ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

- KATEDRA ZA ONKOLOGIJO
- SEKCIJA ZA INTERNISTIČNO ONKOLOGIJO

Slovensko Zdravniško Društvo

Tečaj osnov dermatoskopije za onkologe_2022

ONKOLOŠKI INŠTITUT LJUBLJANA
15. & 16. JUNIJ 2022

Uredniki zbornika:
Marko Boc, dr.med.
doc. dr. Tanja Mesti, dr.med.

Recezent:
prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
doc. dr. Barbara Perić, dr.med.

Organizator in izdajatelj (založnik):
Onkološki inštitut Ljubljana
Sekcija za internistično onkologijo
Katedra za onkologijo

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

Ljubljana, junij 2022

AKTIVNO SODELUJOČI:

PREDAVATELJI:

Aleksandra Dugonik, dr.med., specialistka dermatovenerologije

Katarina Šmuc-Berger, dr.med., specialistka dermatovenerologije
Oddelek za interno medicine, Dermatovenerološka dejavnost, Splošna bolnišnica Izola

MODERATOR:

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

Sreda, 15.06.2022

14.00 – 15.15	**Prijave udeležencev**
15.15 – 15.30	**Satelitno predavanje**
	Moderator srečanja prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
15.30 – 15.45	**Uvod** prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.
15.45 – 16.45	**TEORETIČNE OSNOVE DERMATOSKOPIJE** Aleksandra Dugonik, dr. med. • razločevanje melanocitnih in nemelanocitnih lezij na koži • razločevanje malignih in nemalignih melanocitnih lezij • dermoskopske značilnoti melanoma • dermoskopske značilnosti nemelanomskih oblik kožnega raka
16.45 – 17.00	**RAZPRAVA**
17.00 – 17.15	**ODMOR**
17.15 – 18.15	**UPORABA DERMATOSKOPIJE V KLINIČNI PRAKSI** Katarina Šmuc, dr. med. • nemaligne melanocitne lezije • melanom • nemelanomske oblike kožnega raka • najpogostejše benigne lezije kože
18.15 – 18.30	**ODMOR**
18.30 – 20.00	**DELAVNICA: Prikazi primerov**

Četrtek, 16.06.2022

8.00 – 11.00	**DELAVNICA: Klinični primeri**
11.00 – 11.15	**ODMOR**
11.15 – 14.30	**DELAVNICA: Klinični primeri**

KAZALO

Dugonik A.:
Teoretične osnove dermatoskopije..... 6

Šmuc-Berger K..:
Uporaba dermatoskopije v klinični praksi.....37

DERMOSKOPIJA

Aleksandra Dugonik
Dermatološki oddelek
UKC Maribor

Osnove dermoskopije

Kaj je dermoskopija?
Uporaba v klinični praksi
Omejitve dermoskopije

DERMOSKOPIJA

... je tehnika optične povečave in dodatne osvetlitve zgornjih plasti kože, ki omogoča ogled morfoloških struktur v koži

Najpogostejša 10 x povečava

3 tipi dermoskopov:

1. nepolarizirani, kontaktni
2. polarizirani, kontaktni
3. polarizirani, nekontaktni

SVETLOBA IN POVEČAVA

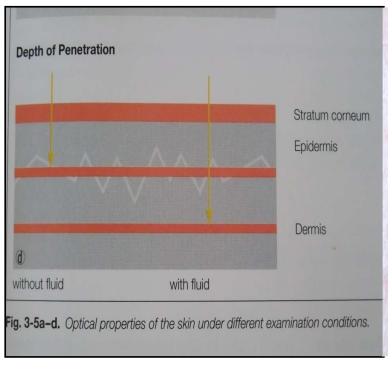
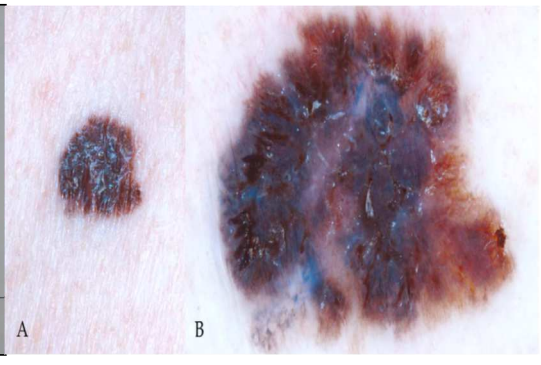


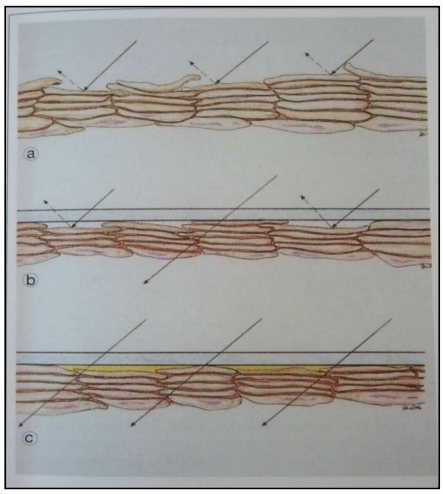
Fig. 3-5a–d. *Optical properties of the skin under different examination conditions.*



Prepoznavanje melanoma se izboljša za 49 % (izkušen dermoskopist)

Kittler H.,Pehamnberger H,Wolf K., Binder M.Diagnostic accuracy of dermoscopy. Lancet Oncol 2002,3:159-65

SVETLOBA ZAGOTAVLJA TRANSLUCIDNOST V ZGORNJIH PLASTEH KOŽE

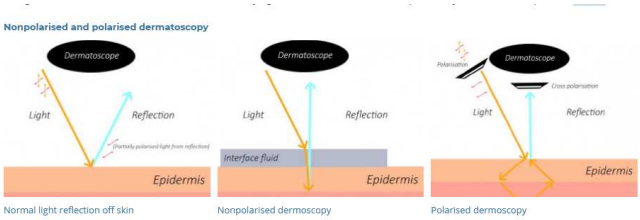


a/ večina svetlobe se na koži odbije
zaradi višjega refraktornega indexa (RI) str.coneuuma (1,55) proti zraku (1,0)

b / uporaba stekla zmanjša odboj na površini kože
uporabi se steklo z RI (1.52), ki se tesno pritisne na površino kože

c/ optimalni pogoji ob uporabi stekla in imerzijske tekočine
alkohol, mineralna olja, UZ geli

SVETLOBA



Differences between polarized and non-polarized dermoscopy

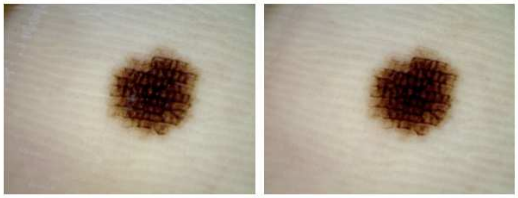
	Non-polarized dermoscopy (NPD)	Polarized dermoscopy (PD)
Technique	Requires direct contact between the scope and the skin. Requires a liquid interface.	Although PD can be used in either the contact or non-contact mode, and can be used with or without a liquid interface, using a liquid interface and direct contact provides superior image clarity.
Skin layers	Superficial layers are better visualized than deeper layers.	Deep layers of epidermis and papillary dermis (depth of polarized light ~60 to 100 micrometers) are better visualized than superficial layers.
Colors and structures	Blue white-veil due to orthokeratosis is more conspicuous.	Pink and red colors are more conspicuous.
	Milia-like cysts and comedo-like structures are easier to recognize under NPD.	Milia-like cysts and comedo-like structures are less conspicuous with PD.
	The steel-blue color seen in blue nevi appears more homogeneous under NPD.	The blue color in blue nevi will appear darker with differing hues.
	Regression areas (peppering, blue white areas and gray color) are more conspicuous with NPD. This difference is especially pronounced on thin skin such as facial or sun-damaged skin.	The white scar-like areas are more conspicuous under PD.
	The ability to visualize vascular structures is dependent upon the amount of pressure applied to the skin.	Vascular structures and collagen are more conspicuous.
		Shiny white structures, including white shiny streaks, also known as crystalline structures, are only seen under PD.

Data from:

1. *Pan Y, Gareau DS, Scope A, et al. Polarized and nonpolarized dermoscopy: the explanation for the observed differences. Arch Dermatol 2008; 144:828.*
2. *Benvenuto-Andrade C, Dusza SW, Agero AL, et al. Differences between polarized light dermoscopy and immersion contact dermoscopy for the evaluation of skin lesions. Arch Dermatol 2007; 143:329.*

UpToDate®

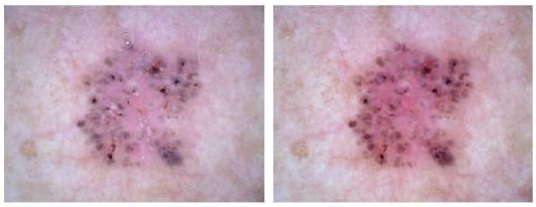
Effect of polarisation in dermoscopy of acral melanocytic naevus



Acral naevus, nonpolarised dermoscopy view

Acral naevus, polarised dermoscopy view

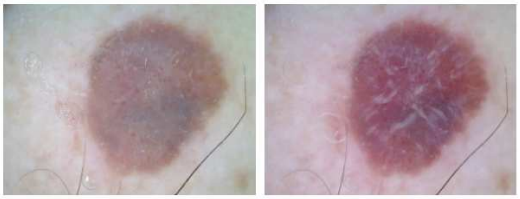
Effect of polarisation in dermoscopy of pigmented basal cell carcinoma



Nonpolarised dermoscopy of pigmented basal cell carcinoma

Polarised dermoscopy of pigmented basal cell carcinoma

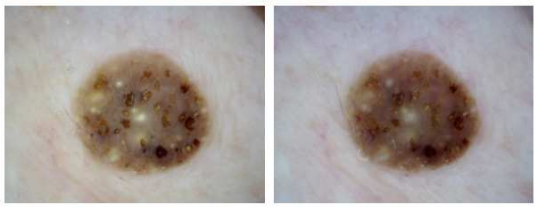
Effect of polarisation in dermoscopy of amelanotic melanoma



Nodular amelanotic melanoma nonpolarised dermoscopy view

Nodular amelanotic melanoma polarised dermoscopy view

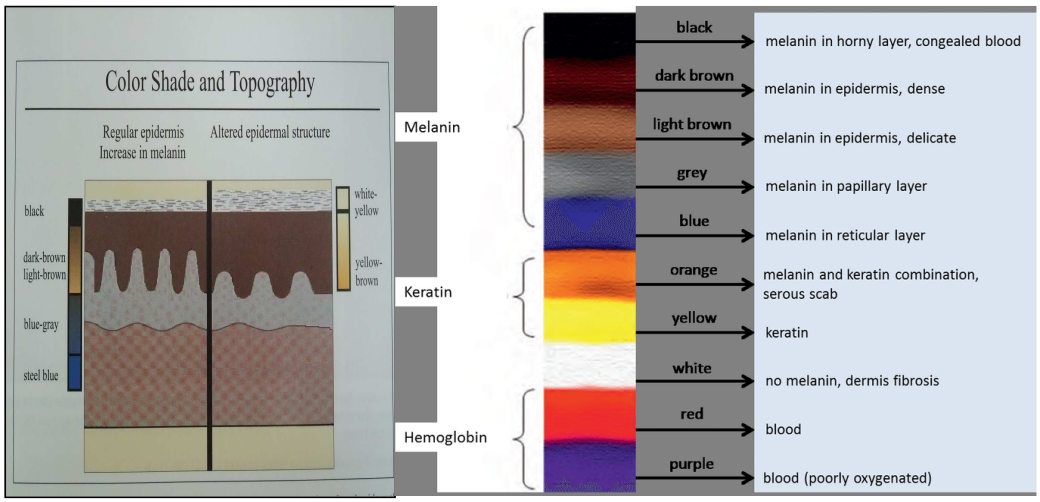
Effect of polarisation in dermoscopy of seborrhoeic keratosis



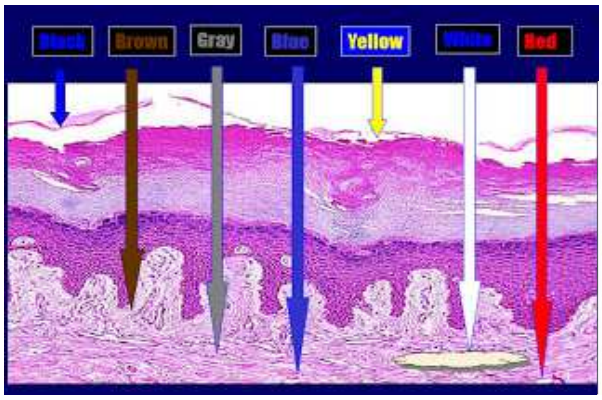
Nonpolarised dermoscopy of seborrhoeic keratosis

Polarised dermoscopy of seborrhoeic keratosis

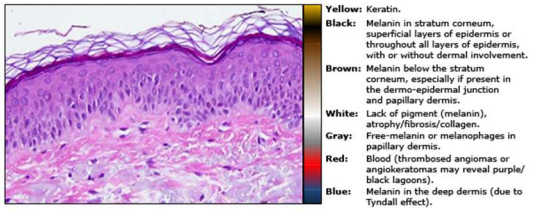
BARVE



BARVE



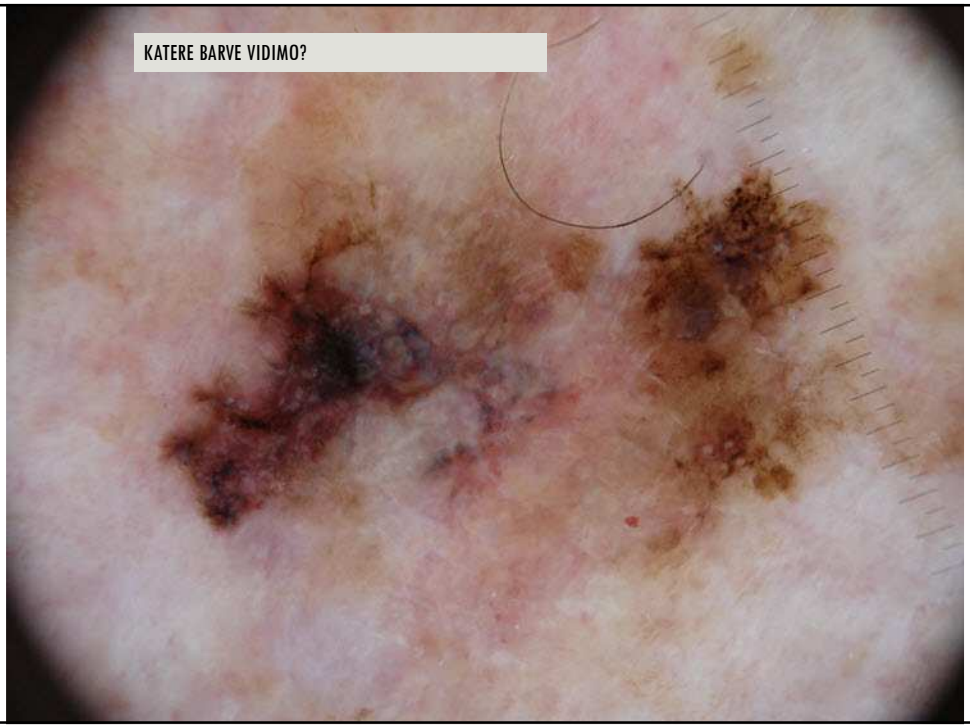
Colors seen under dermoscopy

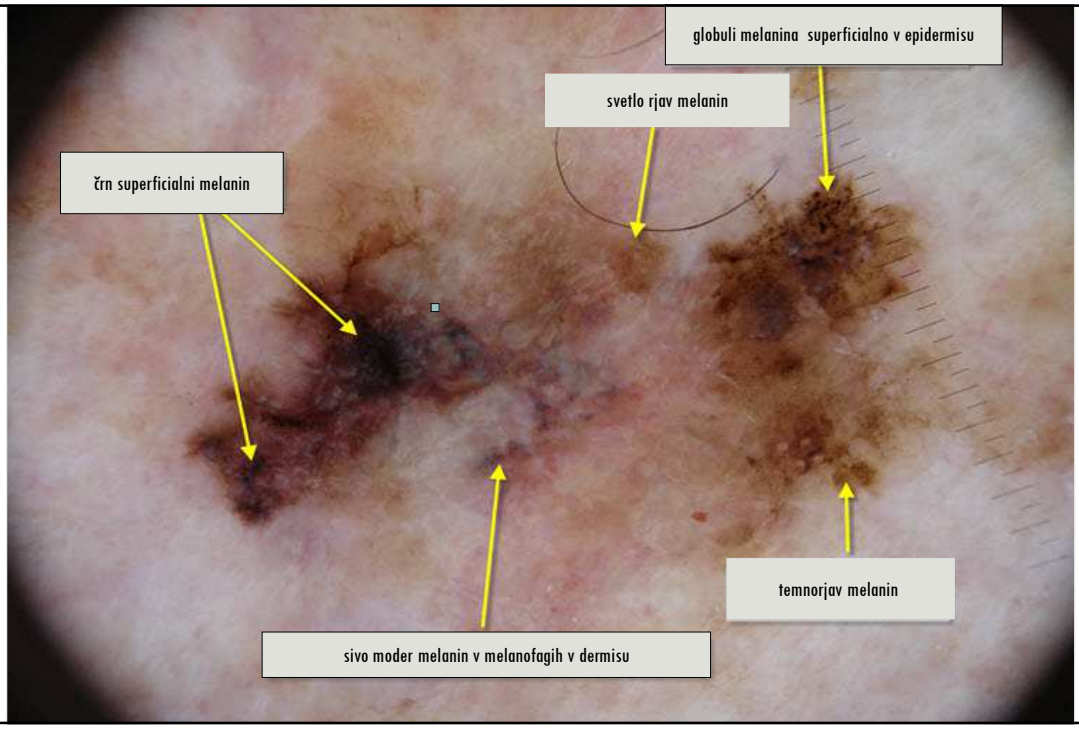


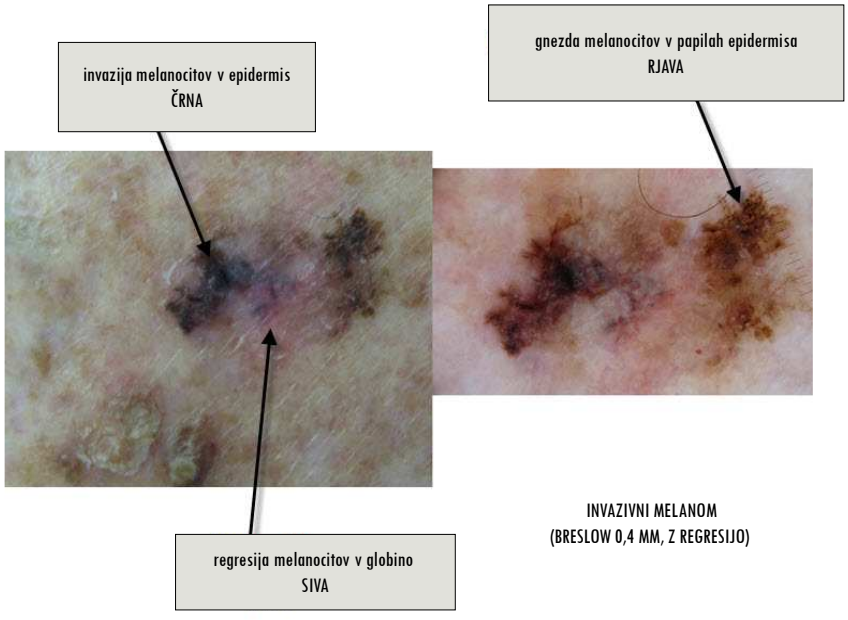
Yellow: Keratin.
Black: Melanin in stratum corneum, superficial layers of epidermis or throughout all layers of epidermis, with or without dermal involvement.
Brown: Melanin below the stratum corneum, especially if present in the dermo-epidermal junction and papillary dermis.
White: Lack of pigment (melanin), atrophy/fibrosis/collagen.
Gray: Free-melanin or melanophages in papillary dermis.
Red: Blood (thrombosed angiomas or angiokeratomas may reveal purple/black lagoons).
Blue: Melanin in the deep dermis (due to Tyndall effect).

Reproduced with permission from Drs. Ashfaq Marghoob and Natalia Jaimes.

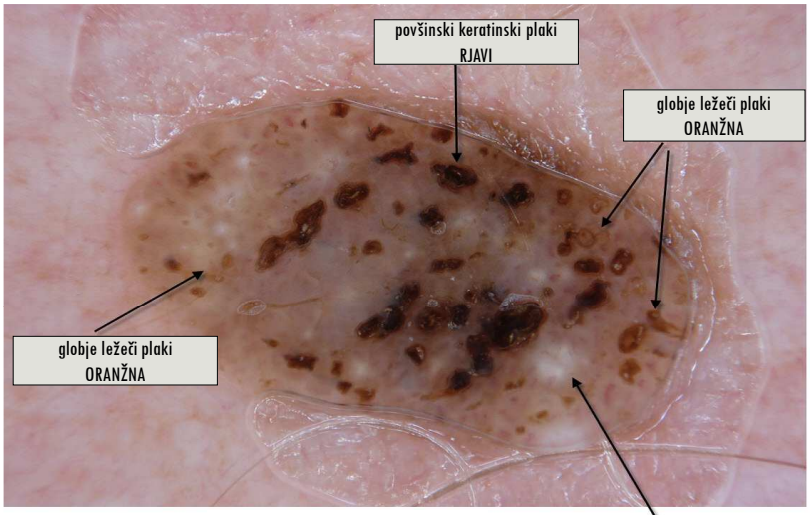
UpToDate®

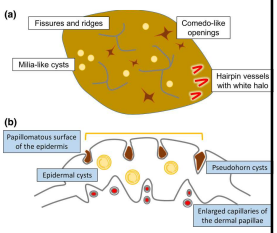






INVAZIVNI MELANOM
(BRESLOW 0,4 MM, Z REGRESIJO)



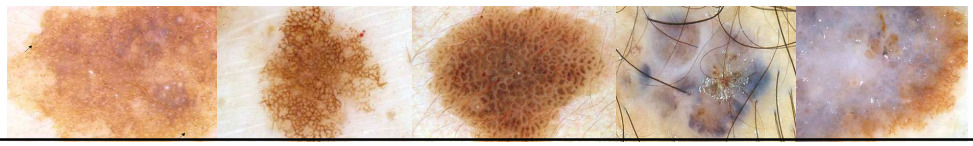


SEBOROIČNA KERATOZA

STRUKTURE V KOŽI

Paul Gerson Unna (1885):

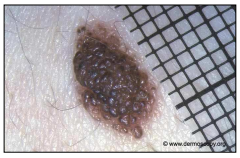
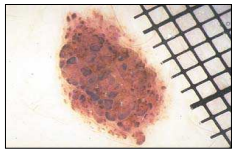
¨ vzorec v pigmentni leziji na koži je posledica disperzije svetlobe na keratinocitih v epidermisu in področnih akumulacij pigmenta (posebej melanina)¨



STRUKTURE V KOŽI

Pehamberger,1993 :

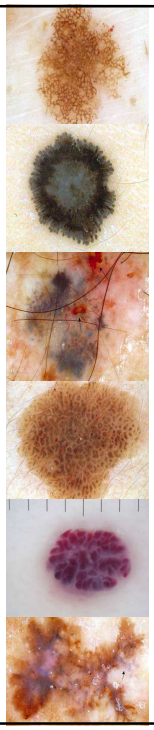
" v dermoskopiji je pravilna identifikacija različnih morfoloških struktur temelj pri postavitvi pravilne diagnoze, kot je poznavanje črk prvi korak v prepoznavanju besed "

diagnoza ?

STRUKTURE

pigmentna mreža, globuli, homogeni areali
pikčaste strukture (" dots ")
trakaste struktura (" branched streaks ")
rožene pseudociste
pseudofolikularne odprtine
girusi in sulkusi
vzorec prstnega odtisa ("finger print like pattern ")
moljasto pojeden pigmentni rob
jelly- like rob
vaskularni vzorci
struktura javorjevega lista (" maple leaf – like structures")
(" slate gray ovoid or larger areas")
(" spoke wheel like structures ")
kovinsko modre regije
vzorec popra
mlečni pajčolan



Dermoscopic criteria for melanocytic lesions: Structures and histopathologic correlation[1-6]

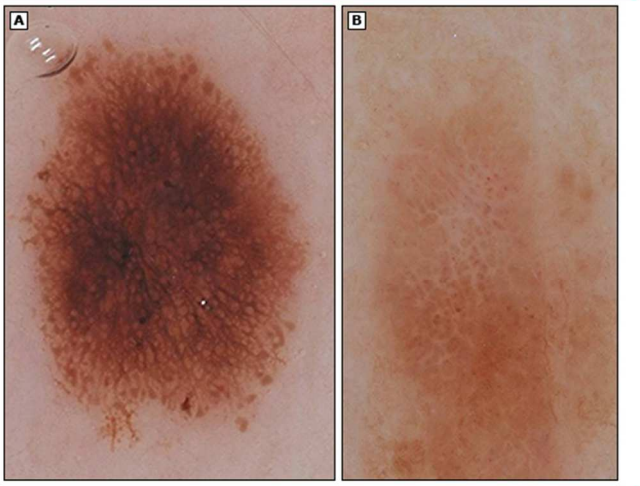
Dermoscopic structures	Definition	Histopathologic correlation
Pigment network 	Grid-like network consisting of pigmented lines and hypopigmented "holes."	Melanin in keratinocytes and/or melanocytes along the DEJ. Network lines correspond to the rete ridges. The "holes" correspond to the suprapapillary plate.
Negative network (reverse, inverse, or white network) 	Serpiginous interconnecting hypopigmented lines, which surround irregularly shaped pigmented structures resembling elongated curvilinear globules.	Not clearly elucidated but presumed to be related to either bridging of adjacent rete ridges or due to large papillae projecting into the papillary dermis resulting in compression and elongation of adjacent rete ridges.
Angulated lines	Brown to bluish gray dots and lines arranged in an angulated linear pattern[7].	Not clearly elucidated but appears to correlate with confluenet atypical melanocytes along the DEJ in association with melanophages in the dermis.
Aggregated globules 	Three to five or more clustered, well-demarcated, round to oval, symmetric structures. May be brown, black, blue, or white. Diameters are greater than 0.1 mm.	Nests of melanocytes at the DEJ or dermis.
Peripheral rim of globules 	Globules located at the periphery of the lesion. The central component consists of a reticular or homogeneous pattern.	Nests of melanocytes at the periphery of the lesion, as seen in actively growing nevi. These nests correspond to nevus cells at the tip of rete ridges.
Streaks (pseudopods and radial streaming) 	Streaks are radial projections at the periphery of the lesion, extending from the tumor toward the surrounding normal skin. May be brown or black in color. *Pseudopods* Finger-like projections with small knobs at their tips. *Radial streaming* Same structures without the knobs.	Confluent junctional nests of melanocytes.
Homogeneous blue pigmentation 	Diffuse blue pigmentation throughout the entire lesion. The surface can also have a whitish veil.	Pigmented dendritic or spindle-shaped cells in dermis.
Parallel pattern 	On palms and soles, parallel rows of pigmentation following the furrows (as seen in nevi), or ridges (as seen in melanoma) of the dermatoglyphics.	Pigmented melanocytes in the furrows (crista limitans) or ridges (crista intermedia) on skin of palms and soles.
Pseudonetwork 	Diffuse pigmentation interrupted by adnexal opening. Usually seen in facial lesions.	Pigment in the epidermis or dermis in which the rete ridges are attenuated. The holes correspond to adnexal openings.

DEJ: dermoepidermal junction.

References:

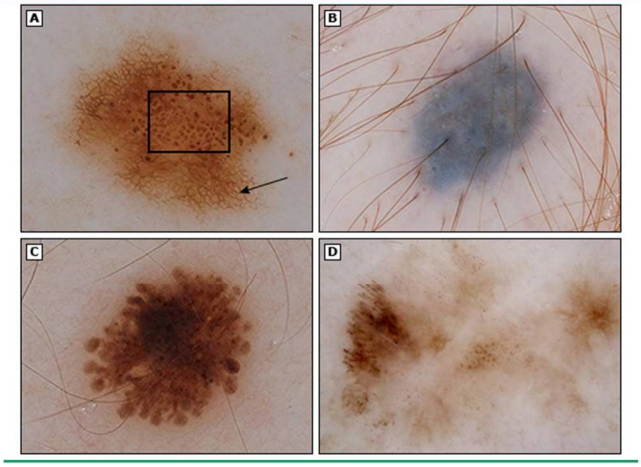
1. *Argenziano G, Soyer HP, Talamini R, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. J Am Acad Dermatol 2003; 48:679.*
2. *Rehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 1987; 17:571.*
3. *Jaimes N, Marghoob AA, Rabinovitz H, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of melanomas on nonfacial chronically sun-damaged skin. J Am Acad Dermatol 2015; 72:1027.*
4. *Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. J Am Acad Dermatol 2003; 48:679.*
5. *Rehamberger H, Steiner A, Wolff K. In vivo epiluminescence microscopy of pigmented skin lesions. I. Pattern analysis of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 1987; 17:571.*
6. *Jaimes N, Marghoob AA, Rabinovitz H, et al. Clinical and dermoscopic characteristics of melanomas on nonfacial chronically sun-damaged skin. J Am Acad Dermatol 2015; 72:1027.*
7. *Marghoob AA, Braun R. Proposal for a revised 2-step algorithm for the classification of lesions of the skin using dermoscopy. Arch Dermatol 2010; 146:426.*

Dermoscopic structures seen in melanocytic lesions



Dermoscopic structures seen in melanocytic lesions.
(A) Pigment network.
(B) Negative network.

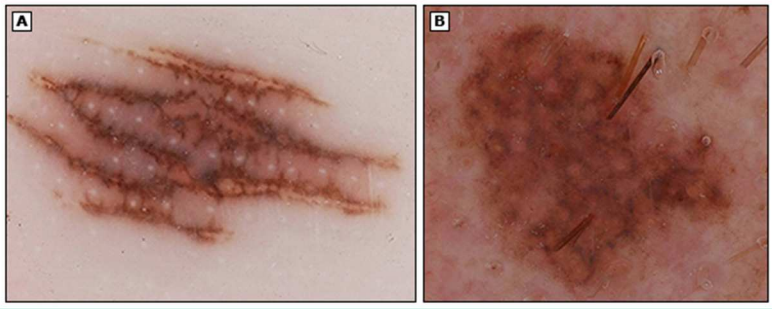
Dermoscopic structures seen in melanocytic lesions



(A) Aggregated globules (solid square) and pigment network (solid arrow) in a melanocytic nevus.
(B) Homogeneous blue pigmentation seen in a blue nevus.
(C, D) Streaks: Pseudopods in a Spitz nevus (C) and radial streaming in a melanoma (D).

Reproduced with permission from Drs. Ashfaq Marghoob and Natalia Jaimes. UpToDate®

Dermoscopic structures of melanocytic lesions seen on volar and facial skin



(A) Parallel pattern, typically seen in melanocytic lesions on palms and soles (volar surfaces).
(B) Pseudonetwork pattern seen in pigmented facial lesions.

Reproduced with permission from Drs. Ashfaq Marghoob and Natalia Jaimes. UpToDate®

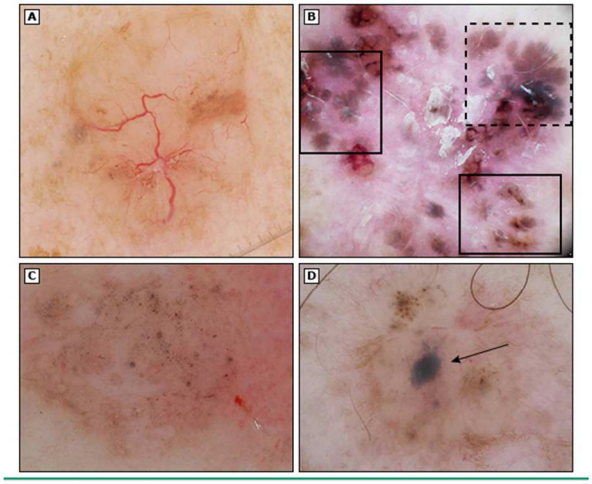
Dermoscopic criteria for basal cell carcinoma: Dermoscopic structures and histopathologic correlation [1-4]

Dermoscopic structures	Definition	Histopathologic correlation
Leaf-like structures 	Brown to gray-blue bulbous projections or lines that coalesce at a common off-center base resulting in a structure that has a leaf-like shape.	Basal cell tumor islands at or near the dermoepidermal junction (superficial).
Spoke-wheel-like/ concentric structures 	Well-circumscribed brown to gray-blue-brown radial projections meeting at a darker brown central hub.	Superficial basal cell tumor islands.
Large blue-gray ovoid nests 	Large, well-circumscribed ovoid areas; larger than globules. Color will depend on the location of the tumor island.	Large basal cell tumor islands in the dermis.
Multiple blue-gray nonaggregated globules and/or dots 	Round, well-circumscribed structures randomly distributed within the lesion.	Small basal cell tumor islands in the dermis.
Ulceration 	Irregularly shaped or roundish areas of dull red or red-brown structureless color.	Focal loss of the epidermis extending into the dermis.
Blotches and strands 	Blotches appear as discrete, small or large, shiny white structureless areas. Strands appear as long thick or thin lines randomly distributed or in parallel arrangements[5].	Histopathologic correlation has not been fully elucidated but appears to correlate with the matrix/collagen.
Arborizing 	Vessels with large diameter, branching irregularly into fine capillaries.	Neoangiogenic blood vessels surrounding tumor islands.

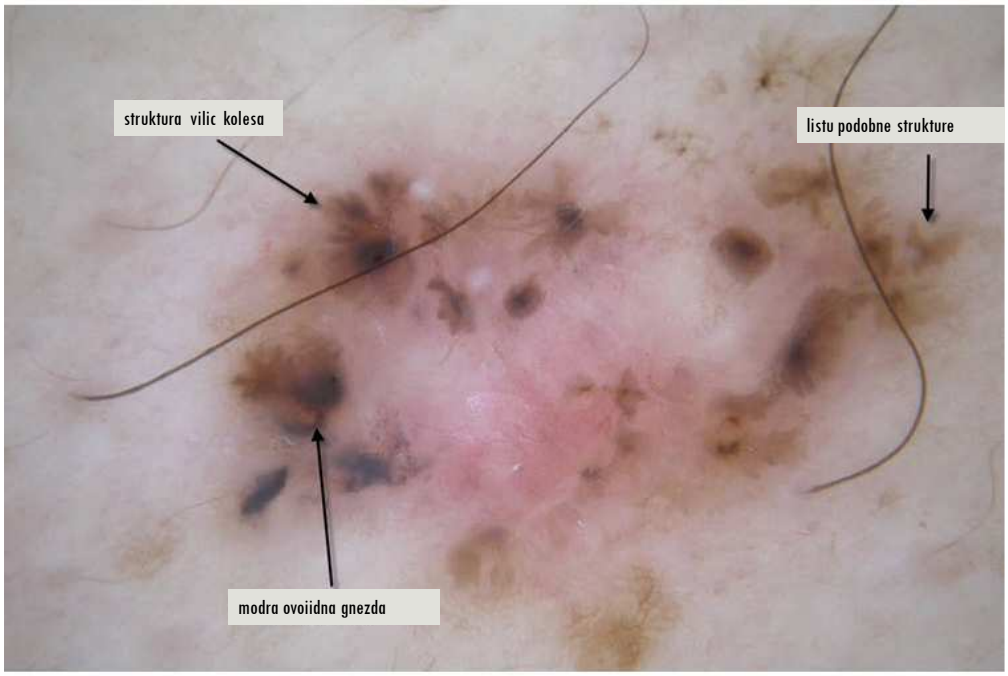
References:

1. *Argenziano G, Chimenti S, Talamini R, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. J Am Acad Dermatol 2003; 48:679.*
2. *Braun RP, Oliviero M, Kopf AW, Saurat JH. Dermoscopy of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 2005; 52:109.*
3. *Braun RP, Rabinovitz HS, Krischer J, et al. Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis: a morphological study. Arch Dermatol 2002; 138:1556.*
4. *Scope A, Benvenuto-Andrade C, Agero AL, Marghoob AA. Nonmelanocytic lesions defying the two-step dermoscopy algorithm. Dermatol Surg 2006; 32:1398.*
5. *Navarrete-Dechent C, Bajaj S, Marchetti MA, et al. Association of Shiny White Blotches and Strands With Nonpigmented Basal Cell Carcinoma: Evaluation of an Additional Dermoscopic Diagnostic Criterion. JAMA Dermatol 2016; 152:546.*

Dermoscopy of basal cell carcinomas



(A) Arborizing vessels.
(B) Spoke-wheel-like structures/concentric structures (solid squares) and leaf-like structures (dashed square).
(C) Multiple blue-gray nonaggregated globules and dots.
(D) Large blue-gray ovoid nest (solid arrow).



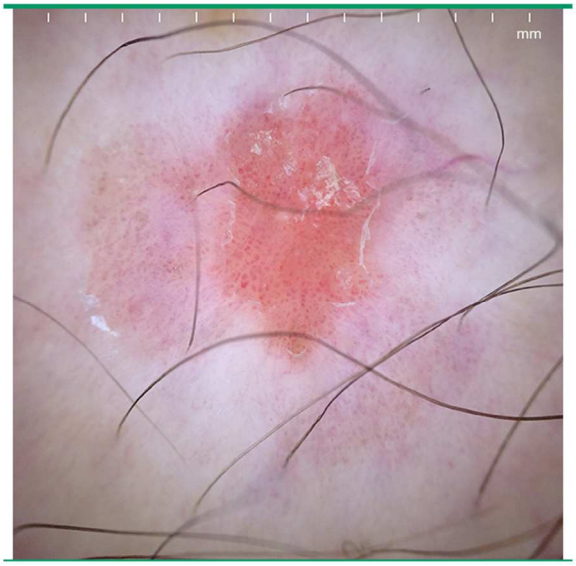
Dermoscopic criteria for squamous cell carcinoma: Dermoscopic structures and histopathologic correlation [1-4]

Dermoscopic structures	Definition	Histopathologic correlation
Focal glomerular vessels	Coiled vessels mimicking the glomerular apparatus of the kidney.	Dilated vessels in the papillary dermis.
Rosettes	Four shiny, white points creating a pattern reminiscent of a four-leaf clover[5].	Keratin and keratinocytes within ostial openings.
Keratin pearls/white circles	White to yellowish round structures surrounded by a white halo[2].	The exact correlate of white circles/keratin pearls remains unknown but may correspond to horn pearls within the epidermis.
Yellow scale	Yellowish desquamation on the tumor.	A mixture of stratum corneum keratinocytes and keratin together with serous exudate.
Brown or gray dots/ globules aligned radially at periphery	Linear arrangement of brown and/or gray dots[1].	Brown dots correspond to small collections of pigment in higher levels of the epidermis. Gray dots correspond to melanophages in the papillary dermis.

References:

1. *Cameron A, Rosendahl C, Tschandl P, et al. Dermatoscopy of pigmented Bowen's disease. J Am Acad Dermatol 2010; 62:597.*
2. *Jaimes N, Zalaudek I, Braun RP, et al. Pearls of keratinizing tumors. Arch Dermatol 2012; 148:976.*
3. *Rosendahl C, Cameron A, Argenziano G, et al. Dermoscopy of squamous cell carcinoma and keratoacanthoma. Arch Dermatol 2012; 148:1386.*
4. *Zalaudek I, Giacomel J, Schmid K, et al. Dermatoscopy of facial actinic keratosis, intraepidermal carcinoma, and invasive squamous cell carcinoma: a progression model. J Am Acad Dermatol 2012; 66:589.*
5. *Cuellar F, Vilalta A, Puig S, et al. New dermoscopic pattern in actinic keratosis and related conditions. Arch Dermatol 2009; 145:732.*

Dermoscopic features of squamous cell carcinoma

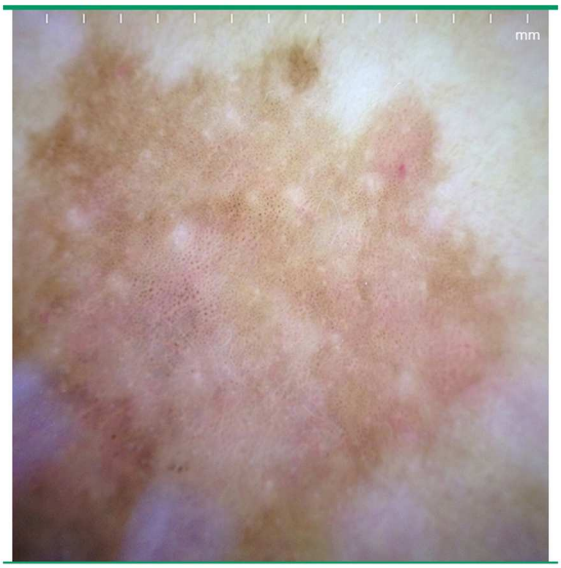


Squamous cell carcinoma in situ. Dermoscopy reveals yellow scale, focal glomerular, and dotted vessels.

Reproduced with permission from: Drs. Ashfaq Marghoob and Natalia Jaimes.

UpToDate®

Dermoscopic features of squamous cell carcinoma



Pigmented squamous cell carcinoma in situ. Dermoscopy reveals focal dotted vessels and brown-gray dots aligned radially.

Reproduced with permission from: Drs. Ashfaq Marghoob and Natalia Jaimes.

UpToDate®

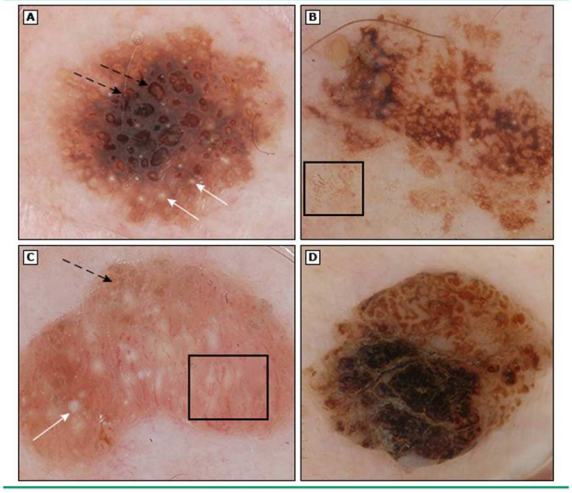
Dermoscopic criteria for seborrheic keratosis: Dermoscopic structures and histopathologic correlation [1-4]

Dermoscopic structures	Schematic illustration	Definition	Histopathologic correlation
Milia-like cysts		Round whitish or yellowish structures that shine brightly (like "stars in the sky") under nonpolarized dermoscopy. Milia-like cysts have been further sub-classified as small-starry and large-cloudy milia-like cysts[5].	Intraepidermal keratin-filled cysts.
Comedo-like openings		"Blackhead"-like plugs on the surface of the lesion.	Concave invaginations in the surface of the epidermis filled with keratin. Some of these invaginations may correspond to follicular openings filled with keratin.
Fingerprint-like structures		Delicate, thin light brown parallel running lines that do not interconnect to form a grid.	Epidermal ridges.
Gyri (ridges or fat-fingers) and sulci (fissures)		Gyri (ridges or fat-fingers) and sulci (fissures) that create a cerebriform surface. These invaginations can be filled with keratin, creating crypts.	Epidermal ridges with or without keratin filling the invaginations.
Moth-eaten border		Concave invaginations of the lesion border.	—

References:

1. *Argenziano G, Soyer HP, Chimenti S, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions: results of a consensus meeting via the Internet. J Am Acad Dermatol 2003; 48:679.*
2. *Braun RP, Rabinovitz HS, Oliviero M, et al. Dermoscopy of pigmented skin lesions. J Am Acad Dermatol 2005; 52:109.*
3. *Braun RP, Rabinovitz HS, Krischer J, et al. Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis: a morphological study. Arch Dermatol 2002; 138:1556.*
4. *Scope A, Benvenuto-Andraden C, Agero AL, Marghoob AA. Nonmelanocytic lesions defying the two-step dermoscopy algorithm. Dermatol Surg 2006; 32:1398.*
5. *Stricklin SM, Stoecker WV, Oliviero MD, et al. Cloudy and starry milia-like cysts: how well do they distinguish seborrheic keratoses from malignant melanomas? J Eur Acad Dermatol Venereol 2011; 25:1222.*

Dermoscopy of seborrheic keratosis



(A) Milia-like cysts (white arrows) and comedo-like openings (dashed black arrows).
(B) Network-like structures and fingerprint-like structures (solid square).
(C) Hairpin vessels (solid square), milia-like cysts (white arrow), and comedo-like openings (dashed black arrow).
(D) Gyri and sulci.

Vascular structures most commonly seen in nonmelanocytic tumors[1-3]

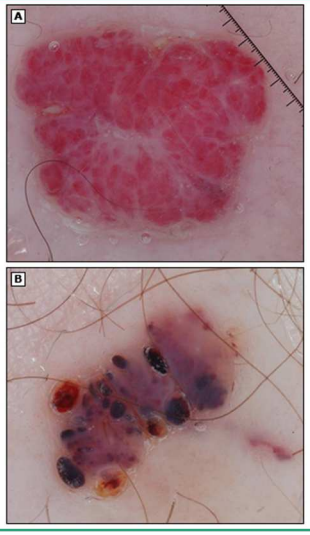
Dermoscopic structures	Schematic illustration	Definition (morphology)	Diagnostic associations	Positive predictive value
Glomerular vessels		Coiled vessels mimicking the glomerular apparatus of the kidney.	Bowenoid actinic keratosis, Bowen disease/squamous cell carcinoma[1,4] Clear cell acanthoma	62% for squamous cell carcinoma
Hairpin vessels		U-shaped vessels. Not infrequently may be twisted upon its axis. Background: ▪ White halo common in keratinocytic tumors ▪ Pink halo common in irritated seborrheic keratosis but can also be seen in melanoma	Keratinizing tumors such as keratoacanthoma and seborrheic keratoses[3,5,6] Basal cell carcinoma[7]	70% for seborrheic keratoses[3]
Arborizing		Vessels with large diameter, branching irregularly into fine capillaries.	Basal cell carcinoma[1,4,6] Can also be seen in cysts, furuncles and other adnexal tumors Intradermal nevi	94% for basal cell carcinoma[3]
Crown		Branching or nonbranching vessels radiating toward the center of the lesion but without crossing its center. Often associated with white/yellowish "popcorn-like" globular structures.	Sebaceous hyperplasia[3] Molluscum contagiosum	83%
Dotted or glomerular in string of pearls or serpiginous distribution		Vessels distributed in a serpiginous pattern.	Clear cell acanthoma[8]	100%
Strawberry pattern		White-yellow follicular openings surrounded by a white halo, over a background of red color.	Actinic keratosis[8]	–

The presence of a given vessel morphology is not exclusive to a particular diagnosis. For example, arborizing vessels are commonly seen in basal cell carcinoma, but they can also be seen in melanoma and intradermal nevi. Another example would be that although hairpin vessels are commonly associated with seborrheic keratoses, they can also be seen in melanoma. With that said, this table highlights vessels that are most commonly associated with nonmelanocytic tumors.

References:

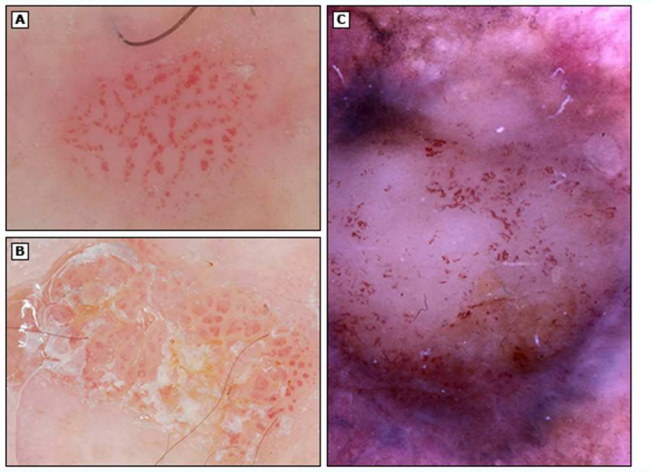
1. *Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part II. Nonmelanocytic skin tumors. J Am Acad Dermatol 2010; 63:377.*
2. *Zalaudek I, Kreusch J, Giacomel J, et al. How to diagnose nonpigmented skin tumors: a review of vascular structures seen with dermoscopy: part I. Melanocytic skin tumors. J Am Acad Dermatol 2010; 63:361.*
3. *Argenziano G, Zalaudek I, Corona R, et al. Vascular structures in skin tumors: a dermoscopy study. Arch Dermatol 2004; 140:1485.*
4. *Pan Y, Chamberlain AJ, Bailey M, et al. Dermatoscopy aids in the diagnosis of the solitary red scaly patch or plaque-features distinguishing superficial basal cell carcinoma, intraepidermal carcinoma, and psoriasis. J Am Acad Dermatol 2008; 59:268.*
5. *Braun RP, Rabinovitz HS, Krischer J, et al. Dermoscopy of pigmented seborrheic keratosis: a morphological study. Arch Dermatol 2002; 138:1556.*
6. *Ka VS, Clark-Loeser L, Marghoob AA. Vascular pattern in seborrheic keratoses and melanoma. Dermatol Surg 2004; 30:75.*
7. *Altamura D, Menzies SW, Argenziano G, et al. Dermatoscopy of basal cell carcinoma: morphologic variability of global and local features and accuracy of diagnosis. J Am Acad Dermatol 2010; 62:67.*
8. *Zalaudek I, Giacomel J, Argenziano G, et al. Dermoscopy of facial nonpigmented actinic keratosis. Br J Dermatol 2006; 155:951.*

Dermoscopy of hemangioma and angiokeratoma



(A) Red lacunae seen in a hemangioma.
(B) Red, blue, and black lacunae seen in an angiokeratoma.

Morphology of vessels under dermoscopy



(A) Dotted and glomerular vessels in string of pearls or serpiginous distribution in a clear cell acanthoma.
(B) Glomerular vessels focally present at the periphery of a squamous cell carcinoma.
(C) Polymorphous vessels in a malignant melanoma: dotted and serpentine vessels.

Reproduced with permission from Drs. Ashfaq Marghoob and Natalia Jaimes. UpToDate®

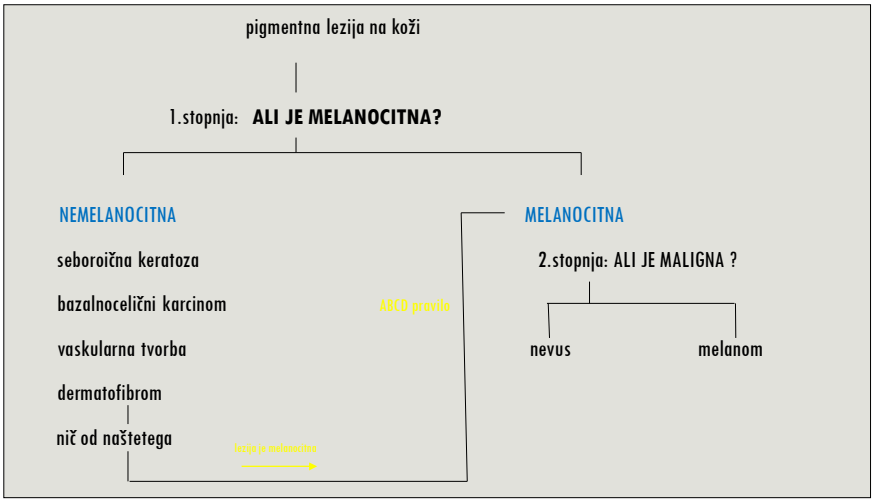
ALGORITEM PREPOZNAVANJA MELANOCITNIH LEZIJ

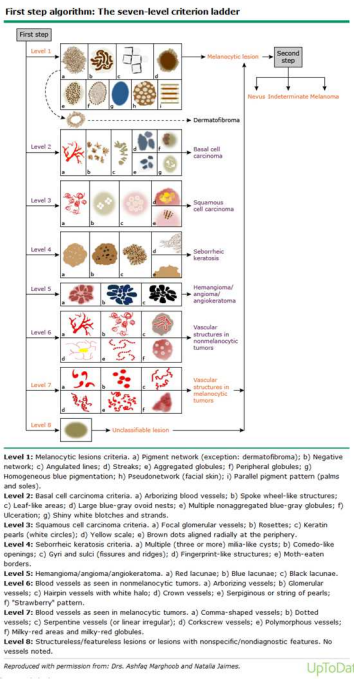
CILJ algoritma:

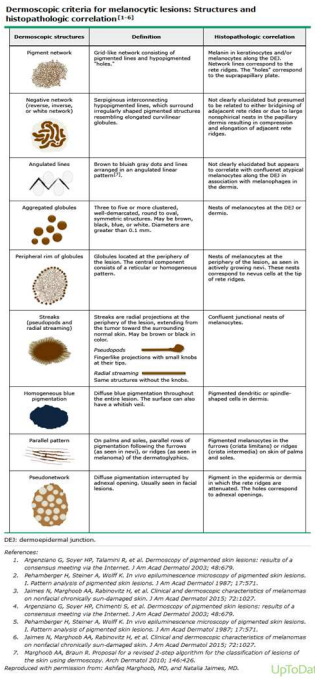
1. ALI JE LEZIJA MELANOCITNA ?

2. ALI JE LEZIJA MALIGNA ?

ALGORITEM DIAGNOSTIKE MELANOCITNIH LEZIJ







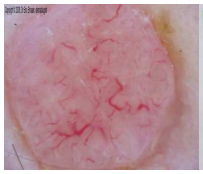
ALI JE LEZIJA MELANOCITNA ?

DA : pigmentna mreža

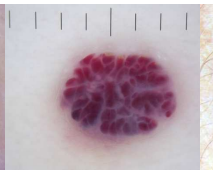
pravilna /enakomerna struktura,barva

nepravilna / neenakomerna struktura,barva

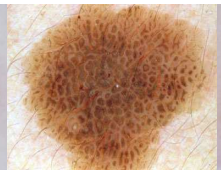
NE:



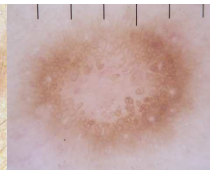
bazalnocelični karcinom



hemangiom



seboroična keratoza



dermatofibrom

ALI JE LEZIJA MALIGNA ?

Pattern analysis	Pehamberger 1991
ABCD(E) pravilo	Stolz 1991, Kittler 1996
Menzies metoda	Menzies 1996
7 point checklist	Argenziano 1998
3 point checklist	Argenziano 2006
modificirana Pattern analysis	Kittler 2009

ALI JE LEZIJA MALIGNA?

STOLZ 1991

Asimetrija 0 - 2

v obliki,barvi,teksturi, oseh

Border (robovi) 0 - 8

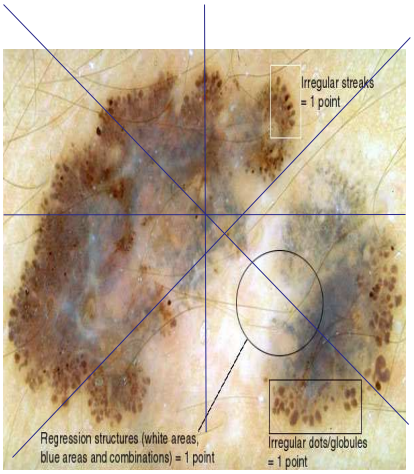
ostrina, v vseh 8. delih lezije

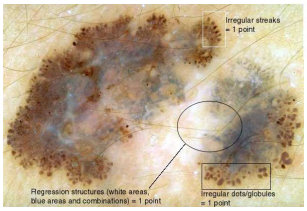
Color (barva) 1 - 6

bela, rdeča,svetlorjava, temno rjava, siva, črna

Druge strukture 0 – 5

mreža, globuli, trački, prazne regije





A x 1,3 + **B** x 0,1 + **C** x 0,5 + **D** x 0,5 =

TOTAL DERMOSCOPY SCORE (TDS)

1,00 - 4,75 benigna melanocitna lezija

4,75 - 5,45 suspektna lezija → "follow up"dermoskopija

ekscizija, histologija

> 5,45 velika verjetnost za MM → ekscizija, histologija

3 POINT CHECK LIST

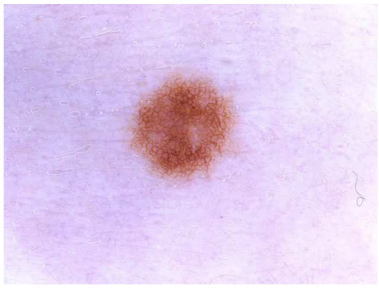
ARGENZIANO 2003

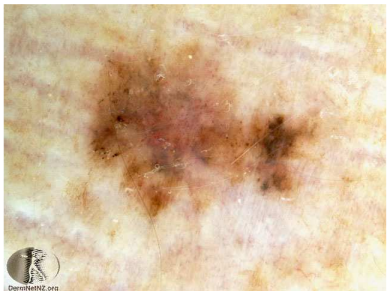
Asimetrija : barve ali struktur v eni ali dveh oseh

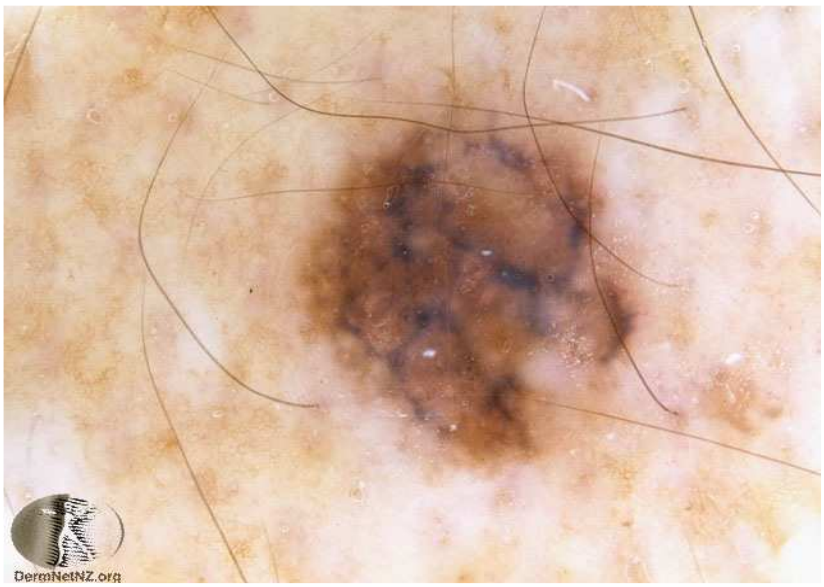
Atipična mreža : pigmentna mreža z iregularnimi luknjami in zadebeljenimi linijami

Modro-bele strukture : vsaka modra in/ali bela barva

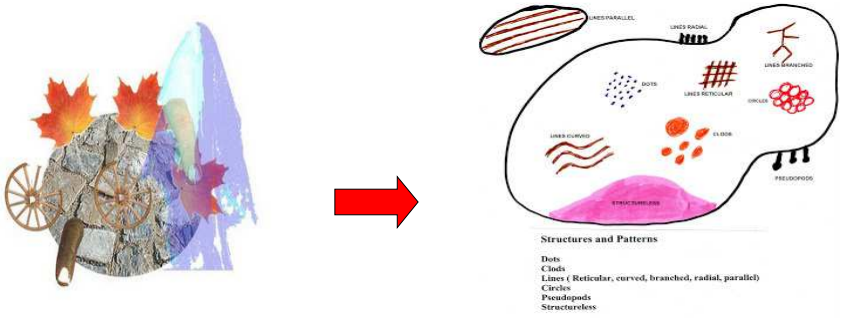
Metoda za odkrivanje suspektnih lezij, brez ugotavljanja diagnoze!







...potrditev ene točke opredeli lezijo kot suspektno



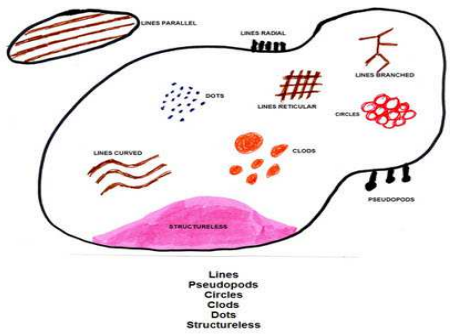
MODIFICIARANA ANALIZA VZORCEV (MODIFIED PATTERN ANALYSIS)

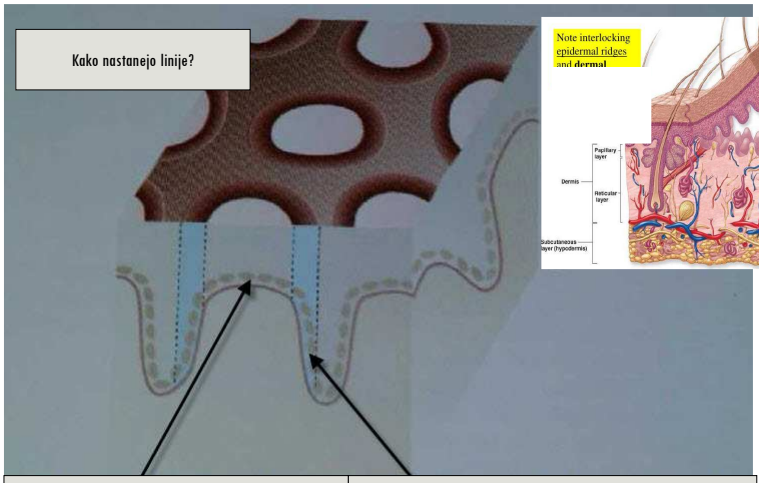
KITLLER 2009

- DIAGNOSTIKA MELANOMA (8 PRAVIL + PRAVILO KAOSA)
- ALGORITMI ZA SPECIFIČNE DIAGNOZE

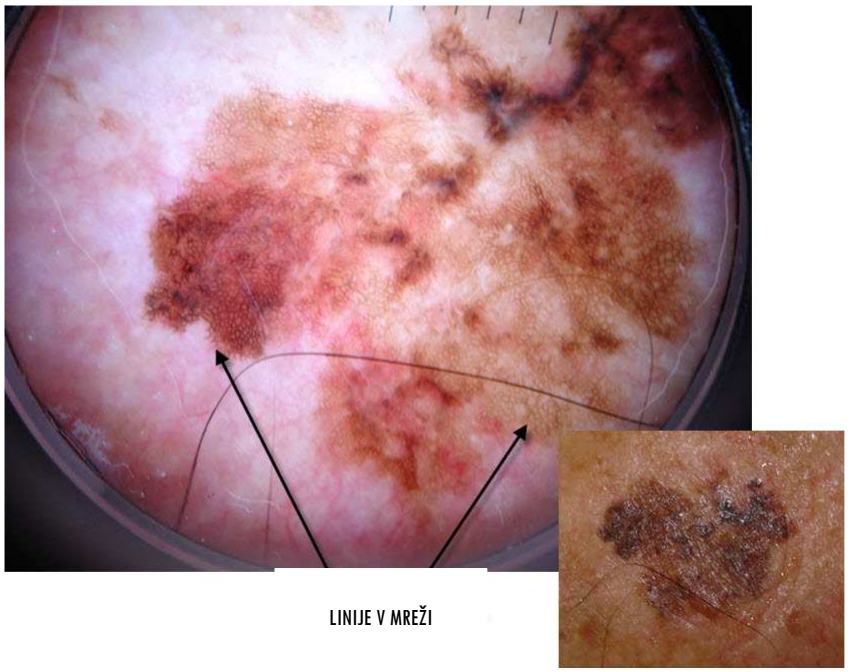
KITLLER(2009) JE POENOSTAVIL/ RACIANALIZIRAL STRUKTURE, KI JIH VIDIMO POD DERMOSKOPOM

v linije,pseudopodije,kroge,plake,pike,regije brez struktur

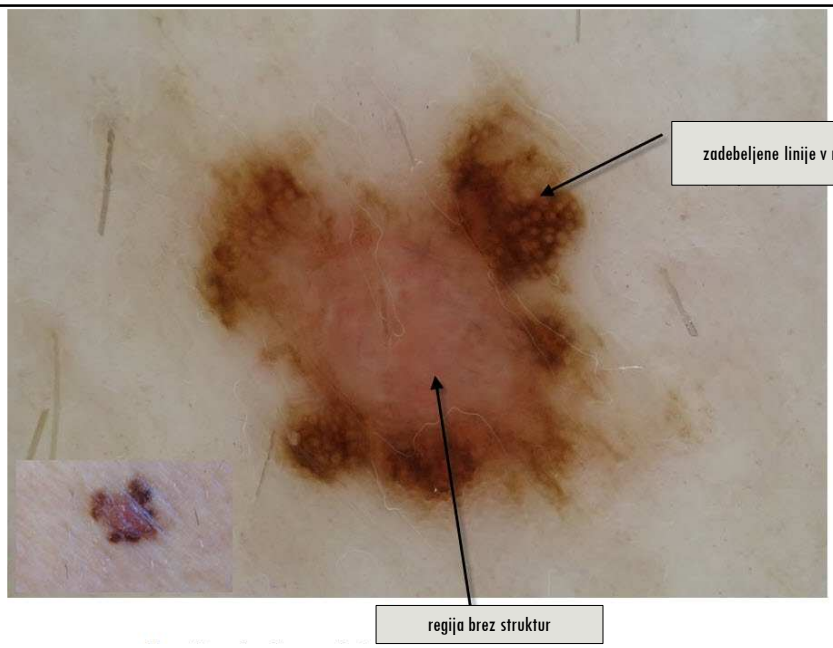




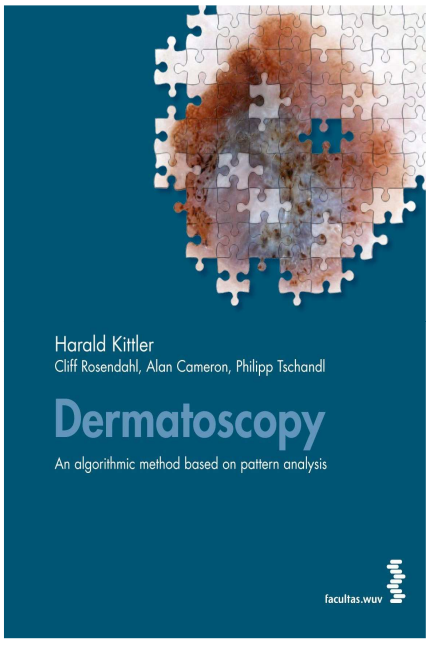
nad dermalno papilo vidimo samo tanko linijo melanocitov LUKNJA V MREŽI	V LINIJAH MREŽE vidimo stolpič melanocitov

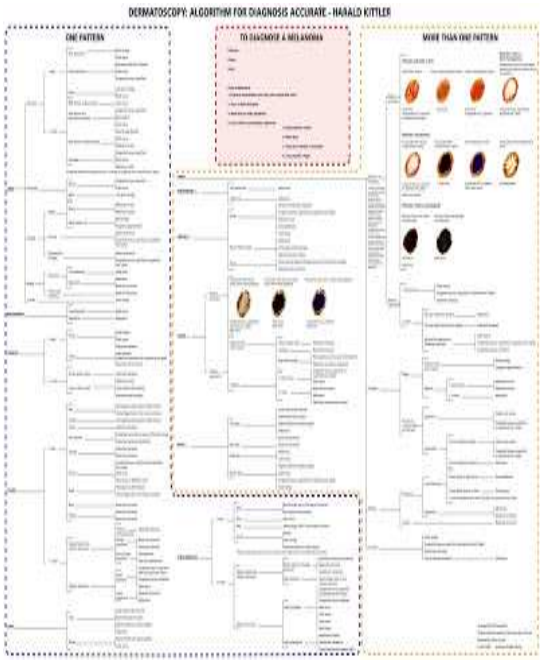


LINIJE V MREŽI



VEČ KOT 1 BARVA IN 1STRUKTURA = ZA MELANOM SUSPEKTNA LEZIJA





UPORABA DERMOSKOPIJE V KLINIČNI PRAKSI?

Diagnostika solitarne lezije:

Anamneza

Makroskopski izgled

Primerjava z drugimi lezijami na koži

Dermoskopija

POSTAVLJANJE DIAGNOZE NA PODLAGI ZBRANIH PODATKOV

UPORABA DERMOSKOPIJE V KLINIČNI PRAKSI?

Ocenjevanje večih/vseh lezij na koži :

anamnestični podatki / fototip kože, faktorji tveganja za razvoj MM

upoštevanje pacientovih želja

starost pacienta tip znamenj /globularni , Spitz nevus../

NE IZLOČUJ LEZIJ MAKROSKOPSKO

DOLOČI NAJPOGOSTEJŠI VZOREC NEVUSOV

DOLOČI /SPREMLJAJ ATIPIČNE NEVUSE

SUBTILNE SPREMEMBE ZA MELANOM SO VIDNE ŽE V 3.- 6. MESECIH

preveri komplianco pacienta !

UPORABA DIGITALNE DERMATOSKOPIJE V KLINIČNI PRAKSI?

PRIPOROČENO SPREMLJANJE VSEH NEVUSOV

Opazuješ :

spremembo velikosti /oblike

sprememba v strukturah

izguba pigmenta / pojav nove barve, ne rjave

NEVUSI SE SPREMINJAJO ! (NE)PREHODNO

MOŽNOST ZDRAVNIKOVE SAMOKONTROLE

Le 20% MM se razvije iz nevusov !

Velika večina slednjih je že ob prvem pregledu NEPREPOZNAN MM !

UPORABA DIGITALNE DERMATOSKOPIJE V KLINIČNI PRAKSI?

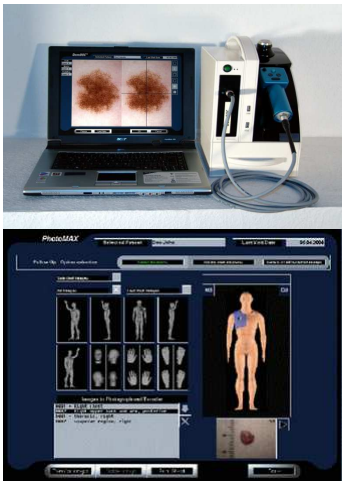
Pacienti s povečanim tveganjem za razvoj melanoma :

atipični nevusi/lezije

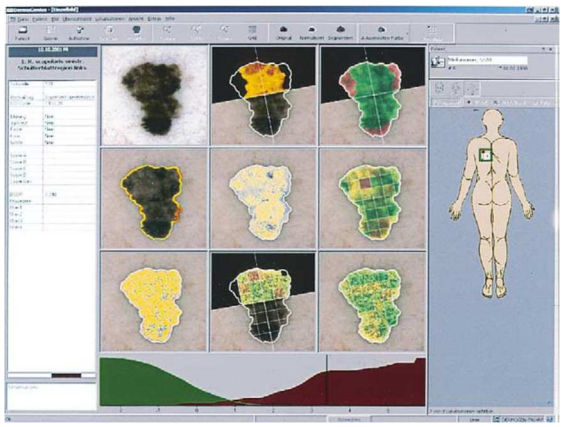
sindrom displastičnih nevusov

kongenitalni nevusi

Digitalno dermoskopijo indicira dermatolog !



DIGITALNA ANALIZA SLIKE IN RAČUNALNIŠKO ASISTIRANA DIAGNOZA



je evaluacija pigmentne lezije s pomočjo digitalne obdelave slike in uporabo "nevronskih mrež"

Marghoob. A., Swindle. L.D;.Moricz C. et al.Instruments and new tehnologies for in vivo diagnosis of melanoma .J Am Acad Dermatol .2003;49:777-97

KAJ SO REALNA PRIČAKOVANJA V DERMOSKOPIJI ?

SENZITIVNOST

proporcionalno narašča z izkušnjami

Argenziano 2004

Argenziano Giuseppe, MD, PhD

Department of Dermatology, Second University of Naples

KAJ SO REALNA PRIČAKOVANJA V DERMOSKOPIJI ?

"NAPAČNO NEGATIVNI" REZULTATI DERMOSKOPIJE SO REALNOST

Argenziano, 2004

Melanomi z benignim vzorcem

Melanomi z nespecifičnim vzorcem

Melanomi, rožnati / amelanotični

Argenziano Giuseppe, MD, PhD

Department of Dermatology, Second University of Naples

KAJ SO REALNA PRIČAKOVANJA V DERMOSKOPIJI ?

NI NADOMESTEK HISTOLOGIJE

Ne da vedno odgovora ali je lezija MM

Pomaga pri odločitvi, ali naj bo pigmentna lezija ekscidirana in histološko opredeljena

KAJ SO REALNA PRIČAKOVANJA V DERMOSKOPIJI ?

Soyer, 2001:

" DERMOSKOPIJA VZPODBUJA ZDRAVNIKE, DA POSVETIJO VEČ ČASA IN SKRBI BOLNIKOM S PIGMENTNIMI LEZIJAMI "

PETER SOYER MD,Phd

Inaugural Professor of Dermatology at the University of Queensland in Brisbane/Australia.

Kaj so realna pričakovanja v dermoskopiji ?

AI v dermoskopiji ?

Dr. Bertalan Meskó

The Medical Futurist, Director Of The Medical Futurist Institute, Keynote Speaker & Author

Kaj so realna pričakovanja v dermoskopiji ?

AI v dermoskopiji ?

Dr. Bertalan Meskó

The Medical Futurist, Director Of The Medical Futurist Institute, Keynote Speaker & Author

Kaj so realna pričakovanja v dermoskopiji ?

AI v dermoskopiji ?

Naše izkušnje:

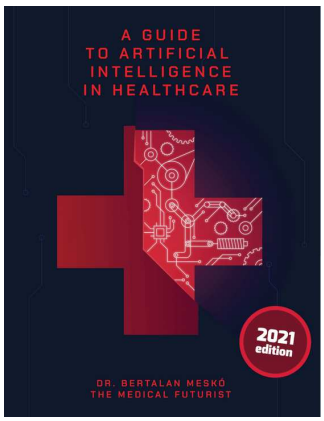
" ZA DOBRO IZVAJANJE DERMOSKOPIJE JE POTREBEN DOBRO POUČEN DERMATOLOG, S KLINIČNIMI IZKUŠNJAMI, MOŽNOSTJO KONZULTACIJE IN PRIDOBIVANJA POVRATNIH INFORMACIJ ..

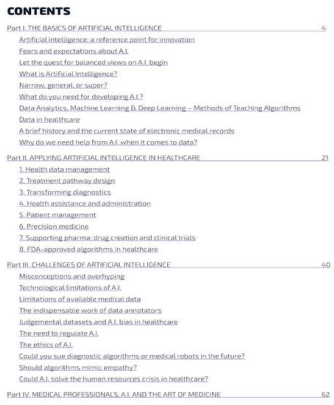
.... PODALJŠAN ČAS PREGLEDA IN OMEJENO ŠTEVILO PACIENTOV .."

Kaj so realna pričakovanja v dermoskopiji ?

AI v dermoskopiji ?

Naše poslanstvo:





CONTENTS

Part I. THE BASICS OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE 6
Artificial intelligence: a reference point for innovation
Fears and expectations about A.I.
Let the quest for balanced views on A.I. begin
What is Artificial Intelligence?
Narrow, general, or super?
What do you need for developing A.I.?
Data Analytics, Machine Learning & Deep Learning – Methods of Teaching Algorithms
Data in healthcare
A brief history and the current state of electronic medical records
Why do we need help from A.I. when it comes to data?
Part II. APPLYING ARTIFICIAL INTELLIGENCE IN HEALTHCARE 21
1. Health data management
2. Treatment pathway design
3. Transforming diagnostics
4. Health assistance and administration
5. Patient management
6. Precision medicine
7. Supporting pharma: drug creation and clinical trials
8. FDA-approved algorithms in healthcare
Part III. CHALLENGES OF ARTIFICIAL INTELLIGENCE 40
Misconceptions and overhyping
Technological limitations of A.I.
Limitations of available medical data
The indispensable work of data annotators
Judgemental datasets and A.I. bias in healthcare
The need to regulate A.I.
The ethics of A.I.
Could you sue diagnostic algorithms or medical robots in the future?
Should algorithms mimic empathy?
Could A.I. solve the human resources crisis in healthcare?
Part IV. MEDICAL PROFESSIONALS, A.I. AND THE ART OF MEDICINE 62

applied sciences
MDPI
Article

Image Quality Assessment of Digital Image Capturing Devices for Melanoma Detection

Bogdan Dugonik [1,*], Aleksandra Dugonik [2], Maruška Marovt [2] and Marjan Golob [1]

1 Faculty of Electrical Engineering and Computer Science, University of Maribor, 2000 Maribor, Slovenia; marjan.golob@um.si
2 Department of Dermatology, University Medical Centre Maribor, 2000 Maribor, Slovenia; aleksandra.dugonik@ukc-mb.si (A.D.); maruska.marovt@gmail.com (M.M.)
* Correspondence: bogdan.dugonik@um.si; Tel.: +386-2-220-7214

Received: 24 March 2020; Accepted: 16 April 2020; Published: 21 April 2020

Abstract: The fast-growing incidence of skin cancer, especially melanoma, is the guiding principle for intense development of various digital image-capturing devices providing easier recognition of melanoma by dermatologists. Handheld and digital dermoscopy, following of mole changes with smartphones and digital analysing of mole images, is based on evaluation of the colours, shape and deep structures in the skin moles. Incorrect colour information of an image, under- or overexposed images, lack of sharpness and low resolution of the images, can lead to melanoma misdiagnosis. The purpose of our study was to determine the colour error in the image according to the given lighting conditions and different camera settings. We focused on measuring the image quality parameters of smartphones and high-resolution cameras to compare them with the results of state-of-the-art dermoscopy device systems. We applied standardised measuring methods. The spatial frequency response method was applied for measuring the sharpness and resolution of the tested camera systems. Colour images with known reference values were captured from the test target, to evaluate colour error as a CIELAB (Commission Internationale de l'Eclairage) ΔE^*_{ab} colour difference as seen by a human observer. The results of our measurements yielded two significant findings. First, all tested cameras produced inaccurate colours when operating in automatic mode, and second, the amount of sharpening was too intensive. These deficiencies can be eliminated through adjusting the camera parameters manually or by image post-production. The presented two-step camera calibration procedure improves the colour accuracy of captured clinical and dermoscopy images significantly.

Keywords: dermoscopy; melanoma detection; mole screening; image quality; colour response; spatial frequency response; image resolution; image sharpness

Useful Links Related To Dermoscopy

TOP 5 Links

Dermoscopy.org: http://www.dermoscopy.org/ - On Line Dermoscopy Atlas by G. Argenziano & H.P. Soyer

Dermoscopy Atlas: http://www.dermoscopyatlas.com/index.cfm - An International Atlas of Dermoscopy by the Skin Cancer Society of Australia

Dermoscopy Made Simple: http://www.dermoscopymadesimple.blogspot.com/ - Dermoscopy teaching blog of the Australian Institute of Dermatology and the Skin Cancer College of Australia and New Zealand

Dermoscopy Blog: http://dermoscopic.blogspot.com/ - information about dermoscopy to dermatologists or any physician with a special interest in dermoscopy - by Eric Ehrsam

DermLecture.com: http://www.dermnet.com/dermoscopy-videos/

Other Dermoscopy Links

Dermoscopedia: https://dermoscopedia.org

Case Reports in Dermatology: This peer-reviewed online-only journal publishes original case reports covering the entire spectrum of dermatology, including prevention, diagnosis, treatment, toxicities of therapy, supportive care, quality-of-life, and survivorship issues.

Discrimination analysis between melanomas and Clark nevi - Keio University

dermatoscopie.org - Dermoscopy international web site of FFFCEDV

ISTD - International Society of Teledermatology

TEČAJ OSNOV DERMOSKOPIJE

UPORABA DERMATOSKOPIJE V KLINIČNI PRAKSI

KATARINA ŠMUC BERGER

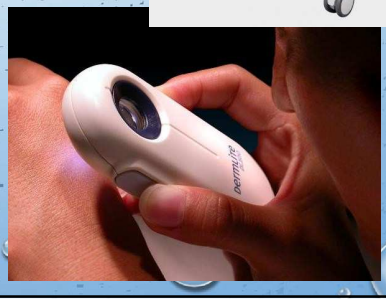
DERMATOVENEROLOGINJA

SPLOŠNA BOLNIŠNICA IZOLA

1

DERMOSKOPIJA V AMBULANTI

- OCENA SUSPEKTNO VS. NESUSPEKTNO
- LOČEVANJE MELANOCITNIH IN NEMELANOCITNIH LEZIJ
- DODATNA OCENA KLINIČNO SUSPEKTNIH
- SPREMLJANJE
- OCENA DRUGIH DERMATOZ (VNETNE LEZIJE, ZAJEDALCI)



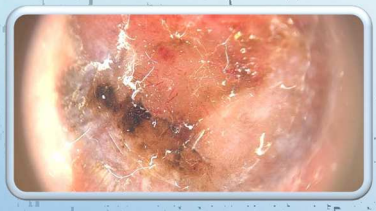
2

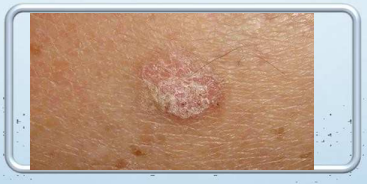
NAČRT

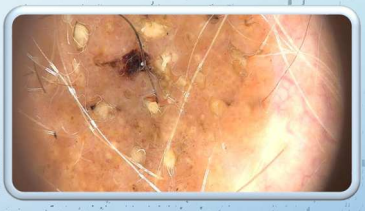
- PREGLED NAJPOGOSTEJŠIH VZORCEV
- SPECIFIČNE LASTNOSTI/ZNAČILNOSTI
- MELANOM
- BAZALNOCELIČNI KARCINOM
- PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM
- SEBOROIČNA KERATOZA

3

NAJPOGOSTEJŠE DIAGNOZE/DILEME V AMBULANTI

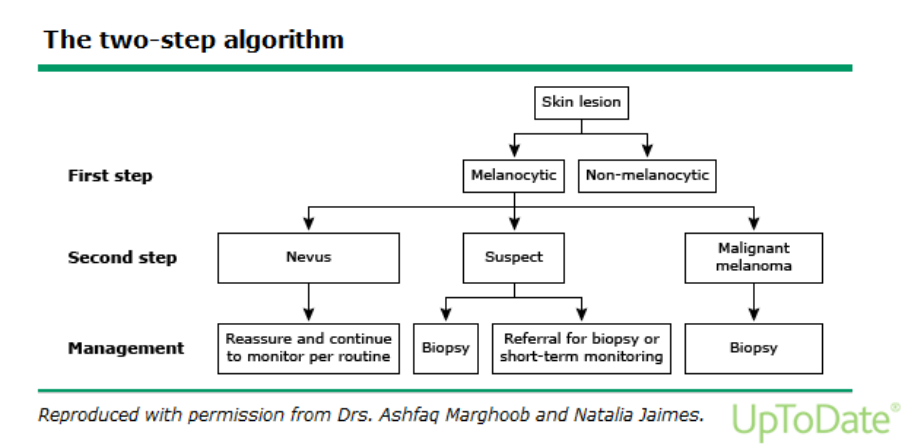




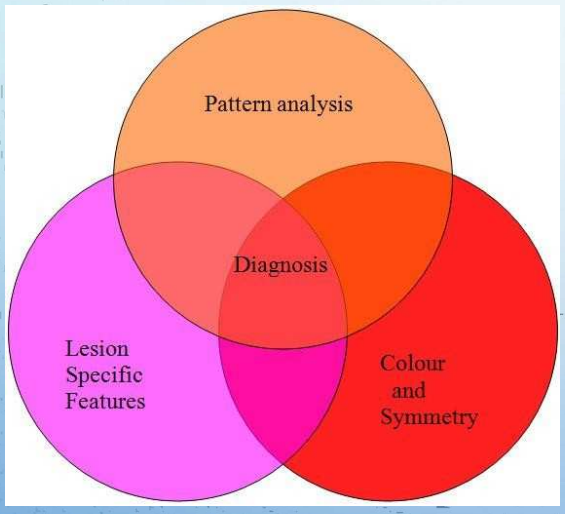


MALIGNO ?	PREKANCEROZA?	BENIGNO?
• BAZALNOCELIČNI KARCINOM • PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM • MELANOM	AKTINIČNA KERATOZA	• MELANOCITNI NEVUS • SEBOROIČNA KERATOZA • HEMANGIOM • HISTIOCITOM

4



Online tutorials on dermoscopy can be found at www.dermoscopedia.org, www.dermnetnz.org/doctors/dermoscopy-course/introduction.html, www.dermoscopy-ids.org/index.php/education/podcasts, or www.genomel.org/dermoscopy. Also, information regarding the two-step algorithm can be found in an app called Dermoscopy Two Step Algorithm.



http://www.pcds.org.uk/p/dermoscopy-interpretation-of-dermoscopic-features

6

Chaos and clues algorithm for dermoscopy

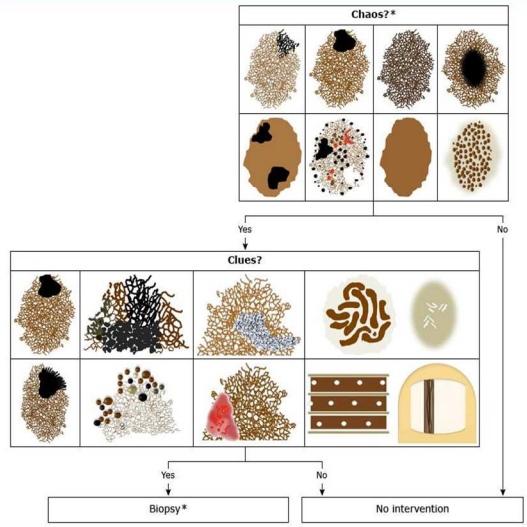


Illustration of the chaos and clues algorithm for the dermoscopic evaluation of pigmented skin lesions.

- Chaos:
  - Asymmetric distribution of dermoscopic structures or colors
- Clues for malignancy:
  - Eccentric, structureless area of any color, except skin color
  - Thick lines, reticular or branched
  - Gray or blue structures (ie, lines, circles, clods, and dots)
  - Black dots or clods, located along peripheral edge
  - Radial lines or pseudopods, segmental (or focal)
  - White lines, including lines arranged perpendicularly to each other (only seen with polarized dermoscopy) and reticular, white lines (seen with both polarized and nonpolarized dermoscopy)
  - Polymorphous vessels (more than one vessel morphology)
  - Lines parallel, ridges (volar) or chaotic (nails)

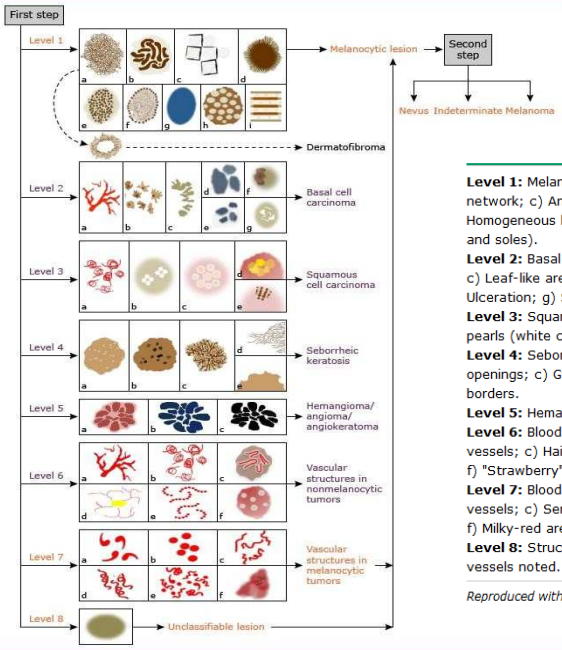
* Any exception to chaos? If yes, perform a biopsy.

- Changing lesion in an adult
- Lesion on the head or neck with gray appearance
- Pigmented, nodular lesion
- Acral lesion with parallel ridge pattern

Reproduced with permission from: Ashfaq A Marghoob, MD, and Natalia Jaimes, MD.

UpToDate

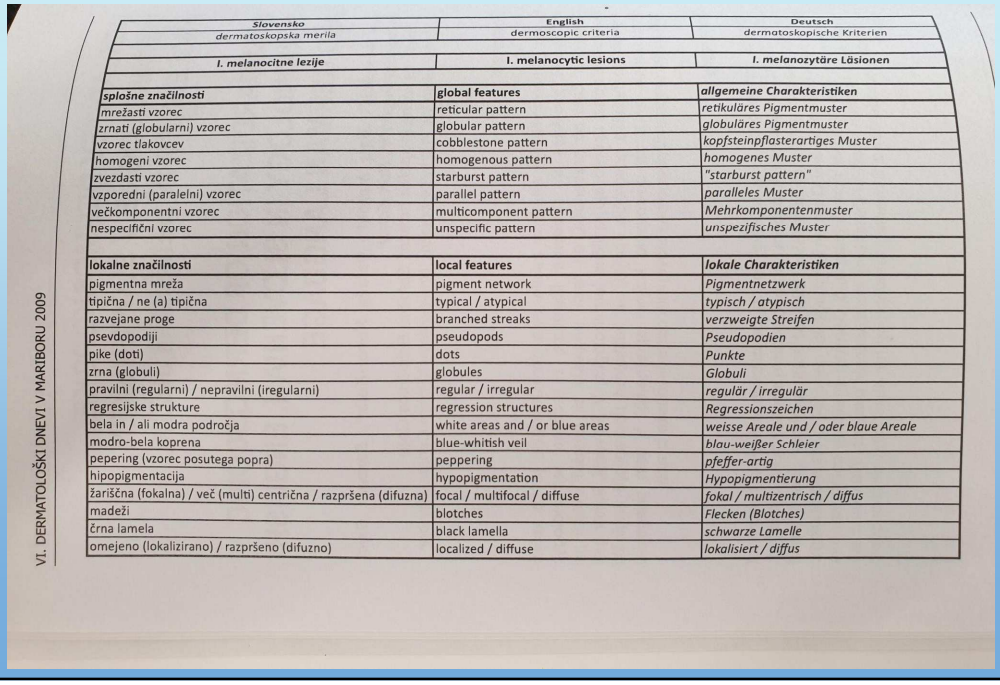
First step algorithm: The seven-level criterion ladder



Level 1: Melanocytic lesions criteria. a) Pigment network (exception: dermatofibroma); b) Negative network; c) Angulated lines; d) Streaks; e) Aggregated globules; f) Peripheral globules; g) Homogeneous blue pigmentation; h) Pseudonetwork (facial skin); i) Parallel pigment pattern (palms and soles).
Level 2: Basal cell carcinoma criteria. a) Arborizing blood vessels; b) Spoke wheel-like structures; c) Leaf-like areas; d) Large blue-gray ovoid nests; e) Multiple nonaggregated blue-gray globules; f) Ulceration; g) Shiny white blotches and strands.
Level 3: Squamous cell carcinoma criteria. a) Focal glomerular vessels; b) Rosettes; c) Keratin pearls (white circles); d) Yellow scale; e) Brown dots aligned radially at the periphery.
Level 4: Seborrheic keratosis criteria. a) Multiple (three or more) milia-like cysts; b) Comedo-like openings; c) Gyri and sulci (fissures and ridges); d) Fingerprint-like structures; e) Moth-eaten borders.
Level 5: Hemangioma/angioma/angiokeratoma. a) Red lacunae; b) Blue lacunae; c) Black lacunae.
Level 6: Blood vessels as seen in nonmelanocytic tumors. a) Arborizing vessels; b) Glomerular vessels; c) Hairpin vessels with white halo; d) Crown vessels; e) Serpiginous or string of pearls; f) "Strawberry" pattern.
Level 7: Blood vessels as seen in melanocytic tumors. a) Comma-shaped vessels; b) Dotted vessels; c) Serpentine vessels (or linear irregular); d) Corkscrew vessels; e) Polymorphous vessels; f) Milky-red areas and milky-red globules.
Level 8: Structureless/featureless lesions or lesions with nonspecific/nondiagnostic features. No vessels noted.

Reproduced with permission from: Drs. Ashfaq Marghoob and Natalia Jaimes.

UpToDate®



VI. DERMATOLOŠKI DNEVI V MARIBORU 2009

Slovensko dermatoskopska merila	English dermoscopic criteria	Deutsch dermatoskopische Kriterien
I. melanocitne lezije	**I. melanocytic lesions**	**I. melanozytäre Läsionen**
splošne značilnosti	**global features**	***allgemeine Charakteristiken***
mrežasti vzorec	reticular pattern	*retikuläres Pigmentmuster*
zrnati (globularni) vzorec	globular pattern	*globuläres Pigmentmuster*
vzorec tlakovcev	cobblestone pattern	*kopfsteinpflasterartiges Muster*
homogeni vzorec	homogenous pattern	*homogenes Muster*
zvezdasti vzorec	starburst pattern	*"starburst pattern"*
vzporedni (paralelni) vzorec	parallel pattern	*paralleles Muster*
večkomponentni vzorec	multicomponent pattern	*Mehrkomponentenmuster*
nespecifični vzorec	unspecific pattern	*unspezifisches Muster*
lokalne značilnosti	**local features**	***lokale Charakteristiken***
pigmentna mreža	pigment network	*Pigmentnetzwerk*
tipična / ne (a) tipična	typical / atypical	*typisch / atypisch*
razvejane proge	branched streaks	*verzweigte Streifen*
psevdopodiji	pseudopods	*Pseudopodien*
pike (doti)	dots	*Punkte*
zrna (globuli)	globules	*Globuli*
pravilni (regularni) / nepravilni (iregularni)	regular / irregular	*regulär / irregulär*
regresijske strukture	regression structures	*Regressionszeichen*
bela in / ali modra področja	white areas and / or blue areas	*weisse Areale und / oder blaue Areale*
modro-bela koprena	blue-whitish veil	*blau-weißer Schleier*
pepering (vzorec posutega popra)	peppering	*pfeffer-artig*
hipopigmentacija	hypopigmentation	*Hypopigmentierung*
žariščna (fokalna) / več (multi) centrična / razpršena (difuzna)	focal / multifocal / diffuse	*fokal / multizentrisch / diffus*
madeži	blotches	*Flecken (Blotches)*
črna lamela	black lamella	*schwarze Lamelle*
omejeno (lokalizirano) / razpršeno (difuzno)	localized / diffuse	*lokalisiert / diffus*

DERMATOSKOPSKI VZORCI 1

•**Reticular pattern** - defined by a pigment network. Typical pigment networks are seen in acquired melanocytic naevi and some lentigo. A fine peripheral network is seen in dermatofibroma. An atypical pigment network has a high specificity for melanoma

•**Globular pattern** - the presence of numerous, variously sized, round to oval structures with various shades of brown and grey-black coloration. A globular pattern is indicative of junctional proliferation of melanocytes and is normally seen in acquired melanocytic naevi in young people

•**Homogenous pattern** - a diffuse area of colour in the absence of a pigment network or other distinctive local features. Such features may seen in melanocytic lesions or other lesions such as blue naevi and some seborrhoeic keratoses

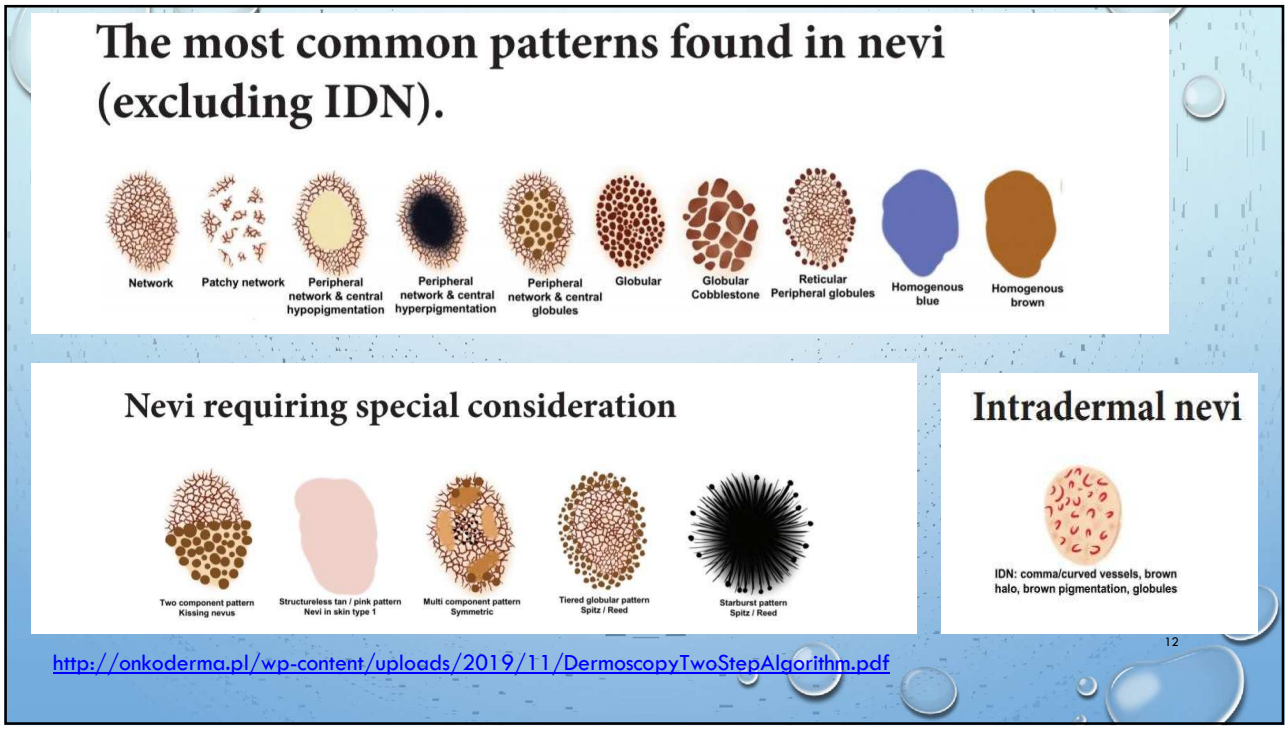
•**Multicomponent** - while it is not unusual to find a combination of features such as globular reticular or reticular homogenous, the combination of three or more patterns within a lesion (multicomponent) can be suggestive of melanoma, especially if the features are asymmetrical

http://www.pcds.org.uk/p/dermoscopy-interpretation-of-dermoscopic-features

DERMATOSKOPSKI VZORCI 2

•**Cobblestone -** closely aggregated, large somewhat angulated globules resembling a cobblestone. They result from large dermal nests of melanoctyes found in dermal naevi
•**Parallel pattern -** indicative of acral lesions. A parallel-like fingerprint pattern can be seen in solar lentigo
•**Starburst pattern -** pigmented streaks in a radial arrangement at the edge of a pigmented skin lesion. Indicative of spitzoid lesions including the pigmented spindle cell naevus of Reed, and spitzoid melanoma
•**Lacuna -** several to numerous, smooth-bordered, round to oval, variously sized structures. The morphologic hallmark of these lacunae is their striking reddish, blue-purplish or black coloration. They are indicative of angioma
•**Unspecific -** relatively featureless lesions that cannot be categorised by any of the above. Beware as this pattern can represent a subtle melanoma

http://www.pcds.org.uk/p/dermoscopy-interpretation-of-dermoscopic-features



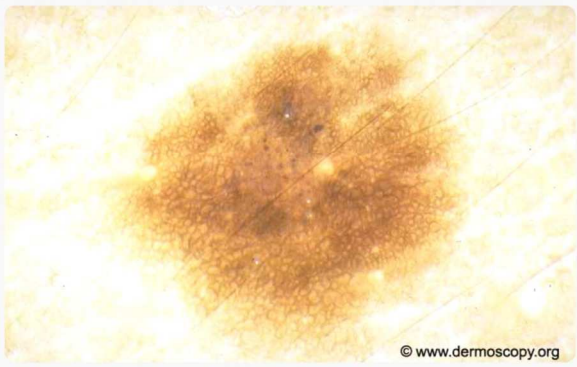
http://onkoderma.pl/wp-content/uploads/2019/11/DermoscopyTwoStepAlgorithm.pdf

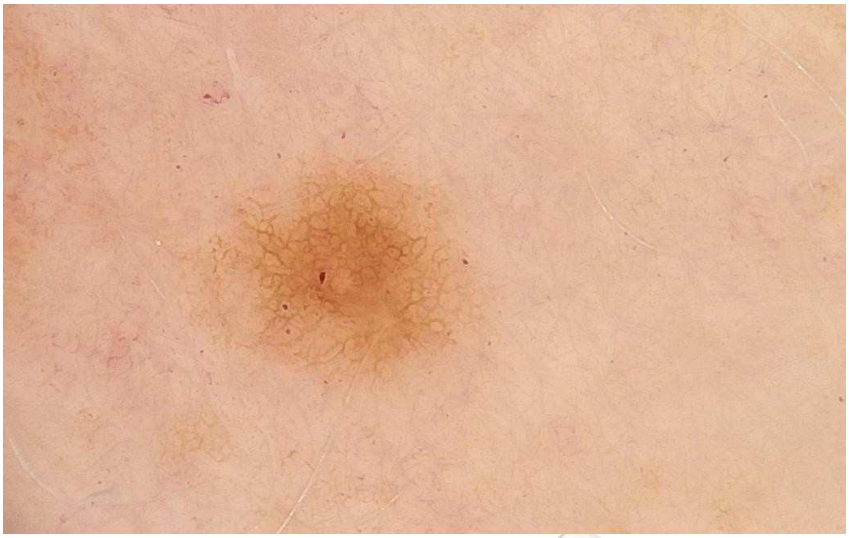
PIGMENTNA MREŽA

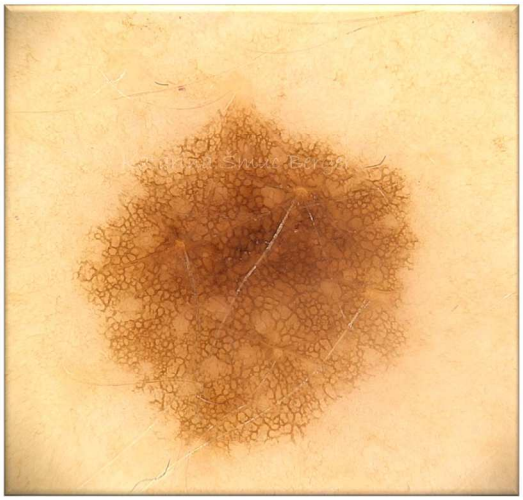
- KAJ JE TIPIČNO ?
- SVETLO DO TEMNO RJAVA MREŽA
- PRAVILNIH (VELIKOST, DEBELINA) OKENC PO CELOTNI POVRŠINI LEZIJE
- PROTI PERIFERIJI POSTOPOMA IZZVENEVA

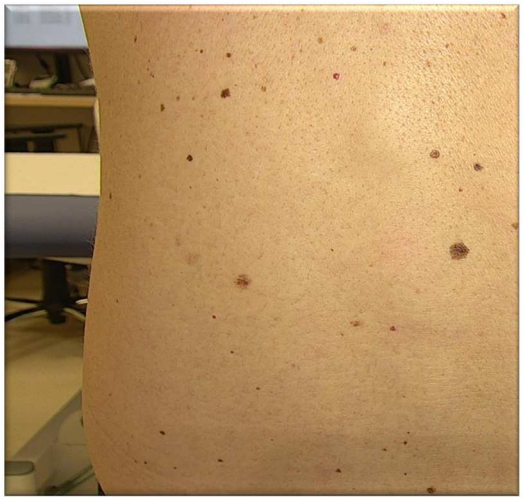
Criteria for melanocytic neoplasms and their histopathologic correlation [1-3]

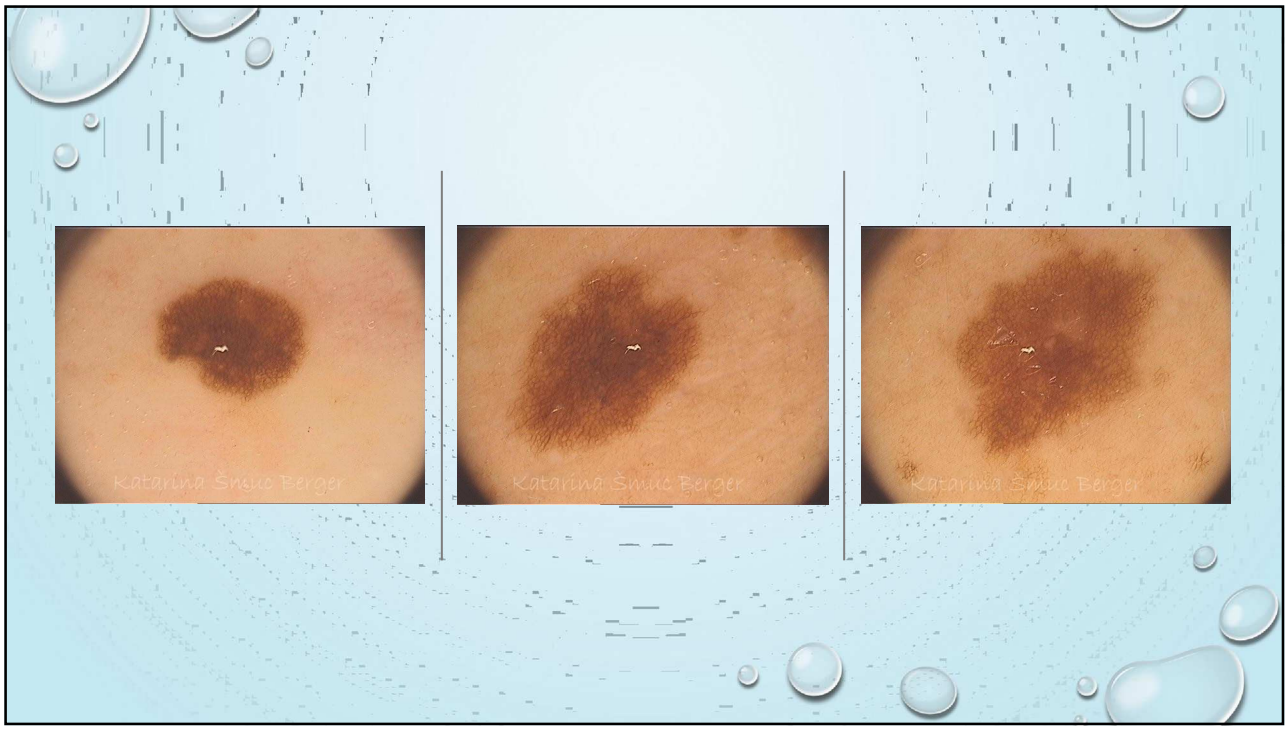
Dermoscopic structures	Schematic illustration	Definition	Histopathologic correlation
Pigment network		Grid-like network consisting of pigmented lines and hypopigmented "holes."	Melanin in keratinocytes and/or melanocytes along the DEJ. Network lines correspond to the rete ridges. The "holes" correspond to the suprapapillary plate.

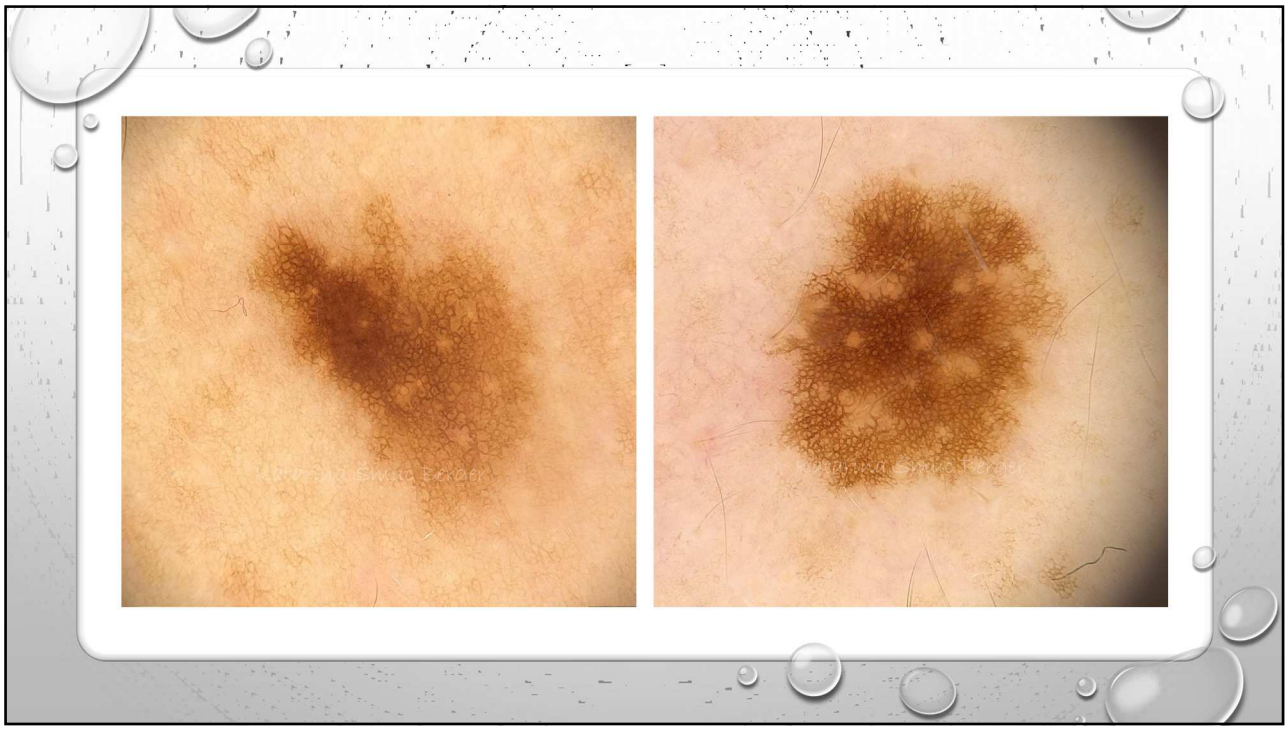


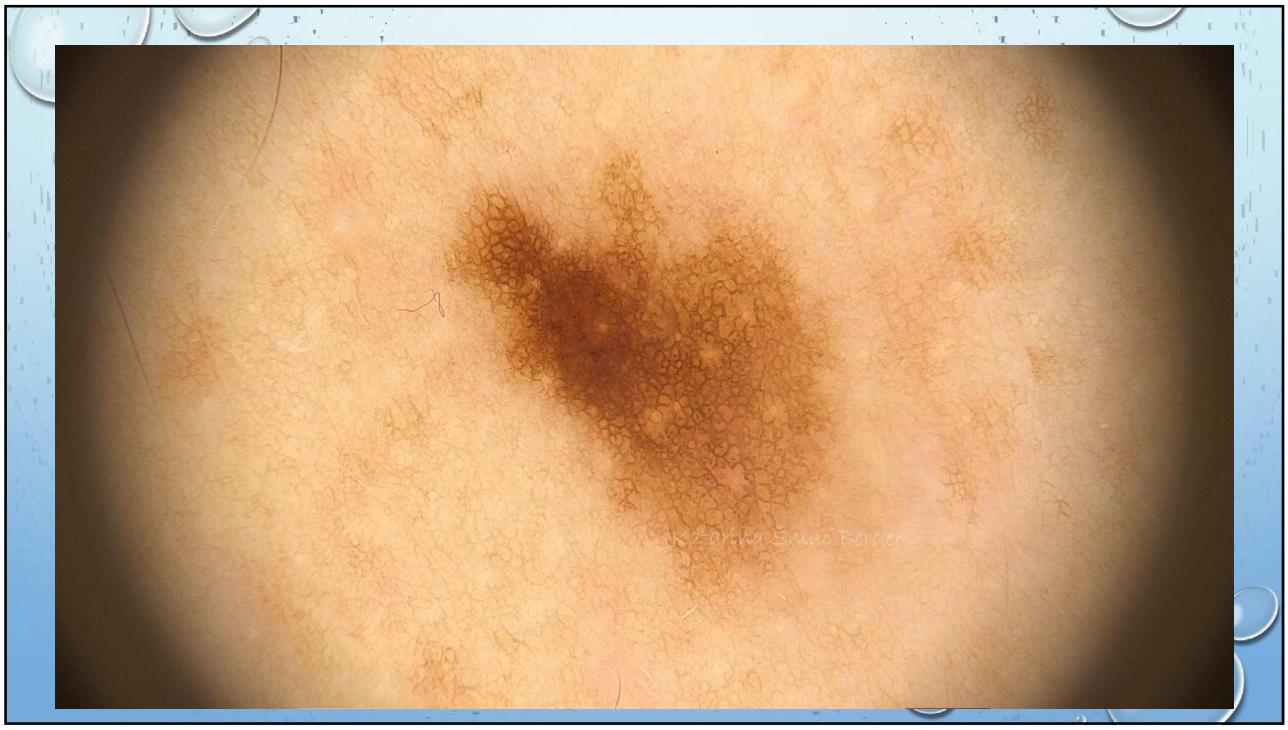


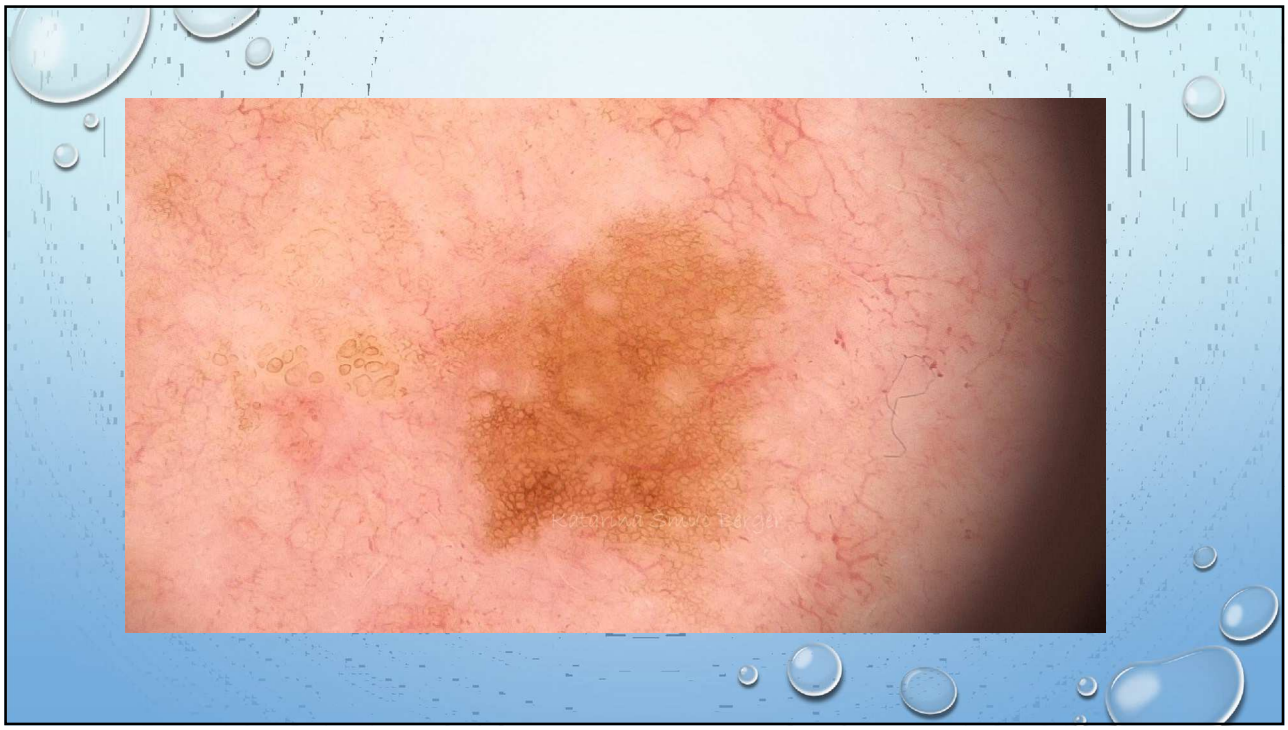


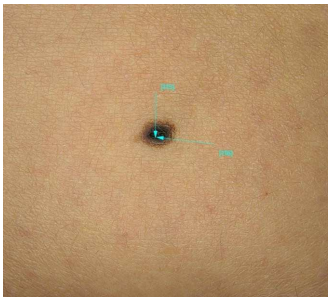


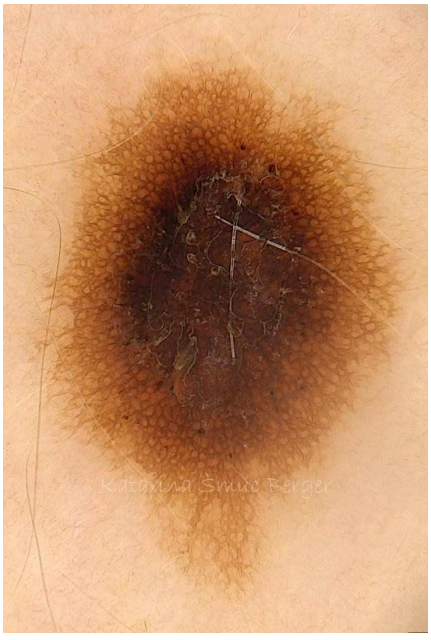


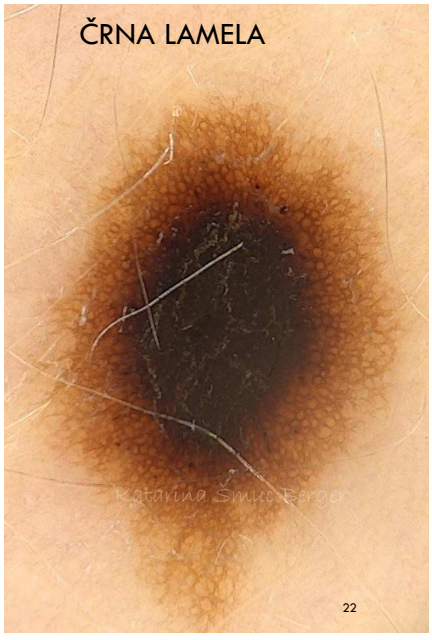








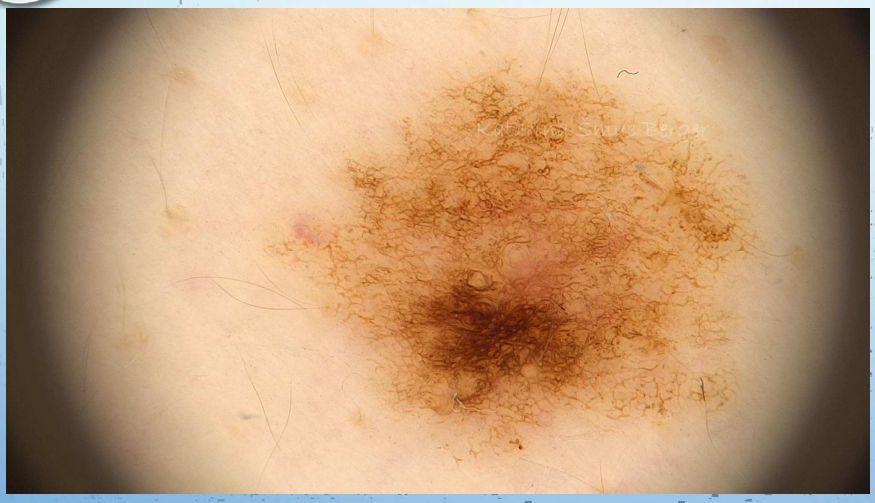


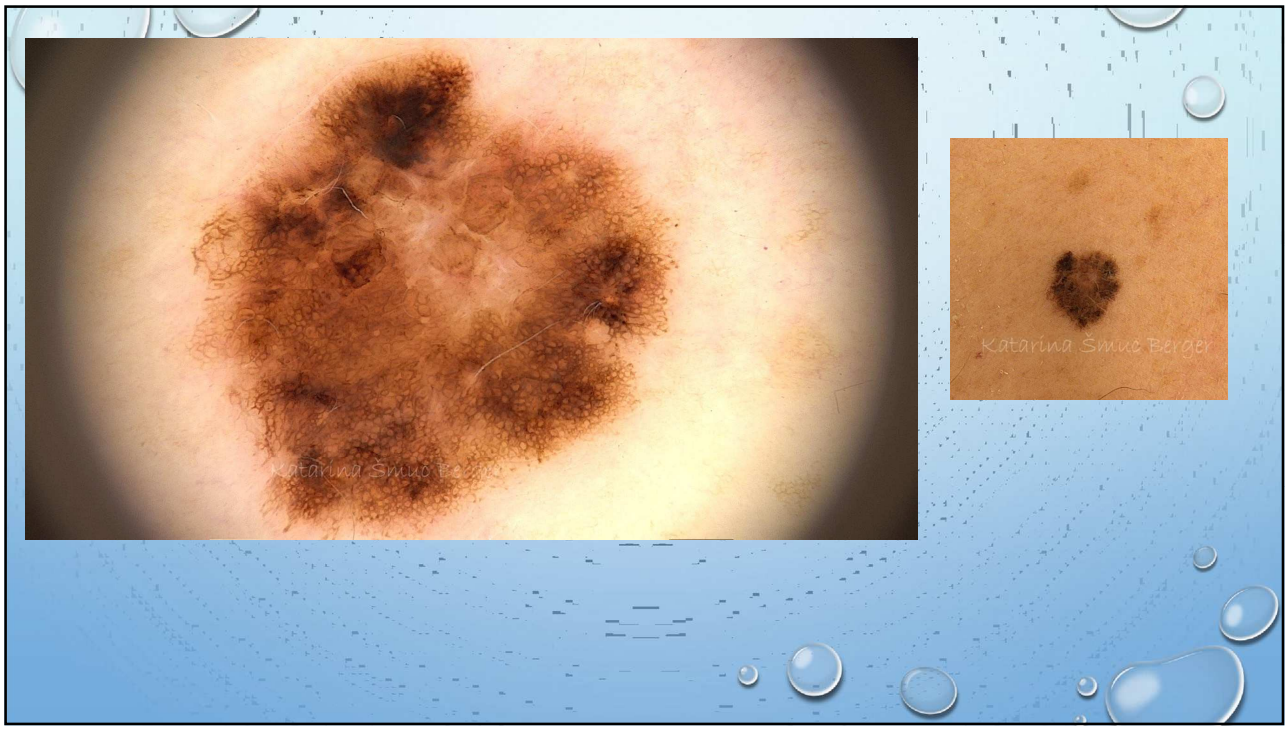


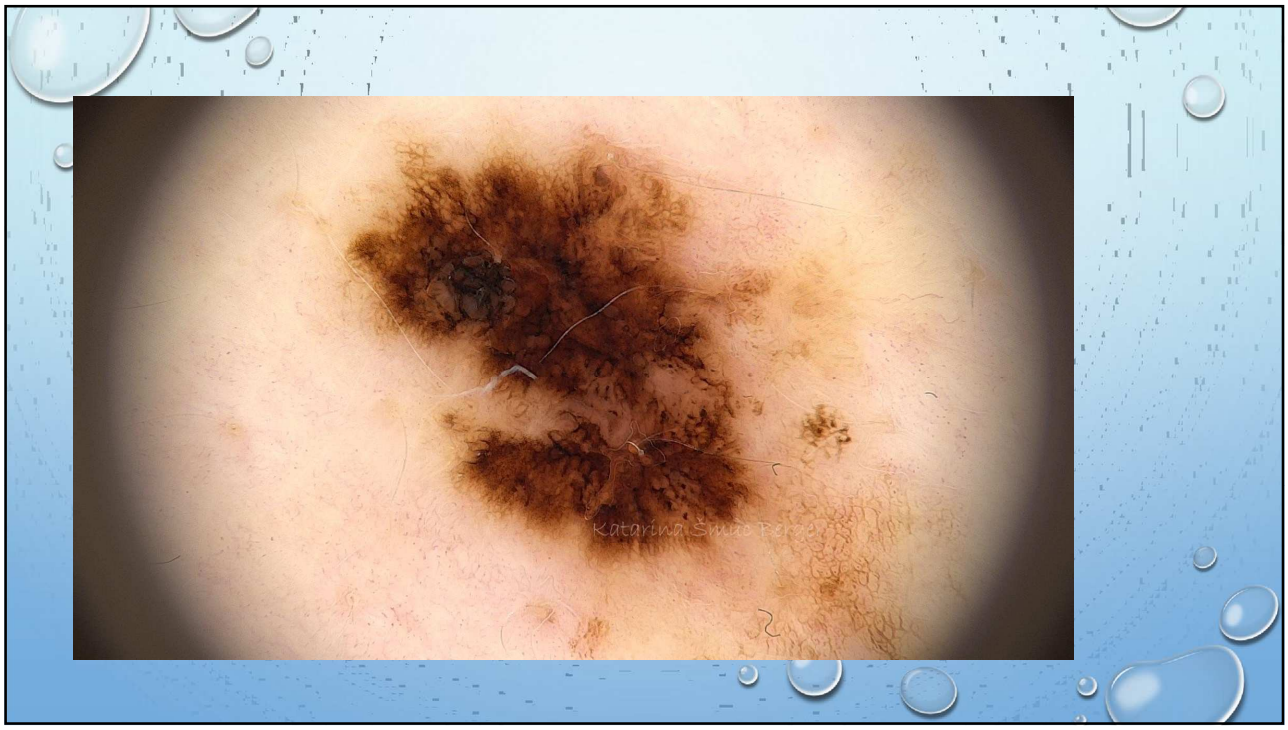
Kaminska-Winciorek G, Spiewak R. Tips and tricks in the dermoscopy of pigmented lesions. *BMC Dermatol*. 2012;12:14.

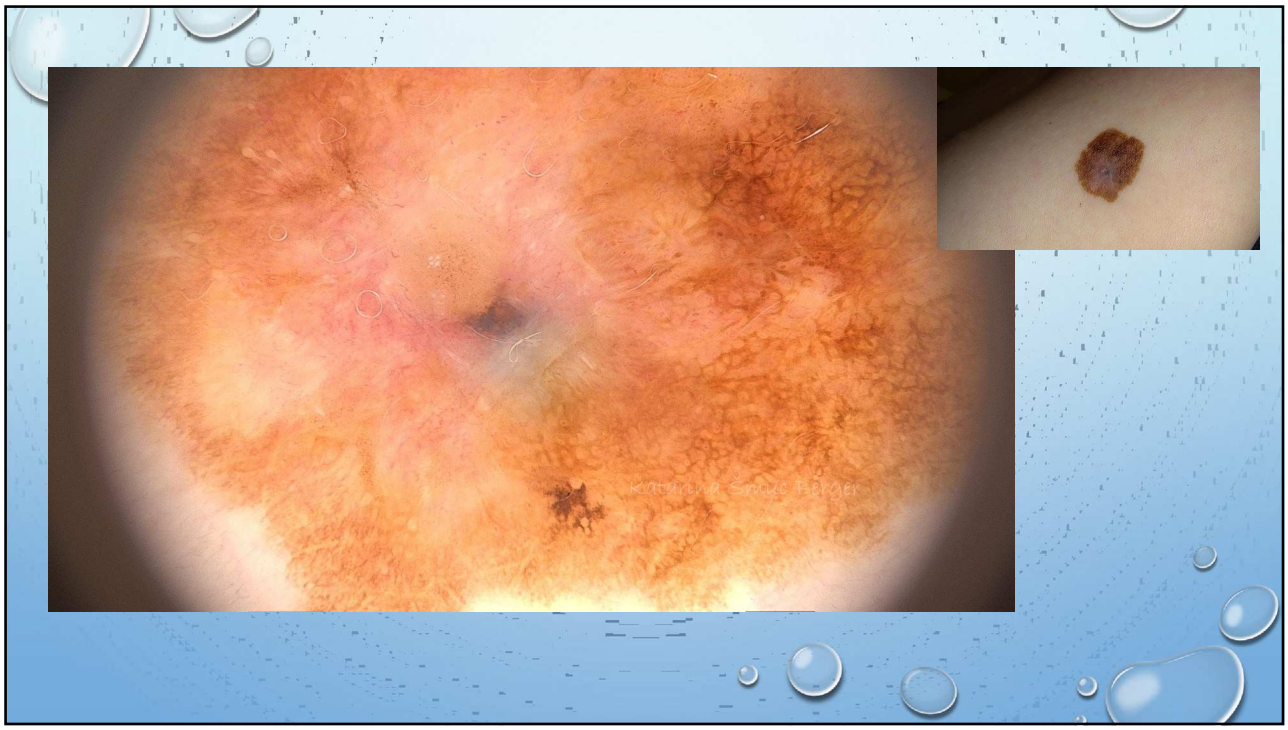
ATIPIČNA PIGMENTNA MREŽA

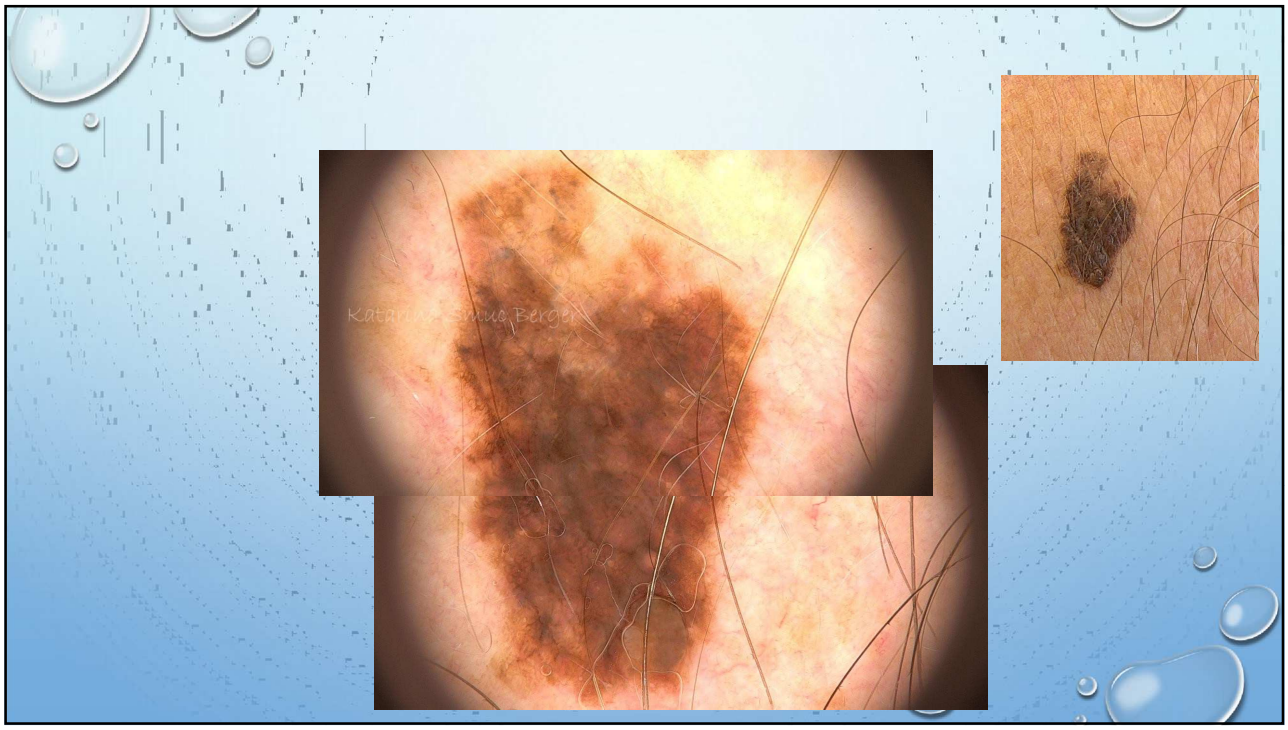
- ČRNA, RJAVA, ALI SIVA
- NEPRAVILNA OBLIKA
- RAZLIČNA VELIKOST
- NEPRAVILNA RAZPOREJENOST
- NEENAKOMERNA DEBELINA PREČK MED ZANKAMI
- OSTER ROB / PREKINITEV MREŽE

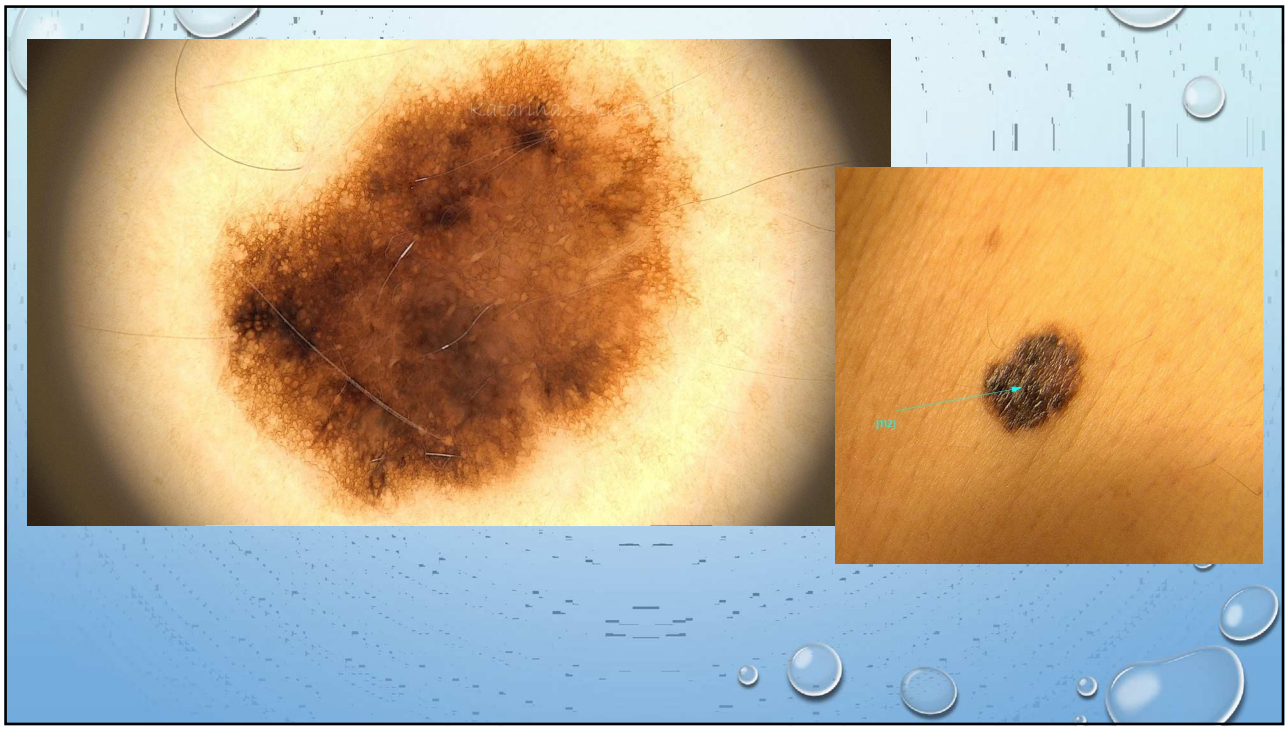


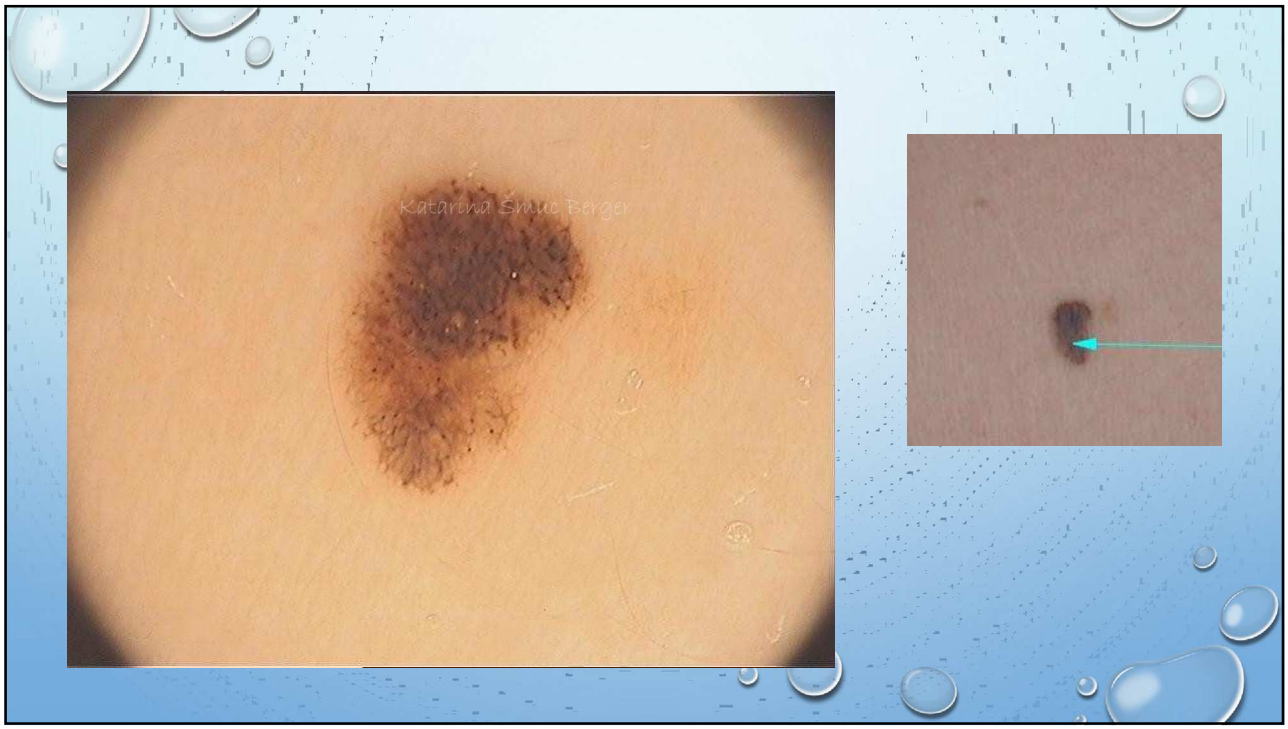

Katarina Šmuc Berger

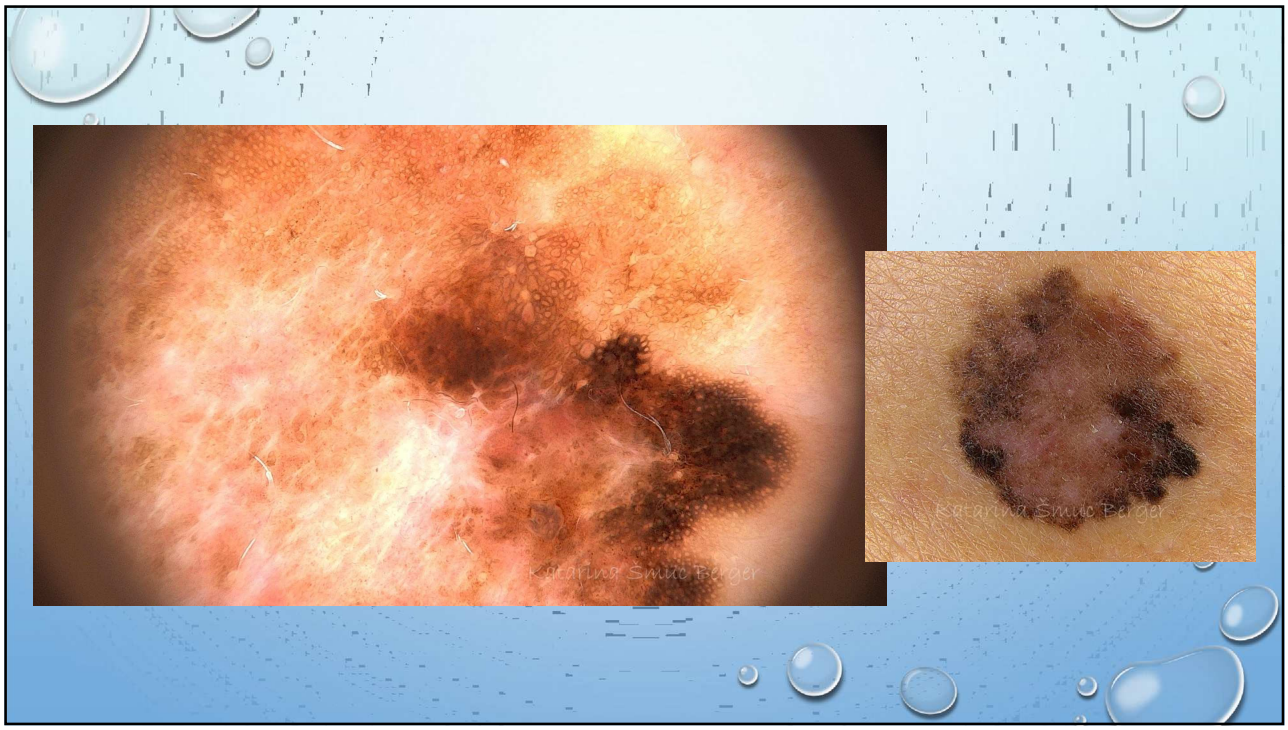


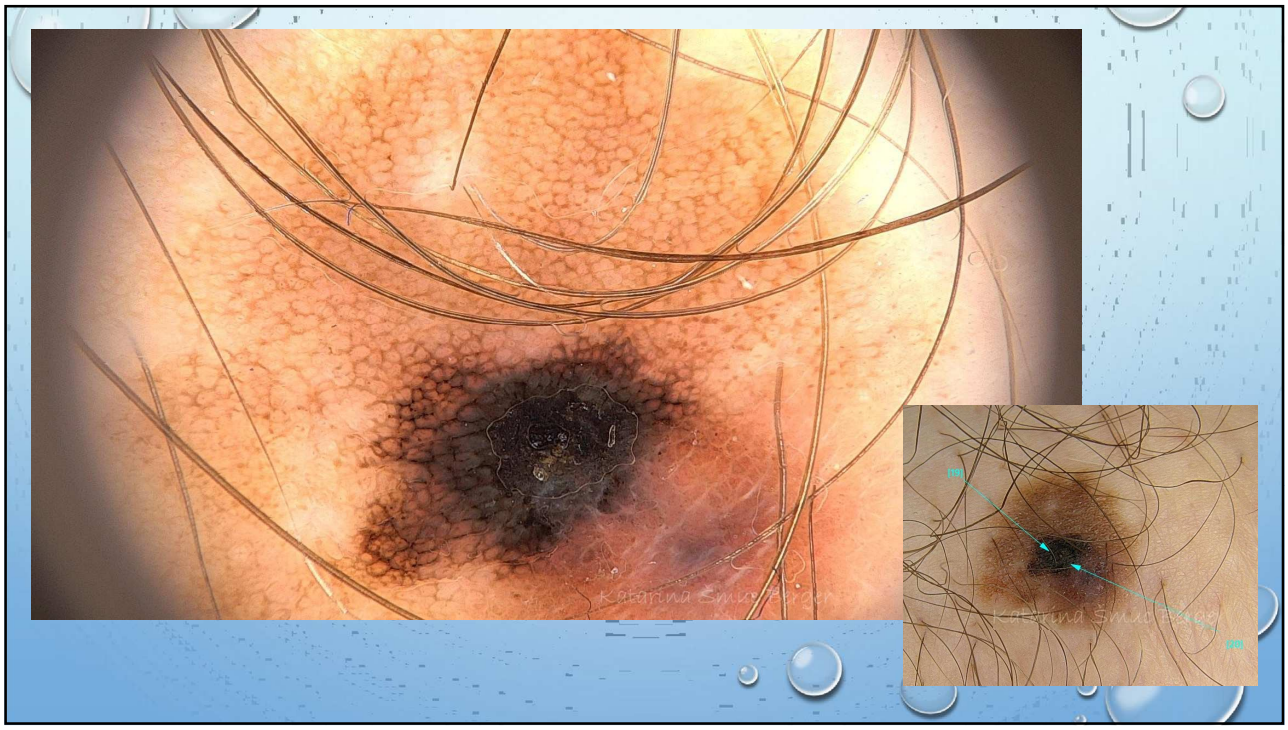


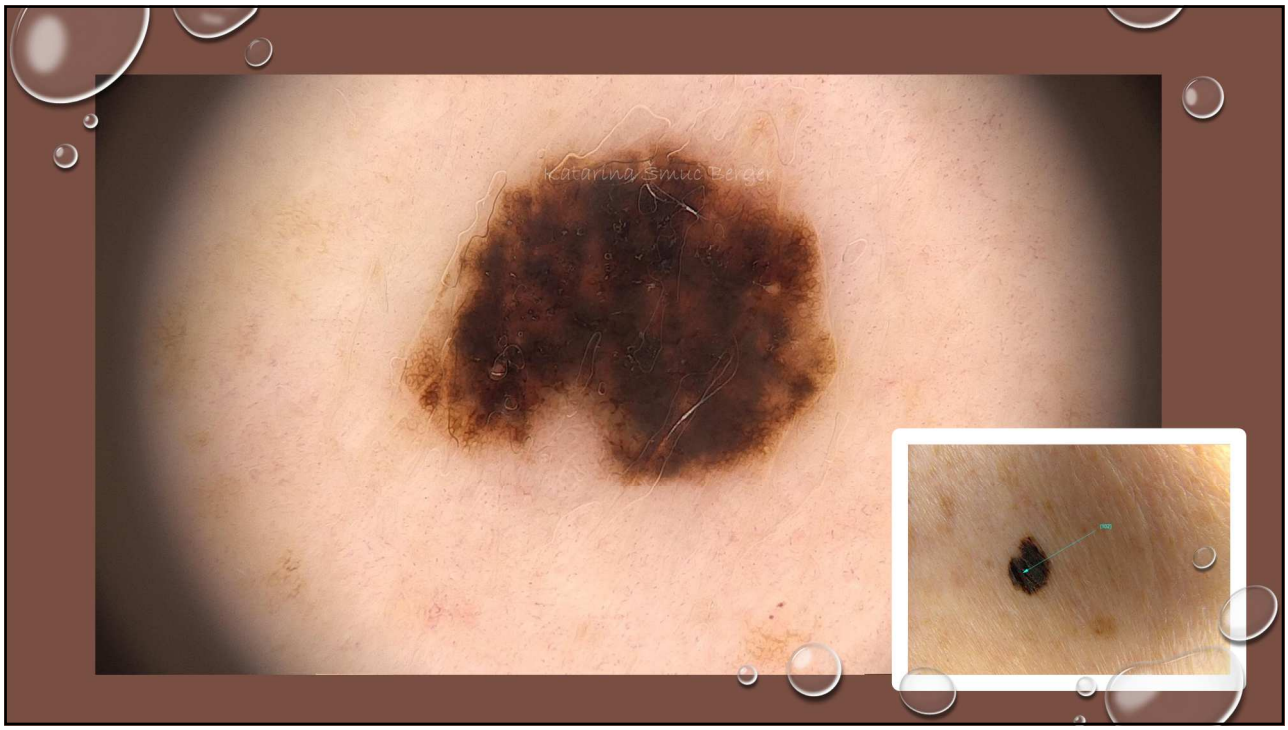


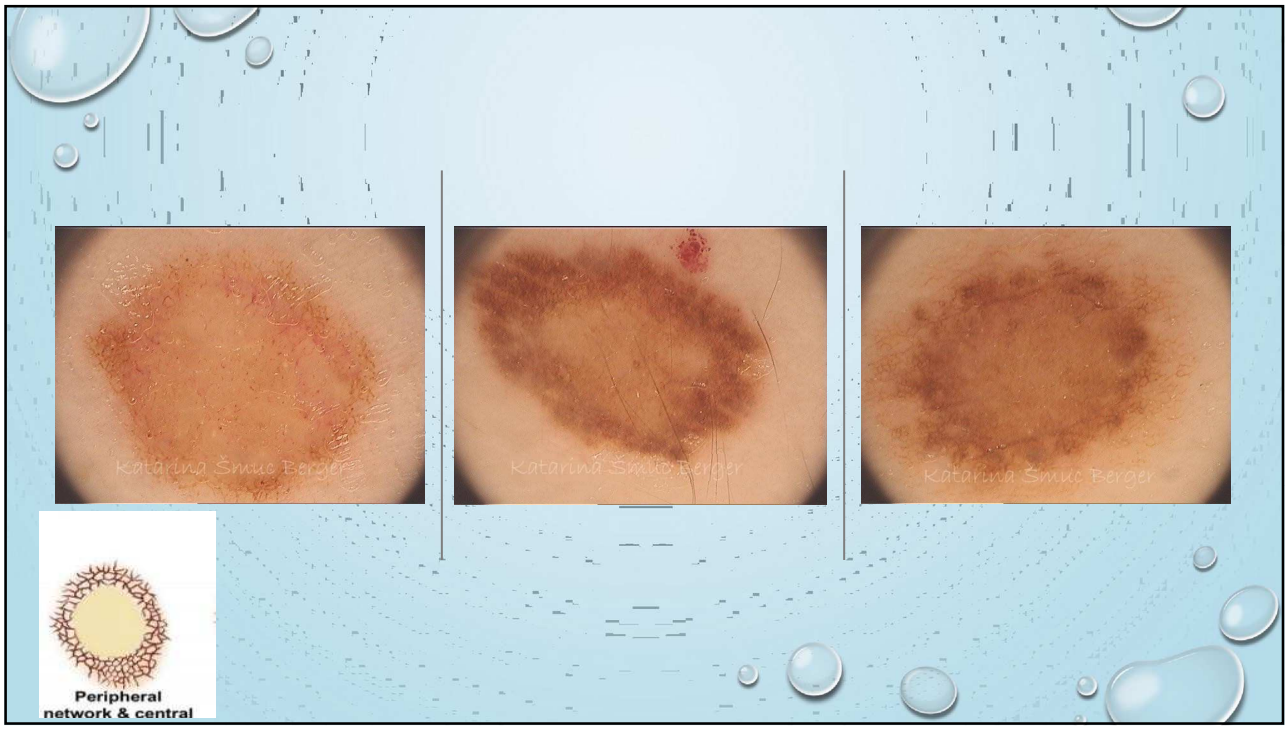


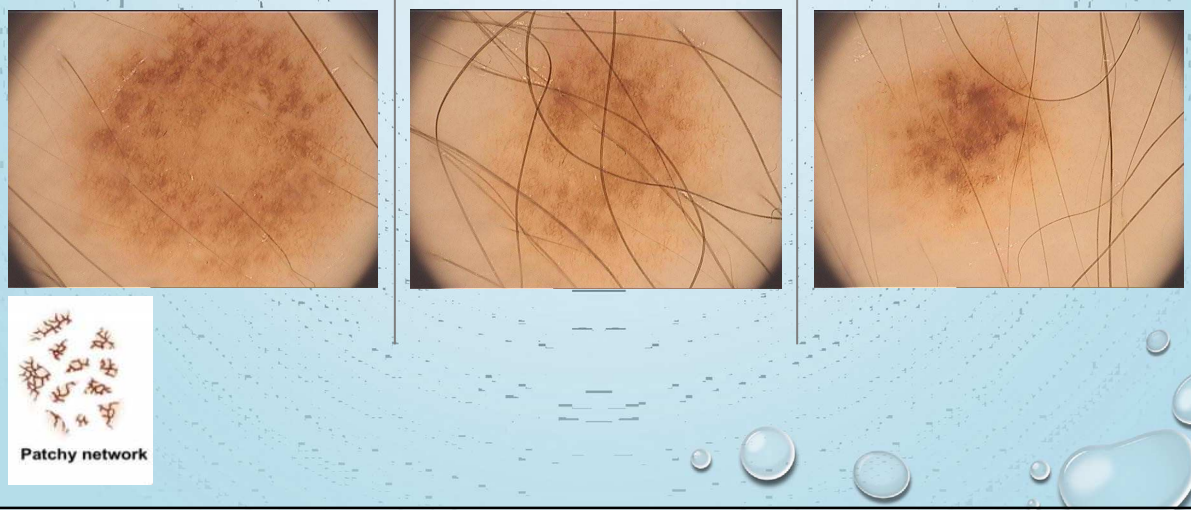






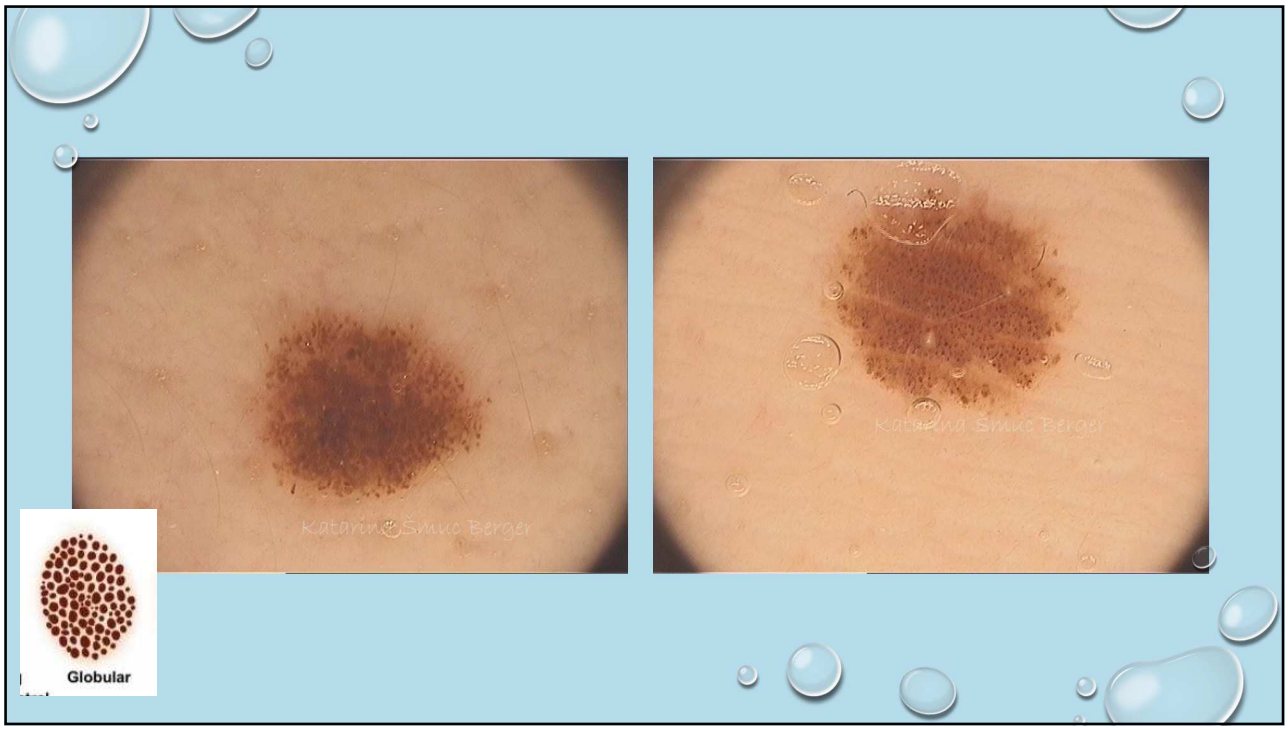


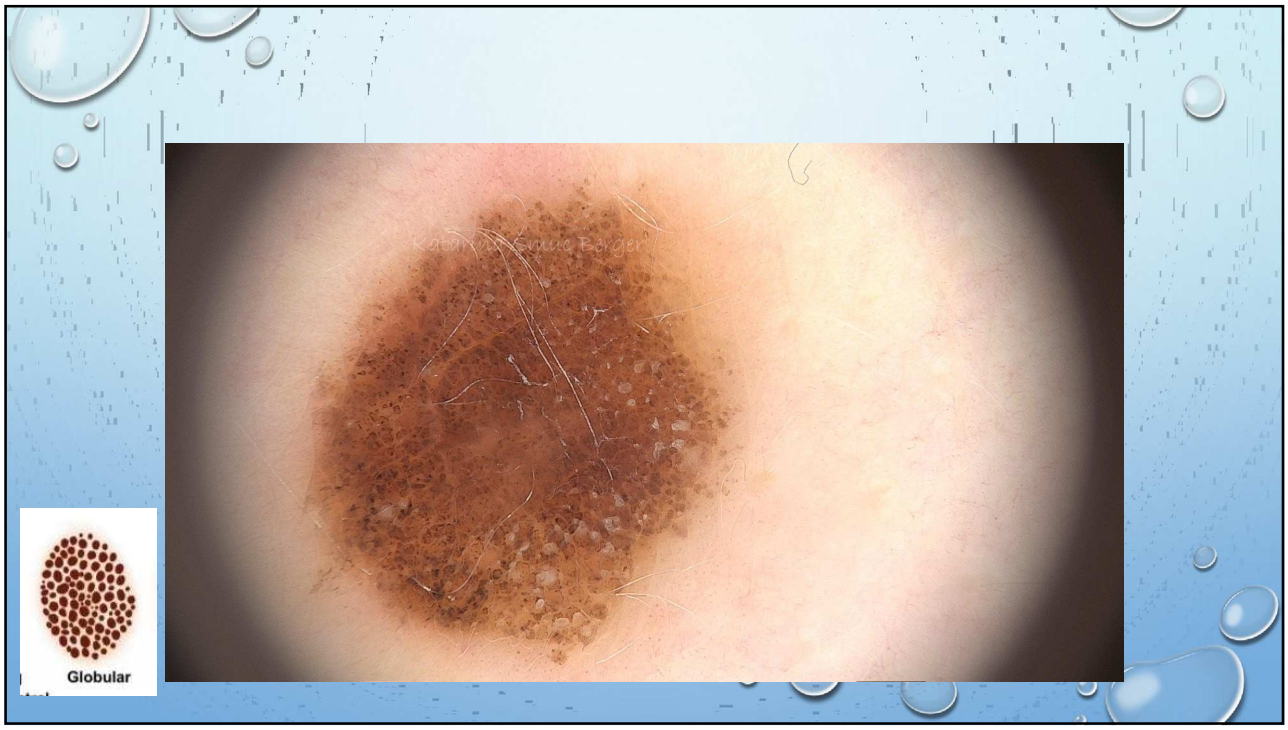

Peripheral
network & central

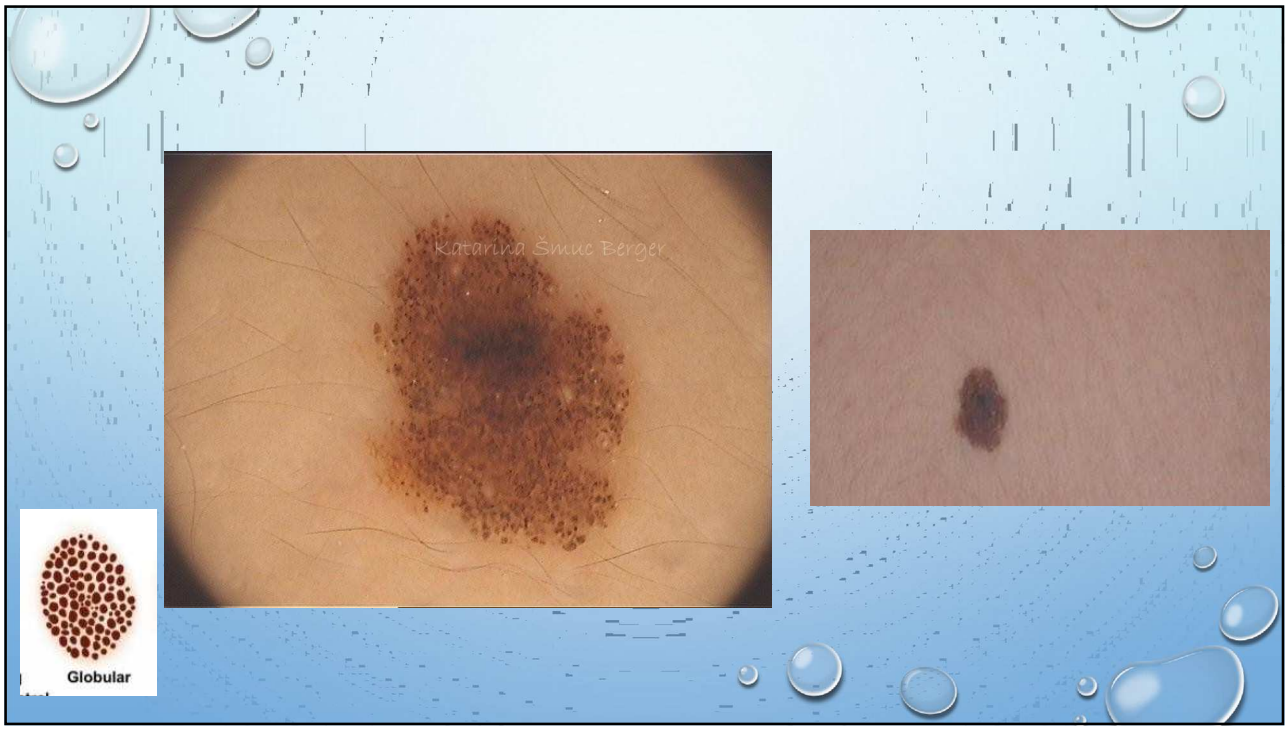


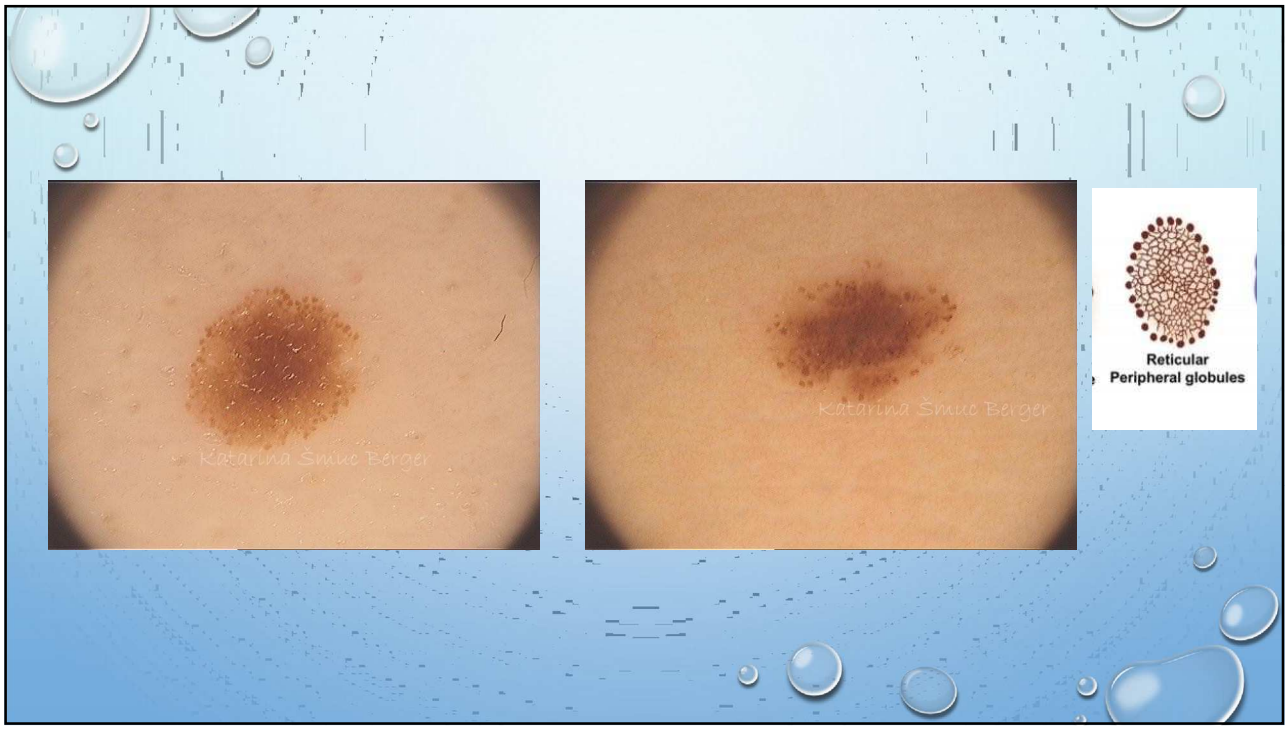
GLOBULAREN VZOREC

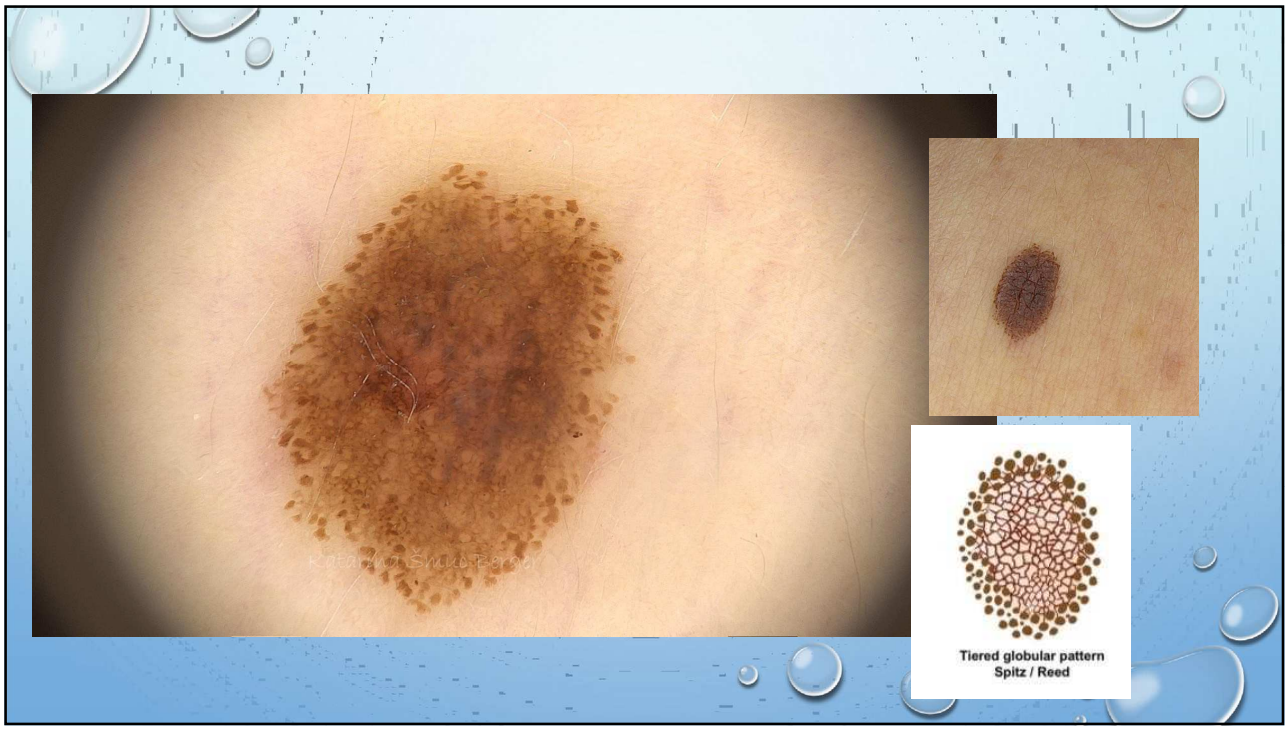
- GLOBULI IN PIKE SO OSTRO OMEJENE , OKROGLE DO OVALNE STRUKTURE RAZLIČNEGA PREMERA
- MELANOCITNI NEVUSI: PRAVILNO RAZPOREJENE V CENTRU ALI PO CELOTNI LEZIJI
- SUSPEKTNO: NEENAKOMERNO RAZPOREJENI , RAZLIČNIH VELIKOSTI IN BARV


Globular

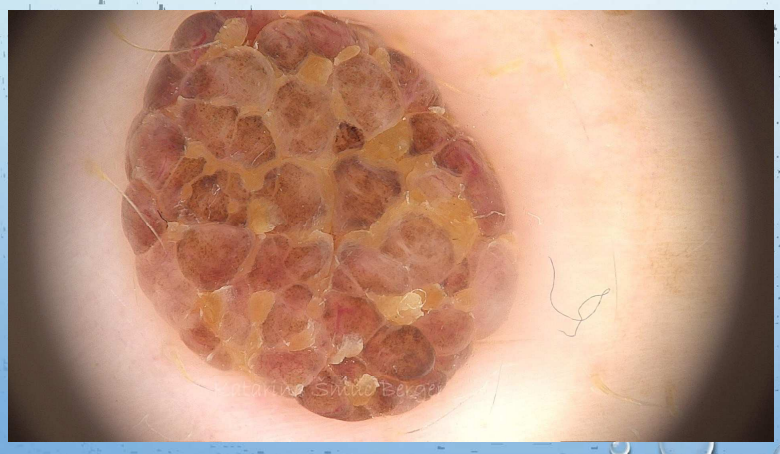

Globular

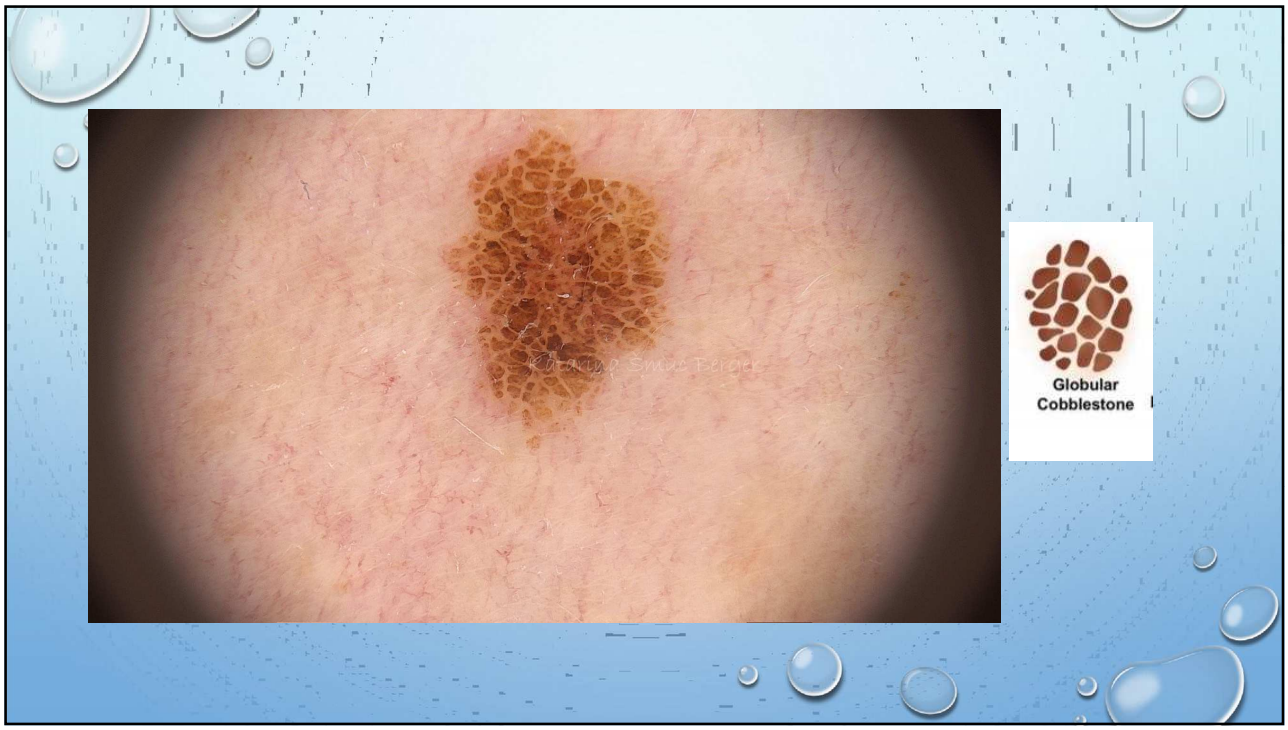

Katarina Šmuc Berger
Globular

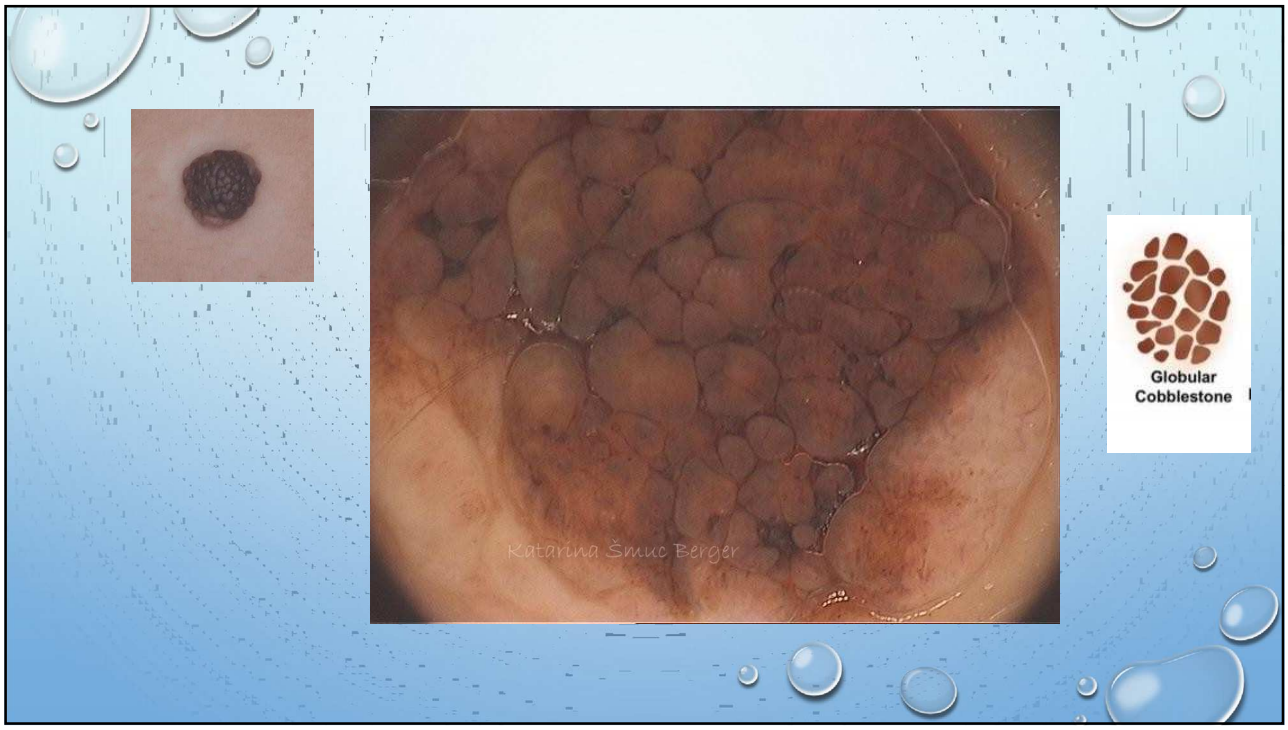

Katarina Šmuc Berger
Katarina Šmuc Berger
Reticular
Peripheral globules

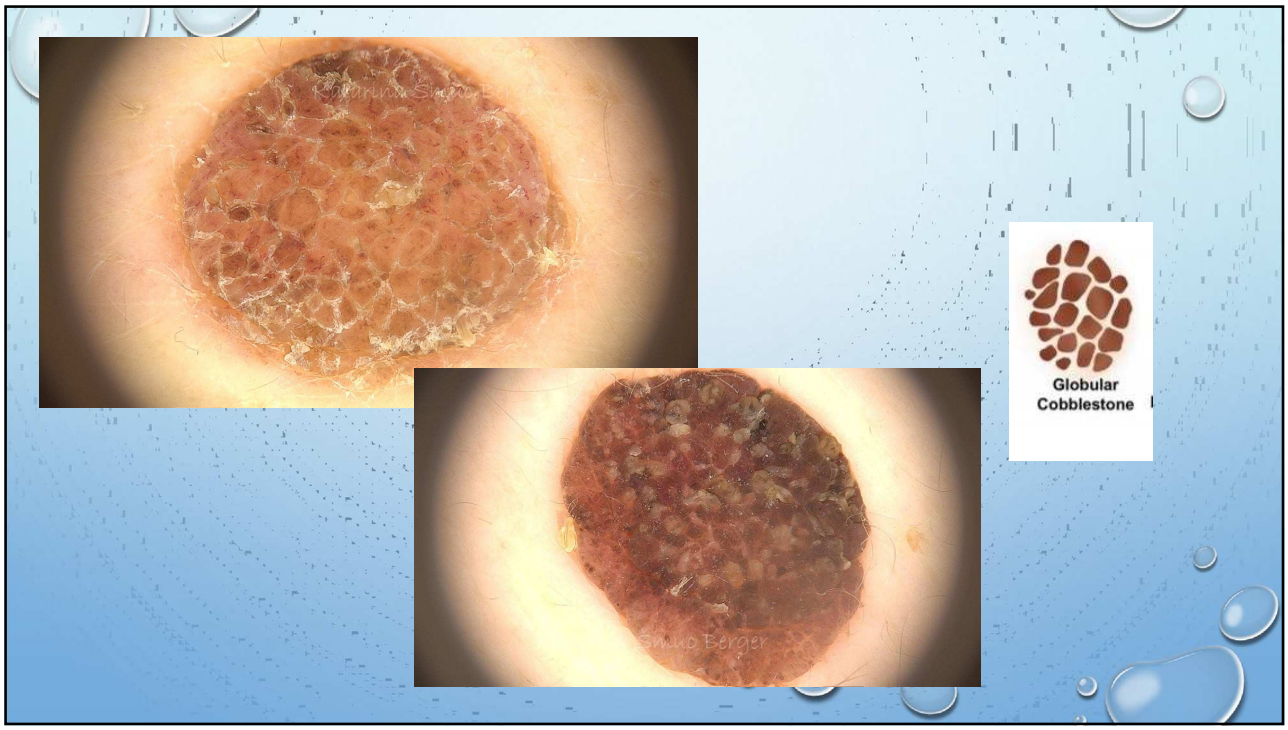


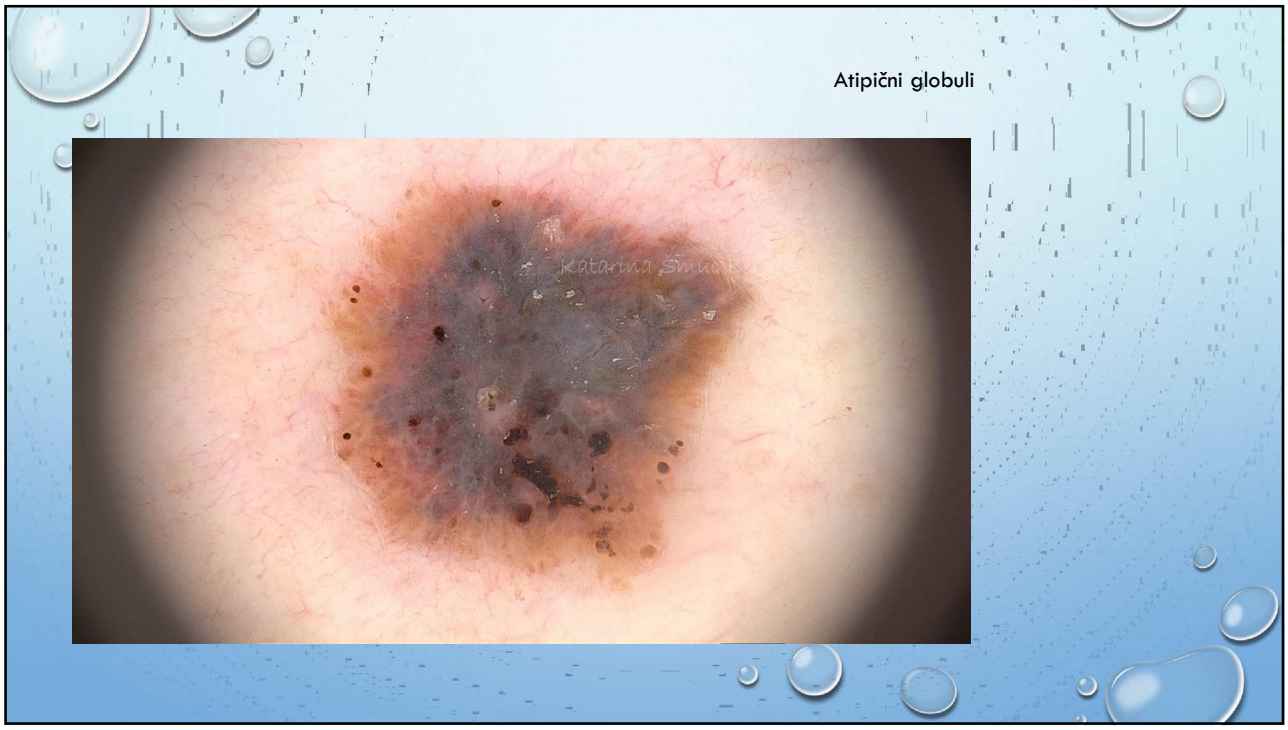
VZOREC TLAKOVCEV (COBBLESTONE)



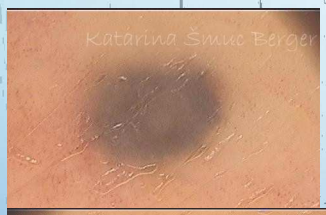

Katarina Šmuc Berger
Globular
Cobblestone

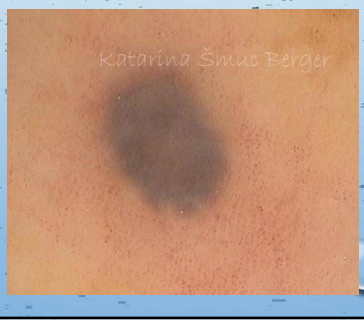

Katarina Šmuc Berger
Globular
Cobblestone

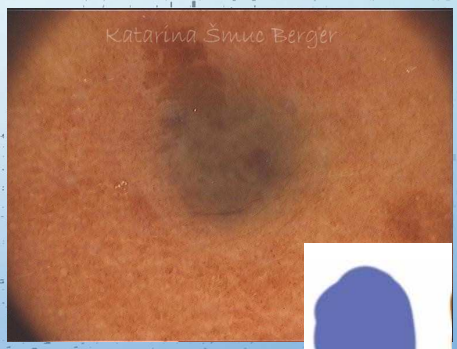

Globular
Cobblestone


Atipični globuli

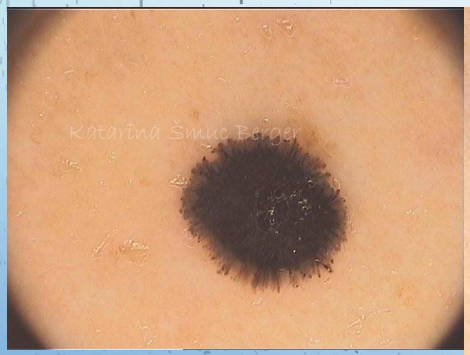
HOMOGEN VZOREC

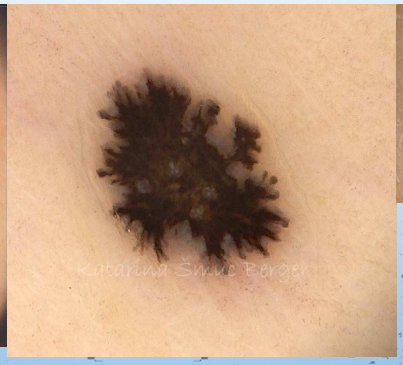


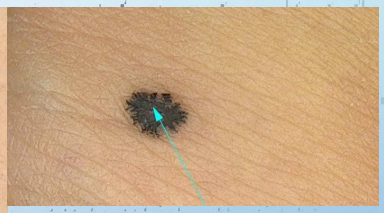




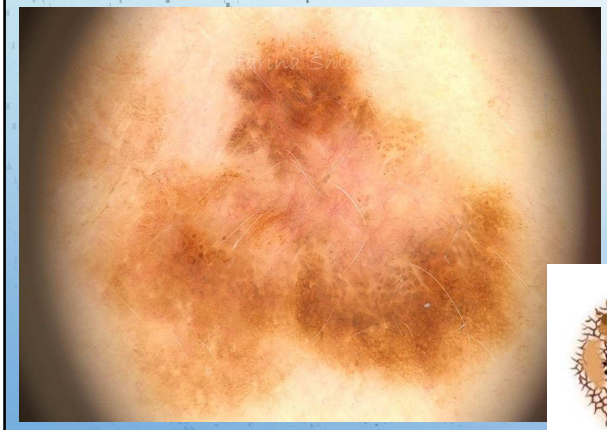
ZVEZDAST VZOREC

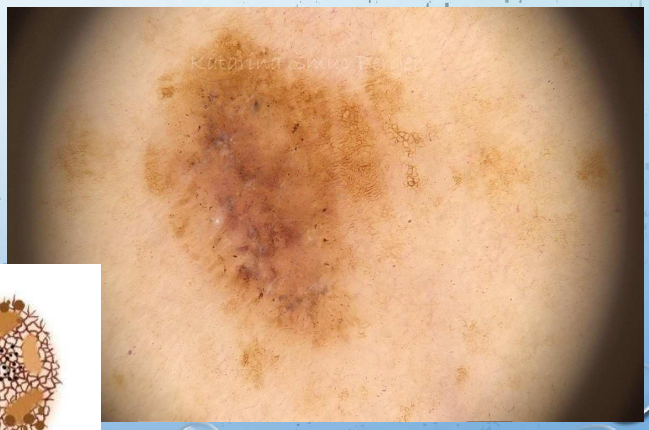


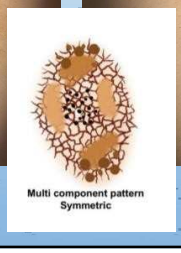


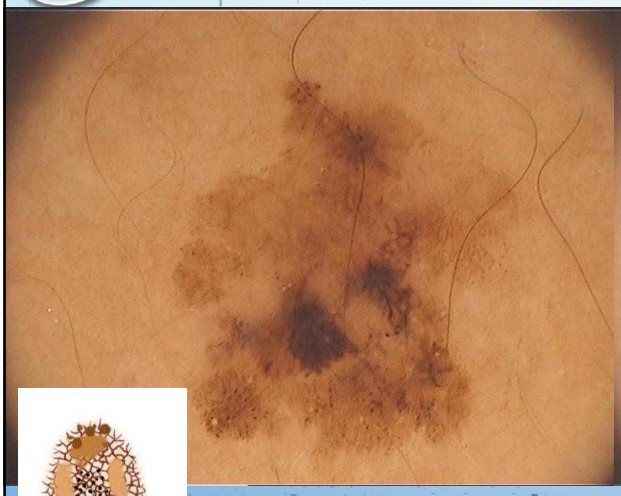


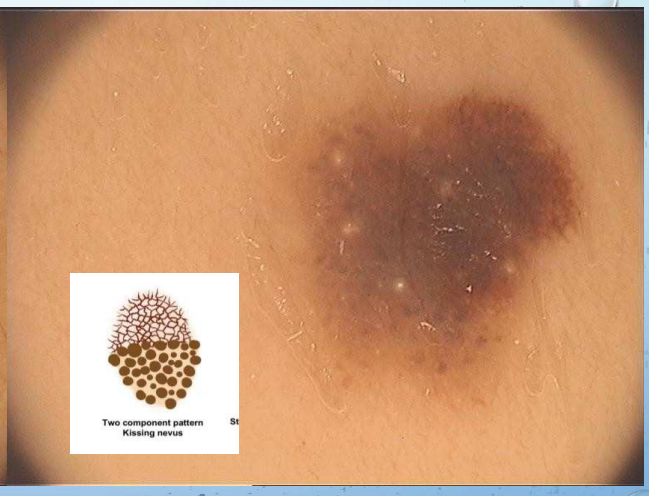
MULTIKOMPONENTNI VZOREC

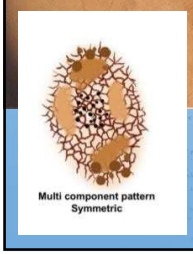


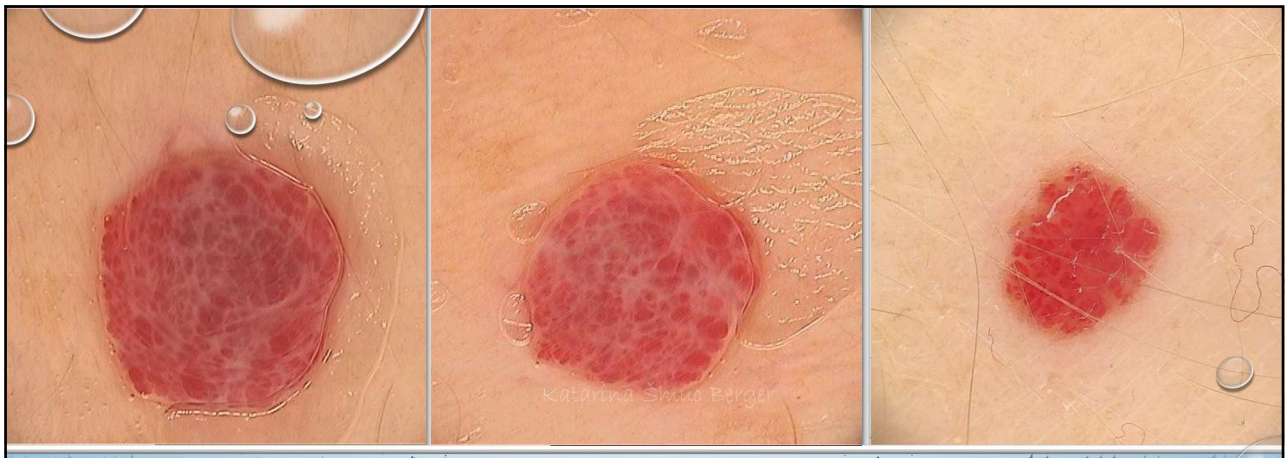




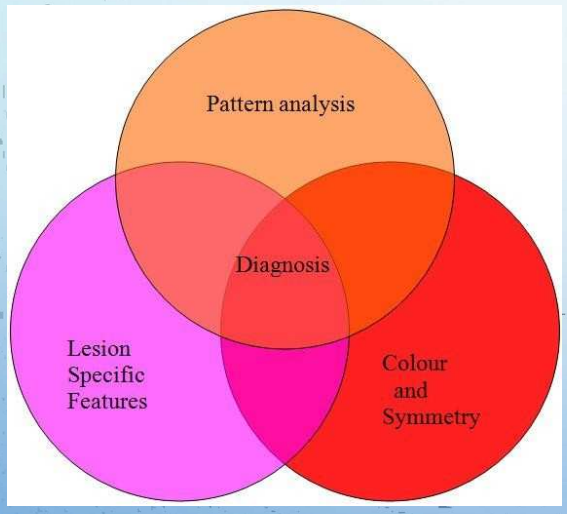








VZOREC Z LAKUNAMI



http://www.pcds.org.uk/p/dermoscopy-interpretation-of-dermoscopic-features

52

SPECIFIČNE LASTNOSTI 1

- TIPIČNA /ATIPIČNA MREŽA
- GLOBULI (VELIKOST, BARVA, RAZPOREDITEV)
- TRAKOVI (SIMETRIČNI, ASIMETRIČNI)
- PIGMENTACIJA (DIFUZNA, PRAVILNA, NEPRAVILNA)
- HIPOPIGMENTACIJA
- MODRO-BELA KOPRENA
- REGRESIJSKE STRUKTURE

Aggregated globules		Three to five or more clustered, well-demarcated, round to oval, symmetric structures. May be brown, black, blue, or white. Diameters are >0.1 mm.	Nests of nevomelanocytes at the DEJ or dermis.
Peripheral rim of globules		Globules located at the periphery of the lesion in a single row. The central component consists of a reticular or homogeneous pattern.	Nests of nevomelanocytes at the periphery of the lesion, as seen in actively growing nevi. These nests correspond to nevus cells at the tip of rete ridges.
Streaks (pseudopods and radial streaming)		Streaks are radial projections at the periphery of the lesion, extending from the tumor toward the surrounding normal skin. May be brown or black in color. *Pseudopods:* Fingerlike projections with small knobs at their tips. *Radial streaming:* Same structures without the knobs.	Confluent junctional nests of melanocytes.

Dermoscopic structures most commonly seen in melanocytic neoplasms and their histopathologic correlation [1-3]

Dermoscopic structures	Schematic illustration	Definition	Histopathologic correlation
Dots		Small, round structures of <0.1 mm in diameter. May be black, brown, or blue-gray.	Aggregates of melanocytes or melanin granules.
Blotches		Dark brown to black, usually homogenous areas of pigment that obscure visualization of any other structures.	Aggregates of melanin in the stratum corneum or throughout all layers of the skin.
Structureless areas		Areas devoid of dermoscopic structures within the lesion and without manifesting any regression structures. These areas tend to be tan to brown in color but have lighter pigment as compared with the surrounding lesion.	Relative decrease in concentration of melanin or flattening of rete ridges.
Peripheral, light brown, structureless areas		Structureless areas (as above), located at the periphery of the lesion.	Partial or complete flattening of the rete ridges, increased number of pigmented, atypical melanocytes predominantly at DEJ, and diffuse scattering of melanocytes in the spinous layer of the epidermis[4].
Regression structures (scar-like areas and peppering)[5]		Regression structures include: ▪ *White, scar-like depigmentation:* White area, lighter than the surrounding skin. ▪ *Peppering or granularity:* Tiny, blue-gray granules. Scar-like areas combined with peppering can give the appearance of blue-gray color over flat areas.	Scar-like changes/ white areas: Thickened, fibrotic papillary dermis. Peppering: Correlates with melanosis-type of regression. Melanin deposited as intracellular (mostly within melanophages) or extracellular particles in the upper dermis.
Blue-white veil		Confluent, blue pigmentation with an overlying, white, "ground glass" haze.	Aggregation of heavily pigmented cells and/or melanophages in combination with compact orthokeratosis of the stratum corneum.

53

https://www.uptodate.com/contents/overview-of-dermoscopy?search=dermoscopy&source=search_result&selectedTitle=1~86&usage_type=default&display_rank=1#subscribeMessage

POLARIZIRANA SVETLOBA – BELE STRUKTURE S SIJAJEM

Shiny white structures*		Shiny, white structures are better appreciated with polarized dermoscopy. They include: ▪ *Shiny, white lines:* Shiny, white, linear streaks that are often oriented parallel or orthogonal to each other[6]. ▪ *Rosettes:* Appear as four shiny, white points creating a pattern reminiscent of a four-leaf clover[7]. ▪ *Blotches and strands:* Blotches appear as discrete, small or large, shiny, white, structureless areas. Strands appear as long, thick or thin lines randomly distributed or in parallel arrangement[8].	Histopathologic correlation has not been fully elucidated but appears to correlate with the matrix/collagen.

Dermoscopic structures most commonly seen in melanocytic neoplasms and their histopathologic correlation

Dermoscopic structures mostly seen in nonmelanocytic neoplasms and their histopathologic correlation

54

https://www.uptodate.com/contents/overview-of-dermoscopy

SPECIFIČNE LASTNOSTI 2

- MILIAM PODOBNE CISTE
- KOMEDONOM PODOBNE ODPRTINE
- EKSOFITIČNE PAPILARNE STRUKTURE
- CEREBRIFORMNE STRUKTURE
- PRSTNIM ODTISOM PODOBNE STRUKTURE
- OD MOLJEV OBGRIZEN ROB

Milia-like cysts		Round, whitish or yellowish structures that shine brightly (like "stars in the sky") under nonpolarized dermoscopy. Have been further subclassified as small-starry and large-cloudy, milia-like cysts[10].	Intraepidermal, keatin-filled cysts.
Comedo-like openings		"Blackhead"-like plugs on the surface of the lesion.	Concave invaginations in the surface of the epidermis filled with keratin. Some of these invaginations may correspond to follicular openings filled with keratin.
Fingerprint-like structures		Thin, light brown, parallel-running lines that do not interconnect to form a grid.	Epidermal ridges.
Ridges (gyri or fat-fingers) and fissures (sulci)		Gyri (ridges) and sulci (fissures) that create a cerebriform surface. These invaginations can be filled with keratin, creating crypts.	Epidermal ridges with or without keratin filling the invaginations.
Moth-eaten border		Concave invaginations of the lesion border.	—

https://www.uptodate.com/contents/overview-of-dermoscopy?search=dermoscopy&source=search_result&selectedTitle=1~86&usage_type=default&display_rank=1#subscribeMessage

55

SPECIFIČNE LASTNOSTI 3

- BLEDO ROŽNATA PODROČJA
- MODRO-SIVA OVALNA GNEZDA
- ŠTEVILNE MODRO-SIVE GLOBULE
- ŽARKASTE STRUKTURE
- ROŽNATO BELA PODROČJA

Dermoscopic structures mostly seen in nonmelanocytic neoplasms and their histopathologic correlation [1-4]

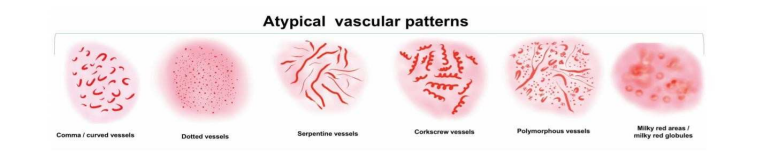
Dermoscopic structures	Schematic illustration	Definition	Histopathologic correlation
Leaf-like structures		Brown to gray-blue, discrete, bulbous structures that often manifest shapes resembling a leaf.	Pigmented basal cell tumor islands at the DEJ.
Spoke-wheel-like/ concentric structures		Well-circumscribed, brown to gray-blue-brown, radial projections meeting at a darker brown central hub.	Nests of superficial basal cell carcinoma radiating from the follicular epithelium.
Large, blue-gray, ovoid nests		Large, well-circumscribed, ovoid areas; larger than globules. Color will depend on the location of the tumor island.	Large basal cell tumor islands in the dermis.
Multiple blue-gray, nonaggregated globules and/or dots		Round, well-circumscribed structures randomly distributed within the lesion.	Small basal cell tumor islands in the dermis.

56

https://www.uptodate.com/contents/overview-of-dermoscopy?search=dermoscopy&source=search_result&selectedTitle=1~86&usage_type=default&display_rank=1#subscribeMessage

VASKULARNE STRUKTURE

- VEJICAM PODOBNE ŽILE
- VENCU PODOBNE ŽILE
- DREVESASTO RAZVEJANE ŽILE
- LASNICI PODOBNE ŽILE
- GLOMERULOM PODOBNE ŽILE



57

http://onkoderma.pl/wp-content/uploads/2019/11/DermoscopyTwoStepAlgorithm.pdf

Vascular structures most commonly seen in melanocytic tumors [1-3]

Dermoscopic structures	Schematic illustration	Morphology	Diagnostic associations	Positive predictive value
Comma vessels		Slightly curved vessels.	Dermal nevi [3]; congenital melanocytic nevi [3]	94%
Dotted		Red dots (0.01 to 0.02 mm).	Spitz nevi [3] and early melanoma [3] (dotted over milky-red background); Clark nevi (dotted over tan background)	90% for a melanocytic skin lesion [3]
Serpentine		Linear irregular/ undulating short vessels.	Melanoma, congenital nevi [3]	68% for melanoma [3]
Milky-red globules/ vascular blush		Ill-defined globules of milky-red color and ill-defined areas of milky-red color.	Melanoma, including amelanotic melanoma [3,4], desmoplastic melanoma [5], nodular melanoma [6]	79% [3]
Polymorphous		Combination of two or more vessel morphologies, the most common combination being dotted and serpentine vessels.	Melanoma [7], including amelanotic melanoma [4], desmoplastic melanoma [5], cutaneous melanoma metastases [8]	68% [3]
Corkscrew		Coiled and tortuous vessels.	Cutaneous melanoma metastases [8], nodular melanoma, desmoplastic melanoma	—

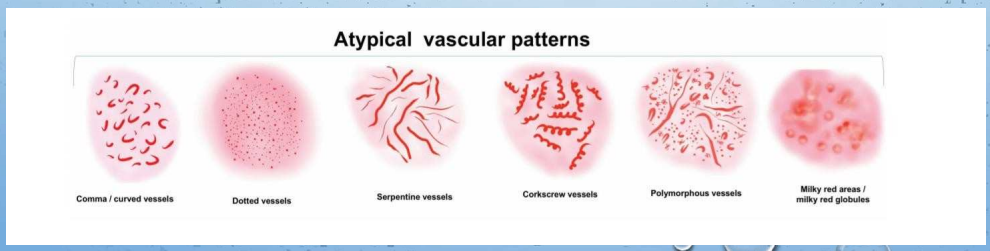
Vascular structures most commonly seen in nonmelanocytic tumors [1-3]

Dermoscopic structures	Schematic illustration	Definition (morphology)	Diagnostic associations	Positive predictive value
Glomerular vessels		Coiled vessels mimicking the glomerular apparatus of the kidney.	Bowenoid actinic keratosis, Bowen disease/squamous cell carcinoma [3,4] Clear cell acanthoma	62% for squamous cell carcinoma
Hairpin vessels		U-shaped vessels. Not infrequently may be twisted upon its axis. Background: ▪ White halo common in keratinocytic tumors ▪ Pink halo common in irritated seborrheic keratosis but can also be seen in melanoma	Keratinizing tumors such as keratoacanthoma and seborrheic keratoses [3,5,6] Basal cell carcinoma [7]	70% for seborrheic keratoses [3]
Arborizing		Vessels with large diameter, branching irregularly into fine capillaries.	Basal cell carcinoma [3,4,6] Can also be seen in cysts, furuncles and other adnexal tumors Intradermal nevi	94% for basal cell carcinoma [3]
Crown		Branching or nonbranching vessels radiating toward the center of the lesion but without crossing its center. Often associated with white/yellowish "popcorn-like" globular structures.	Sebaceous hyperplasia [3] Molluscum contagiosum	83%
Dotted or glomerular in string of pearls or serpiginous distribution		Vessels distributed in a serpiginous pattern.	Clear cell acanthoma [8]	100%
Strawberry pattern		White-yellow follicular openings surrounded by a white halo, over a background of red color.	Actinic keratosis [8]	—

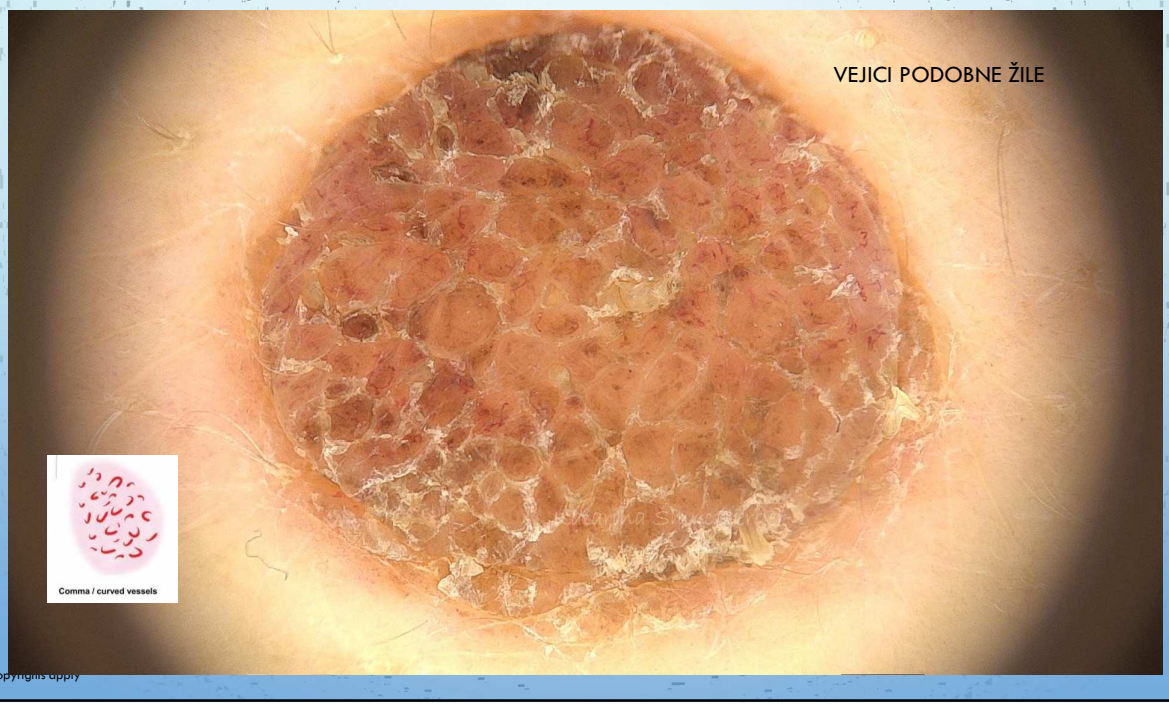
https://www.uptodate.com/contents/overview-of-dermoscopy?search=dermoscopy&source=search_result&selectedTitle=1~86&usage_type=default&display_rank=1#subscribeMessage

VASKULARNE STRUKTURE: MELANOM

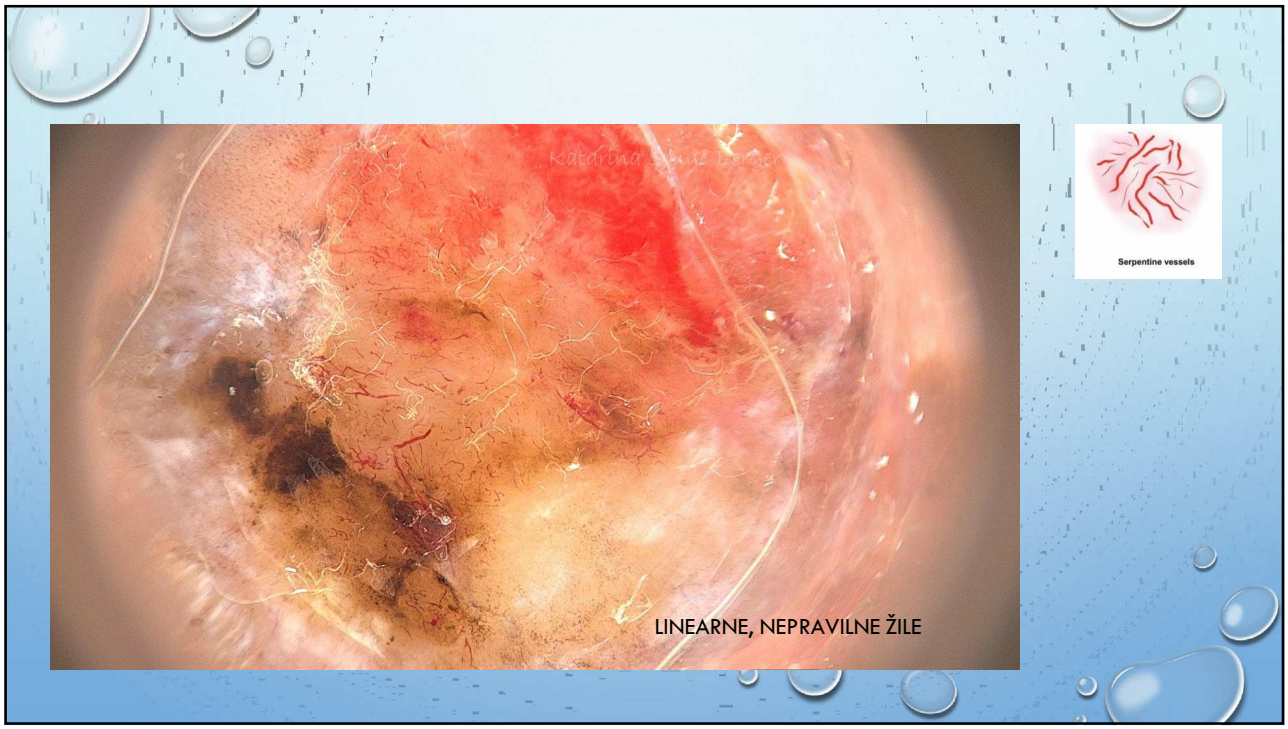
- PIKČASTE KRVNE ŽILE
- LINEARNE NEPRAVILNE ŽILE
- ŽILE V OBLIKI ODPIRAČA ZA STEKLENICE (CORKSCREW)



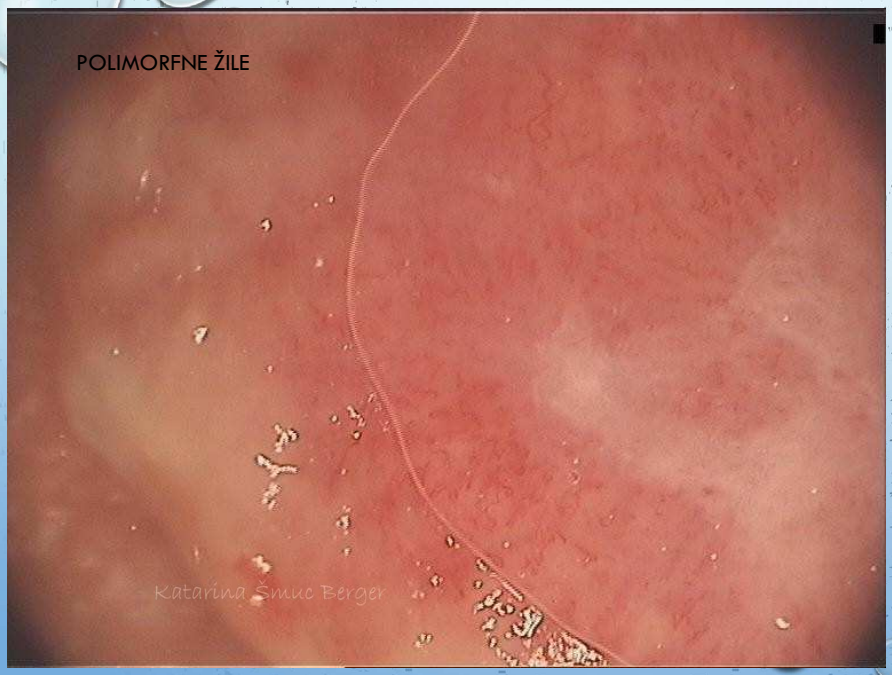
59

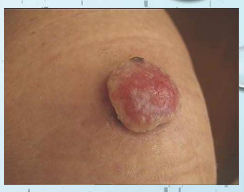


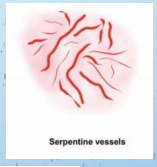

PIKČASTE ŽILE
POLIMORFNE ŽILE
Dotted vessels
Polymorphous vessels

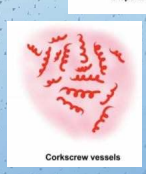

LINEARNE, NEPRAVILNE ŽILE
Serpentine vessels

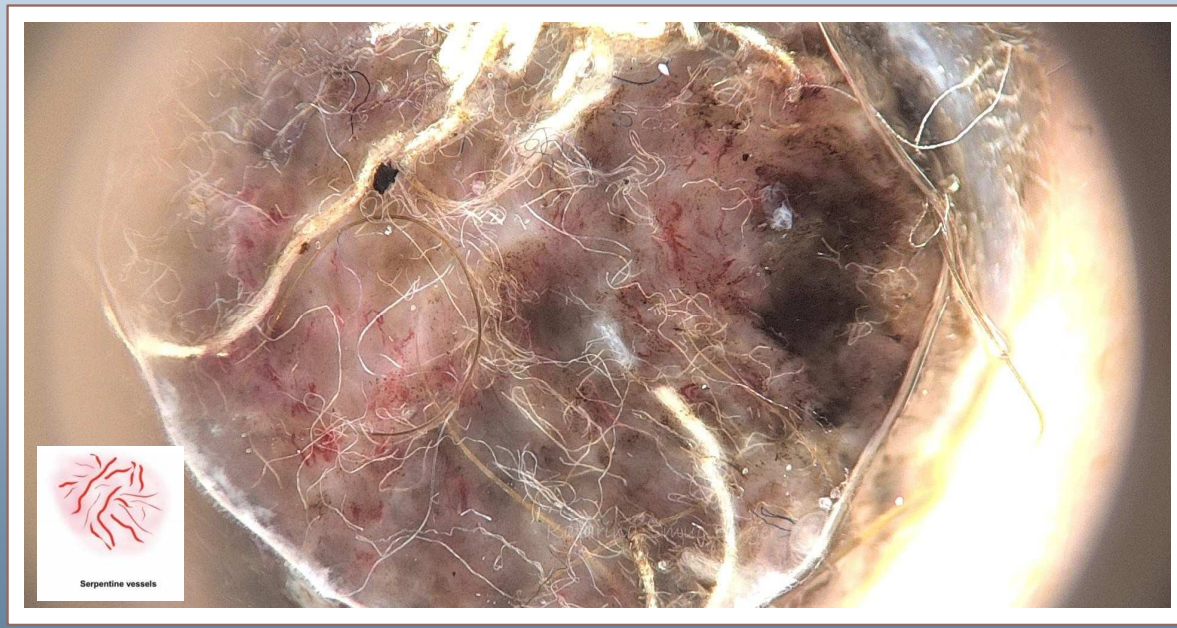
POLIMORFNE ŽILE





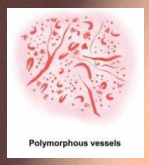




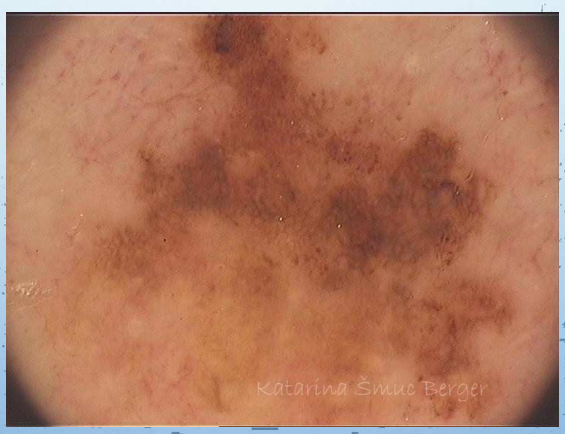


64

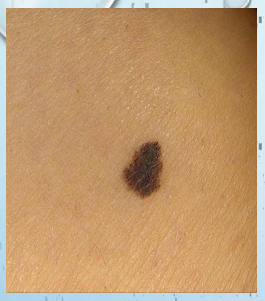
POLIMORFNE ŽILE

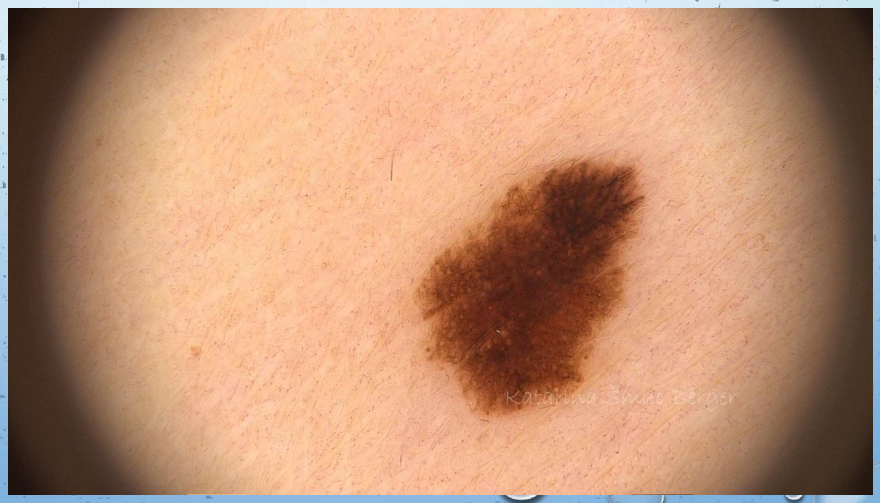


ATIPIČNA PIGMENTNA MREŽA

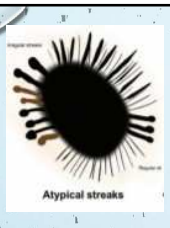


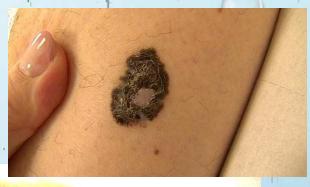
ATIPIČNA MREŽA

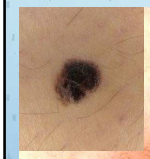


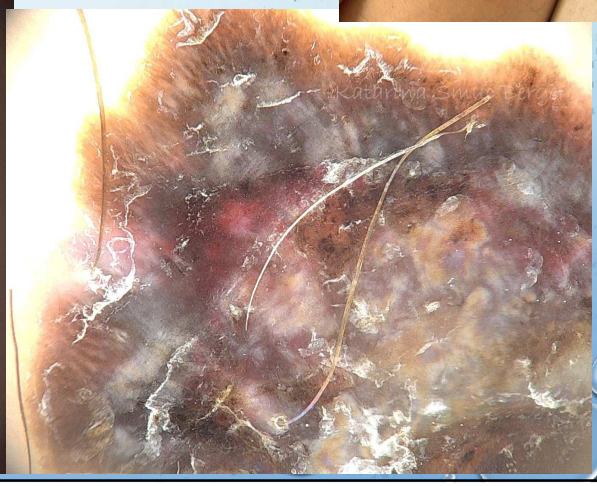


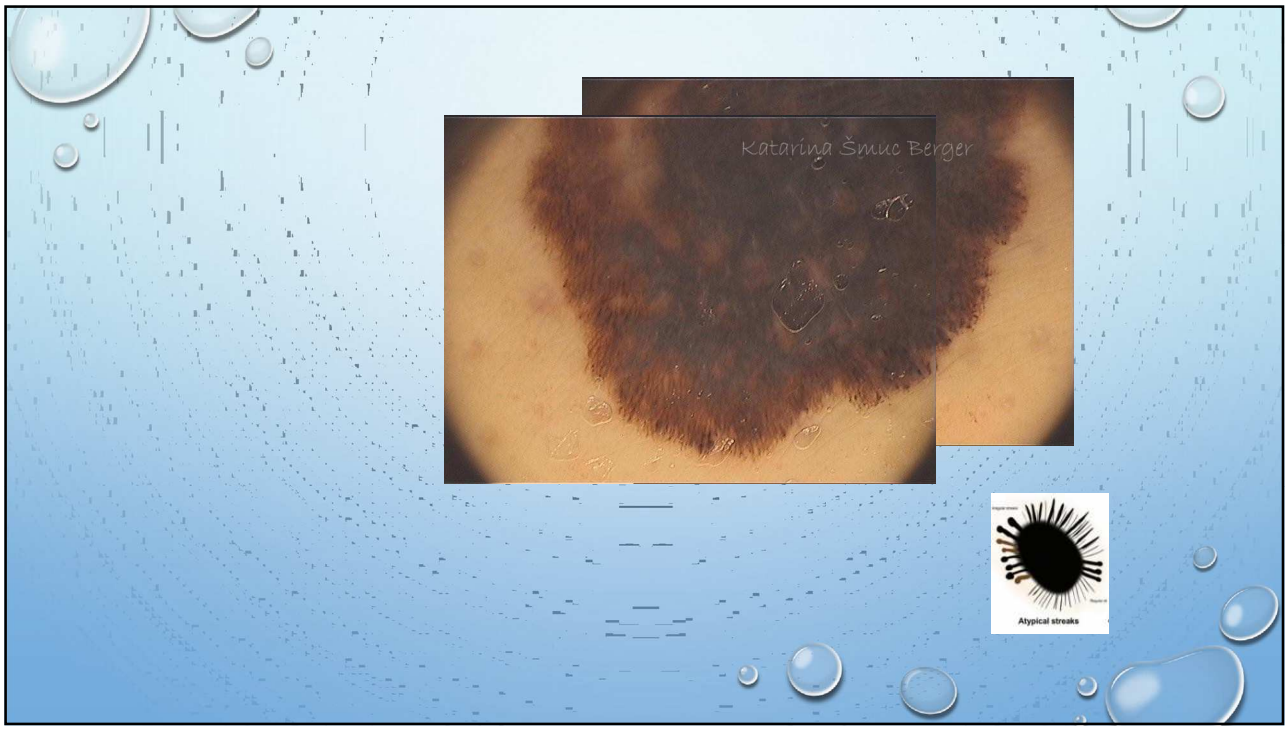
TRAKOVI

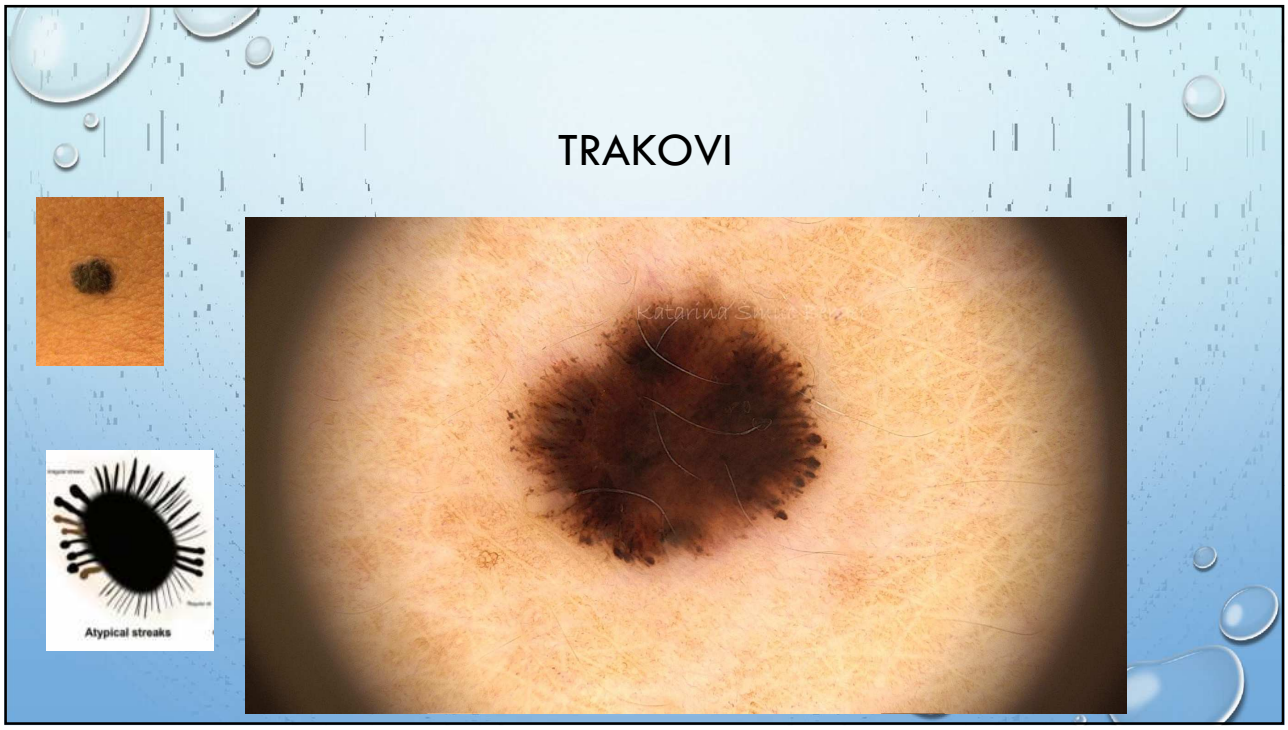


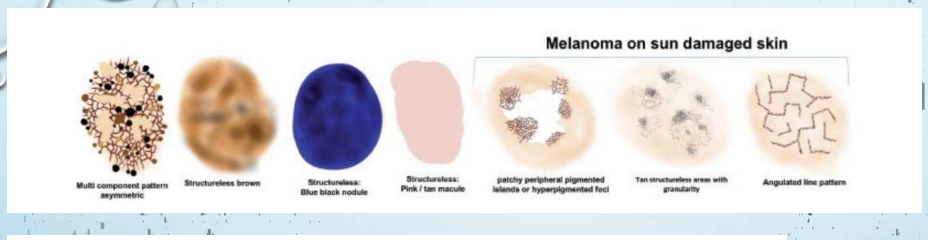







Katarina Šmuc Berger
Atypical streaks

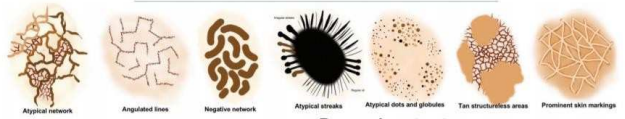

TRAKOVI
Atypical streaks



Melanoma specific structures

Structures

Almost all melanomas will reveal at least one of the following structures/features:



Regression structures

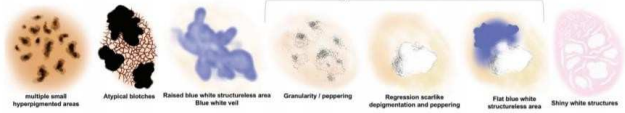


Table.
Melanoma-Specific Structures and Associated Sensitivities and Specificities

Melanoma-Specific Structures	Schematic	OR for Melanoma	Diagnostic Value
Atypical pigment network		1.8-9.0[18-21]	Sensitivity: 21.0%-100.0%[22-27] Specificity: 46.0%-88.5%[22-28]
Angulated lines		2.0-9.0[21-23,29,30]	Sensitivity: 16.7%[29] Specificity: 91.7%[29]
Negative network		1.4-1.8[30,31]	Sensitivity: 22.0%-34.6%[27,31] Specificity: 77.2%-95.0%[27,31]
Atypical streaks		1.5-5.8[21-24,30]	Sensitivity: 4.8%-23.0%[22-27] Specificity: 32%-58%[23-28]

72

Nadeem G. Marghoob, Konstantinos Liopyris and Natalia Jaimes
Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection
American Osteopathic Association | 2019

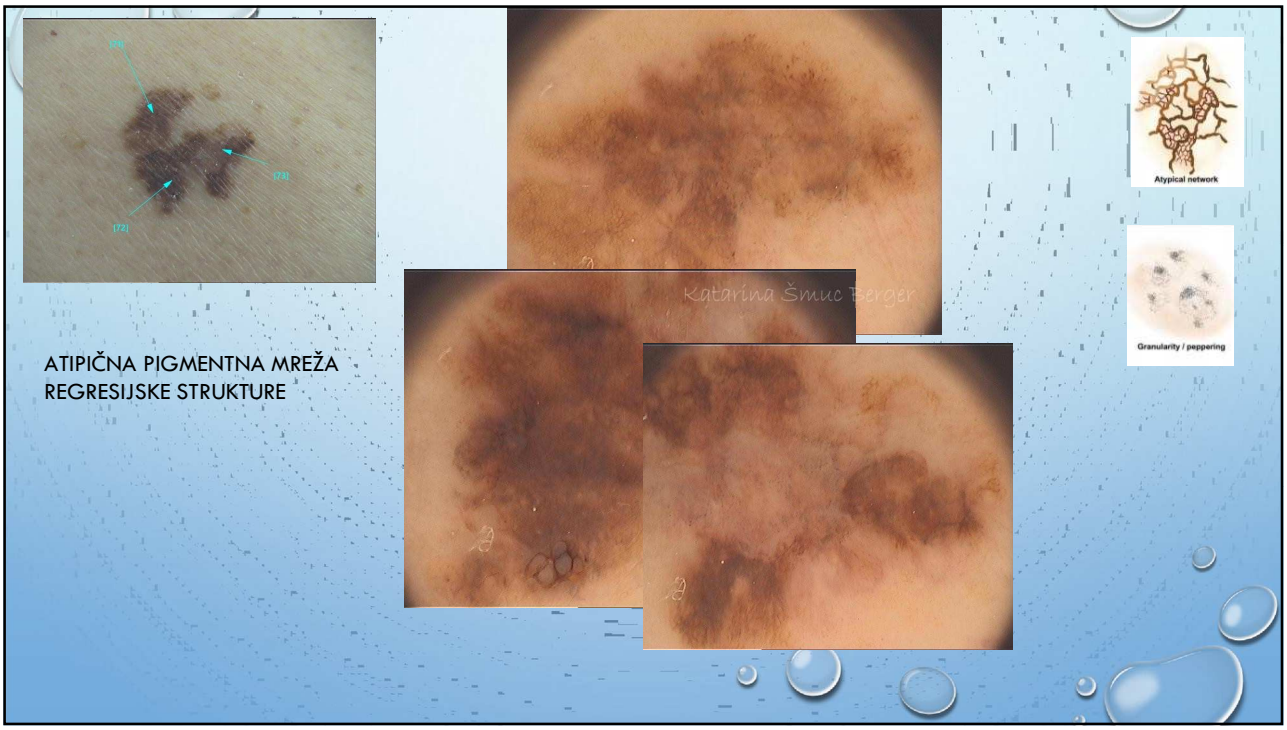
Atypical dots/globules		1.7-4.8[21,22,24]	Sensitivity: 13.0%-39.6%[22-25] Specificity: 74.3%-92.0%[22-25]
Blue-white veil		1.74-13.0[21,23,30]	Sensitivity: 11.4%-92.0%[22,23,25-27] Specificity: 74%-99%[22,23,25-28]
Atypical blotch		1.88-4.1[21–23,30]	Sensitivity: 18.0%-71.3%[22-25] Specificity: 30.5-92.6%[22-25]
Regression structures		2.0-18.3[21,23,24,30]	Sensitivity: 11.4%-79.0%[22,23,24-27] Specificity: 63%-99%[22,23,24-27]

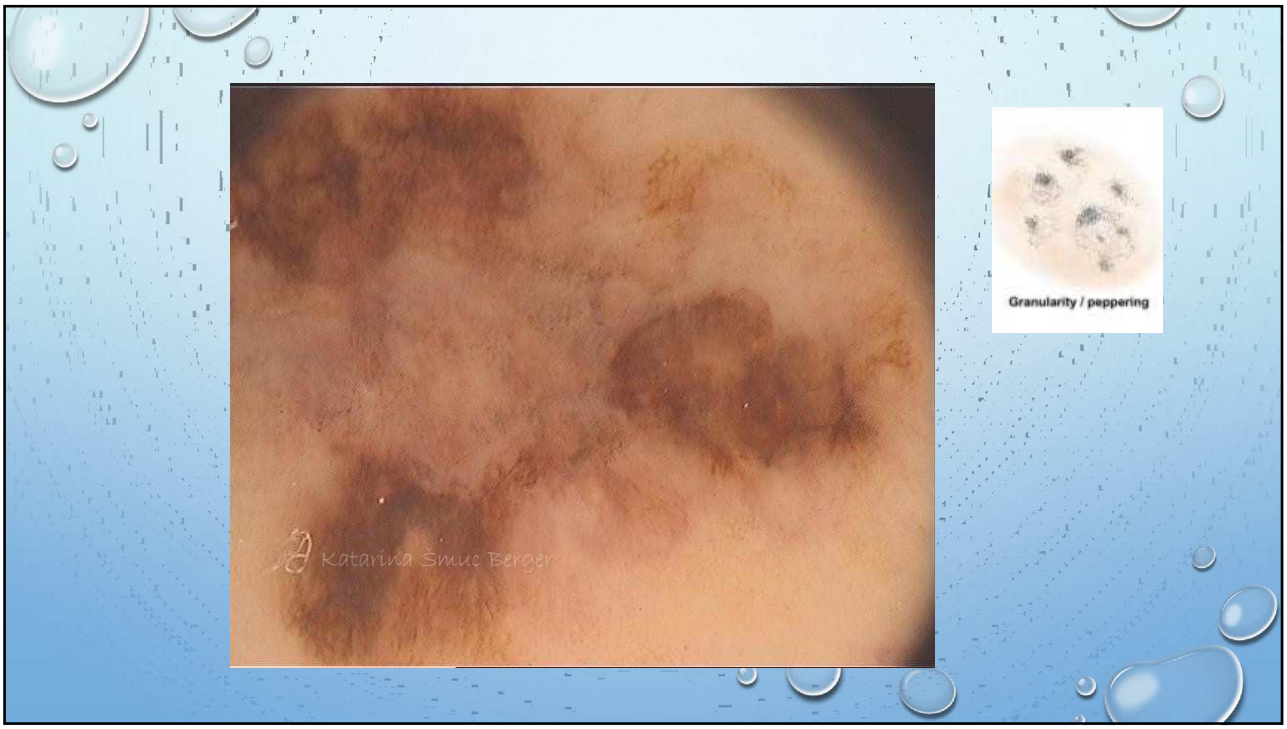
Nadeem G. Marghoob, Konstantinos Liopyris and Natalia Jaimes
Dermoscopy: A Review of the Structures That Facilitate Melanoma Detection
American Osteopathic Association | 2019

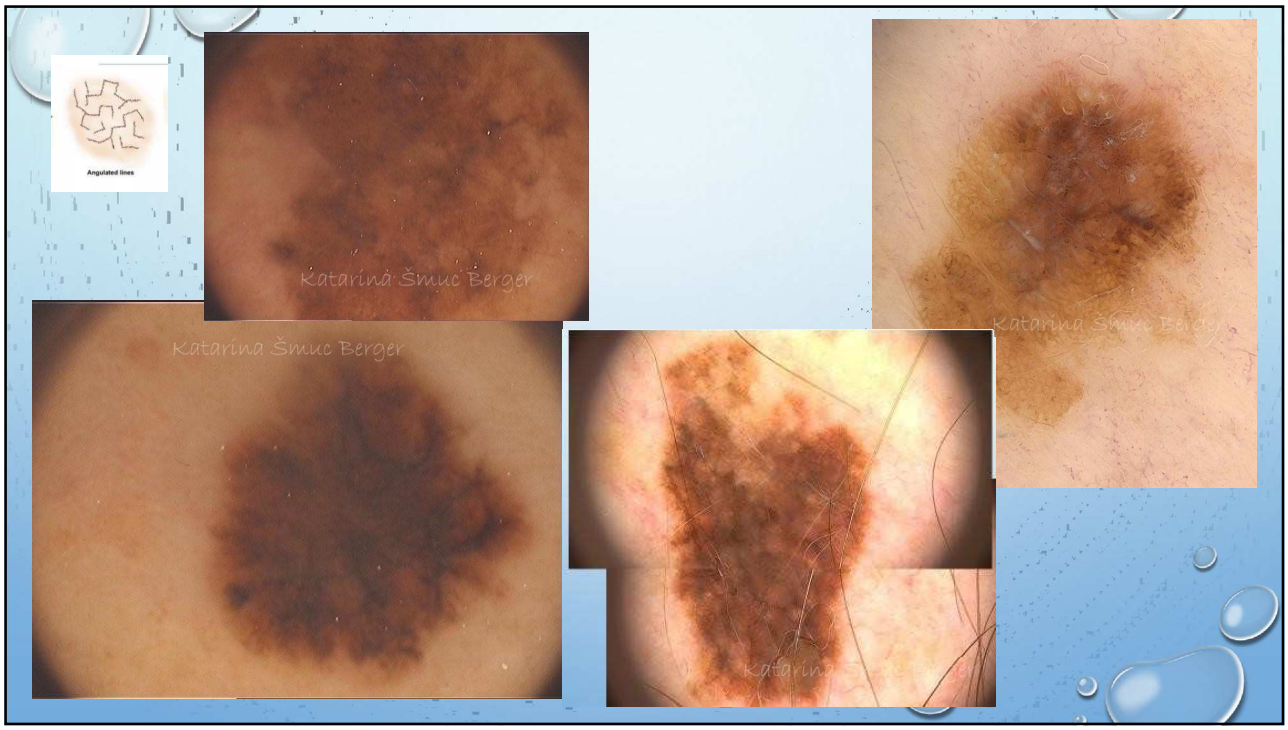
73

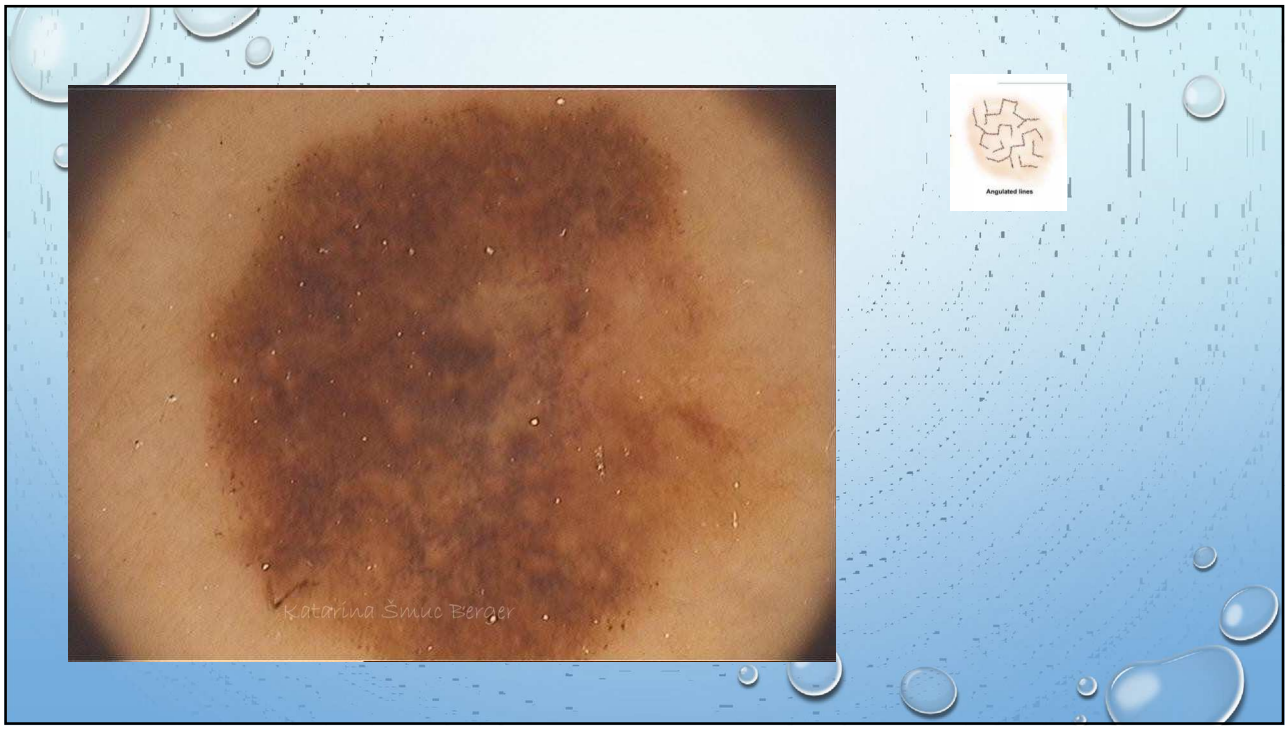
DERMOSKOPIJA MELANOMA

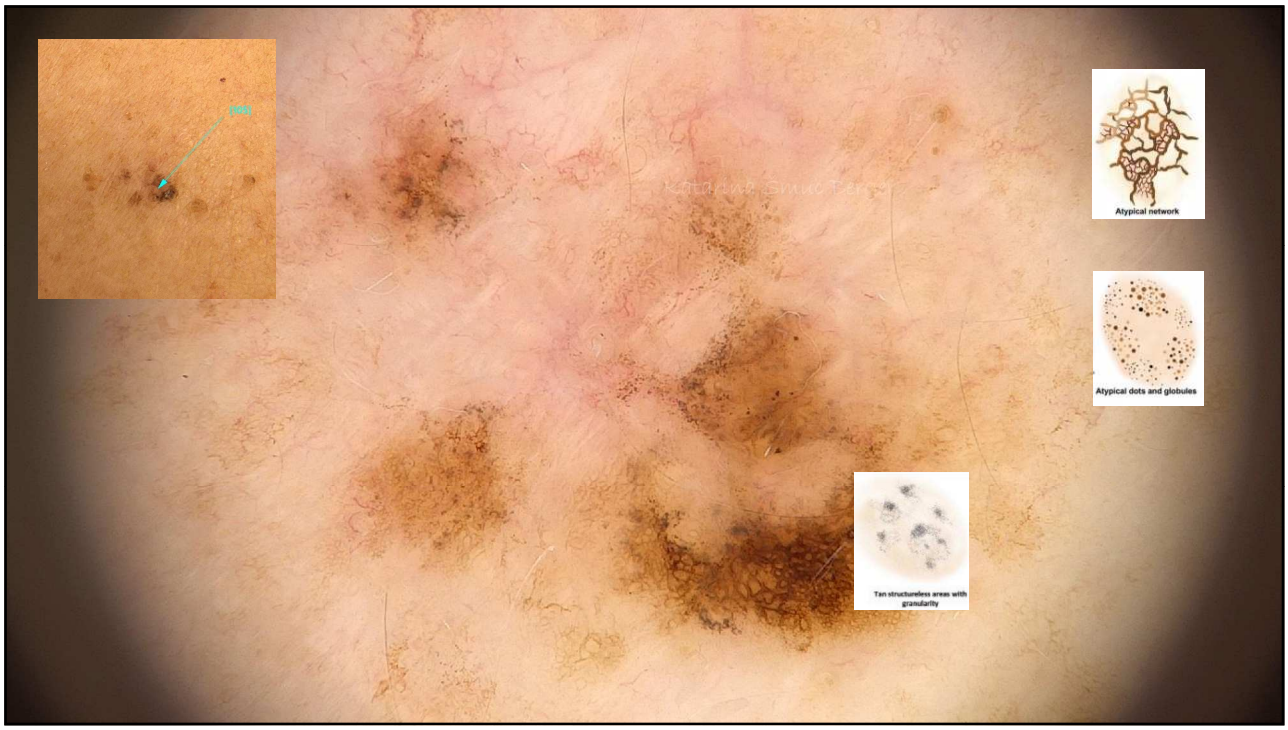
- ATIPIČNA PIGMENTNA MREŽA
- ANGULIRANE ČRTE
- NEGATIVNA PIGMENTNA MREŽA
- ATIPIČNE ČRTE
- ATIPIČNI GLOBULI IN PIKE
- ATIPIČNA PODROČJA HOMOGENE PIGMENTACIJE
- MODRO-BELA KOPRENA
- REGRESIJSKE STRUKTURE (PEPPERING, BRAZGOTINI PODOBNI AREALI, MODRO-BELI AREALI BREZ STRUKTURE)
- BELE SVETLEČE STRUKTURE

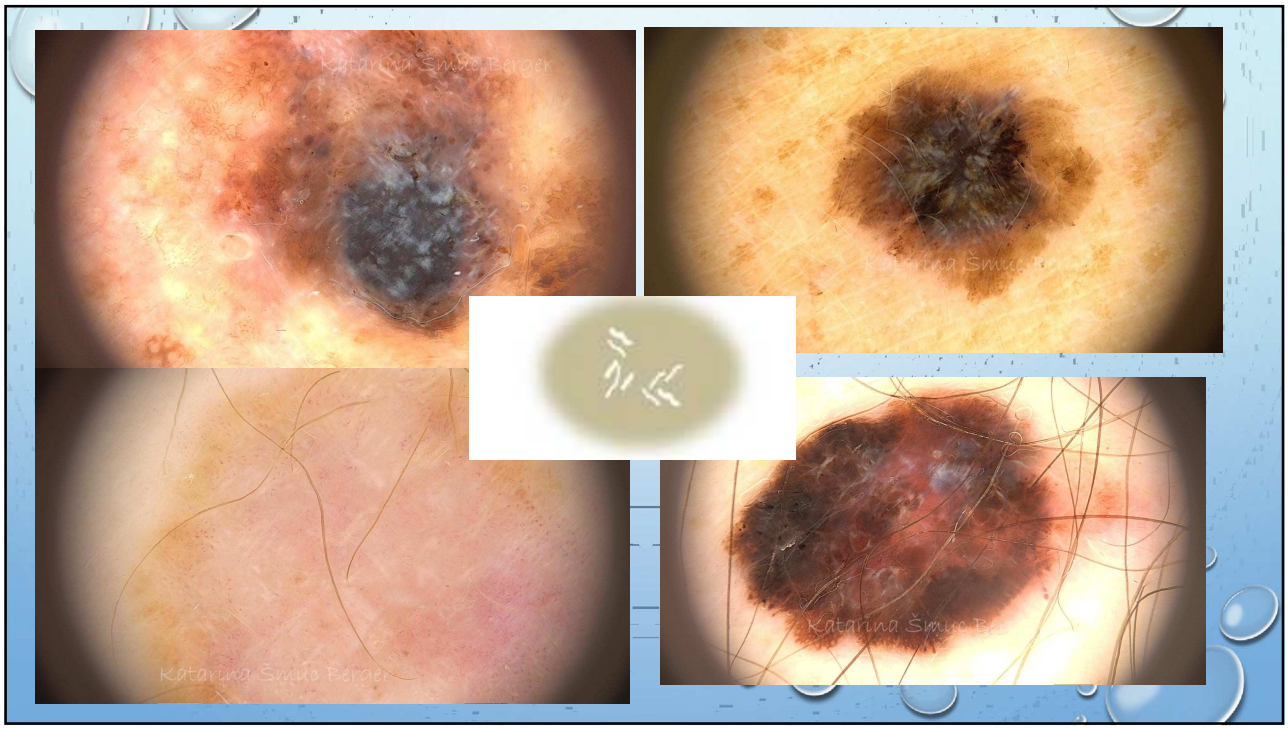

ATIPIČNA PIGMENTNA MREŽA
REGRESIJSKE STRUKTURE
Atypical network
Granularity / peppering
Katarina Šmuc Berger

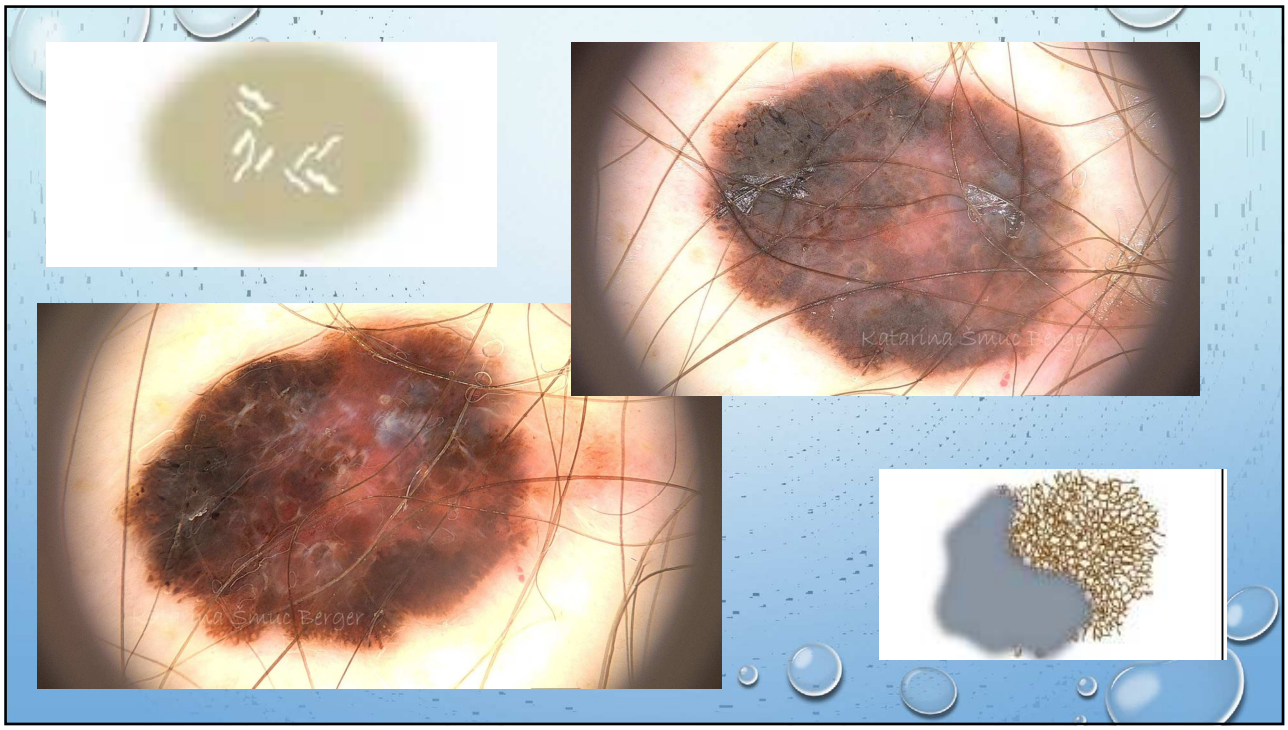

Granularity / peppering
Katarina Šmuc Berger

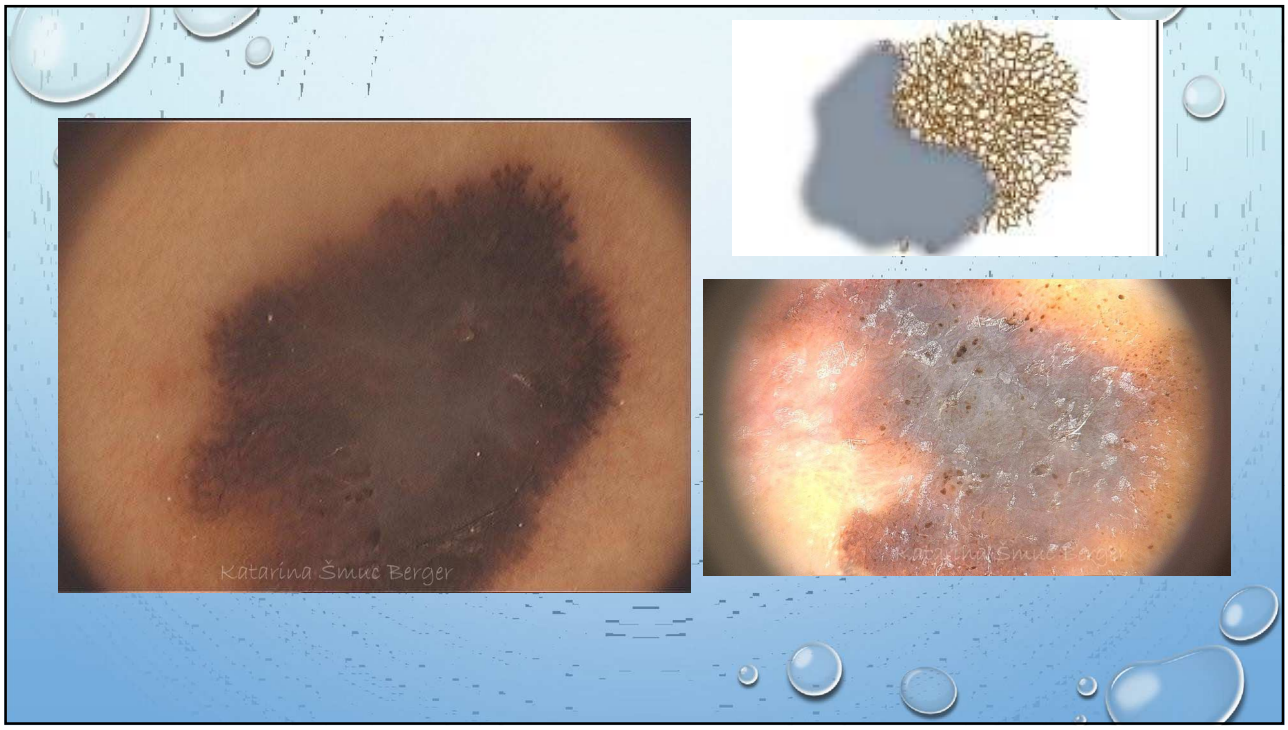

Angulated lines
Katarina Šmuc Berger
Katarina Šmuc Berger
Katarina Šmuc Berger

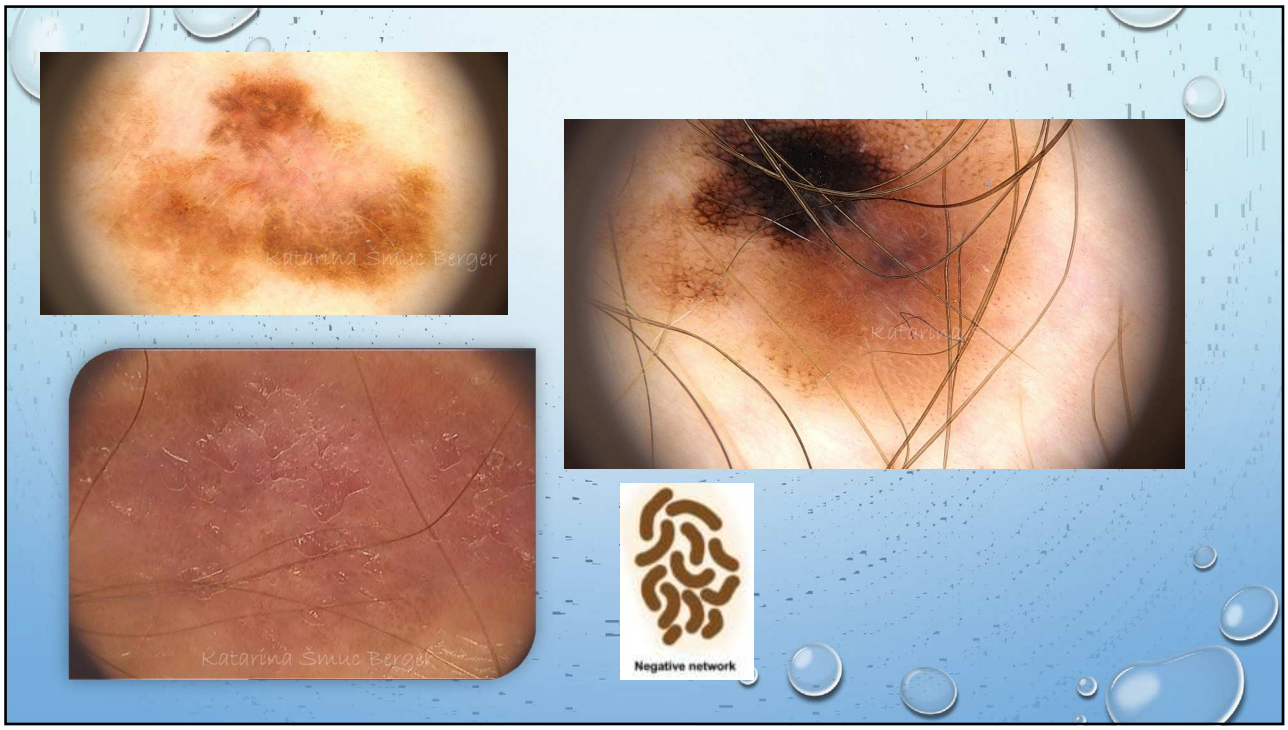

Angulated lines
Katarina Šmuc Berger

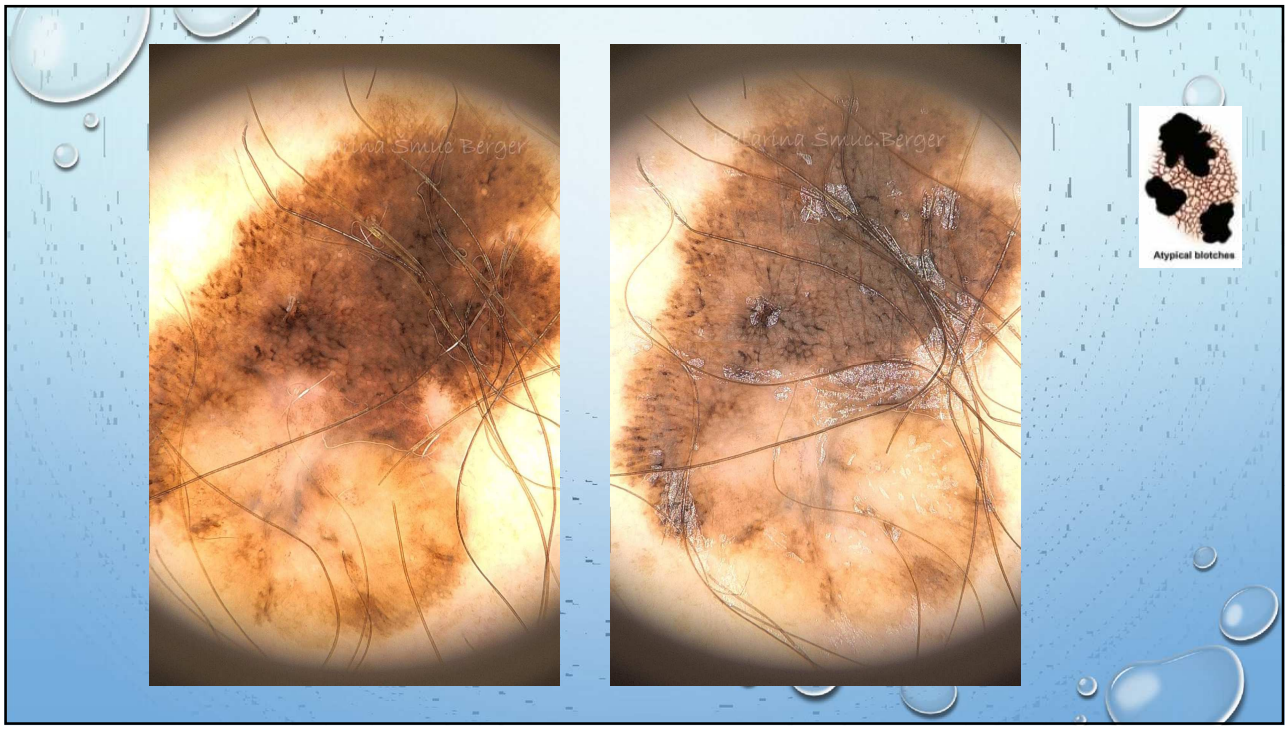

Atypical network
Atypical dots and globules
Tan structureless areas with granularity



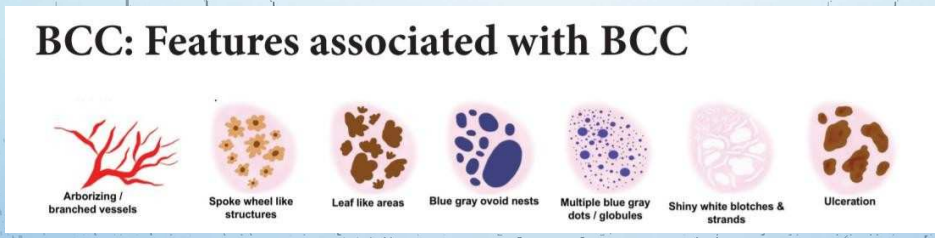



Katarina Šmuc Berger


Negative network


Atypical blotches

BAZALNOCELIČNI KARCINOM (BCC)



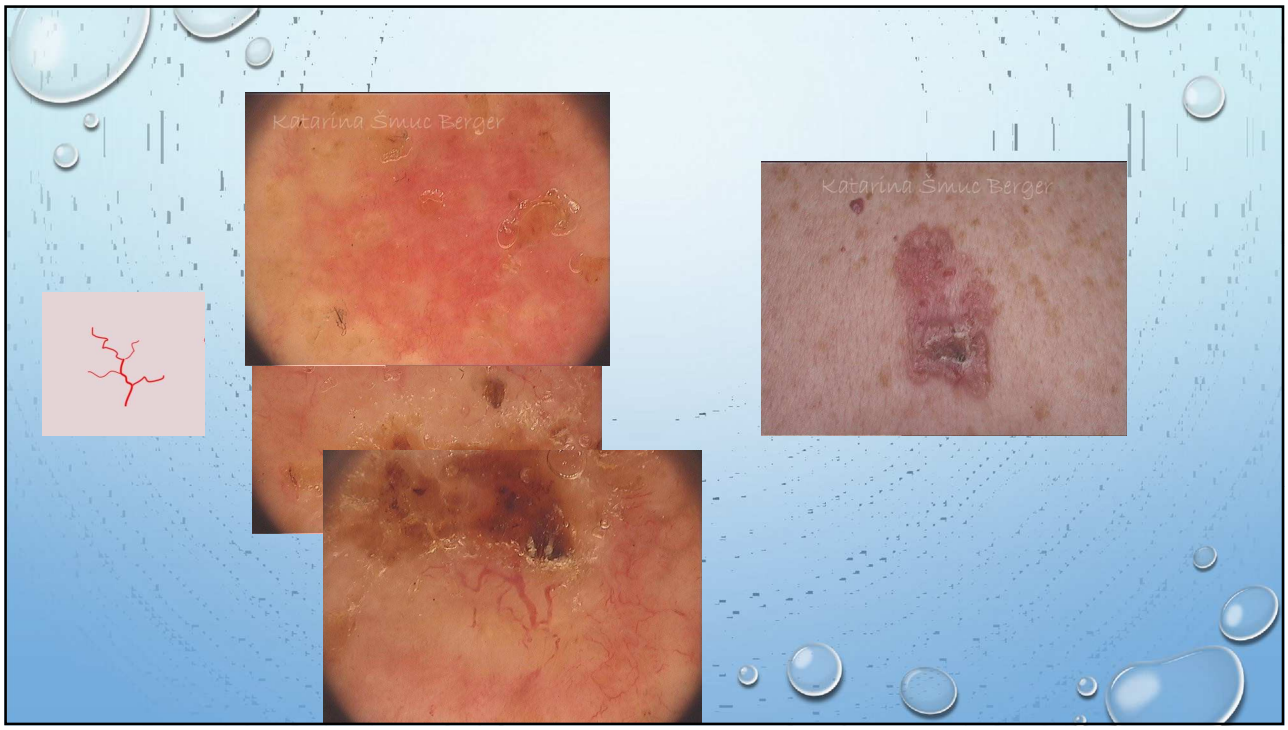
The Journal of Dermatology, Volume: 44, Issue: 5, Pages: 525-532

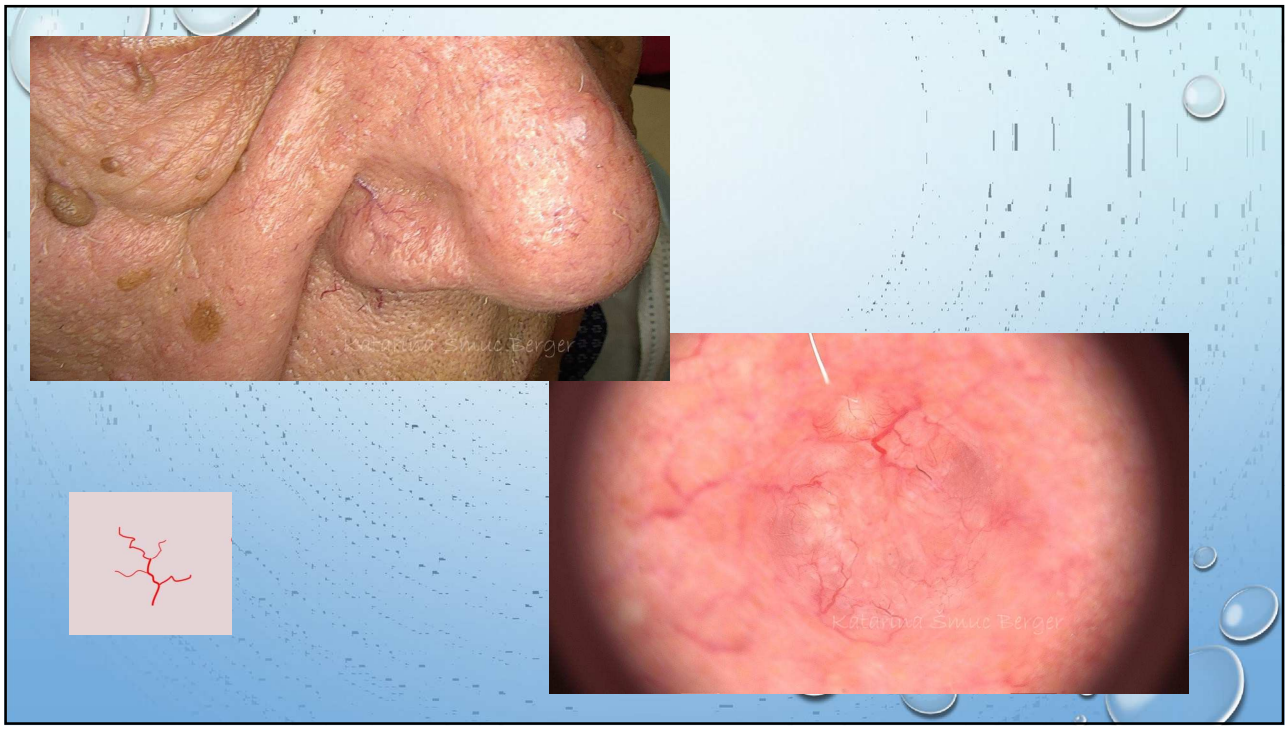
http://onkoderma.pl/wp-content/uploads/2019/11/DermoscopyTwoStepAlgorithm.pdf

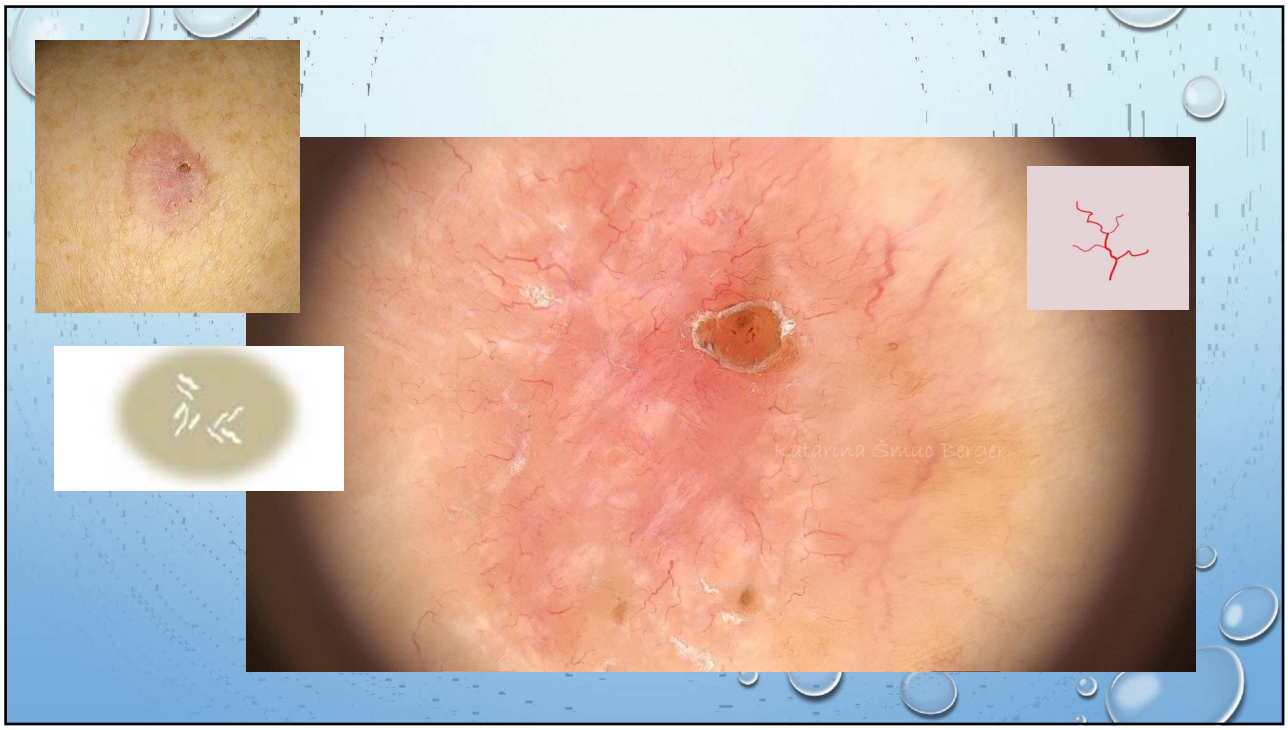
85

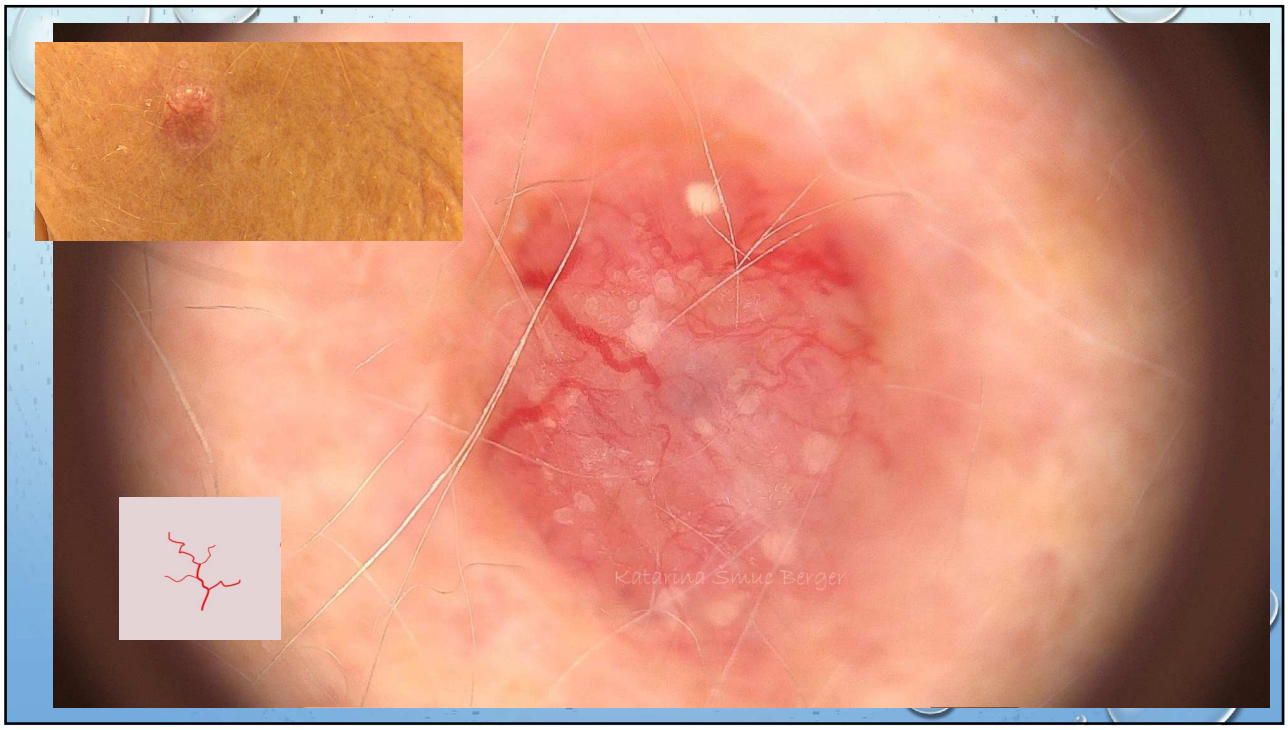
BCC

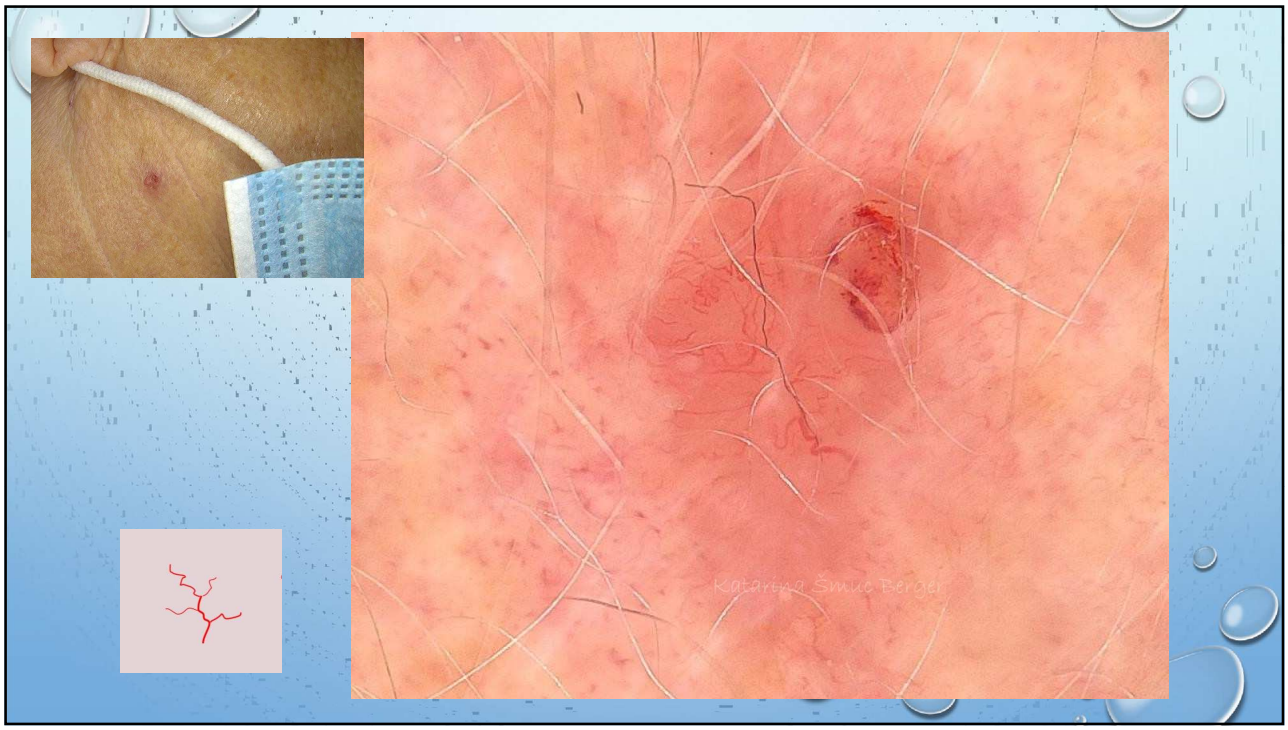
- VEČINOMA SONCU IZPOSTAVLJENA KOŽA
- NODUS , RAZJEDA, PLOŠČAT INFILTRAT

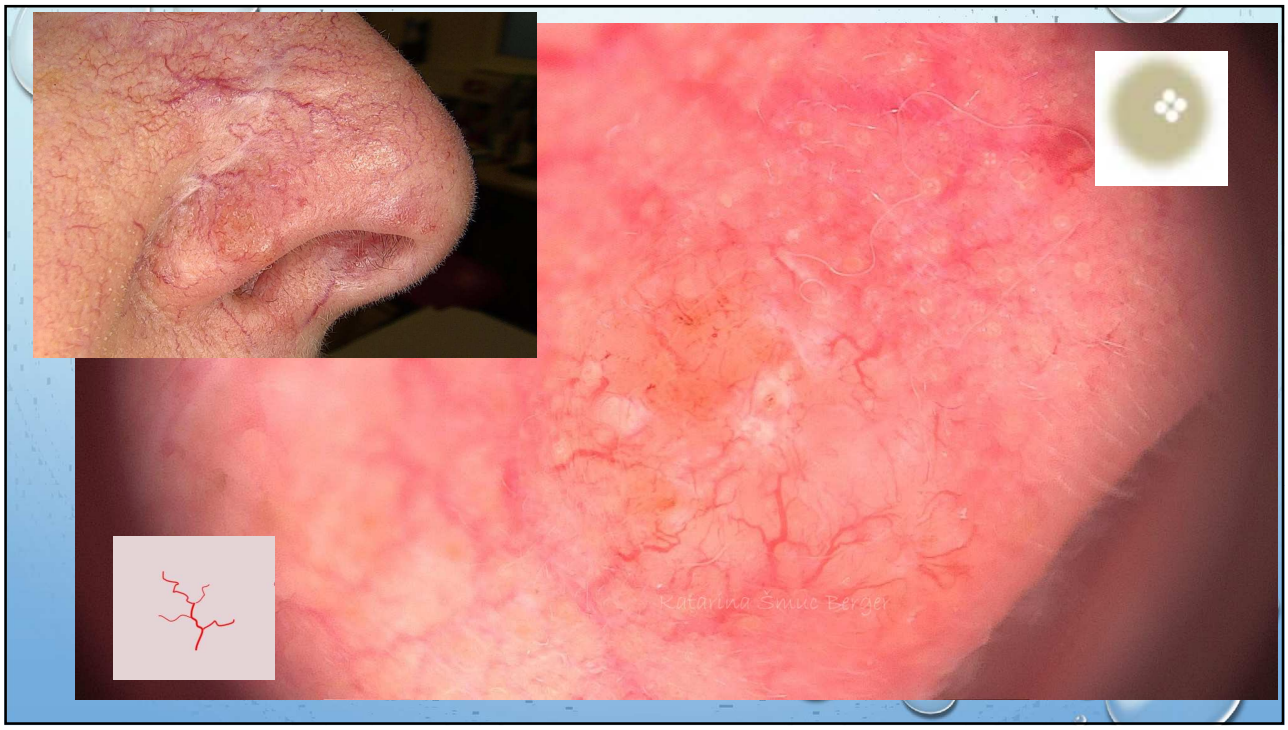

Katarina Šmuc Berger
Katarina Šmuc Berger

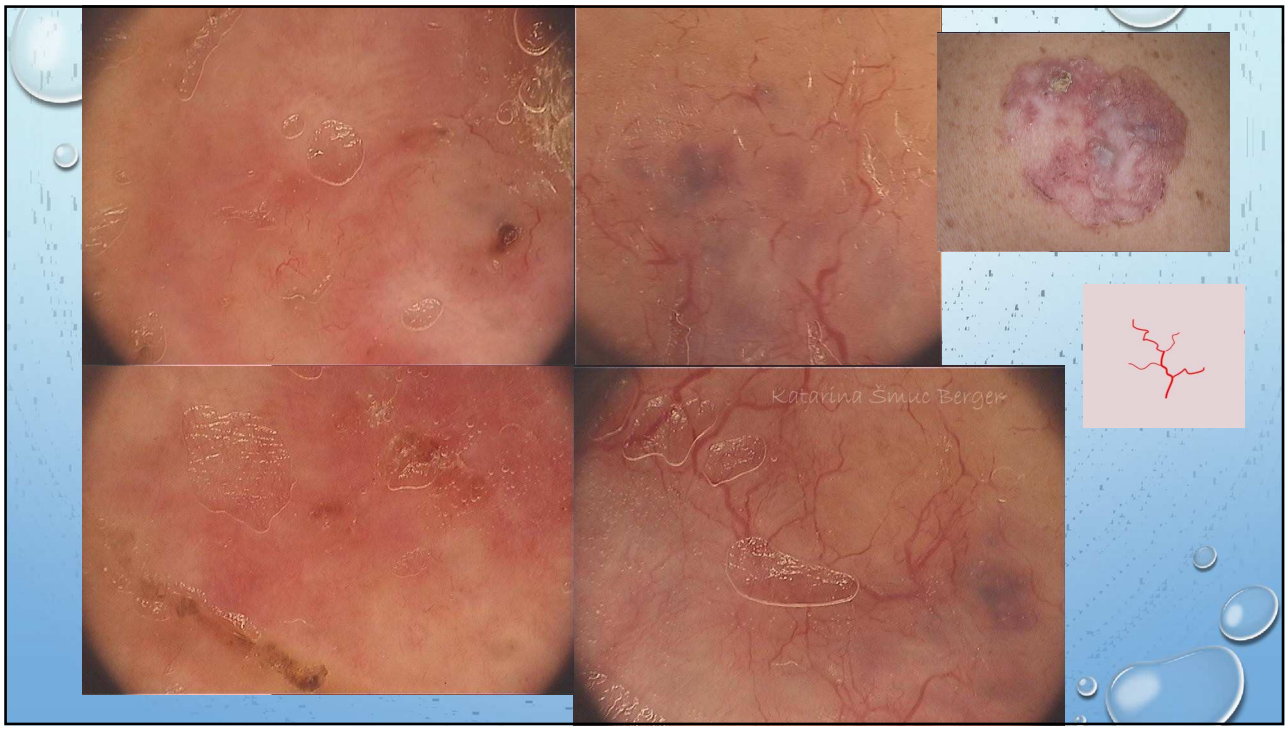

Katarina Šmuc Berger
Katarina Šmuc Berger

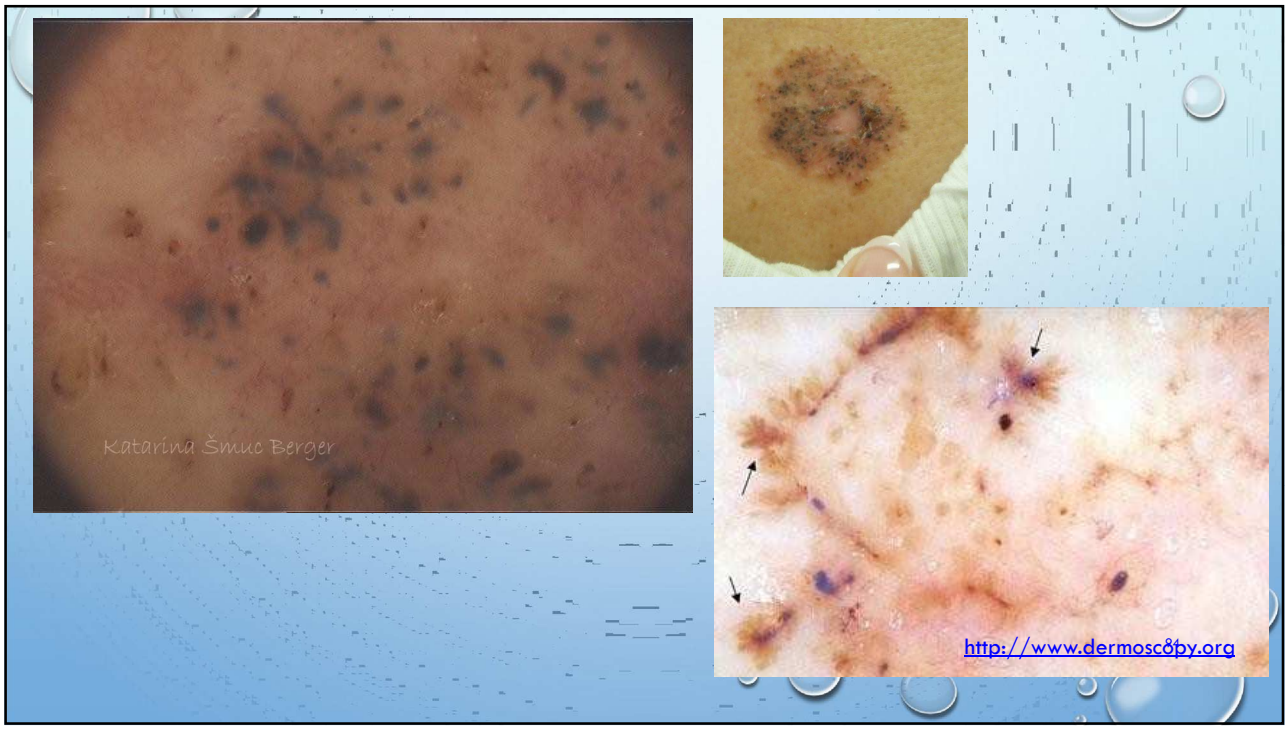

Katarina Šmuc Berger

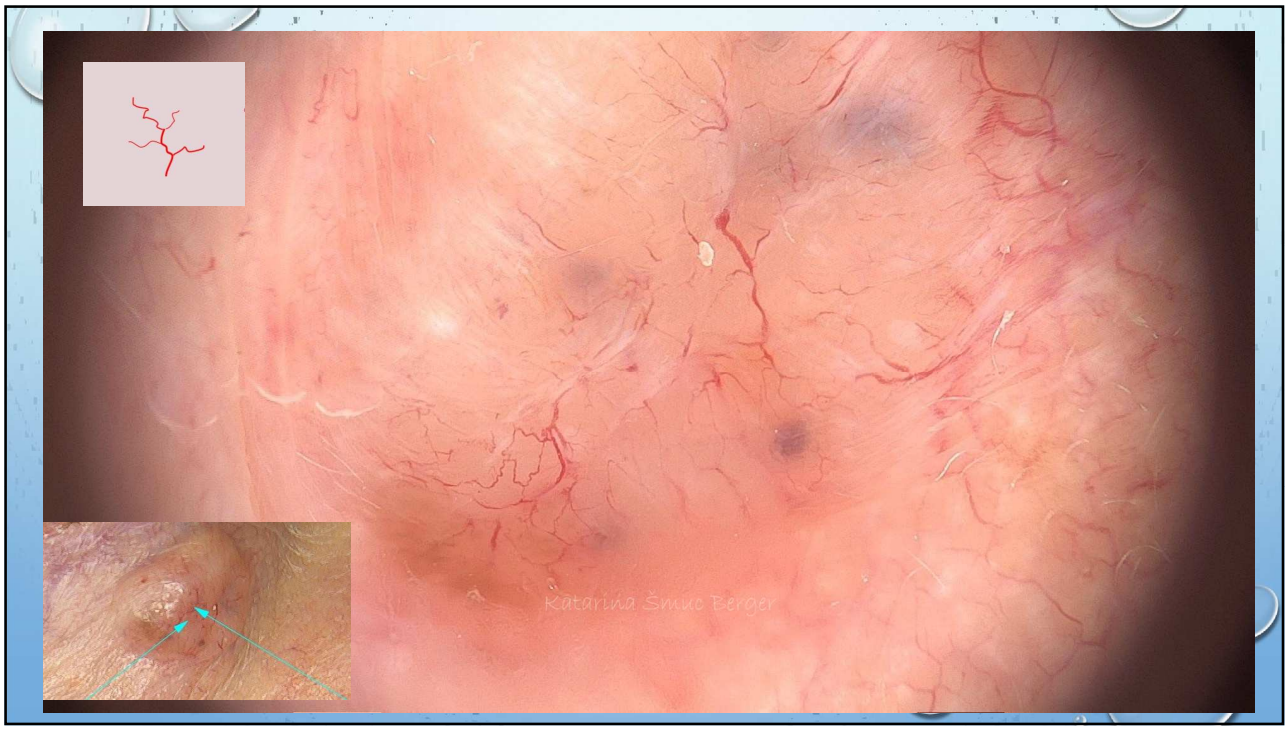

Katarina Šmuc Berger





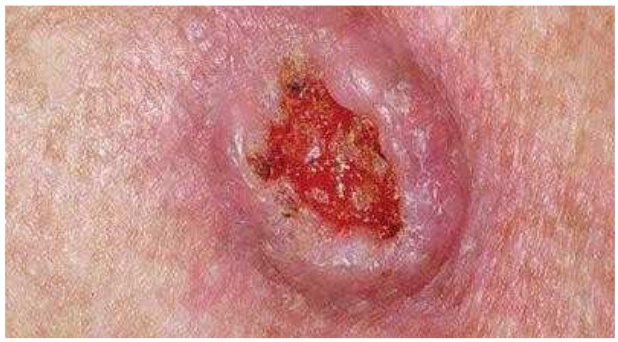
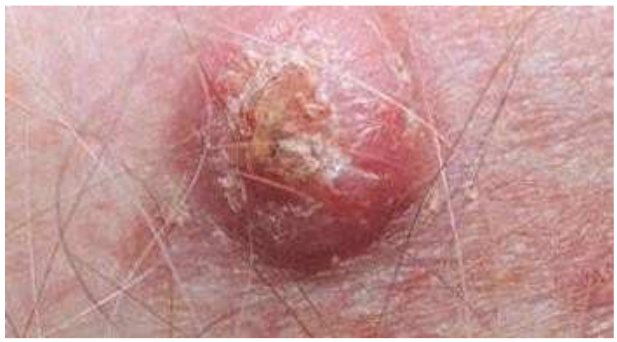
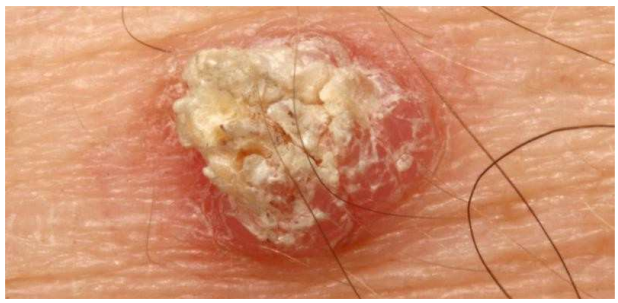
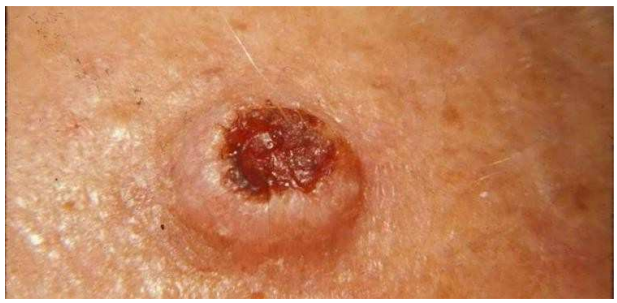

Katarina Šmuc Berger


Katarina Šmuc Berger
http://www.dermoscopy.org



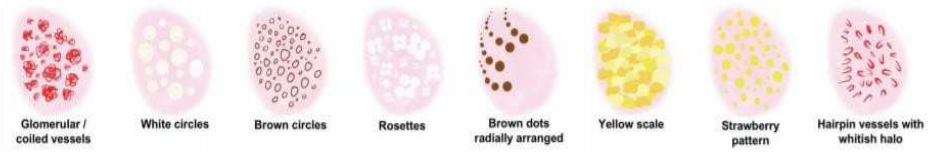
PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM

- PAPULA, PLAK, NODUS
- POROŽENEVA
- ULCERIRA
- POGOST NA FOTOEKSPONIRANIH MESTIH

97

Level 5:
SCC: Features associated with SCC



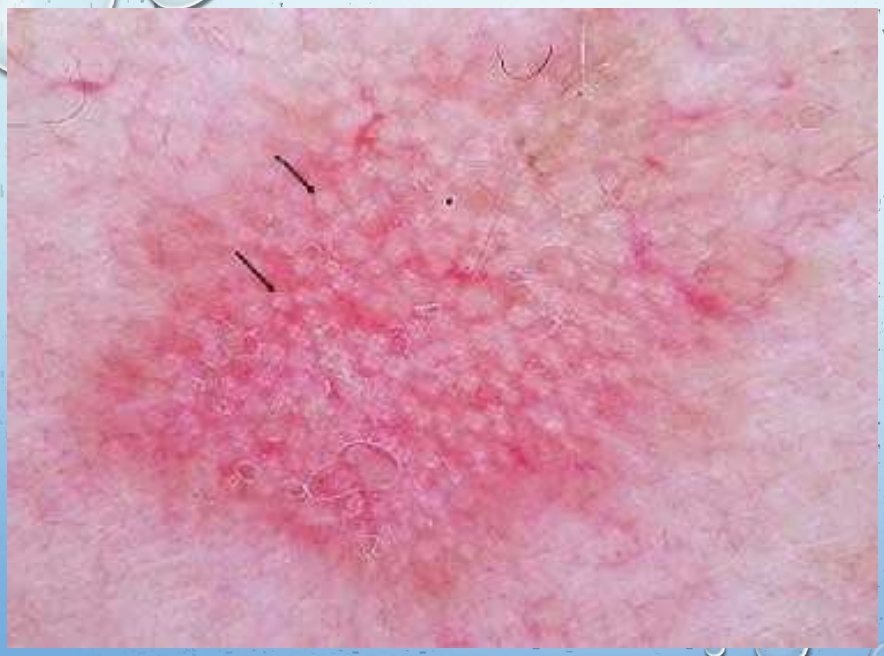
98

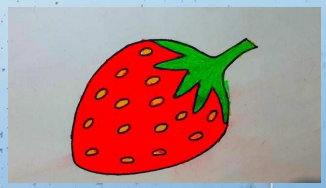
DERMOSKOPSKE ZNAČILNOSTI

- **AKTINIČNA KERATOZA**
- JAGODI PODOBNO OZADJE
- ERITEM
- RUMENKASTE ODPRTINE FOLIKLOV+ BEL HALO
- VIJUGASTE , PIKČASTE ŽILE
- ROZETE

- **INVAZIVNI PLOŠČATOCELIČNI KARCINOM**
- KRUSTE
- ULCERACIJE
- IREGULARNE ŽILE Z BELIM HALOJEM

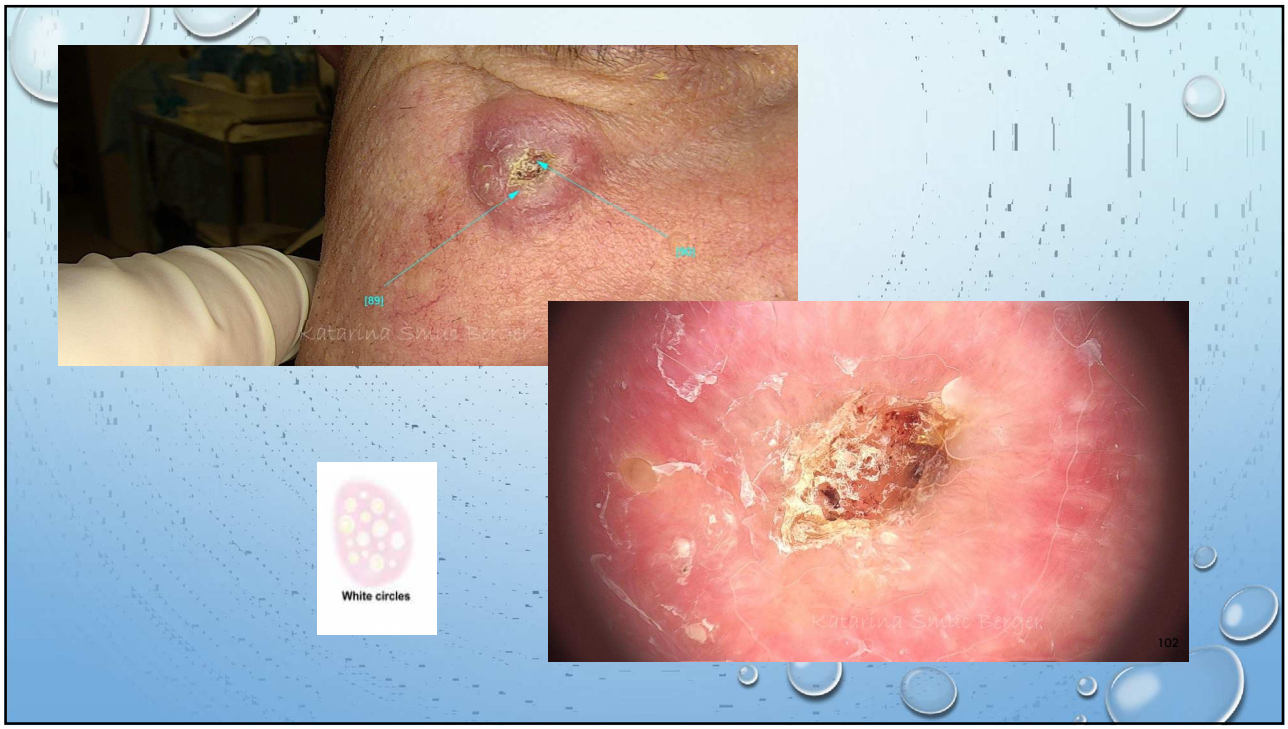
99

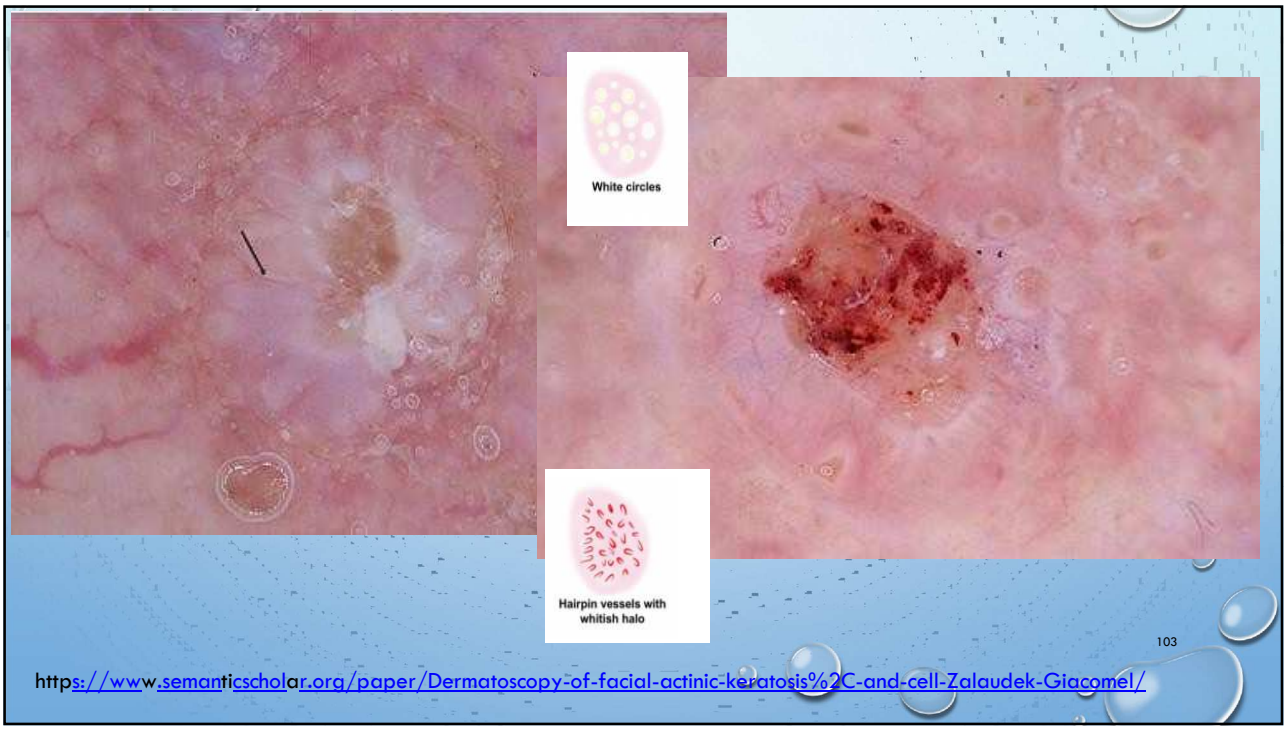




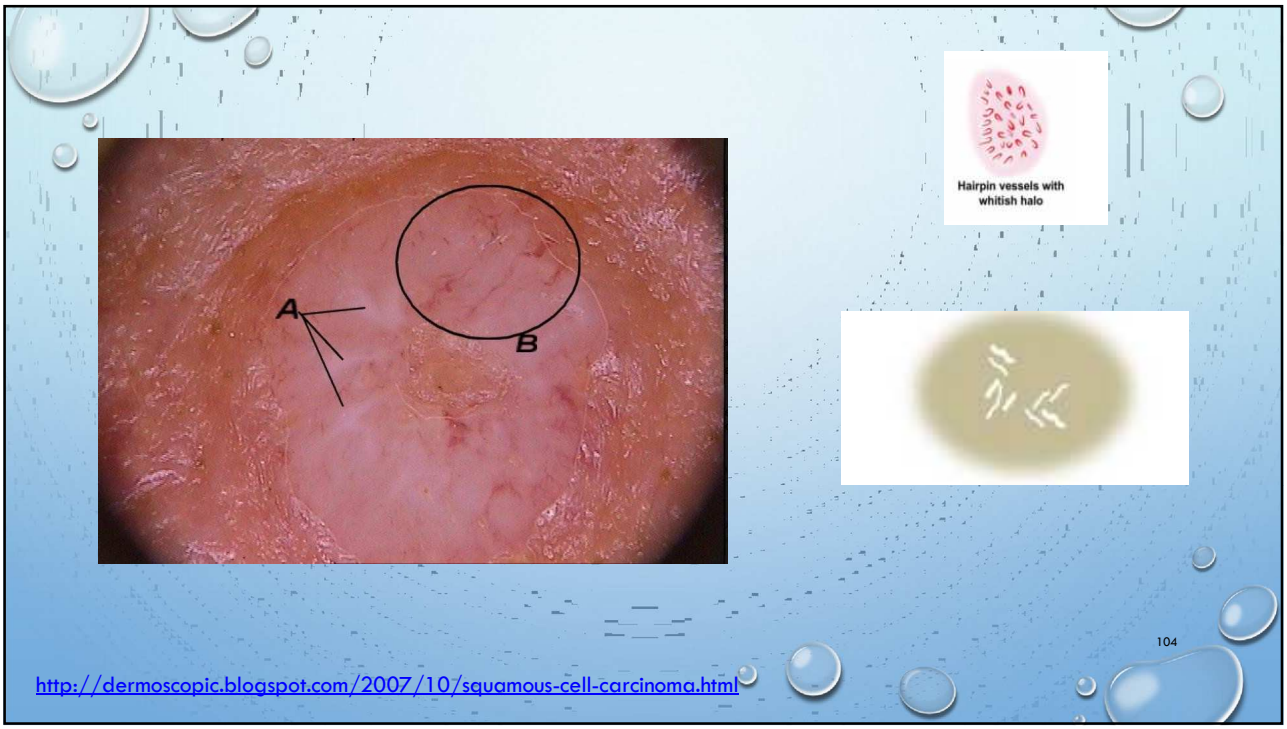
100


101

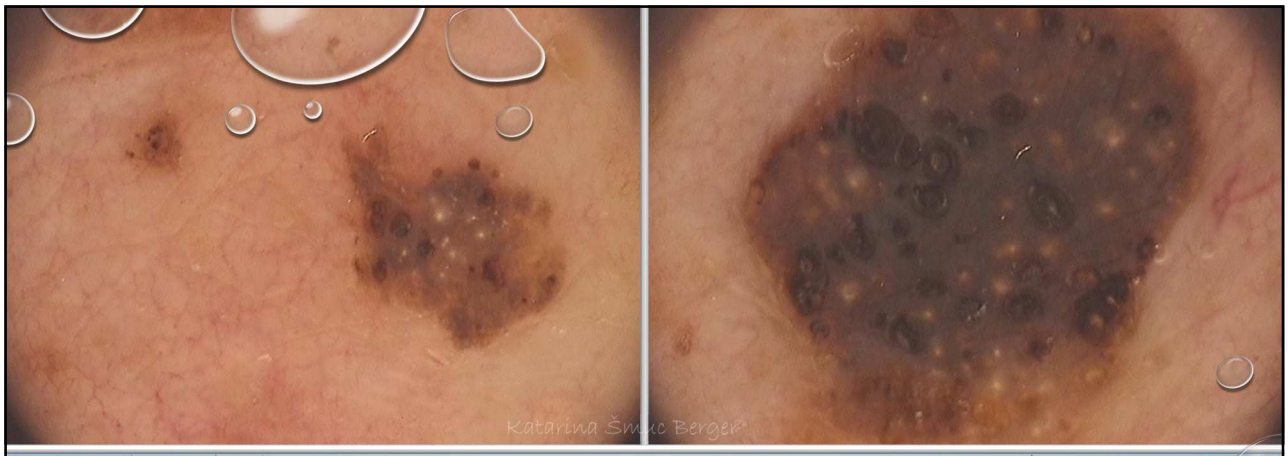

White circles
102



https://www.semanticscholar.org/paper/Dermatoscopy-of-facial-actinic-keratosis%2C-and-cell-Zalaudek-Giacomel/



http://dermoscopic.blogspot.com/2007/10/squamous-cell-carcinoma.html

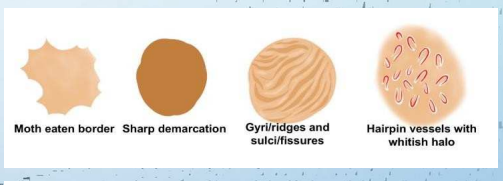


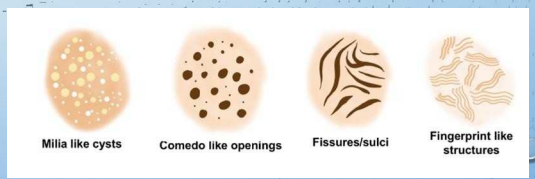
SEBOROIČNA KERATOZA

105

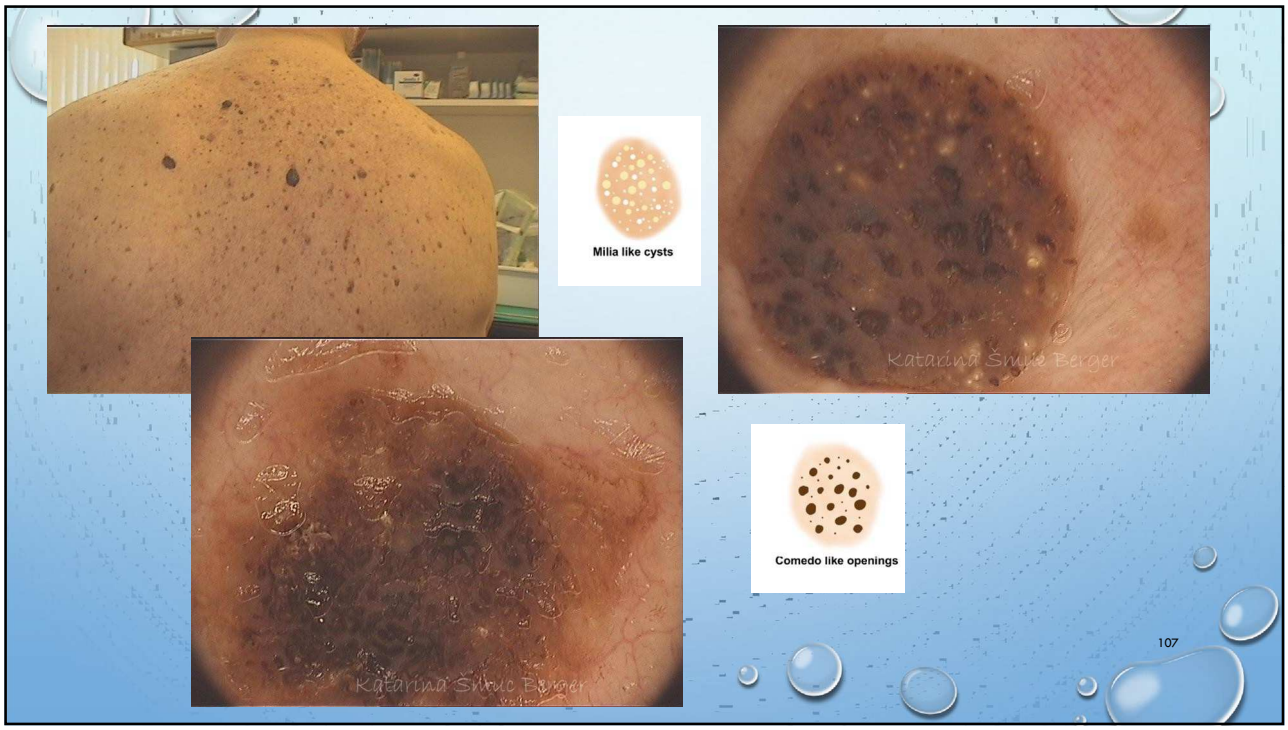
SEBOROIČNA KERATOZA

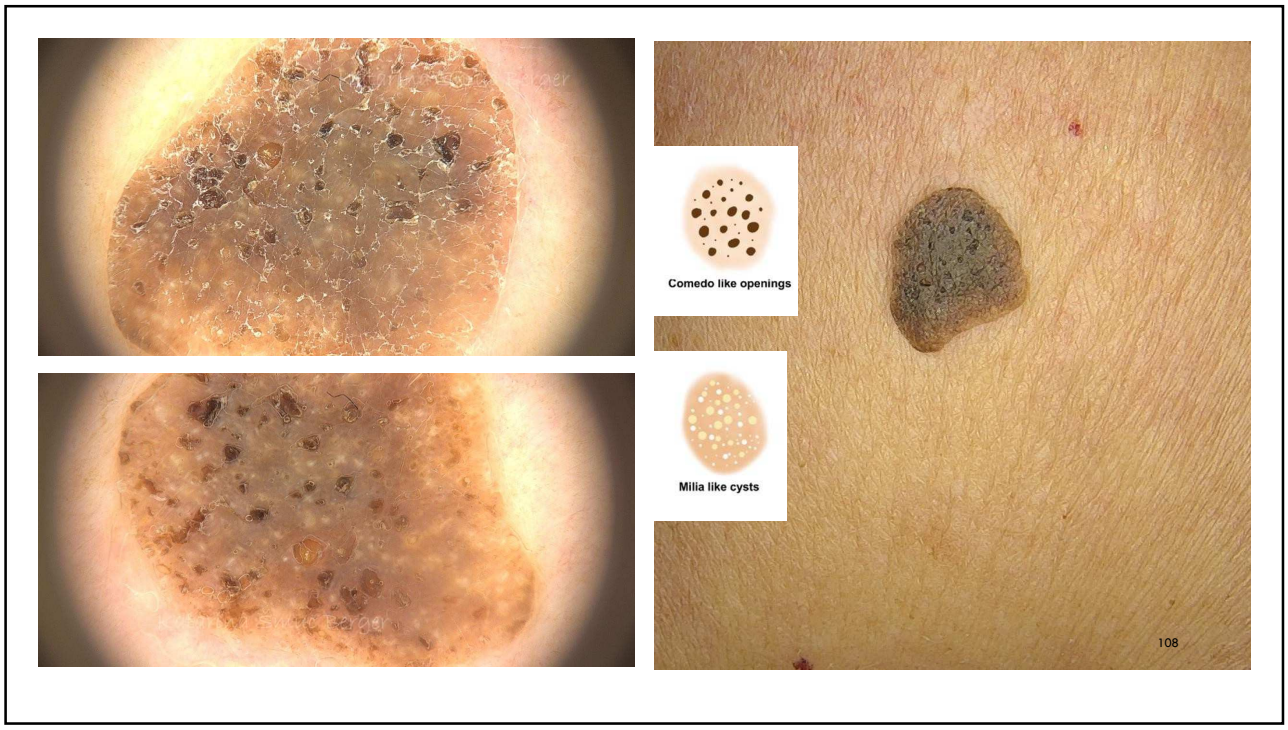
- MILIAM PODOBNE CISTE
- KOMEDONOM PODOBNE ODPRTINE
- EKSOFITIČNE PAPILARNE STRUKTURE
- CEREBRIFORMNE STRUKTURE
- PRSTNIM ODTISOM PODOBNE STRUKTURE
- OD MOLJEV OBGRIZEN ROB

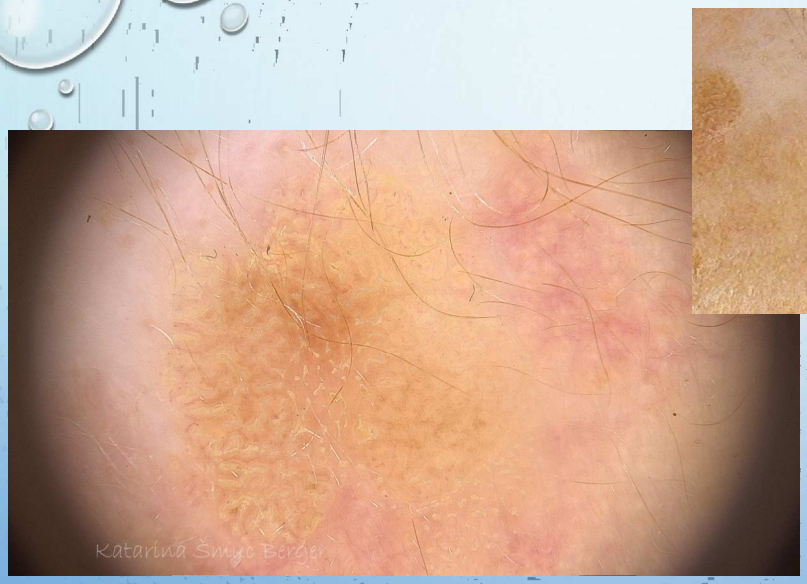




106


Milia like cysts
Comedo like openings
107


Comedo like openings
Milia like cysts
108



109

„TRIKI“ PRI OCENI LEZIJ

- ZNAK GRDE RAČKE
- ZNAČILEN TIP „ZNAMENJ“ ZA POSAMEZNIKA
- NE OPAZUJ EKSOFITIČNE LEZIJE, KI JE NE MOREŠ OPREDELITI
- 10% MELANOMOV JE BREZ DERMATOSKOPSKIH ZNAČILNOSTI
- DISSIMULACIJA !!

110

TEČAJ SO PODPRLE NASLEDNJE DRUŽBE:

MSD

Novartis

Bristol Myers Squibb/Swixx Biopharma

KLJUČ ZA VEČ PRILOŽNOSTI PRI ZDRAVLJENJU VAŠIH BOLNIKOV

KEYTRUDA®
(pembrolizumab, MSD)

KEYTRUDA je odobrena za zdravljenje 21 indikacij rakavih obolenj[1]

Referenca: 1. Keytruda EU SmPC

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA
Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila!
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; za adjuvantno zdravljenje odraslih z rakom ledvičnih celic s povišanim tveganjem za ponovitev bolezni po nefrektomiji, ali po nefrektomiji in kirurški odstranitvi metastatskih lezij, 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 in za zdravljenje MSI-H ali dMMR tumorjev pri odraslih z: neoperabilnim ali metastatskim kolorektalnim rakom po predhodnem kombiniranem zdravljenju, ki je temeljilo na fluoropirimidinu; napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, pri katerih je bolezen napredovala med ali po predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; neoperabilnim ali metastatskim rakom želodca, tankega črevesa ali žolčnika in žolčnih vodov, pri katerih je bolezen napredovala med ali po vsaj enem predhodnem zdravljenju. 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 ali v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za prvo linijo zdravljenja napredovalega raka ledvičnih celic (RCC) pri odraslih; v kombinaciji s kemoterapijo s platino in fluoropirimidinom je 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 za neoadjuvantno zdravljenje, in v nadaljevanju kot samostojno adjuvantno zdravljenje po kirurškem posegu, je indicirano za zdravljenje odraslih z lokalno napredovalim trojno negativnim rakom dojk ali trojno negativnim rakom dojk v zgodnjem stadiju z visokim tveganjem za ponovitev bolezni; v kombinaciji s kemoterapijo je 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; v kombinaciji z lenvatinibom je indicirano za zdravljenje napredovalega ali ponovljenega raka endometrija (EC) pri odraslih z napredovalo boleznijo med ali po predhodnem zdravljenju s kemoterapijo, ki je vključevala platino, v katerih koli terapevtskih okoliščinah, in ki niso kandidati za kurativno operacijo ali obsevanje; v kombinaciji s kemoterapijo, z bevacizumabom ali brez njega, je indicirano za zdravljenje persistentnega, ponovljenega ali metastatskega raka materničnega vratu pri odraslih bolnicah, ki imajo tumorje z izraženostjo PD-L1 s CPS ≥ 1.
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/MMR: Če je navedeno v indikaciji, je treba izbiro bolnika za zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA na podlagi MSI-H/dMMR statusa tumorja potrditi z validirano preiskavo. 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 zdravil 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 (in do maksimalnega trajanja zdravljenja, če je le to določeno za indikacijo). Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma ali RCC je treba zdravilo uporabljati do ponovitve bolezni, pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov oziroma mora zdravljenje trajati do enega leta. Za neoadjuvantno in adjuvantno zdravljenje TNBC morajo bolniki neoadjuvantno prejeti zdravilo KEYTRUDA v kombinaciji s kemoterapijo, in sicer 8 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 4 odmerke po 400 mg na 6 tednov, ali do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov, čemur sledi adjuvantno zdravljenje z zdravilom KEYTRUDA kot samostojnim zdravljenjem, in sicer 9 odmerkov po 200 mg na 3 tedne ali 5 odmerkov po 400 mg na 6 tednov ali do ponovitve bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Bolniki, pri katerih pride do napredovanja bolezni, ki izključuje definitivni kirurški poseg, ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov povezanih z zdravilom KEYTRUDA kot neoadjuvantnim zdravljenjem v kombinaciji s kemoterapijo, ne smejo prejeti zdravila KEYTRUDA kot samostojnega zdravljenja za adjuvantno zdravljenje. 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. V primeru uporabe v kombinaciji z lenvatinibom je treba zdravljenje z enim ali obema zdraviloma prekiniti, kot je primerno. Uporabo lenvatiniba je treba zadržati, odmerek zmanjšati ali prenehati z uporabo, v skladu z navodili v povzetku glavnih značilnosti zdravila za lenvatinib, in sicer za kombinacijo s pembrolizumabom. 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 7.148 bolnikih z napredovalim melanomom, kirurško odstranjenim melanomom v stadiju III (adjuvantno zdravljenje), NSCLC, cHL, urotelijskim rakom, HNSCC, CRC, rakom endometrija, želodca, tankega črevesa, žolčnika, trebušne slinavke ali adjuvantnim zdravljenjem RCC 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 7,9 meseca (v razponu od 1 dneva do 39 mesecev), najpogostejši neželeni učinki zdravljenja s pembrolizumabom pa so bili utrujenost (31 %), diareja (22 %) in navzea (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. Pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov pri uporabi pembrolizumaba samega za adjuvantno zdravljenje (n = 1.480) je znašala 36,1 % za vse stopnje in 8,9 % od 3. do 5. stopnje, pri metastatski bolezni (n = 5.375) pa 24,2 % za vse stopnje in 6,4 % od 3. do 5. stopnje. Pri adjuvantnem zdravljenju niso zaznali nobenih novih imunsko pogojenih neželenih učinkov. Varnost pembrolizumaba pri kombiniranem zdravljenju s kemoterapijo so ocenili pri 3.123 bolnikih z NSCLC, HNSCC, rakom požiralnika, TNBC ali rakom materničnega vratu, 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. V tej populaciji bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki naslednji: anemija (55 %), navzea (54 %), utrujenost (38 %), nevtropenija (36 %), zaprtost (35 %), alopecija (35 %), diareja (34 %), bruhanje (28 %) in zmanjšanje apetita (27 %). 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 %, pri bolnikih s TNBC pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 80 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 77 % in pri bolnicah z rakom materničnega vratu pri kombiniranem zdravljenju s pembrolizumabom 82 % in pri zdravljenju samo s kemoterapijo 75 %. Varnost pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom pri napredovalem RCC in v kombinaciji z lenvatinibom pri napredovalem EC so ocenili pri skupno 1.456 bolnikih z napredovalim RCC ali napredovalim EC, ki so v kliničnih študijah prejemali 200 mg pembrolizumaba na 3 tedne skupaj s 5 mg aksitiniba dvakrat na dan ali z 20 mg lenvatiniba enkrat na dan, kot je bilo ustrezno. V teh populacijah bolnikov so bili najpogostejši neželeni učinki diareja (58 %), hipertenzija (54 %), hipotiroidizem (46 %), utrujenost (41 %), zmanjšan apetit (40 %), navzea (40 %), artralgija (30 %), bruhanje (28 %), zmanjšanje telesne mase (28 %), disfonija (28 %), bolečine v trebuhu (28 %), proteinurija (27 %), sindrom palmarno-plantarne eritrodizestezije (26 %), izpuščaj (26 %), stomatitis (25 %), zaprtost (25 %), mišično-skeletna bolečina (23 %), glavobol (23 %) in kašelj (21 %). Neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje je bilo pri bolnikih z RCC med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z aksitinibom ali lenvatinibom 80 % in med uporabo sunitiniba samega 71 %. Pri bolnicah z EC je bilo neželenih učinkov od 3. do 5. stopnje med uporabo pembrolizumaba v kombinaciji z lenvatinibom 89 % in med uporabo kemoterapije same 73 %. Za celoten seznam neželenih učinkov, prosimo, glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. Za dodatne informacije o varnosti v primeru uporabe pembrolizumaba v kombinaciji glejte povzetke glavnih značilnosti zdravila za posamezne komponente kombiniranega zdravljenja. **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, 05/2022; SI-KEY-00470 EXP: 2024/05

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.

Tafinlar® (dabrafenib) + Mekinist® (trametinib)

KO PRI VAŠIH BOLNIKIH Z MELANOMOM STADIJA III ALI IV UGOTOVITE PRISOTNOST MUTACIJE BRAF

ODGOVORITE S PREIZKUŠENIM OROŽJEM

Dosežite podaljšano preživetje pri bolnikih z BRAF+ melanomom stadija IV ali možnost ozdravitve pri bolnikih s stadijem III s kombinacijo zdravil TAFINLAR + MEKINIST.[3,4*#†]

* V študiji COMBI-AD je bila po medianem času spremljanja 60 mesecev (dabrafenib in trametinib), oz. 58 mesecev (placebo) ocenjena stopnja ozdravitve 52 % (95-% IZ, 48 %-58 %; dabrafenib in trametinib), in 36 % (95-% IZ, 32 %-41 %; placebo).

V združeni populaciji bolnikov iz študij COMBI-d in COMBI-v je bila stopnja celokupnega preživetja bolnikov v skupini zdravljeni s kombinacijo zdravil dabrafenib in trametinib po 5 letih 34 % (95-% IZ, 30 %-38 %) v primerjavi s 27% (dabrafenib+placebo) in 23 % (vemurafenib).

† Zdravili TAFINLAR in MEKINIST sta v kombinaciji indicirani za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600 in adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov po totalni resekciji melanoma stadija III z mutacijo BRAF V600.[1,2]

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA ZA ZDRAVILI TAFINLAR IN MEKINIST

Imena zdravil: Tafinlar 50 mg trde kapsule, Tafinlar 75 mg trde kapsule, Mekinist 0,5 mg filmsko obložene tablete, Mekinist 2 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena trda kapsula zdravila Tafinlar vsebuje dabrafenibijev mesilat, ki ustreza 50 mg dabrafeniba ali 75 mg dabrafeniba. Ena filmsko obložena tableta zdravila Mekinist vsebuje 0,5 mg trametiniba ali 2 mg trametiniba v obliki trametinibijevega dimetilsulfoksida. **Indikacija: Melanom: Dabrafenib in trametinib sta v kombinaciji indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600.** Dabrafenib in trametinib sta oba tudi v monoterapiji indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim ali metastatskim melanomom z mutacijo BRAF V600. Trametinib v monoterapiji ni izkazal klinične aktivnosti pri bolnikih, ki jim je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF. **Adjuvantno zdravljenje melanoma: Dabrafenib in trametinib sta v kombinaciji indicirana za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov po totalni resekciji melanoma stadija III z mutacijo BRAF V600. Nedrobnocelični pljučni rak (NDCPR): Dabrafenib in trametinib sta v kombinaciji indicirana za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim nedrobnoceličnim pljučnim rakom z mutacijo BRAF V600. Odmerjanje:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Pred uporabo dabrafeniba in/ali trametiniba mora biti z validirano preiskavo potrjeno, da ima bolnik mutacijo BRAF V600. Kombinirano zdravljenje: 150 mg dabrafeniba 2x/dan in 2 mg trametiniba 1x/dan. Dabrafenib v monoterapiji (melanom): 150 mg dabrafeniba 2x/dan. Trametinib v monoterapiji (melanom): 2 mg trametiniba 1x/dan. Če bolnik pozabi vzeti odmerek trametiniba, naj ga vzame samo, če je do naslednjega rednega odmerka več kot 12 ur, pozabljenega odmerka dabrafeniba ne sme vzeti, če je do naslednjega odmerka po razporedu manj kot 6 ur. Zdravljenje je priporočljivo nadaljevati, dokler bolniku koristi oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri adjuvantnem zdravljenju melanoma je treba bolnike zdraviti 12 mesecev, razen če pride do ponovitve bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Obvladovanje neželenih učinkov lahko zahteva znižanje odmerka, prekinitev zdravljenja ali prenehanje zdravljenja. Prilagoditve odmerka ali prekinitve zdravljenja niso priporočljive v primeru neželenih učinkov ploščatoceličnega karcinoma kože ali novega primarnega melanoma. Če pri uporabi kombinacije dabrafeniba in trametiniba pride do toksičnih učinkov zdravljenja, je treba sočasno znižati odmerek obeh zdravil oz. sočasno začasno prekiniti ali dokončno ukiniti obe zdravljenji. Izjeme, pri katerih je treba odmerek prilagajati samo pri enem od obeh zdravil, so pojav uveitisa (dabrafenib), nekožnih malignomov z mutacijo RAS (dabrafenib), zmanjšanja iztisnega deleža levega prekata (LVEF) (trametinib), zapore mrežnične vene (RVO) ali odstopa mrežničnega pigmentnega epitelija (RPED) (trametinib) in intersticijske bolezni pljuč (IBP)/pnevmonitisa (trametinib). Za natančnejša navodila glede prilagajanja odmerkov glejte povzetka glavnih značilnosti zdravil Tafinlar in Mekinist. Bolnikom z blago ali zmerno okvaro ledvic ali z blago okvaro jeter odmerkov dabrafeniba in trametiniba ni treba prilagoditi. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba dabrafenib in trametinib, bodisi v monoterapiji ali v kombinaciji, uporabljati previdno. Bolnikom, starim > 65 let, začetnega odmerka dabrafeniba in trametiniba ni treba prilagoditi, je pa pri teh bolnikih lahko potrebno pogostejše prilagajanje odmerka trametiniba. Pri bolnikih azijske rase ni potrebno prilagajati odmerkov dabrafeniba. Varnost in učinkovitost trametiniba nista ugotovljeni pri bolnikih, ki niso belci. Varnost in učinkovitost dabrafeniba in trametiniba pri otrocih in mladostnikih (< 18 let) nista bili dokazani. **Način uporabe: Zdravilo Tafinlar**: Kapsule je treba zaužiti cele z vodo najmanj 1 uro pred jedjo oz. najmanj 2 uri po jedi. Ne sme se jih zgristi ali odpreti. Če bolnik po zaužitju dabrafeniba ali trametiniba bruha, odmerka ne sme vzeti ponovno, temveč mora vzeti naslednji odmerek ob običajnem času. **Zdravilo Mekinist**: Tablete je treba zaužiti s polnim kozarcem vode vsaj 1 uro pred jedjo ali vsaj 2 uri po jedi. Ne sme se jih gristi ali drobiti. **Kontraindikacije**: Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**: Dabrafeniba se ne sme uporabljati pri bolnikih z melanomom in pri bolnikih z NDCPR z divjim tipom BRAF. O uporabi kombinacije dabrafeniba in trametiniba pri bolnikih z melanomom, pri katerih je bolezen napredovala med predhodnim zdravljenjem z zaviralcem BRAF, je na voljo malo podatkov, ki pa kažejo, da je učinkovitost kombinacije pri teh bolnikih manjša. *Ploščatocelični karcinom kože (dabrafenib ali kombinirano zdravljenje):* Opisani so primeri ploščatoceličnega karcinoma kože. Priporočljivo je opraviti pregled kože pred uvedbo dabrafeniba, vsak mesec med zdravljenjem in še do 6 mesecev po zdravljenju ploščatoceličnega karcinoma kože. Bolnika se mora spremljati še 6 mesecev po prenehanju zdravljenja z dabrafenibom ali do uvedbe drugega antineoplastičnega zdravljenja. Primere ploščatoceličnega karcinoma kože je treba zdraviti z dermatološko ekscizijo, z dabrafenibom oz. kombinacijo pa nadaljevati brez prilagoditve odmerka. Bolnikom je treba naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravnika, če se jim pojavi kakšna nova sprememba. *Nov primarni melanom (dabrafenib ali kombinirano zdravljenje):* Bolnika je mogoče zdraviti z ekscizijo, spremembe v zdravljenju niso potrebne. Nadzor kot pri ploščatoceličnem karcinomu kože. *Nekožni malignomi (dabrafenib ali kombinirano zdravljenje):* Dabrafenib lahko poveča tveganje za razvoj nekožnih malignomov, če so prisotne mutacije RAS. Bolnikom je treba pred uvedbo zdravljenja pregledati glavo in vrat (najmanj ogled ustne sluznice in palpacijo bezgavk), opraviti morajo CT prsnega koša/trebuha. Med zdravljenjem jih je treba nadzirati, kot je klinično primerno; to lahko vključuje pregled glave in vratu na 3 mesece in CT prsnega koša/trebuha na 6 mesecev. Pred zdravljenjem in na koncu zdravljenja (ter kadar koli je klinično indicirano) sta priporočljiva analni in ginekološki pregled. Opraviti je treba pregled celotne krvne slike in biokemične preiskave krvi, kot je klinično indicirano. *Krvavitev (trametinib ali kombinirano zdravljenje):* Prihajalo je do krvavitev, med katerimi so bile tudi večje krvavitve in krvavitve, zaradi katerih so bolniki umrli. Tveganje se lahko poveča v primeru sočasne uporabe antiagregacijskih ali antikoagulantnih zdravil. Če pride do krvavitve, je treba bolnika zdraviti v skladu s kliničnimi indikacijami. *LVEF (trametinib ali kombinirano zdravljenje):* Poročali so, da trametinib zmanjša LVEF. Vsem bolnikom je treba LVEF oceniti pred uvedbo trametiniba, 1 mesec po uvedbi in nato na približno 3 mesece med zdravljenjem. Pri jemanju trametiniba v kombinaciji z dabrafenibom, so poročali o akutni hudi disfunkciji levega prekata zaradi miokarditisa. Zdravniki naj bodo pozorni na možnost miokarditisa pri bolnikih, pri katerih se znaki ali simptomi težav s srcem pojavijo na novo oziroma se poslabšajo. *Zvišana telesna temperatura (dabrafenib, trametinib ali kombinirano zdravljenje):* Poročali so o zvišanju telesne temperature. Pri kombiniranem zdravljenju sta pogostnost in izraženost večji. Zdravljenje je treba prekiniti (in sicer trametinib, če ga bolnik uporablja v monoterapiji, oziroma trametinib in dabrafenib, če ju bolnik uporablja v kombinaciji), če ima bolnik telesno temperaturo ≥ 38 °C. V primeru ponovitve se zdravljenje lahko prekine že ob prvem pojavu zvišane telesne temperature. Bolniku je treba uvesti zdravljenje z antipiretiki, kot sta ibuprofen ali paracetamol. Če antipiretiki ne zadoščajo, je treba razmisliti o uporabi peroralnih kortikosteroidov. Bolnike je treba pregledati glede znakov in simptomov okužbe. Ko se telesna temperatura normalizira, se lahko zdravljenje ponovno uvede. Če zvišano telesno temperaturo spremljajo drugi hudi znaki ali simptomi, se lahko, ko se telesna temperatura normalizira, zdravljenje ponovno uvede v odmerku, ki je nižji za eno odmerno raven in kot je klinično primerno. *Hipertenzija (trametinib ali kombinirano zdravljenje):* Opisana so zvišanja krvnega tlaka tako pri bolnikih, ki so že prej imeli hipertenzijo, kot pri tistih, ki je prej niso imeli. Krvni tlak je treba izmeriti izhodiščno in med zdravljenjem; hipertenzijo je treba obvladovati s standardnim zdravljenjem. *IBP (trametinib ali kombinirano zdravljenje):* V primeru suma na IBP ali pnevmonitis je treba zdravljenje s trametinibom prekiniti; tudi pri bolnikih z novonastalimi ali napredujočimi pljučnimi simptomi ali izvidi, vključno s kašljem, dispnejo, hipoksijo, plevralnim izlivom ali infiltrati, dokler niso opravljene klinične preiskave. Pri bolnikih, ki imajo diagnosticirano z zdravljenjem povezano IBP ali pnevmonitis, je treba zdravljenje s trametinibom trajno končati. *Okvara vida (trametinib ali kombinirano zdravljenje):* Lahko pride do težav, povezanih z motnjami vida, vključno z RPED in RVO. Uporaba trametiniba ni priporočljiva pri bolnikih, ki so v preteklosti že imeli RVO. Če se pojavijo novonastale motnje vida, npr. poslabšanje centralnega vida, zamegljen vid ali izguba vida, je priporočljiva takojšnja oftalmološka ocena. Pri bolnikih z diagnozo RVO, je treba trametinib trajno ukiniti. *Okvara vida (dabrafenib ali kombinirano zdravljenje):* Opisovali so oftalmološke reakcije, vključno z uveitisom, iridociklitisom in/ali iritisom. Bolnike je treba redno kontrolirati glede znakov in simptomov s strani vida (npr. sprememb vida, fotofobije in bolečin v očesu). Prilagajanje odmerka ni potrebno, dokler je očesno vnetje mogoče obvladati z učinkovitimi lokalnimi zdravili. Če se uveitis ne odziva na lokalna očesna zdravila, je treba zdravljenje z dabrafenibom prekiniti, dokler očesno vnetje ni odpravljeno, nato pa ga ponovno uvesti v odmerku, ki je za eno odmerno raven nižji. *Odpoved ledvic (dabrafenib ali kombinirano zdravljenje):* Med zdravljenjem je treba rutinsko določati vrednost kreatinina v serumu. Če se vrednost zviša, je morda treba začasno prekiniti uporabo dabrafeniba, če je to klinično primerno. Uporabe dabrafeniba niso preučili pri bolnikih z insuficienco ledvic (kreatinin > 1,5 x ZMN), zato ga je treba v takšnih okoliščinah uporabljati previdno. *Pankreatitis (dabrafenib ali kombinirano zdravljenje):* Poročali so o primerih pankreatitisa. Nepojasnjene bolečine v trebuhu je treba nemudoma raziskati, vključno z meritvijo amilaze in lipaze v serumu. Ob ponovnem začetku uporabe dabrafeniba po pankreatitisu je treba bolnike skrbno kontrolirati. *Jetrni dogodki (trametinib ali kombinirano zdravljenje):* Prvih 6 mesecev po začetku zdravljenja s trametinibom je delovanje jeter priporočljivo kontrolirati na 4 tedne in nato kot je klinično indicirano. *Globoka venska tromboza/pljučna embolija (trametinib ali kombinirano zdravljenje):* Če se pri bolniku pojavijo znaki pljučne embolije ali globoke venske tromboze, kot so zadihanost, bolečine v prsnem košu ali zatekanje rok ali nog, mora takoj poiskati zdravniško pomoč. Če gre za življenjsko nevarno pljučno embolijo, je treba bolniku dokončno ukiniti zdravljenje s trametinibom in dabrafenibom. *Hude kožne neželene reakcije:* Pred uvedbo zdravljenja je treba bolnike opozoriti na znake in simptome kožnih reakcij in jih skrbno spremljati. Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno neželeno reakcijo, mora bolnik prekiniti zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom. *Bolezni prebavil (trametinib ali kombinirano zdravljenje):* Poročali so o kolitisu in perforaciji prebavil, vključno s primeri, ki so se končali s smrtjo. Previdnost je potrebna pri uporabi trametiniba pri bolnikih z dejavniki tveganja za perforacijo prebavil, kot so divertikulitis v anamnezi, metastaze v prebavnem traktu ali sočasna uporaba zdravil z znanim tveganjem za perforacijo prebavil. *Sarkoidoza:* Ob diagnozi sarkoidoze je treba razmisliti o ustreznem zdravljenju. Pomembno je, da se sarkoidoza ne interpretira kot napredovanje bolezni. *Plodnost, nosečnost in dojenje:* Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovite kontracepcijske metode med zdravljenjem in še 2 tedna po prenehanju zdravljenja z dabrafenibom ter še 16 tednov po zadnjem odmerku trametiniba. Dabrafenib lahko zmanjša učinkovitost peroralnih oz. katerihkoli hormonskih kontraceptivov, zato je treba uporabiti drug učinkovit način kontracepcije. Nosečnice in doječe matere ne smejo dobivati trametiniba. Nosečnice naj ne bi prejemale dabrafeniba, razen če možna korist za mater odtehta možno tveganje za plod. Odločiti se je treba bodisi za prenehanje dojenja bodisi za prenehanje zdravljenja z dabrafenibom, upoštevaje koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Dabrafenib in trametinib lahko prizadeneta plodnost moških in žensk. Moške bolnike, ki jemljejo dabrafenib in/ali trametinib, je treba seznaniti z možnim tveganjem za motnje spermatogeneze, ki so lahko ireverzibilne. Dabrafenib in trametinib imata blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnika je treba seznaniti z možnostjo za utrujenost, omotico in težave z očmi, ki lahko vplivajo na takšne dejavnosti. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili: Zdravilo Tafinlar:** Verjetno je, da zdravila, ki močno zavirajo ali inducirajo CYP2C8 ali CYP3A4, povečajo oz. zmanjšajo koncentracijo dabrafeniba. Če je mogoče, je treba med uporabo dabrafeniba uporabiti druga zdravila. V primeru uporabe dabrafeniba z močnimi zaviralci (npr. ketokonazolom, gemfibrozilom, nefazodonom, klaritromicinom, ritonavirjem, sakvinavirjem, telitromicinom, itrakonazolom, vorikonazolom, posakonazolom, atazanavirjem) je potrebna previdnost. Izogibajte se sočasni uporabi dabrafeniba z močnimi induktorji (npr. rifampicinom, fenitoinom, karbamazepinom, fenobarbitalom ali šentjanževko (Hypericum perforatum)) CYP2C8 ali CYP3A4. Ne pričakuje se, da bi zdravila, ki spreminjajo pH zgornjega gastrointestinalnega trakta (npr. zaviralci protonske črpalke, antagonisti histaminskih receptorjev H_2, antacidi), zmanjšala biološko uporabnost dabrafeniba. Dabrafenib je induktor encimov in poveča sintezo encimov, ki presnavljajo zdravila. Posledica je manjša plazemska koncentracija zdravil, ki se presnavljajo s temi encimi, kar lahko povzroči izgubo ali zmanjšanje kliničnega učinka teh zdravil. Pričakovati je mogoče medsebojna delovanja s številnimi zdravili, ki se izločajo s presnavljanjem ali aktivnim transportom, a velikost medsebojnega delovanja se razlikuje. To lahko velja za, vendar ni omejeno na naštete skupine zdravil: analgetiki (npr. fentanil, metadon), antibiotiki (npr. klaritromicin, doksiciklin), zdravila proti raku (npr. kabazitaksel), antikoagulansi (npr. acenokumarol, varfarin), antiepileptiki (npr. karbamazepin, fenitoin, primidon, valprojska kislina), antipsihotiki (npr. haloperidol), zaviralci kalcijevih kanalčkov (npr. diltiazem, felodipin, nikardipin, nifedipin, verapamil), srčni glikozidi (npr. digoksin), kortikosteroidi (npr. deksametazon, metilprednizolon), protivirusna zdravila proti HIV (npr. amprenavir, atazanavir, darunavir, delavirdin, efavirenz, fosamprenavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, sakvinavir, tipranavir), hormonski kontraceptivi, hipnotiki (npr. diazepam, midazolam, zolpidem), imunosupresivi (npr. ciklosporin, takrolimus, sirolimus), statini, ki se presnavljajo s CYP3A4 (npr. atorvastatin, simvastatin). Če je njihov terapevtski učinek za bolnika zelo pomemben in če odmerka ni mogoče zlahka prilagoditi glede na kontrolo učinkovitosti ali koncentracije v plazmi, se je tem zdravilom treba izogniti ali jih je treba uporabljati previdno. Tveganje za okvaro jeter po uporabi paracetamola je domnevno večje pri bolnikih, ki sočasno prejemajo induktorje encimov. Pojav indukcije je verjeten po 3 dneh ponavljajočega se odmerjanja dabrafeniba. Po prenehanju uporabe dabrafeniba indukcija mine postopoma. Bolnike je treba spremljati glede toksičnih učinkov; potrebna je lahko prilagoditev odmerjanja navedenih zdravil. **Zdravilo Mekinist**: Zaradi možnosti zvišanja koncentracije trametiniba, je priporočena previdnost pri sočasnem odmerjanju trametiniba in zdravil, ki so močni zaviralci P-gp (na primer verapamila, ciklosporina, ritonavirja, kinidina, itrakonazola). Trametinib lahko povzroči prehodno zavrtje substratov BCRP (npr. pitavastatina) v črevesu; to je mogoče omejiti na najmanjšo mero tako, da se ta zdravila in trametinib uporablja z medsebojnim zamikom (zamik 2 ur). Glede na podatke iz klinične študije ni pričakovati zmanjšane učinkovitosti hormonskih kontraceptivov pri sočasnem odmerjanju s trametinibom v monoterapiji. **Neželeni učinki:** Dabrafenib v monoterapiji: *Zelo pogosti* (≥ 1/10): papilom, zmanjšan apetit, glavobol, kašelj, navzea, bruhanje, driska, hiperkeratoza, alopecija, izpuščaj, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, artralgija, mialgija, bolečine v okončini, pireksija, utrujenost, mrzlica, astenija. *Pogosti* (≥ 1/100 do < 1/10): ploščatocelični karcinom kože, seboroična keratoza, akrohordon (kožni izrastki), bazalnocelični karcinom, hipofosfatemija, hiperglikemija, zaprtost, suha koža, srbenje, aktinična keratoza, kožne lezije, eritem, fotosenzitivnost, gripi podobna bolezen. *Občasni* (≥ 1/1.000 do < 1/100): nov primarni melanom, preobčutljivost, uveitis, pankreatitis, panikulitis, odpoved ledvic, akutna odpoved ledvic, nefritis. Trametinib v monoterapiji: *Zelo pogosti:* hipertenzija, krvavitev, kašelj, dispneja, driska, navzea, bruhanje, zaprtost, bolečine v trebuhu, suha usta, izpuščaj, akneiformni dermatitis, suha koža, srbenje, alopecija, utrujenost, periferni edemi, zvišana telesna temperatura, zvišana aspartat-aminotransferaza. *Pogosti:* folikulitis, paronihija, celulitis, pustulozen izpuščaj, anemija, preobčutljivost, dehidracija, zamegljen vid, periorbitalni edem, okvara vida, disfunkcija levega prekata, zmanjšanje iztisnega deleža, bradikardija, limfedem, pnevmonitis, stomatitis, eritem, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, fisure na koži, razpokana koža, edem obraza, vnetje sluznice, astenija, zvišana alanin-aminotransferaza, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišana kreatin-fosfokinaza v krvi. *Občasni:* horioretinopatija, papiledem, odstop mrežnice, zapora mrežnične vene, srčno popuščanje, intersticijska bolezen pljuč, perforacija prebavil, kolitis, rabdomioliza. Kombinirano zdravljenje z dabrafenibom in trametinibom: *Zelo pogosti:* nazofaringitis, zmanjšan apetit, glavobol, omotica, hipertenzija, krvavitev, kašelj, bolečine v trebuhu, zaprtost, diareja, navzea, bruhanje, suha koža, srbenje, izpuščaj, eritem, artralgija, mialgija, bolečine v okončini, mišični krči, utrujenost, mrzlica, astenija, periferni edemi, zvišana telesna temperatura, gripi podobna bolezen, zvišana vrednost alanin aminotransferaze, zvišana vrednost aspartat aminotransferaze. *Pogosti:* okužba sečil, celulitis, folikulitis, paronihija, pustulozen izpuščaj, ploščatocelični karcinom kože, papilom, seboroična keratoza, nevtropenija, anemija, trombocitopenija, levkopenija, dehidracija, hiponatriemija, hipofosfatemija, hiperglikemija, zamegljen vid, okvara vida, uveitis, zmanjšanje iztisnega deleža, limfedem, hipotenzija, dispneja, suha usta, stomatitis, akneiformni dermatitis, aktinična keratoza, nočno znojenje, hiperkeratoza, alopecija, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, kožne spremembe, čezmerno znojenje, panikulitis, fisure na koži, fotosenzitivnost, vnetje sluznice, edem obraza, zvišana vrednost alkalne fosfataze v krvi, zvišana vrednost gama-glutamiltransferaze, zvišana vrednost kreatin-fosfokinaze v krvi. *Občasni:* nov primarni melanom, akrohordon (peciati fibrom), preobčutljivost, sarkoidoza, horioretinopatija, odstop mrežnice, periorbitalni edem, bradikardija, pnevmonitis, pankreatitis, kolitis, odpoved ledvic, nefritis. *Redki:* perforacija prebavil. *Neznana pogostnost:* miokarditis, Stevens-Johnsonov sindrom, reakcija na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS sindrom), generaliziran eksfoliativni dermatitis. **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 zdravil Tafinlar in Mekinist:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila**: september 2021.

Viri in literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tafinlar. Avgust 2021. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Mekinist. Oktober 2021. 3. Dummer R, Hauschild A, Santinami M, et al. Five-Year Analysis of Adjuvant Dabrafenib plus Trametinib in Stage III Melanoma. N Engl J Med 2020;383:1139-48. 4. Robert C, Grob JJ, Stroyakovskiy D, et al. Five-Year Outcomes with Dabrafenib plus Trametinib in Metastatic Melanoma. N Engl J Med 2019;381:626-36.

NOVARTIS | Reimagining Medicine

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana, tel.: 01 300 75 50

Datum priprave materiala: november 2021 Samo za strokovno javnost SI-2021-MEK-139

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:** 1 ml koncentrata vsebuje 5 mg ipilimumaba. Zdravilo je na voljo v 10-ml viali (50 mg ipilimumaba) ali 40-ml viali (200 mg ipilimumaba). **INDIKACIJE: v monoterapiji** za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih in mladostnikih, starih ≥ 12 let; **v kombinaciji z nivolumabom** za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma pri odraslih; za prvo linijo zdravljenja odraslih z napredovalim karcinomom ledvičnih celic (RCC) s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom; za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim malignim mezoteliomom plevre (MPM); za zdravljenje odraslih z rakom debelega črevesa in danke (CRC) s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H) po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina, za prvo linijo zdravljenja odraslih z neoperabilnim, napredovalim, ponovljenim ali metastatskim ploščatoceličnim karcinomom požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %; **v kombinaciji z nivolumabom in 2 cikloma kemoterapije na osnovi platine** za prvo linijo zdravljenja metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) pri odraslih s tumorji brez senzitizacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik specialist z izkušnjami pri zdravljenju raka. Če je potrebno, mora izbira bolnika za zdravljenje z zdravilom Yervoy temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, kar je treba potrditi z validiranim testom. <u>Odmerjanje:</u> <u>*Yervoy v monoterapiji:*</u> *Melanom:* indukcijsko zdravljenje: 3 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne (4 odmerki) (bolniki morajo glede na prenašanje zdravila prejeti vse 4 odmerke, ne glede na pojav novih lezij ali razrast obstoječih; vrednotenje odziva tumorja je treba izvesti šele po zaključenem indukcijskem zdravljenju). <u>*Yervoy + nivolumab:*</u> *Melanom:* Faza kombiniranega zdravljenja (vsake 3 tedne, 4 odmerki): 3 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji z 1 mg/kg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije. Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji: 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). *RCC in CRC s dMMR ali z MSI-H:* Faza kombiniranega zdravljenja (vsake 3 tedne, 4 odmerki): 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji s 3 mg/kg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije. Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji: 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (le pri RCC) (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). *MPM:* 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov v kombinaciji s 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne. Pri bolnikih brez napredovanja bolezni zdravljenje traja do 24 mesecev. *Ploščatocelični karcinom požiralnika:* 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov v kombinaciji s 3 mg/kg nivolumaba/2 tedna ali 360 mg nivolumaba/3 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije. Zdravljenje je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. <u>*Yervoy + nivolumab + kemoterapija:*</u> *NSCLC:* 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/ 6 tednov v kombinaciji s 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne in kemoterapijo na osnovi platine/3 tedne. Po dokončanju 2 ciklov kemoterapije se zdravljenje nadaljuje z 1 mg/kg ipilimumaba i.v./6 tednov v kombinaciji s 360 mg nivolumaba/3 tedne. Zdravljenje je priporočljivo, dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. <u>Trajanje zdravljenja:</u> Dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolnik zdravljenje prenaša (in najdaljši čas zdravljenja, če je le-ta pri indikaciji posebej naveden). 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 zdravilom Yervoy v kombinaciji z nivolumabom priporočljivo nadaljevati, dokler se napredovanje bolezni ne potrdi. Pred uvedbo zdravljenja in pred aplikacijo vsakega nadaljnjega odmerka zdravila Yervoy je treba ovrednotiti teste delovanja jeter in ščitnice. Med zdravljenjem z zdravilom Yervoy je treba ovrednotiti kateri koli znak ali simptom imunsko pogojenih neželenih učinkov, vključno z drisko in kolitisom. *Trajna ukinitev zdravljenja ali zadržanje odmerkov:* V primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov bo morda treba zadržati odmerek ali Yervoy trajno ukiniti in uvesti zdravljenje z visokimi odmerki sistemskih kortikosteroidov. Pri posameznih bolnikih bo morda potrebno še dodatno imunosupresivno zdravljenje. Povečanje ali zmanjšanje odmerka ni priporočljivo. Na osnovi varnosti in prenašanja zdravila pri posameznem bolniku bo morda potrebno odmerek aplicirati z zamikom ali zdravljenje ukiniti. Glede Smernic za trajno ukinitev zdravljenja ali zadržanje odmerka in Smernic za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov glejte celoten SmPC. Pri uporabi zdravila Yervoy v kombinaciji z nivolumabom je treba v primeru zadržanja aplikacije enega zdravila, zadržati tudi aplikacijo drugega zdravila. Če se po prekinitvi zdravljenje nadaljuje, je treba zdravljenje nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. *Pediatrična populacija:* Zdravila Yervoy v monoterapiji se pri otrocih < 12 let ne sme uporabljati. Varnost in učinkovitost zdravila Yervoy v kombinaciji z nivolumabom pri otrocih < 18 let nista bili dokazani. Priporočil glede odmerjanja ni mogoče podati. *Starejši:* O razlikah v varnosti in učinkovitosti med bolniki ≥ 65 let in bolniki < 65 let niso poročali. Pri bolnikih ≥ 75 let z RCC, zdravljenih v prvi liniji, je na voljo premalo podatkov, zato zaključkov za to populacijo ni mogoče navesti. Pri tej skupini bolnikov odmerka ni treba posebej prilagajati. *Okvara ledvic ali jeter:* Pri bolnikih z blago do zmerno okvaro ledvic ali z blago okvaro jeter odmerka ni treba posebej prilagajati. Pri bolnikih, ki imajo pred začetkom zdravljenja vrednosti aminotransferaze ≥ 5 x ZNV ali bilirubina > 3 x ZNV, je treba Yervoy uporabljati previdno. <u>Način uporabe:</u> Le za i.v. uporabo. Zdravilo je treba aplicirati v obliki 30-min. i.v. infuzije. Yervoy se lahko daje i.v. brez predhodnega redčenja ali pa se ga predhodno razredči z 0,9-% raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5-% raztopino glukoze za injiciranje do koncentracije med 1 in 4 mg/ml. Zdravila Yervoy se ne sme dajati v obliki hitre i.v. ali bolus injekcije. Pri uporabi zdravila v kombinaciji z nivolumabom ali v kombinaciji z nivolumabom in kemoterapijo je treba najprej aplicirati nivolumab, sledi aplikacija zdravila Yervoy, nato pa še kemoterapija na isti dan (če je primerno). 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:** Jasno je treba zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. <u>Vrednotenje statusa PD-L1:</u> Pomembno je, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo. <u>Ipilimumab + nivolumab:</u> Pred začetkom zdravljenja preberite tudi SmPC drugih zdravil, ki se jih uporablja v kombinaciji. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov se je izboljšala ali izzvenela z ustreznim zdravljenjem, vključno z uvedbo kortikosteroidov, in prilagoditvami zdravljenja. Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Pri kombiniranem zdravljenju so poročali o neželenih učinkih za srce in pljuča, vključno s pljučno embolijo. 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, pred uvedbo zdravljenja in periodično med zdravljenjem. V primeru pojava življenje ogrožajočih ali ponovitve hudih neželenih učinkov za srce in pljuča je treba zdravljenje v kombinaciji ukiniti. 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 med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja. <u>Imunsko pogojeni neželeni učinki:</u> Ipilimumab je povezan z vnetnimi neželenimi učinki, ki so posledica povečane ali prekomerne imunske aktivnosti (imunsko pogojeni neželeni učinki). Imunsko pogojeni neželeni učinki, ki so lahko resni ali življenjsko nevarni, lahko prizadenejo prebavila, jetra, kožo, živčevje, endokrine žleze ali druge organske sisteme. Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov se je pojavila med indukcijskim obdobjem zdravljenja, vendar pa so o pojavu poročali tudi več mesecev po uporabi zadnjega odmerka ipilimumaba. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba drisko, pogostejše odvajanje blata, krvavo 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. Glede za ipilimumab specifičnih smernic za ukrepanje v primeru pojava imunsko pogojenih neželenih učinkov za zdravljenje v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom glejte celoten SmPC. V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Na osnovi resnosti neželenega učinka je treba zdravljenje z ipilimumabom ali z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom zadržati in uvesti zdravljenje s kortikosteroidi. Če se za zdravljenje neželenega učinka, ki se pojavi kot posledica kombiniranega zdravljenja, uporabi imunosupresivno zdravljenje s kortikosteroidi, je treba po izboljšanju uvesti vsaj 1-mesečno postopno zmanjševanje odmerka. Pri hitrem zmanjševanju odmerka se neželeni 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 ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom ne sme nadaljevati. Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravili za zaviranje imunske odzivnosti, je treba profilaktično uporabljati antibiotike za preprečevanje oportunističnih okužb. Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom trajno ukiniti. *Imunsko pogojeni neželeni učinki v prebavilih:* <u>Ipilimumab v monoterapiji:</u> Uporaba ipilimumaba je povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih neželenih učinkov v prebavilih. Poročali so o smrtnih primerih zaradi perforacije v prebavilih. Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov v prebavilih, ki bi lahko kazali na pojav imunsko pogojenega kolitisa ali perforacije v prebavilih. Klinična slika lahko vključuje drisko, pogostejše odvajanje blata, bolečine v trebuhu ali hematohezijo s povišano telesno temperaturo ali brez. V kliničnih preskušanjih je bil imunsko pogojeni kolitis povezan z znaki vnetja sluznice z razjedami ali brez ter z infiltracijo z limfociti in nevtrofilci. Pri bolnikih z imunsko pogojenim kolitisom, odpornim na zdravljenje s kortikosteroidi, so se pojavili primeri okužbe/reaktivacije okužbe s citomegalovirusom. Ob pojavu driske ali kolitisa je treba izvesti analizo blata glede okužb, da se izključijo okužba ali drugi vzroki. Bolnike je treba ovrednotiti glede znakov perforacije v prebavilih ali peritonitisa. *Imunsko pogojeni kolitis:* <u>Ipilimumab + nivolumab:</u> Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa (npr. bolečina v trebuhu in sluz/kri v blatu). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojeni pnevmonitis:* <u>Ipilimumab + nivolumab:</u> Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pljučnice (npr. radiografske spremembe, dispneja in hipoksija). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojeni neželeni učinki na jetra:* <u>Ipilimumab v monoterapiji:</u> Uporaba ipilimumaba je bila povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih hepatotoksičnih učinkov. Poročali so o odpovedi jeter, ki je bila usodna. Pred vsako aplikacijo ipilimumaba je treba ovrednotiti vrednosti jetrnih aminotransferaz in bilirubina. Biopsija jeter pri bolnikih z imunsko pogojeno hepatotoksičnostjo je pokazala znake akutnega vnetja (nevtrofilce, limfocite in makrofage). <u>Ipilimumab + nivolumab:</u> Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa (npr. zvišanje vrednosti aminotransferaz in skupnega bilirubina). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojeni neželeni učinki na kožo:* Pri bolnikih z resnimi ali s smrtno nevarnimi kožnimi neželenimi učinki pri predhodnem zdravljenju raka z drugimi zdravili za imunsko stimulacijo je treba možnost uporabe ipilimumaba v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom previdno pretehtati. <u>Ipilimumab v monoterapiji:</u> Uporaba ipilimumaba je bila povezana s pojavom resnih neželenih učinkov na kožo, ki bi lahko bili imunsko pogojeni. Poročali so o redkih primerih TEN (vključno s SJS), v nekaterih primerih s smrtnimi izidom. Poročali so tudi o redkih primerih reakcije na zdravilo z eozinofilijo in sistemskimi simptomi (DRESS). DRESS lahko dolgo ostane prikrit in se pojavi šele dva do osem tednov po izpostavljenosti zdravilu. Z ipilimumabom povzročeni izpuščaj in srbenje sta bila v glavnem blaga ali zmerna in sta se odzvala na simptomatsko zdravljenje. <u>Ipilimumab + nivolumab:</u> Poročali so o hudem izpuščaju in o redkih primerih SJS in TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. *Imunsko pogojeni neželeni učinki na živčevje:* <u>Ipilimumab v monoterapiji:</u> Uporaba ipilimumaba je povezana s pojavom resnih imunsko pogojenih neželenih učinkov na živčevje. Poročali so o pojavu Guillain-Barréjevega sindroma, ki je bil usoden, ter o pojavu simptomov, podobnih miasteniji gravis. Pri bolnikih je lahko prisotna mišična oslabelost, pojavi pa se lahko tudi senzorična nevropatija. Nepojasnjeno motorično nevropatijo, mišično oslabelost ali senzorično nevropatijo, ki trajajo več kot 4 dni, je treba ovrednotiti in izključiti nevnetne vzroke, kot so napredovanje bolezni, okužbe, metabolni sindrom in sočasno uporabljena zdravila. Znake napredovale motorične nevropatije je treba obravnavati kot imunsko pogojene in ustrezno zdraviti. *Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic:* <u>Ipilimumab + nivolumab</u>: Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojena endokrinopatija:* <u>Ipilimumab v monoterapiji</u>: Ipilimumab lahko povzroči vnetje organov endokrinega sistema, ki se kaže kot hipofizitis, hipopituitarizem, insuficienca nadledvične žleze, hipotiroidizem, sladkorna bolezen tipa 1 in diabetična ketoacidoza. Bolniki imajo lahko nespecifične simptome, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Najpogostejša klinična slika vključuje glavobol in utrujenost. Simptomi lahko vključujejo tudi motnje v vidnem polju, vedenjske spremembe, motnje elektrolitov in hipotenzijo. Pri bolniku je kot vzrok simptomov treba izključiti adrenalno krizo. Bolnika je treba ovrednotiti glede prisotnosti sepse ali okužb. Če so prisotni znaki insuficience nadledvične žleze, vendar pa bolnik ni v adrenalni krizi, je treba razmisliti o nadaljnjih preiskavah, vključno z laboratorijskimi in slikovnimi. <u>Ipilimumab + nivolumab</u>: Poročali so o hudih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco), vnetjem hipofize (vključno s hipopituitarizmom), diabetesom in diabetično ketoacidozo. 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 kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajno odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki v možganih ali osnovna bolezen. Če se ne ugotovi drugačne etiologije, je treba znake in simptome endokrinopatij obravnavati kot imunsko pogojene. <u>Infuzijska reakcija:</u> <u>Ipilimumab v monoterapiji ali v kombinaciji z nivolumabom:</u> V primeru pojava hude ali življenje ogrožajoče infuzijske reakcije je treba infundiranje prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. <u>Drugi imunsko pogojeni neželeni učinki:</u> <u>Ipilimumab v monoterapiji:</u> Poročali so o naslednjih, domnevno imunsko pogojenih neželenih učinkih: uveitisu, eozinofiliji, zvišanju vrednosti lipaze in glomerulonefritisu, ter o iritisu, hemolitični anemiji, zvišanju vrednosti amilaze, odpovedi več organov in pljučnici; o primerih Vogt-Koyanagi-Haradovega sindroma, seroznega odstopa mrežnice in neinfektivnega cistitisa. Pri bolnikih, ki so imeli z ipilimumabom povezana očesna vnetja, so poročali o prehodni izgubi vida. Zdravljenje z ipilimumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Pri teh bolnikih je treba pretehtati korist zdravljenja z ipilimumabom in tveganje za morebitno zavrnitev organa. <u>Ipilimumab v monoterapiji ali v kombinaciji z zaviralcem PD1 ali PD-L1:</u> Opazili so hemofagocitno limfohistiocitozo (HLH). Pri zdravljenju je potrebna previdnost. <u>Ipilimumab + nivolumabom:</u> O naslednjih imunsko pogojenih neželenih učinkih so poročali pri manj kot 1 % bolnikov: pankreatitis, uveitis, demielinizacija, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), Guillain-Barréjev sindrom, miastenija gravis, miastenijski sindrom, aseptični meningitis, encefalitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, miozitis, miokarditis in rabdomioliza. Po prihodu zdravila na trg so poročali o primerih Vogt-Koyanagi-Haradovega sindroma, seroznega odstopa mrežnice in neinfektivnega cistitisa. Pri bolnikih, ki so imeli z ipilimumabom povezana očesna vnetja, so poročali o prehodni izgubi vida. V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Poročali so o primerih toksičnosti za mišice (miozitis, miokarditis in rabdomioliza), nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. Bolnike s srčnimi ali srčno pljučnimi simptomi je treba ovrednotiti glede možnega miokarditisa. Za priporočila glede simptomatskega zdravljenja zgoraj navedenih neželenih učinkov in nadaljevanju zdravljenja z ipilimumabom v primeru njihovega pojava glejte celoten SmPC. <u>Za bolezen specifični previdnostni ukrepi:</u> Glejte celoten SmPC glede stanja bolnikov pri posamezni indikaciji, ki so jih iz kliničnih preskušanj izključili ali pri katerih so potrebni za bolezen specifični previdnostni ukrepi. Pri teh skupinah bolnikov je potrebna posebna previdnost. <u>Bolniki z avtoimunsko boleznijo:</u> Ipilimumab lahko povzroči poslabšanje osnovne bolezni ali poveča tveganje za zavrnitev presadka. Pri bolnikih s hudimi aktivnimi avtoimunskimi boleznimi, kjer bi nadaljnja imunska aktivacija lahko ogrozila življenje bolnika, se je uporabi ipilimumaba treba izogibati. Pri drugih bolnikih s predhodno avtoimunsko boleznijo pa je ipilimumab treba uporabljati previdno, po skrbni presoji možnih tveganj in koristi pri vsakem bolniku posebej. Yervoy <u>vsebuje natrij</u>. <u>Sočasna uporaba z vemurafenibom</u> ni priporočljiva. Pri uporabi ipilimumaba <u>po predhodni uporabi vemurafeniba</u> je potrebna previdnost. <u>Nosečnost in dojenje:</u> Zdravila Yervoy ne uporabljajte pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z zdravilom Yervoy, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Bolnikom je treba svetovati previdnost <u>pri vožnji in upravljanju strojev</u>, dokler se z gotovostjo ne izkaže, da ipilimumab pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti. **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. Sistemske kortikosteroide in *druga imunosupresivna zdravila* pa se lahko uporablja po začetku zdravljenja z ipilimumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Pri uporabi *antikoagulantov* se poveča tveganje za pojav gastrointestinalne krvavitve. Bolnike, ki potrebujejo sočasno zdravljenje z antikoagulanti, je treba skrbno nadzirati. **NEŽELENI UČINKI:** Za celotne informacije o neželenih učinkih, prosimo, glejte celoten SmPC. V nadaljevanju so navedeni Povzetki varnostnega profila (najpogostejši (≥ 10 %) neželeni učinki). *Ipilimumab:* Uporaba ipilimumaba je bila najpogosteje povezana s pojavom neželenih učinkov zaradi povečane ali prekomerne imunske aktivnosti. Večina teh neželenih učinkov, vključno z resnimi neželenimi učinki, je minila po uvedbi ustreznega zdravljenja ali prekinitvi zdravljenja z ipilimumabom. Poročali o: driski, izpuščaju, srbenju, utrujenosti, slabosti, bruhanju, zmanjšanju apetita in bolečinah v trebuhu. Večinoma so bili blagi do zmerni. Zaradi pojava neželenih učinkov je bilo zdravljenje z ipilimumabom prekinjeno pri 10 % bolnikov. *Ipilimumab + nivolumab:* <u>*Melanom:*</u> izpuščaj, utrujenost, driska, srbenje, navzea, zvišana telesna temperatura, zmanjšanje apetita, hipotiroidizem, kolitis, bruhanje, artralgija, bolečina v trebuhu, glavobol in dispneja. <u>*RCC in dMMR ali MSI-H CRC:*</u> 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, zaprtje, edem (vključno s perifernim edemom), omotica, hipertiroidizem, suha koža in hipertenzija. *OSCC in <u>MPM</u>:* utrujenost, izpuščaj, driska, navzea, zvišana telesna temperatura, zmanjšanje apetita, zaprtje, mišično-skeletna bolečina, srbenje, hipotiroidizem in pljučnica. *Ipilimumab + nivolumab + kemoterapija:* utrujenost, navzea, izpuščaj, driska, srbenje, zmanjšanje apetita, hipotiroidizem in bruhanje. Pri mladostnikih ≥ 12 let niso poročali o novih neželenih učinkih zdravila. Pri bolnikih ≥ 75 let z MPM so opazili večji delež resnih neželenih učinkov in delež prekinitev zdravljenja kot v populaciji vseh bolnikov, ki so se zdravili z ipilimumabom v kombinaciji z nivolumabom.

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. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE:** H. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJ:** maj 2022.

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). **INDIKACIJE:** Pri odraslih: **v monoterapiji ali v kombinaciji z ipilimumabom** za zdravljenje napredovalega (neoperabilnega ali metastatskega) melanoma; **v monoterapiji** za adjuvantno zdravljenje melanoma, ki se je razširil na bezgavke, ali z metastatsko boleznijo po popolni kirurški odstranitvi, za zdravljenje lokalno napredovalega ali metastatskega nedrobnoceličnega pljučnega raka (NSCLC) po predhodni kemoterapiji, napredovalega karcinoma ledvičnih celic (RCC) po predhodnem zdravljenju, ponovljenega ali neodzivnega klasičnega Hodgkinovega limfoma (cHL) po avtologni presaditvi matičnih celic (ASCT) in zdravljenju z brentuksimabom vedotinom, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma glave in vratu (SCCHN) pri bolnikih, pri katerih je bolezen napredovala med zdravljenjem ali po zdravljenju na osnovi platine, lokalno napredovalega, neoperabilnega ali metastatskega urotelijskega karcinoma po neuspešnem predhodnem zdravljenju, ki je vključevalo platino, za adjuvantno zdravljenje mišično invazivnega urotelijskega karcinoma (MIUC) z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, pri katerih obstaja veliko tveganje ponovitve po radikalni resekciji mišično invazivnega urotelijskega karcinoma, neoperabilnega, napredovalega, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma požiralnika (OSCC) po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina in platine, za adjuvantno zdravljenje raka požiralnika (OC) ali ezofagogastričnega stika (GEJC) 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 (NSCLC) pri bolnikih s tumorji brez senzitizacijske mutacije EGFR ali translokacije ALK; **v kombinaciji z ipilimumabom** za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega malignega mezotelioma plevre (MPM), za prvo linijo zdravljenja napredovalega karcinoma ledvičnih celic (RCC) s srednje ugodnim ali slabim prognostičnim obetom, za zdravljenje raka debelega črevesa in danke (CRC) s pomanjkljivim popravljanjem neujemanja (dMMR) ali z visoko stopnjo mikrosatelitne nestabilnosti (MSI-H) po predhodni kombinirani kemoterapiji na osnovi fluoropirimidina, za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega, napredovalega, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %; **v kombinaciji s kabozantinibom** za prvo linijo zdravljenja napredovalega karcinoma ledvičnih celic (RCC); **v kombinaciji s kombinirano kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine** za prvo linijo zdravljenja neoperabilnega, napredovalega, ponovljenega ali metastatskega ploščatoceličnega karcinoma požiralnika z ekspresijo PD-L1 tumorskih celic ≥ 1 %, za prvo linijo zdravljenja HER-2 negativnega, napredovalega ali metastatskega adenokarcinoma želodca, ezofagogastričnega stika (GEJ) ali požiralnika, pri katerih imajo tumorji ekspresijo PD-L1 s kombinirano pozitivno oceno (CPS) ≥ 5. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzirati zdravnik z izkušnjami pri zdravljenju raka. Če je potrebno, mora izbira bolnika za zdravljenje z zdravilom Opdivo temeljiti na ekspresiji PD-L1 tumorja, kar je treba potrditi z validiranim testom. <u>Odmerjanje:</u> <u>*Opdivo v monoterapiji:*</u> *Melanom, RCC in MIUC (adjuvantno zdravljenje):* 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije. *OC ali GEJC (adjuvantno zdravljenje):* 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije ali 480 mg/4 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije prvih 16 tednov in nato 480 mg/4 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije. *NSCLC, cHL, SCCHN, urotelijski karcinom, OSCC:* 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije. Prosimo, glejte celotni SmPC za informacije glede menjave sheme zdravljenja. <u>*Opdivo + ipilimumab:*</u> *Melanom:* Faza kombiniranega zdravljenja (vsake 3 tedne, 4 odmerki): 1 mg/kg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji s 3 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije. Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji: 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). *MPM:* 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov. Pri bolnikih brez napredovanja bolezni zdravljenje traja do 24 mesecev. *RCC in CRC s dMMR ali z MSI-H:* Faza kombiniranega zdravljenja (vsake 3 tedne, 4 odmerki): 3 mg/kg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije. Faza zdravljenja z nivolumabom v monoterapiji: 240 mg/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije (prvi odmerek nivolumaba 3 tedne po zadnjem odmerku kombinacije) ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije (le pri RCC) (prvi odmerek nivolumaba 6 tednov po zadnjem odmerku kombinacije). *Ploščatocelični karcinom požiralnika:* 3 mg/kg nivolumaba/2 tedna ali 360 mg nivolumaba/3 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov. Zdravljenje je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. <u>*Opdivo + kabozantinib:*</u> *RCC:* 240 mg nivolumaba/2 tedna v obliki 30-min. i.v. infuzije ali 480 mg/4 tedne v obliki 60-min. i.v. infuzije, v kombinaciji s 40 mg kabozantiniba peroralno 1x/dan. <u>*Opdivo + ipilimumab + kemoterapija:*</u> *NSCLC:* 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/3 tedne v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije/6 tednov in kemoterapijo na osnovi platine/3 tedne. Po dokončanju 2 ciklov kemoterapije se zdravljenje nadaljuje s 360 mg nivolumaba i.v./3 tedne, v kombinaciji z 1 mg/kg ipilimumaba/6 tednov. Zdravljenje je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. <u>*Opdivo + kemoterapija:*</u> *Ploščatocelični karcinom požiralnika:* 240 mg nivolumaba/2 tedna ali 480 mg/4 tedne v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine. Zdravljenje z nivolumabom je priporočljivo dokler bolezen ne napreduje, se ne pojavijo nesprejemljivi toksični učinki ali do 24 mesecev pri bolnikih brez napredovanja bolezni. *Adenokarcinom želodca, GEJ ali požiralnika:* 360 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine/3 tedne ali 240 mg nivolumaba v obliki 30-min. i.v. infuzije v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina in platine/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. <u>Trajanje zdravljenja:</u> Dokler je prisotna klinična korist oziroma dokler bolnik zdravljenje prenaša (in najdaljši čas zdravljenja, če je le-ta pri indikaciji posebej naveden). Pri adjuvantnem zdravljenju sme zdravljenje z zdravilom Opdivo trajati največ 12 mesecev. Pri zdravljenju z zdravilom Opdivo v kombinaciji s kabozantinibom mora zdravljenje z zdravilom Opdivo 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. Poročali so o atipičnih odzivih. Pri klinično stabilnih bolnikih z znaki napredovanja bolezni na začetku zdravljenja, je zdravljenje z nivolumabom/nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom priporočljivo nadaljevati, dokler se napredovanje bolezni ne potrdi. Povečanje/zmanjšanje odmerka zdravila Opdivo 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 in 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 zdravilom Opdivo, morajo prejeti opozorilno kartico za bolnika; seznaniti jih je treba s tveganji, povezanimi z zdravljenjem. Pri uporabi zdravila Opdivo 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/zdravljenje z zdravilom Opdivo v monoterapiji nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. Kadar se Opdivo uporablja v kombinaciji s kemoterapijo, za odmerjanje drugih zdravil glejte ustrezen SmPC. Če se zdravljenje s katerim koli zdravilom zadrži, se zdravljenje z drugimi zdravili lahko nadaljuje. Če se po prekinitvi zdravljenja, zdravljenje nadaljuje, je treba zdravljenje nadaljevati na osnovi ocene pri posameznem bolniku. *Opdivo v kombinaciji s kabozantinibom pri zdravljenju RCC:* Če se Opdivo uporablja v kombinaciji s kabozantinibom, se prilagoditve zdravljenja nanašajo tudi na Opdivo. Za ukrepe v primeru zvišanja vrednosti jetrnih encimov glejte celoten SmPC. Varnost in učinkovitost zdravila Opdivo pri mlajših od 18 let nista bili dokazani. Pri bolnikih ≥ 65 let, bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic in bolnikih z blago okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter je treba Opdivo uporabljati previdno. <u>Način uporabe:</u> Le za i.v. uporabo. Zdravilo je treba aplicirati v obliki 30-min. ali 60-min. i.v. infuzije, preko sterilnega, nepirogenega linijskega filtra, ki minimalno veže proteine, z velikostjo por 0,2–1,2 µm. Zdravilo Opdivo se ne sme aplicirati v obliki hitre i.v. ali bolus injekcije. Celotni odmerek zdravila Opdivo se lahko infundira neposredno v obliki raztopine s koncentracijo 10 mg/ml ali pa se ga predhodno razredči z 0,9-% raztopino natrijevega klorida za injiciranje ali 5-% 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:** Jasno je treba zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila. <u>Vrednotenje statusa PD-L1:</u> Pomembno, da se uporabi dobro validirano in robustno metodologijo. <u>Imunsko pogojeni neželeni učinki:</u> Pri uporabi nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom je bila pojavnost imunsko pogojenih neželenih učinkov večja kot pri uporabi nivolumaba v monoterapiji. Pri uporabi zdravila Opdivo 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 zdravila Opdivo 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 so poročali tudi o neželenih učinkih za srce in pljuča, vključno s pljučno embolijo. 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, pred uvedbo zdravljenja in periodično med zdravljenjem. Bolnike je treba neprestano nadzirati (še vsaj do 5 mesecev po aplikaciji zadnjega odmerka), saj se neželeni učinki nivolumaba ali nivolumaba v kombinaciji z ipilimumabom lahko pojavijo v katerem koli času med zdravljenjem ali po ukinitvi zdravljenja. Če se kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek ponovi, ali pojavi kateri koli resni imunsko pogojeni neželeni učinek, ki ogrozi življenje, je treba zdravljenje z nivolumabom ali nivolumabom v kombinaciji z ipilimumabom trajno ukiniti. Za priporočila glede simptomatskega zdravljenja zgoraj navedenih neželenih učinkov in nadaljevanju/ukinitvi zdravljenja z nivolumabom v primeru njihovega pojava glejte celoten SmPC. *Imunsko pogojeni pnevmonitis:* Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov pljučnice (npr. radiografske spremembe, dispneja in hipoksija). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojeni kolitis:* Bolnike je treba nadzirati glede pojava driske in dodatnih simptomov kolitisa (npr. bolečina v trebuhu in sluz/kri v blatu). Pri bolnikih z imunsko pogojenim kolitisom, neodzivnim na kortikosteroide, so poročali o okužbi/reaktivaciji okužbe s citomegalovirusom. Izključiti je treba okužbe in druge vzroke driske, zato je treba izvesti ustrezne laboratorijske teste in dodatne preiskave. *Imunsko pogojeni hepatitis:* Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov hepatitisa (npr. zvišanje vrednosti aminotransferaz in skupnega bilirubina). Izključiti je treba okužbe in vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojeni nefritis in okvara delovanja ledvic:* Bolnike je treba nadzirati glede pojava znakov in simptomov nefritisa ali okvare delovanja ledvic. Izključiti je treba vzroke, povezane z boleznijo. *Imunsko pogojene endokrinopatije:* Poročali so o hudih endokrinopatijah, vključno s hipotiroidizmom, hipertiroidizmom, insuficienco nadledvičnih žlez (vključno s sekundarno adrenokortikalno insuficienco), vnetjem hipofize (vključno s hipopituitarizmom), diabetesom in diabetično ketoacidozo. 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 kliničnega pregleda). Pri bolnikih se lahko pojavijo utrujenost, glavobol, spremembe duševnega stanja, bolečina v trebuhu, neobičajno odvajanje blata in hipotenzija ali nespecifični simptomi, ki lahko spominjajo na druge vzroke, kot so zasevki 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 kožo:* Poročali so o hudem izpuščaju, ki bi lahko bil imunsko pogojen. Poročali so o redkih primerih SJS in TEN, nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. Pri bolnikih z resnimi ali s 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 v kombinaciji z ipilimumabom v različnih odmerkih in zaradi različnih vrst tumorjev: pankreatitis, uveitis, demielinizacija, avtoimunska nevropatija (vključno s parezo obraznega in abducentnega živca), Guillain-Barréjev sindrom, miastenija gravis, miastenijski sindrom, aseptični meningitis, encefalitis, gastritis, sarkoidoza, duodenitis, miozitis, miokarditis in rabdomioliza. V obdobju trženja so poročali o primerih sindroma VogtKoyanagiHarada, hipoparatiroidizma in neinfektivnega cistitisa. V primeru suma na pojav imunsko pogojenih neželenih učinkov je treba z ustreznimi preiskavami potrditi njihov vzrok oziroma izključiti druge možne vzroke. Poročali o primerih toksičnosti za mišice (miozitis, miokarditis in rabdomioliza), nekateri od njih so se končali s smrtnim izidom. Bolnike s srčnimi ali srčno-pljučnimi simptomi je treba ovrednotiti glede možnega miokarditisa. V obdobju trženja so pri bolnikih, zdravljenih z zaviralci PD1, poročali o zavrnitvi presadkov čvrstih organov. Zdravljenje z nivolumabom lahko poveča tveganje za zavrnitev pri prejemnikih presadkov čvrstih organov. Hemofagocitno limfohistiocitozo so opazili pri zdravljenju z nivolumabom v monoterapiji in v kombinaciji z ipilimumabom. Potrebna je previdnost. <u>Infuzijske reakcije:</u> V primeru pojava hude ali življenje ogrožajoče infuzijske reakcije je treba infundiranje prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje. Za priporočila glede simptomatskega zdravljenja zgoraj navedenih neželenih učinkov in nadaljevanju zdravljenja z nivolumabom v primeru njihovega pojava glejte celoten SmPC. <u>Za bolezen specifični previdnostni ukrepi:</u> Glejte celoten SmPC glede stanja bolnikov pri posamezni indikaciji, ki so jih iz kliničnih preskušanj izključili ali pri katerih so potrebni za bolezen specifični previdnostni ukrepi. Pri teh skupinah bolnikov je potrebna posebna previdnost. Pri bolnikih na dieti z nadzorovanim vnosom natrija je treba upoštevati, da <u>Opdivo vsebuje natrij</u>. <u>Nosečnost in dojenje:</u> Uporaba nivolumaba ni priporočljiva pri nosečnicah in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije, razen v primeru, ko klinična korist odtehta možno tveganje. Učinkovito kontracepcijo je treba uporabljati še vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku nivolumaba. Ni znano ali se nivolumab izloča v materino mleko. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem zdravljenja z nivolumabom, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater. Bolnikom je treba svetovati previdnost <u>pri vožnji ali upravljanju strojev</u>, dokler se z gotovostjo ne izkaže, da nivolumab pri njih nima škodljivih vplivov na tovrstne aktivnosti. **INTERAKCIJE:** Ni pričakovati, da bi zaviranje ali indukcija encimov CYP450 zaradi sočasne uporabe drugih zdravil vplivala na farmakokinetiko nivolumaba. *Sistemska imunosupresija:* Pred uvedbo zdravljenja z nivolumabom se je treba izogniti uporabi sistemskih kortikosteroidov in drugih zdravil za zaviranje imunske odzivnosti zaradi njihovega možnega vpliva na farmakodinamično aktivnost. Po uvedbi zdravljenja z nivolumabom pa se sistemske kortikosteroide in druga zdravila za zaviranje imunske odzivnosti lahko uporablja za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **NEŽELENI UČINKI:** Za celotne informacije o neželenih učinkih, prosimo, glejte celoten SmPC. V nadaljevanju so navedeni Povzetki varnostnega profila (najpogostejši (≥ 10 %) neželeni učinki). <u>*Nivolumab:*</u> utrujenost, mišično-skeletna bolečina, driska, kašelj, izpuščaj, navzea, srbenje, zmanjšanje apetita, zaprtje, dispneja, bolečina v trebuhu, okužba zgornjih dihal, artralgija, zvišana telesna temperatura, bruhanje, glavobol in edem. <u>*Nivolumab + ipilimumab pri zdravljenju RCC in dMMR ali MSI-H CRC:*</u> 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, zaprtje, edem (vključno s perifernim edemom), omotica, hipertiroidizem, suha koža in hipertenzija. <u>*Nivolumab + ipilimumab pri zdravljenju OSCC in MPM:*</u> utrujenost, izpuščaj, driska, navzea, zvišana telesna temperatura, zmanjšanje apetita, zaprtje, mišično-skeletna bolečina, srbenje, hipotiroidizem in pljučnica. <u>*Nivolumab + ipilimumab pri zdravljenju melanoma:*</u> izpuščaj, utrujenost, driska, srbenje, navzea, zvišana telesna temperatura, zmanjšanje apetita, hipotiroidizem, kolitis, bruhanje, artralgija, bolečina v trebuhu, glavobol in dispneja. <u>*Nivolumab + ipilimumab + kemoterapija:*</u> utrujenost, navzea, izpuščaj, driska, srbenje, zmanjšanje apetita, hipotiroidizem in bruhanje. <u>*Nivolumab + kemoterapija:*</u> navzea, periferna nevropatija, utrujenost, driska, zmanjšanje apetita, zaprtje, bruhanje, stomatitis, bolečina v trebuhu, zvišana telesna temperatura, izpuščaj, mišično-skeletna bolečina, kašelj, edem (vključno s perifernim edemom), hipoalbuminemija in glavobol. <u>*Nivolumab + kabozantinib:*</u> driska, utrujenost, sindrom palmarno plantarne eritrodisestezije, stomatitis, mišično skeletna bolečina, hipertenzija, izpuščaj, hipotiroidizem, zmanjšanje apetita, navzea, bolečina v trebuhu, paragevzija, okužba zgornjih dihal, kašelj, srbenje, artralgija, bruhanje, hripavost, glavobol, dispepsija, omotica, zaprtje, zvišana telesna temperatura, edem, mišični krči, dispneja, proteinurija in hipertiroidizem.

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: Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska. **NAČIN IN REŽIM IZDAJE:** H. **DATUM PRIPRAVE INFORMACIJ:** maj 2022.

Bristol Myers Squibb™

Bristol-Myers Squibb Pharma EEIG, Plaza 254, Blanchardstown Corporate Park 2, Dublin 15, D15 T867, Irska
7356-ELR-2200087

SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST.

PM-SI-2022-5-2280
Datum odobritve: 5/2022

Swixx BioPharma
Modern Medicines for All

Za več informacij se obrnite na lokalnega zastopnika:
Swixx Biopharma d.o.o., Pot k sejmišču 35, 1231 Ljubljana - Črnuče
T: +386 1 23 55 100, E: slovenia.info@swixxbiopharma.com

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