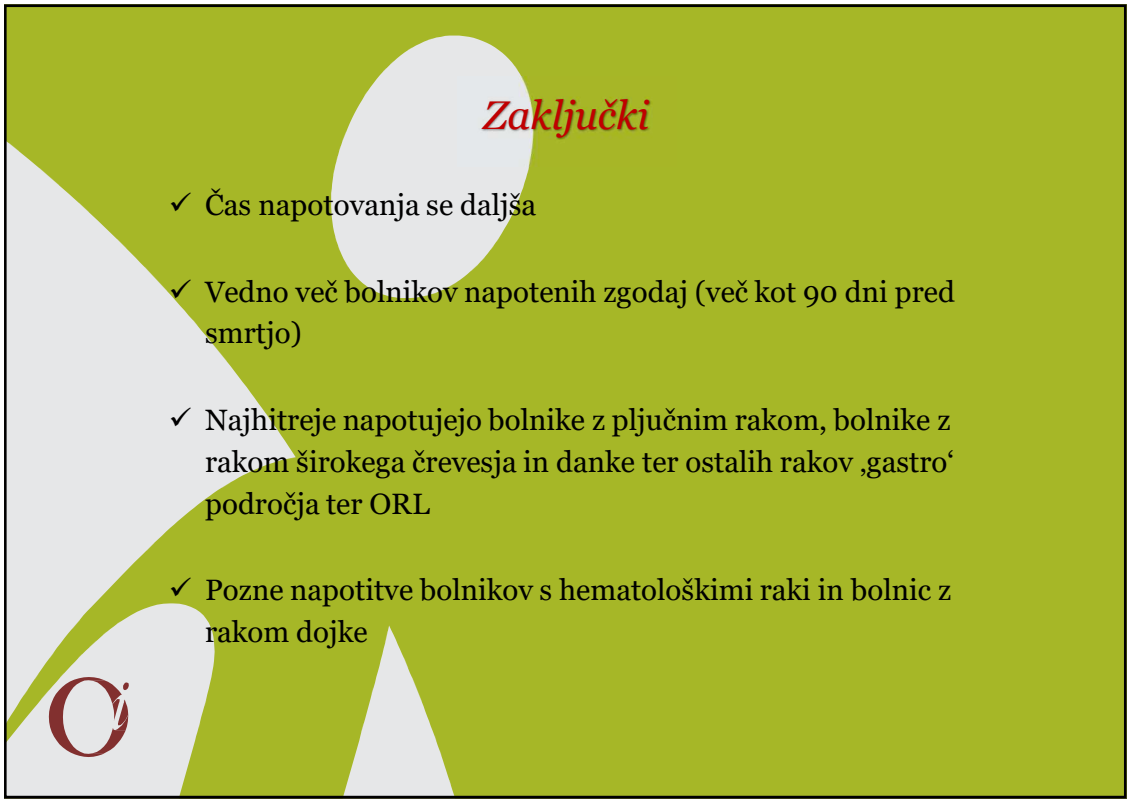
‾ Bennett MI, et al. *BMJ Open*. 2016;6(12):e012576
*Hui D, et al. *Oncologist*. 2012;17(12):1574-1580.
° Valentino TCdO,et al. *Supportive care in cancer*. 2018;26:1933–1941.
**Jordan RI, et al. *BMC Med*. 2020; 18: 368.

Razprava

- V literaturi bolnice z rakom dojke napotene med prvimi, v naši študiji med zadnjimi → dostopnost zdravil v Sloveniji?
- Bolniki s hematološkimi raki vedno napoteni pozno → narava maligne bolezni, možnosti in uspešnost zdravljenja
- V literaturi dokazano, da se specialisti, ki zdravijo hematološke malignome čutijo manj sposobne za zdravljenje oziroma vodenje paliativne oskrbe, kot zdravniki, ki zdravijo solidne tumorje*



* Hui D, et al. *Oncologist*. 2015;20(11):1326-1332.

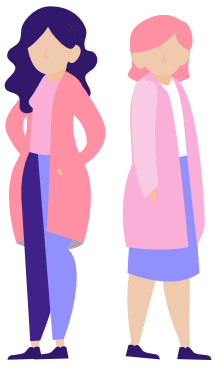

Zaključki
✓ Čas napotovanja se daljša
✓ Vedno več bolnikov napotenih zgodaj (več kot 90 dni pred smrtjo)
✓ Najhitreje napotujejo bolnike z pljučnim rakom, bolnike z rakom širokega črevesja in danke ter ostalih rakov ‚gastro' področja ter ORL
✓ Pozne napotitve bolnikov s hematološkimi raki in bolnic z rakom dojke

Dnevi internistične onkologije 2021

Paliativna oskrba in rak dojk

Anja Kovač, dr. med.
Kaja Cankar, dr. med.
Luka Dobovišek, dr. med.
doc. dr. Erika Matos, dr. med.
dr. Simona Borštnar, dr. med.

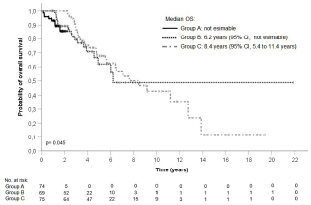
Uvod Raziskava
Razprava



Preživetje bolnic z rakom dojk (RD)

SLO 2012-16 *(1)*

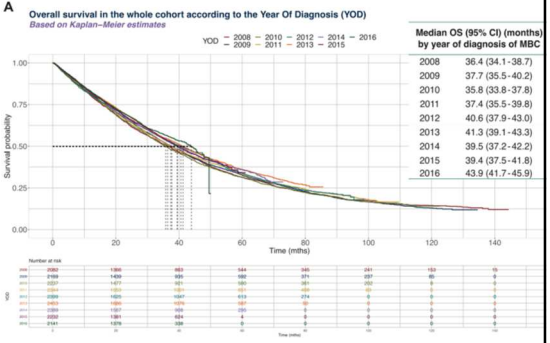
- letno zboli ≈ 1.322 oseb, umre jih 400
- Petletno čisto preživetje (vsi stadiji) 87,6 %
- Petletno čisto preživetje (razsejan stadij) 19 %
- HR+, HER2- bolnice v raziskavi *(2)* srednje preživetje (mOS) 7 let



FR 2008-2017 *(3)*

mOS vsi 43,9 m

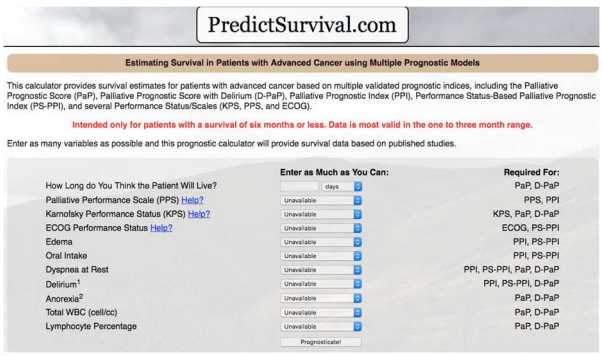
- HR+HER2- 44,8 m
- HER2+ NR
- TNBC 14,2 m



1 Zadnik V, et al. Preživetje bolnikov z rakom zbolelih v letih 1997-2016 v Sloveniji. OIL, 2020
2 Kovač A, et al. Cancer Treat Res Commun. 2020
3 Grinda T, el al. ESMO Open. 2021

Ocena prognoze *(1)*

- the Palliative Performance Scale
- the Palliative Prognostic Score
- the Palliative Prognostic Index
- the Glasgow Prognostic Score



stanje zmogljivosti
vnos p.o., edemi, dispneja
stanje zavesti
levkociti, % limfocitov
GPS: CRP, albumin

1 Crawford GB, et al. ESMO Open. 2021
2 Simmons CPL, et al. J Pain Symptom Manage. 2017

Kemoterapija v zadnjem mesecu življenja

- znižuje kakovost življenja
- poveča št. obiskov urgentnih ambulant
- poveča intenzivnost zdravljenja v zadnjih dneh življenja
- Švedska kohorta *(2)*
  - M1 RD
  - N=1.571
  - mOS 17 mesecev
  - 23,2 % prejemalo KT v zadnjem mesecu (najpogosteje kapecitabin/vinorelbin p.o.)
  - ≤ 60 let - % stat. značilno višji (37,2 vs 19,3 %, p<0,001)
- Pataky, et al *(3)* – ST v zadnjih 3 mesecih
  - M1 RD
  - N=1.503
  - 58 % prejemalo ST v zadnjih 3 mesecih
  - vs 27-32% rak pljuč, DČD, prostate

1 Crawford GB, et al. ESMO Open. 2021
2 Edman Kessler L. Breast Cancer Res Treat. 2020
3 Pataky RE, et al. Curr Oncol. 2016
4 Baena-Canada JM, et al. J Palliat Med 2019

Kdaj je pravi čas za napotitev v PO pri RD? *(1)*

sočasni vs solo ("onkocentrični") model

- onkolog in paliativni tim od dg.
- odvisno od "vodilnega simptoma"
- odprta komunikacija med zdravniki
- prednostna izbira

- onkolog vodi bolnika od dg. do smrti
- kontinuiteta oskrbe in izogib občutku zapuščenosti
- uspeh odvisen od kompetenc onkologa in včasih nasprotujočih si interesov (npr. novo zdravilo vs PS)
- paliativni tim v pripravljenosti

1 Cherny N, et al. Breast Cancer (Dove Med Press). 2018
2 Potenza L, et al. Oncologists. 2021
3 Bruera E, et al. J Clin Oncol. 2010

Kdaj je pravi čas za napotitev v PO pri RD?

- prognoza 6-24 mesecev? ob odpovedi horm. terapije? *(1, 2)*
  - TNBC M1 ob postavitvi diagnoze razsejane bolezni?
- SLO – mediani čas od napotitve v PO do smrti 18 dni *(3)*

Table 3. Criteria for Palliative Care Assessment at Time of Admission[35]

Criterion*
Primary†
Surprise question: You would not be surprised if patient died within 12 months or before adulthood[23-25]
Frequent admissions (eg, > one admission for same condition within several months)[26-30]
Admission prompted by difficult-to-control physical or psychological symptoms (eg, moderate to severe symptom intensity for > 24 to 48 hours)[6,31]
Complex care requirements (eg, functional dependency; complex home support for ventilator, antibiotics, feedings)[6]
Decline in function, feeding intolerance, or unintended decline in weight (eg, failure to thrive)[6,31]
Secondary‡
Admission from long-term care facility or medical foster home§
Elderly patient, cognitively impaired, with acute hip fracture[32,34-36]
Metastatic or locally advanced incurable cancer[37]
Chronic home oxygen use§
Out-of-hospital cardiac arrest[38,39]
Current or past hospice program enrollee§
Limited social support (eg, family stress, chronic mental illness)§
No history of completing advance care planning discussion or document[6,31]

NOTE. Adapted with permission.[35]
*In addition to potentially life-limiting or life-threatening condition.

Mt Sinai: "refleksna" napotitev *(4)*
ob hospitalizaciji, če
- predhodna hosp. <30 dni
- hosp. > 7 dni
- aktivni simptomi

↓ponovni sprejem
↓KT
↑hospic

1 Ferrel BR, et al. J Clin Oncol. 2017
2 Weissman DE. J Palliat Med. 2011
3 Boltezar, et al. BMC Palliat Care. 2021
4 Adelson K, et al. J Oncol Pract. 2017

PALIATIVNA OSKRBA BOLNIC Z RAKOM DOJK NA OIL V OBDOBJU 2007-2019

Kaja Cankar, dr. med.
Luka Dobovišek, dr. med.
Anja Kovač, dr. med.
doc. dr. Erika Matos, dr. med.
dr. Simona Borštnar, dr. med.

Načrt raziskave

- retrospektivna opazovalna kohortna raziskava
- vključeni bolniki z rakom dojk, ki so bili med 2007 in 2019 obravnavani s strani specializiranega paliativnega tima (PT) na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL)
- deskriptivna analiza in analiza variance
- podatki o bolnikih pridobljeni iz bolnišničnega sistema (WD)
  - n=321
  - Izključitveni kriteriji (n=54):
    - napotitev zaradi drugega raka
    - v dokumentaciji ni zapisa o obravnavi v PT
  - n=267

Rezultati

n=267

- Ženske prb. 99 % (n=265)
- Moški prb. 1 % (n=2)

Vitalni status

- Živi 3 % (n=8)
- Umrli 97 % (n=259)

- Povprečna starost ob prvi obravnavi: 65,42 let (29 – 94 let)
- Povprečna starost ob smrti: 65,55 let

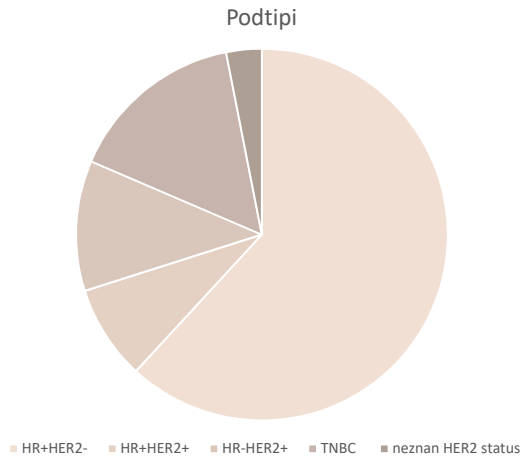
Rezultati

n=267

PODTIPI

- HR+HER2- 60 % (n=161)
- HR+HER2+ 8 % (n=24)
- HR-HER2+ 11 % (n=29)
- TNBC 15 % (n=42)

- Neznan HER2 status 3 % (n=9)



Rezultati

n=267

- **Vrsta obravnave**
  - Konziliarni pregled 23 % (n=63)
  - Obravnava v ambulanti za zgodnjo PO 13 % (n=36)
  - Obravnava na oddelku za akutno PO 62 % (n=166)

- Predvidena kontrola pri 13 % (n=35)
- Ni podatka o kontroli 8 % (n=21)

- **Skupno število obravnav n=404**
  - Ena obravnava 70 % (n=187)
  - Dve obravnavi 21 % (n=56)
  - >dve obravnavi 9 % (n=23) (3-18)

Rezultati

n=267

- **Razlog obravnave**
  - Izčrpano specifično onkološko zdravljenje 10 % (n=27)
  - Kompleksni telesni simptomi 55 % (n=147)
  - Kompleksni psihološki simptomi <1 % (n=1)
  - Kompleksna družinska dinamika 19 % (n=5)
  - Aktivno umiranje 20 % (n=54)
  - Drugo 3 % (n=9)

Uvod
Razprava
Raziskava
PALIATIVNA OSKRBA BOLNIC Z RAKOM DOJK NA OIL V OBDOBJU 2007-2019

Rezultati

n=267

- **Razlog obravnave: kompleksni telesni simptomi**
  - Bolečina
  - Dispneja
  - Simptomi zaradi zasevkov v centralnem živčnem sistemu
  - Utrudljivost
  - Ascites
  - Ileus
  - Kombinacija zgoraj naštetih

Rezultati

n=267

- **Razlog obravnave: kompleksna družinska dinamika**
  - Neurejene socialne razmere
  - Dementna žena
  - Izgorelost svojcev
- **Razlog obravnave: drugo**
  - pomoč pri urejanju institucionalne oskrbe

Uvod
Razprava
Raziskava
PALIATIVNA OSKRBA BOLNIC Z RAKOM DOJK NA OIL V OBDOBJU 2007-2019

Napotitev v obravnavo PT in prva obravnava

n=267

Mediana 0 dni

Razpon 0 - 1436 dni

Napotitev v obravnavo PT in prva obravnava

n=259

Podtip	Povprečni čas od napotitve do obravnave v dnevih
TNRD	22
HR-,HER2+	32
HR+,HER2+	14
HR+,HER2-	36
ni razvrščeno	16

Razlika med podtipi ni statistično pomembna

Uvod
Razprava
Raziskava
PALIATIVNA OSKRBA BOLNIC Z RAKOM DOJK NA OIL V OBDOBJU 2007-2019

Obravnava v PT in čas smrti

n=259

- < 30 dni pred smrtjo 69 % (n=180)
  - nekateri tudi po smrti? (n=16)
- 31-90 dni pred smrtjo 20 % (n=54)
- > 3 mesece pred smrtjo 11 % (n=25)

- Mediana 12.5 dni
  Razpon 0 – 1041 dni
  Povprečje 54,1 dni

Obravnava v PT in čas smrti

n=259

Podtip	Povprečni čas od obravnave do smrti v dnevih
TNRD	40
HR-,HER2+	32
HR+,HER2+	28
HR+,HER2-	44
ni razvrščeno	123

Razlika med podtipi ni statistično pomembna

Sistemsko zdravljenje v zadnjem mesecu življenja

n=267

- v zadnjih 30 dneh življenja zdravljenih 20 (8 %) bolnikov
- v zadnjih 10 dneh 5 (2 %) bolnikov
- v zadnjih 3 dneh 3 (1 %) bolnikov

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Izivi v paliativni oskrbi bolnikov z napredovalim rakom mehurja in ledvice

Dijana Babić, dr.med,
Mentor: dr. Breda Škrbinc, dr.med

17. DNEVI INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE

Izivi v oskrbi bolnikov z napredovalim rakom mehurja in ledvice

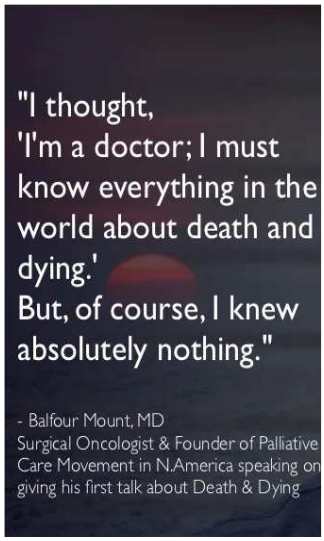
- Uvod
- Dejavniki tveganja in pridružene bolezni
- Genitourinarni vidiki v paliativni negi
- Pregled obravnave bolnikov z napredovalim rakom mehurja in ledvice v ambulanti lečečga onkologa v mesecu oktobru 2021

1980 Balfour Mount: urolog utemeljitelj sodobne paliativne nege

1976 Enota paliativne nege: Balfour Mount: ambulanta svetovanje oskrba na domu

1973 Prvi sodoben hospic: Cicely Saunders (London): skrb za telesne, čustvene, socialne in duhovne tegobe

1843 Hospic: skrb za umirajoče (Lyon, Francija)

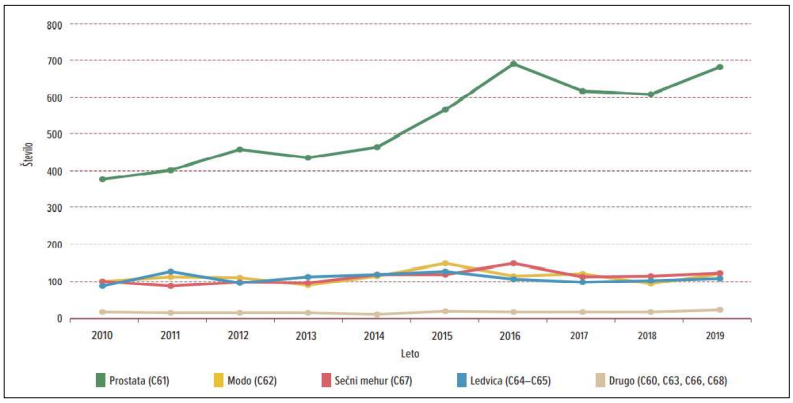


Hawley, P. H. The bow tie model of 21st century palliative care. J. Pain Symptom Manage. 47, 2–5(2014).

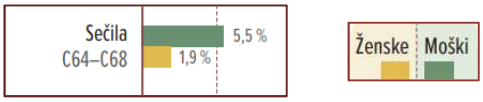
Incidenca, umrljivost in prevalenca raka ledvic in sečnega mehurja v obdobju 2014-2018, Register raka Slovenije

LEDVICA (C64, C65)	MOŠKI	ŽENSKE	SKUPAJ
INCIDENCA (povprečje 2014- 2018)	267	136	403
UMRLJIVOST (povprečje 2014- 2018)	111	64	175
PREVALENCA (na dan 31.12.2018)	2207	1250	3457

SEČNI MEHUR (C67)	MOŠKI	ŽENSKE	SKUPAJ
INCIDENCA (povprečje 2014- 2018)	256	97	353
UMRLJIVOST (povprečje 2014- 2018)	140	65	205
PREVALENCA (na dan 31.12.2018)	1613	517	2130



Incidenca uroloških rakov v obdobju 2010-2019, Onkološki inštitut Ljubljana



Odstotna porazdelitev vseh rakov po spolu in lokaciji, Onkološki inštitut Ljubljana 2019

Poročilo Bolnišničnega registra Onkološkega inštituta Ljubljana 2019

Število novih primerov* (C60–C68)	2015		2016		2017		2018		2019		2015–2019	
	Število	Delež	Število	Delež	Število	Delež	Število	Delež	Število	Delež	Število	Delež
	973	100,0	1072	100,0	963	100,0	931	100,0	1053	100,0	4992	100,0
Starost												
0–19	7	0,7	2	0,2	5	0,5	6	0,6	5	0,5	25	0,5
20–49	144	14,8	105	9,8	126	13,1	90	9,7	125	11,9	590	11,8
50–74	568	58,4	655	61,1	567	58,9	564	60,6	609	57,8	2963	59,4
75+	254	26,1	310	28,9	265	27,5	271	29,1	314	29,8	1414	28,3
Stadij												
Omejen	491	50,5	537	50,1	476	49,4	442	47,5	478	45,4	2424	48,6
Razširjen	318	32,7	370	34,5	321	33,3	326	35,0	359	34,1	1694	33,9
Razsejan	147	15,1	148	13,8	158	16,4	143	15,4	164	15,6	760	15,2
Neznan	17	1,7	17	1,6	8	0,8	20	2,1	52	4,9	114	2,3
Zdravljenje												
Kakorkoli zdravljeni	675	69,4	800	74,6	718	74,6	724	77,8	788	74,8	3705	74,2
Operirani	3	0,3	4	0,4	5	0,5	6	0,6	9	0,9	27	0,5
Zdravljeni s sistemskim zdravljenjem	518	53,2	631	58,9	567	58,9	589	63,3	640	60,8	2945	59,0
Obsevani	439	45,1	532	49,6	483	50,2	490	52,6	471	44,7	2415	48,4

*Bolniki prvič sprejeti na Onkološki inštitut Ljubljana v prikazanem letu.

Incidenca uroloških rakov po starosti, stadiju in zdravljenju v obdobju 2015 – 2019, Onkološki inštitut Ljubljaj

Poročilo Bolnišničnega registra Onkološkega inštituta Ljubljana 2019

Dejavniki tveganja → pridružene bolezni

- Moški spol in starost (nad 55)
- KAJENJE
- Dologoročno uživanje analgetičnih učinkovin
- Poklicna izpostavljenost v kemični, lesni, naftni, tiskarski industriji, industriji barvil in usnja ter obratih za varjenje in izdelavo kablov
- Anatomska malformacija, kamni v votlem sistemu in kronična vnetja

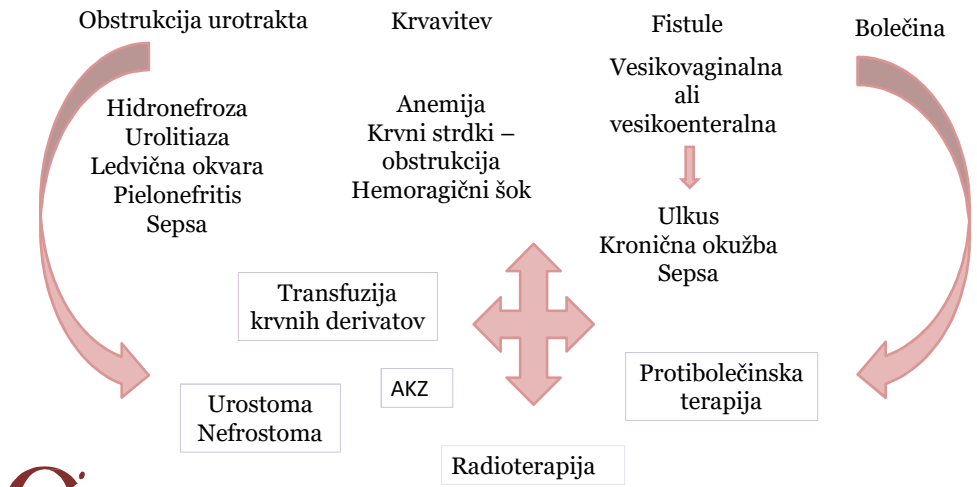
- Kardiovaskularne bolezni
  - PAOB
  - AKZ
- Bolezni dihal – KOPB
- Degenerativne spremembe
  - Artritis
  - Lumboishialgija
- Anatomske malformacije, kamni v votlem sistemu in kronična vnetja – ledvična okvara

DEKOMPENZACIJA

+

NOVONASTALA SIMPTOMATIKA RAKAVE BOLEZNI

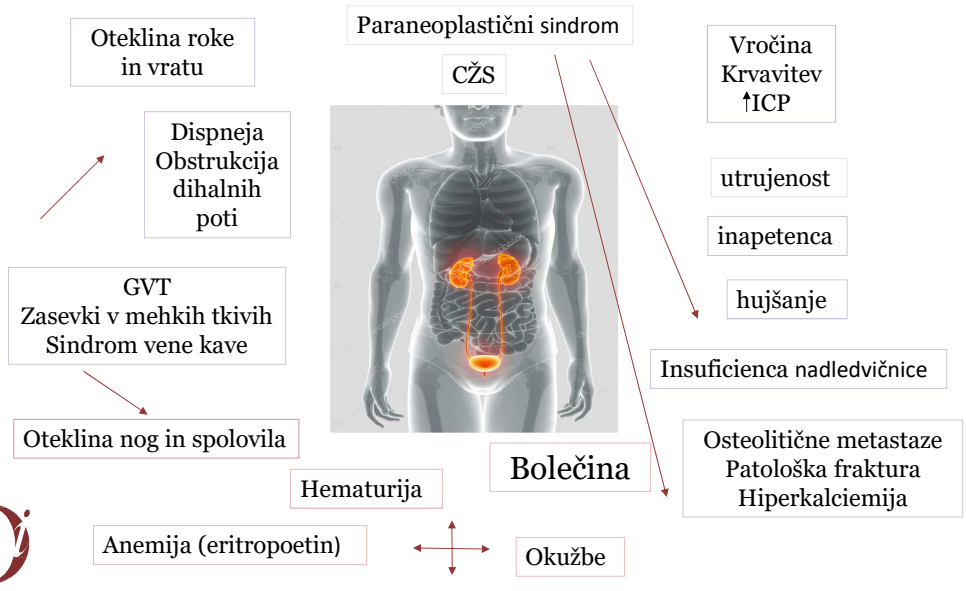
Genitourinarni vidiki v paliativni negi



Vpliv cistektomije na življenje posameznika

- Uriniranje:
  - Parcialna cistektomija – pogoste mikcije
  - Radikalna cistektomija - inkontinenca, uhajanje urina, obstrukcija, okužbe sečil
- Duševna stiska:
  - Zahteva prilagoditev- vpliv na stil in kvaliteto življenja
- Spolnost:
  - Prisotnost stome
  - Poškodba živcev – težave z erekcijo
  - Odsotnost semenske tekočine
- Prehranjenost – težave z absorbcijo hranil (v kolikšni meri izražene odvisno tudi od dela črevesja, ki ga uporabijo za rekonstrukcijo)

Genitourinarni vidiki v paliativni negi - RCC



Palliative care use amongst patients with bladder cancer

Lee A. Hugar*, Samia H. Lopa*, Jonathan G. Yabes†, Justin A. Yu‡, Robert M. Turner II*, Mina M. Fam*, Liam C. MacLeod*, Benjamin J. Davies*, Angela B. Smith*§ and Bruce L. Jacobs*

*Department of Urology, †Department of Medicine, ‡Department of Medicine, Section of Palliative Care and Medical Ethics, University of Pittsburgh School of Medicine, Pittsburgh, PA, §Department of Urology, and ¶Lineberger Comprehensive Cancer Center, University of North Carolina at Chapel Hill, Chapel Hill, NC, USA

Results

Over the study period, 7303 patients were diagnosed with MIBC and 262 (3.6%) received palliative care. Of 2185 patients with advanced bladder cancer, defined as either T4, N^+, or M^+ disease, 90 (4.1%) received palliative care. Most patients that

Pregled obravnave bolnikov z napredovalim rakom mehurja in ledvice v ambulanti lečečega onkologa v mesecu oktobru 2021

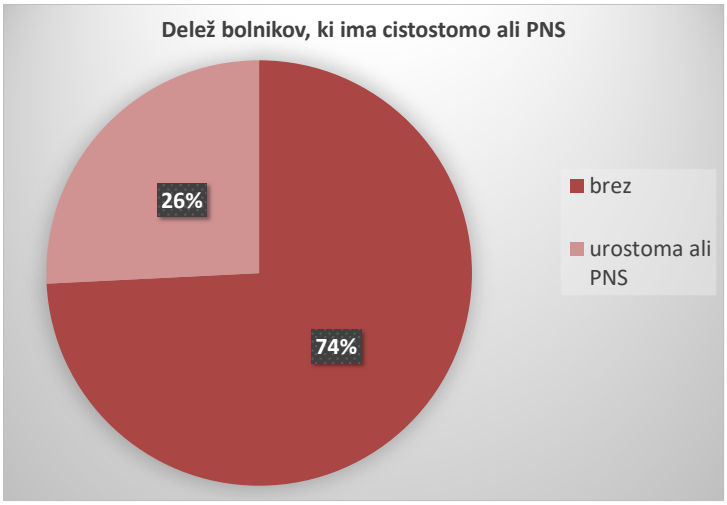
Deskriptivna analiza podatkov pridobljenih iz WebDoctorja

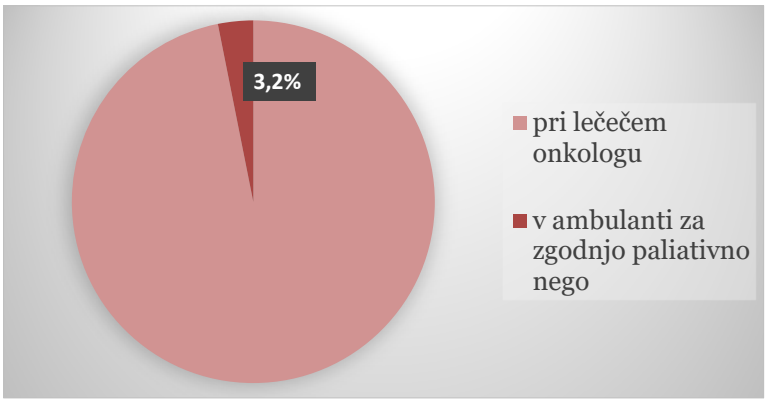
Lastnosti bolnikov

	n = 31
Starost (mediana), razpon	- 69 (49-86)
Spol - moški - ženski	 - 25 (81%) - 6 (19%)
Pridružene bolezni - da 1-2 > 2 - ne	 - 26 (84%) - 19 (61%) - 7 (23%) - 5 (16%)

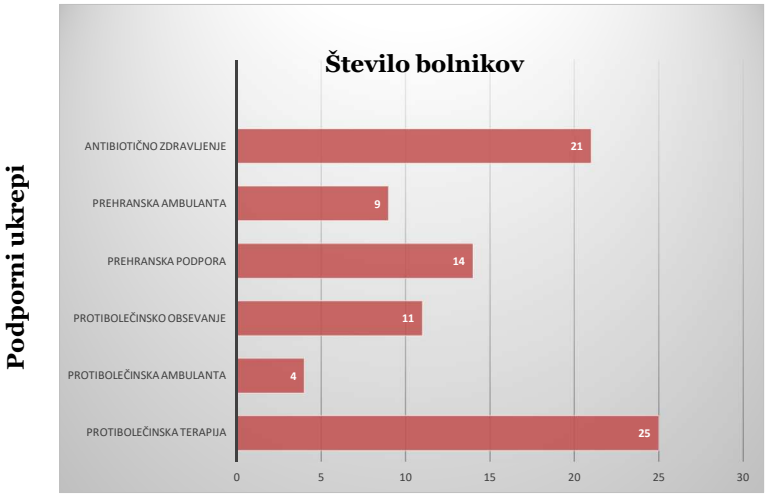
Lastnosti bolnikov

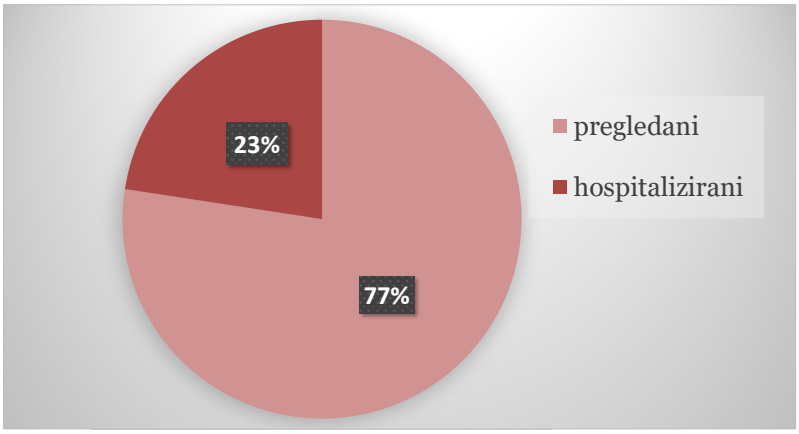
	n = 17 (C64, C65)	n =14 C67
Starost (mediana), razpon	- 67 (49-80)	- 71 (57-86)
Spol - moški - ženski	 - 13 (76%) - 4 (24%)	 - 12 (86%) - 2 (14%)
Pridružene bolezni - da 1-2 > 2 - ne	 - 13 (76%) - 10 (59%) - 3 (18%) - 4 (24%)	 - 12 (86%) - 8 (57%) - 4 (29%) - 2 (14%)



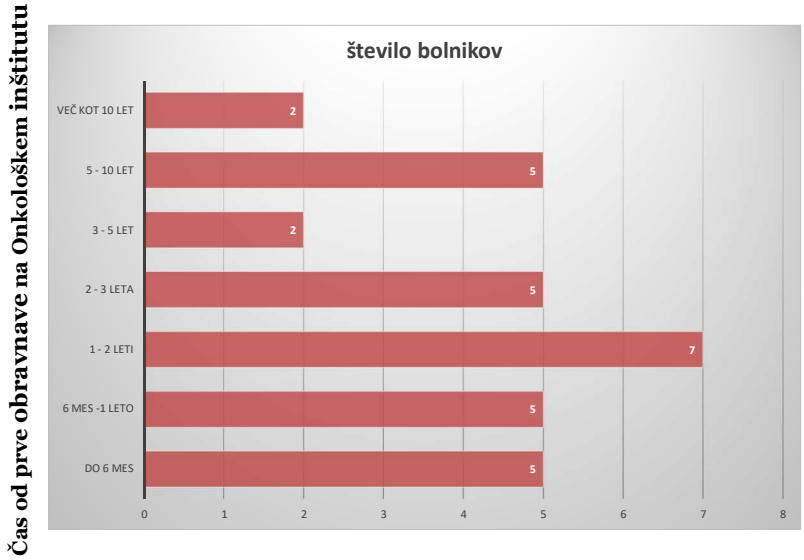


Od 31 ambulantno pregledanih bolnikov je eden vključen v ambulanto za zgodnjo paliativno oskrbo.





Od 31 ambulantno pregledanih bolnikov, jih je bilo potrebno 7 hospitalizirati



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Predstavitev kliničnega primera
Primarno metastatski rak prostate

Valentina Jerič Horvat, dr.med.
Doc. dr. Boštjan Šeruga, dr.med
DIO, Onkološki inštitut
Ljubljana, november 2021

Junij 2019

47-letni moški – ambulanta internističnega onkologa

Težave: september 2018 – hematospermija, PSA 4

Feb. 2019 PSA 17, bolečine v presredku, odvajanje urina 10 x na noč (prostatitis i.o. – AB).

- Maj 2019 biopsija prostate (slabo diferenciran adenokarcinom, Gleason 8), PSA 81 ng/ml
- Obsežna tumorska masa v prostati, s preraščanjem v sosednje organe, zasevki v jetrih in levi sramnici
- Lab: mejno povišana Gama GT (0.92 ukat/L), ALT (0.77 ukat/L)

Junij 2019

PRVI PREGLED

Primarno metastatski rak prostate (jetra, skelet)

- Mlad, brez pridruženih bolezni, rekreativni športnik, PS po WHO 0
- Pogosto odvajanje vode, bolečine v presredku
- Družinska anameza neg.

Uvedba LHRH antagonista

Napotitev v genetsko posvetovalnico (mlad, primarno M1 – zarodna mutacija?) in prehransko ambulanto (bolezen, terapija)

Junij 2019

PREHRANSKA AMBULANTA

Telesna masa 77.5 kg, telesna višina 179 cm, ITM 24.2

Laneno olje, Zeolit (mineral iz vulkanskih kamnin), konoplja!

Bioimpendančna analiza: normalno razmerje puste in mastne telesne mase

Analiza prehranskega dnevnika: nezadosten vnos energijskih snovi (vnos energije in posameznik hranil 70% dejanskih potreb)

Prehranski načrt

- Beljakovinsko bogata hrana, zadosten vnos OH (ob telesni aktivnosti), uvedba vaj za moč.
- FortiFit 2x dnevno 40 g
- Omega 3 m.k., preneha naj z Zeolitom, konopljo

Julij 2019

Pričetek KT z Docetaxelom

PSA 0.5 ng/ml, AST 0.6, ALT 1.3 ukat/L

Prenehati s konopljo!

Po 2. ciklih pridobil 2.5 kg (80 kg), uživa FortiFit

September 2019

Po 4 ciklih KT - PSA 0.178

CT: regres zasevkov in tumorske formacije lokoregionalno

Oktober 2019

TT: 86 kg (+ 6 kg), fizično aktiven, izboljšanje vrednosti suhe puste mase

5. Cikel KT – blagi, vtisljivi pretibialni edemi, spremembe na nohtih (rumeni)

6. (zadnji) cikel KT – PSA 0.116

November 2019

PREHRANSKA AMBULANTA

- 90 kg (+4 kg) pridobitev na račun celokupne telesne vode, vrednost suhe puste mase je stabilna
- Manj telesno aktiven (utrujenost po KT) – vključitev redne telesne aktivneosti- aerobne in anaerobne vadbe

CT: stagnacija bolezni, PSA 0.094 ng/ml

Februar 2020

Rezultati GENETSKEGA TESTIRANJA

NI prisotna patogena različica, ki bi bila povezana s povišano ogroženostjo za razvoj raka prostate.

Marec 2020

CT: stagnacija, manjše področje zgostitve mlečnega stekla v D sp. pljučnem režnju (11 mm) – infektivno?

PSA: 0.085 ng/ml

Maj 2020

CT: stagnacija, na novo nastala 2 drobna nodula v pljučih – nespecifična

PSA (Julij 2020): 0.082 ng/ml

September 2020

PSA 0.095

CT: regres jetrnih zasevkov, popolni regres sklerotičnih lezij v skeletu

Januar 2021

Bolečine v predelu L sednice, PSA 0.158 ng/ml (nizka, vendar opazna dinamika)

Marec 2021

Pekoče mikcije, odvajanje urina po kapljicah

PS po WHO 0

PSA 0.235 ng/ml

MR medenice: obsežen infiltrat v prostati

CT: stagnacija zasevkov, progres lokoregionalno, hidronefroza II st. levo

April 2021

Uveden Enzalutamid 160 mg/dan

Predvideno RT 50Gy

Vrednost kreatinina v mejah normale, odklanja vstavitev NS

Retenca urina – v urgentni službi vstavljen UK

Pregled na OI

PS po WHO 1-2

Vstavitev NS

Lokalni progres, nizek PSA– biopsija prostate

Histološki izvid: De-diferenciacija v nevroendokrini tumor

RT odpovemo

Pričetek KT (cisplatin+etopozid)

Junij 2021

Otekanje D zg okončine – GVT D subklavije, aksilarne vene, brahialne vene

Fragmin v terapevtskem odmerku

PS po WHO 1

3 cikel KT

PSA 0.069 ng/ml

Napotitev v ambulanto za zgodnjo paliativno oskrbo!

AMBULANTA ZA ZGODNJO PALIATIVNO OSKRBO

Telesne težave
Izrazita utrujenost, počiva večino dneva
Večjih fizičnih aktivnosti ne zmore
Opustil kolesarjenje, oslabelost mišic
Apetit ohranjen, TT stabilna
Brez hujših bolečin

Psihične težave
Notranji nemir, razdražen, nespečnost

Socialni aspekt
10 letna hčerka, žena – odkrito se pogovarjajo o bolezni, ki je neozdravljiva
V času ženine odsotnosti pomaga njegova mama

Priporočajo fizično aktivnost, koliko zmore, kontrolo ščitničnih hormonov (b.p.), Prosure 2 napitka dnevno (prenehal s FortiFitom)

Odkloni medikamentozno terapijo za anksioznost in nespečnost

Napoten v obravnavo k psihologu

Julij 2021

4 cikel KT

PSIHOLOŠKA OBRAVNAVA

Nihanje razpoloženja, razdražljivost, hitra utrudljivost, bolečine

V ospredju strah pred potekom bolezni

Odkloni medikamentozno terapijo

PREHRANSKA AMBULANTA

TT 82 KG, ITM 25

Prosure 2 napitka dnevno

Prehranska analiza: zadosten energetski vnos

August 2021

CT: progres lokalno, v ostalem stagnacija

Hospitalizacija zaradi hudih bolečin ob zamašitvi NS

Menjava NS katetra

Navaja pogosto odvajanje urina

Prične s paliativnim obsevanjem medenice (45 Gy)

September 2021

Po RT se frekvenca uriniranja zmanjša

PS po WHO 0-1

Oktober 2021

PSA 0.053 ng/ml

TELEFONSKI POGOVOR S PALIATIVIM TIMOM

Večjih težav nima, navaja utrujenost

CT: regres tumorja lokalno po RT, stagnacija zasevkov v jetrih in kosteh. Na novo nastale spremembe v pljučih obojestransko – premajhne za oceno, najverjetneje suspektne

INTEGRACIJA PALIATIVNE OSKRBE V INTERNISTIČNO ONKOLOGIJO

DIO 2021

RAKI PREBAVIL

Jasna Knez Arbeiter, dr.med.
Doc. dr. Martina Reberšek, dr.med.

Ljubljana, 18.-19.11.2021

INTEGRACIJA PALIATIVNE OSKRBE V INTERNISTIČNO ONKOLOGIJO

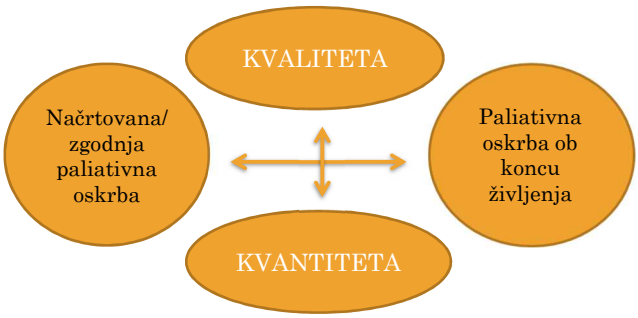
DIO 2021

- Teoretični uvod.
- Predstavitev kliničnega primera dobre prakse.
- Predstavitev kliničnega primera slabe prakse.
- Parenteralna prehrana v paliativni onkologiji.

TUMORJI GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA

PREŽIVETJE / LOKACIJA	5-letno omejena bolezen	5-letno razširjena bolezen	5-letno metastatska bolezen	Incidenca v Slo 2018	Umrljivost v Slo 2018
Žolčni vodi ekstrahep.	15%	16%	2%	190*	113*
Žolčni vodi intrahep.	25%	8%	2%	190*	113*
Jetra	34%	12%	3%	231	276
Trebušna slinavka	39%	13%	3%	428	400
Požiralnik	47%	25%	5%	103	92
Žolčnik	65%	28%	2%	190*	113*
Želodec	70%	32%	6%	438	334
Kolon	91%	72%	14%	850	460
Rektum	89%	72%	16%	500	288
NET	97%	95%	67%		

PALIATIVNA OSKRBA-DELITEV



Recommendation 4.1. Patients with metastatic pancreatic cancer should have a full assessment of symptom burden, psychological status, and social support as early as possible, preferably at the first visit. In most cases, this assessment will indicate a need for a formal palliative care consultation and services (Type: evidence based, benefits outweigh harms; Evidence quality: intermediate; Strength of recommendation: strong).

Slika 1: Metastatic pancreatic cancer, ASCO guidelines 2020

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

„Časovna umestitev paliativne oskrbe v zadnjih tednih življenja pri bolnikih z rakom trebušne slinavke“
(N. Michael et. al. BMC Palliative care. 2019; https://doi.org/10.1186/s12904-019-0399-4)

- Povezava med časovno umestitvijo paliativne oskrbe pri bolnikih z rakom trebušne slinavke in agresivnostjo prejete oskrbe v zadnjih 30 dneh življenja ?
  - Agresivna oskrba v zadnjih 30 dneh: ≥1 obravnav na oddelku za urgentno ali intenzivno medicino in/ali uporaba kemoterapija.
  - Zgodnja napotitev v paliativno obravnavo: >90 dni pred smrtjo pozna: ≤90 dni pred smrtjo.

- n=187 (67.3%) pozna, n=91 (32.7%) načrtovana
- Mediani čas med napotitvijo in smrtjo 48 dni (zgodnja 177, pozna 26 dni)
  - 18% več obiskov urgence, 12.5% več sprejemov v bolnišnico
- n=35 (20%) prejelo kt v zadnjih 30 dneh življenja, 24.5% pozna, 16.7 % zgodnja.
- Čas napotitve ni imel statistično pomembnega vpliva na kraj smrti.

Table 2 Aggressiveness of care in the last 30 days of life for 278 patients with pancreatic cancer *(Continued)*

	Palliative Care Referral (Days Before Death)		
	Early (> 90 days)	Late (≤ 90 days)	*p*-value
	N = 91	*N* = 187	
Intensive Care Admission	1 (1.1%)	2 (1.1%)	0.98
Chemotherapy Use			
Received any chemotherapy[c]	73 (80.2%)	97 (51.9%)	< 0.001
Received chemotherapy < 30 days[c]	12/72 (16.7%)	23/94 (24.5%)	0.22

Data presented as number (%)
[a]Testing hypothesis of a difference in number of presentations, in patients who present to ED.
[b]Patients may present with ≥1 reason to ED.
[c]Figures relate to any chemotherapy, not just < 30 days
[d]Excludes 4 patients with unknown chemotherapy status

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

„Primerjava sistematično uvedene in pozne paliativne oskrbe pri bolnikih z rakom trebušne slinavke “(M. Maltoni et. al. European journal of cancer, 2016; 65:61-8)

- Standardno zdravljenje z načrtovano/zgodnjo paliativno oskrbo (n=107) : Standardno zdravljenje in pozna paliativna oskrba (n=100).
- Sprememba v kvaliteti življenja po 12 tednih vključenosti.

- Eksperimentalna roka več obravnav v ambulanti paliativne medicine.
  - Statistično pomembno izboljšanje QoL.
  - Upad anksioznosti in depresije.
  - Manj agresivnega zdravljenja v zadnjih 30 dneh življenja.
  - Več umrlo doma ali v Hospic centru.

Table 2
Mean change in QoL scores between T0 and T1.

	Mean change between T0 and T1		Difference between interventional and standard arm (95% CI)	p Value
	Standard arm, mean value (SD)	Interventional arm, mean value (SD)		
FACT-Hep score	−4.49 (17.68)	−0.92 (13.01)	3.57 (−1.02 to 8.15)	0.176
HCS score	−2.23 (7.70)	0.28 (6.47)	2.51 (0.40 to 4.61)	0.013
TOI score	−4.47 (14.12)	−0.63 (10.95)	3.83 (0.10 to 7.57)	0.041

Abbreviations: QoL = quality of life; CI = confidence interval; FACT-Hep = Functional Assessment of Cancer Therapy − Hepatobiliary; HCS = Hepatobiliary Cancer Subscale; SD = standard deviation; TOI = Trial Outcome Index.

Table 3
QoL outcomes at T1 (12 ± 3 weeks).

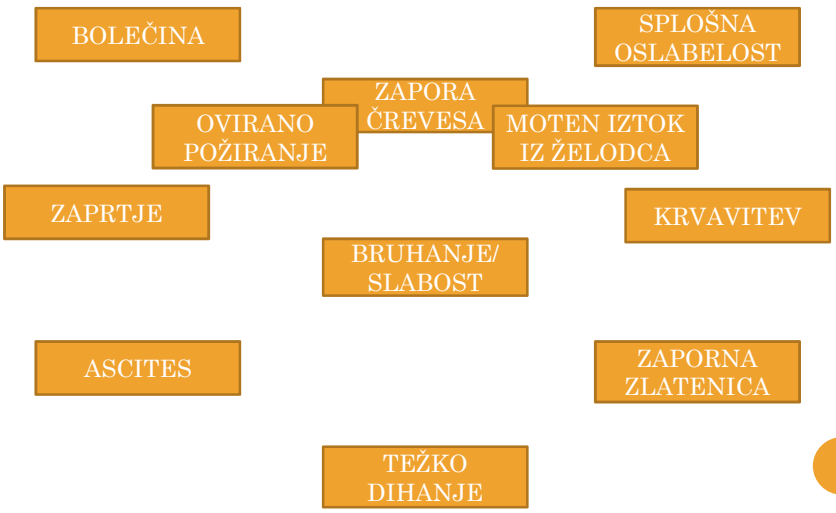
	Standard arm	Interventional arm	Difference between interventional and standard arms (95% CI)	*p* Value[a]	Effect size
		Mean value (SD)			
FACT-Hep score	113.0 (26.7)	119.6 (21.1)	6.63 (−0.47 to 13.73)	0.080	0.30
HCS score	48.2 (11.2)	52.0 (8.4)	3.78 (0.86 to 6.71)	0.008	0.42
TOI score	78.1 (21.3)	84.4 (16.3)	6.35 (0.75 to 11.95)	0.022	0.36

Abbreviations: QoL = quality of life; CI = confidence interval; FACT-Hep = Functional Assessment of Cancer Therapy − Hepatobiliary; HCS = Hepatobiliary Cancer Subscale; SD = standard deviation; TOI = Trial Outcome Index.
[a] Adjusted for baseline scores.

TUMORJI GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA-NAJPOGOSTEJŠI SIMPTOMI

- Lokacija primarnega tumorja, razširjenost bolezni.
- Stanje bolnika se spreminja-sprotno ocenjevati, pretehtati resnost simptomov, ukrepati glede na klinično sliko/potrebe.
- Konzervativen ali kurativen pristop? Multidimenzionalne odločitve!
  - Natančna ocena bolnikovega splošnega stanja, trenutno stanje maligne bolezni/razširjenost, dosedanje in možno nadaljnje (specifično) zdravljenja, **bolnikove želje**.
- Kompleksnejši pristopi (paliativni kirurški posegi, opornice, drenaže, paliativno obsevanje,…) ali skrb za ugodje umirajočega ter njegovih bližnjih.
- Glavni cilj:vzdrževanje čim boljše kakovosti preostalega življenja.

TUMORJI GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA-NAJPOGOSTEJŠI SIMPTOMI



TUMORJI GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA-KDAJ VKLJUČITEV PALIATIVNE OSKRBE?

ZGODNJA

- Raki z najkrajšimi preživetji oz. značilnim hitrim pojavom simptomov razširjene bolezni; trebušna slinavka, žolčna izvodila, jetra, požiralnik.
- BRAF mutiran kolorektalni rak, pečatnocelični ca želodca/ge prehoda, difuzni podtip raka želodca.
- Slab PS/ni možnosti specifičnega onkološkega zdravljenja, laboratorijski izvidi, obsežna metastatska bolezen, fulminanten potek/zapleti, kemorezistenca, pridruženi simptomi, težavna komunikacija, neurejene socialne razmere…

TUMORJI GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA-KDAJ VKLJUČITEV PALIATIVNE OSKRBE?

OBIČAJEN POTEK

?Idealno ob postavitvi diagnoze/predviditi potek bolezni (prognoza).

?Prvi progres bolezni.

?Želja bolnika/svojcev.

?Izčrpano specifično onkološko zdravljenje.

?Neobvladljivi simptomi.

?Nezaupanje/težavna komunikacija.

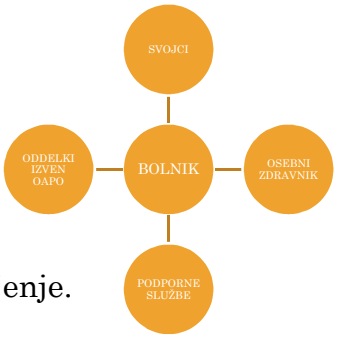
?Potreba po celostni obravnavi.

?Poudarek na kvaliteti.

TUMORJI GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA-KDAJ VKLJUČITEV PALIATIVNE OSKRBE?

INTERNIST ONKOLOG

- Vključevati paliativno oskrbo med ambulantno obravnavo v največji možni meri že od postavitve diagnoze.
- Prioritetno ambulantno.
- Znanje.
- Čas.
- Dobra komunikacija/ zaupanje:
- Zadovoljstvo bolnika.
- Specifično onkološko zdravljenje.



TUMORJI GASTROINTESTINALNEGA TRAKTA-KDAJ VKLJUČITEV PALIATIVNE OSKRBE?

IZKUŠNJE

- Urejanje težko obvladljivih simptomov.
- Socialna problematika.
- Neurejena bolečina.
- Potreba po koordinaciji večih obravnav.
- Izgorelost vpletenega osebja.
- Zaključek specifičnega onkološkega zdravljenja.

NAJPOGOSTEJŠE OVIRE

- Pomanjkljiva pokritost s službo paliativne oskrbe glede na geografske regije.
- Dolga čakalna doba za pregled.
- Nestrinjanje bolnika/svojcev.
- Prezasedenost OAPO.

Integracija paliativne oskrbe v internistično onkologijo – raki prebavil

Klinični primer uspešnega vključevanja bolnika v paliativno oskrbo

Alja Drobnič, dr. med.
doc. dr. Martina Reberšek, dr. med.
Onkološki inštitut, 19.11.2021

Prvi pregled na OI - 5.9.2016

- N. M., rojen leta 1952

- karcinom rektosigme, stadij III; po R0 resekciji (26.7.2016), pT3 N1a M0
- RTG p.c. in UZ trebuha pred operacijo brez znakov razsoja
- tumorski markerji CEA, Ca 19-9 in Ca 72-4 v mejah normale
- pridružene bolezni: st. po CVI, benigna hiperplazija prostate
- PS po WHO 1, bolnik se je počutil dobro, brez težav

september 2016 – marec 2017	adjuvantna ketmoterapija po shemi XELOX (I.red)
april 2018	progres v jetrih ⟹ resekcija zasevkov v zdravo
oktober 2018 - julij 2019	progres v jetrih ⟹ pred- in pooperativna kemoterapija po shemi XELIRI + EKT zasevkov
april 2020 - januar 2021	progres lezije v jetrih in patološka bezgavka ⟹ sistemsko zdravljenje II. reda XELIRI/FOLFIRI (+ bevacizumab)
januar 2021 - junij 2021	progres v jetrih in pljučih ⟹ kemoterapija III. reda po shemi FOLFOX
maj 2021	stagnacija v jetrih, progres v pljučih in sum na karcinozo peritonealno

PS po WHO 0 - 1

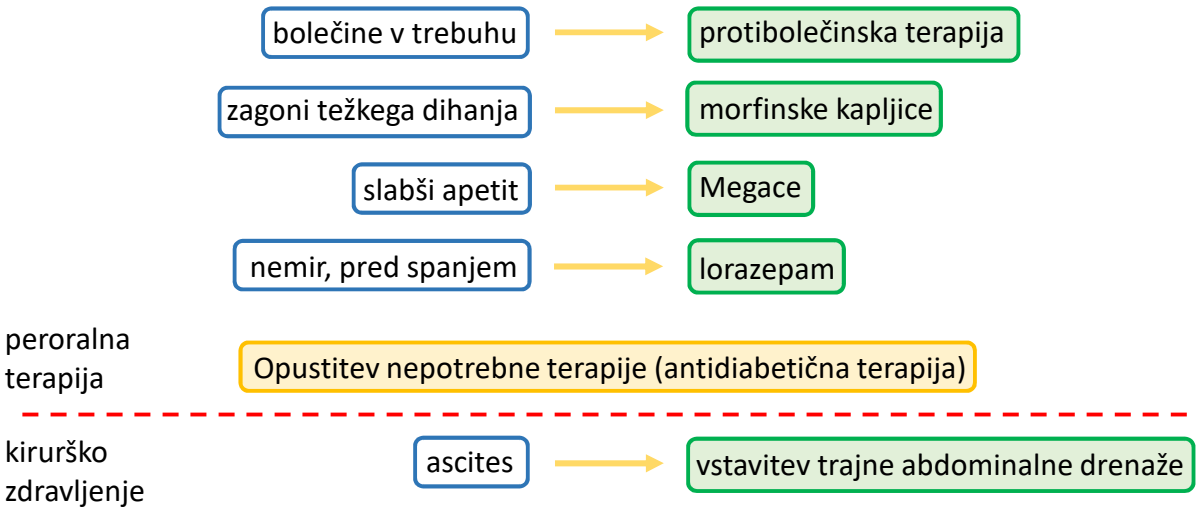
Vključitev v paliativno oskrbo

- Sistemsko zdravljenje IV. reda z regorafenibom?
- Poslabšanje splošnega stanja, dispneja ob naporu, nenamerno hujšanje, slabši apetit.

PS po WHO 2 - 3

- Ne nadaljujemo s specifičnim onkološkim zdravljenjem.
- Julij 2021 - Ambulanta za zgodnjo paliativno oskrbo.

Simptomatsko zdravljenje



Zdravljenje malignega ascitesa

- Imajo diuretiki mesto v zdravljenju malignega ascitesa?
- (TRAJNA) DRENAŽA ASCITESA
- Peritoneovenski šant
- Intraabdominalna kemoterapija, imunoterapija, tarčna terapija, radioizotopi
- HIPEC

Povezovanje z drugimi zdravstvenimi delavci

- Kardiolog → zaradi otekanja nog uvede diuretik ✗
- Napotnica za pregled pri klinični psihologinji ✓
- Patronažna sestra → nasveti, pomoč pri negi ✓
- Zdravnik SNMP na hišnem obisku → pogovor, uvede Amoksiklav ✗
- Izbrana osebna zdravnica → posvet glede infuzij tekočin ✓

Podpora bolniku in svojcem

- Vključitev bolnikove žene in družine
- Aktivacija paliativnega mobilnega tima – 3 obiski na domu
- Telefonski posveti – 5x
- Izobraževanje svojcev o zdravilih in njihovemu odmerjanju
- Psihološka podpora svojcem

Dobra praksa …

- Vključitev v amb. za paliativno oskrbo
- Sodelovanje z bolnikom in svojci
- Oskrba v domačem okolju
- Samo ena kratka hospitalizacija
- Prilagoditev simptomatske terapije

… in prostor za napredek

- Izobraževanje in sodelovanje z ostalimi zdravniki

Reference

Saif M. W., Siddiqui I. A. P., Sohail A. M. Management of ascties due to gastrointerstinal malignancy. Ann Saudi Med. 2009; 29 (5): 369-377.

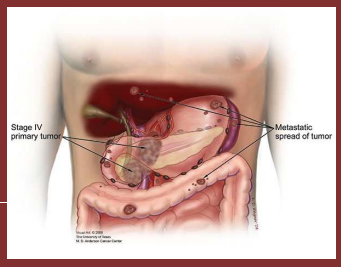
Cavazzoni M., Bugiantella W., Graziosi L., et al. Malignant ascites: patophysiology and treatment. Int J Clin Oncol. 2013; 18: 1-9.

Cote Robson P., Gonen M., Ni A. Quality of life improves after palliative placement of percutaneous tunneled drainage catether for refractory ascites in prospective study of patients with end-stage cancer. Palliat Support Care. 2019; 17(6): 677-685.

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Metastatski karcinom trebušne slinavke
Primer slabe prakse

Rozala Arko dr.med, Marko Boc dr.med

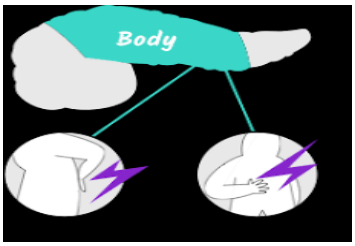


Ljubljana, 19. 11. 2021

53-letna bolnica

COVID-19 epidemija
MAREC 2020

- Od **spomladi 2020** občasna, zbadajoča bolečina pod LRL, ki se pasasto širi navzad. Slabša prebava, občutek napetosti v trebuhu. Izguba TT.



- **Avgusta 2020** zaradi hude bolečine v trebuhu odide v urgentni center.

CT trebušnih organov dne, 17.08.2020:

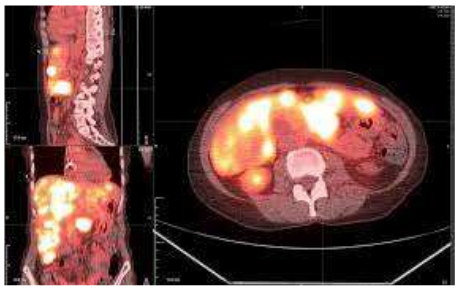
st. po nekrozantnem pankreatitisu, tromboza portalne vene, hipodenzne lezije v jetrih.
Maligna infiltracija slinavke na prehodu iz vratu v trup, vendar morebitnega tumorja na opravljenih posnetkih ni jasno videti.

CT prsnih organov z dne, 07.09.2020:

plevralni izliv desno, patološko zadebeljena desna hemidiafragma (maligno infiltrirana).
V desnem zg. režnju je nekaj lobularnih nodularnih zgostitev.

PET/CT z dne, 23.09.2020:

Razširjena maligna bolezen. Primarni tumor se najverjetneje nahaja v pankreasu oz. v zgornjem abdomnu levo.
Zasevki po peritoneju in drobni zasevki v pljučih in v skeletu.



UZ vodena punkcija dne, 24.09.2020:

Adenokarcinom trebušne slinavke.

1. Pregled ter sprejem na OI: PS po **WHO 2-3**

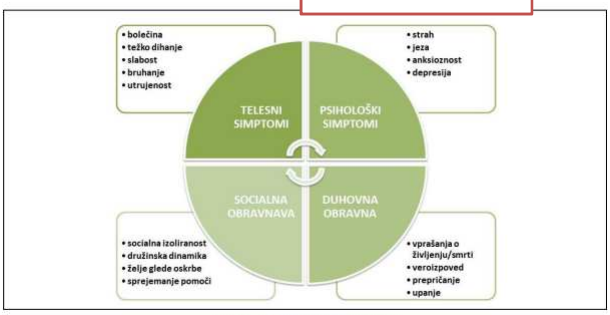
- Sili na **bruhanje.** Bruha kislino, hrane ni izbruhala.
- **↓ *Apetit***. **↓Telesne teže.**
- ***Zaprtost.***Napet, **trd trebuh**, pritiska na mehur.
- **Bolečine** pri ležanju, hoji.
- **Psihično oslabela**. Nezadovoljstvo nad dolgo diagnostiko.
- **Fizično onemogla**. Zaradi trebuha težko hodi ter opravlja gospodinjska dela.

Trebuh: močno nad nivojem prsnega koša, palpatorno trši in boleč v vseh štirih kvadrantih. Peristaltika slabše slišna.

Nujni CT: izključi visoki ileus. **Ascites**. Karcinom pankreasa z možnostjo vraščanja v želodec. Karcinoza peritoneja. Številne metastaze v jetrih.

Vstavitev trajne drenaže (8400 mL)

mFOLFIRINOX Podporna terapija	Prehranska podpora	Psiho-socialna podpora	Napotitev v paliativno ambulanto
• **Antiemetiki** (metoklopramid). • **Spazmolitiki** (trospium) • **Analgetiki:** tramadol/paracetamol ter metamizol • PPI .	Prehranski dodatki. Diabetološka ambulanta.	**ZAVRNE.** Močna opora moža, sina najstnika ter prijateljev.	**ZAVRNE.** Prezgodaj. Občutek poraza. Strah reakcije svojcev.



Slika 4. Model celostne oskrbe (3).

1. Krovni dokument Vlade RS, 2020: Paliativna oskrba odraslih v Sloveniji

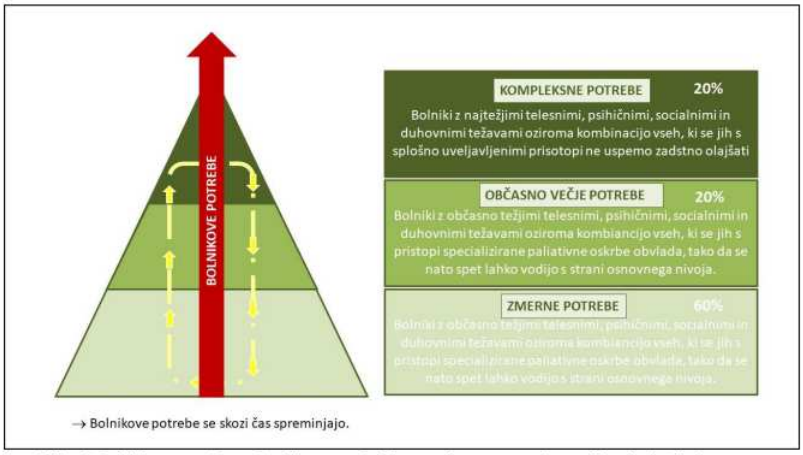
Po 1. aplikaciji: slabost, bruhanje, izrazita driska
Področna ustanova: podporno zdravljenje, antibiotik, atropin.
Nezadovoljstvo.

Po 2. aplikaciji: huda diareja, slabost, bruhanje. V UC zaradi slabe izkušnje ne želi.

December 2020: **Menjava sKT** na gemcitabin +nab-paklitaksel

- Izguba apetita
- Hujšanje (ne-prenašanje prehranskih dodatkov)
- Ascites (ponovna vstavitev asc.drenaže)
- Diareja
- Oslabelost utrujenost

mFOLFIRINOX ↓75%
↑**Podporna terapija** proti slabosti (antagonist 5-HT3 receptorjev, tietilperazin)
↑**Protibolečinska terapija**: Dodamo Mo gtt (titracija).
Trajno drenaža ne deluje. Brez znakov proste tekočine. Odstranimo drenažo.



Slika 6. Bolnikove potrebe se skozi čas spreminjajo, zato je temu potrebno prilagajati tudi obravnavo.

1. Krovni dokument Vlade RS, 2020: Paliativna oskrba odraslih v Sloveniji

Konec januarja po 2. ciklusih **zaključimo s sKT.**

Paliativna obravnava s strani izbranega zdravnika ter področne bolnišnice .

Februar 2021 **zadnji obisk** OI:
vstavitev ascitesne drenaže.

- PS po WHO 3.
- Izguba apetita.
- izguba TT 44kg. Kaheksija.
- Oslabelost.
- Slabost.
- Diareja.
- Zamakanje ascitesne drenaže.
- Izguba volje do življenja in zdravljenja.
- Nezadovoljstvo nad dostopnostjo zdravstvene oskrbe.

Čas do postavitve **diagnoze**: 2,5 meseca
Čas od pričetka simptomov do **prvega pregleda** na OI: 6-8 mesecev.
Čas **obravnave** na OI: 4,5 meseca.

Kaj je šlo narobe?

- COVID-19 epidemija.
- Težka dostopnost do izbranega zdravnika.
- Dolga diagnostika.
- Nezaupanje v področno ustanovo.
- Slaba komunikacija s svojci.

Slika 3. Ocena potreb bolnika in njegovih bližnjih.

1. Krovni dokument Vlade RS, 2020: Paliativna oskrba odraslih v Sloveniji

Metastatski karcinom pankreasa

- Pomembnost zgodnje diagnostike.
- Ključno zaupanje bolnik-zdravnik/zdravstveni sistem.
- Pomembnost zgodnje sKT za lajšanje simptomov povezanih z metastasko boleznijo.
- Ključna **zgodnja napotitev** na **zgodnjo paliativno** obravnavo. (**↓obiskov urgenc** ter sprejemov v bolnišnico, **↑kvaliteta življenja, ↓anksioznosti** in depresije, **↓agresivno** zdravljenje).
- Odprta komunikacija z bolnikom ter vključitev svojcev.

Reference:
1. Krovni dokument Vlade RS, 2020: Paliativna oskrba odraslih v Sloveniji.
2. Michael, N., et. Al, 2019: Timing of palliative care referral and aggressive cancer care toward the end-of-life in pancreatic cancer: A retrospective, single-center observational study. *BMC Palliative Care*, *18*(1).
3. Maltoni, M. C., et. Al 2016: Systematic versus on-demand early palliative care: results from a multicentre, randomised clinical trial. *European Journal of Cancer*, *65*, 61-68. https://doi.org/10.1016/j.ejca.2016.06.00

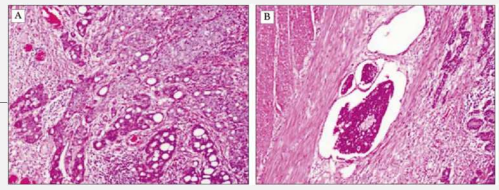
Prikaz kliničnega primera dobre prakse

KARLA BERLEC, DR.MED
MARKO BOC, DR.MED

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

2016

- 64 letna gospa
- Patronažna sestra
- Brez pridruženih bolezni



1. operacija zaradi suma na malignom prebavil (histerektomija z adnesektomijo ter D hemikolektomija).

Histološki izvid:
MANEC - mešani adeno nevroendokrini karcinom slepiča, s prisotnimi zasevki maternice in jajčnika, T4b N1 M1a, R0
oz
mešane nevroendokrine– nenevroendokrine neoplazme - **MiNEN**

V UKC MB prejela 4 cikle KT epirubicin, DTIC, 5-FU

2017 recidiv rakave bolezni

zaradi grozečega ileusa, 2. operacija

L-hemikolektomija z resekcijo tankega črevesja in anastomozo – ostane ji še 1,5 m tankega črevesja.

4.10. 2017 gastro konzilij na OI:
poziv za nadaljno sistemsko zdravljenje

18.10. 2017

- **prvi pregled pregled pri lečečem onkologu:**

oceni, da je bolnica v **slabi telesni kondiciji**

(PS po WHO 2 - močno oslabela, zadihana že ob manjšem telesnem naporu, blato odvaja večkrat dnevno),

ni sposobna za nadaljno sistemsko zdravljenje

izda napotnico za prehransko ambulanto.

Podhranjenost (izguba telesne teže, hipofagija) je neodvisen negativen prognostični dejavnik

Nutrition. 2017 Feb;34:65-70. doi: 10.1016/j.nut.2016.09.011. Epub 2016 Oct 5.

Undernutrition as independent predictor of early mortality in elderly cancer patients.

Martucci RB[1], Barbosa MV[2], D'Almeida CA[3], Rodrigues VD[3], Bergmann A[4], de Pinho NB[5], Thuler LC[6].

Izguba telesne mase	*Aviles et al 1995, Bachmann et al 2008, Bosaeus et al 2002, DeWys et al 1980, DiFiore et al 2007, Edington et al 1999, Evans et al 1987, Fein et al 1985, Gogos et al 1998, Hauser et al 2006, Ikeda et al 2003, Kastritis et al 2007, Lai et al 1998, Lecleire et al 2006, Lobato et al 1989, Mitry et al 2004, Pedersen et al 1982, Pressoir et al., Ross et al 2004, Stanley 1980, Tewari et al 2007, Van Bokorst-de-van der Schueren et al 1999*
Nizek bioelektrični fazni kot	*Viana et al 1994,Davis et al.2009, Gupta et al.,2004,2004,2008, 2009, Norman et al., 2010, Paiva et al, 2009, Santarpia et al.2009*
Izguba telesnih beljakovinskih in maščobnih struktur	*van Vledder et al 2012* *Murphy et al.2012*
Prognostični Nutritional Index	*Nozoe et al.,2002, 2010*

Podhranjenost negativno vpliva na kvaliteto življenja

Adv Exp Med Biol. 2017;1021:15-26. doi: 10.1007/5584_2017_23.

Malnutrition and Quality of Life in Patients with Non-Small-Cell Lung Cancer.

Polański J[1], Jankowska-Polańska B[2], Uchmanowicz I[2], Chabowski M[3,4], Janczak D[5], Mazur G[6], Rosińczuk J[7].

Višja stopnja ponovnih sprejemov v bolnišnico, daljša hospitalizacija (*Correja et al. 2003, Pressoir et al., 2010*)

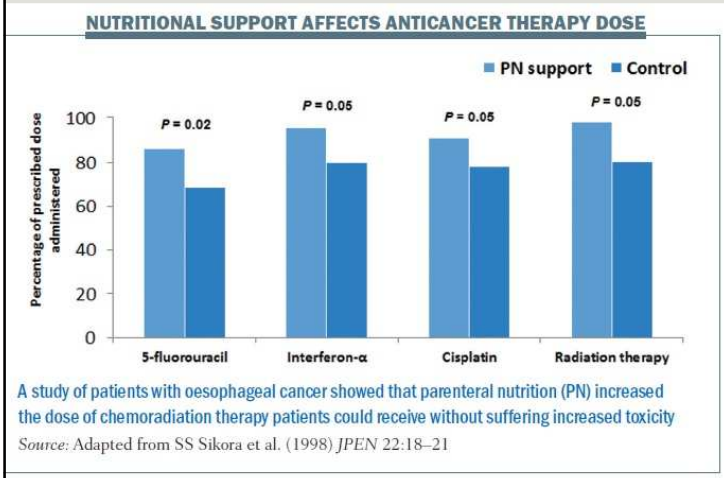
Povečan negativni vpliv težav, ki jih imajo bolniki (*Sarna et al.,1994*)

Zmanjšana kvaliteta življenja

(*Andreyev et al. 1998, O'Gorman et al. 1998, Ollenschlager et al., 1992, Ovesen et al.,1993, Persson et al., 2002, Nourissat 2008*)

Zmanjšana mišična moč in slabše funkcionalno stanje (*Norman et al 2010*)

Podhranjenost poveča toksičnost kemoterapije



Izguba telesne mase in hipoalbuminemia povečata toksičnost KT (*Arrieta et al. 2010*)

Nižji skupni dušik v telesu je napovedni dejavnik nevtropenije (*Aslani et al., 2000*)

Sarkopenija je napovedni dejavnik toksičnosti in „*time-to-progression*" (*Prado et al., 2009*)

BMI < 25 kg/m^2 je napovedni dejavnik toksičnosti (*Antoun et al.,2010*)

Podhranjenost poslabša odziv na kemoterapijo

Ann Oncol. 2017 Sep 1;28(9):2107-2118. doi: 10.1093/annonc/mdx271.

Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy.

Bozzetti F[1].

World J Surg Oncol. 2018 Feb 12;16(1):27. doi: 10.1186/s12957-018-1327-4.

Loss of skeletal muscle mass during neoadjuvant treatments correlates with worse prognosis in esophageal cancer: a retrospective cohort study.

Järvinen T[1,2], Ilonen I[3,4], Kauppi J[3,4], Salo J[3,4], Räsänen J[3,4].

Malnourished cancer patients have a poor response to chemotherapy (rate and duration)
(Andreyev et al.,1998, Aviles et al.,1995, Di Fiore et al. 2007, Mitry et al. 2004, Ovesen et al. 1993, Ross et al., 2004, Van Eys et al.,1982, Tubiana et al.,1971, Swenerton et al.,1979)

2.11. 2017 prvi obisk v ambulanti za klinično prehrano.

- višina: 180 cm
- teža 53 kg
- **ITM 16**

Ugotovitev:
bolnica je podhranjena

ANAMNEZA

- V zadnjih 5 mesecih je izgubila **16 kg** (v **zadnjih treh mesecih 12 kg**)
- Prehranska anamneza: izguba apetita, slabosti, krči v spodnjem delu trebuha, odvaja tekoče blato 8-10 krat/dan

podhranjen bolnik

potrebna **dodatna prehrana** s katero **izboljšamo** ali **vzdržujemo** prehransko stanje bolnika ter **prispevamo h kvaliteti njegovega življenja**

- ❑ predvidevamo da ne bo sposoben zaužiti hrane > 7dni
- ❑ če bolnik ni sposoben zaužiti > 60% hrane v naslednjih 10 dneh
- ❑ bolniki, ki izgubljajo telesno težo zaradi nezadostne prehrane

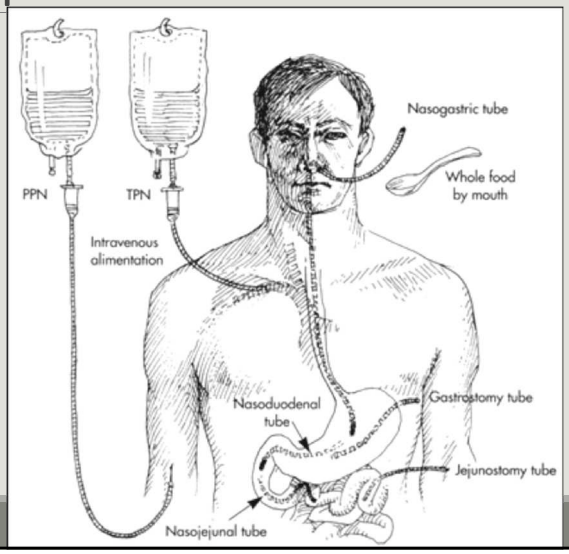
Medicinska oz umetna prehrana

oralni prehranski dodatki

enteralna prehrana za hranjenje po sondah in stomah ter

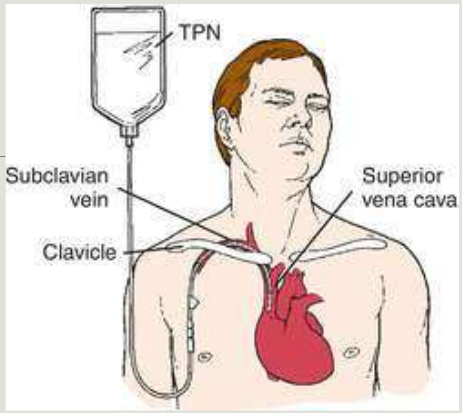
intravenozna parenteralna prehrano

Gre za medicinsko intervencijo.



Multisdisciplinarno:

hospitalizacija ter parenteralna prehranska priprava pred uvedbo sistemskega zdravljenja.



→ uvedba PARENTERALNE PREHRANE (Smofkabiven 1206ml iv, Omegaven100ml iv, Soluvit, Vitalipid, Addamel 1 ampula i.v)

tako parenteralna kot enteralna prehrana relativno poceni adjuvantni terapiji, ki pomagata ojačati učinkovitost protirakave terapije

V 7 dneh prehranske podpore- **pusta telesna masa poveča na 9,7 kg.**

Bistveno izboljšano klinično stanje (PS po WHO 0-1)

14.11.2021 prejme 1.a. aplikacijo sistemske terapije po shemi FOLFOX

.

KT poteče brez večjih toksičnih sopojavov, z izjemo poslabšanja driske

Po 1.b ciklusu KT
krči v trebuhu, pogosto odvajanje blata, intenzivno bruhanje,

Dec 2017

RTG abdoma + CT opisovana zapora črevesja, možen tudi **ponoven recidiv**.

Predstavljena kirurški ekipi - prednostno operirana

3. operacija
napravljena terminalna jejunostoma – sindrom kratkega črevesja

odpoved prebavil tipa 3 - indicirana trajna parenteralna prehrana

Contents lists available at ScienceDirect

Clinical Nutrition

journal homepage: http://www.elsevier.com/locate/clnu

ESPEN endorsed recommendation

ESPEN endorsed recommendations. Definition and classification of intestinal failure in adults

Loris Pironi [a,*], Jann Arends [b], Janet Baxter [c], Federico Bozzetti [d], Rosa Burgos Peláez [e], Cristina Cuerda [f], Alastair Forbes [g], Simon Gabe [h], Lyn Gillanders [i], Mette Holst [j], Palle Bekker Jeppesen [k], Francisca Joly [l], Darlene Kelly [m], Stanislaw Klek [n], Øivind Irtun [o], SW Olde Damink [p], Marina Panisic [q], Henrik Højgaard Rasmussen [j], Michael Staun [k], Kinga Szczepanek [n], André Van Gossum [r], Geert Wanten [s], Stéphane Michel Schneider [t], Jon Shaffer [u], the Home Artificial Nutrition & Chronic Intestinal Failure and the Acute Intestinal Failure Special Interest Groups of ESPEN

Paliativna parentralna prehrana na domu (HPN)

Potencial za bolnike z napredovalnim rakom, posebno tiste s tumorji GI trakta ali ginekološkimi raki, ki bi umrli prej zaradi izstradanja in ne same onkološke bolezni.

1. Pričakovana življenjska doba vsaj 3 mesece
2. Dobro stanje zmogljivosti (Karnofsky > 70)
3. Socialne okoliščine: ustrezna pomoč svojcev
4. Bolnik čustveno in fizično lahko sodeluje

Indikacije:

Odpoved prebavil: ileus, tumorske infiltracije, postradiacijski ezofagitis, enetritis, obsežne resekcije črevesja

Smiselna, če pričakovana dobrobit preseže potencialne nevarnosti

Glavni izziv je pravilna ocena pričakovanega preživetja bolnika

Januar 2018

Po pooperativnem okrevanju, PS WHO 2

Družinski sestanek

Edukacija gospe za aplikacijo hranil na domu ter vključitev v sistem parenteralne prehrane na domu.

Kontrola internist onkolog:
uvedeno zdravljenje s Sandostatin Lar.

April 2018

ponovno bistveno izboljšanje kliničnega in prehranskega stanja, PS WHO 0-1

sistemsko zdravljenje I. reda po shemi FOLFOX in bevacizumab.

do septembra 2018

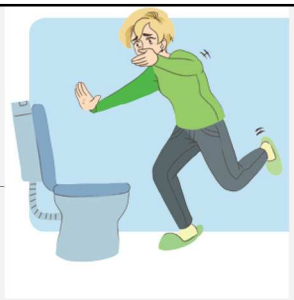
zdravljenje prenašala brez večjih težav.

OKT 2018

- p.s po WHO 1
- slabo prenaša vožnjo, vedno bruha.
- *Sicer skrbi sama zase, si kuha, hodi na sprehode, ima apetit,sama si aplicira parenteralno prehrano*

CT oktober 2018 : brez jasnih znakov za napredovanje bolezni

NOV 2018



NOV 2018 izredna kontrola pri internistu onkologu:

slabost, teža v želodcu, bruhanje v loku, predvsem po uživanju določene hrane

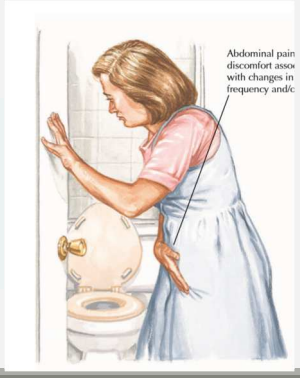
CT abdomna: ne pokaže jasnega vzroka težavam z bruhanjem, brez jasnih znakov za progres bolezni

DEC 2018

PS WHO 1

vztrajanje bruhanja, slabšanje ledvične insuficience

povečanje parenteralne prehrane in hidracije na domu



Gastroskopija
brez obstrukcije, vidno edematozno vneta sluznica želodca, bulbusa dvanajstnika in dvanajstnika z upočasnjeno peristaltiko – **sum na ILEUS tankega črevesja.**

JAN 2019

vztrajanje težav z bruhanjem, vsakodnevno, zmanjšano odvajanje blata po stomi

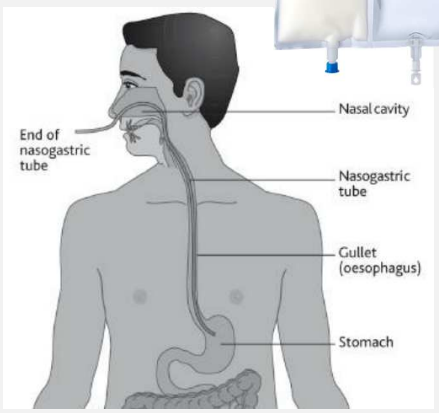
CT abdomna in prsnega koša:
Obsežen progres bolezni s karcinozo peritoneja, posledično obstrukcijo prve vijuge jejunuma, kronični visoki ileus

JAN 2019

poslabšanje stanja, ps WHO 3-4, bruhanje vsak dan, oslabela, brez večjih bolečin, občutki tesnobe

30.1.2019 sprejem na **oddelek H1**,

uvedena karenca,
razbremenilna NGS,
nadaljevanje z že uvedeno parenteralno prehrano



Feb 2019

Premestitev na oddelek za akutno paliativno obravnavo

13.2. vstavljen razbremenilni PEG, odst NGS

18.2. družinski sestanek

Odpust v domačo oskrbo z navodili in podporo paliativnega tima

Vodena multidisciplinarno:
Internist onkolog,
prehranski tim,
paliativni tim

Maj – julij 2019

kontrola internistu onkologu
PS WHO 1, poleg parenteralne prehrane še p.o pasirana hrana, polno aktivna

1.7.2019 kateterska sepsa, hospitalizacija OI do 10.7.2019

20.7.2019 kontrola internist onkolog
PS WHO 1, utrujena, večji del dneva aktivna, kuha, hodi na sprehode, občasno blaga slabost, ki pa ni moteča, spontano mine, odvaja krvavo sluz

4.7.2019 CT progres bolezni v steni rektuma, več ascitesa, progres karcinoze

7.8.2019 kontrola pri internistu onkologu
PS WHO 1, pogovor o morebitni uvedbi paliativne KT

hospitalizacija SB MB, urosepsa, krvavitev iz zgornjih prebavil, ustavljena s sklerozacijo in klipi

9.9.2019 kontrola pri internistu onkologu
Skupna odločitev - ne nove kt, glede na utrujenost ter pretekle težave

PS WHO 2
bruha, ker zaradi žeje veliko pije,
prilagajanje parenteralne prehrane, hidracije in elektrolitov

November 2019

Postopno pešanje,
izvajanje priprave hranilnih infuzij na domu prevzame njena hči, postopoma se parenteralna prehrana zniža na minimalno, postopna ukinitev

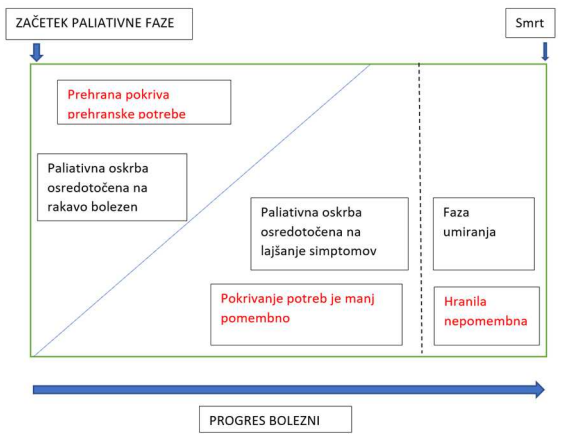
Podpora s strani paliativnega tima preko telefona (od feb 2019)

Vzpostavljen dober odnos
Odkriti pogovori z bolnico in njeno družino glede prognoze in ciljev

Odprta komunikacija v družini

Nov 2019 umre v domačem okolju, obdana s svojci

Spekter paliativne prehranske podpore



Faza 1: prehrana, ki pokriva prehranske potrebe, vzdrževanje prehranskega statusa.

Faza 2 pokrivanje prehranskih potreb je manj pomembno.

(hrana, ki jo bolnik lahko prenaša, predstavlja minimalno breme, ustreza spopadanju bolnika z progresom bolezni.

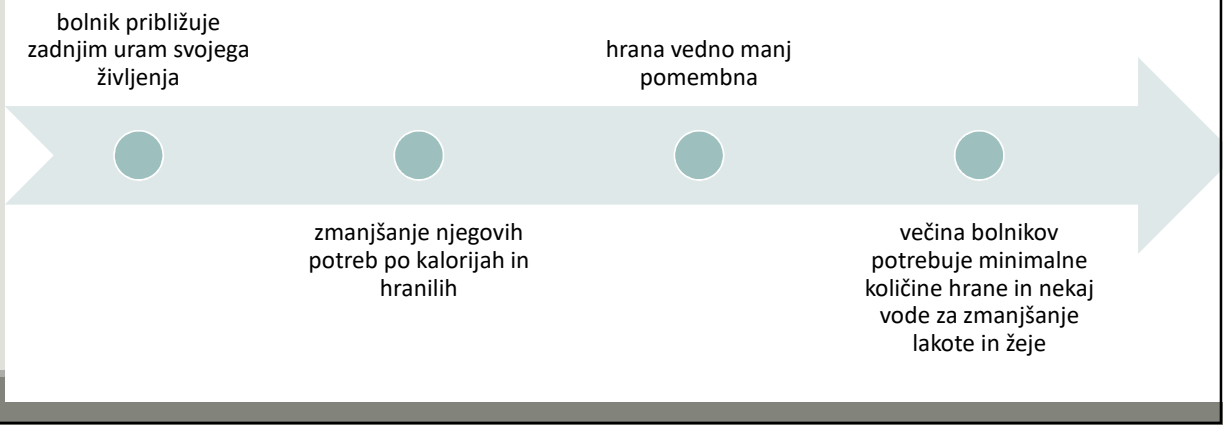
Sprejemljiv nezadosten prehranski vnos.

Faza 3: bolnik izgubi zanimanje za hrano in tekočine, hranila nepomembna.

Obdobje umiranja

Pri bolnikih v zadnjih dnevih življenja

medicinska prehrana v obliki enteralne ali parenteralne prehrane ni priporočljiva, ne prinaša dobrobiti, lahko pa škoduje.



Kriteriji za ukinitev parenteralne prehrane pri bolnikih z rakom:

Kratka pričakovana življenjska doba (dnevi)

Nekontrolirani ali reflaktarni sindromi:

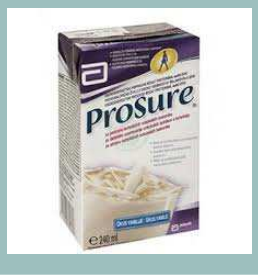
- Bolečina
- Bruhanje
- Dispneja
- Delirij

Napredovanje odpovedi notranjih organov:

- Patološki jetrni testi
- Zvišana vrednost kreatinina
- Potreba po dodanem kisiku
- Refraktarna hipotenzija

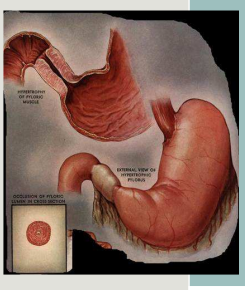
Padec po lestvici zmogljivosti

Volja bolnika

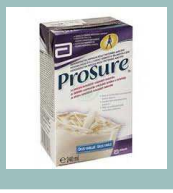
Prehransko stanje	Pričakovana življenska doba: meseci ali dalj časa (možnost specifičnega zdravljenja, pre-kaheksija/kaheksija)
	
 Zmanjšan vnos per os, normalna absorbcija hranil	Prehransko svetovanje. Nadaljevanje s hrano per os, pomisliti na uvedbo oralnih prehranskih dodatkov (dodatek omega-3)

Prehransko stanje	Pričakovana življenska doba: meseci ali dalj časa (možnost specifičnega zdravljenja, pre-kaheksija/kaheksija)
Pomembno omejen vnos hrane per os (disfagija, mukozitis), normalna absorbcija hranil	Enteralna hrana

Prehransko stanje	Pričakovana življenska doba:
Pomembno omejena absorbcija hranil (zapora črevesja…), nezmožnost enteralnega hranjenja	Parenteralna hrana



Prehransko stanje	Pričakovana življenska doba:
Zmanjšan vnos per os, normalna absorbcija hranil	Prehransko svetovanje. Nadaljevanje s hrano per os, pomisliti na oralne prehranske dodatke



Prehransko stanje	Pričakovana življenska doba: dnevi do tedni (napredovala oblika rakaste bolezni, brez specifičnega zdravljenja, rakasta kaheksija)
Pomembno omejen vnos hrane per os (disfagija, mukozitis), normalna absorbcija hranil	Konzervativni ukrepi. Parenteralna hidracija? Medicinska prehrana ni priporočljiva

Prehransko stanje	Pričakovana življenska doba: dnevi do tedni (napredovala oblika rakaste bolezni, brez specifičnega zdravljenja, rakasta kaheksija)
Pomembno omejena absorbcija hranil (zapora črevesja…), nezmožnost enteralnega hranjenja	Konzervativni ukrepi. Parenteralna hidracija? Medicinska prehrana ni priporočljiva

Onkološki bolnik

Preprečujemo **podhranjenost** bolnikov, ki močno pospeši **kahektične procese** in poslabša kvaliteto življenja.

ASCO (American Society for Clinical Oncology) priporoča

vključitev

paliativne oskrbe (**vključno s prehransko podporo**)

v standardno onkološko oskrbo

zgodaj v poteku obravnave bolnikov z metastatskim rakom oz velikim bremenom bolezni

J Clin Oncol. 2017 Jan;35(1):96-112. Epub 2016 Oct 28.

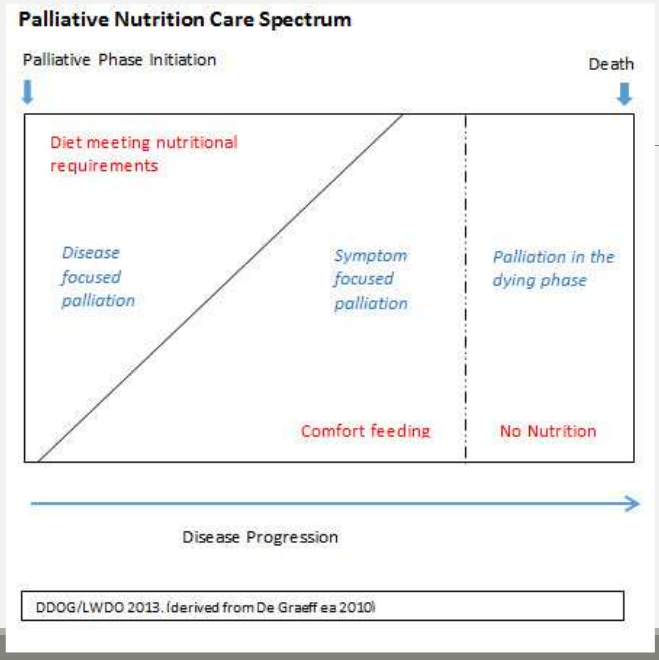
Integration of Palliative Care Into Standard Oncology Care: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update.

Ferrell BR[1], Temel JS[1], Temin S[1], Alesi ER[1], Balboni TA[1], Basch EM[1], Firn JI[1], Paice JA[1], Peppercorn JM[1], Phillips T[1], Stovall EL[1], Zimmermann C[1], Smith TJ[1].

Clin Nutr. 2017 Oct;36(5):1451. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.023. Epub 2017 Jul 4.

The definition of "palliative nutrition" is misleading.

Bozzetti F[1].



Faza 1: paliativna oskrba osredotočena na rakavo bolezen z namenom podaljševanja življenja

Faza 2: paliativna oskrba osredotočena predvsem na lajšanje simptomov

Faza 3: faza umiranja

Paliativna prehrana ≠ prehrana umirajočega bolnika!

Clin Nutr. 2017 Oct;36(5):1451. doi: 10.1016/j.clnu.2017.06.023. Epub 2017 Jul 4.

The definition of "palliative nutrition" is misleading.

Bozzetti F[1].

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

KOŽNI RAKI

Integracija paliativne oskrbe v internistično onkologijo

Ana Erman, dr. med., Katja Leskovšek, dr. med.,
Anja Žižek, dr. med., Mićo Božić, dr. med.

prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.

Ljubljana, 19.11.2021

1. Maligni melanom

- Najnevarnejša oblika kožnega raka, predstavlja okrog **5 %** vseh kožnih rakov in **> 90 %** smrti zaradi kožnega raka.
- **Incidenca** v Sloveniji v zadnjih desetletjih **strmo narašča**: letno zboli okrog 600 ljudi; po pogostosti je na 6. mestu med vsemi raki.
- Število zbolelih se veča s starostjo; mediana starost ob diagnozi je 64 let.
- Razlik med spoloma ni več opaziti.

Klinični register za kožnega melanoma pri Registru raka Republike Slovenije za obdobje 2017-2019

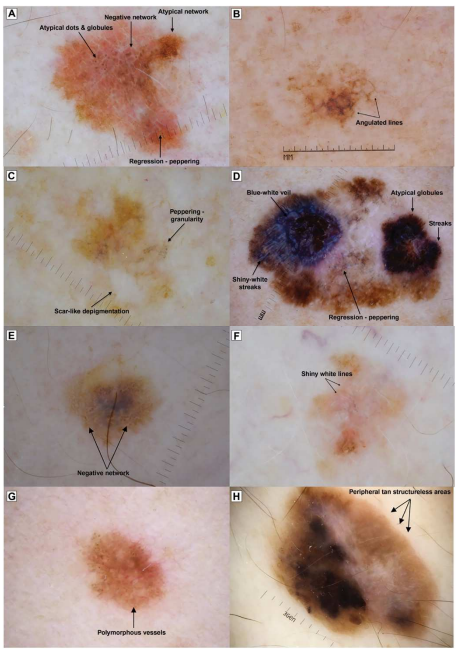
Maligni melanom

- Umrljivost se počasi stabilizira: 1.9 % med vsemi raki. Letno umre okrog 119 ljudi.
- **Preživetje se izboljšuje**; prognoza je odvisna od stadija ob diagnozi (debelina in ulceracija tumorja);
  - 5-letno preživetje: omejen stadij - skoraj 100 %, razširjen stadij - 61 %, razsejana bolezen - 31%.
- Register raka zajema podatke le za kožni melanom, letno tudi okrog 35 primerov melanoma, ki vznikne na sluznicah – običajno slabša prognoza.

Klinični register za kožnega melanoma pri Registru raka Republike Slovenije za leto 2017-2019

Maligni melanom

- Slabo poznavanje same bolezni in nizka ozaveščenost o dejavnikih tveganja.
- Večinoma odkriti v zgodnjem stadiju in ozdravljivi.
- Napredovali stadiji – mediano preživetje < 1 leto.



Marghoob, Nadeem G., Liopyris, Konstantinos and Jaimes, Natalia. "Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection" *Journal of Osteopathic Medicine*, vol. 119, no. 6, 2019, pp. 380-390. https://doi.org/10.7556/jaoa.2019.067

Maligni melanom

- Najpogostejše lokacije zasevkov: koža, bezgavke, pljuča, jetra, skelet, GI trakt, **CŽS**.

- **Več kot 1/3** bolnikov z napredovalim malignim melanomom bo razvila metastaze v CŽS.
- Prognoza bolnikov z metastazami v CŽS je slabša v primerjavi z drugimi lokacijami oddaljenih zasevkov.
  - Celokupno preživetje po postavitvi diagnoze je bilo pred novejšimi zdravljenji okrog 4 mesece.

- Pomen paliativnega obsevanja.

Sistemsko zdravljenje napredovalega neresektabilnega in metastatskega malignega melanoma:

BRAF V600 mutacija **prisotna**

Terapija prvega reda

- Anti PD-1 monoterapija
- BRAF inhibitor z MEK inhibitorjem
  - V primeru obsežne/hitro napredujoče bolezni (»bulky disease«), visoke vrednosti LDH, močno izraženih simptomov
- Kombinirana imunoterapija z anti PD-1 in anti CTLA-4
  - **Predvsem v primeru zasevkov v centralnem živčnem sistemu**

BRAF V600 mutacija **ni prisotna**

Terapija prvega reda

- Anti PD-1 monoterapija
- Kombinirana imunoterapija z anti PD-1 in anti CTLA-4
  - V primeru obsežne/hitro napredujoče bolezni (»bulky disease«), visoke vrednosti LDH, močno izraženih simptomov
  - **V primeru zasevkov v centralnem živčnem sistemu**

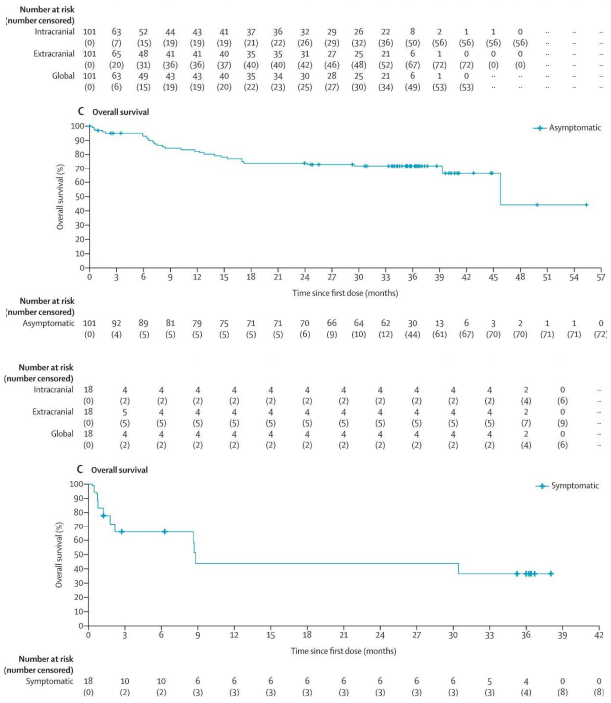
Five-year overall survival from the anti-PD1 brain collaboration (ABC Study): Randomized phase 2 study of nivolumab or nivo+ipilimumab in patients with melanoma brain metastases.

	A (ipi+nivo)	B (nivo)	C (nivo)
All patients	n=35	n=25	n=16
ICR	51%	20%	6%
5-yr IC PFS	46%	15%	6%
5-yr OS	51%	34%	13%
Rx naïve	n=27	n=19	n=4
ICR (Rx naïve)	59%	21%	25%
5-yr IC PFS (Rx naïve)	52%	14%	.
5-yr OS (Rx naïve)	55%	40%	25%
TRAE G3/4	63%	20%	13%

Five-year overall survival from the anti-PD1 brain collaboration (ABC Study): Randomized phase 2 study of nivolumab (nivo) or nivo+ipilimumab (ipi) in patients (pts) with melanoma brain metastases (mets).
Georgina V. Long, Victoria Atkinson, Serigne Lo, Alexander David Guminski, Shahneen Kaur Sandhu, Michael Paul Brown, Maria Gonzalez, Richard A. Scolyer, Louise Emmett, Grant A. McArthur, and Alexander M. Menzies
Journal of Clinical Oncology 2021 39:15_suppl, 9508-9508

1. Maligni melanom

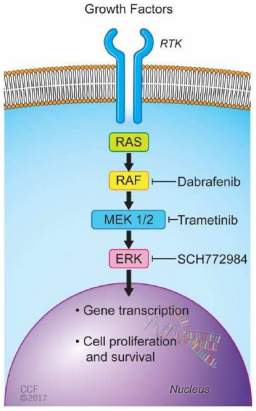
Long-term outcomes of patients with active melanoma brain metastases treated with combination nivolumab plus ipilimumab (CheckMate 204): final results of an open-label, multicentre, phase 2 study



Margolin KA et al. CheckMate 204: 3-year outcomes of treatment with combination nivolumab (NIVO) plus ipilimumab (IPI) for patients (pts) with active melanoma brain metastases (MBM). ESMO Congress 2021, Abstract 1039MO

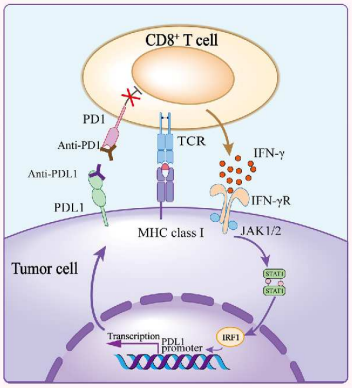
Novejša zdravljenja z dolgotrajnimi rezultati ⟶ večja potreba po obvladovanju dolgotrajnih NU in vodenju MM kot kronične bolezni.

BRAF in MEK inhibitorji



Lei Q, et al. Resistance Mechanisms of Anti-PD1/PDL1 Therapy in Solid Tumors. Front Cell Dev Biol. 2020 Jul 21;8:672. doi: 10.3389/fcell.2020.00672.

Imunoterapija



Front. Cell Dev. Biol., 21 July 2020.
https://doi.org/10.3389/fcell.2020.00672

Kratka predstavitev podatkov iz Kliničnega registra kožnega melanoma in zbirke OI

Incidenca in lokacija oddaljenih zasevkov kožnega melanoma

Preglednica 6a: Incidenca primarnega invazivnega kožnega melanoma (C43, C51, C60, C63) po registrskem stadiju, Slovenija 2017–2019.

Registrski stadij	Število novih primerov	Leto			
		2017	2018	2019	2017–2019
Skupaj	Število	580	609	634	1824
	%	31,9	33,4	34,8	100,0
Omejen	Število	437	445	461	1343
	%	32,5	33,1	34,3	100,0
Razširjen	Število	134	140	155	430
	%	31,4	32,6	36,0	100,0
Razsejan	Število	8	23	16	47
	%	17,0	48,9	34,0	100,0
Neznan	Število	1	1	2	4
	%*	–	–	–	–

* Odstotki niso računani, če je število novih primerov manjše od 5.

V letu 2019 je bilo 78 bolnikov z metastazami v CŽS in/ali v kosteh*

Preglednica 6c: Lokacija oddaljenih zasevkov primarnega invazivnega kožnega melanoma (C43, C51, C60 ,C63), Slovenija 2017–2019.

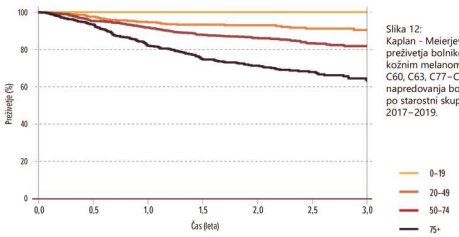
Leto	M klasifikacija	Anatomsko mesto zasevkov	Število zasevkov
2017	M0	Ni zasevkov	571
	M1a	Koža, podkožje, bezgavke	2
	M1b	Pljuča	1
	M1c	Visceralni organi in vsa druga opredeljena mesta brez CŽS	3
	M1d	CŽS	2
		Neznano	1
		Skupaj	580
2018	M0	Ni zasevkov	585
	M1a	Koža, podkožje, bezgavke	12
	M1b	Pljuča	3
	M1c	Visceralni organi in vsa druga opredeljena mesta brez CŽS	4
	M1d	CŽS	4
		Neznano	1
		Skupaj	609
2019	M0	Ni zasevkov	615
	M1a	Koža, podkožje, bezgavke	5
	M1b	Pljuča	3
	M1c	Visceralni organi in vsa druga opredeljena mesta brez CŽS	7
	M1d	CŽS	1
		Neznano	3
		Skupaj	634
2017 do 2019	M0	Ni zasevkov	1771
	M1a	Koža, podkožje, bezgavke	19
	M1b	Pljuča	7
	M1c	Visceralni organi in vsa druga opredeljena mesta brez CŽS	14
	M1d	CŽS	7
		Neznano	5
		Skupaj	1823

Poročilo Kliničnega registra kožnega melanoma pri Registru raka RS za obdobje 2017-2019

Preživetje do prvega napredovanja bolezni ali smrti in opazovano preživetje bolnikov z melanomom – glede na starostno skupino

Preglednica 9c: Eno- in triletno preživetje do prvega napredovanja bolezni ali smrti in opazovano preživetje ter mediana preživetja s 95 % intervalom zaupanja (IZ) bolnikov z invazivnim kožnim melanomom (C43, C51, C60, C63, C77–C80) po starostnih skupinah, Slovenija 2017–2019.

Vrsta preživetja	Starostna skupina	Število	Enoletno preživetje (95 % IZ)		Triletno preživetje (95 % IZ)		Mediana preživetja v mesecih
Čas do prvega napredovanja bolezni ali smrti	Vse starosti	1843	89,9	88,5–91,2	79,0	76,9–81,2	/
	0–19	5	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0	/
	20–49	406	94,6	92,4–96,8	90,4	87,2–93,8	/
	50–74	955	91,7	90,0–93,5	81,8	79,0–84,7	/
	75+	477	82,0	78,6–85,5	63,8	58,9–69,1	/
Opazovano preživetje	Vse starosti	1843	94,2	93,1–95,3	83,2	81,2–85,3	/
	0–19	5	100,0	100,0–100,0	100,0	100,0–100,0	/
	20–49	406	98,8	97,7–99,8	93,7	90,7–96,8	/
	50–74	955	96,2	95,0–97,4	87,1	84,5–89,7	/
	75+	477	86,2	83,1–89,3	66,8	61,9–72,2	/



Slika 12: Kaplan - Meierjeva krivulja preživetja bolnikov z invazivnim kožnim melanomom (C43, C51, C60, C63, C77–C80) do prvega napredovanja bolezni ali smrti po starostni skupini, Slovenija 2017–2019.

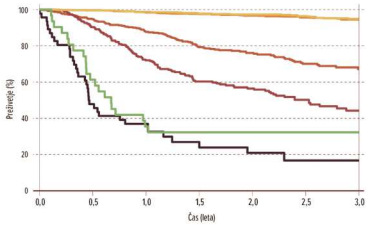
Poročilo Kliničnega registra kožnega melanoma pri Registru raka RS za obdobje 2017-2019

Preživetje do prvega napredovanja bolezni ali smrti in opazovano preživetje bolnikov z melanomom – glede na stadij bolezni

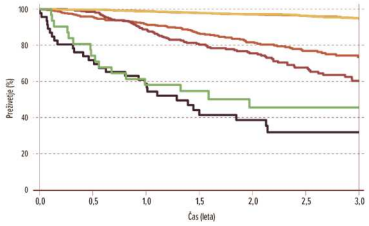
Preglednica 9d: Eno- in triletno preživetje do prvega napredovanja bolezni ali smrti in opazovano preživetje ter mediana preživetja s 95 % intervalom zaupanja (IZ) bolnikov s kožnim melanomom (C43, C51, C60, C63, C77–C80, D03) po UICC stadiju (poenostavljena razdelitev), Slovenija 2017–2019.

Vrsta preživetja	UICC stadij	Število	Enoletno preživetje (95 % IZ)		Triletno preživetje (95 % IZ)		Mediana preživetja v mesecih
Čas do prvega napredovanja bolezni ali smrti	Vsi stadiji	2761	92,8	91,8–93,8	84,3	82,7–85,9	/
	0 (in situ)	918	98,7	98,0–99,4	94,8	93,0–96,7	/
	I	1120	98,4	97,7–99,1	94,5	92,9–96,2	/
	II	389	87,7	84,5–91,0	67,2	61,6–73,2	/
	III	257	72,0	66,7–77,7	44,2	37,3–52,5	30,4
	IV	46	37,0	25,3–53,9	16,7	7,9–35,3	5,6
	Neznano*	31	35,5	22,1–57,0	32,3	19,4–53,7	8,1
Opazovano preživetje	Vsi stadiji	2761	95,7	94,9–96,5	87,1	85,6–88,7	/
	0 (in situ)	918	98,7	98,0–99,4	95,1	93,3–96,9	/
	I	1120	98,8	98,2–99,5	95,0	93,3–96,6	/
	II	389	91,5	88,8–94,3	73,5	68,2–79,2	/
	III	257	88,7	84,9–92,7	60,3	53,1–68,4	43,2
	IV	46	58,7	46,1–74,8	31,8	20,0–50,8	15,5
	Neznano*	31	58,1	43,1–78,3	45,5	30,2–68,6	23,7

*Vključuje neznane in nedoločene stadije.



Slika 14: Kaplan - Meierjeva krivulja preživetja bolnikov s kožnim melanomom (C43, C51, C60, C63, C77–C80, D03) do prvega napredovanja bolezni ali smrti po UICC stadiju, Slovenija 2017–2019.



Slika 15: Kaplan - Meierjeva krivulja opazovanega preživetja bolnikov s kožnim melanomom (C43, C51, C60, C63, C77–C80, D03) po UICC stadiju, Slovenija 2017–2019.

Poročilo Kliničnega registra kožnega melanoma pri Registru raka RS za obdobje 2017-2019

Opazovano preživetje bolnikov z razsejanim melanomom z metastazami v CŽS in/ali kosteh

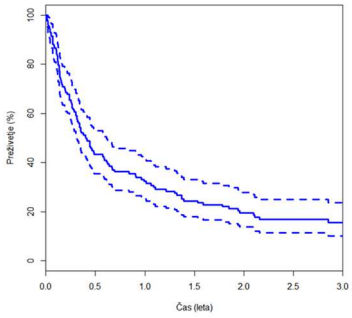
Vrsta preživetja	Število bolnikov	Enoletno preživetje; 95 % IZ		Dvoletno preživetje; 95 % IZ		Triletno preživetje; 95 % IZ		Mediana preživetja (dnevi); 95 % IZ	
Opazovano preživetje	127	32,3	25,1 - 41,5	19,6	13,7 - 27,9	15,5	10,2 - 23,7	148	115 - 223

Eno-, dvo- in triletno opazovano preživetje ter mediana preživetja (dnevi) s 95 % intervalom zaupanja (IZ) bolnikov z MM in metastazami v CŽS in/ali kosteh, Slovenija 2017–2019.

Izhodiščni datum za izračun preživetja je datum ugotovitve metastaz v CŽS in/ali kosteh v obdobju 2017-2019.

Število bolnikov	Povprečje (dnevi)	95 % Interval zaupanja	Mediano preživetje (dnevi)
37	361	150	163

Preživetje bolnikov z melanomom od potrditve razsoja v CŽS.



Kaplan - Meierjeva krivulja opazovanega preživetja bolnikov z melanomom z metastazami v CŽS in/ali kosteh, Slovenija 2017–2019.

Poročilo Kliničnega registra kožnega melanoma pri Registru raka RS za obdobje 2017-2019

Radioterapevtsko zdravljenje in vključitev v paliativno oskrbo

Leto	Šifra MKB	Vrsta radioterapije (RT)	Vzrok obravnave		
			Število obravnav	Prvo zdravljenje	Progres
2019	C43, C51, C60, C63	Vsa zdravljenja	73	47	26
		Primarna RT	0	0	0
		Pooperativna RT	55	45	10
		Paliativna RT	18	2	16
	C77–C80	Vsa zdravljenja	5	3	2
		Primarna RT	1	1	0
		Pooperativna RT	1	1	0
		Paliativna RT	3	1	2
	Skupaj vse obravnave		78	50	28

Poročilo Kliničnega registra kožnega melanoma pri Registru raka RS za obdobje 2017-2019

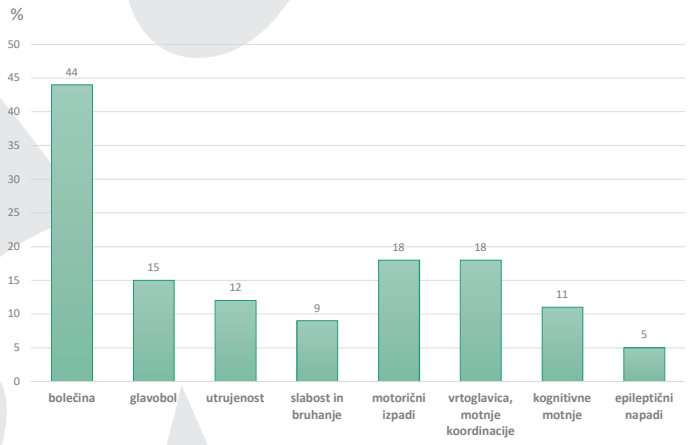
Št. bolnikov z melanomom, ki so v letu 2019 prejeli RT	**66**	
Št. bolnikov z melanomom, ki so v letu 2019 prejeli RT in bili deležni paliativne obravnave pred zaključkom sistemske terapije.	**11**	**16,7%**
Št. bolnikov z melanomom, ki so v letu 2019 prejeli RT in bili vključeni v paliativno obravnavo na OI.	**13**	**19,7%**

Bolniki z melanomom, ki so na OI leta 2019 prejeli RT in bili vključeni v paliativno obravnavo.

Lokacija	**Število obsevanj**
CŽS	**14**
Skelet	**13**
Koža	6
ORL	5
Aksila	2
Pljuča	1
Mehka tkiva	1
Skupaj	42

Paliativna RT v letu 2019 po lokalizacijah

Pogostost simptomov pri bolnikih z melanomom, ki so leta 2019 prejeli RT na OI



Prikaz kliničnega primera: ženska, *1954

- Družinska anamneza: negativna glede rakavih obolenj.
- Pridružene bolezni: lumboishialgija.

April 2004: ekscizija kožne spremembe na hrbtu

- **Histologija: nodularni infiltrat epiteloidnoceličnega malignega melanoma**, Breslow 3,5mm, resekcijski robovi v zdravem. Obe bezgavki brez zasevkov.

→ pT3a N0 (0/2), R0; stadij II

- Sledenje.

Julij 2015 – razsoj (DFI= 11 let)

- **Slabše počutje, ↑S-100 = 0,180**

→PET-CT: razsejana maligna bolezen z metastazami v pljučih, jetrih, bezgavkah, skupku nodularnih formacij lateralno ob hepatalni fleksuri, pod desno ledvico, v skeletu, kostnem mozgu, sumljivo za drobne podkožne metastaze.

- Citološka punkcija spremembe iz lezije pod jetri ob hepatalni fleksuri: metastaza malignega melanoma → **BRAF V600K mutacija.**

↓

Vemurafenib 940mg/12h + cobimetinib 60mg/24h

Julij 2015 - julij 2018

- CT toraks, abdomen: stagnacija bolezni.

Maj 2016 – hospitalizacija: DKA ob novoodkriti SB-2, huda sepsa neznanega izvora.

- Izboljšanje kliničnega stanja, nadaljuje z vemurafenibom+cobimetinibom;
- predviden pregled v ambulanti za **paliativno oskrbo** ni bil potreben.

- Marec 2017 – PET-CT: skoraj popoln regres predhodno patoloških sprememb v pljučih, jetrih, mezenterialnih bezgavkah, desno perirenalno in v skeletu.

Julij 2018 - progres

- PET-CT: metabolično aktivne metastaze v jetrih, skeletu, sumljivo za drobne metastaze v vranici.

→Sistemska terapija II.reda: pembrolizumab --> CT glave, PK, trebuha: mešan odgovor, nadaljuje s pembrolizumabom.

- December 2019: progres glede na CT –> dabrafenib + trametinib
  - Številni NU: mrzlica, vročina, slabost, bruhanje, glavoboli.

Januar 2020: **obstrukcijski ileus kolona** → tranzverzostoma. Nato perforacija kolona→ resekcija prečnega kolona (histološko brez tumorske rasti).

→ Odpoved prebavil tipa II-III. → trajna parenteralna prehrana na domu, prehransko svetovanje.

- Marec 2020: reindukcija - vemurafenib + cobimetinib.

Avgust 2020

- Protibolečinska ambulanta: **novonastale bolečine od kolka do pete leve noge** → MR lumbosakralne hrbtenice: obsežna patološka infiltracija korpusa L5 z utesnitvijo i.v. foramnov L4-L5 in L5-S1 levo.
  - Ukrepi: **deksametazon 8mg, obsevanje zasevka v segmentu L5.**
  - **Th:** Norgesic 2x2 tbl., Milgamma 2x1tbl., Transtec 52,5mcg/h na 96h, Metamizol STADA 30 kapljic/8h, Abstral 100mcg pp.
- November 2020: CT trojček: edini progres v jetrih – novonastala obsežna lezija v L jetrnem režnju → **hipofrakcionirano stereotaktično obsevanje.**

Junij 2021 - progres

- CT trojček: progres zasevkov v pljučih, v jetrih, na novo depozit na peritoneju. → ipilimumab + nivolumab: tri aplikacije.
- September 2021: težave z govorom, požiranjem, glavobol, slabost in bruhanje → CT glave s KS: novonastale do **9mm velike metastaze obojestransko frontalno (2) in levo cerebelarno (1).**
  - Ukrepi: deksametazon 4mg/dan + stereotaktično obsevanje.

→ izboljšanje simptomov: manj težav z govorom.

Oktober 2021

- **Sprejem - OI**: bolečine v zgornjem delu trebuha, napet trebuh, slabost, močne bolečine v rami, obsežni edemi spodnjih udov.
  - PS po WHO 3.

25.10. - vključitev Specializirane paliativne oskrbe OI.

- V ospredju **bolečine, nemir;**
- pogovor z možem;
- dodana terapija:
  - Haldol 2,5mg s.c.;
  - Dormicum 2,5mg s.c.;
  - Buscopan 20 mg s.c.;
  - Analgin 1,25g s.c.;
  - MO ½ amp. s.c.
- **7.11. – smrt.**

1. Maligni melanom – vloga paliativne oskrbe

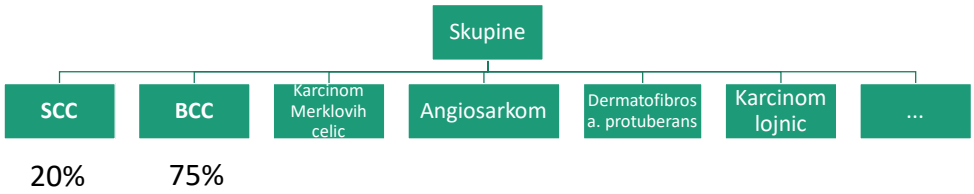
- Predvsem bolniki z metastazami v CŽS in skeletu.
- Najpogostejši simptom v ospredju: bolečina.
- Bolnika vključiti takoj ob razsoju v CŽS?

- Psihosocialno ozadje.
- Potrebe bolnika samega in družine.
- Paliativa na primarni ravni.

- Referral for palliative care should be based on the needs of the patient and family, not just the stage of disease" *(Australian Cancer Network Melanoma Guidelines Revision Working Party, 2008)*
- Yet, despite a tendency for oncologists to agree that early referral to palliative care is desirable, studies consistently show that patients are referred late *(Johnson et al., 2008; Wentlandt et al., 2012; Hannon & Zimmermann, 2013).*

2. Nemelanomski kožni rak

2500 bolnikov letno

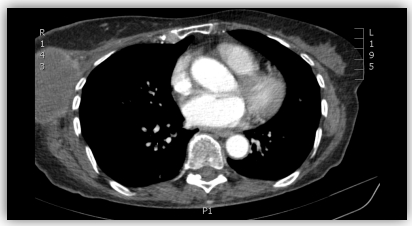


Ploščatocelični karcinom

Squamous Cell Carcinoma of the Skin

- 20% nemelanomskih kožnih rakov.
- Lokalno destruktivna rast, zaseva v 1.2 – 4%.
- Verjetnost zasevanja narašča: starost, moški spol, tumorji ustnice in uhlja, sluznični tumorji, imunosupresija.
- Lokalno, lokaregionalno in metastastko napredovala bolezen → multidisciplinarni konzilij za kožne rake.
- 5-letno preživetje > 90%.

Ploščatocelični karcinom – predstavitev primera



Bolnica, letnik 44
→ V preteklosti multinodozna struma
→ Euthyrox, Tritazide
→ Dobra fizična kondicija, naglušnost

Junij 2020

- Obsežna tumorska formcija v desni aksili 18 x 15 cm
- ABTI – zasevek karcinoma s fokalno ploščatocelično diferenciacijo
- CT prsnega koša: tumorska formacija desne aksile premera 2 cm, povečane bezgavke do 2 cm

September 2020 Sistemsko zdravljenje

- Konzilij: eksulceracija tumorja, hitro napredovanje – inoperabilno
- Uvedba imunoterapije - Cemiplimab

Oktober 2020 Vključitev akutne paliativne oskrbe

- Pred 2. aplikacijo izrazita oslabelost, inapetenca, nepogovorljivost; porast vnetnih parametrov → hospitalizacija
- Premestitev na oddelek za paliativno oskrbo, vključitev socialne službe – poskus rehabilitacije
- Exitus

Ploščatocelični karcinom – paliativna oskrba?

- Lokalno napredovala bolezen: krvavitve, okužbe.
- Metastatska bolezen: hiter potek, splošna oslabelost – vključitev takoj ob postavitvi diagnoze?

Bazalnocelični karcinom

- 75% nemelanomskih kožnih rakov.
- Počasna rast, izjemno redko zaseva (< 0,1%, slaba prognoza).
- 80% glava in vrat.
- Multipli BCC: Gorlinov sindrom, Xeroderma pigmentosum.
- Lokalno napredujoči BCC: destruktivna rast – mišice, hrustanec, kosti (slikovna diagnostika).

Bazalnocelični karcinom – predstavitev primera

→ Bolnica, letnik 1966
→ Lokalno napredoval BCC desne skapule, 30x40 cm, 10 let
→ Inoperabilno
→ Hb 45, transfuzije v področni ustanovi

Januar 2018
- Vismodegib

Marec 2018
- Protibolečinska ambulanta
- FRM

Maj 2020
- CT – progres
- Pembrolizumab

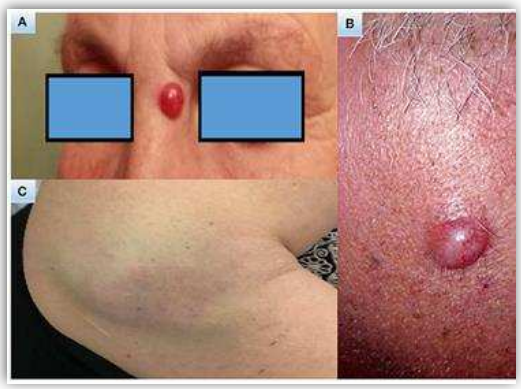
December 2020
- CT – progres
- Reindukcija Vismodegiba

Marec 2021
- Kirurg plastik – nekrektomija, toaleta
- Paliativna RT
- Aktivacija patronažne službe

Bazalnocelični karcinom – paliativna oskrba?

- Paliativna oskrba na primarnem nivoju.
- Dolgotrajno zdravljenje.
- Patronažna nega – oskrba ran, redne preveze.
- Prepoznava socialnih stisk.

Karcinom Merklovih celic



- Redek in agresiven kožni tumor.
- Merklove celice – kožni mehanorecptorji / pluripotentna zarodna celica z NE lastnostmi.
- Starejši in svetlopolti, UV sevanje, imunosuprimiranost, poliomavirus Merklovih celic.
- Lokalna ponovitev v 25 – 30%, zaseva v področne bezgavke v 52 – 59%, oddaljene organe (pljuča, jetra, kosti, koža) 34 – 36%.
- 5-letno preživetje med 30 in 64%.

Karcinom Merklovih celic – predstavitev primera

→ Bolnik, letnik 1951
→ Krvaveča tumorska formacija D sp. okončine, 10 cm
→ CTA, ABTI – karcinom Merklovih celic, PET CT
→ Sero-pozitivni RA, dilatativna KMP

- November 2018: OP.
- Januar 2019: sistemsko zdravljenje z imunoterapijo – Avelumab.
- September 2019: NUZ ob imunoterapiji – večkratne hospitalizacije v SB.
- Januar 2020: Progres – limfangiokarcinomatoza pljuč, infiltracija sečevodov.
- Marec 2020: ALO s hipokalemijo, premestitev v SB na dializo, exitus.

Karcinom Merklovih celic – paliativna oskrba?

- Ob postavitvi diagnoze / začetku sistemskega zdrvaljenja / progresu.
- Pričakujemo hiter potek bolezni, zajetost večih organskih sistemov.
- Pozornost na stranske učinke ob zdravljenju.

Predstavitev kliničnega primera – Primarni možganski tumor

Mićo Božić, dr.med.
Maja Ivanetič, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti

Začetna anamneza in 1. pregled

- **51-letna bolnica**
- Pridružene bolezni: bronhialna astma
- Socialna anamneza: računalniški inženir, **trije otroci stari od 6 - 13 let**

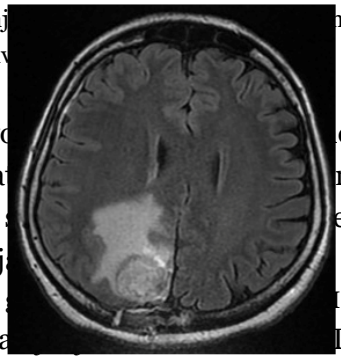
- Anamneza: 1. generaliziran tonično-klonični epileptični napad
  - MR glave: intraparenhimski hematom v pozni subakutni fazi, medialno ob hematomu patološka formacija atipičnega izgleda
  - Nevrokirurg: odstrani spremembo - histološko dokazan **glioblastom**
- Ambulanta radioterapevta:
  - Anamneza: slabša koordinacija desne strani telesa
  - Status: PS po WHO 0-1, nevrološki status b. p., nakazan izpad desne polovice vidnega polja
  - Redna terapija: levetiracetam 500 mg/12 ur

Nadaljnji potek zdravljenja

- Pooperativna RT-KT (TD 60 Gy v 30 fr. in temozolomid), nadaljevanje KT s temozolomidom
  - peritumorski edem – uveden deksametazon
- Po 8 mesecih progres bolezni - KT s temozolomidom v dozno intenzivnem režimu (MGMT metilacija)

V obravnavo vključen paliativni tim

- Klinično slabšanj m, pojav hemipareze levo
- MR glave: recidiv



- Telefonski pogovo oža skrbijo otroci, kako z njimi komunicira nimata svojcev, ki bi bili v pomoč. Mlajšega erili k šolski psihologinji.
- Ponovna operacij
  - Histološki izvid: GMT metilacija neg.
- Nadaljevanje zdra T in KT 2. reda z lomustinom

Ambulanta za zgodnjo paliativno oskrbo

- 1. pregled:
  - Klinično stanje boljše, brez težav z govorom in hojo, nekoliko težje jé. PS po WHO 1.
  - Težave: **nespečnost** ob deksametazonu - kvetiapin, nižanje odmerka deksametazona; **zaprtje** - laktuloza
  - Seznanjena z boleznijo, prognozo in pričakovanim potekom, želi si čimbolj aktivnega in polnega življenja. Pogovor glede komunikacije z otroci in kam se obrniti po pomoč
- Kontrolni pregled:
  - Klinično: počutje dobro, bolje spi, brez težav z odvajanjem blata. PS po WHO 1.
  - Težave: slabša moč v levi roki, občasno ji padajo predmeti iz rok; tri tedne parcialni **epileptični napadi** - zvišanje odmerka levetiracetama
  - Ponovno pogovor o komunikaciji z otroci, pri starejšem sinu v ospredju predvsem jeza - dogovor za obravnavo na psihoonkologiji

Nadaljnji potek zdravljenja

- Progres bolezni ob KT 2. reda z lomustinom po 5 mesecih
  - Klinično: izrazita utrujenost, poslabšanje levostranske hemipareze, zastajanje levega stopala, slaba moč v levi roki, občasni glavoboli in bolečina v levi rami, brez epileptičnih napadov, PS po WHO 2-3
  - Povišan odmerek deksametazona, napotena k fizioterapevtu za uporabo hodulje
  - Sprejeta v klinično-psihološko obravnavo
  - MR glave: Progres desno frontooperkularno z obsežnim edemom, subfalcinim pomikom v levo, nastajajoč hidrocefalus

- Ponovna operacija s citoredukcijo tumorja
- Predlagano nadaljevanje zdravljenje z bevacizumabom
- Kontrolni pregled v ambulanti za zgodnjo paliativno oskrbo:
  - Klinično: opaža izboljšanje, prehodne težave z govorom, PS po WHO 3
  - Težave: ni sposobna premakniti leve strani telesa, izrazitejša pareza zg. okončine - opravlja fizioterapijo na domu; ima vstavljen urinski kateter

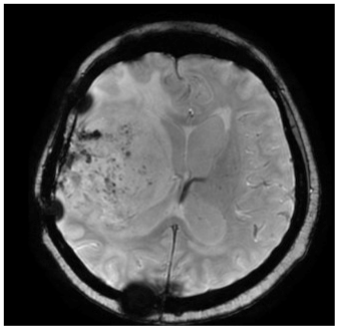
Nadaljnji potek zdravljenja

- Kontrolni pregled v ambulanti za zgodnjo paliativno oskrbo:
  - Postopno je bil ukinjen deksametazon
  - Klinično: utrujenost, na sedečem vozičku, levostranska hemipareza, hoja ob pomoči druge osebe, kušingoidni videz, PS po WHO 3-4
  - Težave: sum na **insuficienco nadledvičnice** - uvedba hidrokortizona; **brezvoljnost, zaspanost,** razdražljivost - uveden SSRI, anksiolitik odkloni
  - Želi si, da bi bila zopet zmožna hoje, zelo motivirana za fizioterapijo, ki jo doma opravlja 3x/teden, počasen napredek jo psihično močno obremenjuje - dogovor za poskus fiziatrične obravnave

- Hospitalizacija na oddelku za akutno paliativno oskrbo:
  - Poslabšanje oslabelosti, vročina, mrzlica, bolečine v mišicah, bruhanja; brez izboljšanja ob hidrokortizonu
  - Dokazan uroinfekt z *E. coli*
  - Izboljšanje kliničnega stanja ob parenteralnem hidrokortizonu in antibiotični terapiji

Nadaljnji potek in trenutno stanje

- Podkožni hematomi, težko obvladljive krvavitve iz nosu – ukinjen profilaktičen NMH
- Rehabilitacijsko obravnava na URI Soča
- Progres bolezni po 5 mesecih:
  - MR glave: masa desno frontoparietalno, subfalcina herniacija
  - Operativna terapija ali RT nista indicirani; nadaljuje sistemsko terapijo z bevacizumabom
- Ponovna hospitalizacija na oddelku za akutno paliativno oskrbo
  - Znaki povišanega intrakranialnega tlaka
  - Zadnji MR glave: nadaljnji progres



Potek paliativne obravnave

- Bolnica zgodaj vključena v obravnavo specializianega paliativnega tima, ob prvem progresu bolezni (še na specifičnem onkološkem zdravljenju) - zgodnja paliativna oskrba.
- Indikacija: kompleksa družinska dinamika-mlajša bolnica z majhnimi otroci. Lečeča onkologinja oceni, da bolnica in družina potrebuje dodatno podporo.
- Se sprva vodi v ambulanti za zgodnjo paliativno oskrbo/cca 2 meseca.
- Ob poslabšanju splošnega stanja preidemo na telefonsko vodenje-vloga koordinatorja paliativne oskrbe
- Ob nadaljnem progresu in poslabšanju splošnega stanja predvideni obiski MPT na domu

Čemu namenjena ambulantna obravnava v AZPO in kako poteka?

- Ob prvem pregledu ocenimo:
  - razumevanje bolnika in svojcev
  - telesne in psihološke simptome,
  - socialno anamnezo
- 4D obravnava
- Vprašanje vnaprejšnjega načrtovanja oskrbe (advance care planning)
- Vključitev različnih članov multiprofesionalnega tima glede na potrebe bolnika (psiholog, fizioterapevt, fiziater, socialni delavec, dietetik, itd)
- NE za bolnike v slabem splošnem stanju z velikom bremenom bolezni- preveč obremenjujoče zanje. Pridejo 1x, nato telefonsko vodenje

Zakaj je smiselna zgodnja integracija paliativne oskrbe pri GBM?

- Glioblastom neozdravljiva bolezen, veliko breme za bolnika in družino, ob napredovanju pa izjemno breme predvsem za svojce, ki prevzemajo oskrbo (izguba avtonomije, kognitivni upad, psihoorganska spremenjenost, stranski učinki kortikosteroidne terapije, epileptični napadi itd)
- Zgodnja paliativna oskrba dokazano izboljša kvaliteto življenja, razpoloženje bolnikov, zmanjšuje breme svojcem, zmanjšuje agresivnost zdravljenja ob koncu življenja, ev tudi vpliva na preživetje (v študijah ni vključenih bolnikov z GBM)
- Za GBM še ni samostojnih študij (študija v teku: Golla H et al. Effect of early palliative care for patients with glioblastoma (EPCOG): a randomised phase III clinical trial protocol.)

Temel, *N Engl J Med* 2010; Temel, *J Clin Oncol* 2017; Zimmermann *The Lancet* 2014; Dyar, *J Palliat Med* 2012; El-Jawahri, *Oncologist* 2017

Zakaj je smiselna zgodnja integracija paliativne oskrbe pri GBM?

- S podporo bolnikov na domu (MPT) pričakovati manj hospitalizacij, tudi nižji stroški zdravljenja, podpora svojcem
- Vprašanje kdaj začeti (prvi recidiv?, kompleksne potrebe bolnika?, slab PS na začetku? ali smo lahko prezgodnji?)
- Kakšna optimalna obravnava? (kako pogosto, koga vse vključiti v sklopu multiprofesionalne obravnave)
- Koliko teh bolnikov zmore obravnavati paliativni tim na OI?

Zaključek

- Prikazan primer predstavlja primer dobre prakse zgodnje integracije paliativne oskrbe bolnice z glioblastomom
- Ti bolniki pogosto prezrti, kar se tiče paliativne oskrbe
- Potrebe bolnikov z GBM in njihovih svojcev so specifične, velik pomen psihosocialne podpore
- Odprta številna vprašanja
- Cilj je optimalna skupna obravnava teh bolnikov in njihovih svojcev.

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

Integracija paliativne oskrbe v zdravljenje bolnikov z razsejanim pljučnim rakom

Klinični primer

Aleksandra Sokolova, dr med.
Dr. Luka Čavka, dr. med
Ana Demšar, dr. med
Marina Čakš, dr. med

Dnevi internistične onkologije 2021 – virtualno srečanje. 18. – 19.11.2021

FEBRUAR 2021

MOŠKI, 57 let
▪ arterijska hipertenzija, sicer do sedaj zdrav ▪ bivši kadilec (30 let 1 šk./dan) ▪ urejeno socialno okolje, po poklicu zdravstveni tehnik, žena medicinska sestra, imata odraslo hči ▪ vztrajanje dispneje več kot mesec dni po prebolevanju bolezni Covid-19 (jan. 2021) in zbadajoče bolečine okoli srca -> IPP

MOŠKI, 57 let

FEBRUAR 2021

DIAGNOZA: primarno razsejan adenokarcinom srednjega pljučnega režnja, T2aN3M1c

- zasevki: mediastinum, pljuča, limfangiokarcinomatoza pljuč, obe nadledvičnici, skelet (vretenca, rebra, obe lopatki, desna ključnica, prsnica, medenica, križnica, obe stegnenici)
- PD-L1 80%
- testirani prediktivni biomarkerji negativni (EGFR, KRAS, BRAF, ALK, ROS-1, NTRK)

MOŠKI, 57 let

MAREC 2021

PRVI PREGLED v ambulatni internističnega onkologa

Simptomi:

- dispneja ob naporu
- zbadajoča bolečina v področju srca
- pasasta topa bolečina med lopatkama

PS 1, normalno prehranjen, v kliničnem statusu in lab. izvidih brez posebnosti.

Specifično onkološko zdravljenje

I. red zdravljenja: imunoterapija pembrolizumab, i.v. aplikacije na 6 tednov

Simptomi urejeni

paracetamol po potrebi (ok. 2 tbl/dan)

MOŠKI, 57 let

APRIL 2021

Predčasna kontrola 4 tedne po uvedbi imunoterapije, POSLABŠANJE

- **1 teden napredujoča dispneja in kašelj** (suh, dražeč)
- respiratorno prizadet, tahipnoičen, nad pljuči difuzni inspiratorni poki obojestransko
- levkocitoza, CRP 100 mg/l

Okužba? Pnevmonitis ob imunoterapiji? Progres bolezni?

- RTG – sumljivo za pnevmonitis
- CT – brez znakov pnevmonitisa, **PROGRES** (plevra, bezgavke na vratu, jetra?) / psevdoprogres ob imunoterapiji?

Specifično onkološko zdravljenje

Uvedba kemoterapije (pemetreksed, karboplatin), ob 2. ciklusu ponovna priključitev imunoterapije (pembrolizumab)

Podporno zdravljenje

Kodein, morfinske kapljice –> izboljšanje

MOŠKI, 57 let

APRIL 2021 ⇢ ⇢ ⇢ ⇢ SEPTEMBER 2021

I. red sistemskega zdravljenja: KT + imunoterapija, kontrole na 3 tedne

PS 1-2, simptomi urejeni, nihajo od minimalno do zmerno izraženih

- **dispneja** ob naporu (Mo kaplj., lorazepam)
- **kašelj** (kodein)
- seleče se skeletne **bolečine** (analgetiki, denosumab, paliativno obsevanje zaenkrat ni potrebno)
- **zaprtje**, **slabost** (intenzivirana antiemetična podpora ob KT)
- **inapetenca, hujšanje** **napotitev v ambulanto za klinično prehrano**
- **upad zmogljivosti**, **utrujenost**
- **psihična stiska**, **nespečnost** (escitalopram) **napotitev k psihoonkologu**

- glavne težave s strani bolnika: upad zmogljivosti, stranski učinki onkološkega zdravljenja, nespečnost, pomanjkanje apetita, psihična stiska žene
- več stresnih dogodkov v družini
- predvidena še vključitev žene v obravnavo

MOŠKI, 57 let

SEPTEMBER 2021

PROGRES (pljuča, plevra, jetra, aksilarne bezgavke)

- ob pregledu prisotna soproga
- v ospredju **dispneja ob min. naporu** (Mo 10 kaplj. redno na 6 ur + pp, lorazepam pp)
- bolečine v prsnem košu desno (dolgodelujoči opiat, paracetamol, NSAR)
- **utrujenost**, nespečnost, **psihična stiska**
- **PS 3**

Specifično onkološko zdravljenje?

- NGS – ni tarče za tarčno zdravljenje
- II. red zdravljenja: kemoterapija z gemcitabinom

Podporno zdravljenje

- peroralni opiate zamenjamo za obliž, Mo kaplj. le po potrebi
- bolečine v prsnem košu desno -> paliativno obsevanje plevre? konzilij se za RT ne odloči

napotitev v ambulanto za specializirano paliativno obravnavo

MOŠKI, 57 let

OKTOBER 2021

PRVI PREGLED V AMBULANTI ZA SPECIALIZIRANO PALIATIVNO OBRAVNAVO

- **psihična stiska** ob progresu bolezni
- huda **utrujenost** čez dan in **nespečnost** ponoči
- **pomanjkanje apetita**
- **dispneja** ob minimalnem naporu, dihalne stiske
- bolečine urejene
- **želja po duhovni podpori**
- živi z ženo, ki je še redno zaposlena, hči živi drugje

- simptomi obvladljivi
- zaenkrat ni potrebe po dodatni pomoči na domu
- prejme kontakt duhovnika
- prejme kontakt paliativnega tima
- kontrola čez 3 mesece, po potrebi prej

MOŠKI, 57 let

OKTOBER 2021

POSLABŠANJE

- SNMP: vročina in **poslabšanje dispneje**, visok CRP, mejna levkocitoza, Covid-19 neg.
- MO i.v. in **kisik** –> izboljšanje
- bolečine urejene (fentanilski obliž, paracetamol, metamizol, ibuprofen pp)
- ostali simptomi približno enaki
- **PS 3**

HOSPITALIZACIJA na Oddelku za akutno paliativno oskrbo

- kortikosteroid, antibiotik, korekcija anemije s transfuzijo
- dodatek kisika bolniku olajša dispnejo –> TZKD
- družinski sestanek (bolnik, soporoga)

MOŠKI, 57 let

NOVEMBER 2021

KONTROLA v ambulanti internističnega onkologa

- prisotna soproga
- **vezan na kisik**, zato **pokreten** samo **po stanovanju** (Mo kaplj. 5x/dan)
- bolečine urejene (fentanilski obliž, paracetamol, metamizole, ibuprofen)
- na vozičku, **PS 3**

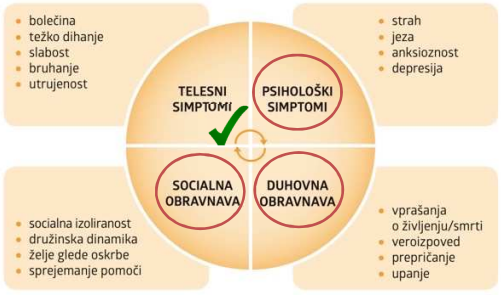
Specifično onkološko zdravljenje? Zaključeno.

Podporno zdravljenje simptomi trenutno urejeni

Nadaljuje s spremljanjem v ambulanti internističnega onkologa, ambulanti za paliativno oskrbo, ambulanti za klinično prehrano in pri psihoonkologu.

ZAKLJUČEK

- **vsi bolniki** z metastatskim rakom pljuč potrebujejo **paliativno obravnavo**,
- ta se začne že ob diagnozi, poteka vzporedno s specifičnim onkološkim zdravljenjem in se nadaljuje po zaključenem onkološkem zdravljenju,
- izvajata jo **onkolog** in **družinski zdravnik**, po potrebi še **paliativni tim**.



Ebert Moltara M, Bernot M, Benedik J, Žist A, Golob N, Malačič S, idr. Temeljni pojmi in predlagano izrazoslovje v paliativni oskrbi [Internet]. Slovensko združenje paliativne in hospic oskrbe; 2020 [citirano 19. november 2021.]. 28 str. Pridobljeno s: https://dirros.openscience.si/IzpisGradiva.php?lang=slv&id=13640

KDAJ?

- težko obvladljivi simptomi
- hitro napredovanje bolezni, slab odgovor na zdravljenje
- mladi bolniki
- zapletene družinske ali socioekonomske okoliščine
- težavna komunikacija z bolnikom ali svojci
- težko soočanje z boleznijo s strani bolnika ali svojcev

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

UKC MARIBOR

Integracija paliativne oskrbe v zdravljenje bolnikov z razsejanim pljučnim rakom

Aleksandra Sokolova, dr med.
dr. Luka Čavka, dr. med
Ana Demšar, dr. med
Marina Čakš, dr. med

Dnevi internistične onkologije 2021 – Ljubljana,. 19.11.2021

Pljučni rak: velik javnozdravstveni problem

Veliko javnozdravstveno breme, prognostično manj ugodni, vendar pa so bili v zadnjih 15 letih doseženi znatni napredki

60 % ima ob diagnozi raka razsejano bolezen, po poskusu kurativnega zdravljenja jih 44.55 % razvije razsejano bolezen (Moore S et al., JCO, 2017)

Tretjina bolnikov v preslabem stanju zmogljivosti za pričetek sistemskega zdravljenja z imunoterapijo ali kemoterapijo (Moore JC et al. Future Oncology, 2019)

Stadij	2018	2008	1998	1988
Omejen	315	169	233	223
Lokalno napredovali	461	385	373	280
Rasejani	773	632	349	227

Tabela 1. Incidence pljučnega raka glede na stadij v izbranih letih (VIR: www.slora.si- 12.11.2021)

UKC MARIBOR

Zgodnja paliativna oskrba bolnikov z rakom pljuč: PARADNI KONJ zgodnje PALIATIVNE MEDICINE (ECOG 0, 1 in 2)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Early Palliative Care for Patients with Metastatic Non–Small-Cell Lung Cancer

Jennifer S. Temel, M.D., Joseph A. Greer, Ph.D., Alona Muzikansky, M.A., Emily R. Gallagher, R.N., Sonal Admane, M.B., B.S., M.P.H., Vicki A. Jackson, M.D., M.P.H., Constance M. Dahlin, A.P.N., Craig D. Blinderman, M.D., Juliet Jacobsen, M.D., William F. Pirl, M.D., M.P.H., J. Andrew Billings, M.D., and Thomas J. Lynch, M.D.

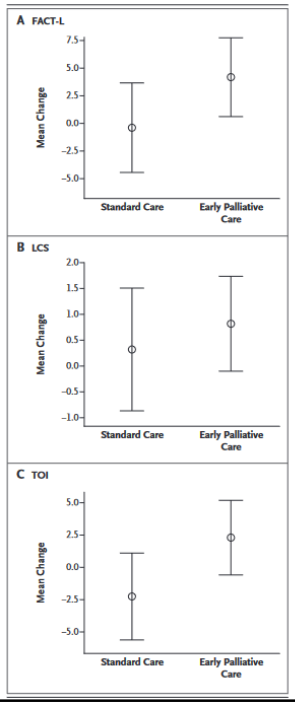
5 domen kakovosti življenja ob vprašalniku **FACT-L**
1. **Telesno blagostanje**
2. Čustveno blagostanje
3. Socialno blagostanje
4. **Zmogljivost**
5. **Za pljučnega raka specifična simptomatika**

Eksperimentalna roka: zgodnja paliativna obravnava (ZPO) + standardno onkološko zdravljenje (**ZPO:** ambulantni mesečni obiski pri zdravniku usmerjenim v PO in medicinski sestri, možni tudi dodatni obiski)

Kontrolna roka: standardno onkološko zdravljenje

Primarni izid: razlika v kakovosti življenja (TOI) med izhodiščno meritvijo in po 12 tednih; in razpoloženju (HADS>7) pri obeh rokah. Stopnja razlike 0,5 SD; izračunan vzorec 120 bolnikov za moč 0,8. Statistika: t-test za dva neodvisna vzorca
Huda depresija pa je bila definirana >5 simptomov po PHQ9. **Meritve zdravstvenih izidov:** uporaba specifičnih protitumorskih zdravil, napotitve v bolnišnico ali hospic, kraj smrti (doma/bolnišnica), obiski urgentnih služb

Rezultati meritev kakovosti življenja (Temel et al., NEJM, 2010)



Rezultati vključenih 151 bolnikov, od junija 2006 do julija 2009, 134 jih je bilo analiziranih

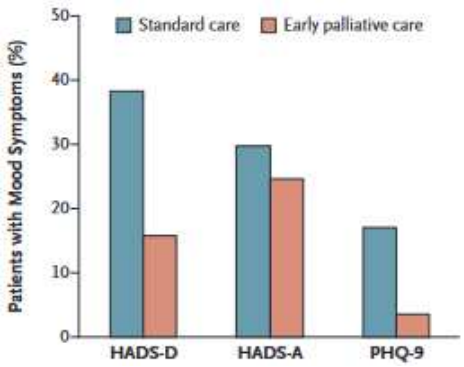
Kljub temu da je v kontrolni roki več bolnikov prejelo agresivnejšo terapijo ob koncu življenja je bilo preživetje v eksperimentalni roki daljše

Razlike v kakovosti življenja

Table 2. Bivariate Analyses of Quality-of-Life Outcomes at 12 Weeks.*

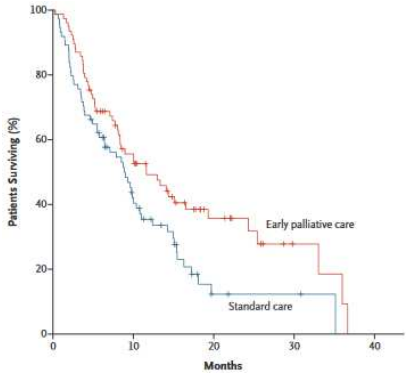
Variable	Standard Care (N=47)	Early Palliative Care (N=60)	Difference between Early Care and Standard Care (95% CI)	P Value†	Effect Size‡
FACT-L score	91.5±15.8	98.0±15.1	6.5 (0.5–12.4)	0.03	0.42
LCS score	19.3±4.2	21.0±3.9	1.7 (0.1–3.2)	0.04	0.41
TOI score	53.0±11.5	59.0±11.6	6.0 (1.5–10.4)	0.009	0.52

Eksporacijske analize iz članka Temel et al., NEJM., 2010



HADS-D: 38% (18 od 47) vs 16% (9 od 57), p = 0,01;
HADS-A, 30% (14 od 47) vs 25% (14 of 57), p = 0.66

PHQ-9, 17% (8 od 47) vs 4% (2 od 57); p = 0.04.



Mediana OS **11,6 mesecev** (95% CI, 6,4 to 16,9) vs. **8,9 mesecev** (95% CI, 6,3 to 11,4; p = 0,02; log-rank test)
Po prilagoditvi za kovarite (starost, spol, izhodiščni ECOG)
HR 0,59; 95% CI, 0,39 to 0,88; P = 0,01

UKC MARIBOR

Temel J et al., 2010, NEJM

Izid	Eksperimentalna roka	Kontrola
Kemoterapija v zadnjih 14 dneh pred smrtjo	7/40 (17,5%)	12/50 (24.0%)
Kemoterapija v zadnjem mesecu pred smrtjo	13/40 (32,5 %)	21/50 (42 %)
Sprejem v bolnišnico v zadnjih 30 dneh	18/49 (36,7%)	30/56 (53,6%)
Obisk urgentnega bloka (kadarkoli)	26/49 (53.1%)	32/56 (57.1%)
Obisk urgentnega bloka (zadnji mesec pred smrtjo)	11/49 (22,4%)	17/56 (30,4 %)
Smrt doma ali hospicu	41/49 (83,7%)	37/53 (69,8%)

5 domen kakovosti življenja ob vprašalniku **FACT-L**
1. **Telesno blagostanje**
2. **Čustveno blagostanje**
3. **Socialno blagostanje**
4. **Zmogljivost**
5. Za pljučnega raka specifična simptomatika

JOURNAL OF CLINICAL ONCOLOGY ORIGINAL REPORT

Effects of Early Integrated Palliative Care in Patients With Lung and GI Cancer: A Randomized Clinical Trial

Jennifer S. Temel, Joseph A. Greer, Areej El-Jawahri, William F. Pirl, Elyse R. Park, Vicki A. Jackson, Anthony L. Back, Mihir Kamdar, Juliet Jacobsen, Eva H. Chittenden, Simone P. Rinaldi, Emily R. Gallagher, Justin R. Eusebio, Zhigang Li, Alona Muzikansky, and David P. Ryan

Author affiliations and support information (if applicable) appear at the end of this article.

Published at jco.org on December 27, 2016.

Corresponding author: Jennifer S. Temel, MD, Division of Hematology/Oncology, Massachusetts General Hospital Cancer Center, 55 Fruit St, Yawkey 7B, Boston, MA 02114; e-mail: jtemel@partners.org.

© 2016 by American Society of Clinical Oncology

0732-183X/17/3508w-834w/$20.00

A B S T R A C T

Purpose
We evaluated the impact of early integrated palliative care (PC) in patients with newly diagnosed lung and GI cancer.

Patients and Methods
We randomly assigned patients with newly diagnosed incurable lung or noncolorectal GI cancer to receive either early integrated PC and oncology care (n = 175) or usual care (n = 175) between May 2011 and July 2015. Patients who were assigned to the intervention met with a PC clinician at least once per month until death, whereas those who received usual care consulted a PC clinician upon request. The primary end point was change in quality of life (QOL) from baseline to week 12, per scoring by the Functional Assessment of Cancer Therapy-General scale. Secondary end points included change in QOL from baseline to week 24, change in depression per the Patient Health Questionnaire-9, and differences in end-of-life communication.

Results
Intervention patients (*v* usual care) reported greater improvement in QOL from baseline to week 24 (1.59 *v* −3.40; *P* = .010) but not week 12 (0.39 *v* −1.13; *P* = .339). Intervention patients also reported lower depression at week 24, controlling for baseline scores (adjusted mean difference, −1.17; 95% CI, −2.33 to −0.01; *P* = .048). Intervention effects varied by cancer type, such that intervention patients with lung cancer reported improvements in QOL and depression at 12 and 24 weeks, whereas usual care patients with lung cancer reported deterioration. Patients with GI cancers in both study groups reported improvements in QOL and mood by week 12. Intervention patients versus usual care patients were more likely to discuss their wishes with their oncologist if they were dying (30.2% *v* 14.5%; *P* = .004).

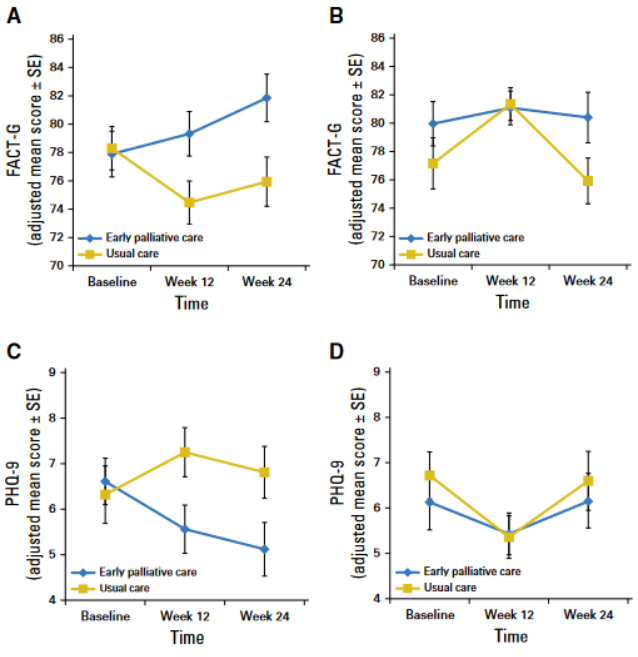
Conclusion
For patients with newly diagnosed incurable cancers, early integrated PC improved QOL and other salient outcomes, with differential effects by cancer type. Early integrated PC may be if targeted to the specific needs of each patient population.

J Clin Oncol 35:834-841. © 2016 by American Society of Clinical Oncology

V eksperimentalni roki boljše razumevanje bolezni!

UKC MARIBOR

Rezultati ponovljene študije: **Temel et al., JCO, 2016**



UKC MARIBOR

Z dokazi podprta paliativna medicina pri bolnikih z razsejanim rakom pljuč

Table 1. A selection of relevant trials/studies on the benefits of palliative-care-based interventions in patients with advanced cancer.

Study, year Published	Target population	Type of trial	Intervention	Outcomes
Bakitas *et al.*, 2009	Newly diagnosed advanced cancer at single tertiary center and single VAMC	RCT	APP-led educational session and monthly telephone follow-up vs standard of care	Improved QoL and mood
Temel *et al.*, 2010	Newly diagnosed metastatic NSCLC at a single tertiary center	RCT	Early PC (subspecialist referral) vs standard of care	Improved QoL, improved mood, decreased aggressive EoL care, improved overall survival
Zimmerman *et al.*, 2014	Newly diagnosed advanced cancer with estimated prognosis of 6–24 months at single tertiary center	Cluster RCT	Early consultation with follow-up with PC team vs standard of care	Improved QoL at EoL, improved satisfaction with care
Bakitas *et al.*, 2015	Newly diagnosed advanced cancer at single tertiary center and associated VAMC and community outreach clinics	RCT	Initial PC consultation, PC nursing-led telehealth coaching sessions and monthly follow-up within 30–60 days of diagnosis (early group) vs 3 months later (delayed group)	No significant difference in QoL or resource utilization, but improved overall survival
Dionne-Odom *et al.*, 2015	Caregivers of patients with advanced cancer at single tertiary center, associated VAMC and community outreach clinics	RCT	RN-led, 3 weekly coaching sessions, and monthly follow-up all done via telehealth early (at enrollment) vs 3 months later (delayed group)	Improved depression scores at 3 months, improved depression scores and stress burden at end-of-life
Sullivan *et al.*, 2019	Stage IIIB/IV lung cancer in the VAMC system nationwide	Retrospective cohort study	Compared patients who received at least one PC encounter vs those who did not	Improved overall survival if PC encounter occurred between 31 and 365 days after diagnosis, reduced risk of death in acute care setting

APP: Advanced practice provider; EoL: End-of-life; NSCLC: Non-small-cell lung cancer; PC: Palliative care; QoL: Quality of life; RCT: Randomized controlled trial; VAMC: Veterans Administration Medical Center.

Tan I et al., 2020, Future Oncology.

UKC MARIBOR

Kdaj napotiti bolnika s pljučnim rakom v ambulanto za zgodnjo paliativno obravnavo?

Priporočilo ASCO-a: znotraj 8 tednov po postavljeni diagnozi vsakega bolnika.

KDAJ PA????? (Hui et al. Lancet Oncology, 2016)

1. Kompleksni telesni in čustveni simptomi
2. Če bolnik prosi za pospešeno smrt
3. Spiritualna oz eksistenčna kriza
4. Pomoč pri sprejemanju odločitev oz vnaprejšnja volja (mlajši!)
5. Če bolnik sam reče za napotitev
6. Utesnitev hrbtenjače, leptomeningealna bolezen ali možganske metastaze
7. Progres po drugi liniji
8. Projekcija preživetja <1 leto

Tan I., Lung Cancer Management, 2020)

1. Slabo stanje zmogljivosti
2. Če zdravnik nebi bil presenečen, da bi se smrt zgodila v enem letu
3. Zelo težko obvladljivi čustveni in telesni simptomi

Pristop „One-size fits all“, da VSE ob diagnozi napotimo na zgodnjo palitivno obravnavo ni izvedljivo!

Naš sistem: VSAK BOLNIK z RAZSEJANIM NEOZDRAVLJIM RAKOM pravica do zagotavljanja paliativne obravnave preko zdravnika:

Izvajalec paliativne oskrbe

Družinski zdravnikI

Internistični onkolog

Glede na potrebe:

Medicinske sestre (posebna znanja)
Interventni radiologi, pulmologi in kirurgi
Onkologi radioterapevti
Nutricionisti, dietetiki
Anesteziologi
Fizioterapevti
Delovni terapevti
Kineziologi
Izvajalci duhovne oskrbe
Psihologi in psihiatri
Socialni delavci
Klinični farmacevti
Ostali

Presejanje za distres, tudi z uporabo ePRO

UKC MARIBOR

Jasne definicije kaj je „Best supportive care“ NIMAMO!!

Vsekakor jo vsi razumemo kot izključitev antitumorkega sistemskega zdravljenja.

Takih je kar tretjina bolnikov z razsejanim pljučnim rakom!

Ali je vzrok simptoma reverziben?

Je odprava vzroka zamisljiva, smiselna? Ali potencialna dobrobit zdravljenj pretehta breme neželenih učinkov?

Drugače … → ***„POKRIVANJE“ simptomov***

Upad kakovosti življenja, trpljenje zaradi SIMPTOMOV ter ignoranca nenaslovljenih potreb je NESPREJEMLJIVO!

UKC MARIBOR

SIMPTOMI: tumorska rast, paraneoplastični fenomeni, zdravljenja, pridružene bolezni

Simptom	Pogostnost (%)
Težko dihanje	55-78
Hemoptize	20 -32
Kašelj	do 90
Hropenje	Ob smrti večina
Prehranska ogroženost	40
Nespečnost	50
Slabost/bruhanje	40
Utrujenost	80
Depresija/anksioznost	40
Disfagija	25

VIR: Houlihan NG at al. Symptom Management of Lung Cancer. 2004. Clinical Journal of Oncology Nursing
Lemarie E. P1-257: Prevalence of malnutrition in lung cancer patients: a one-day survey. 2007. Journal of toracic oncology

UKC MARIBOR

Paliativna oskrba nudi boljše zadovoljstvo bolnikov/bližnjih z oskrbo ter je obenem cenejša v primerjava z „agresivnejšim“ zdravljenjem

1. **Izboljšanje kakovosti življenja, obvladovanje simptomov bolezni in neželenih učinkov zdravljenj**
2. **Izboljšanje zadovoljstva z zdravstveno oskrbo bolnikov in njihovih bližnjih**
3. **Manj predpisov zdravljenj ob koncu življenja, ki ne prinašajo dobroti**

UKC MARIBOR

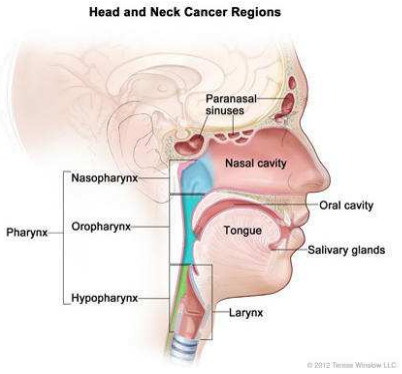
Integracija paliativne oskrbe v internistično onkologijo

ORL raki

Doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.
Sektor internistične onkologije

Onkološki inštitut Ljubljana

Rak glave in vratu



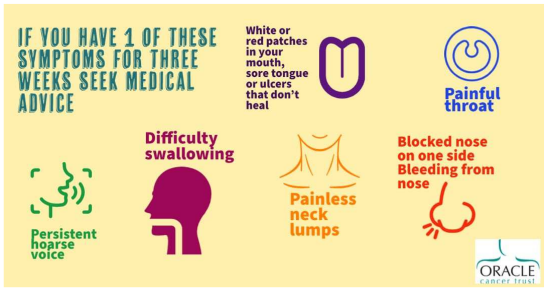
https://www.cancer.gov/sites/g/files/xnrzdm211/files/styles/cgov_social_media/public/cgov_image/media_image/2019-09/head-and-neck-cancer-regions-diagram.jpg

- Večina ploščatocelični raki, etiologija: kajenje, alhohol, virusi
- >60% z lokoreg. razširjeni, z velikimi primarnimi tumorji (T3, T4) in zasevki v vratnih bezgavkah, 2% M1
- Komorbidnost (KVB, KOPB, ciroza jeter, DM, …)
- Socialni status
- Kljub multimodalnemu zdravljenju se pri teh v >50% bolezen ponovi lokoregionalno, 30% oddaljeni zasevki
- 90% ponovitev je v prvih 3 letih po koncu th.
- Kronične posledice zdravljenja (hipotireoza, disfagija, odvisnost od PEG-a, traheostoma)
- Paliativna RT in KT lahko še poslabšata QoL bolnika v zadnji mesecih življenja (‚low-value care')

- zelo specifična in kompleksna potreba po paliativni oskrbi: RGV vpliva na hranjenje, govor in/ali dihanje
- V povprečju imajo 10 simptomov
- V zadnjih tednih življenja so pogosto potrebne akutne intervencije, kot so obisk urgentne ambulante in sprejem v bolnišnico (dušenje, akutne krvavitve, …)

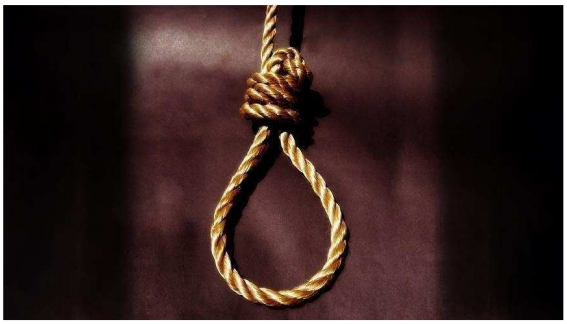
Somatski simptomi

- Bolniki z RGV imajo v povprečju 10 simptomov
  - Bolečina-kompleksna, zahteva več zdravil, tudi opioide
  - Zaprtje
  - Motnja prehranjevanja ali požiranja
  - Suha usta, pomanjkanje zobovja
  - Inapetenca, hujšanje
  - Krvavitve
  - Dispneja, kašelj, zasušena sluz v traheostomi
  - Nespečnost
  - Utrujenost ali pomanjkanje energije (77-81 %)
  - Motnje komunikacije



https://oraclecancertrust.org/wp-content/uploads/2020/09/signs-and-symptoms-hnc-insta.jpg

Psihosocialni simptomi



- 50 % bolnikov čuti:
  - Zaskrbljenost
  - Strahove
  - Žalost
  - Depresivno razpoloženje
  - Občutek, da so družini v breme
  - Velika incidenca samomorov (3x več kot splošna populacija)

  - ZDA: incidenca samomorov: 60/100.000 *patient-years*-urbana okolja; 127/100.000: ruralna okolja, kar je 2,8X oz 5,4X več kot v splošni populaciji (*JAMA ORL Surg, 2021*); največja incidenca ca. hipofarinksa in larinksa (*JAMA ORL Surg, 2015*)

Medicinske intervencije v zadnjih 12 mesecih življenja

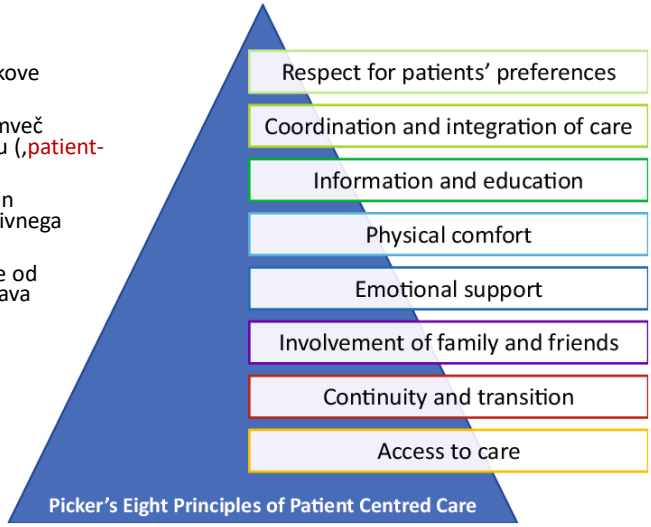
- Visoka prevalenca intenzivnih intervencij v zadnjem mesecu življenja kljub temu, da so vključeni v paliativno obravnavo
  - Obisk urgence (dušenje, krvavitve, okužbe, bolečina)
  - Hospitalizacije (hiperkalcemija, težave z dihanjem, obstrukcija dihal, okužbe, krvavitve, motnje požiranja, bolečina)
  - Napotitev na intenzivni oddelek
  - Kardio-pulmonalno oživljanje
  - Kemoterapija

- Kje umrejo bolniki z RGV?
  - Pogosto v bolnišnici (tajvanska študija – 70%)
  - V hospicu (angleška študija), DSO
  - Doma (cilj)

Zgodnja paliativna in podporna terapije je potrebna za vse bolnike od začetka zdravljenja lokalno napredovale (stadij III, IV) ali ponovljene bolezni

- Cilj: individualna oskrba in koordinacija glede na bolnikove potrebe
- Bolnika ne samo informirati o možnem zdravljenju, temveč aktivna vloga bolnika, družine v odločanju o zdravljenju (‚patient-centered care')
- Komunikacija mora vključevati informacije o prognozi in uspešnosti specifičnega zdravljenja ter opcijo brez aktivnega zdravljenja s celovito paliativno in podporne terapijo
- glede na raziskave, pri 18% to 21% bolnikov z RGV je že od postavitve diagnoze indicirana samo paliativna obravnava

- Možne potrebe bolnikov:
  - Prehranska podpora + zagotovitev prehranske poti
  - Zagotovitev dihalne poti
  - Zagotovitev razumljivega govora
  - Protibolečinska terapija



https://www.researchgate.net/profile/Hans-Peter-Brunner-La-Rocca/publication/337458760/figure/fig1/AS:828217061556224@1574473743061/Pickers-principles-of-patient-centred-care-highlighting-the-most-important-elements-of.png

Riziko podhranjenosti

- Bolniki z RGV: med najbolj ranljivimi bolniki v smislu podhranjenosti (zaradi raka pred, med in po zdravljenju raka)
- Sam tumor lahko povzroči
  - težave pri žvečenju,
  - odinofagija in disfagija
  - ekstrakcija zob pred začetkom radioterapije
  - neželeni učinki zdravljenja konkomitantne kemoRT lahko povzročijo težave s požiranjem
- disfagija (oteženo požiranje) prizadene 30 % bolnikov, 38-46% ima dolgotrajno disfagijo
- Posledice disfagije:
  - izogibanje hranjenju ali pitju → premajhen prehranski vnos → podhranjenost, sarkopenija, kaheksija
  - aspiracija hrane → aspiracijska pljučnic
  - zmanjšano psihosocialno delovanje → slaba družbena angažiranost
  - slaba kakovost življenja (QoL)

- Pomembno je izboljšati funkcijo požiranja že pred in med zdravljenjem

http://www.google.co.uk/url?sa=i&rct=j&q=&esrc=s&source=images&cd=&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwiR2OiFxcrOAhWFDxoKHRmyC8UQjRwIBw&url=http://www.thelancet.com/journals/lanonc/article/PIIS1470-2045(11)70113-9/fulltext?rss%3Dyes?r%3D1%26l%3Dri%26fst%3D0&psig=AFQjCNH177Gm1h1I27DMO3WkGLdEqKRFww&ust=1471595048948274

Prehabilitacija požiranja

- Študije s profilaktični programi vadbe pred pojavom disfagije
  - Izboljšanje funkcionalnih rezultatov požiranja
  - sposobnost uživanja različne hrane in pijače
  - ohranjanje mišične mase
  - izboljšanje odpiranja ust
  - izboljšanje okusa, vonja in funkcijo slinavk
  - zmanjšanje potrebe po hranjenju po cevki (NGS, PEG)
- Druge študije pa niso pokazale razlike s prehabilitacijo v smislu uživanja vrste hrane in odvisnosti od prehrane po cevki
- Učinkovitost prehabilitacije je odvisna od adherence bolnikov in med zdravljenjem s kemo-radioterapijo upada (bolečine, gosta slina, oslabelost)

https://www.meridianrehab.ca/wp-content/uploads/dysphagia.jpg

Podhranjenost

- Zdravljenje RGV: multimodalno: krg, RT, sistemska th.
- Posledice:
  - disfagija, kserostomija, disgeuzija, anoreksija in bolečina pri požiranju → zmanjšan prehranski vnos in podhranjenost.
- Kritična izguba teže (≥5%) med zdravljenjem prizadene 66% bolnikov z RGV
- Izguba TT za ≥5% je negativni prognostični dejavnik za ↓ PFS
- Posledice podhranjenosti:
  - povečana toksičnost zdravljenja
  - prekinitve zdravljenja
  - povečana umrljivost in obolevnost, ↑ hospitalizacij, ↑ stroški
  - depresija, ↓ QoL

https://medicotehna.si/wp-content/uploads/2020/08/Tehtnica-v-vozi%C4%8Dku.jpg

https://s3.eu-central-1.amazonaws.com/cnj-img/images/Xo/XoEVL5gZAoge

Prehranska podpora med zdravljenjem

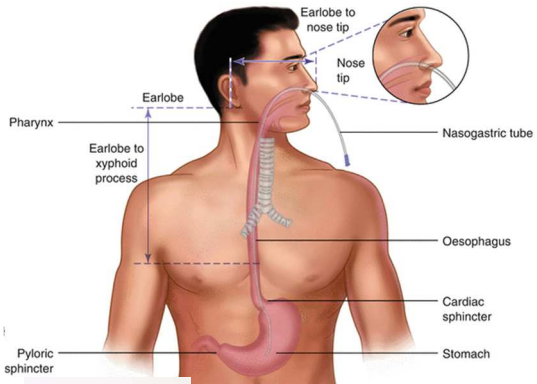
- dietetik kot del multidisciplinarnega tima za zdravljenje bolnikov z RGV → izboljšanje prehranskih rezultatov in QoL
- Prehransko svetovanje:
  - usmerjena in ponavljajoča se strokovna komunikacija
  - cilj: razumevanje prehranske težave → trajne spremembe prehranjevalnih navad
- Prehranska priporočila za bolnike s RGV:
  - dnevni vnos beljakovin: 1-1,5 g/kg; kalorij: 30 kcal/kg
  - spremljanje telesne teže! → prilagajanje vnosa kalorij
  - Najboljši način za ohranjanje/povečanje TT je peroralni vnos normalne hrane in tekočine
  - prehranski dodatki: dodatna hranila v majhnem volumnu
  - spremenjena tekstura hrane (mehka), zgoščene tekočine

https://hancuk.org/images/nutrition.png

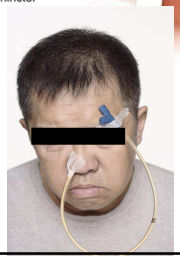
Prehranska podpora po sondi, parenteralno

- Če je nezadosten vnos hrane, je indicirana prehranska podpora s hranjenjem po sondi
  - <60 % vnos >1-2 tedna
  - enteralna prehrana: če so prebavila funkcionalna
  - parenteralna prehrana, če enteralna ni zadostna ali izvedljiva
  - ω-3 maščobne kisline so koristne
- Med kemo-RT: vstavitev PEG-a za dohranjevanje: boljša QoL po 6 mesecih po koncu th.
- Zgodnja post-terapevtska faza (prvi tedni po koncu th.): problematična, bolniki se čutijo prepuščene same sebi
  - spodbujati varno eksperimentiranje s hrano in teksturami za postopno normalizacijo prehrane (praktična navodila)

Nazogastročna sonda – prehodna rešitev

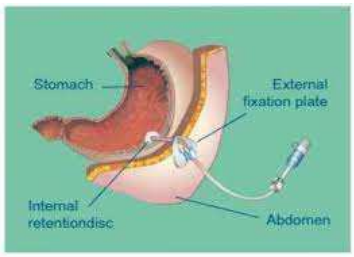


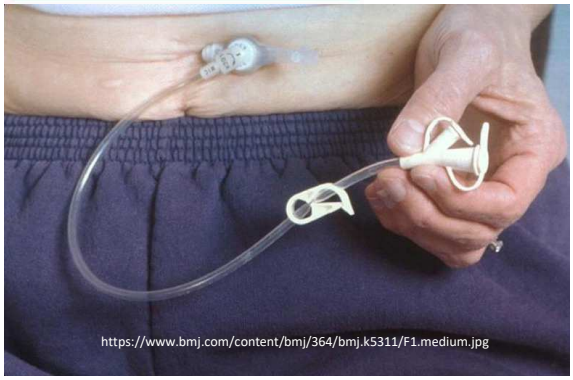
https://media.springernature.com/original/springer-static/image/chp%3A10.1007%2F978-1-4939-2507-0_72/MediaObjects/209926_1_En_72_Fig1_HTML.gif



https://thumbs.dreamstime.com/b/sad-chinese-man-nasogastric-tube-sad-middle-aged-asian-chinese-man-nasogastric-feeding-tube-isolated-white-background-157313203.jpg

Perkutana ali kirurška gastrostoma – trajnejša rešitev





https://www.bmj.com/content/bmj/364/bmj.k5311/F1.medium.jpg

Zagotovitev dihalne poti

- Pri napredovalih ca. larinksa in hipofarinksa lahko pride do obstrukcije dihalnih poti (že ob prvi diagnozi ali kasneje med zdravljenjem)
- Potrebna je traheostoma
- Akutna zapora dihal = urgentno stanje

- Simptomi in znaki:
- bolnik je prizadet, prestrašen, se duši, kašlja in slini
- Klinična slika:
  - stridor
  - tahikardija
  - cianoza, bradikardija

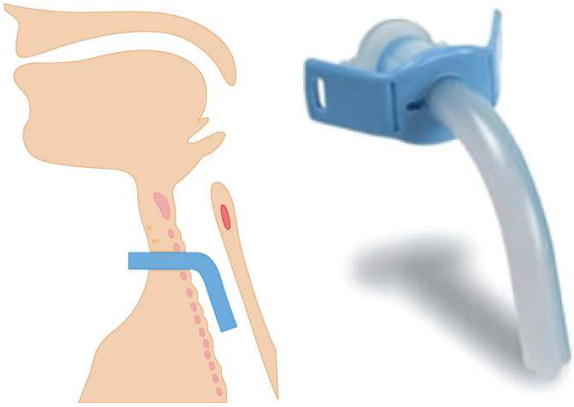
- Simptomatski ukrepi:
  - sprostitev dihalne poti
  - za zmanjšanje edema damo bolniku kortikosteroide, bronhodilatatorje in kisik
  - pogosto je potrebna urgentna traheostomija

↓

- urgentni pregled pri otorinolaringologu

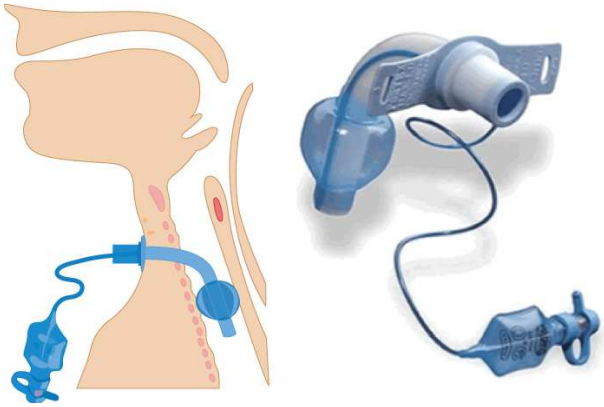
Vrste traheostomskih kanil

Navadna kanila brez kafa



https://aneskey.com/wp-content/uploads/2016/09/c04f002-1.jpg

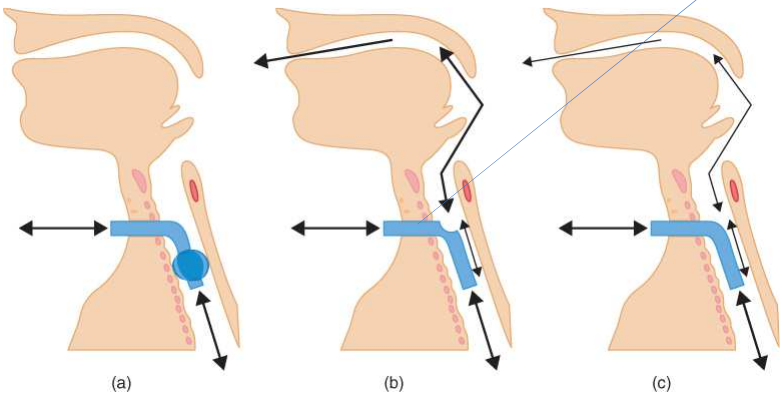
Kanila s kafom (preprečuje aspiracijo iz ust ali želodca)



https://aneskey.com/wp-content/uploads/2016/09/c04f001.jpg

https://aneskey.com/wp-content/uploads/2016/09/c04f004-1.jpg

Kroženje zraka pri traheostomi



Fenestrirane kanile: omogočajo govor, učinkovitejše kašljanje; slabost: aspiracija

https://aneskey.com/wp-content/uploads/2016/09/c04f005-1.jpg

Pravilna namestitev maske pri bolnikih s traheostomo v času covida

https://pubs.asha.org/cms/asset/35c55005-a2bf-4c10-b9fa-eed960e31d23/ajslp-20-00089fig3.jpg

Protibolečinska terapija

- bolniki z RGV imajo večjo prevalenco bolečine kot ostali raki
- Zaradi lokacije raka
- Zaradi terapije raka: RIM (radiotherapy induced mucositis)

- NSARD + acetaminofen + opioidi + pregabalin/lokalni anestetiki

- bistveno višja stopnja predpisovanja opioidov
  - Neželeni učinki opioidov: nauzea, bruhanje, obstipacija, sedacija, halucinacije, toleranca, odvisnost
- Nevropatska bolečina: ne odgovori na ipioide

- Aplikacija analgetične terapije: peroralno/preko PEG-a/transdermalni obliž/sc elastomerska črpalka

https://upload.wikimedia.org/wikipedia/commons/thumb/f/f8/Elastomeric_pumps.jpg/1200px-Elastomeric_pumps.jpg

Nega maligne rane

- Bolniki z regionalno napredovalo boleznijo (N3 bezgavke na vratu)
- Pogosto ostanek tumorja po primarnem zdravljenju, nato progres ostanka
- Endofitična rana, vdira v notranje strukture vratu
- Bolečina, okužbe, krvavitve, antalgična drža glave (ovirana gibljivost vratu)
- Vloga ambulante za rane in patronažne službe na terenu

Pomembna je dobra komunikacija

-lečeči onkolog (internist, radioterapevt)
-otorinolaringolog/DMS-menjave kanile
-bolnik + svojci
-protibolečinska ambulanta
-prehranska ambulanta
-psiholog
-družinski zdravnik/patronažna služba –
-paliativni tim OIL/regionalna bolnišnica/mobilna enota na terenu

Zaključki

- Napredek v onkološkem zdravljenju pri lokalno napredovalem/ponovljenem RGV:
  - možnost podaljšanja preživetja
  - to povečanje preživetja morda ni klinično smiselno, če bolniki hkrati ne občutijo paliativnih koristi, kot sta zmanjšanje simptomov in izboljšanje splošne kakovosti življenja (QoL).
- Pomen zgodnje kompleksne paliativne obravnave
  - Omogočiti osnovne življenjske funkcije: hranjenje, dihanje, (govor)
  - Reševanje zapletov pri traheostomskih kanila, PEG-u, elastomerskih črpalkah
  - Terapija simptomov: bolečina, obstipacija…

ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

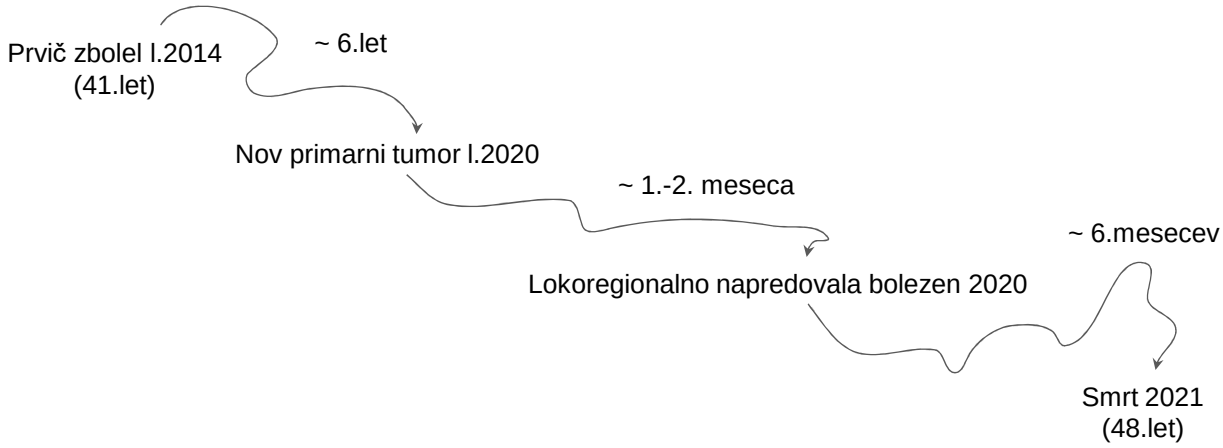
17.dnevi internistične onkologije

Predstavitev primera

Klara Geršak

Ljubljana, 19.11.2021

Gospod rojen leta 1973



Junij 2014 → 41.let

karcinoma levega ustnega kota

Junij 2014 → 41.let

$_{(p)}$T3 $_{(p)}$N2b

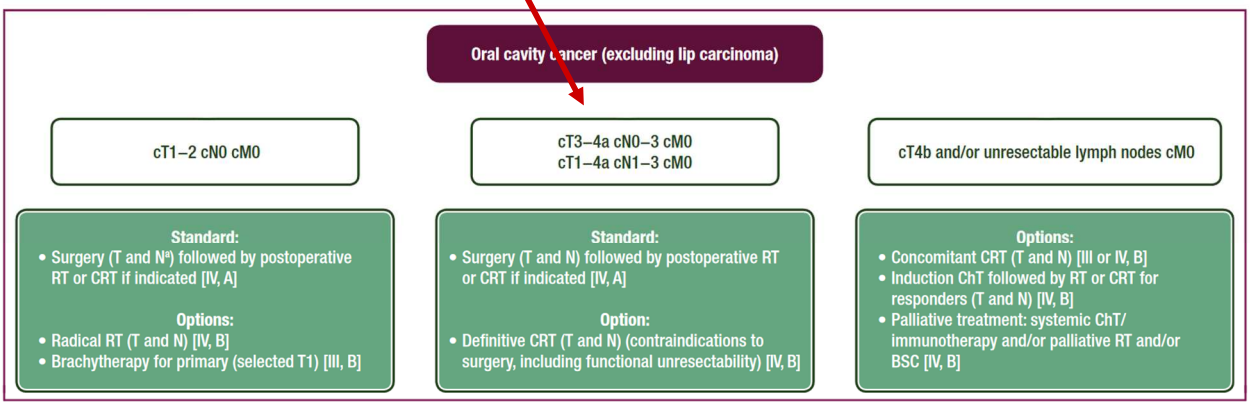


Figure 1. Management of oral cavity cancer (stage I–IVB) excluding lip carcinoma.
BSC, best supportive care; ChT, chemotherapy; CRT, chemoradiotherapy; DOI, depth of invasion; M, metastasis; N, node; RT, radiotherapy; T, tumour.
[a] if DOI <10 mm: sentinel lymph node biopsy is a valid option; if DOI <5 mm and cT1N0, active surveillance of the neck is a valid option.

Junij 2014 → 41.let

karcinoma levega ustnega kota → **pT3 pN2b, R0**

1. **operacija** (ekscizija+rekonstrukcija+disekcija bezgavk na vratu levo) na MAFA
2. **pooperativna RT-KT** s Cisplatinom 30mg/m2/teden (22.julij 14 - 2.september 14, 30 frakcij, TD 63Gy, 6x Cisplatin)

Patohistološki izvid:

ploščatocelični, gradusa II, perinevralna invazija, 3/41 pozitivne bezgavke, v eni preboj kapsule (zato pooperativna RT-KT)

Stranski učinki med RT-KT:

- **radiomukozitis II. stopnje in radiodermatitis** II.stopnje
- **izguba telesne teže** za ~10% (izhodično 72 kg, ob koncu obsevanja 65 kg)

nato

redno sleden

s strani radioterapevtov

in

operaterja (na MAFA)

Med sledenjem…

marec 2015 (9.mesecev po op+RT-KT):

PREHRANSKA AMBULANTA

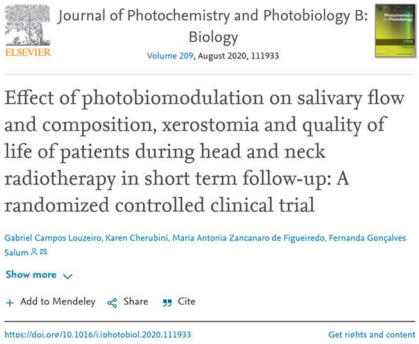
- **RAZLOG** napotitve: pregled in svetovanje, saj teže ne more več pridobiti (od zaključka RT sicer pridobil ~ 5kg, tedaj tehtal **~ 70 kg)**

- **MNENJE**: **primerna** prehrana, svetovali večji vnos ogljikovih hidratov

*visokokalorične napitke užival le med RT-KT

Januar 2016 (1.leto in 7.mesecev po op+RT-KT):

- **fototerapija** na Stomatološki kliniki zaradi **SUHIH UST**


Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology
Volume 209, August 2020, 111933

Effect of photobiomodulation on salivary flow and composition, xerostomia and quality of life of patients during head and neck radiotherapy in short term follow-up: A randomized controlled clinical trial

Gabriel Campos Louzeiro, Karen Cherubini, Maria Antonia Zancanaro de Figueiredo, Fernanda Gonçalves Salum

Show more

+ Add to Mendeley Share Cite

https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2020.111933 Get rights and content

- **balneo terapija** zaradi **TRIZMUSA** (posledica brazgotinjenja po operaciji, obsevanju)

ponovno je začel uživati prehranske napitke

December 2019 (5.let in 6.mesecev po op+RT-KT):

absces v levem licu → ekstrakcija kočnikov v II. in III.kvadrantu v splošni anesteziji

(težko odpiranje ust in prileţnost reţnja zobem - zelo pogosta vnetja)

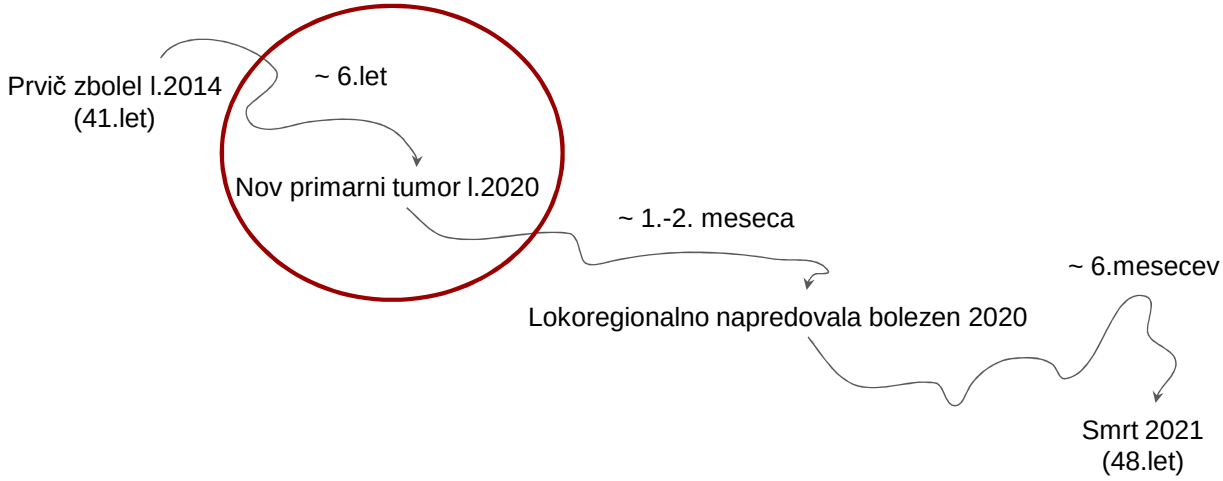
Hiperbarična komora!!! - predoperativno

nato v januarju 2020

marginalna mandibulektomija ter odstranitev zob mandibule levo

→ poslabšanje trizmusa

Gospod rojen leta 1973



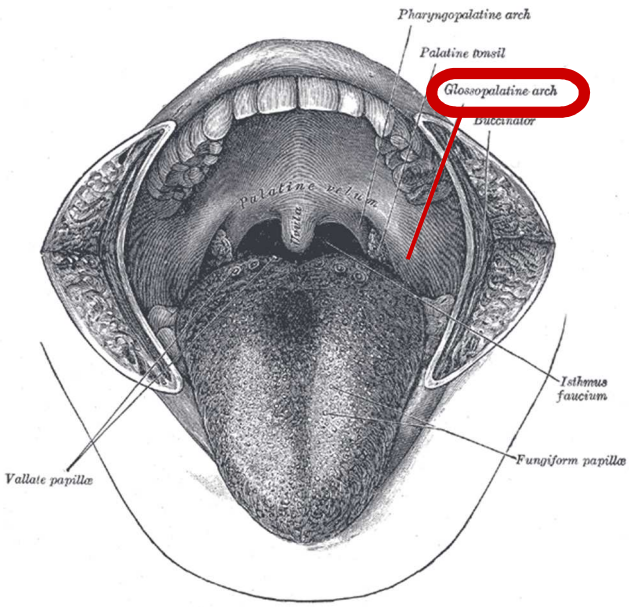
Maj 2020 (5.let in 11.mesecev po op+RT-KT):

nov primarni tumor

arkusa palatoglosusa levo (pT2)

operacija + mikrovaskularni radialni reženj iz leve podlakti

spremljanje



Julij 2020 (2.meseca po op novega primarnega tumorja):

Zatrdlina na vratu desno med regijo II in III **(kontralateralno)** →

citološka punkcija: **zasevek karcinoma s ploščatocelično diferenciacijo** →

15.7.2020: disekcija bezgavk na vratu desno →

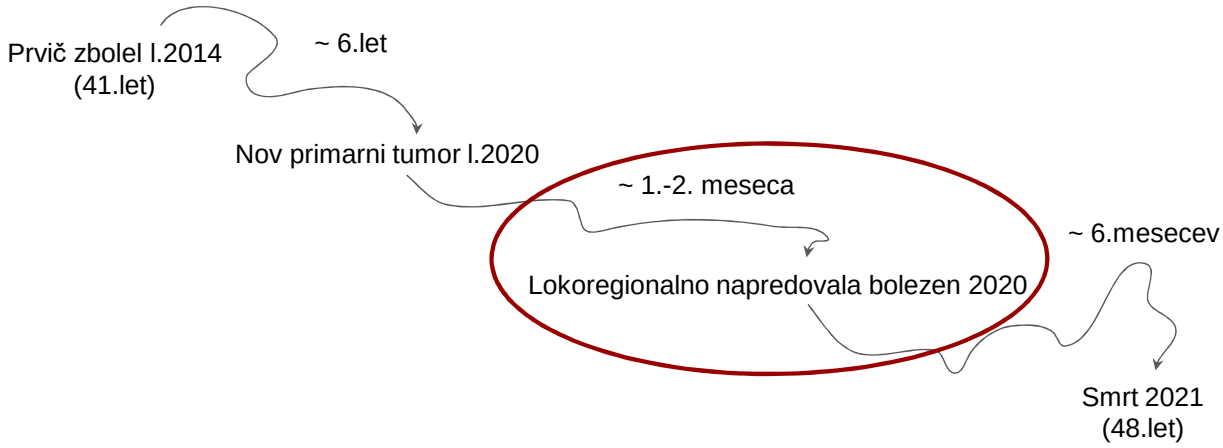
5/43 pozitivne, brez preraščanja kapsule

+

Avgust 2020: laringektomija + hipofaringektomija →

ploščatocelični karcinom, gradusa III, **tri tumorska žarišča 4, 7, 17 mm**

Gospod rojen leta 1973



September 2020 (1.mesec po op novega primarnega tumorja):

obsežen progres na vratu v mehkih tkivih obojestransko

September 2020 (1.mesec po op novega primarnega tumorja):

obsežen progres na vratu v mehkih tkivih obojestransko

Telefonski posvet z MAFA specialistom:
vsakodnevno povečevanje tumorske mase na vratu, poslabševanje levkocitoze, naraščanje CRP-ja

PRVIČ INTERNIST ONKOLOG

PS po WHO 1

TT 72 kg, TV 180 cm

traheostoma

CT glave julij 2020: bp

CT trebuha julij 2020: bp

CT vratu julij 2020: **desno in spredaj na vratu** je vidna zelo **obsežna tumorska formacija**, itd; sega od desne parotidne do supraklavikularne reže (**kraniokavdalno okoli 15 cm in prečno 10x13 cm**); zajema predvsem podkožna mehka tkiva, tudi kožni pokrov ter vrašča v muskulaturo spredaj in desno na vratu; desni karotidni parafaringelani prostor sta odrinjena v levo, svetlina dihalne poti nad traheostomo je utesnjena, itd; drobna sprememba je tudi v predelu leve tonzile

Oktober 2020 - november 2020 → I.red KT (tedenski paklitaksel)

1.hospitalizacija (23.9.-2.10.): ob uvedbi KT, zaradi levkemične krvne slike (levkemična slika L 88x10^9**) ter okužbe maligne rane**

med KT pogosto **febrilen do 40°C**,
hujšanje - pred pričetkom KT ~72 kg, nato v 2.tednih TT upadla za okoli 10% (na ~64kg)

2.hospitalizacija (16.10.-20.10.): zaradi febrilnega stanja - najverjetneje hiperpiretično stanje po KT - prišlo do spontanega upada; pri 4.aplikaciji smo dodali še **karboplatin**

Glede na dober odgovor smo razmišljali o RT desne strani vratu

Ves čas **redne preveze maligne rane** s strani patronažne sestre+na OI 8.tedenskih aplikacij; rana precej skrčila; levkociti so upadl (**10.11**.: L 9.63 x 10^9)

20.11.20

December 2020

Progres bolezni → **nove kožne spremembe v predelu lopatice** ter ponovna **levkocitoza** (1.12.: L 43x10^9) in **hiperkalcemija** (1.12.: Ca_{2+} 3.07, oGF 89)

II.red nivolumab

Po 2.tednih - hiperprogres

(obsežen progres s progresom maligne rane na vratu desno s širjenjem navzad na hrbet in navzpred v vrat - odrinile traheostomo na levo + poslabšanje levkocitoze (15.12.: L 82x10^9), hiperkalcemije (Ca_{2+} 4,57), ledvična insuficienca (kreatinin 151, sečnina 11.6))

3. Hospitalizacija (15.12.-23.12.):
→ korekcija elektrolitov + uvedba **III.reda** zdravljenja z **gemcitabinom**
→ anemija zaradi krvavega mezenja iz maligne rane na vratu (transfuzija)
→ parenteralna antibiotična terapija (okužba maligne rane na vratu)
→ prvič nastopije težave s požiranjem (splošna anestezija rizična, zato PEG-a ne dobi)

16.12.2020

21.12.2020

Januar 2021:

4.hospitalizacija (11.1.-20.1.):

→ nadaljnja izguba telesne teže (TT 55 kg) → **kirurški PEG** (v lokalni anesteziji) (ob tem še možno uživanje pasirane hrane)

3.2.: L 15x10^9
24.2.: L 53x10^9; nove spremembe na hrbtni strani desne rame

vmes težave s PEG-om (zamakanje, bolečine, izpadel - zamenjava) → hranil se je izključno per os → ob tem telesna teža ni več padala

14.1.2021

20.1.2021

Marec 2021 (6.mesecev od pričetka KT I.reda):

5.hospitalizacija (15.3.-29.3.(smrt)):

→ Bruhanje ob vsakem hranjenju (heteroanamnestično naj bi bila prisotna tudi sveža kri v izbruhani vsebini)

→ poslabšanje levkocitoze (15.3.: L 114x10^9), hiperkalcemija (Ca^{2+} 4,57), febrilno stanje (v popoldanskem času do 40°C)

Med hospitalizacijo:

- prehodno **parenteralna prehrana** (zaradi bruhanja)
- ob uvedbi peroralne hrane, **zamakanje ob PEG-u** → odstranitev le-tega
- bris maligne rane → parenteralna **antibiotična** terapija
- **družinski sestanek** (za pomoč se je k njemu priselila mama, pri oskrbi je pomagala tudi njegova sestra)
- poslabševanje **bolečin** v predelu maligne rane na vratu desno → uvedba protibolečinske terapije z MO kapljicami ter Fentanyl obližem (pred tem Analgin redno ter Sevredol po potrebi)
- poslabševanje disfagije → uvedena **elastomerna protibolečinska črpalka**
- hitro poslabševanje kliničnega stanja (utrujenost z motnjami zavesti)
- **krvavitev iz maligne rane** na vratu desno - marec 21 gospod med hospitalizacijo umrl (izkrvavel)

Gospod rojen leta 1973

- trije redi sistemske terapije
- 5 hospitalizacij
- dihanje → traheostoma → govor nezmožen
- hranjenje → PEG
- krvavitve → transfuzija
- bolečina → elastomerna črpalka
- okužbe malignih ran → atb + redne preveze patronažne sestre + sestre Andreje na OI

Prvič zbolel l.2014 (41.let)

~ 6.let

Nov primarni tumor l.2020

~ 1.-2. meseca

Lokoregionalno napredovala bolezen 2020

~ 6.mesecev

Smrt 2021 (48.let)

Gospod rojen leta 1973

- trije redi sistemske terapije
- 5 hospitalizacij
- dihanje → traheostoma → govor nezmožen
- hranjenje → PEG
- krvavitve → transfuzija
- bolečina → elastomerna črpalka
- okužbe malignih ran → atb + redne preveze patronažne sestre + sestre Andreje na OI

Prvič zbolel l.2014 (41.let)

~ 6.let

Nov primarni tumor l.2020

~ 1.-2. meseca

Lokoregionalno napredovala bolezen 2020

~ 6.mesecev

Smrt 2021 (48.let)

Dosegli smo:

- podaljšanje preživetja ✓
- paliativne koristi (izboljšanje simptomov do neke mere, kvaliteta življenja??)

gospod je bil sicer ves čas bister, urejen gospod, po izobrazbi veterinar; na kontrole prihajal sam, s seboj imel list papirja z napisanimi težavami; živel je sam do januarja 21, ko se je splošno stanje hitreje začelo slabšati - k njemu se je priselila mama, pomagala je pri oskrbi tudi njegova sestra; želel si je umreti doma, pripravljali smo ga za domov, a je na žalost zakrvavel v bolnici

ORL raki – Klinični primer

Integracija paliativne oskrbe v internistično onkologijo

Lucija Bogdan, dr. med.
doc. dr. Cvetka Grašič Kuhar, dr. med.

Predstavitev bolnika

- 54-letni gospod B.S.
- **Karcinom hipofarinks**a T4, N2c
  - Planocelularni, gradus II-III
- Tumor obsežen, **inoperabilen**

- Brez pridruženih bolezni, dobra splošna kondicija

Integracija paliativne oskrbe v potek specifičnega zdravljenja

2014: *Diagnoza bolezni*

- Radikalna radiokemoterapija s cisplatinom 30mg/m^2 tedensko

Februar 2015: *Razsoj bolezni v pljuča*

- 3x 5-FU+cisplatin+cetuksimab →RESEKCIJA (maj 2015) → 2x 5-FU+cisplatin+ cetuksimab
- Avgust - november 2015: vzdrževalni cetuksimab
  - Periferna polinevropatija gr. III po cisplatinu → po koncu th pripravki vit. B
  - Akneiformni izpuščaj gr. III po cetuksimabu → doksiciklin, Reconval K1

Januar 2017: *2 zasevka Ca hipofarinksa ingvinalno*

- Marec 2017: operacija
- Pooperativna radioterapija

⇨ **BOLEČINA**: diklofenak 50 mg, 2x1 dnevno

Maj 2017: *Nov primarni tumor v piriformnem sinusu*

- Totalna laringektomija s parcialno faringektomijo, bilateralna disekcija vratnih bezgavk in rekonstrukcija s pectorialis major režnjem

⇨ Izpeljava **traheostome, ezofagealni govor** ✓

⇨ Težav s požiranjem nima ✓

Februar 2018: *Progres bolezni z zasevki v medenici in verjetno v pljučih*

- Sistemsko zdravljenje 2. reda gemcitabin + karboplatin

Maj 2018: *Progres zasevkov v področju medenice D*

- 3. red - kapecitabin

⇨ **POSLABŠANJE BOLEČINE**: tramadol/paracetamol 37,5mg/325mg 2x1 dnevno

⇨ Otekanje desne noge: limfedem, **GVT**

Oktober 2018: *Progres zasevkov v področju medenice D*

- 4. red - paklitaksel

⇨ **POSLABŠANJE BOLEČINE**: tramadol 100 mg 2x1 dnevno

⇨ Otekanje desne noge, omejena gibljivost desne noge

Marec 2019: *Progres zasevkov v področju medenice D*

- April 2019: uvedena imunoterapija z nivolumabom

⇨ Še vedno PS WHO 1

⇨ Poslabšanje bolečine → **PROTIBOLEČINSKA AMBULANTA**

⇨ **ELASTOMERNA ČRPALKA**: morfij 40 mg, 10% lidokain 10 ml, ketamin 50 mg, midazolam 5 mg, deksametazon 8 mg (↓), metoklopramid 20 mg

⇨ Duloksetin 90 mg, metamizol kapljice 3x20 gtts dnevno

⇨ Ob **prebijajoči bolečini** morfin 20 mg

April – November 2019: *Stabilno stanje*

- Na nivolumabu

⇨ Bolečine so urejene

⇨ Limfedem noge – ročna limfna drenaža

⇨ Večkrat mora na vodo (pritisk tumorja)

November, december 2019: *Progres v celotni medenici*

- Uvedba sistemskega zdravljenja z vinorelbinom

⇨ Še vedno PS WHO 1-2

⇨ Poslabšanje splošnega počutja, bolečin, hoje, hujšanje, inapetenca, težave s požiranjem

⇨ Pasažno slikanje požiralnika: inervacijske motnje

- V času od diagnoze so se pri bolniku pojavile pridružene bolezni: hipotiroza, KAF, GVT ven desne noge (september 2018)

Potek paliativne oskrbe po izčrpanem sistemskem zdravljenju

Februar 2020: *Progres bolezni v medenici– Hospitalizacija na OI*

- Specifično zdravljenje je izčrpano
- ⇨ Poslabšanje bolečine → **Protibolečinska ambulanta**
- ⇨ ↑**Odmerki zdravil v elastomerni črpalki** + etorikoksib 90 mg, duloksetin 90 mg, morfij 60 gtts ob prebijajoči bolečini
- ⇨ **Blokada** desnega femoralnega živca, kavdalne blokade bolečin

⇨ **KRVAVITEV IZ SEČIL**
⇨ Vraščanje tumorja v mehur – **hemostiptično obsevanje 20 Gy**
⇨ Okužba sečil *E. faecium* – antibiotično zdravljenje

April 2020: Hospitalizacija na OI

⇨ PS WHO 3
⇨ Poslabšanje bolečin, poslabšanje otekanja obeh nog, **rane na desni nogi, ki izcejajo**
⇨ **Prilagoditev elastomerne črpalke:** oksikodon 140 mg, lidokain 18 ml, ketamin 150 mg, deksametazon 8mg, haloperidol 5mg
⇨ Za **prebijajočo bolečino** morfin 60 mg
⇨ Okužba sečil
⇨ Redno gibanje, fizioterapija, patronažna služba

Maj 2020: *Celulitis leve noge – Hospitalizacija v bolnišnici*

Junij 2020: Hospitalizacija na OI

⇨ **OBOJESTRANSKA HIDRONEFROZA**: obojestranska nefrostoma
⇨ Poslabšaje bolečin → ↑**Odmerki zdravil v elastomerni črpalki**
⇨ Okužba sečil

- Konec julija 2020: Zadnja kontrola v Ambulanti internistične onkologije
- PS WHO 3-4, odvisen od pomoči svojcev, bolečinsko urejen

Zaključek

- 6 redov sistemske terapije
- Kirurgija, obsevanje
- Bolečina → **Elastomerna črpalka**
- Dihanje → **Traheostoma**
- Krvavitev → **Hemostiptično obsevanje**
- Limfedem → **Ročna limfna drenaža**
- **Fizioterapija**

Limfomi in paliativna oskrba

Prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.
Asist. Dr. Lučka Boltežar, dr.med.
Maša Kitner Tepeš, dr.med.
Matej Panjan, dr.med.
Tina Zupančič, dr.med.

Teorija in številke

- Delitev na Hodgkinove (HL) in ne-Hodgkinove limfome (NHL), na B in T celične limfome → različna stopnja ozdravitve, preživetja:

✓5-letno celokupno preživetje HL 87%* (80% napredoval stadij – 93% lokalizirana bolezen) in NHL 72% (65% napredoval stadij – 84% lokalizirana bolezen);
✓naši podatki (za obdobje 2014-2018)**: HL moški 79,8%, ženske 84,7%, NHL moški 64,2%, ženske 63,3%;

- Delitev na visoko maligne limfome ter nizko maligne (indolentne) limfome → ozdravljivost; hiter potek bolezni vs. počasen, kroničen potek bolezni.

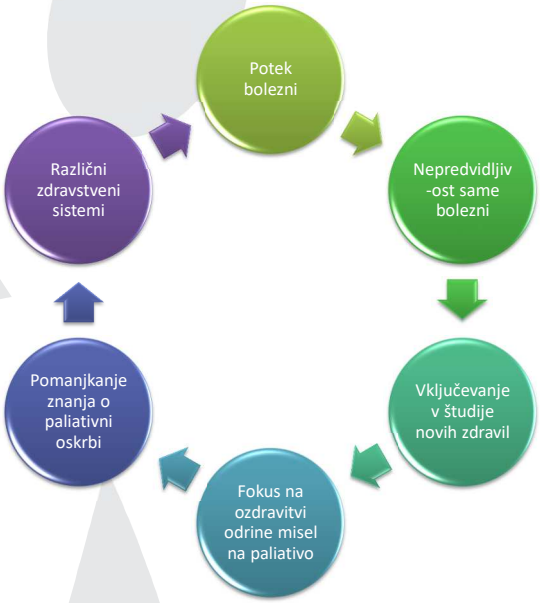
* American Cancer Society, (obdobje 2010-2016) 2021. ** Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021.

Kje je mesto paliativne oskrbe pri limfomih?

V letu 2010* objavljen pregled dotedanjih študij:
- ❖ napotitve 0,6 meseca pred smrtjo (cca 18dni), 13 dni pred smrtjo;
- ❖ napotenih od 11% do 30% bolnikov (solidni tumorji večinoma nad 80%);
- ❖ v intenzivni terapiji le redko vključevanje paliativne oskrbe.

* Manitta VJ, Philip JAM, Cole-Sinclair MF. J Palliat Med. 2010; 13(8): 1021-5.

Ovire pri napotovanju limfomov v PO*



* Manitta VJ, Philip JAM, Cole-Sinclair MF. J Palliat Med. 2010; 13(8): 1021-5.

Kdaj naj PO vodi sam internist onkolog?

Študija Hui in sodelavcev leta 2015"* – vprašalniki za hemato-onkologe in interniste onkologe, ki zdravijo solidne tumorje v terciarnem centru (MD Anderson):

- Hemato-onkologi se težje pogovarjajo o smrti in umiranju ter napotovanju v Hospic in pogosteje čutijo napredovanje bolezni kot svoj neuspeh;
- Hemato-onkologi se čutijo manj sposobne za zdravljenje oziroma vodenje paliativne oskrbe, kot zdravniki, ki zdravijo solidne tumorje;
- Napotovanje je bilo večje, ko so spremenili ime službe iz „Paliativna oskrba" v „Supportive Care" (Podporna terapija/oskrba).

"Hui D, et al. *Oncologist*. 2015;20(11):1326-1332. * Hui D, et al. Ann Oncol. 2015;26(7):1440-6.

Ali obstaja podskupina bolnikov, ki takoj potrebuje vključitev PO?

Podatki RR za leto 2018°: na novo odkriti bolniki, ki so začeli zdravljenje ali z operacijo ali s sistemskim zdravljenjem ali z obsevanjem – HL 51 bolnikov, od tega jih je začelo z zdravljenjem 46; NHL 424 bolnikov, od tega jih je začelo z zdravljenjem 319 (indolentni limfomi!!);

V praksi je zelo redko, da bolnika z limfomom ne zdravimo – izjema bolniki visoke starosti (80+? 85+?) s številnimi pridruženimi boleznimi in agresivnim limfomom → konzilij svetuje vključitev v regijsko paliativno oskrbo.

° Rak v Sloveniji 2018. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2021

Pri običajnem poteku bolezni, kdaj je smiselna vključitev v PO?

- Hodgkinov limfom – po večih ponovitvah, po avtologni transplantaciji? Imunoterapija?
- Agresivni limfomi – po večih ponovitvah, ob drugem redu zdravljenja? Ob tretjem redu zdravljenja?
- Indolentni limfomi – neozdravljiva bolezen, vedno je več ponovitev, ob transformaciji v agresivni limfom?

Klinični primer 1

Matej Panjan, dr.med.
Prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.

M, 1977, Hodgkinov limfom, shizofrenija

- **Oskrbovanec zavoda, nezaposlen, prekomerna tel. teža**, PS po WHO 1
- Diagnoza septembra 2013, stadij **III AS**
- 8-krat ABVD oktober 2013 - maj 2014 (**manj agresivna shema**, brez hospitalizacij)
  - Steroidni diabetes, ekstravazacija citostatikov
  - **Popoln odgovor**

- Januarja 2020 (5 let in 7 mesecev po koncu KT) **obsežna ponovitev HL**
  - Sprva **odkloni** zdravljenje
  - Po hospitalizaciji na Psihiatrični kliniki Polje **privoli** (brentuksimab - vedotin)
  - Sprva dober odgovor
  - Aprila 2020 klinični in laboratorijski **progres - specifično zdravljenje zaključeno**

- Maja 2020 (1 mesec po zadnji kontroli) 1. pregled v **ambulanti za zgodnjo paliativno obravnavo**
  - 1. pregled: **kaheksija**, PS 2, **bolečina, inapetenca**
  - 2. pregled: PS 3, podobne težave, splošna utrujenost, zavrne paliativno obsevanje vratu
  - 3. pregled: **moti ga bezgavčna masa na vratu**, nezadostno jemanje analgezije, zaprtost

- 4. pregled oktobra 2020: **urejeno stanje simptomov**
  - 5. in 6. pregled marca in maja 2021: urejeno stanje simptomov, **dobro počutje**

- Maja 2021 **smrt 1 leto po 1. pregledu** v ambulanti za zgodnjo paliativno (napredovala bolezen)

❖ **DISKUSIJA**

- ❖ Ali bi bila smiselna vključitev v paliativno oskrbo že ob 1. zdravljenju/takoj ob ponovitvi?
- ❖ Kakšno vlogo ima v paliativni oskrbi v podobnih primerih lečeči onkolog?
- ❖ Kako pomembna je vloga spremljevalca/bolnikovih bližnjih v takem primeru?

Klinični primer 2

Maša Kitner Tepeš, dr.med.
prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.

V.H., rojen 1946

73-letni gospod prvič hospitaliziran na **EIT OI začetek maja 2020** – premeščen iz EIT KO za kardiologijo UKC Lj. zaradi novo ugotovljenega limfoma.

ANAMNEZA

- Pozitivna družinska anamneza za kardio-ishemične dogodke (< 50 let), hči v mladi odrasli dobi zdravljena zaradi limfoma,
- ishemična miokardiopatija (st. po CABG 2x, st. po obstojni VT,...) – **st. po transplantaciji srca l. 2015**,
- hepatitis B na zdravljenju z entekavirjem, SB tipa 2 na zdravljenju z inzulinom, osteoporoza, kronični gastritis, dislipidemija, BHP, striktura sečnice z vstavljenim stalnim urinskim katetrom,...
- nekadilec,
- redna terapija > 18 zdravil (imunosupresiva: Advagraf 2mg/dan in CellCept 1000 mg/12h),
- upokojen, živel z ženo, oče treh otrok.

ANAMNEZA (sedanja)

- Marca 2020 še brez težav,
- prvi simptom oteženo odvajanje vode, temen urin,
- **poslabšanje znanih bolečin ledveno in novonastale bolečine v spodnjem delu trebuha, v žlički, pod LRL,**
- B simptom: povišana telesna temperatura?

--> Družinski zdravnik (povišan CRP) -> urolog (dizurične težave, SUK) -> IPP (**povišan CRP, LDH**) -> KO za kardiologijo.

ANAMNEZA (sedanja)

- ✓ 10.04. – 28.04.2020 KO za kardiologijo (lab.:močno povišani CRP, LDH, urat, **CT abdomna** /14.04./: številne povečane bezgavke mezenterialno in retroperitonealno, **PET-CT** /15.04./: številne povečane in metabolno aktivnejše bezgavke v abdomnu, povišana metabolna aktivnost KM, PinBKM*),
- ✓ 28.04. – 30.04.2020 KO za torakalno kirurgijo – aortokavalna limfadenektomija,
- ✓ 30.04. – 06.05.2020 KO za kardiologijo (patohistološki izvid: limfom) → PREMESTITEV NA OI!

STATUS ob premestitvi

- PS po WHO 3,
- orientiran,
- periferne bezgavke niso tipne,
- trebuh palpatorno mehak, blago boleč v spodnjih kvadrantih ob globoki palpaciji, brez zatrdlin, tipno povečanih organov.

Na intenzivnem oddelku OI 7.5. CT vratu, prsnega koša in abdomna. **Premeščen na oddelek D1 9.5.2020 za pričetek zdravljenja.**

PATOHISTOLOŠKI IZVID (dokončni 14.05.2020)

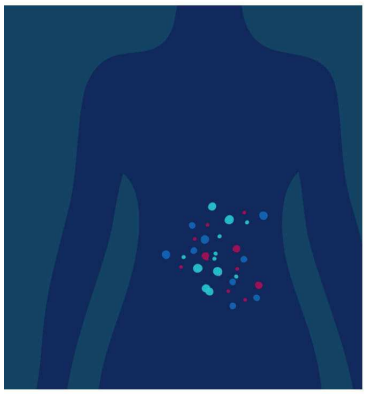
Imunofenotip tumorskih celic:
Drobne celice: CD20 +, bcl-2 +, bcl-6 -, CD10 -, MUM1 +, MYC -, CD3 -, CD5 -.
Velike celice: CD20 +, bcl-2 -, bcl-6 +, CD10 +, MUM1 -, MYC + (80%), CD3 -, CD5 -, Cyclin D1 -, CD30 -, ALK -, CD2 -.
Proliferacijski indeks (Ki-67) je cca 70%.
Diagnoza:
A. Bezgavka ob AMS: Drobnocelični limfom.
B. Maščevje: Drobnocelični limfom.
C. Aortokavalno tkivo: Zrelo maščevje in periferni živci.
D. Bezgavka retrokavalno: Richterjeva transformacija marginalnoceličnega limfoma v B-celični limfom visokega gradusa.
Komentear:
Diferencialno diagnostično prihajata v poštev difuzni velikocelični B limfom in high-grade B-celični limfom. Za dokončnc opredelitev bomo opravili še FISH preiskave za določitev translokacij MYC, BCL2 in BCL6.

Dodatek k izvidu - predhodno napovedane dodatne preiskave:
Dokončna diagnoza:
Difuzni velikocelični B limfom.
FISH za določitev translokacije gena c-MYC:
Rezultat: v tumorju translokacija gena c-MYC ni prisotna.

ZDRAVLJENJE

DIAGNOZA: **monomorfna posttransplantacijska limfoproliferativna bolezen** (histološko marginalnocelični B limfom s prehodom v „high-grade“ limfom). Primarni klinični stadij IV. B? (abdomen, KM in jejunum?), IPI 4 ali 5.

PLAN ZDRAVLJENJA: 4x rituksimab v monoterapiji, v kolikor ni dosežena popolna remisija še 4x R-CHOP (plus 2x IT aplikacija citostatikov).



ZDRAVLJENJE

- Do 28.05.2020 **prejme 4x rituksimab.**
- Skupaj s transpl. kardiologi prilagajamo imunosupresijo.
- Po 4. aplikaciji **ponovljena CT diagnostika**, ki je nakazovala na stagnacijo oz. celo **morebiten progres** abd. bezgavk.
- Med terapijo pride do reaktivacije CMV (potrebno zdravljenje), ponavljajo se tudi že predhodno problematični uroinfekti.
- Že v času prve hospitalizacije **prejme tudi 1. ciklus R-CHOP**.

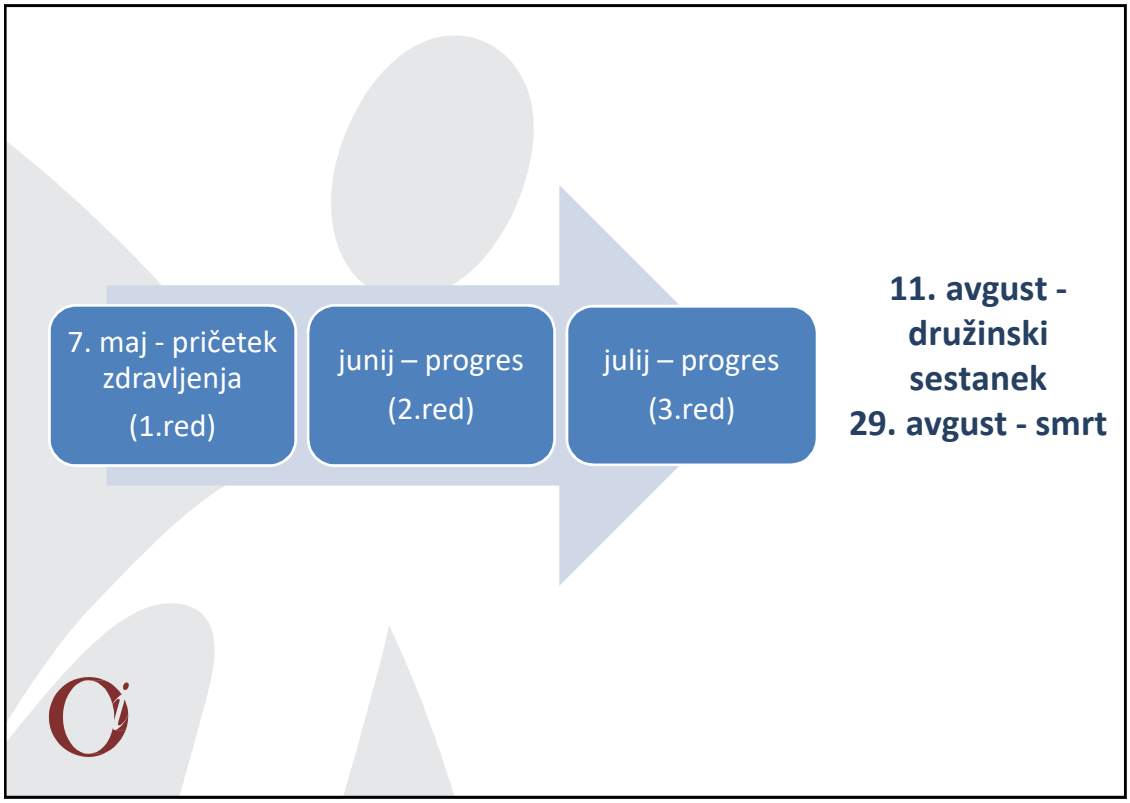
ZDRAVLJENJE

- Ob pregledu pred predvideno aplikacijo 3. R-CHOP (15.07.2020) navaja pojav motenj vida (podvojena slika) ter ponovno bolečine v zg. delu trebuha→ sprejem.
- V nevrološkem statusu brez posebnosti, prisotna pa bolečina v zg. delu trebuha, znaki proste tekočine ter obsežni edemi goleni in stopal.
- Opravil CT in MR glave, v mejah normale, na **CT abdomna pa opisovan progres.**
- Prejme **1. ciklus po shemi R-CBVPP** v prilagojenih dozah ob ALO.
- **V tednu pred predvidenim 2. ciklusom zagon hujše bolečine v trebuhu → progres.**

PALIATIVNA OBRAVNAVA

- ***11.08.2020 organiziran družinski sestanek.*** Dogovori potekajo v smeri oskrbe na domu. Prognoza bolezni je bolniku in svojcem jasna. V ospredju bolečine v trebuhu (subkutana črpalka) in težko odvajanje blata.

- *21.08.2020 sprejet* na Oddelek za akutno paliativno obravnavo.
- 26.08.2020 ob poglabljanju zmedenosti, vznemirjenosti, ter ob hepatorenalni insuficienci prilagoditev terapije in pogovor s svojci glede nadaljnje oskrbe v bolnišnici.
- *29.08.2020 je gospod pričakovano umrl.*



BI LAHKO KAJ NAREDILI DRUGAČE?

- ✓ Polimorbidnega bolnika z limfomom po transplantaciji srca smo zdravili **s tremi redi** terapije. Bi ga bilo smiselno vključiti v paliativno obravnavo že ob progresu na 2. redu (R-CHOP), morebiti celo prej?

- ✓ Pri tako kompleksnem bolniku je težko postaviti jasno mejo, kdaj bolnik s strani „naše“ bolezni ni več perspektiven.

HVALA ZA VAŠO POZORNOST!

Klinični primer 3 – limfomi

Tina Zupančič, dr.med.
Prof. dr. Barbara Jezeršek Novaković, dr.med.

Predstavitev bolnika

UM, ženska, 1940
1.pregledana na OI začetek februarja 2013 (73 let) pri kirurgu
Anamneza: 2 meseca tipne bezgavke na vratu, nočno potenje, hujšanje
Družinska anamneza: sestra Ca dojke
Dosedanje bolezni: AH, HLP

Aspiracijska biopsija bezgavke na vratu:
drobnocelični B celični limfom, najverjetneje limfom plaščnih celic
Nato ekscizija bezgavke D ingvinalno in PKM + BKM

Obravnava pri internistu onkologu (1)

- Dokončni histološki izvid bezgavke D ingvinalno: DVCBL, s šibko koekspresijo CD 5, najverjetneje nastal s transformacijo iz marginalnoceličnega limfoma, CD 20 +, bcl-2 +, bcl-6 -, MIB-1: do 40%

- PKM, BKM: marginalnocelični B celični limfom
- CT vrat, toraks, abdomen + PET/CT: IV BS (E)

KM, D hilus, mediastinum, vrat obojestransko, scl obojestansko, submandibularno, aksili obojestransko, dimlje D, vranica, epigastrično, paraortalno, iliakalno obojestransko. Ob tem vprašljive lokalizacije: sp.stena L maxilarnega sinusa, plevralni izliv obojestransko (ni verificiran), levi hilus, dimlje L

1. red zdravljenja (1)

- Prejela skupno 8x R-CHOP 100%
- Potek brez večjih posebnosti

- Evalvacijske preiskave po zaključenem zdravljenju: *Neskladnje s CT in PET/CT preiskavo: visoku SUV kjer CT substrata oziroma tam kjer ni bilo izhodišnih lokalizacij – v L aksili ob 2. rebru, medialno D aksile*
- Punkcija bezgavke v D aksili: lipomatozno tkivo

1. red zdravljenja (2)

Limfomski konzilij:
- Brez dodatnega obsevanja
- Ponovni PET/CT za primerjavo

- PET CT čez 2 meseca:

Infiltrati, ki so bili predhodno opisani sedaj niso več vidni, na novo pa visok SUV v iliakoingvinalni bezgavki L.
- Sledi UZ vodena punkcija:

Drobnocelični B celični limfom, nekvalificiran
- **Observacija in redne kontrole**

Sledenje (1)

- Čez 2 meseca predčasni pregled (januar 2014):

Gospa si je zatipala rezistenco v zunanjem zgornjem kvadrantu L dojke 1x 1 cm

- Citološka punkcija: B celični limfom, **velikocelični**, CD 20 +

PET/CT 28.1.2014: progres po delnem regresu (bezgavke ingvinoiliakalno levo), na novo izrazito kopičenje v bezgavki v L aksili, v mišici corachobrahialis levo, v nodularni formaciji v L dojki, kardifrenični kot D, drobna bezgavka ob mali krivini želodca, nakazano patološko kopičenje v nodularni formaciji v pljučih desno

2. red zdravljenja

- Februar-julij 2014: 7x R-CBVPP

- PET/CT po zaključenem redu:

Maligni infiltrati v področju male krivine želodca, hilus vranice, leva nadledvičnica, subplevralno v spodnjem D pljučnem režnju, v L pljučnem hilusu, subkarinalno L, majhna bezgavka v aortopulmonalnem oknu, prekarinalno, v D pljučnem hilusu, L mišica supraspinatus.

- Citološka punkcija bezgavke ob mali krivini želodca: **vitalni ostanek DVCBL**

3. red zdravljenja (1)

- PS po WHO 1, telesna težav 57 kg (primerno prehranjena)
- Primerna ledvična in jetrna funkcija
- Gospa motivirana
- 20. 10. 2014: R-VIM 70% + ITK

3. red zdravljenja (2)

- 27.10. – 24.11. 2014

Sprejeta zaradi globoke febrilne nevtropenije
Emiprično zdravljenja z večtirno antibiotično in antimikotično terapijo
Izoliran Enterobacter cloace – Vankomicin, Tazocin
Hud mukozitis – potreba po parenteralni prehrani
Huda anemija in trombopenija – nadomeščanje krvnih pripravkov
Elektrolitski disbalans

Pred odpustom opravljen družinski sestanek, saj je specifično zdravljenje izčrpano, potrebni so podporni ukrepi.

Paliativna obravnava (1)

- Prvi pregled 17.12.2014
- Edmontov vprašalnik: utrujenost 5/10, bolečina 4/10
- Apetit primeren, brez B simptomov.
- PS po WHO 1-2, TT 53 kg, brez patoloških bezgavk, brez odklonov v splošnem statusu, le blaga tresavica rok.
- Prejema Durogesic obliž 12,5 mcg/h, po potrebi dodatni Sevredol.
- Gospa živi sama, ima sicer dobro podporo otrok, večina gospodinjskih opravil zmore sama.
- Kontrole na 2 meseca.

Paliativna obravnava (2)

- PS po WHO 1. TT 53 kg.
- Glede na Edmontov vprašalnik vsi simptomi med 0-1
- Težave: *občasni krči v mišicah, občasna vnetja veznic, pripravlja se na sanacijo zobovja, navaja bolečino v kolku – sprejeta v obravnavo k ortopedom.*
- Gospa samostojno pokretna, skrbi v celoti zase.
- Od protibolečinske terapije prejema Metamizol občasno.
- Brez B simptomov, brez patoloških bezgavk.
- Lab: normalen H + DKS, normalna ledvična in jetrna funkcija, LDH normalen.

Paliativna obravnava (3)

Kontrole od 2015 do 2020:

- PS po WHO 1 → 2 (staranje!), stabilna telesna teža.
- Brez B simptomov, brez patoloških bezgavk.
- Edmontov vprašalnik: simptomi večinoma 2, kvaliteta življenja 5/7
- *V tem času potrjena Parkinsonova bolezen, imela je vstavljeno kolčno protezo.*
- Sledenje tudi v ambulanti za klinično prehrano, stanje ves čas stabilno.
- Normalen H+DKS, ledvična in jetrna funkcija, normalen LDH.
- 27.5.2020: **Kontrole v ambulanti za zgodnjo paliativno obravnavo po potrebi.**

Diskusija

- Pravočasna/(pre)zgodnja vključitev v paliativno obravnavo?
- Lažen progres?
- Specifičnost (nizkomalignih) limfomov?

Takeda | ONCOLOGY

ADCETRIS®
brentuksimab vedotin

Zdravilo **ADCETRIS**▼ je v kombinaciji z doksorubicinom, vinblastinom in dakarbazinom (AVD) indicirano za zdravljenje bolnikov s predhodno nezdravljenim CD30-pozitivnim Hodgkinovim limfomom (HL) stadija IV.

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Bleiweisova cesta 30, 1000 Ljubljana, Slovenija
E-naslov: info-si@takeda.com

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
C-APROM/SI/ADCE/0014 / Datum priprave: November 2021

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Adcetris▼ (brentuksimab vedotin)
▼ Za to zdravilo se zvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli neželenem učinku zdravila. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Farmacevtska oblika: 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. Terapevtske indikacije: Hodgkinov limfom. Zdravilo ADCETRIS je v kombinaciji z doksorubicinom, vinblastinom in dakarbazinom (AVD) indicirano za odrasle bolnike s predhodno nezdravljenim (CD30 pozitivnim Hodgkinovim limfomom (HL) stadija IV. Zdravilo ADCETRIS je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s CD30 pozitivnim HL s povečanim tveganjem ponovitve ali napredovanja bolezni po avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC). Zdravilo ADCETRIS je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali z refrakternim CD30 pozitivnim Hodgkinovim limfomom (HL) 1. po PKMC ali 2. po vsaj dveh predhodnih zdravljenjih, ko avtologna PKMC ali večtirna kemoterapija ne prodela v poštev kot oblika zdravljenja. Sistemski anaplastični velikocelični limfom: Zdravilo ADCETRIS je v kombinaciji s ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom (CHP) indicirano za odrasle bolnike s predhodno nezdravljenim sistemskim anaplastičnim velikoceličnim limfomom (sALCL - systemic anaplastic large cell lymphoma). Zdravilo ADCETRIS je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali z refrakternim sALCL. Kožni T-celični limfom: Zdravilo ADCETRIS je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s CD30 pozitivnim kožnim T celičnim limfomom (CTCL, "cutaneous T cell lymphoma") po vsaj enem predhodnem sistemskem zdravljenju. Odmerjanje in način uporabe: Zdravilo ADCETRIS se mora uporabljati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Odmerjanje: Predhodno nezdravljeni HL Priporočeni odmerek v kombinaciji s sistemsko kemoterapijo (doksorubicin (A), vinblastin (V) in dakarbazin (D) (AVD)) je 1,2 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije na 1. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla, 6 ciklov. Privneti bolniki s predhodno nezdravljenimi HL, ki prejemajo kombinirano zdravljenje, je priporočljiva primarna profilaksa s podporo rastnim faktorjem (G-CSF), začeti s prvim odmerkom. HL pri povezanem tveganju ponovitve ali napredovanja bolezni Priporočeni odmerek je 1,2 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Ponovljen ali refrakterni HL Priporočeni odmerek je 1,8 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Priporočeni začetni odmerek za ponovno uvedbo zdravljenja pri bolnikih, ki so se predhodno odzvali na zdravljenje z zdravilom ADCETRIS, je 1,8 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Predhodno nezdravljen sALCL Priporočeni odmerek je 1,8 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, z do 6 ciklov. Primarna profilaksa z G-CSF, začeti s prvim odmerkom, je priporočena pri vseh bolnikih s predhodno nezdravljenim sALCL, ki prejemajo kombinirano zdravljenje. Ponovljen ali refrakterni sALCL Priporočeni odmerek je 1,8 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Priporočeni začetni odmerek za ponovno uvedbo zdravljenja pri bolnikih, ki so se predhodno odzvali na zdravljenje z zdravilom ADCETRIS, je 1,8 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. CTCL Priporočeni odmerek je 1,8 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Bolniki s CTCL naj prejmejo do 16 ciklov. Splošno Pri bolnikih s telesno maso, večjo od 100 kg, je treba pri izračunu odmerka uporabiti 100 kg. Pred aplikacijo vsakega odmerka zdravila je treba preveriti celotno krvno sliko bolnika. Bolnike je treba nadzirati med infundiranjem in po njem. Prilagoditve odmerka Nevtropenija Če se med zdravljenjem razvije nevtropenija, je treba uvesti ustrezni zodziralni odmerka. Glejte preglednico 1 in preglednico 2 v SmPC, v razpoloženodmerjanje pri samostojnem zdravljenju in kombiniranem zdravljenju. Periferna nevropatija Če se med zdravljenjem pojavi ali poslabša periferna senzorična ali motorična nevropatija, glejte preglednico 3 in preglednico 4 v SmPC, za ustrezna priporočila za odmerjanje pri samostojnem zdravljenju oz. kombiniranem zdravljenju. Okvara ledvic in jeter Kombinirano zdravljenje Bolnike z okvaro ledvic je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov. Bolnike z okvaro jeter je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov. Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih z blago okvaro jeter, ki prejemajo zdravilo ADCETRIS v kombinaciji s CHP, je 1,2 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Uporaba zdravila ADCETRIS v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter. Samostojno zdravljenje Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je 1,2 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Bolnike z okvaro ledvic je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov. Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih z okvaro jeter je 1,2 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih z blago okvaro jeter, ki prejemajo zdravilo ADCETRIS v kombinaciji s CHP, je 1,2 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih z zmerno okvaro jeter, ki prejemajo zdravilo ADCETRIS v kombinaciji s CHP, je 1,2 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih z hudo okvaro jeter, ki prejemajo zdravilo ADCETRIS v kombinaciji s CHP, je 0,9 mg/kg v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih z okvaro jeter je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov. Starejši bolniki Priporočeno odmerjanje za bolnike, stare 65 let in več, je enako kot za druge. Pediatrična populacija Varnost in učinkovitost zdravila ADCETRIS pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2 SmPC-ja, toda priporočil za odmerjanje ni mogoče podati. V predkliničnih študijah so opazili upadanje prebirja. Način uporabe Priporočeni odmerek zdravila ADCETRIS se infundira v 30 minutah. Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6 v SmPC-ju. Kontraindikacije Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli naravedeno pomožno snov. Kombinirana uporaba bleomicina in zdravila Adcetris, povzroča pljučno toksičnost. Posebna opozorila in previdnostna navodila Progresivna multifokalna levkoencefalopatija Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom ADCETRIS, se lahko pojavno opažena klinična jumenigham mus (JCV), kar povzroči progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) in smrt. Panikreatitis Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ADCETRIS, so poročali o pojavih okužbe pankreatitisa, vključno s smrtnimi izidi. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava znakov in simptomov akutne okužbe trebušne slinavke (AIDS), na tak način pomembno zelo hitro ugotovili in zdravili. Okužbe z virusom herpes zoster (HZ), vključno s diseminirano bakterijsko, glivično ali virusno okužbo, vključno s smrtnimi izidi. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava

Takeda | ONCOLOGY

ALUNBRIG®▼
BRIGATINIB

Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non small cell lung cancer), pozitivnim na anaplastično limfomsko kinazo (ALK), ki še niso bili zdravljeni z inhibitorjem ALK.[1]

SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Ime zdravila: ALUNBRIG 30 mg filmsko obložene tablete; ALUNBRIG 90 mg filmsko obložene tablete; ALUNBRIG 180 mg filmsko obložene tablete

Kakovostna in količinska sestava: ALUNBRIG 30 mg filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba. ALUNBRIG 90 mg filmsko obložene tablete. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg brigatiniba. ALUNBRIG 180 mg filmsko obložene tablete. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg brigatiniba. Indikacije: Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non small cell lung cancer), pozitivnim na anaplastično limfomsko kinazo (ALK), ki še niso bili zdravljeni z inhibitorjem ALK. Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC pozitivnim na ALK, ki so bili predhodno zdravljeni z zdravilom krizotinib. Odmerjanje/način uporabe: Priporočeni začetni odmerek je 90 mg enkrat na dan prvih 7 dni, nato pa 180 mg enkrat na dan. Če se igranje zdravila Alunbrig prekine za 14 dni ali dlje iz drugega razloga kot so neželeni učinki, je treba zdravljenje nadaljevati z odmerkom 90 mg enkrat na dan za obdobje 7 dni, preden se odmerek poveča na predhodno tolerirani odmerek. Če odmerek ni bil zvišan ali se je po zvišanju pojavilo bruhanje, se dodatnega odmerka ne sme zavzeti in je potrebno naslednji odmerek zavzeti ob predhodno načrtovanem času. Prilagoditve odmerka: Huda okvara jeter: priporočljiv zmanjšan začetni odmerek 60 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh, ter nato 120 mg enkrat na dan. Huda okvara ledvic: priporočljiv zmanjšan začetni odmerek 60 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh, ter nato 90 mg enkrat na dan. Starejši: odmerka ni treba prilagajati. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (pri uporabi brigatiniba): Neželeni učinki na pljuča: Pri bolnikih lahko pride do hudih, življenjsko nevarnih in smrtnih neželenih učinkov na pljučih, vključno z znaČilnostmi, kisoenake kot pri IPB (pnevmonitisu. Večina neželenih učinkov na pljuča je bila opažena v prvih 7 dneh zdravljenja. Neželeni učinki na pljuča stopnje 1-2 so bili odpravljeni s prekinitvijo zdravljenja ali spremembo odmerka. Višja starost in krajšek interval (manj kot 7 dni) med zadnjim odmerkom krizotiniba in prvim odmerkom zdravila Alunbrig sta bila neodvisno povezana s povečano stopnjo teh neželenih učinkov na pljuča. Nekateri bolniki so zaradi pnevmonitisa zdoleli kasnejše med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig. Bolnike je zaSvi vprvem tednu zdravljenja treba skrbno spremljati zaradi novih ali poslabšanih simptomov dihal (npr. dispneja, kašelj itd.). Bolnike, pri katerih so se pojavili znaki pnevmonitisa z posabšanimi simptomi bolezni dihal, je treba nemudoma pregledati. Če sumite na pnevmonitis, je treba odmerjanje zdravila Alunbrig začasno prekiniti, bolnika pa ocenti glede morebitnih drugih vzrokov simptomov (npr. pljučna embolija, napredovanje tumorja, infekcijska pljučnica). Odmerek je treba ustrezno spremeniti. Hipertenzija: treba je redno nadzorovati krvni tlak. Bradikardija: Redno je treba spremljati srčni utrip in krvni tlak. Motnje vida: Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli simptomih motenj vida. Zvišanje kreatin fosfokinaze (CPK): Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli nepojasnjenih bolečinah v mišicah, oobčutljivosti ali šibkosti mišic. Zvišanje encimov trebušne slinavke: treba je redno nadzorovati koncentracijo amilaze in lipaze. Hepatotoksičnost: pojavilo se je zvišanja jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza) in bilirubin. Glede na resnost laboratorijsko odkritih nepravilnosti je treba zdravljenje začasno prekiniti in ustrezno spremeniti odmerek. Medsebojno delovanje: zdravil: Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Alunbrig z močnim zaviralci CYP3A. Če se sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Alunbrig zmanjšati s 180 mg na 90 mg ali z 90 mg na 60 mg. Po prekinitvi uporabe močnega zaviralca CYP3A je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig nadaljevati z odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A. Izogibati se je je treba sočasni uporabi zdravila Alunbrig z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A. Plodnost: Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito nehormonsko kontracepcijo. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabijo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig. Laktoza: Zdravilo Alunbrig vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo brigatiniba v plazmi: Zaviralci CYP3A4 brigatinib je substrat CYP3A4/5. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov itrakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A, je povečala koncentracijo brigatiniba v krvi. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z nekaterimi protivirusnimi zdravili (npr. indinavirjem, nelfinavirjem, ritonavirjem, sakvinavirjem), makrolidnimi antibiotiki (npr. klaritromicinom, telitromicinom, troleandomicinom), antimikotiki (npr. ketokonazolom, vorikonazolom), mibefradilom in nefazodonom, se je treba izogibati. Zmerni zaviralci CYP3A (npr. diltiazem in verapamil) lahko povečajo AUC brigatiniba za približno 40%. Pri kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A prilagajanje odmerka ni potrebno. Grenivka ali sok grenivke lahko prav tako zviša koncentracije brigatiniba v plazmi in se je treba izogibati. Zaviralci CYP2C8: brigatinib je substrat CYP2C8. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov gemfibrozila, ki je močan zaviralec CYP2C8, je zmanjšala koncentracijo brigatiniba v krvi. Pri sočasnem odmerjanju močnih zaviralcev CYP2C8 prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaviralci P-gp in BCRP: Pri sočasni uporabi z zaviralci P-gp in BCRP prilagajanje odmerka zdravila Alunbrig ni potrebno. Učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo brigatiniba v plazmi: Induktorji CYP3A: sočasna uporaba večkratnih odmerkov rifampicina, je zmanjšala koncentracijo brigatiniba v krvi. Treba se je izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, rifabutinom, fenobarbitalom in šentjanževko. Zmerni induktorji CYP3A lahko zmanjšajo AUC brigatiniba za približno 50%. Izogibati se je treba sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z, vendar ne omejeno na efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin in nafcilin. Učinkovine, katerim lahko brigatinib spremeni koncentracijo v plazmi: Substrati CYP3A: brigatinib je induktor CYP3A4. Zmanjša lahko koncentracije v plazmi pri sočasno uporabljenih zdravilih, ki se v glavnem presnavljajo s CYP3A. Zato je treba pri sočasni uporabi zdravila Alunbrig s substrati CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanilom, fentanilom, kinidinom, ciklosporinom, sirolimusom, takrolimusom) izogibati, ker se lahko zmanjša njihova učinkovitost. Zdravilo Alunbrig lahko inducira tudi druge encime in transporte (npr. CYP2C, P-gp) preko enakih mehanizmov, ki so odgovorni za indukcijo CYP3A (npr. aktivacija pregnanskega X receptorja). Transportni substrati: Sočasna uporaba brigatiniba s substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin), BCRP (npr. metotreksat, rosuvastatin, sulfasalazin), organskim kationskim prenašalcem 1 (OCT1), proteini za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE2K) lahko poveča njihovo koncentracijo v plazmi. Bolnike je treba skrbno spremljati, ko je zdravilo Alunbrig sočasno uporabljeno s substrati teh transporterjev z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin, dabigatran, metotreksat). Plodnost, nosečnost in dojenje: Ženske v rodni dobi/Kontracepcija: za moške in ženske žensk v rodni dobi je treba svetovati, naj nezanosijo in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabijo učinkovito nehormonsko kontracepcijo in moškim, naj med zdravljenjem ne zapiodijo potroka. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabijo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig. Nosečnost: V primeru jemanja zdravila Alunbrig med nosečnostjo, lahko to povzroči okvaro ploda. Če se zdravilo Alunbrig uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, je treba bolnico seznaniti s potencialno nevarnostjo za plod. Dojenje: Ni znano, ali se zdravilo Alunbrig izloča v materino mleko. Plodnost: Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu zdravila Alunbrig na plodnost. Neželeni učinki: Najpogostejši neželeni učinki (≥25%), o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Alunbrig pri priporočenem režimu odmerjanja, so: vzdana AST, hiperglikemija, hipertenzija, hiperlipazemija, anemija, zvišana CPK, navzea, povečana lipaza, zmanjšano število limfocitov, povečana ALT, diareja, povečana amilaza, utrujenost, kašelj, glavobol, povečana alkalna fosfataza, hipofosfatemija, zvišana vrednost APTT, izpuščaj, bruhanje, dispneja, hipertenzija, zmanjšano število belih krvnih celic, mialgija in periferna nevropatija. Najpogostejši resni neželeni učinki (≥2%), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alunbrig pri priporočenem režimu odmerjanja, razen pri učinkih, povezanih z napredovanjem neoplazme, so bili pnevmonitis, pljučnica in dispneja. Za podrobnejši profil neželenih učinkov zdravila Alunbrig in medsebojno delovanje z drugimi zdravili glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. O katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila morate poročati na javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)82000500, Faks: +386 (0)82000550, e-pošta: h-farmakovigilanca@zigazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Posebna navodila za shranjevanje: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Danska. Datum zadnje revizije besedila: 01. apr. 2020. Datum priprave informacije: april 2020. Kažimi izdaje zdravila: Rp/Spec. Dodatne informacije so na voljo pri: Takeda GmbH, Podružnica Slovenija, Bleiweisova cesta 30, Ljubljana, tel: 059 082 480.

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ALUNBRIG, www.europa.ema.eu, Datum revizije besedila: 07. sep. 2020.

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Bleiweisova cesta 30, 1000 Ljubljana, Slovenija
tel.: + 386 (0) 59082480
www.takeda.com

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
C-APROM/SI/ALUN/0004 Datum priprave: Februar 2021

Stivarga®
(regorafenib) tablete

Vaša prva izbira za 3. linijo mCRC

OBJEMI MOČ ZDRAVILA STIVARGA® (regorafenib)

Usmerite jo v podaljšanje preživetja bolnikov z dobrim stanjem telesne zmogljivosti v 3. linijo zdravljenja metastatskega raka danke in debelega črevesa (mCRC)

Stivarga je preverjeno učinkovita pri več kot 7400 bolnikih v preizkušanjih 3. faze kontroliranih s placebom, kot tudi v raziskavah vsakdanje klinične prakse[1-12]

Stivarga 40 mg filmsko obložene tablete
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!
KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: *Učinkovina:* Ena filmsko obložena tableta vsebuje 40 mg regorafeniba. *Pomožne snovi:* mikrokristalna celuloza, premrežen natrijev karmelozat, magnezijev stearat, povidon (K-25), brezvodni koloidni silicijev dioksid, rdeči železov oksid (E172), rumeni železov oksid (E172), lecitin (pridobljen iz soje), makrogol 3350, delno hidroliziran polivinilalkohol, smukec, titanov dioksid (E171). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravilo Stivarga je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z: 1. metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, zdravljenje z zaviralci VEGF in zdravljenje z zaviralci EGFR; 2. neoperabilnimi ali metastatskimi gastrointestinalnimi stromalnimi tumorji (GIST), pri katerih je bolezen napredovala ali niso prenašali predhodnega zdravljenja z imatinibom in sunitinibom; 3. rakom jetrnih celic *(hepatocelularni karcinom – HCC)*, ki so bili predhodno zdravljeni s sorafenibom. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerek regorafeniba je 160 mg (4 tablete po 40 mg) enkrat na dan 3 tedne zdravljenja, ki jim sledi 1 teden brez zdravljenja. To 4-tedensko obdobje je en cikel zdravljenja. Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ga mora vzeti še isti dan, takoj ko se spomni. Bolnik ne sme vzeti dveh odmerkov isti dan, da nadomesti izpuščeni odmerek. Če bolnik po zaužitju regorafeniba bruha, ne sme vzeti dodatnih tablet. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler so opazne koristi ali do pojava nesprejemljivih škodljivih učinkov. Bolniki s statusom zmogljivosti (PS – *Performance Status*) 2 ali več so bili izključeni iz kliničnih študij. Podatkov o bolnikih s PS ≥ 2 je malo. *Prilagajanje odmerkov:* Glede na varnost in prenašanje zdravila bo morda treba odmerjanje pri posameznih bolnikih prekinjati in/ali zmanjševati odmerke. Odmerke je treba prilagajati postopoma po 40 mg (ena tableta). Najmanjši priporočeni dnevni odmerek je 80 mg. Največji dnevni odmerek je 160 mg. *Način uporabe:* za peroralno uporabo. Zdravilo Stivarga je treba vzeti vsak dan ob istem času. Tablete je treba pogoltniti cele z vodo po lahkem obroku, ki vsebuje manj kot 30 % maščob. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno sestavino. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** *Učinki na jetra:* pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Stivarga je priporočljivo opraviti preiskave delovanja jeter (ALT, AST in bilirubin) ter v prvih dveh mesecih zdravljenja skrbno nadzorovati delovanje jeter (vsaj vsaka dva tedna). Nato je treba z rednim spremljanjem nadaljevati vsaj enkrat na mesec in ko je klinično indicirano. Pri bolnikih z Gilbertovim sindromom se lahko pojavi blaga, indirektna (nekonjugirana) hiperbilirubinemija. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter se priporoča skrbno spremljanje splošne varnosti. Zdravila Stivarga se ne priporoča za uporabo pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child-Pugh C). *Okužbe:* v primerih poslabšanja okužb je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja z zdravilom Stivarga. *Krvavitve:* zdravilo Stivarga je povezano s povečano incidenco krvavitev, od katerih so bile nekatere smrtne. Pri bolnikih, ki so nagnjeni h krvavitvam, in tistih, ki se zdravijo z antikoagulanti (npr. varfarin in fenoprokumon) ali drugimi sočasno uporabljenimi zdravili, ki povečajo tveganje za krvavitve, je treba spremljati število krvnih celic in kazalce koagulacije. Kot standardni postopek je treba pri bolnikih s cirozo jeter pred začetkom zdravljenja z zdravilom Stivarga izvesti preiskave za odkrivanje varic požiralnika in jih nato zdraviti. V primeru hude krvavitve, zaradi katere je potrebna nujna medicinska pomoč, je treba razmisliti o trajnem prenehanju zdravljenja z zdravilom Stivarga. *Gastrointestinalna perforacija in fistula:* Pri bolnikih, pri katerih je prišlo do gastrointestinalne perforacije ali fistule, se priporoča prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga. *Miokardna ishemija in infarkt:* bolnike z ishemično boleznijo srca v anamnezi je treba spremljati glede kliničnih znakov in simptomov miokardne ishemije. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi miokardna ishemija in/ali infarkt, se priporoča prekinitev zdravljenja z zdravilom Stivarga, dokler se stanje ne izboljša. Odločitev o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Stivarga mora temeljiti na skrbni oceni o možnih koristih in tveganjih za posameznega bolnika. Zdravljenje z zdravilom Stivarga je treba trajno prenehati, če se stanje ne izboljša. *Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije – PRES:* pri bolnikih, pri katerih se razvije PRES, se priporoča prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga in hkrati nadzor hipertenzije ter podporno simptomatsko zdravljenje drugih simptomov. *Arterijska hipertenzija:* Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Stivarga je treba izmeriti krvni tlak. Priporoča se spremljanje krvnega tlaka in zdravljenje hipertenzije v skladu s standardno klinično prakso. V primerih hude ali vztrajne hipertenzije, kljub ustreznim medicinskim ukrepom, je treba po presoji zdravnika zdravljenje začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek. V primeru hipertenzivne krize je potrebno zdravljenje z zdravilom Stivarga prekiniti. *Anevrizme in disekcije arterij:* uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Pred uvedbo zdravila Stivarga je treba to tveganje skrbno preučiti pri bolnikih z dejavniki tveganja, kot sta hipertenzija ali anamneza anevrizme. *Zapleti pri celjenju ran:* ker lahko zdravila z antiangiogenimi lastnostmi zavirajo ali ovirajo celjenje ran, se kot previdnostni ukrep pri bolnikih, pri katerih je načrtovan velik kirurški poseg, priporoča začasna prekinitev zdravljenja z zdravilom Stivarga. Odločitev o ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom Stivarga po velikem kirurškem posegu mora temeljiti na klinični presoji glede ustreznosti celjenja ran. *Kožne reakcije na dlaneh in podplatih (HFSR):* pri oskrbi kožne reakcije na dlaneh in podplatih se lahko uporabi keratolitične kreme in vlažilne kreme za lajšanje simptomov. Razmisliti je treba o zmanjšanju odmerka in/ali začasni prekinitvi zdravljenja z zdravilom Stivarga, v hudih ali trdovratnih primerih pa tudi o trajnem prenehanju zdravljenja z zdravilom Stivarga. *Odstopanja v izvidih laboratorijskih biokemičnih preiskav in preiskav presnove:* med zdravljenjem z zdravilom Stivarga se priporoča spremljanje biokemičnih kazalcev in kazalcev presnove ter uvedba ustreznega nadomestnega zdravljenja v skladu s standardno klinično prakso, če je potrebno. Pri dolgotrajnih ali ponavljajočih se pomembnih odstopanjih od normalnih vrednosti se priporoča prekinitev zdravljenja, zmanjšanje odmerka ali trajno prenehanje zdravljenja z zdravilom Stivarga. V kliničnih preskušanjih so opazili večjo incidenco HFSR, hudih odstopanj v izvidih preiskav delovanja jeter in moteno delovanje jeter pri bolnikih azijske rase (predvsem Japoncih), zdravljenih z zdravilom Stivarga, v primerjavi z belci. *Pomembne informacije o nekaterih sestavinah:* to zdravilo vsebuje 55,8 mg natrija na dnevni odmerek (160 mg), kar je enako 3 % največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g. To morajo upoštevati bolniki, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. To zdravilo vsebuje 1,68 mg lecitina (pridobljenega iz soje) na dnevni odmerek (160 mg). *Previdnosti ukrepi, povezani z rakom jetrnih celic:* Podatkov o bolnikih, ki so prenehali zdravljenje s sorafenibom zaradi s sorafenibom povezane toksičnosti, ali so prenašali le nizek odmerek (< 400 mg na dan) sorafeniba, ni dovolj. **NEŽELENI UČINKI:** *Zelo pogosti:* okužbe*, trombocitopenija, anemija, zmanjšan apetit in vnos hrane, krvavitev*, hipertenzija, disfonija, driska, stomatitis, bruhanje, slabost, zaprtje, hiperbilirubinemija, povečane vrednosti transaminaz, kožna reakcija na dlaneh in podplatih, izpuščaj, astenija/utrujenost, bolečina (vrsti bolečine, o katerih so najpogosteje poročali (> 10 %), sta bolečina v trebuhu in bolečina v hrbtu), zvišana telesna temperatura, vnetje sluznice, izguba telesne mase. *Pogosti:* levkopenija, hipotiroidizem, hipokaliemija, hipofosfatemija, hipokalciemija, hiponatriemija, hipomagneziemija, hiperurikemija, dehidracija, glavobol, tremor, periferna nevropatija, motnje okusa, suha usta, gastroezofagealna refluksna bolezen, gastroenteritis, alopecija, suha koža, eksfoliativni izpuščaj, mišični spazmi, proteinurija, povečane vrednosti amilaze, povečane vrednosti lipaze, nenormalna vrednost INR. *Občasni:* preobčutljivostna reakcija, miokardni infarkt, miokardna ishemija, hipertenzivna kriza, gastrointestinalna perforacija*, gastrointestinalna fistula, pankreatitis, huda poškodba jeter (vključno z odpovedjo jeter)*, bolezni nohtov, multiformni eritem. *Redki:* keratoakantom/ploščatocelični karcinom kože, PRES, Stevens-Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza. *Neznana pogostnost:* anevrizme in disekcije arterij. *poročali so o smrtnih primerih. Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Stivarga poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si. Poročate lahko tudi podjetju Bayer d.o.o. preko e-pošte pv.slovenia@bayer.com ali telefona 01 58 14 476. **Način in režim predpisovanja ter izdaje zdravila:** Rp/Spec – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista usmerjena področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Bayer AG, 51368 Leverkusen, Nemčija
Za nadaljnje informacije o zdravilu Stivarga se lahko obrnete na: Bayer d.o.o., Bravničarjeva 13, 1000 Ljubljana / mi.slovenia@bayer.com. **Datum zadnje revizije Povzetka glavnih značilnosti zdravila:** 26. 8. 2021
MA-M_REG-SI-0003-1; 27. 9. 2021
Stivarga Essential version EU/11_09.2021

Reference: 1. STIVARGA (regorafenib) Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **2.** Grothey A, Van Cutsem E, Sobrero A, et al; for the CORRECT Study Group. Regorafenib monotherapy for previously treated metastatic colorectal cancer (CORRECT): an international, multicentre, randomised, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet. 2013;381(9863):303-312. **3.** Li J, Qin S, Xu R, et al; on behalf of the CONCUR Investigators. Regorafenib plus best supportive care versus placebo plus best supportive care in Asian patients with previously treated metastatic colorectal cancer (CONCUR): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 3 trial. Lancet Oncol. 2015;16(6):619-629. **4.** Bendell J, Ciardiello F, Tabernero J, et al. Efficacy and safety results from IMblaze370, a randomised phase III study comparing atezolizumab + cobimetinib and atezolizumab monotherapy vs regorafenib in chemotherapy-refractory metastatic colorectal cancer. PowerPoint Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer; June 20-23, 2018; Barcelona, Spain. **5.** Ducreux M, Petersen LN, Öhler L, et al; on behalf of the CORRELATE Investigators. Safety and effectiveness of regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer in routine clinical practice: final analysis from the prospective, observational CORRELATE study. Presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 20th World Congress on Gastrointestinal Cancer; June 20-23, 2018; Barcelona, Spain. Poster O-012. **6.** Adenis A, de la Fouchardière C, Paule B, et al. Survival, safety, and prognostic factors for outcome with Regorafenib in patients with metastatic colorectal cancer refractory to standard therapies: results from a multicenter study (REBECCA) nested within a compassionate use program. BMC Cancer. 2016;16:412. **7.** Van Cutsem E, Martinelli E, Cascinu S. et al. Regorafenib for Patients with Metastatic Colorectal Cancer Who Progressed After Standard Therapy: Results of the Large, Single-Arm, Open-Label Phase IIIb CONSIGN Study. The Oncologist. 2018;23:1-8. **8.** Bekaii-Saab TS, Ou F-S, Anderson DM, et al. Regorafenib dose optimization study (ReDOS): randomized phase II trial to evaluate dosing strategies for regorafenib in refractory metastatic colorectal cancer (mCRC) - an ACCRU Network study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. **9.** Komatsu Y, Muro K, Yamaguchi K, et al. Safety and efficacy of regorafenib post-marketing surveillance (PMS) in Japanese patients with metastatic colorectal cancer (mCRC). J Clin Oncol. 2017;35(suppl):abstract 721-721. American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2017 Gastrointestinal Cancers Symposium; June 2-6, 2018; Chicago, Illinois. Abstract 721. **10.** Kopeckova K, Chloupkova R, Melichar B, et al. Regorafenib for metastatic colorectal carcinoma: a registry based analysis. Poster presented at: European Society for Medical Oncology (ESMO) 18th World Congress on Gastrointestinal Cancer; October 19-23, 2018; Munich, Germany. Abstract 468P. **11.** Kudo T, Kato T, Kagawa Y, et al. Phase II dose titration study of regorafenib for patients with unresectable metastatic colorectal cancer that progressed after standard chemotherapy. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA. Abstract 821. **12.** Schulz H, Janssen J, Strauss UP, et al. Clinical efficacy and safety of regorafenib (REG) in the treatment of metastatic colorectal cancer (mCRC) in daily practice in Germany: Final results of the prospective multicentre non-interventional RECORA study. Poster presented at: American Society of Clinical Oncology (ASCO) 2018 Gastrointestinal Cancers Symposium; January 18-20, 2018; San Francisco, CA.

BAYER

Samo za strokovno javnost. PP-STI-SI-0052-1 10 2021

LENVIMA® (lenvatinib) kapsule | ODZIV, KI ŠTEJE

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Pred predpisovanjem si preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!
IME ZDRAVILA: LENVIMA 4 mg trde kapsule, LENVIMA 10 mg trde kapsule KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA: Ena trda kapsula vsebuje 4 mg ali 10 mg lenvatiniba (v obliki mesilata). KLINIČNI PODATKI Terapevtske indikacije: Zdravilo LENVIMA je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov s progresivnim, lokalno napredovalim ali metastatičnim, diferenciranim (papilarnim/folikularnim/Hürthle-celičnim) karcinomom ščitnice (DTC - differentiated thyroid carcinoma), odpornim proti radioaktivnemu jodu (RAI - refractory to radioactive iodine). Kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim ali neoperabilnim hepatocelularnim karcinomom (HCC - hepatocellular carcinoma), ki predhodno niso bili sistemsko zdravljeni. Odmerjanje in način uporabe: Zdravljenje z zdravilom LENVIMA mora uvesti in nadzorovati zdravnik z izkušnjami pri uporabi zdravil proti raku. Pred kakršno koli prekinitvijo zdravljenja z lenvatinibom ali zmanjšanjem njegovega odmerka je treba uvesti najboljšo medicinsko obravnavo (t.j. zdravljenje ali terapijo) navzee, bruhanja in driske; toksičnost za prebavila je treba zdraviti aktivno, da se zmanjša tveganje razvoja ledvične okvare ali odpovedi. Odmerjanje: Če bolnik pozabi vzeti odmerek, ki ga ne more vzeti v naslednjih 12 urah, naj tisti odmerek preskoči in ob običajnem času uporabe vzame naslednji odmerek. Zdravljenje naj se nadaljuje, dokler je vidna klinična korist ali dokler se ne pojavi nesprejemljiva toksičnost. Diferencirani karcinom ščitnice (DTC): Priporočeni dnevni odmerek lenvatiniba je 24 mg enkrat na dan. Dnevni odmerek naj se spreminja po potrebi v skladu z načrtom za obvladovanje odmerka/toksičnosti. Zaradi obvladovanja neželenih učinkov utegnejo biti potrebne prekinitev odmerjanja, prilagoditev odmerka ali ukinitev zdravljenja z lenvatinibom. Blagi do zmerni neželeni učinki (npr. stopnje 1 ali 2) na splošno ne upravičijo prekinitve odmerjanja lenvatiniba, razen če jih bolnik ne more prenašati kljub optimalni obravnavi. Ob hudih neželenih učinkih (npr. stopnje 3) ali neželenih učinkih, ki jih bolnik ne more prenašati, je potrebna prekinitev odmerjanja lenvatiniba do izboljšanja neželenega učinka na stopnjo 0-1 ali na izhodiščno stanje. Pri toksičnostih, povezanih z lenvatinibom, naj se po tistem, ko neželeni učinek izzveni ali se izboljša na stopnjo 0-1 ali v izhodišče, zdravljenje spet začne z zmanjšanim odmerkom lenvatiniba. Zdravljenje je treba prekiniti v primeru življenjsko nevarnih neželenih učinkov (npr. stopnje 4), z izjemo laboratorijskih nenormalnosti, za katere ocenjujemo, da niso življenjsko nevarne; v tem primeru jih obravnavajte kot hude neželene učinke (npr.stopnje 3). Hepatocelularni karcinom (HCC): Priporočeni dnevni odmerek lenvatiniba je 8 mg enkrat na dan za bolnike s telesno maso < 60 kg in 12 mg enkrat na dan za bolnike s telesno maso ≥ 60 kg. Prilagoditve odmerkov opravimo le po opaženih toksičnostih in ne zaradi spremembe telesne mase med zdravljenjem. Dnevni odmerek naj se spreminja po potrebi v skladu z načrtom za obvladovanje odmerka/toksičnosti. Zaradi obvladovanja nekaterih neželenih učinkov utegnejo biti potrebne prekinitev odmerjanja, prilagoditev odmerka ali ukinitev zdravljenja z lenvatinibom. Blagi do zmerni neželeni učinki (npr. stopnje 1 ali 2) na splošno ne upravičijo prekinitve odmerjanja lenvatiniba, razen če jih bolnik ne more prenašati kljub optimalni obravnavi. Posebne skupine bolnikov: Starejša populacija: DTC - Zdi se, da starejši bolniki, stari ≥ 75 let, ki pripadajo azijski rasi in imajo sočasne druge bolezni (na primer hipertenzijo in okvaro jeter ali ledvic) ali telesno maso, ki je manjša od 60 kg, slabše prenašajo lenvatinib. Vsi bolniki razen tistih, ki imajo hudo okvaro jeter ali ledvic, naj začnejo z zdravljenjem s priporočenim odmerkom 24 mg, nato pa naj se odmerek nadalje prilagaja na podlagi prenašanja vsakega bolnika posebej. HCC - Zdi se, da bolniki, stari ≥ 75 let, ki pripadajo beli rasi ali so ženskega spola ali bolniki s slabšo okvaro jeter v izhodišču (rezultat Child-Pugh A 6 v primerjavi z rezultatom 5), slabše prenašajo lenvatinib. Vsi bolniki s HCC razen tistih, ki imajo zmerno in hudo okvaro jeter ali hudo okvaro ledvic, naj začnejo z zdravljenjem s priporočenim odmerkom 8 mg za bolnike s telesno maso < 60 kg oz. 12 mg za bolnike s telesno maso ≥ 60 kg, nato pa naj se odmerek nadalje prilagaja na podlagi prenašanja vsakega bolnika posebej. Bolniki s hipertenzijo: Krvni tlak mora biti pred zdravljenjem z lenvatinibom dobro nadzorovan, med zdravljenjem pa ga je treba redno spremljati. Bolniki z okvaro jeter: DTC - Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi jetrne funkcije pri bolnikih z blago (Child-Pugh A) ali zmerno (Child-Pugh B) okvaro jeter ni potrebna. Pri bolnikih s hudo (Child-Pugh C) okvaro jeter je priporočeni začetni odmerek 14 mg enkrat na dan. Na podlagi prenašanja posameznega bolnika utegnejo biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. HCC - V populacijah bolnikov z blago jetrno okvaro (Child-Pugh A), vključenih v študijo HCC, prilagoditev odmerka na podlagi jetrne funkcije ni bila potrebna. Razpoložljivih podatkov pri bolnikih s HCC z zmerno okvaro jeter (Child-Pugh B) je zelo malo in ne zadostujejo za priporočilo glede odmerjanja. Pri teh bolnikih je priporočljivo natančno spremljanje celotne varnosti. Lenvatiniba niso preučevali pri bolnikih s hudo jetrno okvaro (Child-Pugh C), zato uporaba pri teh bolnikih ni priporočljiva. Bolniki z okvaro ledvic - DTC - Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi ledvične funkcije pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je priporočeni začetni odmerek 14 mg enkrat na dan. Na podlagi prenašanja posameznega bolnika utegnejo biti potrebne nadaljnje prilagoditve odmerka. Bolnikov z boleznijo ledvic v končnem stadiju niso proučevali, zato uporaba lenvatiniba pri teh bolnikih ni priporočljiva. HCC - Prilagoditev začetnega odmerka na podlagi ledvične funkcije pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic ni potrebna. Razpoložljivi podatki pri bolnikih s HCC in hudo okvaro ledvic ne zadostujejo za priporočilo glede odmerjanja. Starejša populacija: Prilagoditev začetnega odmerka glede na starost ni potrebna. O uporabi pri bolnikih, starih 75 let ali več, je na voljo malo podatkov. Pediatrična populacija: Lenvatinib se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 2 let, zaradi pomislekov glede varnosti, ugotovljenih v študijah na živalih. Varnost in učinkovitost lenvatiniba pri otrocih, starih od 2 do < 18 let, še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo. Rasa: Prilagoditev začetnega odmerka glede na raso ni potrebna. O uporabi pri bolnikih, ki ne pripadajo beli ali azijski rasi, je na voljo malo podatkov. Način uporabe: Lenvatinib je namenjen za peroralno uporabo. Kapsule je treba jemati vsak dan ob približno istem času, s hrano ali brez nje. Kapsule je treba pogoltniti cele z nekaj vode. Skrbniki bolnikov ne smejo odpirati kapsul, da se izognejo večkratnemu izpostavljanju vsebini kapsul. Druga možnost je, da se kapsule lenvatiniba vzamejo, ne da bi jih prelomili ali zdrobili. Kapsule se raztopi v jedilno žlico vode ali jabolčnega soka v majhnem kozarcu ter doda tekočino, da nastane suspenzija. Kapsule se pusti v tekočini vsaj 10 minut in nato meša še vsaj 3 minute, da se ovojnica kapsule raztopi. Suspenzijo je treba spiti. Potem se v kozarec doda enako količino vode ali jabolčnega soka (ena žlica) in tekočino še nekaj časa vrtinči. Dodatno tekočino je treba spiti. KONTRAINDIKACIJE: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Dojenje. POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI: Pred uporabo zdravila prosim preberite vsa opozorila in previdnostne ukrepe iz Povzetka glavnih značilnosti zdravila. Poročali so o hipertenziji (KT je treba redno spremljati.), anevrizmi in disekciji arterij, proteinurija (Beljakovine v urinu je treba redno spremljati.), o primerih nefrotičnega sindroma (V tem primeru je treba lenvatinib ukiniti.), hepatotoksičnosti (Pri bolnikih z blago ali zmerno jetrno okvaro je priporočljivo natančno spremljanje celotne varnosti. Teste funkcije jeter je treba redno spremljati.), ledvični odpovedi in okvari, driski, disfunkciji srca, sindromu posteriorne reverzibilne encefalopatije, arterijski trombemboliji, krvavitvah - pred začetkom zdravljenja bolnikov z jetrno cirozo z lenvatinibom je treba opraviti pregled prisotnosti ezofagealnih varic in njihovo zdravljenje; pri ženskah v rodni dobi: med jemanjem lenvatiniba in še en mesec po končanem zdravljenju morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo. Poročali so tudi o gastrointestinalna perforaciji in nastanku fistule, ne-gastrointestinalni fistuli, o pnevmotoraksu. Lenvatiniba ne smemo začeti dajati bolnikom s fistulo, da se izognemo poslabšanju, trajno pa ga moramo ukiniti pri bolnikih s prizadetostjo ezofagealnega ali traheobronhialnega trakta in kakršno koli fistulo stopnje 4. Lenvatinib, tako kot druga zdravila iste skupine, lahko neugodno vpliva na proces celjenja ran. Poročali so tudi o podaljšanju QT intervala (EKG je treba redno spremljati, posebno pa moramo biti pozorni na tiste s prirojenim sindromom dolgega QT intervala, kongestivnim srčnim popuščanjem, z bradiaritmijami in pri tistih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo QT interval, vključno z antiaritmiki skupin Ia in III. Spremljati in popraviti tudi motnje elektrolitov pri vseh bolnikih, preden začnemo z zdravljenjem.) Med zdravljenjem je treba v rednih časovnih presledkih spremljati elektrolite (magnezij, kalij in kalcij). Okvara supresije tirotropnega hormona / disfunkcija ščitnice: poročali so o hipotiroidizmu. Funkcijo ščitnice je treba spremljati pred začetkom, nato pa v rednih presledkih ves čas zdravljenja z lenvatinibom. Zapleti pri celjenju ran: poročali so o slabšem celjenju ran. Pri bolnikih, pri katerih bo opravljen večji kirurški poseg, je treba razmisliti o začasni prekinitvi zdravljenja z lenvatinibom. Odločitev za nadaljevanje zdravljenja z lenvatinibom po večjem kirurškem posegu mora zato temeljiti na klinični presoji, ali se rane primerno celijo. Osteonekroza čeljusti: Pri sočasni ali zaporedni uporabi lenvatiniba s protiresorpcijskimi zdravili in/ali drugimi zaviralci angiogeneze je potrebna previdnost. Znan dejavnik tveganja so invazivni zobozdravstveni posegi. Pred zdravljenjem z lenvatinibom je treba razmisliti o zobozdravniškem pregledu in ustrezni preventivni zobozdravstveni oskrbi. Pri bolnikih, ki so predhodno prejemali ali prejemajo intravenske difosfonate, se je treba po možnosti izogniti invazivnim zobozdravstvenim posegom. Posebne skupine bolnikov: Za bolnike, ki niso bele ali azijske rase, in za bolnike stare 75 let ali več , je na voljo malo podatkov. Bolniki, ki pripadajo azijski rasi in starejši bolniki, lenvatinib slabše prenašajo. Ni podatkov o uporabi lenvatiniba takoj po sorafenibu ali drugih zdravilih proti raku in lahko obstaja možno tveganje aditivnih toksičnosti, če med terapijami ni ustreznega obdobja izpiranja. Najkrajše obdobje izpiranja v kliničnih preskušanjih je bilo obdobje 4 tednov. MEDSEBOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ: Sočasna uporaba lenvatiniba, karboplatina in paklitaksela ni značilno vplivala na farmakokinetiko katere koli od teh treh snovi. Plazemske koncentracije midazolama se v prisotnosti lenvatiniba ne spremenijo, zato med lenvatinibom in drugimi substrati CYP3A/Pgp ni pričakovati pomembnega medsebojnega delovanja. Ženske, ki uporabljajo peroralna hormonska kontracepcijska sredstva, naj uporabijo še pregradno metodo kontracepcije. PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE: Ženske v rodni dobi naj med zdravljenjem z lenvatinibom in še vsaj en mesec po končanem zdravljenju ne zanosijo in naj uporabljajo učinkovito kontracepcijo. Ženske, ki uporabljajo peroralna hormonska kontracepcijska sredstva, naj dodatno uporabijo še pregradno metodo kontracepcije. Lenvatinib je bil toksičen za zarodke in teratogen, ko so ga dajali podganam in kuncem. Med nosečnostjo naj se ne uporablja, če to ni nujno potrebno in le po skrbni presoji nujnosti zdravljenja za mater in tveganja za plod. Tveganja za novorojenčke ali dojenčke ni mogoče izključiti, zato je med dojenjem kontraindiciran. Pri podganah, psih in opicah so opazili toksičnost lenvatiniba za moda in jajčnike. VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA S STROJI: Ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji. Bolniki, ki opazijo te simptome, naj bodo pri vožnji in upravljanju s stroji previdni. POVZETEK NEŽELENIH UČINKOV: Zelo pogosti: okužba sečil, trombocitopenija, levkopenija, nevtropenija, hipotiroidizem, hipokalciemija, hipokaliemija, hujšanje, zmanjšan apetit, nespečnost, omotica, glavobol, disgevzija, krvavitev, hipertenzija, hipotenzija, disfonija, driska, bolečina v prebavilih in trebuhu, bruhanje, navzea, vnetje v ustih, bolečina v ustih, zaprtje, dispepsija, suha usta, zvišan bilirubin v krvi, hipoalbuminemija, zvišana ALT, zvišana AST, sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije, izpuščaj, alopecija, bolečina v hrbtu, artralgija, mialgija, bolečina v udu, bolečina v mišicah in kosteh, proteinurija, utrujenost, astenija, periferni edem. Pogosti: limfopenija, zvišan tirotropni hormon v krvi, dehidracija, hipomagneziemija, hiperholesterolemija, cerebrovaskularni insult, miokardni infarkt, srčno popuščanje, podaljšanje QT intervala v EKG, zmanjšanje iztisne frakcije, pljučna embolija, analna fistula, vetrovi, zvišana lipaza, zvišana amilaza, jetrna odpoved, jetrna encefalopatija, zvišana alkalna fosfataza v krvi, abnormalna funkcija jeter, zvišana gama-glutamiltransferaza, holecistitis, hiperkeratoza, primeri odpovedi ledvic, okvara ledvic, zvišan kreatinin v krvi, zvišana sečnina v krvi, splošno slabo počutje. Občasni: perinealni absces, infarkt vranice, sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, monopareza, tranzitorna ishemična ataka, pnevmotoraks, pankreatitis, hepatocelularna poškodba/hepatitis, osteonekroza čeljusti, nefrotični sindrom, slabše celjenje. Neznana pogostnost: anevrizme in disekcije arterij, ne-gastro-intestinalna fistula. FARMACEVTSKI PODATKI: Shranjujte pri temperaturi do 25 °C. Skrbniki bolnikov ne smejo odpirati kapsul, da se izognejo večkratnemu izpostavljanju vsebini kapsul. NAČIN IN REŽIM PREDPISOVANJA TER IZDAJE ZDRAVILA: Rp/Spec Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET: Eisai GmbH, Edmund-Rumpler-Straße 3, 60549 Frankfurt am Main, Nemčija. Dodatna pojasnila lahko dobite pri zastopniku za Slovenijo: Ewopharma d.o.o., C. 24. junija 23, 1231 Ljubljana-Črnuče. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA: december.2020. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila https://www.ema.europa.eu/.

Neželene učinke je potrebno poročati. Obrazce in informacije najdete na https://www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/.

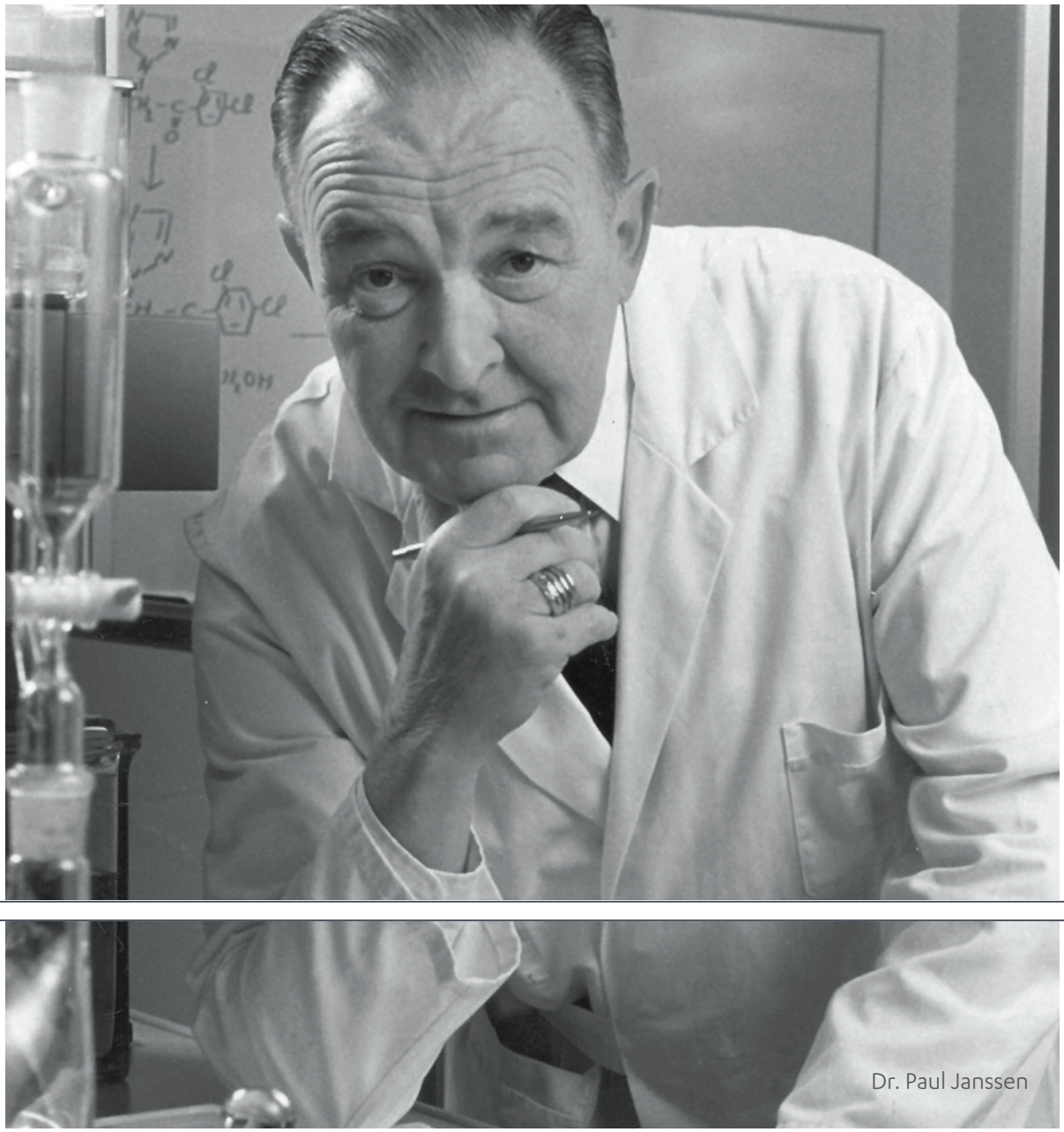
Za več informacij o tem, kako podjetje Ewopharma obdeluje osebne podatke, obiščite spletno stran https://www.ewopharma.si/politika-zasebnosti/.

Samo za strokovno javnost!

Datum priprave: 10/2021; EPMBG-LENA-21-00026

ewo pharma
Ewopharma d.o.o.
Cesta 24. junija 23 | 1231 Ljubljana-Črnuče
T: +386 (0) 590 848 40 | **E:** info@ewopharma.si

Eisai



Dr. Paul Janssen

Ponosni smo na preteklost.
Ustvarjamo boljšo **prihodnost**.

Nadaljujemo z znanstvenim delom dr. Paul Janssen-a, ustanovitelja farmacevtskega podjetja Janssen in enega najbolj inovativnih znanstvenikov na področju farmacije.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

CP-224866/140421

Janssen, farmacevtski del Johnson & Johnson d.o.o., Šmartinska cesta 53, 1000 Ljubljana,
tel.: 01 401 18 00, e-mail: info@janssen-slovenia.si

janssen
PHARMACEUTICAL COMPANIES OF
Johnson & Johnson

Pri zdravljenju odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindrom (SS).[1]

Poteligeo (mogamulizumab) znatno podaljša preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi z vorinostatom.[2]

POTELIGEO je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindrom (SS), ki so predhodno prejeli vsaj eno sistemsko zdravljenje.[1]

SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Ime zdravila: POTELIGEO 4 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje. **Sestava:** ena viala vsebuje 20 mg mogamulizumaba v 5 ml, kar ustreza 4 mg/ml. **Terapevtske indikacije:** zdravilo POTELIGEO je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindromom (SS), ki so predhodno prejeli vsaj eno sistemsko zdravljenje. **Odmerjanje in način uporabe:** zdravljenje smejo uvesti in nadzorovati samo zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. Zdravilo smejo bolnikom dajati samo zdravstveni delavci v okolju, kjer je na voljo oprema za oživljanje. ***Odmerjanje***: priporočeni odmerek mogamulizumaba je 1 mg/kg in se daje v obliki intravenske infuzije, ki traja najmanj 60 minut. V prvem 28-dnevnem krogu zdravljenja se zdravilo daje v tedenskih presledkih 1., 8., 15. in 22. dan, temu pa sledijo infuzije v dvotedenskih presledkih 1. in 15. dan vsakega nadaljnjega 28-dnevnega kroga zdravljenja, dokler bolezen ne napreduje ali se pojavijo nesprejemljivi toksični učinki. Pri prvi infuziji zdravila POTELIGEO se priporoča predhodno zdravljenje z antipiretikom in antihistaminikom. ***Prilagajanje odmerkov:*** *Kožne reakcije:* pri bolnikih, ki so prejemali mogamulizumab, se je pojavil medikamentozni izpuščaj (kožna reakcija na zdravilo); nekateri primeri so bili hudi in/ali resni. Če se pojavi izpuščaj (ki je povezan z zdravilom) s stopnjo resnosti 2 ali 3 (zmerna ali huda), je treba zdravljenje z mogamulizumabom prekiniti in izpuščaj ustrezno zdraviti, dokler se ne izboljša do stopnje 1 ali nižje (blaga resnost). Nato se lahko zdravljenje z mogamulizumabom nadaljuje. Ob pojavu življenjsko nevarnega izpuščaja (stopnja 4) je treba zdravljenje z zdravilom POTELIGEO trajno opustiti. *Reakcije, povezane z infundiranjem:* če se pojavijo blage do hude reakcije (stopnje 1–3), povezane z infundiranjem, je treba infundiranje zdravila POTELIGEO začasno prekiniti in zdraviti simptome. Pri ponovni uvedbi infundiranja po odpravi simptomov je treba zmanjšati hitrost infuzije za najmanj 50 %. Če se reakcija ponovi, je treba razmisliti o opustitvi infundiranja. Ob pojavu življenjsko nevarne reakcije, povezane z infundiranjem, je treba zdravljenje z zdravilom POTELIGEO trajno opustiti. ***Posebne skupine bolnikov:*** *Pediatrična populacija:* varnost in učinkovitost zdravila POTELIGEO pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let nista dokazani. Podatkov ni na voljo. *Starejšim bolnikom* odmerka ni treba prilagoditi. *Okvara ledvic:* Prilagajanje odmerka ni potrebno. *Okvara jeter:* Prilagajanje odmerka ni potrebno pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter. Zdravila POTELIGEO niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro jeter. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** *Kožne reakcije:* Pri uporabi mogamulizumaba pri bolnikih s T-celičnimi limfomi razen FM ali SS v kliničnih preskušanjih so pri manj kot 1 % bolnikov poročali o pojavu resnih kožnih reakcij, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN). O tem so poročali tudi v obdobju po prihodu zdravila na trg. Nekateri primeri so imeli smrtni izid. Bolnike je treba pozorno spremljati zaradi simptomov ali znakov, ki kažejo na SJS ali TEN. Če se pojavijo, je treba odmerjanje zdravila POTELIGEO prekiniti, zdravljenje pa se ne sme ponovno začeti, dokler SJS ali TEN nista izključena in se kožna reakcija izboljša do stopnje 1 ali nižje. Bolnike, pri katerih se pojavi SJS/TEN, je treba ustrezno zdraviti. *Reakcije, povezane z infundiranjem:* pri bolnikih, zdravljenih z mogamulizumabom, so opazili akutne reakcije, povezane z infundiranjem. Te reakcije so bile večinoma blage ali zmerne, vendar so poročali tudi o nekaj hudih reakcijah (3. stopnja). Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, se pojavi med prvo infuzijo ali kmalu po njej (v 24 urah po dajanju zdravila), nato pa se pojavnost pri nadaljnjih krogih zdravljenja zmanjšuje. Bolnike je treba med infuzijo in po njej skrbno nadzorovati. Če se pojavi anafilaktična reakcija, je treba dajanje mogamulizumaba takoj in trajno ustaviti ter bolnika ustrezno zdraviti. Če se pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, je treba infuzijo prekiniti in uvesti ustrezno medicinsko oskrbo. Ko simptomi izginejo, se lahko infundiranje spet uvede, vendar mora biti počasnejše. *Okužbe:* pri bolnikih s FM ali SS, zdravljenih z mogamulizumabom, obstaja večje tveganje za resno okužbo in/ali ponovno aktivacijo virusa. Kombinacij mogamulizumaba s sistemskimi imunomodulirajočimi zdravili ali drugimi odobrenimi zdravili za zdravljenje FM ali SS niso preučili in zato niso priporočljive, zlasti ob upoštevanju tveganja za pojav resnih okužb pri bolnikih, ki se zdravijo z mogamulizumabom. Med zdravljenjem z mogamulizumabom se lahko uporabljajo topikalni steroidi ali majhni odmerki sistemskih kortikosteroidov; vendar je tveganje za resno okužbo in/ali ponovno aktivacijo virusa pri sočasni uporabi s sistemskimi imunosupresivnimi učinkovinami lahko večje. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih takoj zdraviti. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z mogamulizumabom testirati za okužbo z virusom hepatitisa B. Bolnikom s pozitivnim testom za sedanjo/preteklo okužbo s hepatitisom B se priporoča, da se posvetujejo z zdravnikom, ki ima strokovno znanje o zdravljenju hepatitisa B, glede ustreznih ukrepov za preprečevanje ponovne aktivacije hepatitisa B. *Zapleti pri alogenski presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT) po zdravljenju z mogamulizumabom:* Pri bolnikih s T-celičnimi limfomi, razen FM ali SS, pri katerih so po zdravljenju z mogamulizumabom opravili presaditev hematopoetskih matičnih celic (HSCT), so poročali o zapletih, vključno s hudo boleznijo presadka proti gostitelju (GVHD). Poročali so o večjem tveganju za zaplete pri presaditvi, če je mogamulizumab dan nedolgo (približno 50 dni) pred HSCT. Bolnike natančno spremljajte in bodite pozorni na zgodnje znake zapletov, povezanih s presadkom. Varnost zdravljenja z mogamulizumabom po avtologni ali alogenski presaditvi HSCT ni raziskana. *Sindrom tumorske lize:* pri bolnikih, ki so prejemali mogamulizumab, so opazili sindrom tumorske lize (TLS). TLS so najpogosteje opazili v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, ki imajo tumor s hitro proliferacijo in veliko tumorsko breme, obstaja tveganje za TLS. Bolnike je treba pozorno spremljati z ustreznimi laboratorijskimi in kliničnimi preiskavami za stanje elektrolitov, hidracije in delovanja ledvic. *Bolezni srca:* poročali so o enem primeru akutnega miokardnega infarkta pri bolniku s FM/SS, ki je prejemal mogamulizumab v kliničnem preskušanju. Pri bolnikih v kliničnih preskušanjih, ki so imeli druge T-celične limfome, so poročali o stresni kardiomiopatiji (en primer) in akutnem miokardnem infarktu (en primer). *Transformacija velikih celic (LCT):* o bolnikih z LCT je na voljo malo podatkov. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Mogamulizumab se ne sme dajati subkutano ali intramuskularno, s hitrim intravenskim dajanjem ali kot intravenski bolus. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** *Ženske v rodni dobi* morajo med zdravljenjem z zdravilom POTELIGEO in še najmanj 6 mesecev po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo. *Nosečnost:* podatkov o uporabi mogamulizumaba pri nosečnicah ni. *Dojenje:* ni znano, ali se mogamulizumab izloča v materino mleko. *Plodnost:* o vplivu mogamulizumaba na plodnost pri ljudeh ni na voljo nobenih kliničnih podatkov. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Mogamulizumab ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po prejemu mogamulizumaba se lahko pojavi utrujenost. **Neželeni učinki (glejte SmPC za celoten varnostni profil)::** resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili pljučnica, pireksija, z infuzijo povezana reakcija in celulitis. Najpogosteje opažena neželena učinka sta bila z infuzijo povezana reakcija in medikamentozni izpuščaj (kožna reakcija na zdravilo); večina teh reakcij ni bila resna – stopnja 1 ali 2. Hudi neželeni učinki so vključevali respiratorno odpoved 4. stopnje (1,1 %) ter polimiozitis in sepso 5. stopnje (0,5 % pri obeh učinkih). **Poročanje o neželenih učinkih:** Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Rok uporabnosti:** 3 leta. **Imetnik dovoljenja za promet:** Kyowa Kirin Holdings B.V. Bloemlaan 2, 2132 NP Hoofddorp, Nizozemska. **Številka dovoljenja za promet:** EU/1/18/1335/001**. Datum pridobitve podaljšanja dovoljenja za promet:** *Datum prve odobritve:* 22. november 2018. *Datum zadnje revizije besedila:* 08/2021. **Način izdajanja zdravila:** H. **Opozorilo:** Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Datum priprave informacije:** 08/2021. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

† Vorinostat je odobrila FDA za zdravljenje MF in SS v Združenih državah in trenutno ni registriran v EU. Vsa sklicevanja na vorinostat v tem dokumentu so izključno za namen natančne komunikacije rezultatov študije MAVORIC in niso namenjena podpori uporabe vorinosata.

Reference: **1**. POTELIGEO® SmPC. Datum zadnje revizije besedila: 08/2021. **2.** Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1192–1204.

KKI/CEE/CTCL/0036 11/2021

Kyowa Kirin Pharma s.r.o.
Senovazne namesti 992/8 | 110 00 Praga 1 | Češka | Telefon: +420 283 882 904
O neželenih dogodkih je treba poročati:
PrimeVigilance, s.r.o., Stetkova 18, 140 00 Praga, Češka
e-mail: KKInetwork@primevigilance.com

POTELIGEO® ▼ (mogamulizumab)

Pri zdravljenju odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindrom (SS).[1]

Poteligeo (mogamulizumab) znatno podaljša preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi z vorinostatom.[2]

POTELIGEO je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindrom (SS), ki so predhodno prejeli vsaj eno sistemsko zdravljenje.[1]

SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Ime zdravila: POTELIGEO 4 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje. **Sestava:** ena viala vsebuje 20 mg mogamulizumaba v 5 ml, kar ustreza 4 mg/ml. **Terapevtske indikacije:** zdravilo POTELIGEO je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindromom (SS), ki so predhodno prejeli vsaj eno sistemsko zdravljenje. **Odmerjanje in način uporabe:** zdravljenje smejo uvesti in nadzorovati samo zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. Zdravilo smejo bolnikom dajati samo zdravstveni delavci v okolju, kjer je na voljo oprema za oživljanje. ***Odmerjanje***: priporočeni odmerek mogamulizumaba je 1 mg/kg in se daje v obliki intravenske infuzije, ki traja najmanj 60 minut. V prvem 28-dnevnem krogu zdravljenja se zdravilo daje v tedenskih presledkih 1., 8., 15. in 22. dan, temu pa sledijo infuzije v dvotedenskih presledkih 1. in 15. dan vsakega nadaljnjega 28-dnevnega kroga zdravljenja, dokler bolezen ne napreduje ali se pojavijo nesprejemljivi toksični učinki. Pri prvi infuziji zdravila POTELIGEO se priporoča predhodno zdravljenje z antipiretikom in antihistaminikom. ***Prilagajanje odmerkov:*** *Kožne reakcije:* pri bolnikih, ki so prejemali mogamulizumab, se je pojavil medikamentozni izpuščaj (kožna reakcija na zdravilo); nekateri primeri so bili hudi in/ali resni. Če se pojavi izpuščaj (ki je povezan z zdravilom) s stopnjo resnosti 2 ali 3 (zmerna ali huda), je treba zdravljenje z mogamulizumabom prekiniti in izpuščaj ustrezno zdraviti, dokler se ne izboljša do stopnje 1 ali nižje (blaga resnost). Nato se lahko zdravljenje z mogamulizumabom nadaljuje. Ob pojavu življenjsko nevarnega izpuščaja (stopnja 4) je treba zdravljenje z zdravilom POTELIGEO trajno opustiti. *Reakcije, povezane z infundiranjem:* če se pojavijo blage do hude reakcije (stopnje 1–3), povezane z infundiranjem, je treba infundiranje zdravila POTELIGEO začasno prekiniti in zdraviti simptome. Pri ponovni uvedbi infundiranja po odpravi simptomov je treba zmanjšati hitrost infuzije za najmanj 50 %. Če se reakcija ponovi, je treba razmisliti o opustitvi infundiranja. Ob pojavu življenjsko nevarne reakcije, povezane z infundiranjem, je treba zdravljenje z zdravilom POTELIGEO trajno opustiti. ***Posebne skupine bolnikov:*** *Pediatrična populacija:* varnost in učinkovitost zdravila POTELIGEO pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let nista dokazani. Podatkov ni na voljo. *Starejšim bolnikom* odmerka ni treba prilagoditi. *Okvara ledvic:* Prilagajanje odmerka ni potrebno. *Okvara jeter:* Prilagajanje odmerka ni potrebno pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter. Zdravila POTELIGEO niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro jeter. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** *Kožne reakcije:* Pri uporabi mogamulizumaba pri bolnikih s T-celičnimi limfomi razen FM ali SS v kliničnih preskušanjih so pri manj kot 1 % bolnikov poročali o pojavu resnih kožnih reakcij, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN). O tem so poročali tudi v obdobju po prihodu zdravila na trg. Nekateri primeri so imeli smrtni izid. Bolnike je treba pozorno spremljati zaradi simptomov ali znakov, ki kažejo na SJS ali TEN. Če se pojavijo, je treba odmerjanje zdravila POTELIGEO prekiniti, zdravljenje pa se ne sme ponovno začeti, dokler SJS ali TEN nista izključena in se kožna reakcija izboljša do stopnje 1 ali nižje. Bolnike, pri katerih se pojavi SJS/TEN, je treba ustrezno zdraviti. *Reakcije, povezane z infundiranjem:* pri bolnikih, zdravljenih z mogamulizumabom, so opazili akutne reakcije, povezane z infundiranjem. Te reakcije so bile večinoma blage ali zmerne, vendar so poročali tudi o nekaj hudih reakcijah (3. stopnja). Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, se pojavi med prvo infuzijo ali kmalu po njej (v 24 urah po dajanju zdravila), nato pa se pojavnost pri nadaljnjih krogih zdravljenja zmanjšuje. Bolnike je treba med infuzijo in po njej skrbno nadzorovati. Če se pojavi anafilaktična reakcija, je treba dajanje mogamulizumaba takoj in trajno ustaviti ter bolnika ustrezno zdraviti. Če se pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, je treba infuzijo prekiniti in uvesti ustrezno medicinsko oskrbo. Ko simptomi izginejo, se lahko infundiranje spet uvede, vendar mora biti počasnejše. *Okužbe:* pri bolnikih s FM ali SS, zdravljenih z mogamulizumabom, obstaja večje tveganje za resno okužbo in/ali ponovno aktivacijo virusa. Kombinacij mogamulizumaba s sistemskimi imunomodulirajočimi zdravili ali drugimi odobrenimi zdravili za zdravljenje FM ali SS niso preučili in zato niso priporočljive, zlasti ob upoštevanju tveganja za pojav resnih okužb pri bolnikih, ki se zdravijo z mogamulizumabom. Med zdravljenjem z mogamulizumabom se lahko uporabljajo topikalni steroidi ali majhni odmerki sistemskih kortikosteroidov; vendar je tveganje za resno okužbo in/ali ponovno aktivacijo virusa pri sočasni uporabi s sistemskimi imunosupresivnimi učinkovinami lahko večje. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih takoj zdraviti. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z mogamulizumabom testirati za okužbo z virusom hepatitisa B. Bolnikom s pozitivnim testom za sedanjo/preteklo okužbo s hepatitisom B se priporoča, da se posvetujejo z zdravnikom, ki ima strokovno znanje o zdravljenju hepatitisa B, glede ustreznih ukrepov za preprečevanje ponovne aktivacije hepatitisa B. *Zapleti pri alogenski presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT) po zdravljenju z mogamulizumabom:* Pri bolnikih s T-celičnimi limfomi, razen FM ali SS, pri katerih so po zdravljenju z mogamulizumabom opravili presaditev hematopoetskih matičnih celic (HSCT), so poročali o zapletih, vključno s hudo boleznijo presadka proti gostitelju (GVHD). Poročali so o večjem tveganju za zaplete pri presaditvi, če je mogamulizumab dan nedolgo (približno 50 dni) pred HSCT. Bolnike natančno spremljajte in bodite pozorni na zgodnje znake zapletov, povezanih s presadkom. Varnost zdravljenja z mogamulizumabom po avtologni ali alogenski presaditvi HSCT ni raziskana. *Sindrom tumorske lize:* pri bolnikih, ki so prejemali mogamulizumab, so opazili sindrom tumorske lize (TLS). TLS so najpogosteje opazili v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, ki imajo tumor s hitro proliferacijo in veliko tumorsko breme, obstaja tveganje za TLS. Bolnike je treba pozorno spremljati z ustreznimi laboratorijskimi in kliničnimi preiskavami za stanje elektrolitov, hidracije in delovanja ledvic. *Bolezni srca:* poročali so o enem primeru akutnega miokardnega infarkta pri bolniku s FM/SS, ki je prejemal mogamulizumab v kliničnem preskušanju. Pri bolnikih v kliničnih preskušanjih, ki so imeli druge T-celične limfome, so poročali o stresni kardiomiopatiji (en primer) in akutnem miokardnem infarktu (en primer). *Transformacija velikih celic (LCT):* o bolnikih z LCT je na voljo malo podatkov. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Mogamulizumab se ne sme dajati subkutano ali intramuskularno, s hitrim intravenskim dajanjem ali kot intravenski bolus. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** *Ženske v rodni dobi* morajo med zdravljenjem z zdravilom POTELIGEO in še najmanj 6 mesecev po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo. *Nosečnost:* podatkov o uporabi mogamulizumaba pri nosečnicah ni. *Dojenje:* ni znano, ali se mogamulizumab izloča v materino mleko. *Plodnost:* o vplivu mogamulizumaba na plodnost pri ljudeh ni na voljo nobenih kliničnih podatkov. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Mogamulizumab ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po prejemu mogamulizumaba se lahko pojavi utrujenost. **Neželeni učinki (glejte SmPC za celoten varnostni profil)::** resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili pljučnica, pireksija, z infuzijo povezana reakcija in celulitis. Najpogosteje opažena neželena učinka sta bila z infuzijo povezana reakcija in medikamentozni izpuščaj (kožna reakcija na zdravilo); večina teh reakcij ni bila resna – stopnja 1 ali 2. Hudi neželeni učinki so vključevali respiratorno odpoved 4. stopnje (1,1 %) ter polimiozitis in sepso 5. stopnje (0,5 % pri obeh učinkih). **Poročanje o neželenih učinkih:** Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Rok uporabnosti:** 3 leta. **Imetnik dovoljenja za promet:** Kyowa Kirin Holdings B.V. Bloemlaan 2, 2132 NP Hoofddorp, Nizozemska. **Številka dovoljenja za promet:** EU/1/18/1335/001**. Datum pridobitve podaljšanja dovoljenja za promet:** *Datum prve odobritve:* 22. november 2018. *Datum zadnje revizije besedila:* 08/2021. **Način izdajanja zdravila:** H. **Opozorilo:** Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Datum priprave informacije:** 08/2021. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

† Vorinostat je odobrila FDA za zdravljenje MF in SS v Združenih državah in trenutno ni registriran v EU. Vsa sklicevanja na vorinostat v tem dokumentu so izključno za namen natančne komunikacije rezultatov študije MAVORIC in niso namenjena podpori uporabe vorinosata.

Reference: **1**. POTELIGEO® SmPC. Datum zadnje revizije besedila: 08/2021. **2.** Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1192–1204.

KKI/CEE/CTCL/0036 11/2021

Kyowa Kirin Pharma s.r.o.
Senovazne namesti 992/8 | 110 00 Praga 1 | Češka | Telefon: +420 283 882 904
O neželenih dogodkih je treba poročati:
PrimeVigilance, s.r.o., Stetkova 18, 140 00 Praga, Češka
e-mail: KKInetwork@primevigilance.com

POTELIGEO® ▼ (mogamulizumab)

LIBTAYO®
(cemiplimab)

Prva terapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (PCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje. [1,2]

Zaviralec PD-1: spodbuja bolnikov imunski protitumorski odziv za izboljšanje rezultatov zdravljenja [3]

PD-1, receptor programirane celične smrti 1

Pred predpisovanjem prosimo preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.
Ime zdravila: LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje. **Sestava:** En mililiter koncentrata vsebuje 50 mg cemiplimaba. Ena viala vsebuje 350 mg cemiplimaba v 7 ml raztopine. **Terapevtske indikacije:** Ploščatocelični karcinom kože: Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (mPCKK ali lnPCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje. Bazalnocelični karcinom: Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom (1aBCK ali mBCK), pri katerih je bolezen napredovala kljub uporabi zaviralca signalne poti Hedgehog (HHI) ali ga ne prenašajo. Nedrobnocelični pljučni rak: Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), katerih tumorji izražajo PD-L1 (v ≥ 50 % tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROSI z: lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali metastatskim NSCLC. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, izkušen na področju zdravljenja raka. Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC: Za zdravljenje s cemiplimabom kot monoterapijo je treba bolnike izbrati na podlagi validiranega testa izražanja PD-L1 v tumorju. *Priporočeni odmerek:* Priporočeni odmerek cemiplimaba je 350 mg na 3 tedne v 30 minutni intravenski infuziji. Zdravljenje se sme nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. *Prilagoditve odmerka:* Zmanjšanja odmerka niso priporočena. Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna odložitev odmerka ali prenehanje uporabe. Za priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. *Posebne populacije: Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost zdravila LIBTAYO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. *Starejše osebe, okvara ledvic, okvara jeter:* odmerka ni treba prilagoditi. Način uporabe: Zdravilo LIBTAYO je namenjeno intravenski uporabi. Daje se v intravenski infuziji v obdobju 30 minut po intravenski liniji, ki vsebuje sterilen, nepirogen filter (v sami liniji ali kot dodatek), ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 5 mikronov). Po isti infuzijski liniji se ne sme istočasno dajati drugih zdravil. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Sledljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Med uporabo cemiplimaba so opažali hude imunsko pogojene neželene učinke, tudi s smrtnim izidom. Pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom ali drugimi zaviralci PD-1/PD-L1, se lahko sočasno pojavijo imunski neželeni učinki, ki vplivajo na več telesnih sistemov, na primer miozitis in miokarditis ali miastenija gravis. Za obvladanje imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba prilagoditi odmerek cemiplimaba, nadomestno hormonsko zdravljenje (če je klinično indicirano) in kortkosteroide. Odvisno od izrazitosti neželenega učinka je treba uporabo cemiplimaba začasno prekiniti ali za stalno prenehati. *Imunsko pogojeni pnevmonitis:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni pnevmonitis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije, vključno s primeri s smrtnim izidom. *Imunsko pogojeni kolitis:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojeno drisko ali kolitis, opredeljena s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije. *Imunsko pogojeni hepatitis:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni hepatitis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije, vključno s primeri s smrtnim izidom. *Imunsko pogojene endokrinopatije:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojene endokrinopatije, opredeljene kot med zdravljenjem nastale endokrinopatije brez jasne alternativne etiologije. *Motnje v delovanju ščitnice (hipotiroidizem/hipertiroidizem/tiroiditis):* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojene motnje v delovanju ščitnice. Tiroiditis se lahko pojavi s spremembo testov delovanja ščitnice ali brez nje. *Hipertiroidizmu lahko sledi hipotiroidizem. Hipofizitis:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni hipofizitis. *Nadledvična insuficienca:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali nadledvično insuficienco. *Sladkorna bolezen tipa 1:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojeno sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo. *Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo:* Med zdravljenjem s cemiplimabom so poročali o imunsko pogojenih neželenih učinkih na kožo, opredeljenih s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije; med njimi so bili hudi neželeni učinki na kožo, na primer Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), in druge kožne reakcije, na primer izpuščaj, multiformni eritem in pemfigoid. *Imunsko pogojeni nefritis:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni nefritis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije. Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki: Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali še druge življenjsko nevarne in smrtne imunsko pogojene neželene učinke, med njimi paraneoplastični encefalomielitis, meningitis in miozitis. Zdravljenje s cemiplimabom lahko pri prejemnikih presadkov parenhimskih organov poveča tveganje za zavrnitev. V obdobju po prihodu na trg so pri bolnikih, ki so prejemali druge zaviralce PD-1/PD-L1 obenem z alogensko presaditvijo hematopoetskih matičnih celic, poročali o primerih bolezni presadka proti gostitelju. Z infundiranjem povezane reakcije: Cemiplimab lahko povzroči resne ali življenjsko nevarne z infundiranjem povezane reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo cemiplimaba se je treba izogibati, razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizolona ali enakovredno), ker lahko motijo farmakodinamično aktivnost in učinkovitost cemiplimaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po začetku zdravljenja s cemiplimabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku cemiplimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Cemiplimab ni priporočljiv med nosečnostjo in za ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če klinična korist odtehta možno tveganje. Če se ženska odloči za zdravljenje s cemiplimabom, ji je treba svetovati, da med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku ne sme dojiti. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Po zdravljenju s cemiplimabom so poročali o utrujenosti. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: okužba zgornjih dihal, anemija, zmanjšan apetit, kašelj, slabost, driska, zaprtje, izpuščaj, pruritus, mišično-skeletna bolečina, utrujenost. Pogosti: okužba sečil, z infundiranjem povezane reakcije, hipotiroidizem, hipertiroidizem, glavobol, periferna nevropatija, hipertenzija, dispneja, pnevmonitis, bolečina v trebuhu, bruhanje, stomatitis, kolitis, hepatitis, artritis, nefritis, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi. Občasni: sjögrenov sindrom, imunsko pogojena trombocitopenična purpura, nadledvična insuficienca, tiroiditis, sladkorna bolezen tipa 1, hipofizitis, meningitis, encefalitis, miastenija gravis, praneoplastični encefalomielitis, kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija, keratitis, miokarditis, perikarditis, šibkost mišic, miozitis, revmatska polimialgija, zvišan ščitnični hormon v krvi, zvišane transaminase, zvišan bilirubin v krvi, znižan ščitnični hormon v krvi. **Preveliko odmerjanje:** V primeru prevelikega odmerjanja naj se bolnike natančno kontrolira glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje. **Način in režim izdaje zdravila:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irska. **Datum zadnje revizije besedila:** 21.06.2021

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

REGENERON | SANOFI GENZYME

Sanofi and Regeneron are collaborating in the global development and commercialization for LIBTAYO (cemiplimab).

© 2019 sanofi-aventis Slovenija LLC and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.MAT-SI-2000079-5.0-09/2021

1. Libtayo (cemiplimab) Povzetek glavnih značilnosti zdravila, www.ema.europa.com, datum zadnjega podaljšanja 08.03.2021
2. www.nice.org.uk, technology appraisal guidance TA592. dostop 07.08.2019. 3. www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/pd-1, dostop 07.08.2019

Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor).[1]

Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-ezofagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen.[1]

VEČ ČASA

za več trenutkov, ki štejejo

Podaljša celokupno preživetje

v 3. liniji zdravljenja bolnikov z mCRC in mGC[2,3]

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonsurf, december 2020. 2. Mayer R et al. N Engl J Med. 2015;372:1909-19. 3. Shitara K et al. Lancet Oncol. 2018;19:1437-1448.

Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf®. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

SERVIER

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

SESTAVA*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). **Lonsurf 20 mg/8,19 mg**: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE*:** Kolorektalni rak ‡ v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF ‡ Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR ‡ Epidermal Growth Factor Receptor). Rak želodca ‡ v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-ezofagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE*:** Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m^2/odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (20 mg/m^2/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmerek, izračunan glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m^2 dvakrat dnevno (oz. 15 mg/m^2 dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. **KONTRAINDIKACIJE*:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI*:** Supresija kostnega mozga: Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne smete začeti, če je absolutno število nevtrofilcev < 1,5 x 10^9/l, če je število trombocitov < 75 x 10^9/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvesti je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. Toksičnost za prebavila: Potrebna je uporaba antiemetikov, antidiaroikov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerke. Ledvična okvara: Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s končno stopnjo ledvične okvare. Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. Jetrna okvara: Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočljiva. Proteinurija: Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. Pomožne snovi: Zdravilo vsebuje laktozo. **INTERAKCIJE*:** Previdnost: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudin), hormonski kontraceptivi. **PLODNOST*, NOSEČNOST IN DOJENJE*:** Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA*:** Ženske in moški morajo uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV*:** Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI*:** *Zelo pogosti:* nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost. *Pogosti:* okužba spodnjih dihal, febrilna nevtropenija, limfopenija, hipoalbuminemija, disgevzija, periferna nevropatija, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, bolezni ustne votline, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrodisestezije, izpuščaj, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, pireksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. *Občasni:* septični šok, infekcijski enteritis, pljučnica, okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, tinea pedis, okužba s kandido, bakterijska okužba, okužba, nevtropenična sepsa, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, monocitoza, dehidracija, hiperglikemija, hiperkaliemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, hipernatriemija, hiponatriemija, hipokalciemija, protin, anksioznost, nespečnost, nevrotoksičnost, disestezija, hiperestezija, hipoestezija, sinkopa, parestezija, pekoč občutek, letargija, omotica, glavobol, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, diplopija, katarakta, suho oko, vrtoglavica, neugodje v ušesu, angina pektoris, aritmija, palpitacije, embolija, hipertenzija, hipotenzija, vročinski oblivi, pljučna embolija, plevralni izliv, izcedek iz nosu, disfonija, orofaringealna bolečina, epistaksa, kašelj, hemoragični enterokolitis, krvavitev v prebavilih, akutni pankreatitis, ascites, ileus, subileus, kolitis, gastritis, refluksni gastritis, ezofagitis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, razjede v ustih, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, proktalgija, bukalni polip, krvavitev dlesni, glositis, parodontalna bolezen, bolezen zob, siljenje na bruhanje, flatulenca, slab zadah, hepatotoksičnost, razširitev žolčnih vodov, luščenje kože, urtikarija, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, eritem, akne, hiperhidroza, žulj, bolezni nohtov, otekanje sklepov, artralgija, bolečina v kosteh, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabelost, mišični krči, bolečina v okončinah, ledvična odpoved, neinfektivni cistitis, motnje mikcije, hematurija, levkociturija, motnje menstruacije, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, kseroza, nelagodje, zvišanje kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšan hematokrit. *Post-marketinške izkušnje:* intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE*:** Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI*:** *Farmakoterapevtska skupina:* zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavljata antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiracilijev klorid. Po privzemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiracilijev klorid. **PAKIRANJE*:** 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila: december 2020. *Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.**

LON AD1 C1 2021-22. Samo za strokovno javnost.
Datum priprave informacije: september 2021.

Pravi čas

Izbrani bolnik

Najboljši odziv

Naše poslanstvo se nadaljuje

ERBITUX CETUXIMAB

MERCK

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje
Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG_1 protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m^2 telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m^2. **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitev terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotoksičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči**.** Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravni jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalciemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2019.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

SI/ERB/0120/0001; 01/2020

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

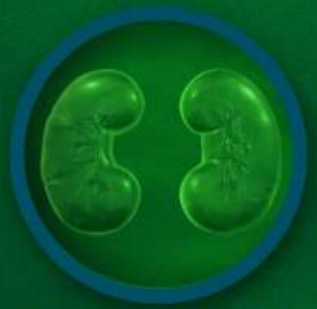
SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!
Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 1 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10, ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino in za prvo linijo zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – microsatellite instability-high) ali s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR - mismatch repair deficient) pri odraslih. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1. Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10; v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojk pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI-H/dMMR pri bolnikih s CRC: Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje MSI-H/dMMR statusa tumorja z validirano preiskavo, da se izbere bolnike s CRC. Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je aksitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitev zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 6.185 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim rakom, HNSCC ali CRC s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 7,6 mesece (v razponu od 1 dneva do 47 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (32 %), navzea (21 %) in diareja (21 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 2.033 bolnikih z NSCLC, HNSCC, rakom požiralnika ali TNBC, ki so v kliničnih študijah prejemali pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. Pogostnosti, navedene v nadaljevanju in v preglednici 2, temeljijo na vseh poročanih neželenih učinkih zdravila, ne glede na raziskovalčevo oceno vzročnosti. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (52 %), navzea (52 %), utrujenost (37 %), zaprtost (34 %), nevtropenija (33 %), diareja (32 %), zmanjšanje apetita (30 %) in bruhanje (28 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 % ter pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 78 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 74 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom so ocenili v kliničnih študiji pri 429 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejemali 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne in 5 mg aksitiniba dvakrat na dan. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (54 %), hipertenzija (45 %), utrujenost (38 %), hipotiroidizem (35 %), zmanjšan apetit (30 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (28 %), navzea (28 %), zvišanje vrednosti ALT (27 %), zvišanje vrednosti AST (26 %), disfonija (25 %), kašelj (21 %) in zaprtost (21 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je bila med kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom 76 % in pri zdravljenju s sunitinibom samim 71 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V. , Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.

MSD
Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana,
tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50;
Pripravljeno v Sloveniji, november 2021; SI-KEY-00328 EXP: 11/2023
Samo za strokovno javnost.
H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

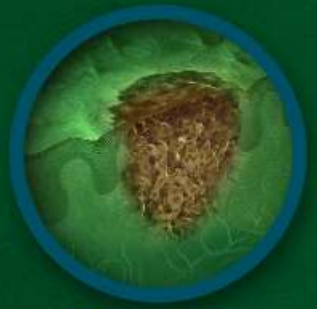
KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

Nedrobnocelični pljučni rak[1]

Kolorektalni rak[1]



Rak ledvičnih celic[1]



Melanom[1]

Hodgkinov limfom[1]

Trojno negativni rak dojk[1]

Ploščatocelični karcinom glave in vratu[1]

Urotelijski karcinom[1]

Rak požiralnika[1]

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!
Ime zdravila: KEYTRUDA 25 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje pembrolizumab. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje: napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za adjuvantno zdravljenje odraslih z melanomom v stadiju III, ki se je razširil na bezgavke, po popolni kirurški odstranitvi; metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) v prvi liniji zdravljenja pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in brez pozitivnih tumorskih mutacij EGFR ali ALK; lokalno napredovalega ali metastatskega NSCLC pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 1 % izraženostjo PD-L1 (TPS) in so bili predhodno zdravljeni z vsaj eno shemo kemoterapije, bolniki s pozitivnimi tumorskimi mutacijami EGFR ali ALK so pred prejemom zdravila KEYTRUDA morali prejeti tudi tarčno zdravljenje; odraslih in pediatričnih bolnikov, starih 3 leta ali več, s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom (cHL), pri katerih avtologna presaditev matičnih celic (ASCT) ni bila uspešna, ali po najmanj dveh predhodnih zdravljenjih kadar ASCT ne pride v poštev kot možnost zdravljenja; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, predhodno zdravljenih s kemoterapijo, ki je vključevala platino; lokalno napredovalega ali metastatskega urotelijskega raka pri odraslih, ki niso primerni za zdravljenje s kemoterapijo, ki vsebuje cisplatin in imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 ≥ 10, ocenjeno s kombinirano pozitivno oceno (CPS); ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega raka glave in vratu (HNSCC) pri odraslih, ki imajo tumorje z ≥ 50 % izraženostjo PD-L1 (TPS), in pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino in za prvo linijo zdravljenja metastatskega kolorektalnega raka z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo (MSI-H – microsatellite instability-high) ali s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja pri podvojevanju DNA (dMMR - mismatch repair deficient) pri odraslih. Zdravilo KEYTRUDA je kot samostojno zdravljenje ali v kombinaciji s kemoterapijo s platino in 5-fluorouracilom (5-FU) indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ali neoperabilnega ponovljenega ploščatoceličnega raka glave in vratu pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1. Zdravilo KEYTRUDA je v kombinaciji s pemetreksedom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega neploščatoceličnega NSCLC pri odraslih, pri katerih tumorji nimajo pozitivnih mutacij EGFR ali ALK; v kombinaciji s karboplatinom in bodisi paklitakselom bodisi nab-paklitakselom je indicirano za prvo linijo zdravljenja metastatskega ploščatoceličnega NSCLC pri odraslih; v kombinaciji z aksitinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom indicirano za prvo linijo zdravljenja lokalno napredovalega neoperabilnega ali metastatskega raka požiralnika ali HER-2 negativnega adenokarcinoma gastroezofagealnega prehoda pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10; v kombinaciji s kemoterapijo indicirano za zdravljenje lokalno ponovljenega neoperabilnega ali metastatskega trojno negativnega raka dojk pri odraslih, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 10 in predhodno niso prejeli kemoterapije za metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Testiranje PD-L1: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi izraženosti PD-L1 tumorja potrditi z validirano preiskavo. Testiranje MSI-H/dMMR pri bolnikih s CRC: Za samostojno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA je priporočljivo opraviti testiranje MSI-H/dMMR statusa tumorja z validirano preiskavo, da se izbere bolnike s CRC. Odmerjanje: Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA pri odraslih je bodisi 200 mg na 3 tedne ali 400 mg na 6 tednov, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Priporočeni odmerek zdravila KEYTRUDA za samostojno zdravljenje pri pediatričnih bolnikih s cHL, starih 3 leta ali več, je 2 mg/kg telesne mase (do največ 200 mg) na 3 tedne, apliciran z intravensko infuzijo v 30 minutah. Za uporabo v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti sočasno uporabljenih zdravil. Če se uporablja kot del kombiniranega zdravljenja skupaj z intravensko kemoterapijo, je treba zdravilo KEYTRUDA aplicirati prvo. Bolnike je treba zdraviti do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Če je aksitinib uporabljen v kombinaciji s pembrolizumabom, se lahko razmisli o povečanju odmerka aksitiniba nad začetnih 5 mg v presledkih šest tednov ali več. Pri bolnikih starih ≥ 65 let, bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic, bolnikih z blago okvaro jeter prilagoditev odmerka ni potrebna. Odložitev odmerka ali ukinitev zdravljenja: Zmanjšanje odmerka zdravila KEYTRUDA ni priporočljivo. Za obvladovanje neželenih učinkov je treba uporabo zdravila KEYTRUDA zadržati ali ukiniti, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Povzetek posebnih opozoril, previdnostnih ukrepov, interakcij in neželenih učinkov:** Imunsko pogojeni neželeni učinki (pnevmonitis, kolitis, hepatitis, nefritis, endokrinopatije, neželeni učinki na kožo in drugi): Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so se pojavili imunsko pogojeni neželeni učinki, vključno s hudimi in smrtnimi primeri. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem s pembrolizumabom, je bila reverzibilnih in so jih obvladali s prekinitvami uporabe pembrolizumaba, uporabo kortikosteroidov in/ali podporno oskrbo. Pojavijo se lahko tudi po zadnjem odmerku pembrolizumaba in hkrati prizadanejo več organskih sistemov. V primeru suma na imunsko pogojene neželene učinke je treba poskrbeti za ustrezno oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba zadržati uporabo pembrolizumaba in uporabiti kortikosteroide – za natančna navodila, prosimo, glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. Zdravljenje s pembrolizumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri bolnikih, ki so prejemali pembrolizumab, so poročali o hudih z infuzijo povezanih reakcijah, vključno s preobčutljivostjo in anafilaksijo. Pembrolizumab se iz obtoka odstrani s katabolizmom, zato presnovnih medsebojnih delovanj zdravil ni pričakovati. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo pembrolizumaba se je treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost pembrolizumaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresivne mogoče uporabiti za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Kortikosteroide je mogoče uporabiti tudi kot premedikacijo, če je pembrolizumab uporabljen v kombinaciji s kemoterapijo, kot antiemetično profilakso in/ali za ublažitev neželenih učinkov, povezanih s kemoterapijo. Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s pembrolizumabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku pembrolizumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo, med nosečnostjo in dojenjem se ga ne sme uporabljati. Varnost pembrolizumaba pri samostojnem zdravljenju so v kliničnih študijah ocenili pri 6.185 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim rakom, HNSCC ali CRC s štirimi odmerki (2 mg/kg telesne mase na 3 tedne, 200 mg na 3 tedne in 10 mg/kg telesne mase na 2 ali 3 tedne). V tej populaciji bolnikov je mediani čas opazovanja znašal 7,6 mesece (v razponu od 1 dneva do 47 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom so bili utrujenost (32 %), navzea (21 %) in diareja (21 %). Večina poročanih neželenih učinkov pri samostojnem zdravljenju je bila po izrazitosti 1. ali 2. stopnje. Najresnejši neželeni učinki so bili imunsko pogojeni neželeni učinki in hude z infuzijo povezane reakcije. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 2.033 bolnikih z NSCLC, HNSCC, rakom požiralnika ali TNBC, ki so v kliničnih študijah prejemali pembrolizumab v odmerkih 200 mg, 2 mg/kg telesne mase ali 10 mg/kg telesne mase na vsake 3 tedne. Pogostnosti, navedene v nadaljevanju in v preglednici 2, temeljijo na vseh poročanih neželenih učinkih zdravila, ne glede na raziskovalčevo oceno vzročnosti. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (52 %), navzea (52 %), utrujenost (37 %), zaprtost (34 %), nevtropenija (33 %), diareja (32 %), zmanjšanje apetita (30 %) in bruhanje (28 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je pri bolnikih z NSCLC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom znašala 67 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 66 %, pri bolnikih s HNSCC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 85 % in pri zdravljenju s kemoterapijo v kombinaciji s cetuksimabom 84 %, pri bolnikih z rakom požiralnika pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 86 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 83 % ter pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 78 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 74 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom so ocenili v klinični študiji pri 429 bolnikih z napredovalim rakom ledvičnih celic, ki so prejemali 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne in 5 mg aksitiniba dvakrat na dan. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (54 %), hipertenzija (45 %), utrujenost (38 %), hipotiroidizem (35 %), zmanjšan apetit (30 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (28 %), navzea (28 %), zvišanje vrednosti ALT (27 %), zvišanje vrednosti AST (26 %), disfonija (25 %), kašelj (21 %) in zaprtost (21 %). Pojavnost neželenih učinkov 3. do 5. stopnje je bila med kombiniranim zdravljenjem s pembrolizumabom 76 % in pri zdravljenju s sunitinibom samim 71 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Način in režim izdaje zdravila:** H – Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Merck Sharp & Dohme B.V. , Waarderweg 39, 2031 BN Haarlem, Nizozemska.

MSD **Merck Sharp & Dohme inovativna zdravila d.o.o.,**
Ameriška ulica 2, 1000 Ljubljana, tel: +386 1/ 520 42 01, fax: +386 1/ 520 43 50;
Pripravljeno v Sloveniji, november 2021; SI-KEY-00328 EXP: 11/2023
Samo za strokovno javnost. • H - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda, ki je na voljo pri naših strokovnih sodelavcih ali na lokalnem sedežu družbe.

CILJ zdravljenja bolnic z napredovalim HR+ / HER2- rakom dojk

RAZLIKA, KI ŠTEJE!

NAJDALJŠE CELOKUPNO PREŽIVETJE[1,†]

KISQALI + letrozol, 1. red zdravljenja: mOS = **63,9** meseca[1†]

KISQALI + fulvestrant, 1. in 2. red zdravljenja: mOS = **53,7** meseca[#3]

KISQALI + zaviralec aromataze + goserelin, 1. red zdravljenja: mOS = **58,7** meseca[2*]

KISQALI je edini zaviralec CDK4/6, ki dokazano podaljša življenje v različnih kombinacijah (zaviralec aromataze ali fulvestrant) in redih zdravljenja ter hkrati izboljša ali ohranja kvaliteto življenja ne glede na menopavzni status[1-9]

HR+ hormonsko odvisen rak dojk, **HER2-** rak dojk, negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2, **Overall Survival, OS** Celokupno preživetje, **mediani OS, mOS** mediana celokupnega preživetja.

† MONALEESA-2 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja pomenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg letrozola prejemale še zdravilo Kisqali v prvi liniji zdravljenja. V študijo je bilo vključenih 668 bolnic, zdravilo Kisqali je prejemalo 334 bolnic. V študiji je bil dosežen ključni sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini celokupnega preživetja bolnic. V skupini bolnic, ki so prejemale zdravilo Kisqali + letrozol je bila dosežena mediana celokupnega preživetja 63,9 meseca, kar je 12,5 meseca daljše preživetje v primerjavi s skupino, ki je prejemala le letrozol (razmerje ogroženosti = 0,76; IZ 95% [0,63; 0,93], vrednost p = 0,004)[1] .

* MONALEESA-7 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja premenopavznih in perimenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg endokrinega zdravljenja prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo. V raziskavo je bilo vključenih 672 bolnic, zdravilo Kisqali. je prejemalo 335 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic[2,6,7]. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 24% (razmerje ogroženosti = 0,76: 95% IZ [0,608; 0,956])[2]. V skupini bolnic, ki so prejemale kombinacijo zdravila KISQALI + zaviralec aromataze je bilo doseženo najdaljše mediano celokupno preživetje pri predmenopavznih bolnicah s HR+ HER2- napredovalim rakom dojk: 58,7 meseca[2].

MONALEESA- 3 je bila randomizirana, dvojno slepa, s placebom nadzorovana multicentrična klinična študija faze III zdravljenja pomenopavznih žensk z napredovalim HR+ HER2- rakom dojk, ki so poleg fulvestranta prejemale še zdravilo Kisqali ali placebo v prvi ali drugi liniji zdravljenja. V študijo je bilo vključenih 726 bolnic, zdravilo Kisqali je prejemalo 484 bolnic. V študiji je bil dosežen sekundarni cilj, dokazana je bila statistično značilna razlika med obema skupinama v dolžini preživetja bolnic[3,7,9]. Relativno znižanje tveganja za smrt je bilo 28% (razmerje ogroženosti = 0,72: 95% IZ [0,568; 0,924]). Podatki do presečnega datuma 30. oktober 2020 za skupino bolnic, ki so prejemale kombinacijo zdravila Kisqali in fulvestranta kažejo mediano celokupno preživetje, 53,7 meseca (razmerje ogroženosti 0,73: 95% IZ [0,59; 0,90]).[3]

Reference: 1. Hortobagyi GN, Stemmer SM, Burris HA in sod. Overall survival results from the phase III MONALEESA-2 trial of postmenopausal patients with HR+/HER2– advanced breast cancer treated with endocrine therapy ± ribociclib. Predstavljeno na kongresu European Society for Medical Oncology (ESMO) 2021, 16.-21. september 2021. Abstract # LBA17 **2.** Tripathy D, Im S-A, Colleoni M, in sod. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-7 trial of pre- or perimenopausal patients with hormone receptor positive/ human epidermal growth factor receptor 2 negative (HR+/HER2–) advanced breast cancer (ABC) treated with endocrine therapy (ET) +/- ribociclib. Predstavljeno na: San Antonio Breast Cancer Symposium; 8-12. december 2020, 2020; San Antonio, Texas. Poster PD2-04. **3.** Slamon D, Neven P, Chia S, in sod. Updated overall survival (OS) results from the phase III MONALEESA-3 trial of postmenopausal patients (pts) with HR+/HER2- advanced breast cancer (ABC) treated with fulvestrant ± placebo. Annals of Oncology 2021;32(8):1015-1024. **4.** Harbeck N, Vazquez RV, Franke F, in sod. Ribociclib+ tamoxifen or a non-steroidal aromatase inhibitor in premenopausal patients with hormone receptor-positive, HER2-negative advanced breast cancer: MONALEESA-7 patient-reported outcomes. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; 19.-23. oktober 2018; München, Nemčija. **5.** Fasching PA, Esteva FJ, Pivot X, in sod. Patient-reported outcomes in advanced breast cancer treated with ribociclib + fulvestrant: results from MONALEESA-3. Predstavljeno na: European Society for Medical Oncology Congress; 19.-23. oktober, München, Nemčija. **6.** Cardoso F, Paluch-Shimon S, Senkus E, in sod. 5th ESO-ESMO international consensus guidelines for advanced breast cancer (ABC5) 2020; 31 (12): 1623-1649. **7.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. Maj 2021. **8.** Im SA, Lu YS, Bardia A, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Endocrine Therapy in Breast Cancer. N Engl J Med 2019; 381:307-16. **9.** Slamon DJ, Neven P, Chia S, in sod. Overall Survival with Ribociclib plus Fulvestrant in Advanced Breast Cancer. N Engl J Med 2020; 382:514-524.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila, kako poročati o neželenih učinkih.

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibijev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom dojk, ki je hormonsko odvisen (HR pozitiven) in negativen na receptorje humanega epidermalnega rastnega faktorja 2 (HER2 negativen), in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejemale hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadoliberina (LHRH-luteinizing hormone releasing hormone). **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Priporočeni odmerek je 600 mg (tri 200-miligramske tablete) ribocikliba 1x/dan 21 dni zaporedoma, čemur sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni ciklus traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Kisqali je treba uporabljati skupaj z 2,5 mg letrozola ali drugim zaviralcem aromataze ali s 500 mg fulvestranta. Zaviralec aromataze je treba jemati peroralno 1x/dan neprekinjeno vseh 28 dni ciklusa. Fulvestrant je treba odmerjati intramuskularno 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. Za več podatkov glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za zaviralec aromataze oz. fulvestrant. Ženske pred menopavzo ali v perimenopavzi morajo prejemati tudi katerega od agonistov gonadoliberina v skladu z lokalno klinično prakso. Kisqali je treba jemati peroralno 1x/dan skupaj s hrano ali brez nje. Bolniki naj vzamejo odmerek zdravila vsak dan ob približno istem času, najbolje zjutraj. Tablete je treba pogoltniti cele in se jih pred zaužitjem ne sme gristi, drobiti ali lomiti. Tablet, ki so razlomljene, zdrobljene ali kako drugače poškodovane, se ne sme zaužiti. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha ali pozabi vzeti odmerek, na ta dan ne sme vzeti dodatnega odmerka. Naslednji predpisani odmerek mora vzeti ob običajnem času. *Prilagajanje odmerkov:* Obvladovanje hudih ali nesprejemljivih neželenih dogodkov zdravila lahko vključuje prekinitev jemanja zdravila, znižanje odmerka ali ukinitev zdravila Kisqali. Ob prvem zmanjšanju odmerek zmanjšamo na 400 mg/dan (dve 200-miligramski tableti), ob drugem zmanjšanju pa na 200 mg/dan (ena 200-miligramska tableta). Če bi bilo treba odmerek zmanjšati na manj kot 200 mg/dan, je treba zdravljenje ukiniti. Za priporočila glede prekinitve jemanja zdravila, zmanjšanje odmerka ali ukinitev zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih dogodkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za prilagajanje odmerkov in druge pomembne podatke v primeru toksičnega delovanja glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila za sočasno uporabljeni zaviralec aromataze, fulvestrant oz. agonist gonadoliberina. *Okvara ledvic:* Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic prilagajanje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočen začetni odmerek 200 mg. *Okvara jeter:* Bolnikom z blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A) odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih z zmerno (Child-Pugh razreda B) ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda C) je priporočeni začetni odmerek zdravila Kisqali 400 mg 1x/dan. *Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost zdravila pri otrocih in mladostnikih, starih manj kot 18 let, nista bili dokazani. *Starostniki:* Pri bolnikih, ki so stari več kot 65 let, prilagajanje odmerka ni potrebno. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Kritična visceralna bolezen: Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. Nevtropenija in hepatobilarna toksičnost: Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklusih vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Če pride do nenormalnih vrednosti jetrnih testov stopnje ≥ 2, so priporočene pogostejše meritve jetrnih testov. Za bolnike z zvišanjem vrednosti AST/ALT stopnje ≥3 ob izhodišču priporočila za odmerjanje niso dognana. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. Podaljšanje intervala QT: Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF manj kot 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan prvega ciklusa in na začetku drugega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. V primeru, da v času zdravljenja pride do podaljšanja intervala QTcF, je priporočeno pogostejše snemanje EKG. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s koncentracijami kalija, kalcija, fosforja in magnezija) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Kakršnekoli nepravilnosti je treba odpraviti pred začetkom oz. med potekom zdravljenja z zdravilom Kisqali. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. To vključuje bolnike s sindromom podaljšanega intervala QT, z neurejenim ali pomembnim srčnim obolenjem, kar vključuje nedaven miokardni infarkt, kongestivno popuščanje srca, nestabilno angino pektoris in bradiaritmije ter bolnike z elektrolitskimi nepravilnostmi. Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Kisqali z zdravili, za katera je znano, da lahko podaljšajo interval QT, kot so antiaritmiki (med drugim amiodaron, dizopiramid, prokainamid, kinidin in sotalol) ter druga zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT (med drugim klorokin, halofantrin, klaritromicin, ciprofloksacin, levofloksacin, azitromicin, haloperidol, metadon, moksifloksacin, bepridil, pimozid in intravenski ondansetron). Zdravila Kisqali prav tako ni priporočeno uporabljati v kombinaciji s tamoksifenom. Če se zdravljenju z močnim zaviralcem CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Glede na izmerjeno podaljšanje intervala QT v času zdravljenja je morda treba odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. Hude kožne reakcije: Poročali so o pojavu toksične epidermalne nekrolize (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kožni izpuščaj, pogosto z mehurji, ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis: Glede na izraženost intersticijske pljučne bolezni/pnevmonitisa, ki se lahko končata tudi s smrtjo bolnika, bo v skladu s priporočilom v povzetku glavnih značilnosti zdravila morda potrebno odmerjanje zdravila Kisqali prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, in lahko vključujejo hipoksijo, kašelj in dispnejo. Zvišanje kreatinina: Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno izvesti dodatno oceno ledvične funkcije za izključitev okvare ledvic. Okvara ledvic: Pri začetnem odmerku 200 mg pri bolnikih s hudo okvaro ledvic so ocenili, da je izpostavljenost za približno 45 % nižja kot pri standardnem začetnem odmerku pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic. Učinkovitosti pri tem začetnem odmerku niso preučevali. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je potrebna previdnost s skrbnim spremljanjem glede znakov toksičnega delovanja. Sojin lecitin: Zdravilo vsebuje sojin lecitin. Bolniki s preobčutljivostjo na arašide ali sojo ne smejo jemati zdravila Kisqali. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Pred začetkom zdravljenja je treba preveriti status nosečnosti. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj v času zdravljenja z zdravilom Kisqali in še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka uporabljajo učinkovito kontracepcijsko metodo. Bolnice, ki jemljejo zdravilo Kisqali, ne smejo dojiti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo Kisqali zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi: Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4, med drugim klaritromicinu, indinavirju, itrakonazolu, ketokonazolu, lopinavirju, ritonavirju, nefazodonu, nelfinavirju, posakonazolu, sakvinavirju, telaprevirju, telitromicinu, verapamilu in vorikonazolu. Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugih zdravil z manjšim potencialom za zaviranje CYP3A4, bolnike pa je treba spremljati glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociklibom. Če mora bolnik sočasno z ribociklibom prejemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati na 400 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšan na 400 mg/dan, je treba odmerek zmanjšati na 200 mg, pri bolnikih, pri katerih je odmerek ribocikliba že zmanjšan na 200 mg dnevno, pa je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Zaradi interindividualne variabilnosti priporočeno prilagajanje odmerjanja morda ni najbolje za vse bolnike, zato je priporočeno skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Če bolnik preneha jemati zdravilo, ki je močan zaviralec, je treba odmerek zdravila Kisqali prilagoditi in po najmanj 5 razpolovnih dobah močnega zaviralca CYP3A4 spet začeti z odmerkom zdravila Kisqali, ki ga je bolnik prejemal pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A4. Po začetku sočasne uporabe šibkih ali zmernih zaviralcev CYP3A4 odmerka ribocikliba ni treba prilagajati, priporočeno pa je spremljanje bolnikov glede neželenih dogodkov v povezavi z ribociklibom. Bolnikom je treba naročiti, naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovega soka, ker lahko povečajo izpostavljenost ribociklibu. Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi: Sočasna uporaba močnih induktorjev CYP3A4 lahko zmanjša izpostavljenost zdravilu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost zdravila. Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4, med drugim fenitoina, rifampicina, karbamazepina in šentjanževke *(Hypericum perforatum).* Za sočasno uporabo je treba razmisliti o izbiri drugega zdravila, ki ne inducira oziroma ima manjši potencial za indukcijo CYP3A4. Učinka zmernega induktorja CYP3A4 na izpostavljenost ribociklibu niso proučevali. Sočasna uporaba zmernega induktorja CYP3A4 lahko privede do zmanjšane izpostavljenosti ribociklibu, to pa lahko predstavlja tveganje za manjšo učinkovitost, še posebej pri bolnikih, ki se zdravijo z ribociklibom v odmerku 400 mg ali 200 mg 1x/dan. Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali: Ribociklib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4, kar lahko povzroči zvišanje koncentracij sočasno uporabljenih zdravil v serumu. Pri sočasnem odmerjanju ribocikliba z drugimi zdravili je pravilooma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri sočasni uporabi z občutljivimi substrati CYP3A4, ki imajo nizek terapevtski indeks, je priporočena previdnost. Pri teh substratih, med drugim pri alfentanilu, ciklosporinu, everolimusu, fentanilu, sirolimusu in takrolimusu, je v nekaterih primerih treba zmanjšati njihov odmerek, saj ribociklib lahko poveča izpostavljenost tem snovem. Izogibati se je treba sočasni uporabi ribocikliba v odmerku 600 mg skupaj z naslednjimi substrati CYP3A4: alfuzosin, amiodaron, cisaprid, pimozid, kinidin, ergotamin, dihidroergotamin, kvetiapin, lovastatin, simvastatin, sildenafil, midazolam in triazolam. Pri uporabi klinično ustreznega odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2-kratno povečanje AUC). Snovi, ki so substrati prenašalcev: Vrednotenje podatkov *in vitro* raziskav kaže, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. Pri sočasnem zdravljenju s snovmi, ki so občutljivi substrati teh prenašalcev in imajo nizek terapevtski indeks, med drugim z digoksinom, pitavastatinom, pravastatinom, rosuvastatinom in metforminom, je priporočena previdnost in spremljanje bolnikov glede toksičnega delovanja. Zdravila, ki zvišujejo pH v želodcu: Pri populacijski farmakokinetični analizi in nekompartmentalni farmakokinetični analizi pri sočasni uporabi niso opažali sprememb v absorpciji ribocikliba. Medsebojno delovanje med ribociklibom in letrozolom oz. anastrozolom oz. fulvestrantom oz. tamoksifenom: Med ribociklibom in letrozolom oz. med ribociklibom in anastrozolom ne prihaja do medsebojnega delovanja pri sočasnem odmerjanju obeh zdravil. Po podatkih iz klinične študije fulvestrant nima klinično pomembnega vpliva na izpostavljenost ribociklibu pri sočasnem odmerjanju, po sočasnem odmerjanju ribocikliba in tamoksifena pa se je izpostavljenost tamoksifenu povečala na približno 2-kratno vrednost. **Neželeni učinki:** *Zelo pogosti* (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispepsija, alopecija, izpuščaj, pruritus, bolečine v hrbtu, utrujenost, periferni edemi, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. *Pogosti* (≥ 1/100 do < 1/10): trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokalciemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, motnje okušanja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšan interval QT v elektrokardiogramu. *Neznana pogostnost:* toksična epidermalna nekroliza (TEN). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila**: november 2020.

NOVARTIS

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, tel.: 01 300 75 50

Datum priprave materiala: september 2021 Samo za strokovno javnost. SI-2021-KIS-122

KISQALI® ribociklib

ZASNOVANO, DA TRAJA

Kombinacija dveh zaviralcev kontrolnih točk bolnikom omogoča najpomembnejše: čas

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

YERVOY 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (ipilimumab) Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

SESTAVA ZDRAVILA: En ml koncentrata vsebuje 5 mg ipilimumaba. 10-ml viala vsebuje 50 mg ipilimumaba. 40-ml viala vsebuje 200 mg ipilimumaba. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Yervoy je **v monoterapiji** indiciran za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših, **v kombinaciji z nivolumabom** pa za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih. Yervoy je **v kombinaciji z nivolumabom** indiciran za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalim karcinomom ledvičnih celic s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, za prvo linijo zdravljenja odraslih z rakom debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina. Yervoy je **v kombinaciji z nivolumabom in 2 cikloma kemoterapije** na osnovi platine indiciran za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih s tumorji brez senzitivacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka. *YERVOY v monoterapiji*: **Melanom:** *Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši:* Priporočeni odmerek je 3 mg/kg v obliki 90-minutne i.v. infuzije, ki ga bolnik prejme na vsake 3 tedne, vsega skupaj 4 odmerke. Med indukcijskim zdravljenjem morajo bolniki glede na prenašanje zdravila prejeti vse 4 odmerke, ne glede na pojav novih lezij ali razrast obstoječih. *YERVOY v kombinaciji z nivolumabom*: **Melanom:** Priporočeni odmerek pri prvih 4 odmerkih je 3 mg/kg ipilimumaba v kombinaciji z 1 mg/kg nivolumaba, ki ju bolnik prejme i.v. vsake 3 tedne. Zdravljenje se nato nadaljuje z drugo fazo, v kateri bolnik prejema nivolumab v monoterapiji i.v. v odmerku bodisi 240 mg vsake 2 tedna **ali** 480 mg vsake 4 tedne. **Karcinom ledvičnih celic in rak debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H):** Priporočeni odmerek pri prvih 4 odmerkih 1 mg/kg ipilimumaba v kombinaciji s 3 mg/kg nivolumaba, ki ju bolnik prejme i.v. vsake 3 tedne. Zdravljenje se nato nadaljuje z drugo fazo, v kateri bolnik prejema nivolumab v monoterapiji i.v. v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna **ali** 480 mg vsake 4 tedne (le pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic). Za priporočene odmerke in case infundiranja pri i.v. aplikaciji ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom glejte celotni SmPC. **Maligni mezoteliom pleure:** Priporočeni odmerek je 1 mg/kg ipilimumaba, ki ga bolnik prejme vsakih 6 tednov v obliki 30-minutne i.v. infuzije, v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 360 mg v obliki 30-minutne i.v. infuzije vsake 3 tedne. Pri bolnikih brez napredovanja bolezni zdravljenje traja do 24 mesecev. *YERVOY v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo:* **Nedrobnocelični pljučni rak:** Priporočeni odmerek je 1 mg/kg ipilimumaba, ki ga bolnik prejme v obliki 30-minutne i.v. infuzije vsakih 6 tednov, v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 360 mg v obliki 30-minutne i.v. infuzije vsake 3 tedne in kemoterapijo na osnovi platine vsake 3 tedne. Po dokončanju 2 ciklov kemoterapije se zdravljenje nadaljuje z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg, ki ga bolnik prejme i.v. vsakih 6 tednov, v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 360 mg vsake 3 tedne. Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Glede navodil za trajno ukinitev zdravljenja ali zadržanja odmerkov glejte celotni SmPC. Način uporabe: Yervoy je namenjen za i.v. uporabo. Aplicirati ga je treba v obliki 30-minutne ali 90-minutne i.v. infuzije, odvisno od odmerka. Lahko se ga daje i.v. brez predhodnega redčenja ali pa se ga predhodno razredči z 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml raztopino glukoze za injiciranje do koncentracije med 1 in 4 mg/ml. **Yervoya se ne sme dajati v obliki hitre i.v. ali bolus injekcije.** Pri uporabi v kombinaciji z nivolumabom ali v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo je treba najprej aplicirati nivolumab, sledi aplikacija Yervoya. nato pa še kemoterapija na isti dan. Pri infundiranju vsakega zdravila je treba uporabiti drugo infuzijsko vrečko in filter. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Yervoy se pri otrocih, mlajših od 12 let, ne sme uporabljati. Pri starejših in bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni potrebno prilagajati. Pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja vrednosti aminotransferaze > 5x ZNV ali bilirubina > 3x ZNV, je treba Yervoy uporabljati previdno. Pri uporabi ipilimumaba v kombinaciji z drugimi zdravili pred začetkom zdravljenja preberite tudi SmPC-je drugih zdravil. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pojavnost imunsko pogojenih nželenih učinkov večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Bolnike je treba kontinuirano nadzirati glede pojava nželenih učinkov za srce in pljuča, pa tudi glede klinično znakov, simptomov in laboratorijskih nepravilnosti, ki kažejo na motnje elektrolitov in dehidracijo. Bolnike je treba neprestano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se nželeni učinki ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom lahko pojavijo kadarkoli, tudi po ukinitvi zdravljenja. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba drisko, pogostejše odvajanje blata, kravo blato, zvišane vrednosti testov delovanja jeter, kožni izpuščaj in endokrinopatije obravnavati kot vnetne in povezane z uporabo ipilimumaba. Zgodnje odkritje in ustrezno ukrepanje sta nujna za zmanjšanje pojavnosti življenjsko nevarnih zapletov. V primeru hudih imunsko pogojenih nželenih učinkov bo morda potrebno zdravljenje z visokimi odmeki sistemskih kortikosteroidov 1 ali brez sočasnega dodatnega zdravljenja z imunosupresivi. Za ipilimumab specifične smernice za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih nželenih učinkov za zdravljenje v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom glejte celotni SmPC. Zdravilo vsebuje natrij, kar je potrebno upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Sočasna uporaba ipilimumaba in vnetnih zdravil ni priporočljiva. Pri uporabi ipilimumaba po predhodni uporabi vemurafeniba je potrebna previdnost. Yervoya ne uporabljajte pri nosečnicah, doječih materah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. **INTERAKCIJE:** Ipilimumab je humano monoklonsko protitelo, ki se ne presnavlja z encimi citokroma P450 (CYP) ali drugimi presnovnimi encimi. Uporabi sistemskih kortikosteroidov v izhodišču, pred začetkom zdravljenja z ipilimumabom, se je treba izogibati, saj lahko vplivajo na farmakodinamsko aktivnost in učinkovitost ipilimumaba. Sistemske kortikosteroide in druga imunosupresiva zdravila se lahko uporablja po začetku zdravljenja z ipilimumabom za zdravljenje imunsko pogojenih nželenih učinkov. Bolnike, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z antikoagulanti, je treba skrbno nadzirati. **NEŽELENI UČINKI:** *Ipilimumab v monoterapiji (melanom):* zelo pogosti (≥ 1/10): zmanjšanje apetita, driska, bruhanje, slabost, izpuščaj, srbenje, utrujenost, reakcija na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura; pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): bolečina zaradi raka, anemija, limfopenija, hipopituitarizem (vključno s hipofizitisom), hipotiroidizem, dehidracija, hipokaliemija, zmedenost, periferna senzorična nevropatija, omotica, glavobol, letargija, zamegljen vid, bolečina v očesu, hipotenzija, zardevanje, vročinski oblivi, dispneja, kašelj, gastrointestinalna krvavitev, kolitis, zaprtost, gastroezofagealni refluks, bolečine v trebuhu, vnetje sluznic, nenormalno delovanje jeter, dermatitis, rdečina, vitiligo, urtikarija, ekcem, alopecija, nočno znojenje, suha koža, artralgija, mišično-skeletna bolečina, mišični krč, mrzlica, astenija, edem, bolečina, gripi podobna bolezen, zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti bilirubina v krvi, zmanjšanje telesne mase; občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100): sepsa, septični šok, okužba sečil, okužba dihal, panareoplastični sindrom, hemolitična anemija, trombocitopenija, eozinofilija, nevtropenija, preobčutljivost, insuficienca nadledvičnih žlez, sekundarna insuficienca skorje nadledvičnih žlez, hipertiroidizem, hipogonadizem, hiponatriemija, alkalozo, hipofosfatemija, sindrom tumorske lize, hipokalciemija, spremembe duševnega stanja, depresija, zmanjšanje libida, Guillain-Barréjev sindrom, meningitis (aseptični), avtoimunska nevropatija osrednjega živčevja (encefalitis), sinkopa, nevropatija možganskih živcev, možganski edem, periferna nevropatija, ataksija, tremor, mioklonus, disartrija, uveitis, krvavitve v steklovino, iritis, očesni edem, blefaritis, zmanjšanje ostrine vida, občutek tujka v očesu, konjunktivitis, aritmija, atrijska fibrilacija, vaskulitis, angiopatija, periferna ishemija, ortostatska hipotenzija, odprované dihanja, sindrom akutne dihalne stiske, infiltracija pljuč, pljučni edem, pljučnica, alergijski rinitis, perforacija v prebavilih, perforacija debelega črevesa, perforacija črevesa, peritonitis, gastroenteritis, divertikulitis, pankreatitis, enterokolitis, želodčna razjeda, razjeda debelega črevesa, stomatitis, ezofagitis, ileus, odpoved jeter, hepatitis, hepatomegalija, zlatenica, toksična epidermalna nekroliza, levkocitoklastični vaskulitis, luščenje kože, spremembe barve las, revmatična polimialgija, miozitis, artritis, mišična šibkost, odpoved ledvic, glomerulonefritis, avtoimunski nefritis, renalna tubularna acidoza, hematurija, nenefritični cistitis, urodinamska motnja, zmanjšan sistemskega vnetnega odziva, infuzijske reakcije, zvišanje vrednosti gama-glutamiltransferaze, zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti tirotropina, zmanjšanje vrednosti kortizola v krvi, zmanjšanje vrednosti hormona ACTH, pozitivna protijedrna protitelesa, zmanjšanje vrednosti testosterona v krvi; redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000): avtoimunsko vnetje ščitnice, vnetje ščitnice, miastenija gravis, Vogt-Koyanagi-Haradova bolezen, sindrom Sweet, multiformni eritem, psoriaza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), zmanjšanje vrednosti prolaktina v krvi, zmanjšanje vrednosti ACTH v krvi; zelo redki (< 1/10.000): anafilaktična reakcija; neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): hemofagocitna limfohistiocitoza, zavnitev presadka (vrstega organa, pemfigoid. *Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom:* **Melanom:** najpogostejši nželeni učinki (≥ 10 %) so bili: driska, bruhanje, utrujenost, slabost, izpuščaj, srbenje, navadna, zvišana telesna temperatura, zmanjšanje apetita. hipotiroidizem, kolitis, bruhanje, artralgija, bolečina v trebuhu, glavobol in dispneja. Večinoma so bili blagi do zmerni. **RCC in dMMR ali MSI-H CRC:** najpogostejši nželeni učinki (≥ 10 %) so bili: utrujenost, driska, mišično-skeletna bolečina, izpuščaj, srbenje, navadna, kašelj, zvišana telesna temperatura, bolečina v trebuhu, artralgija, zmanjšanje apetita, okužba zgornjih dihal, bruhanje, glavobol, dispneja, hipotiroidizem, zaprtost, edem (vključno s perifernim edemom), omotica, hipertiroidizem, suha koža in hipertenzija. Večina nželenih učinkov je bila blagih do zmernih. **MPM:** najpogostejši nželeni učinki (≥ 10 %) so bili: utrujenost, driska, izpuščaj, mišično-skeletna bolečina, navzea, zmanjšanje apetita, srbenje, zaprtost in hipotiroidizem. Večina nželenih učinkov je bila blagih do zmernih. *Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo:* najpogostejši nželeni učinki so bili naslednji: utrujenost, navzea, izpuščaj, driska, srbenje, zmanjšanje apetita, hipotiroidizem in bruhanje. Večina nželenih učinkov je bila blagih do zmernih. Za celoten seznam nželenih učinkov in podrobnejši opis imunsko pogojenih nželenih učinkov, prosimo, glejte celoten SmPC.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska. **PREDSTAVNIŠTVO IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET:** Swixx Biopharma d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana - Črnuče. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE:** H. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJ:** september 2021.

OPDIVO® 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (nivolumab) Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC). **SESTAVA ZDRAVILA:** En ml koncentrata vsebuje 10 mg nivolumaba. Zdravilo je na voljo v viali s 4 ml koncentrata (40 mg nivolumaba), 10 ml koncentrata (100 mg nivolumaba) ali 24 ml koncentrata (240 mg nivolumaba). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Opdivo je v **monoterapiji ali kombinaciji z ipilimumabom** pri odraslih indiciran za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma; **v kombinaciji z ipilimumabom** za: prvo linijo zdravljenja napredovalega karcinoma ledvičnih celic s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, prvo linijo zdravljenja neoperabilnega malignega mezotelioma pleure, zdravljenje raka debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja ali visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina; **v kombinaciji s kabozantinibom** za prvo linijo zdravljenja napredovalega karcinoma ledvičnih celic; **v monoterapiji** za: adjuvantno zdravljenje melanoma, ki se je razširil na bezgavke, ali za zdravljenje bolnikov z metastatsko boleznijo po popolni kirurški odstranitvi, zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka po predhodni kemoterapiji, zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic po predhodnem zdravljenju, zdravljenje odraslih s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom po avtologni presaditvi matičnih celic (ASCT) in zdravljenju z brentuksimabom vedotinom, zdravljenje ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju na osnovi platine, zdravljenje lokalno napredovalega, neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega karcinoma po neuspešnem predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, zdravljenje neoperabilnega, napredovalega, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma pljučnika po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina in platine, adjuvantno zdravljenje raka požiralnika ali ezofagogastričnega stika z ostankom bolezni po predhodni neoadjuvantni kemoradioterapiji; **v kombinaciji z ipilimumabom in 2 cikloma kemoterapije** na osnovi platine za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka s tumorji brez senzitivacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK; **v kombinaciji s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine** za prvo linijo zdravljenja odraslih s HER2-negativnim, napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika, pri katerih imajo tumorji ekspresijo PD-L1 s kombiniranim pozitivno oceno. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka. Če je pri indikaciji navedeno, mora izbira bolnika za zdravljenje z Opdivom temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, kar je treba potrditi z validiranim testom. *Opdivo v monoterapiji*: Priporočeni odmerek Opdiva je 240 mg nivolumaba vsaka 2 tedna **ali** 480 mg vsake 4 tedne, odvisno od indikacije. Melanom (napredovali melanom ali adjuvantno zdravljenje) in Karcinom ledvičnih celic: 240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 60-minutne i.v. infuzije. Rak požiralnika ali ezofagogastričnega stika (adjuvantno zdravljenje): 240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 30 minutne i.v. infuzije prvih 16 tednov in nato 480 mg vsake 4 tedne v obliki 30 minutne i.v. infuzije. Nedrobnocelični pljučni rak, Klasični Hodgkinov limfom, Ploščatocelični karcinom glave in vratu, Urotelijski karcinom, Ploščatocelični karcinom požiralnika: 240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije. Če je pri bolnikih z melanomom, karcinomom ledvičnih celic, rakom požiralnika ali ezofagogastričnega stika shema zdravljenja z odmerkom 240 mg vsaka 2 tedna bila zamenjati s shemo zdravljenja z odmerkom 480 mg vsake 4 tedne, je prvi 480-mg odmerek treba aplicirati 2 tedna po zadnjem 240-mg odmerku. Če je shemo zdravljenja z odmerkom 240 mg vsake 4 tedne treba zamenjati s shemo zdravljenja z odmerkom 480 mg vsake 4 tedne, je prvi 240 mg odmerek treba aplicirati 4 tedne po zadnjem 480-mg odmerku. *Opdivo v kombinaciji z ipilimumabom*: Melanom: Priporočeni odmerek je 1 mg/kg nivolumaba v kombinaciji s 3 mg/kg ipilimumaba, ki ju bolnik prejme i.v. vsake 3 tedne, in sicer prve 4 odmerke. Zdravljenje se nato nadaljuje z drugo fazo, v kateri bolnik prejema nivolumab v monoterapiji i.v. v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna **ali** 480 mg vsake 4 tedne. V fazi zdravljenja v monoterapiji je prvi odmerek nivolumaba treba aplicirati 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 240 mg vsaka 2 tedna; ali 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 480 mg vsake 4 tedne. Maligni mezoteliom pleure: Priporočeni odmerek nivolumaba je 360 mg, ki ga bolnik prejme vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije, v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg, ki ga ga bolnik prejme v obliki 30-minutne i.v. infuzije vsakih 6 tednov. Pri bolnikih brez napredovanja bolezni zdravljenje traja do 24 mesecev. Karcinom ledvičnih celic in rak debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H): Priporočeni odmerek je 3 mg/kg nivolumaba v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba, ki ju bolnik prejme i.v. vsake 3 tedne, in sicer prve 4 odmerke. Zdravljenje se nato nadaljuje z nivolumabom v monoterapiji i.v. v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali odmerku 480 mg vsake 4 tedne (le pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic). V fazi zdravljenja v monoterapiji je 1. odmerek nivolumaba treba aplicirati 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 240 mg vsaka 2 tedna; ali 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 480 mg vsake 4 tedne (le pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic). *Opdivo v kombinaciji s kabozantinibom*: Karcinom ledvičnih celic: Priporočeni odmerek nivolumaba je 240 mg, ki ga bolnik prejme i.v. vsaka 2 tedna, ali 480 mg, ki ga bolnik prejme i.v. vsake 4 tedne, v kombinaciji s kabozantinibom v odmerku 40 mg, ki ga bolnik enkrat na dan. *Opdivo v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo*: Nedrobnocelični pljučni rak: Priporočeni odmerek je 360 mg nivolumaba, ki ga bolnik prejme v obliki 30-minutne i.v. infuzije vsake 3 tedne, v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v obliki 30-minutne i.v. infuzije vsakih 6 tednov in kemoterapijo na osnovi platine vsake 3 tedne. Po dokončanju 2 ciklov kemoterapije se zdravljenje nadaljuje z nivolumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov. Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Opdivo v kombinaciji s kemoterapijo*: Adenokarcinom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika: Priporočeni odmerek je 360 mg nivolumaba, ki ga bolnik prejme v obliki 30-minutne i.v. infuzije v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine vsake 3 tedne. Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Trajanje zdravljenja*: Zdravljenje z Opdivom mora trajati, dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolnik zdravljenje prenaša (in najdalj do časa zdravljenja, ki je le ta pri indikaciji posebej naveden). Pri adjuvantnem zdravljenju sme zdravljenje z Opdivom trajati največ 12 mesecev. Pri zdravljenju z Opdivom v kombinaciji s kabozantinibom mora zdravljenje z Opdivom trajati dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Zdravljenje s kabozantinibom se mora nadaljevati dokler bolezen ne napreduje ali se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki. Glejte SmPC za kabozantinib. Poročali so o atipičnih odzivih (npr. prehodno povečanje velikosti tumorja ali pojav manjših novih sprememb na začetku zdravljenja v prvih nekaj mesecih, nato pa je sledilo zmanjšanje tumorja). Pri klinično stabilnih bolnikih z znaki napredovanja bolezni na začetku zdravljenja, je zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom priporočljivo nadaljevati, dokler se napredovanje bolezni ne potrdi. Povečanje ali zmanjšanje odmerka Opdiva pri zdravljenju v monoterapiji ali kombinaciji z drugimi zdravili ni priporočljivo. Na osnovi varnosti ali prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerek aplicirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Glede smernic za trajno ukinitev zdravljenja ali zadržanje odmerka ali zdravljenje imunsko pogojenih nželenih učinkov glejte celoten SmPC. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili za odmerjanje drugih zdravil glejte ustrezen SmPC. Bolniki, ki se zdravijo z Opdivom, morajo prejeti opozorilno kartico za bolnika. Bolnike je treba seznaniti s tveganji, povezanimi z zdravljenjem z Opdivom. Pri uporabi Opdiva v kombinaciji z ipilimumabom je treba v primeru zadržanja aplikacije enega zdravila zadržati tudi aplikacijo drugega zdravila. Če se po prekinitvi zdravljenje nadaljuje, je treba kombinirano zdravljenje ali zdravljenje z Opdivom v monoterapiji nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. Kadar se Opdivo uporablja v kombinaciji, ki vsebuje ipilimumab, je treba upoštevati tudi kontraindikacije, glejte ustrezen SmPC. Povečanje/zmanjšanje odmerka Opdiva ni priporočljivo. Če se zdravljenje s kateri koli zdravilom zadrži, se zdravljenje z drugimi zdravili lahko nadaljuje. Če se po prekinitvi zdravljenja, zdravljenje nadaljuje, je treba kombinirano zdravljenje, zdravljenje z Opdivo v monoterapiji ali zdravljenje samo s kemoterapijo nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. Če se Opdivo uporablja v kombinaciji s kabozantinibom, se prilagoditve zdravljenja nanašajo tudi na Opdivo. Za ukrepe v primeru zvišanja vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih z RCC, ki se zdravijo z Opdivom v kombinaciji s kabozantinibom, poiščite SmPC. Pediatrična populacija: Varnost in učinkovitost Opdiva pri otrocih, mlajših od 18 let, niso bili dokazani. Zoroastrski: Odmerka ni treba prilagajati. Okvara jeter: Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba Opdivo uporabljati previdno. Okvara jeter: Pri bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba Opdivo uporabljati previdno. Način uporabe: Opdivo je namenjen le za i.v. uporabo. Aplicirati ga je treba v obliki 30-minutne ali 60-minutne i.v. infuzije, odvisno od odmerka. Zdravilo je treba infundirati preko sterilnega, nepirogenega linijskega filtra, ki minimalno veže proteine, z velikostjo por 0,2–1,2 μm. Zdravila se ne sme aplicirati v obliki hitre i.v. ali bolus injekcije. Opdiva se ne sme infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije. Celotni potrebni odmerek Opdiva se lahko infundira neposredno v obliki raztopine s koncentracijo 10 mg/ml ali pa se ga predhodno razredi z 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-% (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Pri uporabi zdravila v kombinaciji z ipilimumabom in/ali kemoterapijo je treba najprej aplicirati Opdivo, sledi aplikacija ipilimumaba (če je predvidena), nato pa še kemoterapija na isti dan. Pri infundiranju vsakega zdravila je treba uporabiti drugo infuzijsko vrečko in filter. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Vrednotenje statusa PD-L1: Pri vrednotenju statusa PD-L1 tumorja je pomembno, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo. Imunsko pogojeni nželeni učinki: Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili pred začetkom zdravljenja preberite tudi SmPC-je drugih zdravil. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pogostnost imunsko pogojenih nželenih učinkov večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Pri uporabi Opdiva v kombinaciji s kabozantinibom je bila pogostnost imunsko pogojenih nželenih učinkov večja kot pri uporabi Opdiva v kombinaciji, razen kadar je posebej navedeno drugače. Večina imunsko pogojenih nželenih učinkov se je izboljšala ali izzvenela z ustreznim zdravljenjem, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditvami zdravljenja. Možen je tudi sočasen pojav imunsko pogojenih nželenih učinkov, ki prizadenejo več kot le en organski sistem. Pri kombiniranem zdravljenju se poročali tudi o nekaterih smrtnih primerih. Bolnike je treba kontinuirano nadzirati glede pojava nželenih učinkov za srce in pljuča, pa tudi glede klinično znakov, simptomov in laboratorijskih nepravilnosti, ki kažejo na motnje elektrolitov in dehidracijo, pred uvedbo zdravljenja in periodično med zdravljenjem. V primeru pojava simptomov ali znakov miokarditis je treba takoj uvesti zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom in/ali kemoterapijo in ustrezno ukrepati. Bolnike je treba neprestano nadzirati (vsaj do 5 mesecev po zadnjem odmerku), saj se nželeni učinki nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom lahko pojavijo med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja. Na osnovi resnosti nželenega učinka je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se za zdravljenje nželenega učinka uporabi imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, je treba po izboljšanju uvesti vsaj 1-mesečno postopno zmanjševanje odmerka. Pri hitrem zmanjševanju odmerka se nželeni učinek lahko poslabša ali ponovi. Če se stanje kljub uporabi kortikosteroida poslabša ali ne izboljša, je treba dodatno uvesti še nekortikosteroidno imunosupresivno zdravljenje. Dokler bolnik prejema imunosupresivne odmerke kortikosteroidov ali drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti, se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ne sme nadaljevati. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, je treba profilaktično uporabljati antibiotike za preprečevanje oportunistični okužb. Če se kateri koli resni imunsko pogojeni nželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni nželeni učinek, ki ogroži življenje, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti. *Imunsko pogojeni pneumonitis*: Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pljučnice, kot so radiografske spremembe, dispneja in hipoksija. *Imunsko pogojeni kolitis*: Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa, kot so bolečina v trebuhu in sluz ali kri v blatu. Poročali so o okužbi/reaktivaciji okužbe s citomegalovirusom. Za izključitev okužb in drugih vzrokov driske je treba izvesti ustrezne laboratorijske teste in dodatne preiskave. Ob potrditvi imunsko pogojenega kolitisa, neodzivnega na kortikosteroide, je treba razmisliti o dodatku alternativnega zavalca zdravila z imunsko odzivnosti k zdravljenju s kortikosteroidi ali zamenjavi kortikosteroidnega zdravljenja. *Imunsko pogojeni hepatitis*: Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa, kot so zvišanje vrednosti aminotransferaz in skupnega bilirubina. *Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic*: Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Večina bolnikov je imela le asimptomatsko zvišano vrednost serumskega kreatinina. *Imunsko pogojene endokrinopatije*: Bolnike je treba nadzirati glede pojava klinično znakov in simptomov endokrinopatij, hipergliklemije in spremembi delovanja ščitnice. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je treba Opdivo uporabljati previdno. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba Opdivo uporabljati previdno. Način uporabe: Opdivo je namenjen le za i.v. uporabo. Aplicirati ga je treba v obliki 30-minutne ali 60-minutne i.v. infuzije, odvisno od odmerka. Zdravilo je treba infundirati preko sterilnega, nepirogenega linijskega filtra, ki minimalno veže proteine, z velikostjo por 0,2–1,2 μm. Zdravila se ne sme aplicirati v obliki hitre i.v. ali bolus injekcije. Opdiva se ne sme infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije. Celotni potrebni odmerek Opdiva se lahko infundira neposredno v obliki raztopine s koncentracijo 10 mg/ml ali pa se ga predhodno razredi z 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-% (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Pri uporabi zdravila v kombinaciji z ipilimumabom in/ali kemoterapijo je treba najprej aplicirati Opdivo, sledi aplikacija ipilimumaba (če je predvidena), nato pa še kemoterapija na isti dan. Pri infundiranju vsakega zdravila je treba uporabiti drugo infuzijsko vrečko in filter. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Vrednotenje statusa PD-L1: Pri vrednotenju statusa PD-L1 tumorja je pomemb

CABOMETYX®
(kabozantinib) tablete
60 mg | 40 mg | 20 mg

KADAR SE PRVA LINIJA ZDRAVLJENJA
NAPREDOVALEGA KARCINOMA LEDVIČNIH CELIC KONČA:

PREVZEMITE NADZOR

CABOMETYX® pomembno izboljša PFS, OS in ORR v drugi liniji zdravljenja napredovalega karcinoma ledvičnih celic[1]

PFS[2] OS[2] ORR[2]

ORR: objektivna stopnja odziva; OS: celokupno preživetje; PFS: preživetje brez napredovanja bolezni

Referenci: 1. Choueiri TK, Escudier B, Powles T, et al. Cabozantinib versus everolimus in advanced renal cell carcinoma (METEOR): final results from a randomised, open-label, phase 3 trial. The Lancet Oncology. 2016;17(7):917-27. **2.** Povzetek glavnih značilnosti zdravila Cabometyx.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

CABOMETYX 20 mg | 40 mg | 60 mg filmsko obložene tablete (kabozantinib)
SESTAVA Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg | 40 mg | 60 mg kabozantiniba v obliki kabozantinib (S)-malata. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15,54 mg | 31,07 mg | 46,61 mg laktoze. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE** Zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic (RCC) kot monoterapija pri odraslih bolnikih s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom (prva linija zdravljenja) ter pri odraslih bolnikih po predhodnem zdravljenju, usmerjenem v vaskularni endotelijski rastni faktor (VEGF). V kombinaciji z nivolumabom kot prva linija zdravljenja odraslih bolnikov z napredovalim RCC. V monoterapiji zdravljenje hepatocelularnega karcinoma (HCC) pri odraslih bolnikih, ki so se predhodno že zdravili s sorafenibom. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE** Pri bolnikih z RCC in HCC je priporočeni odmerek 60 mg enkrat na dan. Zdravljenje je treba nadaljevati tako dolgo, dokler bolnik več nima kliničnih koristi od terapije ali do pojava nesprejemljive toksičnosti. V kombinaciji z nivolumabom kot prva linija zdravljenja napredovalega RCC je priporočeni odmerek 40 mg enkrat na dan, v odmerku 240 mg, ki ga bolnik prejme intravensko (i.v.) vsaka 2 tedna, ali 480 mg, ki ga bolnik prejme i.v. vsake 4 tedne. Zdravljenje se mora nadaljevati dokler bolezen ne napreduje ali se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki oz. pri zdravljenju z nivolumabom do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Pri sumu na neželene reakcije bo morda treba zdravljenje začasno prekiniti in/ali zmanjšati odmerek. Če je treba pri monoterapiji odmerek zmanjšati, se priporoča zmanjšanje na 40 mg/dan in nato na 20 mg/dan. Če se zdravilo uporablja v kombinaciji z nivolumabom, je priporočljivo zmanjšati odmerek na 20 mg enkrat na dan, nato pa na 20 mg vsak drugi dan. Prekinitev odmerka se priporoča pri obravnavi toksičnosti 3. ali višje stopnje po CTCAE (*common terminology criteria for adverse events*) ali nevzdržni toksičnosti 2. stopnje. Zmanjšanje odmerka se priporoča za dogodke, ki bi lahko čez čas postali resni ali nevzdržni. Za priporočila glede prilagoditve odmerka ob pojavu neželenih učinkov glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pri blagi ali zmerni ledvični okvari je treba kabozantinib uporabljati previdno. Uporaba se ne priporoča pri hudi ledvični okvari. Pri blagi okvari jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri zmerni okvari jeter (Child Pugh B) je priporočljivo skrbno spremljanje celokupne varnosti. Pri bolnikih s hudo okvaro jeter (Child Pugh C) uporaba kabozantiniba ni priporočljiva. Način uporabe: Tablete je treba pogoltniti cele in jih ni dovoljeno drobiti. Bolnikom je treba naročiti, naj vsaj 2 uri pred uporabo zdravila in 1 uro po tem ničesar ne jedo. **KONTRAINDIKACIJE** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI** Večina neželenih učinkov se pojavi zgodaj v teku zdravljenja, zato mora zdravnik bolnika v prvih 8 tednih zdravljenja skrbno spremljati, da oceni, ali je treba odmerek prilagoditi. Neželeni učinki, ki se običajno pojavijo zgodaj, vključujejo hipokalciemijo, hipokaliemijo, trombocitopenijo, hipertenzijo, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije (PPES), proteinurijo in GI dogodke. Obvladovanje domnevnih neželenih učinkov lahko zahteva začasno prekinitev ali zmanjšanje odmerka. Pred uvedbo zdravljenja s kabozantinibom je priporočljivo izvesti preiskave delovanja jeter (ALT, AST in bilirubin), vrednosti skrbno spremljati med zdravljenjem in po potrebi prilagoditi odmerek. V kombinaciji z nivolumabom so, pri bolnikih z napredovalim RCC, poročali o večji pogostnosti zvišanja vrednosti ALT in AST 3. in 4. stopnje kot pri monoterapiji s kabozantinibom. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov jetrne encefalopatije. Bolnike, ki imajo vnetno bolezen črevesja, ki imajo tumorsko infiltracijo prebavil ali so imeli pred posegom na prebavilih zaplete, je treba pred uvedbo zdravljenja skrbno oceniti, nato pa natančno spremljati za pojav simptomov GI perforacij in fistul, vključno z abscesi in sepso. Z uporabo kabozantiniba je treba pri bolnikih, pri katerih se pojavi GI perforacija ali fistula, ki je ni možno ustrezno obravnavati, prenehati. Driska, navzea/bruhanje, zmanjšanje apetita in vnetje ustne sluznice/bolečina v ustni votlini so nekateri od najpogosteje poročanih neželenih učinkov na prebavila. Nemudoma je treba uvesti ustrezne medicinske ukrepe, vključno s podpornim zdravljenjem z antiemetiki, antidiaroiki ali antacidi. Če pomembni neželeni učinki na prebavila vztrajajo ali se ponavljajo, je treba presoditi o prekinitvi odmerjanja, zmanjšanju odmerka ali trajni ukinitvi zdravljenja s kabozantinibom. Kabozantinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih, pri katerih obstaja tveganje za pojav venske trombembolije, vključno s pljučno embolijo in arterijsko trombembolijo ali imajo te dogodke v anamnezi. Z uporabo je treba prenehati pri bolnikih, pri katerih se razvije akutni miokardni infarkt ali drugi klinično pomembni znaki zapletov trombembolije. Kabozantiniba se ne sme dajati bolnikom, ki hudo krvavijo ali pri katerih obstaja tveganje za hudo krvavitev. Uporaba zaviralcev poti VEGF pri bolnikih s hipertenzijo ali brez nje lahko spodbudi nastanek anevrizem in/ali disekcij arterij. Med zdravljenjem s kabozantinibom je treba spremljati vrednosti trombocitov in odmerek prilagoditi glede na resnost trombocitopenije. Vsaj 28 dni pred načrtovanim kirurškim posegom je treba zdravljenje ustaviti, če je mogoče. Kabozantinib je treba ukiniti pri bolnikih z zapleti s celjenjem rane, zaradi katerih je potrebna zdravniška pomoč. Pred uvedbo kabozantiniba je treba dobro obvladati krvni tlak. Med zdravljenjem je treba vse bolnike spremljati za pojav hipertenzije in jih po potrebi zdraviti s standardnimi antihipertenzivi. Pri trdovratni hipertenziji, kljub uporabi antihipertenzivov, je treba odmerek kabozantiniba zmanjšati oz. prenehati z zdravljenjem. Pri hipertenzijski krizi je treba zdravljenje ukiniti. Pred uvedbo kabozantiniba je treba opraviti pregled ustne votline in le-tega v času zdravljenja periodično ponavljati. Ob pojavu osteonekroze čeljusti je treba z uporabo kabozantiniba prenehati. Pri resni PPES je treba razmisliti o prekinitvi zdravljenja s kabozantinibom. Nadaljevanje zdravljenja naj se začne z nižjim odmerkom, ko se PPES umiri do 1. stopnje. V času zdravljenja je treba redno spremljati beljakovine v urinu. Če se pri bolniku razvije nefrotični sindrom, je treba z uporabo kabozantiniba prenehati. Pri uporabi kabozantiniba so opazili sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije (PRES). Pri bolnikih s PRES je treba zdravljenje ukiniti. Kabozantinib je treba uporabljati previdno pri bolnikih s podaljšanjem intervala QT v anamnezi, pri bolnikih, ki jemljejo antiaritmike, in pri bolnikih z relevantno obstoječo boleznijo srca, bradikardijo ali elektrolitskimi motnjami. Pri vseh bolnikih je priporočljivo izhodiščno laboratorijsko merjenje delovanja ščitnice. Vse bolnike je treba med zdravljenjem s kabozantinibom skrbno opazovati glede znakov in simptomov motenj delovanja ščitnice in redno spremljati njeno delovanje. Uporaba kabozantiniba je bila povezana z večjo pojavnostjo elektrolitskih nepravilnosti, zato je priporočljivo spremljati biokemijske parametre in po potrebi uvesti ustrezno nadomestno zdravljenje v skladu s standardno klinično prakso. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. Kabozantinib ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev, zato je pri uporabi potrebna previdnost. Plodnost, nosečnost in dojenje: Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da v času zdravljenja s kabozantinibom ne smejo zanositi. Zanositev morajo preprečiti tudi ženske partnerice moških bolnikov, ki uporabljajo kabozantinib. Med zdravljenjem in še vsaj 4 mesece po končanju terapije je treba uporabljati zanesljiv način kontracepcije. Kabozantiniba se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če zdravljenje ni nujno potrebno zaradi kliničnega stanja ženske. Matere med zdravljenjem in še 4 mesece po končanju terapije ne smejo dojiti. Kabozantinib lahko predstavlja tveganje za plodnost pri moških in ženskah. **INTERAKCIJE** Kabozantinib je substrat za CYP3A4. Pri sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 (npr. ritonavirja, itrakonazola, eritromicina, klaritromicina, soka grenivke) je potrebna previdnost. Kronični sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (npr. fenitoina, karbamazepina, rifampicina, fenobarbitala ali pripravkov zeliščnega izvora iz šentjanževke) se je treba izogibati. Pri sočasni uporabi zaviralcev MRP2 (npr. ciklosporina, efavirenza, emtricitabina) je potrebna previdnost, saj lahko povzročijo povečanje koncentracij kabozantiniba v plazmi. Učinka kabozantiniba na farmakokinetiko kontraceptivnih steroidov niso preučili, vendar pa se priporoča dodatna kontracepcijska metoda (pregradna metoda). Interakcija z varfarinom je možna. Pri takšni kombinaciji je treba spremljati vrednosti INR. Kabozantinib morda lahko poveča koncentracije sočasno uporabljenih substratov P-gp v plazmi. Bolnike je treba opozoriti na uporabo substratov P-gp (npr. feksofenadina, aliskirena, ambrisentana, dabigatran eteksilata, digoksina, kolhicina, maraviroka, posakonazola, ranolazina, saksagliptina, sitagliptina, talinolola, tolvaptana) sočasno s kabozantinibom. **NEŽELENI UČINKI** Za popolno informacijo o neželenih učinkih, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Cabometyx. *Monoterapija:* Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila v populaciji bolnikov z RCC so bili bolečine v trebuhu, driska, navzea, hipertenzija, embolija, hiponatriemija, pljučna embolija, bruhanje, dehidracija, utrujenost, astenija, zmanjšanje apetita, globoka venska tromboza, omotica, hipomagneziemija in PPES. Najpogostejši resni neželeni učinki zdravila v populaciji bolnikov s HCC so bili jetrna encefalopatija, astenija, utrujenost, PPES, driska, hiponatriemija, bruhanje, bolečine v trebuhu in trombocitopenija. *Zelo pogosti:* anemija, trombocitopenija, hipotiroidizem, zmanjšanje apetita, hipomagneziemija, hipokaliemija, hipoalbuminemija, disgevzija, glavobol, omotica, hipertenzija, krvavitev, disfonija, dispneja, kašelj, driska, navzea, bruhanje, stomatitis, zaprtje, bolečine v trebuhu, dispepsija, bolečina v zgornjem predelu trebuha, PPES, izpuščaj, bolečine v okončinah, utrujenost, vnetje sluznice, astenija, periferni edem, znižanje telesne mase, zvišanje ALT v serumu, zvišanje AST. *Pogosti:* absces, nevtropenija, limfopenija, dehidracija, hipofosfatemija, hiponatriemija, hipokalciemija, hiperkaliemija, hiperbilirubinemija, hiperglikemija, hipoglikemija, periferna nevropatija (vključno s senzorično), tinitus, globoka venska tromboza, venska tromboza, arterijska tromboza, pljučna embolija, GI perforacija, fistula, GERB, hemoroidi, bolečina v ustni votlini, suha usta, disfagija, glosodinija, jetrna encefalopatija, pruritus, alopecija, suha koža, akneiformni dermatitis, sprememba barve las oz. dlak, hiperkeratoza, eritem, mišični krči, artralgija, proteinurija, zvišanje ALP v krvi, GGT, kreatinina v krvi, amilaze, lipaze, holesterola v krvi, triglicerídov v krvi. *Občasni:* konvulzije, pankreatitis, holestatični hepatitis, osteonekroza čeljusti, zapleti z ranami. *Neznana pogostnost:* cerebrovaskularni dogodek, miokardni infarkt, anevrizme in disekcije arterij. *Kombinacija z nivolumabom:* Pred začetkom zdravljenja preberite SmPC za nivolumab. Najpogostejši resni neželeni učinki pri uporabi kabozantiniba v kombinaciji z nivolumabom pri RCC so bili driska, pnevmonitis, pljučna embolija, pljučnica, hiponatriemija, zvišana telesna temperatura, insuficienca nadledvične žleze, bruhanje in dehidracija. *Zelo pogosti:* okužbe zgornjih dihal, hipotiroidizem, hipertiroidizem, zmanjšan apetit, disgevzija, omotica, glavobol, hipertenzija, disfonija, dispneja, kašelj, driska, bruhanje, navzea, zaprtje, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispepsija, PPES, izpuščaj, pruritus, mišično-skeletna bolečina, artralgija, mišični krči, proteinurija, utrujenost, zvišana telesna temperatura, edem, zvišanje ALT, AST, hipofosfatemija, hipokalciemija, hipomagneziemija, hiponatriemija, hiperglikemija, limfopenija, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze, lipaze, amilaze, trombocitopenija, zvišanje vrednosti kreatinina, anemija, levkopenija, hiperkaliemija, nevtropenija, hiperkalciemija, hipoglikemija, hipokaliemija, zvišanje vrednosti skupnega bilirubina, hipermagneziemija, hipernatriemija, znižanje telesne mase. *Pogosti:* pljučnica, eozinofilija, preobčutljivost (vključno z anafilaktično reakcijo), insuficienca nadledvičnih žlez, dehidracija, periferna nevropatija, tinitus, suhe oči, zamegljen vid, atrijska fibrilacija, tahikardija, tromboza, pnevmonitis, pljučna embolija, epistaksa, plevralni izliv, kolitis, gastritis, bolečine v ustni votlini, suha usta, hemoroidi, hepatitis, alopecija, suha koža, eritem, sprememba barve las, artritis, odpoved ledvic, akutna okvara ledvic, bolečina, bolečina v prsnem košu, zvišan holesterol v krvi, hipertrigliceridemija. *Občasni:* z infuzijo povezana preobčutljivostna reakcija, hipofizitis, tiroiditis, avtoimunski encefalitis, Guillain-Barréjev sindrom, miastenijski sindrom, uveitis, miokarditis, pankreatitis, perforacija tankega črevesa, glosodinija, psoriaza, urtikarija, miopatija, osteonekroza čeljusti, fistula, nefritis. **Vrsta ovojnine in vsebina:** Plastenka vsebuje 30 filmsko obloženih tablet. **Režim izdaje:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Ipsen Pharma, 65 quai Georges Gorse, 92100 Boulogne-Billancourt, Francija
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila!
CAB-091121

IPSEN Innovation for patient care

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
CAB-SI-2111-09, november 2021

BAUSCH Health

Brodišče 32, 1236 Trzin,
telefon: +386 1 236 47 00, faks: +386 1 236 47 05

Pri zdravljenju odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindrom (SS).[1]

Poteligeo (mogamulizumab) znatno podaljša preživetje brez napredovanja bolezni v primerjavi z vorinostatom.[2]

POTELIGEO je indiciran za zdravljenje odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindrom (SS), ki so predhodno prejeli vsaj eno sistemsko zdravljenje.[1]

SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.

Ime zdravila: POTELIGEO 4 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje. **Sestava:** ena viala vsebuje 20 mg mogamulizumaba v 5 ml, kar ustreza 4 mg/ml. **Terapevtske indikacije:** zdravilo POTELIGEO je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s fungoidno mikozo (FM) ali Sézaryjevim sindromom (SS), ki so predhodno prejeli vsaj eno sistemsko zdravljenje. **Odmerjanje in način uporabe:** zdravljenje smejo uvesti in nadzorovati samo zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. Zdravilo smejo bolnikom dajati samo zdravstveni delavci v okolju, kjer je na voljo oprema za oživljanje. ***Odmerjanje***: priporočeni odmerek mogamulizumaba je 1 mg/kg in se daje v obliki intravenske infuzije, ki traja najmanj 60 minut. V prvem 28-dnevnem krogu zdravljenja se zdravilo daje v tedenskih presledkih 1., 8., 15. in 22. dan, temu pa sledijo infuzije v dvotedenskih presledkih 1. in 15. dan vsakega nadaljnjega 28-dnevnega kroga zdravljenja, dokler bolezen ne napreduje ali se pojavijo nesprejemljivi toksični učinki. Pri prvi infuziji zdravila POTELIGEO se priporoča predhodno zdravljenje z antipiretikom in antihistaminikom. ***Prilagajanje odmerkov:*** *Kožne reakcije:* pri bolnikih, ki so prejemali mogamulizumab, se je pojavil medikamentozni izpuščaj (kožna reakcija na zdravilo); nekateri primeri so bili hudi in/ali resni. Če se pojavi izpuščaj (ki je povezan z zdravilom) s stopnjo resnosti 2 ali 3 (zmerna ali huda), je treba zdravljenje z mogamulizumabom prekiniti in izpuščaj ustrezno zdraviti, dokler se ne izboljša do stopnje 1 ali nižje (blaga resnost). Nato se lahko zdravljenje z mogamulizumabom nadaljuje. Ob pojavu življenjsko nevarnega izpuščaja (stopnja 4) je treba zdravljenje z zdravilom POTELIGEO trajno opustiti. *Reakcije, povezane z infundiranjem:* če se pojavijo blage do hude reakcije (stopnje 1–3), povezane z infundiranjem, je treba infundiranje zdravila POTELIGEO začasno prekiniti in zdraviti simptome. Pri ponovni uvedbi infundiranja po odpravi simptomov je treba zmanjšati hitrost infuzije za najmanj 50 %. Če se reakcija ponovi, je treba razmisliti o opustitvi infundiranja. Ob pojavu življenjsko nevarne reakcije, povezane z infundiranjem, je treba zdravljenje z zdravilom POTELIGEO trajno opustiti. ***Posebne skupine bolnikov:*** *Pediatrična populacija:* varnost in učinkovitost zdravila POTELIGEO pri otrocih in mladostnikih mlajših od 18 let nista dokazani. Podatkov ni na voljo. *Starejšim bolnikom* odmerka ni treba prilagoditi. *Okvara ledvic:* Prilagajanje odmerka ni potrebno. *Okvara jeter:* Prilagajanje odmerka ni potrebno pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter. Zdravila POTELIGEO niso preučili pri bolnikih s hudo okvaro jeter. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** *Kožne reakcije:* Pri uporabi mogamulizumaba pri bolnikih s T-celičnimi limfomi razen FM ali SS v kliničnih preskušanjih so pri manj kot 1 % bolnikov poročali o pojavu resnih kožnih reakcij, vključno s Stevens-Johnsonovim sindromom (SJS) in toksično epidermalno nekrolizo (TEN). O tem so poročali tudi v obdobju po prihodu zdravila na trg. Nekateri primeri so imeli smrtni izid. Bolnike je treba pozorno spremljati zaradi simptomov ali znakov, ki kažejo na SJS ali TEN. Če se pojavijo, je treba odmerjanje zdravila POTELIGEO prekiniti, zdravljenje pa se ne sme ponovno začeti, dokler SJS ali TEN nista izključena in se kožna reakcija izboljša do stopnje 1 ali nižje. Bolnike, pri katerih se pojavi SJS/TEN, je treba ustrezno zdraviti. *Reakcije, povezane z infundiranjem:* pri bolnikih, zdravljenih z mogamulizumabom, so opazili akutne reakcije, povezane z infundiranjem. Te reakcije so bile večinoma blage ali zmerne, vendar so poročali tudi o nekaj hudih reakcijah (3. stopnja). Večina reakcij, povezanih z infundiranjem, se pojavi med prvo infuzijo ali kmalu po njej (v 24 urah po dajanju zdravila), nato pa se pojavnost pri nadaljnjih krogih zdravljenja zmanjšuje. Bolnike je treba med infuzijo in po njej skrbno nadzorovati. Če se pojavi anafilaktična reakcija, je treba dajanje mogamulizumaba takoj in trajno ustaviti ter bolnika ustrezno zdraviti. Če se pojavi reakcija, povezana z infundiranjem, je treba infuzijo prekiniti in uvesti ustrezno medicinsko oskrbo. Ko simptomi izginejo, se lahko infundiranje spet uvede, vendar mora biti počasnejše. *Okužbe:* pri bolnikih s FM ali SS, zdravljenih z mogamulizumabom, obstaja večje tveganje za resno okužbo in/ali ponovno aktivacijo virusa. Kombinacij mogamulizumaba s sistemskimi imunomodulirajočimi zdravili ali drugimi odobrenimi zdravili za zdravljenje FM ali SS niso preučili in zato niso priporočljive, zlasti ob upoštevanju tveganja za pojav resnih okužb pri bolnikih, ki se zdravijo z mogamulizumabom. Med zdravljenjem z mogamulizumabom se lahko uporabljajo topikalni steroidi ali majhni odmerki sistemskih kortikosteroidov; vendar je tveganje za resno okužbo in/ali ponovno aktivacijo virusa pri sočasni uporabi s sistemskimi imunosupresivnimi učinkovinami lahko večje. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov okužbe ter jih takoj zdraviti. Bolnike je treba pred začetkom zdravljenja z mogamulizumabom testirati za okužbo z virusom hepatitisa B. Bolnikom s pozitivnim testom za sedanjo/preteklo okužbo s hepatitisom B se priporoča, da se posvetujejo z zdravnikom, ki ima strokovno znanje o zdravljenju hepatitisa B, glede ustreznih ukrepov za preprečevanje ponovne aktivacije hepatitisa B. *Zapleti pri alogenski presaditvi hematopoetskih matičnih celic (HSCT) po zdravljenju z mogamulizumabom:* Pri bolnikih s T-celičnimi limfomi, razen FM ali SS, pri katerih so po zdravljenju z mogamulizumabom opravili presaditev hematopoetskih matičnih celic (HSCT), so poročali o zapletih, vključno s hudo boleznijo presadka proti gostitelju (GVHD). Poročali so o večjem tveganju za zaplete pri presaditvi, če je mogamulizumab dan nedolgo (približno 50 dni) pred HSCT. Bolnike natančno spremljajte in bodite pozorni na zgodnje znake zapletov, povezanih s presadkom. Varnost zdravljenja z mogamulizumabom po avtologni ali alogenski presaditvi HSCT ni raziskana. *Sindrom tumorske lize:* pri bolnikih, ki so prejemali mogamulizumab, so opazili sindrom tumorske lize (TLS). TLS so najpogosteje opazili v prvem mesecu zdravljenja. Pri bolnikih, ki imajo tumor s hitro proliferacijo in veliko tumorsko breme, obstaja tveganje za TLS. Bolnike je treba pozorno spremljati z ustreznimi laboratorijskimi in kliničnimi preiskavami za stanje elektrolitov, hidracije in delovanja ledvic. *Bolezni srca:* poročali so o enem primeru akutnega miokardnega infarkta pri bolniku s FM/SS, ki je prejemal mogamulizumab v kliničnem preskušanju. Pri bolnikih v kliničnih preskušanjih, ki so imeli druge T-celične limfome, so poročali o stresni kardiomiopatiji (en primer) in akutnem miokardnem infarktu (en primer). *Transformacija velikih celic (LCT):* o bolnikih z LCT je na voljo malo podatkov. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili:** študij medsebojnega delovanja niso izvedli. Mogamulizumab se ne sme dajati subkutano ali intramuskularno, s hitrim intravenskim dajanjem ali kot intravenski bolus. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** *Ženske v rodni dobi* morajo med zdravljenjem z zdravilom POTELIGEO in še najmanj 6 mesecev po zdravljenju uporabljati učinkovito kontracepcijo. *Nosečnost:* podatkov o uporabi mogamulizumaba pri nosečnicah ni. *Dojenje:* ni znano, ali se mogamulizumab izloča v materino mleko. *Plodnost:* o vplivu mogamulizumaba na plodnost pri ljudeh ni na voljo nobenih kliničnih podatkov. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Mogamulizumab ima blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Po prejemu mogamulizumaba se lahko pojavi utrujenost. **Neželeni učinki (glejte SmPC za celoten varnostni profil)::** resni neželeni učinki, o katerih so najpogosteje poročali, so bili pljučnica, pireksija, z infuzijo povezana reakcija in celulitis. Najpogosteje opažena neželena učinka sta bila z infuzijo povezana reakcija in medikamentozni izpuščaj (kožna reakcija na zdravilo); večina teh reakcij ni bila resna – stopnja 1 ali 2. Hudi neželeni učinki so vključevali respiratorno odpoved 4. stopnje (1,1 %) ter polimiozitis in sepso 5. stopnje (0,5 % pri obeh učinkih). **Poročanje o neželenih učinkih:** Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). Ne zamrzujte. Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo. **Rok uporabnosti:** 3 leta. **Imetnik dovoljenja za promet:** Kyowa Kirin Holdings B.V. Bloemlaan 2, 2132 NP Hoofddorp, Nizozemska. **Številka dovoljenja za promet:** EU/1/18/1335/001**. Datum pridobitve podaljšanja dovoljenja za promet:** *Datum prve odobritve:* 22. november 2018. *Datum zadnje revizije besedila:* 08/2021. **Način izdajanja zdravila:** H. **Opozorilo:** Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Datum priprave informacije:** 08/2021. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila http://www.ema.europa.eu.

† Vorinostat je odobrila FDA za zdravljenje MF in SS v Združenih državah in trenutno ni registriran v EU. Vsa sklicevanja na vorinostat v tem dokumentu so izključno za namen natančne komunikacije rezultatov študije MAVORIC in niso namenjena podpori uporabe vorinosata.

Reference: **1**. POTELIGEO® SmPC. Datum zadnje revizije besedila: 08/2021. **2.** Kim YH, Bagot M, Pinter-Brown L, et al. Mogamulizumab versus vorinostat in previously treated cutaneous T-cell lymphoma (MAVORIC): an international, open-label, randomised, controlled phase 3 trial. *Lancet Oncol.* 2018;19(9):1192–1204.

KKI/CEE/CTCL/0036 11/2021

Kyowa Kirin Pharma s.r.o.
Senovazne namesti 992/8 | 110 00 Praga 1 | Češka | Telefon: +420 283 882 904
O neželenih dogodkih je treba poročati:
PrimeVigilance, s.r.o., Stetkova 18, 140 00 Praga, Češka
e-mail: KKInetwork@primevigilance.com

POTELIGEO® ▼ (mogamulizumab)

LIBTAYO®
(cemiplimab)

Prva terapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (PCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje. [1,2]

Zaviralec PD-1: spodbuja bolnikov imunski protitumorski odziv za izboljšanje rezultatov zdravljenja [3]

PD-1, receptor programirane celične smrti 1

Pred predpisovanjem prosimo preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila.
Ime zdravila: LIBTAYO 350 mg koncentrat za raztopino za infundiranje. **Sestava:** En mililiter koncentrata vsebuje 50 mg cemiplimaba. Ena viala vsebuje 350 mg cemiplimaba v 7 ml raztopine. **Terapevtske indikacije:** Ploščatocelični karcinom kože: Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim ali lokalno napredovalim ploščatoceličnim karcinomom kože (mPCKK ali lnPCKK), ki niso kandidati za kurativni kirurški poseg ali kurativno obsevanje. Bazalnocelični karcinom: Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali metastatskim bazalnoceličnim karcinomom (1aBCK ali mBCK), pri katerih je bolezen napredovala kljub uporabi zaviralca signalne poti Hedgehog (HHI) ali ga ne prenašajo. Nedrobnocelični pljučni rak: Zdravilo LIBTAYO je kot samostojno zdravljenje (monoterapija) indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih bolnikov z nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – Non-Small Cell Lung Cancer), katerih tumorji izražajo PD-L1 (v ≥ 50 % tumorskih celic) brez aberacij EGFR, ALK ali ROSI z: lokalno napredovalim NSCLC, ki niso primerni za definitivno kemoradiacijo, ali metastatskim NSCLC. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, izkušen na področju zdravljenja raka. Testiranje PD-L1 pri bolnikih z NSCLC: Za zdravljenje s cemiplimabom kot monoterapijo je treba bolnike izbrati na podlagi validiranega testa izražanja PD-L1 v tumorju. *Priporočeni odmerek:* Priporočeni odmerek cemiplimaba je 350 mg na 3 tedne v 30 minutni intravenski infuziji. Zdravljenje se sme nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. *Prilagoditve odmerka:* Zmanjšanja odmerka niso priporočena. Glede na varnost in prenašanje pri posameznem bolniku je lahko potrebna odložitev odmerka ali prenehanje uporabe. Za priporočene prilagoditve za obvladovanje neželenih učinkov glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. *Posebne populacije: Pediatrična populacija:* Varnost in učinkovitost zdravila LIBTAYO pri otrocih in mladostnikih, mlajših od 18 let, nista ugotovljeni. *Starejše osebe, okvara ledvic, okvara jeter:* odmerka ni treba prilagoditi. Način uporabe: Zdravilo LIBTAYO je namenjeno intravenski uporabi. Daje se v intravenski infuziji v obdobju 30 minut po intravenski liniji, ki vsebuje sterilen, nepirogen filter (v sami liniji ali kot dodatek), ki malo veže beljakovine (velikost por od 0,2 do 5 mikronov). Po isti infuzijski liniji se ne sme istočasno dajati drugih zdravil. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Sledljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Med uporabo cemiplimaba so opažali hude imunsko pogojene neželene učinke, tudi s smrtnim izidom. Pri bolnikih, zdravljenih s cemiplimabom ali drugimi zaviralci PD-1/PD-L1, se lahko sočasno pojavijo imunski neželeni učinki, ki vplivajo na več telesnih sistemov, na primer miozitis in miokarditis ali miastenija gravis. Za obvladanje imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba prilagoditi odmerek cemiplimaba, nadomestno hormonsko zdravljenje (če je klinično indicirano) in kortkosteroide. Odvisno od izrazitosti neželenega učinka je treba uporabo cemiplimaba začasno prekiniti ali za stalno prenehati. *Imunsko pogojeni pnevmonitis:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni pnevmonitis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije, vključno s primeri s smrtnim izidom. *Imunsko pogojeni kolitis:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojeno drisko ali kolitis, opredeljena s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije. *Imunsko pogojeni hepatitis:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni hepatitis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije, vključno s primeri s smrtnim izidom. *Imunsko pogojene endokrinopatije:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojene endokrinopatije, opredeljene kot med zdravljenjem nastale endokrinopatije brez jasne alternativne etiologije. *Motnje v delovanju ščitnice (hipotiroidizem/hipertiroidizem/tiroiditis):* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojene motnje v delovanju ščitnice. Tiroiditis se lahko pojavi s spremembo testov delovanja ščitnice ali brez nje. *Hipertiroidizmu lahko sledi hipotiroidizem. Hipofizitis:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni hipofizitis. *Nadledvična insuficienca:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali nadledvično insuficienco. *Sladkorna bolezen tipa 1:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojeno sladkorno bolezen tipa 1, vključno z diabetično ketoacidozo. *Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo:* Med zdravljenjem s cemiplimabom so poročali o imunsko pogojenih neželenih učinkih na kožo, opredeljenih s potrebo po uporabi sistemskih kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije; med njimi so bili hudi neželeni učinki na kožo, na primer Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) in toksična epidermalna nekroliza (TEN) (v nekaterih primerih s smrtnim izidom), in druge kožne reakcije, na primer izpuščaj, multiformni eritem in pemfigoid. *Imunsko pogojeni nefritis:* Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali imunsko pogojeni nefritis, opredeljen s potrebo po uporabi kortikosteroidov in brez jasne alternativne etiologije. Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki: Pri bolnikih, ki so prejemali cemiplimab, so opažali še druge življenjsko nevarne in smrtne imunsko pogojene neželene učinke, med njimi paraneoplastični encefalomielitis, meningitis in miozitis. Zdravljenje s cemiplimabom lahko pri prejemnikih presadkov parenhimskih organov poveča tveganje za zavrnitev. V obdobju po prihodu na trg so pri bolnikih, ki so prejemali druge zaviralce PD-1/PD-L1 obenem z alogensko presaditvijo hematopoetskih matičnih celic, poročali o primerih bolezni presadka proti gostitelju. Z infundiranjem povezane reakcije: Cemiplimab lahko povzroči resne ali življenjsko nevarne z infundiranjem povezane reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov pred uvedbo cemiplimaba se je treba izogibati, razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg/dan prednizolona ali enakovredno), ker lahko motijo farmakodinamično aktivnost in učinkovitost cemiplimaba. Vendar pa je kortikosteroide ali druge imunosupresive mogoče uporabiti po začetku zdravljenja s cemiplimabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku cemiplimaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Cemiplimab ni priporočljiv med nosečnostjo in za ženske v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen če klinična korist odtehta možno tveganje. Če se ženska odloči za zdravljenje s cemiplimabom, ji je treba svetovati, da med zdravljenjem s cemiplimabom in vsaj še 4 mesece po zadnjem odmerku ne sme dojiti. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Po zdravljenju s cemiplimabom so poročali o utrujenosti. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti: okužba zgornjih dihal, anemija, zmanjšan apetit, kašelj, slabost, driska, zaprtje, izpuščaj, pruritus, mišično-skeletna bolečina, utrujenost. Pogosti: okužba sečil, z infundiranjem povezane reakcije, hipotiroidizem, hipertiroidizem, glavobol, periferna nevropatija, hipertenzija, dispneja, pnevmonitis, bolečina v trebuhu, bruhanje, stomatitis, kolitis, hepatitis, artritis, nefritis, zvišana aspartat-aminotransferaza, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan kreatinin v krvi. Občasni: sjögrenov sindrom, imunsko pogojena trombocitopenična purpura, nadledvična insuficienca, tiroiditis, sladkorna bolezen tipa 1, hipofizitis, meningitis, encefalitis, miastenija gravis, praneoplastični encefalomielitis, kronična vnetna demielinizirajoča poliradikulonevropatija, keratitis, miokarditis, perikarditis, šibkost mišic, miozitis, revmatska polimialgija, zvišan ščitnični hormon v krvi, zvišane transaminase, zvišan bilirubin v krvi, znižan ščitnični hormon v krvi. **Preveliko odmerjanje:** V primeru prevelikega odmerjanja naj se bolnike natančno kontrolira glede znakov in simptomov neželenih učinkov in uvede ustrezno simptomatsko zdravljenje. **Način in režim izdaje zdravila:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Regeneron Ireland Designated Activity Company (DAC), One Warrington Place, Dublin 2, D02 HH27, Irska. **Datum zadnje revizije besedila:** 21.06.2021

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

REGENERON | SANOFI GENZYME

Sanofi and Regeneron are collaborating in the global development and commercialization for LIBTAYO (cemiplimab).

© 2019 sanofi-aventis Slovenija LLC and Regeneron Pharmaceuticals, Inc. All rights reserved.MAT-SI-2000079-5.0-09/2021

1. Libtayo (cemiplimab) Povzetek glavnih značilnosti zdravila, www.ema.europa.com, datum zadnjega podaljšanja 08.03.2021
2. www.nice.org.uk, technology appraisal guidance TA592. dostop 07.08.2019. 3. www.cancer.gov/publications/dictionaries/cancer-terms/def/pd-1, dostop 07.08.2019

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje
Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG_1 protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredovalo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Erbitux pri vseh indikacijah infundirajte enkrat na teden. Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Začetni odmerek je 400 mg cetuksimaba na m^2 telesne površine. Vsi naslednji tedenski odmerki so vsak po 250 mg/m^2. **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitev terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotoksičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči**.** Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravni jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalciemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** Izdaja zdravila je le na recept-H. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** maj 2019.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila.
Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 560 3810, faks: 01 560 3830, el. pošta: info@merck.si

SI/ERB/0120/0001; 01/2020

ZASNOVANO, DA TRAJA

Kombinacija dveh zaviralcev kontrolnih točk bolnikom omogoča najpomembnejše: čas

OPDIVO® (nivolumab) + YERVOY® (ipilimumab)

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

YERVOY 5 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (ipilimumab) Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

SESTAVA ZDRAVILA: En ml koncentrata vsebuje 5 mg ipilimumaba. 10-ml viala vsebuje 50 mg ipilimumaba; 40-ml viala vsebuje 200 mg ipilimumaba. Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Yervoy je **v monoterapiji** indiciran za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let in starejših, **v kombinaciji z nivolumabom** za za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih. Yervoy je **v kombinaciji z nivolumabom** indiciran za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalim karcinomom ledvičnih celic s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim malignim mezoteliomom pleure in za zdravljenje odraslih z rakom debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina. Yervoy je **v kombinaciji z nivolumabom in 2 cikloma kemoterapije** na osnovi platine indiciran za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka pri odraslih s tumorji brez senzitizacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka. *YERVOY v monoterapiji*: **Melanom:** *Odrasli in mladostniki, stari 12 let in starejši:* Priporočeni odmerek za indukcijsko zdravljenje je 3 mg/kg v obliki 90-minutne i.v. infuzije, ki ga bolnik prejme na vsake 3 tedne, vsega skupaj 4 odmerke. Med indukcijskim zdravljenjem morajo bolniki glede na prenašanje zdravila prejeti vse 4 odmerke, ne glede na poljun revji ali razrast obstoječih. *YERVOY v kombinaciji z nivolumabom*: **Melanom:** Priporočeni odmerek pri prvih 4 odmerkih je 3 mg/kg ipilimumaba v kombinaciji z 1 mg/kg nivolumaba, ki ju bolnik prejme iv. vsake 3 tedne. Zdravljenje se nato nadaljuje z drugo fazo, v kateri bolnik prejema nivolumab v monoterapiji i.v. v odmerku bodisi 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne. **Karcinom ledvičnih celic in rak debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H):** Priporočeni odmerek pri prvih 4 odmerkih 1 mg/kg ipilimumaba v kombinaciji s 3 mg/kg nivolumaba, ki ju bolnik prejme i.v. vsake 3 tedne. Zdravljenje se nato nadaljuje z drugo fazo, v kateri bolnik prejema nivolumab v monoterapiji i.v. v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali 480 mg vsake 4 tedne (le pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic). Za priporočene odmerke in čase infundiranja pri i.v. aplikaciji ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom glejte celoten SmPC. **Maligni mezoteliom pleure:** Priporočeni odmerek je 1 mg/kg ipilimumaba, ki ga bolnik prejme vsakih 6 tednov v obliki 30-minutne i.v. infuzije, v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 360 mg v obliki 30-minutne i.v. infuzije vsake 3 tedne in kemoterapijo na osnovi platine vsake 3 tedne. Po dokončanju 2 ciklov kemoterapije se zdravljenje nadaljuje z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg, ki ga bolnik prejme i.v. vsakih 6 tednov, v kombinaciji z nivolumabom v odmerku 360 mg vsake 3 tedne. Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Glede navodil za trajno ukinitev zdravljenja ali zadržanja odmerkov glejte celotni SmPC. Način uporabe: Yervoy je namenjen za i.v. uporabo. Aplicirati ga je treba v obliki 30-minutne ali 90-minutne i.v. infuzije, odvisno od odmerka. Lahko se ga daje i.v. brez predhodnega redčenja ali pa se ga predhodno razredči z 9 mg/ml raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 50 mg/ml raztopino glukoze za injiciranje do koncentracije med 1 in 4 mg/ml. **Yervoya se ne sme dajati v obliki hitre i.v. ali bolus injekcije.** Pri uporabi v kombinaciji z nivolumabom ali v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo je treba najprej aplicirati nivolumab, sledi aplikacija Yervoya, nato pa se kemoterapija na isti dan. Pri infundiranju vsakega zdravila je treba uporabiti drugo infuzijsko vrečko in filter. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Yervoy se pri otrocih, mlajših od 12 let, ne sme uporabljati. Pri starejših in bolnikih z okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja povišani aminotransferaze > 5x ZNV ali bilirubina > 3x ZNV, je treba Yervoy uporabljati previdno. Pri uporabi ipilimumaba v kombinaciji z drugimi zdravili pred začetkom zdravljenja preberite tudi SmPC-je drugih zdravil. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Bolnike je treba kontinuirano nadzirati glede pojava neželenih učinkov za srce in pljuča, pa tudi glede kliničnih znakov, simptomov in laboratorijskih nepravilnosti, ki kažejo na motnje elektrolitov in dehidracijo. Bolnike je treba neprestano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki ipilimumaba v kombinaciji z nivolumabom lahko pojavijo kadarkoli, tudi po ukinitvi zdravljenja. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba driko, poggostejše odvajanje blata. Invazo blato, zvišane vrednosti testov delovanja jeter, kožni izpuščaj in endokrinopatije obravnavati kot vnetne in povezane z uporabo ipilimumaba. Zgodnje odkritje in ustrezno ukrepanje sta nujna za zmanjšanje pojavnosti življenjsko nevarnih zapletov. V primeru hudih imunsko pogojenih neželenih učinkov bo morda potrebno zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov z ali brez sočasnega dodatnega zdravljenja z imunosupresivi. Za ipilimumab specifične smernice za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov za zdravljenje v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom glejte celoten SmPC. Zdravilo vsebuje natrij, kar je potrebno upoštevati pri bolnikih, ki so na dieti z nadzorovanim vnosom natrija. Sočasna uporaba ipilimumaba in vemurafeniba ni priporočljiva. Pri uporabi ipilimumaba po predhodni uporabi vemurafeniba je potrebna previdnost. Yervoya ne uporabljajte pri nosečnicah, doječih materah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. **INTERAKCIJE:** Ipilimumab je humano monoklonsko protitelo, ki se ne presnavlja z encimi citokroma P450 (CYP) ali drugimi presnovnimi encimi. Uporabi sistemskih kortikosteroidov v zhodišču, pred začetkom zdravljenja z ipilimumabom, se je treba izogibati, saj lahko vplivajo na farmakodinamsko aktivnost in učinkovitost ipilimumaba. Sistemske kortikosteroide in druga imunosupresivna zdravila se lahko uporablja po začetku zdravljenja z ipilimumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Bolnike, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z antikoagulanti, je treba skrbno nadzirati. **NEŽELENI UČINKI:** *Ipilimumab v monoterapiji (melanom)*: zelo pogosti (≥ 1/10): zmanjšanje apetita, driska, bruhanje, slabost, izpuščaj, srbenje, utrujenost, reakcija na mestu injiciranja, zvišana telesna temperatura; pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): bolečina zaradi raka, anemija, limfopenija, hipopituitarizem (vključno s hipofizitisom), hipotiroidizem, dehidracija, hipokalciemija, omedlevica, perifema senzorična nevropatija, omotica, glavobol, letargija, zameglen vid, bolečina v očesu, hipotenzija, zardevanje, vročinski oblivi, dispneja, kašelj, gastrointestinalna krvavitev, kolitis, zaprtost, gastroezofagealni refluks, bolečine v trebuhu, vnetje sluznic, nenormalno delovanje jeter, dermatitis, rdečina, vitiligo, urtikarija, ekcem, alopecija, nočno znojenje, suha koža, artralgija, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišični krč, mrzlica, astenija, edem, bolečina, gripi podobna bolezen, zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze, zvišanje vrednosti aspartat-aminotransferaze, zvišanje vrednosti alkalne fosfataze v krvi, zvišanje vrednosti bilirubina v krvi, zmanjšanje telesne mase; občasni (≥ 1/1.000 do < 1/100): sepsa, septični šok, okužba sečil, okužba dihal, panareoplastični sindrom, hemolitična anemija, trombocitopenija, eozinofilija, nevtropenija, preobčutljivost, insuficienca nadledvičnih žleze, sekundarna insuficienca skorje nadledvičnih žlez, hipertiroidizem, hipogonadizem, hiponatriemija, alkalozo, hipofosfatemija, sindrom tumorske lize, hipokalciemija, spremembe duševnega stanja, depresija, zmanjšanje libida, Guillain-Barréjev sindrom, meningitis (aseptični), avtoimunska nevropatija osrednjega živčevja (encefalitis), sinkopa, nevropatija možganskih živcev, možganski edem, perifema nevropatija, ataksija, tremor, mioklonus, disartrija, uveitis, krvavitve v steklovino, iritis, očesni edem, blefaritis, zmanjšanje ostrine vida, obočutek tujka v očesu, konjunktivitis, artritisa, artroza fiziološka, vaskulitis, angiopatija, perifema ishemija, ortostatska hipotenzija, odpoved ledvic, pljučni edem, pljučnica, alergijski rinitis, perforacija v prebavilih, perforacija debelega črevesa, perforacija črevesa, peritonitis, gastroenteritis, divertikulitis, pankreatitis, enterokolitis, želodčna razjeda, razjeda debelega črevesa, stomatitis, ezofagitis, ileus, odpoved jeter, hepatitis, hepatomegalija, zlatenica, toksična epidermalna nekroliza, levkocitoklastični vaskulitis, luščenje kože, spremembe barve las, revmatična polimialgija, miozitis, artritis, mišična šibkost, odpoved ledvic, glomerulonefritis, avtoimunski nefritis, renalna tubularna acidoza, hematurija, neinfektivni cistitis, amenoreja, odpoved več organov, simptom sistemskega vnetnega odziva, infuzijske reakcije, zvišanje vrednosti gama-glutamiltransferaze, zvišanje vrednosti kreatinina v krvi, zvišanje vrednosti kortikotropina v krvi, zmanjšanje vrednosti kortikotropina v krvi, zvišanje vrednosti lipaze, zvišanje vrednosti amilaze v krvi, pozitivna protijedrna protitelesa, zmanjšanje vrednosti testosterona v krvi; redki (≥ 1/10.000 do < 1/1.000): avtoimunsko vnetje ščitnice, vnetje ščitnice, miastenija gravis, Vogt-Koyanagi-Haradov sindrom, semiaktivno mrtvičenje, multiformni eritem, poraza, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS), polimiozitis, pseudoparaliza, zmanjšanje tirotropina v krvi, zvišanje tirotropina v krvi, nenormalne vrednosti prolaktina v krvi; zelo redki (< 1/10.000): anafilaktična reakcija; neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov): hemofagocitna limfohistiocitoza, zavnitev presadka (vrstega organa, pemfigoid. *Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom*: **Melanom:** najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) so bili naslednji: izpuščaj, utrujenost, driska, srbenje, navzea, zvišana telesna temperatura, zmanjšan apetita, hipotiroidizem, kolitis, bruhanje, artralgija, bolečina v trebuhu, glavobol in dispneja. Večinoma so bili blagi do zmerni. **RCC in dMMR ali MSI-H CRC:** najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) so bili: utrujenost, driska, mišično-skeletna bolečina, izpuščaj, srbenje, navzea, kašelj, zvišana telesna temperatura, bolečina v trebuhu, artralgija, zmanjšanje apetita, okužba zgornjih dihal, bruhanje, glavobol, dispneja, hipotiroidizem, zaprtost, edem (vključno s perifernim edemom), omotica, hipertiroidizem, suha koža in hipertenzija. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih. **MPM:** najpogostejši neželeni učinki (≥ 10 %) so bili: utrujenost, driska, izpuščaj, mišično-skeletna bolečina, navzea, zmanjšanje apetita, srbenje, zaprtost in hipotiroidizem. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih. *Ipilimumab v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo*: najpogostejši neželeni učinki so bili naslednji: utrujenost, navzea, izpuščaj, driska, srbenje, zmanjšanje apetita, hipotiroidizem in bruhanje. Večina neželenih učinkov je bila blagih do zmernih. Za celoten seznam neželenih učinkov in podrobnejši opis imunsko pogojenih neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten SmPC.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@lzmp.si, spletna stran: www.lzmp.si.

IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska. **PREDSTAVNIŠTVO IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET:** Swixx Biopharma d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana - Črnuče. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE:** H. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJ:** september 2021.

OPDIVO® 10 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje (nivolumab) Pred predpisovanjem zdravila, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC). **SESTAVA ZDRAVILA:** En ml koncentrata vsebuje 10 mg nivolumaba. Zdravilo je na voljo v viali s 4 ml koncentrata (40 mg nivolumaba), 10 ml koncentrata (100 mg nivolumaba) ali 24 ml koncentrata (240 mg nivolumaba). Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Opdivo je v **monoterapiji ali kombinaciji z ipilimumabom** pri odraslih indiciran za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma; **v kombinaciji z ipilimumabom** za: prvo linijo zdravljenja napredovalega karcinoma ledvičnih celic s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, prvo linijo zdravljenja neoperabilnega malignega mezotelioma pleure, zdravljenje raka debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja ali visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina; **v kombinaciji s kabozantinibom** za prvo linijo zdravljenja napredovalega karcinoma ledvičnih celic; **v monoterapiji** za: adjuvantno zdravljenje melanoma, ki se je razširil na bezgavke, ali za zdravljenje bolnikov z metastatsko boleznijo po popolni kirurški odstranitvi, zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka po predhodni kemoterapiji, zdravljenje napredovalega karcinoma ledvičnih celic po predhodnem zdravljenju, zdravljenje odraslih s ponovljenim ali neodzivnim klasičnim Hodgkinovim limfomom po avtologni presaditvi matičnih celic (ASCT) in zdravljenju z brentuksimabom vedotinom, zdravljenje ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju na osnovi platine, zdravljenje lokalno napredovalega, neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega karcinoma po neuspešnem predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, zdravljenje neoperabilnega, napredovalega, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma požiralnika po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina in platine, adjuvantno zdravljenje raka požiralnika ali ezofagogastričnega stika z ostankom bolezni po predhodni neoadjuvantni kemoradioterapiji **v kombinaciji z ipilimumabom in 2 cikloma kemoterapije** na osnovi platine za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka s tumorji brez senzitizacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK; **v kombinaciji s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine** za prvo linijo zdravljenja odraslih s HER2-negativnim, napredovalim ali metastatskim adenokarcinomom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika, pri katerih imajo tumorji ekspresijo PD-L1 s kombiniano pozitivno oceno. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka. Če je pri indikaciji navedeno, mora izbira bolnika za zdravljenje z Opdivom temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, kar je treba potrditi z validiranim testom. *Opdivo v monoterapiji*: Priporočeni odmerek Opdiva je 240 mg nivolumaba vsaka 2 tedna **all** 480 mg vsake 4 tedne, odvisno od indikacije. Melanom [napredovali melanom ali adjuvantno zdravljenje] in Karcinom ledvičnih celic: 240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije ali 480 mg vsake 4 tedne v obliki 60-minutne i.v. infuzije. Rak požiralnika all ezofagogastričnega stika [adjuvantno zdravljenje]: 240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30 minutne i.v. infuzije prvih 16 tednov in nato 480 mg vsake 4 tedne v obliki 30 minutne i.v. infuzije. Nedrobnocelični pljučni rak, Klasični Hodgkinov limfom, Ploščatocelični karcinom glave in vratu, Urotelijski karcinom, Ploščatocelični karcinom požiralnika: 240 mg vsaka 2 tedna v obliki 30-minutne i.v. infuzije. Če je pri bolnikih z melanomom, karcinomom ledvičnih celic, rakom požiralnika all ezofagogastričnega stika shemo zdravljenja z odmerkom 240 mg vsaka 2 tedna treba zamenjati s shemo zdravljenja z odmerkom 480 mg vsake 4 tedne, je prvi 480-mg odmerek treba aplicirati 2 tedna po zadnjem 240-mg odmerku. Če je shemo zdravljenja z odmerkom 480 mg vsake 4 tedne treba zamenjati s shemo zdravljenja z odmerkom 240 mg vsaka 2 tedna, je prvi 240 mg odmerek treba aplicirati 4 tedne po zadnjem 480-mg odmerku. *Opdivo v kombinaciji z ipilimumabom*: Melanom: Priporočeni odmerek je 1 mg/kg nivolumaba v kombinaciji s 3 mg/kg ipilimumaba, ki ju bolnik prejme iv. vsake 3 tedne, in sicer prve 4 odmerke. Zdravljenje se nato nadaljuje z drugo fazo, v kateri bolnik prejema nivolumab v monoterapiji i.v. v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna **all** 480 mg vsake 4 tedne. V fazi zdravljenja v monoterapiji je prvi odmerek nivolumaba treba aplicirati: 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 240 mg vsaka 2 tedna; ali 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 480 mg vsake 4 tedne. Majhni mezotelijalni plevre: Priporočeni odmerek nivolumaba je 360 mg, ki ga bolnik prejme vsake 3 tedne v obliki 30-minutne i.v. infuzije, v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg, ki ga ga bolnik prejme v obliki 30-minutne i.v. infuzije vsakih 6 tednov. Pri bolnikih brez napredovanja bolezni zdravljenje traja do 24 mesecev. Karcinom ledvičnih celic in rak debelega črevesa in danke s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H): Priporočeni odmerek je 3 mg/kg nivolumaba v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba, ki ju bolnik prejme iv. vsake 3 tedne, in sicer prve 4 odmerke. Zdravljenje se nato nadaljuje z nivolumabom v monoterapiji i.v. v odmerku 240 mg vsaka 2 tedna ali odmerku 480 mg vsake 4 tedne (le pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic). V fazi zdravljenja v monoterapiji je 1. odmerek nivolumaba treba aplicirati: 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 240 mg vsaka 2 tedna; ali 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije nivolumaba in ipilimumaba, če se uporablja odmerek 480 mg vsake 4 tedne (le pri zdravljenju karcinoma ledvičnih celic). *Opdivo v kombinaciji s kabozantinibom*: Karcinom ledvičnih celic: Priporočeni odmerek nivolumaba je 240 mg, ki ga bolnik prejme i.v. vsaka 2 tedna, ali 480 mg, ki ga bolnik prejme i.v. vsake 4 tedne, v kombinaciji s kabozantinibom v odmerku 40 mg, ki ga bolnik jemlje peroralno vsak dan. *Opdivo v kombinaciji z ipilimumabom in kemoterapijo*: Nedrobnocelični pljučni rak: Priporočeni odmerek je 360 mg nivolumaba, ki ga bolnik prejme v obliki 30-minutne i.v. infuzije vsake 3 tedne, v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg v obliki 30-minutne i.v. infuzije vsakih 6 tednov in kemoterapijo na osnovi platine vsake 3 tedne. Po dokončanju 2 ciklov kemoterapije se zdravljenje nadaljuje z nivolumabom v odmerku 360 mg, ki ga bolnik prejme i.v. vsake 3 tedne, v kombinaciji z ipilimumabom v odmerku 1 mg/kg vsakih 6 tednov. Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Opdivo v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine*: Adenokarcinom želodca, ezofagogastričnega stika ali požiralnika: Priporočeni odmerek je 360 mg nivolumaba, ki ga bolnik prejme v obliki 30-minutne i.v. infuzije v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine vsake 3 tedne all 240 mg nivolumaba, ki ga bolnik prejme v obliki 30-minutne i.v. infuzije v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine vsake 2 tedna. Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Trajanje zdravljenja*: Zdravljenje z Opdivom mora trajati, dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolnik zdravljenje prenaša (in najdlje čas zdravljenja preseka (in najdlje čas zdravljenja preseka (v je le ta pri indikaciji posebej naveden). Pri adjuvantnem zdravljenju sme zdravljenje z Opdivom trajati največ 12 mesecev. Pri zdravljenju z Opdivom v kombinaciji s kabozantinibom mora zdravljenje z Opdivom trajati dokler bolezen ne napreduje, se se pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. Zdravljenje s kabozantinibom se mora nadaljevati dokler bolezen ne napreduje ali se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki. Glejte SmPC za kabozantinib. Poročali so o atipičnih odzivih (npr. prehodno povečanje velikosti tumorja ali pojav manjših novih sprememb na začetku zdravljenja v prvih nekaj mesecih, nato pa je sledilo zmanjšanje tumorja). Pri klinično stabilnih bolnikih z znaki napredovanja bolezni na začetku zdravljenja, je zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom priporočljivo nadaljevati, dokler se napredovanje bolezni ne potrdi. Povečanje ali zmanjšanje odmerka Opdiva pri zdravljenju v monoterapiji ali kombinaciji z drugimi zdravili ni priporočljivo. Na osnovi varnosti ali prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerek aplicirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Glede smernic za trajno ukinitev zdravljenja ali zadržanje odmerka ali zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov glejte celoten SmPC. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili za odmerjanje drugih zdravil glejte ustrezen SmPC. Bolniki, ki se zdravijo z Opdivom, morajo prejeti opozorilno kartico za bolnika. Bolnike je treba seznaniti s tveganji, povezanimi z zdravljenjem z Opdivom. Pri uporabi Opdiva v kombinaciji z ipilimumabom je treba v primeru zadržanja aplikacije enega zdravila zadržati tudi aplikacijo drugega zdravila. Če se po prekinitvi zdravljenje nadaljuje, je treba kombinirano zdravljenje ali zdravljenje z Opdivom v monoterapiji nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. Kadar se Opdivo uporablja v kombinaciji s kemoterapijo, za odmerjanje drugih zdravil, ki se jih uporablja v kombinaciji, glejte ustrezen SmPC. Povečanje/zmanjšanje odmerka Opdiva ni priporočljivo. Če se zdravljenje s katerim koli zdravilom zadrži, se zdravljenje z drugimi zdravili lahko nadaljuje. Če se po prekinitvi zdravljenja, zdravljenje nadaljuje, je treba kombinirano zdravljenje, zdravljenje z Opdivo v monoterapiji ali zdravljenje samo s kemoterapijo nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. Če se Opdivo uporablja v kombinaciji s kabozantinibom, se prilagoditve zdravljenja nanašajo tudi na Opdivo. Za izbrane v primeru zvišanja vrednosti jetrnih encimov pri bolnikih z RCC, ki se zdravijo z Opdivom v kombinaciji s kabozantinibom, prosimo, glejte SmPC. *Pediatrična population*: Varnost in učinkovitost Opdiva pri otrocih, mlajših od 18 let, nista bili dokazani. *Starejši*: Odmerka ni treba prilagajati. *Okvara jeter*: Pri bolnikih s blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba Opdivo uporabljati previdno. Način uporabe: Opdivo je namenjen le za i.v. uporabo. Aplicirati ga je treba v obliki 30-minutne ali 60-minutne i.v. infuzije, odvisno od odmerka. Zdravilo je treba infundirati preko sterilnega, nepirogenega linijskega filtra, ki minimalno veže proteine, z velikostjo por 0,2-1,2 µm. Zdravila se ne sme aplicirati v obliki hitre i.v. ali bolus injekcije. Opdiva se ne sme infundirati sočasno z drugimi zdravili preko iste intravenske linije. Celotni potrebni odmerek Opdiva se lahko infundira neposredno v obliki raztopine s koncentracijo 10 mg/ml ali pa se ga predhodno razredči z 0,9-% (9 mg/ml) raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali s 5-% (50 mg/ml) raztopino glukoze za injiciranje. Pri uporabi zdravila v kombinaciji z ipilimumabom in/ali kemoterapijo je treba najprej aplicirati Opdivo, sledi aplikacija ipilimumaba (če je predvidena), nato pa še kemoterapija na isti dan. Pri infundiranju vsakega zdravila je treba uporabiti drugo infuzijsko vrečko in filter. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Vrednotenje statusa PD-L1: Pri vrednotenju statusa PD-L1 tumorja je pomembno, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z drugimi zdravili pred začetkom zdravljenja preberite tudi SmPC-je drugih zdravil. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Pri uporabi Opdiva v kombinaciji s kabozantinibom je bila pogostnost imunsko pogojenih neželenih učinkov podobna kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Smernice za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov veljajo tudi pri uporabi Opdiva v kombinaciji, razen kadar je posebej navedeno drugače. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov se je izboljšala ali izzvenela z ustreznim zdravljenjem, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditvami zdravljenja. Možen je tudi sočasen pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki prizadenejo več kot le en organski sistem. Pri kombiniranem zdravljenju je treba kontinuirano nadzirati glede pojava neželenih učinkov za srce in pljuča, pa tudi glede kliničnih znakov, simptomov in laboratorijskih nepravilnosti, ki kažejo na motnje elektrolitov in dehidracijo, pred uvedbo zdravljenja in periodično med zdravljenjem. V primeru pojava življenjsko nevarnih zapletov. Pri pojavu hudih neželenih učinkov je treba zdravljenje z nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom prilagoditi ali prekiniti. Bolnike je treba neprestano nadzirati (vsaj do 5 mesecev po zadnjem odmerku), saj se neželeni učinki nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom lahko pojavijo med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom začasti in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se za zdravljenje neželenega učinka uporabi imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, je treba po izboljšanju uvesti vsaj 1-mesečno postopno zmanjševanje odmerka. Pri hitrem zmanjševanju odmerke se neželeni učinek lahko poslabša ali ponovi. Če se stanje kljub uporabi kortikosteroidov poslabša ali ne izboljša, je treba dodatno uvesti še nekortikosteroidno imunosupresivno zdravljenje. Dokler bolnik prejema imunosupresivne odmerke kortikosteroidov ali drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti, se zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ne sme nadaljevati. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, je treba profilaktično uporabljati antibiotike za preprečevanje opportunističnih okužb. Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogroži življenje, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti. *Imunsko pogojeni pnevmonitis*: Bolnike je treba redno nadzirati glede pojava znakov in simptomov pljučnice, kot so radiografske spremembe, dispneja in hipoksija. *Imunsko pogojeni kolitis*: Bolnike je treba redno nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa, kot so bolečina v trebuhu in sluz ali kri v blatu. Poročali so o okužbi/reaktivaciji okužbe s citomegalovirusom. Za izključitev okužb in drugih vzrokov driske je treba izvesti sistemske laboratorijske teste in dodatne preiskave. Ob potrditvi imunsko pogojenega kolitisa, neodzivnega na kortikosteroide, je treba razmisliti o dodatku alternativnega zaviralca imunske odzivnosti k zdravljenju s kortikosteroidi ali zamenjavi kortikosteroidnega zdravljenja. *Imunsko pogojeni endokrinopatije*: Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa, kot so zvišanje vrednosti aminotransferaz in skupnega bilirubina. *Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic*: Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Večina bolnikov je imela le asimptomatsko zvišano vrednost serumskega kreatinina. *Imunsko pogojene endokrinopatije*: Bolnike je treba nadzirati glede pojava kliničnih znakov in simptomov endokrinopatij, hiperglikemije in sprememb delovanja ščitnice (ob uvedbi zdravljenja, periodično med zdravljenjem in kot je indicirano na osnovi klinične pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bledica v trebuhu, neobičajno odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zastoj v možganih ali osnovna bolezen. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba znake in simptome endokrinopatij obravnavati kot imunsko pogojene. *Imunsko pogojeni neželeni učinki na kože*: V primeru hudega izpuščaja je treba uvesti zdravljenje z visokim odmerkom kortikosteroidov. V primeru pojava simptomov ali znakov SJS ali TEN je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom ukiniti, bolnika pa napotiti k ustreznemu specialistu na nadaljnje preiskave in zdravljenje. Če se med zdravljenjem z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom pri bolniku pojavi SJS ali TEN, je zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom priporočljivo trajno ukiniti. Pri bolnikih z resnimi ali smrtno nevarnimi kožnimi neželenimi učinki pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo je treba možnost uporabe nivolumaba previdno pretehtati. *Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki*: o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se v kliničnih preskušanjih zdravili z nivolumabom v monoterapiji ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se za zdravljenje neželenega učinka uporabi imunosupresivno zdravljenje s kortikostero

Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor).[1]

Zdravilo Lonsurf je indicirano v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-ezofagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen.[1]

VEČ ČASA

za več trenutkov, ki štejejo

Podaljša celokupno preživetje
v 3. liniji zdravljenja bolnikov z mCRC in mGC[2,3]

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lonsurf, december 2020. 2. Mayer R et al. N Engl J Med. 2015;372:1909-19. 3. Shitara K et al. Lancet Oncol. 2018;19:1437-1448.
Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf®. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.

Lonsurf®
trifluridin/tipiracil

SERVIER

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

SESTAVA*: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). **Lonsurf 20 mg/8,19 mg**: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE*:** Kolorektalni rak ‡ v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF ‡ Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR ‡ Epidermal Growth Factor Receptor). Rak želodca ‡ v monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca vključno z adenokarcinomom gastro-ezofagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE*:** Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m^2/odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (20 mg/m^2/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmerek, izračunan glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m^2 dvakrat dnevno (oz. 15 mg/m^2 dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. **KONTRAINDIKACIJE*:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI*:** Supresija kostnega mozga: Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne smete začeti, če je absolutno število nevtrofilcev < 1,5 x 10^9/l, če je število trombocitov < 75 x 10^9/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvesti je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. Toksičnost za prebavila: Potrebna je uporaba antiemetikov, antidiaroikov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerke. Ledvična okvara: Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s končno stopnjo ledvične okvare. Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. Jetrna okvara: Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočljiva. Proteinurija: Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. Pomožne snovi: Zdravilo vsebuje laktozo. **INTERAKCIJE*:** Previdnost: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNT1, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudin), hormonski kontraceptivi. **PLODNOST*. NOSEČNOST IN DOJENJE*:** Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA*:** Ženske in moški morajo uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV*:** Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI*:** *Zelo pogosti:* nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost. *Pogosti:* okužba spodnjih dihal, febrilna nevtropenija, limfopenija, hipoalbuminemija, disgevzija, periferna nevropatija, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, stomatitis, bolezni ustne votline, hiperbilirubinemija, sindrom palmarne plantarne eritrodisestezije, izpuščaj, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, pireksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. *Občasni:* septični šok, infekcijski enteritis, pljučnica, okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, tinea pedis, okužba s kandido, bakterijska okužba, okužba, nevtropenična sepsa, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancitopenija, granulocitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, monocitoza, dehidracija, hiperglikemija, hiperkaliemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, hipernatriemija, hiponatriemija, hipokalciemija, protin, anksioznost, nespečnost, nevrotoksičnost, disestezija, hiperestezija, hipoestezija, sinkopa, parestezija, pekoč občutek, letargija, omotica, glavobol, zmanjšana ostrina vida, zamegljen vid, diplopija, katarakta, suho oko, vrtoglavica, neugodje v ušesu, angina pektoris, aritmija, palpitacije, embolija, hipertenzija, hipotenzija, vročinski oblivi, pljučna embolija, plevralni izliv, izcedek iz nosu, disfonija, orofaringealna bolečina, epistaksa, kašelj, hemoragični enterokolitis, krvavitev v prebavilih, akutni pankreatitis, ascites, ileus, subileus, kolitis, gastritis, refluksni gastritis, ezofagitis, moteno praznjenje želodca, abdominalna distenzija, analno vnetje, razjede v ustih, dispepsija, gastroezofagealna refluksna bolezen, proktalgija, bukalni polip, krvavitev dlesni, glositis, parodontalna bolezen, bolezen zob, siljenje na bruhanje, flatulenca, slab zadah, hepatotoksičnost, razširitev žolčnih vodov, luščenje kože, urtikarija, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, eritem, akne, hiperhidroza, žulj, bolezni nohtov, otekanje sklepov, artralgija, bolečina v kosteh, mialgija, mišično-skeletna bolečina, mišična oslabelost, mišični krči, bolečina v okončinah, ledvična odpoved, neinfektivni cistitis, motnje mikcije, hematurija, levkociturija, motnje menstruacije, poslabšanje splošnega zdravstvenega stanja, bolečina, občutek spremembe telesne temperature, kseroza, nelagodje, zvišanje kreatinina v krvi, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, povečanje mednarodnega umerjenega razmerja (INR), podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa (aPTČ), zvišanje sečnine v krvi, zvišanje laktatne dehidrogenaze v krvi, znižanje celokupnih proteinov, zvišanje C-reaktivnega proteina, zmanjšan hematokrit. *Post-marketinške izkušnje:* intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE*:** Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI*:** *Farmakoterapevtska skupina:* zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavljata antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiracilijev klorid. Po privzemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiracilijev klorid. **PAKIRANJE*:** 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Carnot, 92284 Suresnes cedex, Francija. Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila: december 2020. *Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana, tel: 01 563 48 11, www.servier.si.**

LON AD1 C1 2021-22. Samo za strokovno javnost.
Datum priprave informacije: september 2021.

Takeda | ONCOLOGY

ALUNBRIG®▼
BRIGATINIB

Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non small cell lung cancer), pozitivnim na anaplastično limfomsko kinazo (ALK), ki še niso bili zdravljeni z inhibitorjem ALK.[1]

SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC).

Ime zdravila: ALUNBRIG 30 mg filmsko obložene tablete; ALUNBRIG 90 mg filmsko obložene tablete; ALUNBRIG 180 mg filmsko obložene tablete

Kakovostna in količinska sestava: ALUNBRIG 30 mg filmsko obložena tableta vsebuje 30 mg brigatiniba. ALUNBRIG 90 mg filmsko obložene tablete. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 90 mg brigatiniba. ALUNBRIG 180 mg filmsko obložene tablete. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 180 mg brigatiniba. Indikacije: Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom (NSCLC – non small cell lung cancer), pozitivnim na anaplastično limfomsko kinazo (ALK), ki še niso bili zdravljeni z inhibitorjem ALK. Zdravilo Alunbrig se uporablja kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC pozitivnim na ALK, ki so bili predhodno zdravljeni z zdravilom krizotinib. Odmerjanje/način uporabe: Priporočeni začetni odmerek je 90 mg enkrat na dan prvih 7 dni, nato pa 180 mg enkrat na dan. Če se igranje zdravila Alunbrig prekine za 14 dni ali dlje iz drugega razloga kot so neželeni učinki, je treba zdravljenje nadaljevati z odmerkom 90 mg enkrat na dan za obdobje 7 dni, preden se odmerek poveča na predhodno tolerirani odmerek. Če odmerek ni bil zvišan ali se je po zvišanju pojavilo bruhanje, se dodatnega odmerka ne sme zavzeti in je potrebno naslednji odmerek zavzeti ob predhodno načrtovanem času. Prilagoditve odmerka: Huda okvara jeter: priporočljiv zmanjšan začetni odmerek 60 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh, ter nato 120 mg enkrat na dan. Huda okvara ledvic: priporočljiv zmanjšan začetni odmerek 60 mg enkrat na dan v prvih 7 dneh, ter nato 90 mg enkrat na dan. Starejši: odmerka ni treba prilagajati. Kontraindikacije: Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Posebna opozorila in previdnostni ukrepi (pri uporabi brigatiniba): Neželeni učinki na pljuča: Pri bolnikih lahko pride do hudih, življenjsko nevarnih in smrtnih neželenih učinkov na pljučih, vključno z znaČilnostmi, kisoenake kot pri IPB (pnevmonitisu. Večina neželenih učinkov na pljuča je bila opažena v prvih 7 dneh zdravljenja. Neželeni učinki na pljuča stopnje 1-2 so bili odpravljeni s prekinitvijo zdravljenja ali spremembo odmerka. Višja starost in krajšek interval (manj kot 7 dni) med zadnjim odmerkom krizotiniba in prvim odmerkom zdravila Alunbrig sta bila neodvisno povezana s povečano stopnjo teh neželenih učinkov na pljuča. Nekateri bolniki so zaradi pnevmonitisa zdoleli kasnejše med zdravljenjem z zdravilom Alunbrig. Bolnike je zaSvi vprvem tednu zdravljenja treba skrbno spremljati zaradi novih ali poslabšanih simptomov dihal (npr. dispneja, kašelj itd.). Bolnike, pri katerih so se pojavili znaki pnevmonitisa z posabšanimi simptomi bolezni dihal, je treba nemudoma pregledati. Če sumite na pnevmonitis, je treba odmerjanje zdravila Alunbrig začasno prekiniti, bolnika pa ocenti glede morebitnih drugih vzrokov simptomov (npr. pljučna embolija, napredovanje tumorja, infekcijska pljučnica). Odmerek je treba ustrezno spremeniti. Hipertenzija: treba je redno nadzorovati krvni tlak. Bradikardija: Redno je treba spremljati srčni utrip in krvni tlak. Motnje vida: Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli simptomih motenj vida. Zvišanje kreatin fosfokinaze (CPK): Bolnikom je treba svetovati, naj poročajo o kakršnih koli nepojasnjenih bolečinah v mišicah, oobčutljivosti ali šibkosti mišic. Zvišanje encimov trebušne slinavke: treba je redno nadzorovati koncentracijo amilaze in lipaze. Hepatotoksičnost: pojavilo se je zvišanja jetrnih encimov (aspartat-aminotransferaza, alanin-aminotransferaza) in bilirubin. Glede na resnost laboratorijsko odkritih nepravilnosti je treba zdravljenje začasno prekiniti in ustrezno spremeniti odmerek. Medsebojno delovanje: zdravil: Izogibati se je treba sočasni uporabi zdravila Alunbrig z močnim zaviralci CYP3A. Če se sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A ni mogoče izogniti, je treba odmerek zdravila Alunbrig zmanjšati s 180 mg na 90 mg ali z 90 mg na 60 mg. Po prekinitvi uporabe močnega zaviralca CYP3A je treba zdravljenje z zdravilom Alunbrig nadaljevati z odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pred začetkom uporabe močnega zaviralca CYP3A. Izogibati se je je treba sočasni uporabi zdravila Alunbrig z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A. Plodnost: Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj med zdravljenjem in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabljajo učinkovito nehormonsko kontracepcijo. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabijo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig. Laktoza: Zdravilo Alunbrig vsebuje laktozo monohidrat. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij: Učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo brigatiniba v plazmi: Zaviralci CYP3A4 brigatinib je substrat CYP3A4/5. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov itrakonazola, ki je močan zaviralec CYP3A, je povečala koncentracijo brigatiniba v krvi. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z nekaterimi protivirusnimi zdravili (npr. indinavirjem, nelfinavirjem, ritonavirjem, sakvinavirjem), makrolidnimi antibiotiki (npr. klaritromicinom, telitromicinom, troleandomicinom), antimikotiki (npr. ketokonazolom, vorikonazolom), mibefradilom in nefazodonom, se je treba izogibati. Zmerni zaviralci CYP3A (npr. diltiazem in verapamil) lahko povečajo AUC brigatiniba za približno 40%. Pri kombinaciji z zmernimi zaviralci CYP3A prilagajanje odmerka ni potrebno. Grenivka ali sok grenivke lahko prav tako zviša koncentracije brigatiniba v plazmi in se je treba izogibati. Zaviralci CYP2C8: brigatinib je substrat CYP2C8. Sočasna uporaba večkratnih odmerkov gemfibrozila, ki je močan zaviralec CYP2C8, je zmanjšala koncentracijo brigatiniba v krvi. Pri sočasnem odmerjanju močnih zaviralcev CYP2C8 prilagajanje odmerka ni potrebno. Zaviralci P-gp in BCRP: Pri sočasni uporabi z zaviralci P-gp in BCRP prilagajanje odmerka zdravila Alunbrig ni potrebno. Učinkovine, ki lahko zvišajo koncentracijo brigatiniba v plazmi: Induktorji CYP3A: sočasna uporaba večkratnih odmerkov rifampicina, je zmanjšala koncentracijo brigatiniba v krvi. Treba se je izogibati sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z rifampicinom, karbamazepinom, fenitoinom, rifabutinom, fenobarbitalom in šentjanževko. Zmerni induktorji CYP3A lahko zmanjšajo AUC brigatiniba za približno 50%. Izogibati se je treba sočasni uporabi zmernih induktorjev CYP3A z zdravilom Alunbrig, vključno z, vendar ne omejeno na efavirenz, modafinil, bosentan, etravirin in nafcilin. Učinkovine, katerim lahko brigatinib spremeni koncentracijo v plazmi: Substrati CYP3A: brigatinib je induktor CYP3A4. Zmanjša lahko koncentracije v plazmi pri sočasno uporabljenih zdravilih, ki se v glavnem presnavljajo s CYP3A. Zato je treba pri sočasni uporabi zdravila Alunbrig s substrati CYP3A z ozkim terapevtskim indeksom (npr. alfentanilom, fentanilom, kinidinom, ciklosporinom, sirolimusom, takrolimusom) izogibati, ker se lahko zmanjša njihova učinkovitost. Zdravilo Alunbrig lahko inducira tudi druge encime in transporte (npr. CYP2C, P-gp) preko enakih mehanizmov, ki so odgovorni za indukcijo CYP3A (npr. aktivacija pregnanskega X receptorja). Transportni substrati: Sočasna uporaba brigatiniba s substrati P-gp (npr. digoksin, dabigatran, kolhicin, pravastatin), BCRP (npr. metotreksat, rosuvastatin, sulfasalazin), organskim kationskim prenašalcem 1 (OCT1), proteini za ekstruzijo več zdravil in toksinov 1 (MATE2K) lahko poveča njihovo koncentracijo v plazmi. Bolnike je treba skrbno spremljati, ko je zdravilo Alunbrig sočasno uporabljeno s substrati teh transporterjev z ozkim terapevtskim indeksom (npr. digoksin, dabigatran, metotreksat). Plodnost, nosečnost in dojenje: Ženske v rodni dobi/Kontracepcija: za moške in ženske žensk v rodni dobi je treba svetovati, naj nezanosijo in vsaj 4 mesece po zadnjem odmerku uporabijo učinkovito nehormonsko kontracepcijo in moškim, naj med zdravljenjem ne zapiodijo potroka. Moškim s partnericami v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabijo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku zdravila Alunbrig. Nosečnost: V primeru jemanja zdravila Alunbrig med nosečnostjo, lahko to povzroči okvaro ploda. Če se zdravilo Alunbrig uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med jemanjem tega zdravila, je treba bolnico seznaniti s potencialno nevarnostjo za plod. Dojenje: Ni znano, ali se zdravilo Alunbrig izloča v materino mleko. Plodnost: Na voljo ni nobenih podatkov o vplivu zdravila Alunbrig na plodnost. Neželeni učinki: Najpogostejši neželeni učinki (≥25%), o katerih so poročali pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom Alunbrig pri priporočenem režimu odmerjanja, so: vzdana AST, hiperglikemija, hipertenzija, hiperlipazemija, anemija, zvišana CPK, navzea, povečana lipaza, zmanjšano število limfocitov, povečana ALT, diareja, povečana amilaza, utrujenost, kašelj, glavobol, povečana alkalna fosfataza, hipofosfatemija, zvišana vrednost APTT, izpuščaj, bruhanje, dispneja, hipertenzija, zmanjšano število belih krvnih celic, mialgija in periferna nevropatija. Najpogostejši resni neželeni učinki (≥2%), o katerih so poročali pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Alunbrig pri priporočenem režimu odmerjanja, razen pri učinkih, povezanih z napredovanjem neoplazme, so bili pnevmonitis, pljučnica in dispneja. Za podrobnejši profil neželenih učinkov zdravila Alunbrig in medsebojno delovanje z drugimi zdravili glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. O katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila morate poročati na javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke. Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)82000500, Faks: +386 (0)82000550, e-pošta: h-farmakovigilanca@zigazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Posebna navodila za shranjevanje: Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Takeda Pharma A/S, Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Danska. Datum zadnje revizije besedila: 01. apr. 2020. Datum priprave informacije: april 2020. Kažimi izdaje zdravila: Rp/Spec. Dodatne informacije so na voljo pri: Takeda GmbH, Podružnica Slovenija, Bleiweisova cesta 30, Ljubljana, tel: 059 082 480.

1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ALUNBRIG, www.europa.ema.eu, Datum revizije besedila: 07. sep. 2020.

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Bleiweisova cesta 30, 1000 Ljubljana, Slovenija
tel.: + 386 (0) 59082480
www.takeda.com

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
C-APROM/SI/ALUN/0004 Datum priprave: Februar 2021

Ogivri®▼
trastuzumab

Za zdravljenje HER2-pozitivnega raka dojk in želodca

Ogivri 150 mg (420 mg) prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje. **Sestava:** Ena viala vsebuje 150 mg (420 mg) trastuzumaba, humaniziranega monoklonskega protitelesa IgG1, pridobljenega iz suspenzijske celične kulture sesalcev (ovarijske celice kitajskega hrčka) in očiščenega z afinitetno ter ionsko izmenjevalno kromatografijo, ki vključuje specifično virusno inaktivacijo ter postopke odstranjevanja. Pripravljena raztopina zdravila vsebuje 21 mg/ml trastuzumaba. *Pomožna snov z znanim učinkom:* sorbitol (E420). **Terapevtske indikacije:** Rak dojk: *Metastatski rak dojk:* zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivno metastatsko obliko raka dojk: kot monoterapija za zdravljenje tistih bolnikov, ki so za svojo metastatsko bolezen predhodno že prejemali najmanj dve liniji kemoterapije. Predhodna kemoterapija mora vsebovati vsaj en antraciklinski in taksanski derivat, razen če bolniki za takšno zdravljenje niso bili primerni. Bolniki s hormonsko odvisnimi tumorji, pri katerih je bolezen napredovala po predhodnem hormonskem zdravljenju, razen če za takšno zdravljenje niso bili primerni; v kombinaciji s paklitakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejemali kemoterapije za metastatsko bolezen in za katere antraciklini niso primerni; v kombinaciji z docetakselom za zdravljenje tistih bolnikov, ki še niso prejemali kemoterapije za metastatsko bolezen; v kombinaciji z zaviralcem aromataze za zdravljenje bolnic v postmenopavzi z metastatsko obliko raka dojk s pozitivnimi hormonskimi receptorji, ki predhodno niso bile zdravljene s trastuzumabom. *Zgodnji rak dojk:* zdravljenje odraslih bolnikov z zgodnjo obliko HER2-pozitivnega raka dojk: po operaciji, kemoterapiji (neoadjuvantni ali adjuvantni) in radioterapiji (če je primerno); po adjuvantni kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom, v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom; v kombinaciji z adjuvantno kemoterapijo z docetakselom in karboplatinom; v kombinaciji z neoadjuvantno kemoterapijo, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom Ogivri, za lokalno napredovalo (tudi vnetno) bolezen ali tumorje > 2 cm v premeru. Zdravilo Ogivri se uporablja le za bolnike z metastatskim ali zgodnjim rakom dojk, katerih tumorji imajo ali čezmerno izražen HER2 ali amplifikacijo gena HER2, določeno s točno in validirano metodo. Metastatski rak želodca: je v kombinaciji s kapecitabinom ali 5fluorouracilom in cisplatinom za zdravljenje odraslih bolnikov s HER2-pozitivnim metastatskim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki še niso prejemali zdravil za zdravljenje raka za metastatsko bolezen. Zdravilo Ogivri se uporablja le za bolnike z metastatskim rakom želodca, katerih tumorji imajo čezmerno izražen HER2, definiran kot IHC2+ z nadaljnjim potrditvenim SISH ali FISH rezultatom ali kot IHC3+. Treba je uporabljati točne in validirane metode. **Odmerjanje:** Pred začetkom zdravljenja je potrebno testiranje na HER2. Zdravljenje s trastuzumabom mora vpeljati zdravnik z izkušnjami s citotoksično kemoterapijo. Zdravilo lahko daje le zdravstveno osebje. Intravenska oblika zdravila ni namenjena subkutani aplikaciji in se lahko daje le z intravensko infuzijo. Metastatski rak dojk: *3-tedenski režim:* Priporočen uvajalni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvajalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih. *Tedenski režim:* Priporočen uvajalni odmerek trastuzumaba je 4 mg/kg telesne mase. Priporočen tedenski vzdrževalni odmerek trastuzumaba je 2 mg/kg telesne mase, z začetkom en teden po uvajalnem odmerku. Odmerjanje v kombinaciji s paklitakselom ali docetakselom: V ključnih študijah (H0648g, M77001) so paklitaksel ali docetaksel dali en dan po uvajalnem odmerku trastuzumaba in takoj po nadaljnjih odmerkih trastuzumaba, če je bolnik predhoden odmerek trastuzumaba dobro prenašal. *Odmerjanje v kombinaciji z zaviralcem aromataze:* V ključni študiji (BO16216) so trastuzumab in anastrozol dajali od 1. dne dalje. Časovnih omejitev glede dajanja trastuzumaba in anastrozola ni bilo. *Zgodnji rak dojk: 3-tedenski in tedenski režim:* Pri 3tedenskem režimu je priporočen uvajalni odmerek trastuzumaba 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek trastuzumaba je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvajalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih. Pri tedenskem režimu (uvajalni odmerek 4 mg/kg telesne mase, nato 2 mg/kg telesne mase vsak teden) se zdravilo Ogivri daje sočasno s paklitakselom po kemoterapiji z doksorubicinom in ciklofosfamidom. Metastatski rak želodca: 3-tedenski režim: Priporočen uvajalni odmerek je 8 mg/kg telesne mase. Priporočen vzdrževalni odmerek je 6 mg/kg telesne mase po 3 tednih od prejema uvajalnega odmerka, in nato v tritedenskih razmakih. Rak dojk in rak želodca: *Trajanje zdravljenja:* Bolnike z metastatskim rakom dojk ali metastatskim rakom želodca je treba s trastuzumabom zdraviti do napredovanja bolezni. Bolnike z zgodnjim rakom dojk je treba s trastuzumabom zdraviti 1 leto ali do ponovitve bolezni, kar nastopi prej. Podaljšanje zdravljenja zgodnjega raka dojk na več kot eno leto ni priporočljivo. *Zmanjšanje odmerka*: Med kliničnimi preskušanji niso zmanjševali odmerka trastuzumaba. Bolniki lahko nadaljujejo zdravljenje tudi med obdobji reverzibilne mielosupresije, ki je posledica kemoterapije, vendar pa jih je v tem času treba skrbno spremljati zaradi zapletov nevtropenije. *Izpuščeni odmerki:* Če je bolnik izpustil odmerek trastuzumaba za en teden ali manj, mu je treba običajni vzdrževalni odmerek (tedenski režim: 2 mg/kg; 3tedenski režim: 6 mg/kg) dati čim prej. Ne čakamo do naslednjega planiranega cikla. Nadaljnje vzdrževalne odmerke dajemo 7 ali 21 dni zatem, odvisno od režima odmerjanja. Če je bolnik izpustil odmerek trastuzumaba za več kot en teden, mu je treba čim prej ponovno dati uvajalni odmerek trastuzumaba v približno 90 minutah (tedenski režim: 4 mg/kg; 3tedenski režim: 8 mg/kg). Nadaljnje vzdrževalne odmerke trastuzumaba (tedenski režim: 2 mg/kg; 3 tedenski režim: 6 mg/kg) dajemo od 7 ali 21 dni zatem, odvisno od režima odmerjanja. Posebne skupine bolnikov: Podrobnejših farmakokinetičnih študij pri starejših bolnikih in tistih z ledvično ali jetrno okvaro niso opravili. Farmakokinetična analiza skupin ni pokazala vplivov starosti in ledvične okvare na razpoložljivost trastuzumaba. Pediatrična populacija: Trastuzamab ni namenjen za uporabo pri pediatrični populaciji. **Način uporabe:** Uvajalni odmerek trastuzumaba se daje kot 90minutna intravenska infuzija. Zdravila ne smemo dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolus. Intravensko infuzijo trastuzumaba mora dajati zdravstveno osebje, usposobljeno za ukrepanje ob anafilaksiji; na voljo mora biti oprema za urgentno ukrepanje. Bolniki morajo biti pod nadzorom vsaj šest ur po začetku prve infuzije in dve uri po začetku nadaljnjih infuzij. Če je bolnik uvajalni odmerek dobro prenašal, lahko nadaljnje odmerke dajemo kot 30minutne infuzije. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, murine beljakovine ali katero koli pomožno snov. Pri bolnikih, ki imajo hudo dispnejo v mirovanju zaradi komplikacij napredovale maligne bolezni, ali pri tistih, ki potrebujejo zdravljenje s kisikom. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** *Sledljivost:* Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. Testiranje na HER2 mora biti opravljeno v specializiranem laboratoriju, ki lahko zagotavlja ustrezno validacijo postopka testiranja. *Motnje v delovanju srca:* Pri bolnikih, ki so se zdravili s trastuzumabom, obstaja večje tveganje za pojav kongestivnega srčnega popuščanja ali asimptomatične motnje v delovanju srca. Previdnost je potrebna tudi pri zdravljenju bolnikov s povečanim srčnim tveganjem, npr. hipertenzijo, dokumentirano koronarno arterijsko boleznijo, kongestivnim srčnim popuščanjem, LVEF < 55 %, starejših bolnikih. Vsi kandidati za zdravljenje s trastuzumabom, posebno tisti, ki so se predhodno zdravili z antraciklini in ciklofosfamidom, morajo opraviti osnovni pregled srca, vključno z anamnezo in fizičnim pregledom, elektrokardiogramom (EKG), ehokardiogramom in/ali radioizotopsko ventrikulografijo ali magnetnoresonančnim slikanjem. Preglede srca, enake kot je bil osnovni, je treba med zdravljenjem ponoviti vsake 3 mesece in vsakih 6 mesecev po končanem zdravljenju do 24 mesecev po prejemu zadnjega odmerka trastuzumaba. Pri bolnikih, ki prejemajo antracikline po prenehanju zdravljenja s trastuzumabom, lahko obstaja večje tveganje za motnje v delovanju srca. Če je mogoče, se po prekinitvi zdravljenja s trastuzumabom do 7 mesecev izogibamo zdravljenju z antraciklini. Če se med zdravljenjem s trastuzumabom razvije simptomatsko srčno popuščanje, ga zdravimo s standardnimi zdravili za kongestivno srčno popuščanje. *Metastatski rak dojk:* Pri zdravljenju metastatskega raka dojk kombinacije trastuzumaba in antraciklinov ne smemo dajati sočasno. Pri bolnikih z metastatskim rakom dojk, ki so se predhodno zdravili z antraciklini, pri zdravljenju s trastuzumabom tveganje za motnje v delovanju srca še vedno obstaja, le da je manjše kot pri sočasni uporabi trastuzumaba in antraciklinov. *Zgodnji rak dojk:* Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk je treba pregled srca, kot je bil opravljen pred zdravljenjem, ponoviti vsake 3 mesece med zdravljenjem in vsakih 6 mesecev po končanem zdravljenju do 24 mesecev po zadnjem dajanju trastuzumaba. Pri bolnikih, ki prejemajo kemoterapijo z antraciklini, je priporočljivo nadaljnje spremljanje, ki ga je treba izvajati letno do 5 let po zadnjem dajanju trastuzumaba ali dlje, če iztisni delež levega prekata (LVEF) stalno pada. Bolniki z anamnezo miokardnega infarkta, angino pektoris, ki jo je treba zdraviti, anamnezo kongestivnega srčnega popuščanja ali prisotnim kongestivnim srčnim popuščanjem (NYHA razred II–IV), LVEF < 55 %, drugimi kardiomiopatijami, srčno aritmijo, ki jo je treba zdraviti, klinično pomembno boleznijo srčnih zaklopk, slabo uravnano hipertenzijo (hipertenzijo, ki bi bila primerno nadzorovana s standardnim zdravljenjem) in hemodinamsko efektivno perikardialno efuzijo niso bili vključeni v adjuvantna in neoadjuvantna ključna preskušanja zgodnjega raka dojk s trastuzumabom. Zato za te bolnike zdravljenja ne moremo priporočiti. Adjuvantno zdravljenje: Pri adjuvantnem zdravljenju raka dojk trastuzumaba in antraciklinov ne smemo dajati sočasno. Neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje: Pri bolnikih z zgodnjim rakom dojk, ki so primerni za neoadjuvantno-adjuvantno zdravljenje, se trastuzumab uporablja sočasno z antraciklini le pri bolnikih, ki še niso bili zdravljeni s kemoterapijo, in to samo pri shemah z majhnimi odmerki antraciklinov (največji kumulativni odmerek doksorubicina 180 mg/m² ali epirubicina 360 mg/m²). Če so se bolniki v neoadjuvantnem zdravljenju sočasno zdravili z majhnimi odmerki antraciklinov v celoti in trastuzumabom, potem jim po operaciji ne smemo dati dodatne citotoksične kemoterapije. *Reakcije, povezane z infuzijo, in preobčutljivost:* Poročali so o resnih reakcijah, povezanih z infuzijo trastuzumaba, vključno z dispnejo, hipotenzijo, piskanjem, hipertenzijo, bronhospazmom, supraventrikularno tahiaritmijo, zmanjšano saturacijo arterijske krvi s kisikom, anafilaksijo, dihalno stisko, urtikarijo in angioedemom. Za zmanjšanje tveganja pojava teh neželenih učinkov lahko uporabimo premedikacijo. Večina teh učinkov se pojavi med ali v 2,5 urah po začetku prvega infundiranja. Če se pojavi infuzijska reakcija, je potrebno infundiranje zdravila Ogivri prekiniti ali upočasniti njegovo hitrost in bolnika nadzorovati, dokler vsi simptomi ne izzvenijo. *Pljučni zapleti:* V obdobju po prihodu zdravila na trg so pri uporabi trastuzumaba poročali o hudih pljučnih zapletih. Ti primeri so se občasno končali s smrtnim izidom. Poleg tega so poročali tudi o primerih intersticijske bolezni pljuč, vključno s pljučnimi infiltrati, akutnem respiratornem distresnem sindromu (ARDS), pljučnici, pnevmonitisu, plevralnem izlivu, dihalni stiski, akutnem pljučnem edemu in respiratorni insuficienci. Pomožne snovi: *Vsebnost sorbitola:* Ena 150 mg (420 mg) viala zdravila Ogivri vsebuje 115,2 mg (322,6 mg) sorbitola. Bolniki z dedno intoleranco za fruktozo ne smejo prejeti tega zdravila, razen če je nujno potrebno. Pred dajanjem zdravila mora biti pri bolniku narejena podrobna anamneza, povezana s simptomi dedne intolerance za fruktozo. *Natrij:* To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na odmerek, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Študij medsebojnega delovanja niso izvedli. V kliničnih preskušanjih niso opazili klinično pomembnega medsebojnega delovanja med trastuzumabom in zdravili, ki so jih bolniki jemali sočasno. **Neželeni učinki:** Med najbolj resnimi in/ali pogostimi neželenimi učinki, o katerih so do zdaj poročali pri uporabi trastuzumaba (intravenske in subkutane oblike), so motnje v delovanju srca, infuzijske reakcije, hematotoksičnost (še posebno nevtropenija), okužbe in pljučni neželeni učinki. *Zelo pogosti:* okužba, nazofaringitis, febrilna nevtropenija, anemija, nevtropenija, zmanjšano število belih krvnih celic/levkopenija, trombocitopenija, zmanjšanje telesne mase/izguba telesne mase, anoreksija, nespečnost, tremor, omotica, glavobol, parestezija, disgevzija, konjuktivitis, povečano solzenje, znižanje krvnega tlaka, zvišanje krvnega tlaka, nereden srčni utrip, trepetanje srca, zmanjšanje iztisnega deleža, vročinski oblivi, dispneja, kašelj, epitaksa, rinoreja, diareja, bruhanje, navzea, otekanje ustnic, bolečina v trebuhu, dispneja, zaprtje, stomatitis, eritem, izpuščaj, otekanje obraza, alopecija, spremembe na nohtih, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, artralgija, napetost mišic, mialgija, astenija, bolečina v prsnem košu, mrzlica, utrujenost, astenija, gripi podobni simptomi, reakcija, povezana z infundiranjem, bolečina, pireksija, vnetje sluznic, periferni edem. *Pogosti:* nevtropenična sepsa, cistitis, gripa, sinuzitis, okužba kože, rinitis, okužba zgornjih dihal, okužba sečil, faringitis, preobčutljivost, tesnoba, depresija, periferna nevropatija, hipertonija, somnolenca, suhe oči, (kongestivno) srčno popuščanje, supraventrikularna tahiaritmija, kardiomiopatija, palpitacije, hipotenzija, vazodilatacija, pljučnica, astma, motnje delovanja pljuč, plevralni izliv, hemoroidi, suha usta, hepatocelularna poškodba, hepatitis, napetost in bolečina v predelu jeter, akne, suha koža, ekhimoza, hiperhidroza, makulopapulozni izpuščaj, pruritus, lomljenje nohtov, dermatitis, artritis, bolečina v hrbtu, bolečina v kosteh, mišični krči, bolečina v vratu, bolečina v okončini, motnje delovanja ledvic, vnetje dojk/mastitis, neugodje, edem, kontuzija. Za ostale neželene učinke glejte celoten SmPC. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Viatris Limited, Damastown Industrial Park, Mulhuddart, Dublin 15, DUBLIN, Irska. **Način in režim predpisovanja in izdaje zdravila:** H. **Datum priprave informacije:** Oktober 2021. Za podrobnejše informacije o zdravilu glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST
Datum priprave gradiva: november 2021
Mylan Healthcare d.o.o., Dolenjska cesta 242c, 1000 Ljubljana, www.viatris.com/sl-si
OGI0962021

VIATRIS

Onkološki Inštitut
Institute of Oncology
Ljubljana

Strokovna knjižnica za onkologijo

8 čitalniških mest

5.300 knjig

6.000 e-revij

vsak delovni dan od 8. do 15. ure
www.onko-i.si/strokovna_knjiznica

17. DNEVE INTERNISTIČNE ONKOLOGIJE SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE:

SREBRNI SPONZOR:

MSD
JANSSEN
NOVARTIS
MERCK

BRONASTI SPONZOR:

BRISTOL-MYERS SQUIBB
BAYER
TAKEDA
KYOWAKIRIN

OSTALI:

EWOPHARMA
PFIZER
TEVA
SANOFI
VIATRIS
LILLY
SERVIER
ASTELLAS
AMGEN
PHARMASWISS