

SIMPOZIJ RAKOV PREBAVIL

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU

ZBORNİK POVZETKOV

Ljubljana, 11. - 12. november 2025

Strokovni odbor:

Janja Ocvirk, Onkološki inštitut Ljubljana
Tanja Mesti, Onkološki inštitut Ljubljana
Martina Reberšek, Onkološki inštitut Ljubljana
Erik Brecelj, Onkološki inštitut Ljubljana

Organizacijski odbor:

Janja Ocvirk, Onkološki inštitut Ljubljana
Tanja Mesti, Onkološki inštitut Ljubljana
Martina Reberšek, Onkološki inštitut Ljubljana

Tehnična in administrativna podpora:

Zvezdana Vukmirović, Onkološki inštitut Ljubljana

SIMPOZIJ RAKOV PREBAVIL - ZBORNİK POVZETKOV

Urednice: Janja Ocvirk, Martina Reberšek, Tanja Mesti

Recenzentka: Nežka Hribernik, Onkološki inštitut Ljubljana

Tehnična urednica in oblikovanje: Zvezdana Vukmirović

Izdajatelj in založnik: Onkološki inštitut Ljubljana, Sekcija za internistično onkologijo
in Katedra za onkologijo

Ljubljana, 2025

Publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta Ljubljana <https://www.onko-i.si/publikacije-strokovnih-dogodkov-oi>

CIP - Kataložni zapis o publikaciji Narodna in univerzitetna knjižnica, Ljubljana

COBISS.SI-ID 258004995

ISBN 978-961-7248-14-2 (PDF)

Sekcija za internistično onkologijo pri SZD
Onkološki inštitut Ljubljana
Katedra za onkologijo

SIMPOZIJ RAKOV PREBAVIL

NOVOSTI V ZDRAVLJENJU

ZBORNİK POVZETKOV

Ljubljana, 11. - 12. november 2025

Program

1.dan - Torek, 11. 11. 2025

8.00 – 8.30 ● Registracija udeležencev

Moderatorji: **Ocvirk, Mesti**

8.30 – 9.00 ● Satelit

9.00 – 9.30 ● Razvoj zdravljenja rakov prebavil –
včeraj, danes, jutri: **Ocvirk**

9.30 – 10.00 ● Novosti v sistemske zdravljenju
razsejanega raka požiralnika in
želodca: **Hribernik**

10.00 – 10.30 ● Robotska kirurgija pri rakih prebavil:
M. Petrič/Košir

10.30 – 11.00 ● Transarterijska Radioembolizacija
(TARE) pri HCC: **Popovič**

11.00 – 11.35 ● Vloga resekcije in presaditve jeter pri
hepatoceličnem raku: **Trotovšek**

11.35 – 12.00 ● Odmor 

12.00 – 12.30 ● Novosti v perioperativnem sistemske
zdravljenju rakov zgornjih prebavil:
Mesti

12.30 – 13.00 ● Novosti v sistemske zdravljenju rakov
biliarnega trakta: **Reberšek**

13.00 – 13.20 ● Pomen dednih genetskih sprememb pri
raku želodca: **Krajc**

- 13.20 – 14.00 ● NET/NEC - Novosti v obravnavi bolnikov: **Ignjatovič/Doma**
- 14.00 – 14.20 ● Diskusija
- 14.20 – 15.00 ● Odmor 
- 15.00 – 15.30 ● Imunsko pogojeni stranski dogodki: **Hribernik**
- 15.30 – 15.50 ● Imunsko pogojeni nevrološki dogodki: **Andlovic**
- 15.50 – 16.10 ● Imunsko pogojeni psihijatrični dogodki: **Knific**
- 16.10 – 16.30 ● Imunsko pogojeni dermatološki dogodki: **Dordević Betetto**
- 16.30 – 16.50 ● Pomen prehranske podpore pri bolnikih z raki prebavil: **Berlec**
- 16.50 – 17.10 ● Rehabilitacijska obravnava bolnikov z raki prebavil: **Puzič Ravnjak**
- 17.10 – 17.25 ● Diskusija
- 17.25 – 17.40 ● Zaključek prvega dneva

2.dan - sreda, 12. 11. 2025

Moderatorji: Reberšek, Breclj

- 8.30 – 9.00 ● Satelit
- 9.00 – 9.30 ● Osvežen radiološki pogled pri raku danke: **Tuta**
- 9.30 – 10.00 ● Totalno neoadjuvantno zdravljenje bolnikov z rakom danke: **Velenik**
- 10.00 – 10.30 ● Watch & Wait pri raku danke: **Breclj**
- 10.30 – 11.00 ● Neoadjuvantno sistemsko zdravljenje raka debelega črevesa in danke: **Mesti**
- 11.00 – 11.15 ● Odmor 
- 11.15 – 11.45 ● Adjuvantno sistemsko zdravljenje raka debelega črevesa: **Reberšek**
- 11.45 – 12.15 ● Novosti v sistemskem zdravljenju razsejanega raka debelega črevesa in danke: **Ocvirk**
- 12.15 – 12.45 ● Brahiterapija pri raku danke: **Šečerov Ermenc/Šegedin**
- 12.45 – 13.15 ● Indikacije za lokalno ekscizijo raka danke: **Hunt, Kramer**
- 13.15 – 13.45 ● Operacije recidivov: **Edhemovič**
- 13.45 – 14.00 ● Diskusija
- 14.00 – 14.20 ● Zaključek srečanja

KAZALO

RAZVOJ ZDRAVLJENJA RAKOV PREBAVIL – VČERAJ, DANES, JUTRI

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med. 1

NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAZSEJANEGA RAKA POŽIRALNIKA IN ŽELODCA

Asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med. 3

ROBOTSKA KIRURGIJA JETER

Asist. dr. Miha Petrič, dr. med., izr. prof. dr. Jan Grosek, dr. med., izr. Prof. dr. Blaž Trotovšek, dr. med., Boštjan Plešnik, dr. med. 4

ROBOTSKE KOLOREKTALNE RESEKCIJE

Asist. Jurij Aleš Košir, dr. med., prof. dr. Jan Grosek, dr. med. 5

TRANSARTERIJSKA RADIOEMBOLIZACIJA (TARE) PRI HCC

Prof. dr. Peter Popovič, dr.med...... 6

VLOGA RESEKCIJE IN PRESADITVE JETER PRI HEPATOCELIČNEM RAKU

Prof. dr. Blaž Trotovšek, dr. med...... 7

NOVOSTI V PERIOPERATIVNEM SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKOV ZGORNJIH PREBAVIL

Izr. prof. dr. Tanja Mesti, dr. med...... 8

NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKOV BILIARNEGA TRAKTA

Izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med...... 9

POMEN DEDNIH GENETSKIH SPREMEMB PRI RAKU ŽELODCA

Izr. prof. dr., Kraljevina Belgija, Mateja Krajc, dr. med., dr. Ksenija Strojnik, dr. med., asist. dr. Ana Blatnik, dr. med...... 10

NET/NEC – NOVOSTI V OBRAVNAVI BOLNIKOV

Marija Ignjatović, dr. med...... 11

PEPTIDNA RECEPTORNA RADIONUKLIDNA TERAPIJA PRI NEVROENDOKRINIH TUMORJIH

Asist. dr. Andrej Doma, dr.med...... 12

IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI

Asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med...... 13

NEVROLOŠKI ZAPLETI ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

Aljoša Andlovic, dr. med. 14

IMUNSKO POGOJENI PSIHIATRIČNI DOGODKI

Asist. Jana Knific, dr.med...... 15

IMUNSKO POGOJENI DERMATOLOŠKI DOGODKI

Laura Đorđević Betetto, dr. med., spec. dermat...... 16

POMEN PREHRANSKE PODPORE IN TERAPIJE PRI BOLNIKI Z RAKI PREBAVIL

Izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med., asist. Karla Berlec, dr. med., asist. Tajda Košir Božič, dr. med..... **17**

REHABILITACIJSKA OBRAVNAVA BOLNIKO Z RAKI PREBAVIL

Asist. Nataša Puzić Ravnjak, dr. med., spec. fizik. in reh. med. **18**

OSVEŽEN RADIOLOŠKI POGLED PRI RAKU DANKE

Asist. dr. Mojca Tuta, dr. med., asist. Žiga Korelec, dr. med., asist. Saša Kuzmanović, dr. med.... **19**

TOTALNO NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE BOLNIKO Z RAKOM DANKE

Prof. dr. Vaneja Velenik, dr. med..... **20**

WATCH & WAIT PRI RAKU DANKE

Dr. Erik Brecelj, dr. med..... **21**

NEOADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Izr. prof. dr. Tanja Mesti, dr.med. **22**

ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DEBELEGA ČREVESA

Izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med..... **23**

NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAZSEJANEGA RAKA DEBELEGA ČREVESA IN DANKE

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med..... **24**

BRAHITERAPIJA PRI RAKU DANKE

Izr. prof. dr. Barbara Šegedin, dr. med., asist. dr. Ajra Šečerov Ermenc, dr.med..... **26**

INDIKACIJE ZA LOKALNO EKSCIZIJO RAKA DANKE

Marianna Yasmin Hunt, dr. med., asist. mag. Sonja Kramer, dr. med..... **27**

LOKALNI RECIDIV RAKA DANKE

Izr. prof. dr. Ibrahim Edhemović, dr. med., FEBS, FSSO..... **28**

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr.med.^{1,2,3}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju*

³*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Raki prebavil predstavljajo eno najpogostejših skupin malignih bolezni, ki zajemajo tumorje požiralnika, želodca, jeter, žolčevodov, trebušne slinavke ter debelega in tankega črevesa. Skupna značilnost teh rakov je njihova pogosto pozna diagnoza, zapletena anatomija ter potreba po multidisciplinarnem pristopu pri zdravljenju. Razvoj v onkologiji v zadnjih desetletjih je prinesel izjemen napredek – od kirurških tehnik in kemoterapije do tarčnih zdravil in imunoterapije.

Včeraj – začetek poti

Prva učinkovita zdravljenja rakov prebavil so bila večinoma kirurška. Kirurgija je dolgo ostajala edini način zdravljenja, ki je omogočal ozdravitev, če je bil tumor odkrit zgodaj. V sredini 20. stoletja je uvedba kemoterapije prinesla novo upanje za bolnike z napredovalimi oblikami bolezni, čeprav so bili učinki sprva omejeni.

V 80. in 90. letih so se uveljavili kombinirani pristopi, kjer so kirurgijo dopolnjevali s kemoterapijo in obsevanjem. Ti so izboljšali lokalni nadzor bolezni, vendar so sistemski izidi ostajali skromni. Napoved je bila zlasti pri raku trebušne slinavke in želodca neugodna, petletno preživetje pa redko presegalo 10–20 %.

Danes – doba personalizirane medicine

S 21. stoletjem se je zdravljenje rakov prebavil začelo hitro razvijati, vodilo pa ga je razumevanje molekularne biologije tumorjev in individualizacija zdravljenja.

- Kirurški napredek: Minimalno invazivne metode (laparoskopska in robotska kirurgija) omogočajo hitrejše okrevanje, manj zapletov in večjo natančnost.
- Kemoterapija: Sodobni kombinirani režimi (FOLFOX, FOLFIRINOX, CAPOX) so postali standard pri raku debelega črevesa, danke, želodca in trebušne slinavke.
- Tarčna zdravila: Razvoj zdravil, ki delujejo na specifične molekularne spremembe – npr. HER2 pri raku želodca, VEGF in EGFR pri raku debelega črevesa – je izboljšal preživetje, Braf inhibitorji v kombinaciji z EGFR inhibitorji, EGFR inhibitorji pri pan RAS nemutiranih raki črevesa in danke, ter IDH1 in FGFR zaviralci pri holangiokarcinomu.
- Imunoterapija: Zaviralci kontrolnih točk (PD-1, PD-L1, CTLA-4) so odprli novo poglavje pri zdravljenju MSI-H rakov debelega črevesa, hepatocelularnega carcinoma, holangiokarcinoma in raka želodca.

- Multidisciplinarnost: Današnji standard je timski pristop, v katerega so vključeni onkologi, kirurgi, radiologi, patologi, nutricionisti in paliativni strokovnjaki.

Jutri – smer prihodnosti

Zdravljenje rakov prebavil v prihodnosti bo temeljilo na natančni onkologiji, zgodnjem odkrivanju in individualiziranih terapevtskih strategijah.

- Tekočinska biopsija (ctDNA): Omogočila bo zgodnje odkrivanje ponovitve bolezni in sprotno spremljanje učinkovitosti zdravljenja.
- Sekvenciranje celotnega genoma (NGS): Vsak bolnik bo imel svoj molekularni "odtis", ki bo določal optimalno terapijo.
- Kombinacije imunoterapije in tarčnih zdravil: Zlasti pri tumorjih z nizko imunogenostjo (rak trebušne slinavke, kolorektalni MSS tumorji).
- Umestitev umetne inteligence (AI): Napovedovanje odziva na zdravljenje, načrtovanje operacij in personalizacija terapije na osnovi velikih podatkov.
- Preventiva in zgodnje presejanje: Napredek v neinvazivnih diagnostičnih metodah (npr. testiranje blata na DNA, endoskopija z umetno inteligenco) bo omogočil odkrivanje bolezni v zgodnejših stadijih.

Razvoj zdravljenja rakov prebavil je zgodba o vztrajnosti, interdisciplinarnosti in nenehnem iskanju boljših rešitev. Kar je bilo nekoč neozdravljivo, danes v nekaterih primerih postaja obvladljivo ali celo ozdravljivo. Prihodnost bo zaznamovana s prepletom znanosti, tehnologije in človečnosti – s ciljem, da bo zdravljenje vedno bolj natančno, učinkovito in prijazno bolniku.

NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAZSEJANEGA RAKA POŽIRALNIKA IN ŽELODCA

Systemic treatment of metastatic gastric and oesophageal cancer

Asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med.^{1,2}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Rak želodca in požiralnika spadata med rake prebavil z neugodno prognozo. V Sloveniji je incidenca raka požiralnika okoli 100 primerov letno, večinoma pri moških, medtem ko je rak želodca nekoliko pogostejši. Petletno preživetje pri napredovali bolezni ostaja nizko (10–15 %), zato je sistemsko zdravljenje ključno za podaljšanje preživetja in izboljšanje kakovosti življenja bolnikov. Zdravljenje bolnikov je vedno multidisciplinarno, vključuje sistemsko, kirurško, radioterapevtsko in paliativno obravnavo. Bolniki imajo ob diagnozi običajno več simptomov in znakov napredovale bolezni, zato je nujna celostna podpora bolniku, ki vključuje prehransko svetovanje, psihosocialno pomoč in vključitev v zgodnjo paliativno oskrbo. Pri razsejanem raku želodca in požiralnika je v zadnjih petih letih prišlo do pomembnih sprememb glede sistemskega zdravljenja. Poleg kemoterapije se glede na prediktivne označevalce odločamo tudi za dodatek tarčnih zdravil in zaviralcev imunskih nadzornih točk. Čeprav je osnova patohistološkega poročila pri adenokarcinomih še vedno klasifikacija po Laurenu, pa za ustrezno zdravljenje potrebujemo določiti tudi druge patohistološke označevalce (HER2, CPS točkovnik, izraženost MMR proteinov, Claudin18.2, TRK). Tudi pri skvamoznih karcinomih je potrebna določitev CPS. HER2 pozitiven adenokarcinom je še vedno najbolj intenzivno raziskovano področje. Klinična raziskava faze III DESTINY-Gastric04 je letos dokazala podaljšanje preživetja s trastuzumab deruxtecan-om (T-DXd), napram kombinaciji ramucirumab in paklitaksel v drugem redu zdravljenja. Za FGFR2b-pozitivne tumorje je v fazi raziskovanja zdravilo bemarituzumab. Letošnji rezultati klinične raziskave FORTITUDE-101 so pokazali minimalno koristi ob dodatku bemarituzumaba h kemoterapiji, učinek se tekom časa izniči. Zaviralci imunskih nadzornih točk ostajajo ključen dodatek kemoterapij pri PD-L1-pozitivnih in dMMR tumorjih. Področje imunoterapije se pri raku želodca širi preko meja PD-1 zaviralcev. Na ASCO 2025 je bila predstavljena raziskava z uporabo CAR T-celične terapije na področju raka želodca, dokazano je bilo izboljšanje preživetja pri močno zdravljenih bolnikih. Gre za pomembno ločnico na področju solidnih tumorjev.

ROBOTSKA KIRURGIJA JETER

Robotic liver resection

Asist. dr. Miha Petrič, dr. med.^{1,2}, izr. prof. dr. Jan Grosek, dr. med.^{1,2}, izr. Prof. dr. Blaž Trotovšek, dr. med.^{1,2}, Boštjan Plešnik, dr. med.^{1,2}

¹*Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana*

²*Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Robotska kirurška platforma predstavlja najnovejšo minimalno invazivno metodo zdravljenja bolnikov z boleznimi jeter. Začetne izkušnje kažejo prednosti robotske kirurgije jeter v primerjavi z odprto tehniko v smislu minimalno invazivnega pristopa, ki je povezan z manjšo pooperativno bolečino, manjšim kirurškim stresom, hitrejšo mobilizacijo in nižjo stopnjo dekompenzacije jetrne funkcije pri bolnikih z okvaro jetrne funkcije. Tudi kratkoročni onkološki rezultati, kot so stopnja radikalnosti in število odstranjenih bezgavk, so primerljivi odprti kirurški tehniki. Slabosti robotske kirurgije v primerjavi z odprto in laparoskopsko tehniko, so danes višji stroški ter strma krivulja učenja. V primerjavi z laparoskopsko kirurgijo je robotska kirurgija povezana z boljšo (10-kratno) povečavo in vizualizacijo, gibljivostjo inštrumentov, odpravo tremorja ter obojestransko ročnostjo. Robotska kirurgija jeter danes kaže boljše rezultate zdravljenja v primerjavi z laparoskopsko tehniko pri bolnikih, kjer je potrebna limfadenektomija, ter pri bolnikih z lezijami v t. i. tehnično zahtevnih segmentih (Sg. 1, 7 in 8). Na našem kliničnem oddelku smo od leta 2022 opravili 58 robotsko asistiranih posegov. Median čas operacije je bil 165 minut (60–400), izguba krvi pa 200 ml (50–600). Stopnja konverzije v odprto tehniko je bila 1,7 % (1/58). Opravili smo 6 sočasnih resekcij primarnega malignoma debelega črevesja in danke ter sinhronih zasevkov v jetrih. Transfuzija je bila potrebna pri 10,3 % bolnikov. Median čas hospitalizacije v EIN je bil 1 dan, celoten čas hospitalizacije pa 5 dni. Stopnja vseh zapletov je bila 25,9 %, pri 10,3 % pa so se pojavili težji zapleti (Clavien-Dindo >3). Stopnja R0 resekcij je znašala 89,7 %. Trideset dnevna re-hospitalizacija je bila 6,9 %, 90-dnevne smrtnosti nismo beležili. Robotska kirurgija je z ustrezno implementacijo in stopenjskim pristopom varna in učinkovita, s primerljivimi rezultati v primerjavi z odprto kirurgijo jeter. Za ustrezno umeščenost robotske kirurgije kot metode zdravljenja bodo potrebne prospektivne, randomizirane študije.

ROBOTSKE KOLOREKTALNE RESEKCIJE

Robotic colorectal resections

Asist. Jurij Aleš Košir, dr. med.^{1,2}, prof. dr. Jan Grosek, dr. med.^{1,2}

¹ *Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana*

² *Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Kolorektalna kirurgija je v zadnjih desetletjih doživela pomemben napredek, ki ga je med drugim spodbudil razvoj minimalno invazivnih tehnik. Koristi laparoskopsko asistiranih operacij na kratek rok so znane s hitrejšim okrevanjem kot je pri klasičnih operacijah, obenem pa je za oba pristopa potrjena primerljiva onkološka varnost in dolgoročni rezultati zdravljenja. Z razmahom robotsko asistiranih operacij (RAO) je bilo v preteklih letih objavljenih veliko raziskav z željo po oceni kliničnih koristih RAO, ekonomskih posledicah in analizi izidov zdravljenja bolnikov. RAO ponujajo tehnične prednosti, vključno z večjo natančnostjo, tridimenzionalno vizualizacijo, povečavo in izboljšano ergonomijo. RAO se izognejo omejitvam laparoskopsko asistiranih operacij kot so omejeno gibanje inštrumentov, tremor in ergonomija. Prednosti RAO se najbolj izrazijo v težavnih razmerah, kot pri nizki resekciji danke pri moških in obilnejših pacientih ter v primeru nizko ležečih tumorjev. Pri tej podskupini pacientov so nekatere študije pokazale manjše število konverzij pri pacientih operiranih na robotskem sistemu kot pa laparoskopsko. Številne študije potrjujejo onkološko enakovrednost RAO z odprtimi in laparoskopskimi pristopi, zlasti glede obsežnosti limfadenektomije, stanjem resekcijskih robov in dolgoročnega preživetja. Omejitve RAO se odražajo predvsem v višjih stroških inštrumentov, daljšem operativnem času ter zaradi omejenega obsega gibljivosti inštrumentov pri operacijah, ki potekajo v več trebušnih kvadrantih. Na trgu se pojavlja čedalje več robotskih sistemov, njihovo primerljivost bodo morale potrditi prihodnje raziskave.

TRANSARTERIJSKA RADIOEMBOLIZACIJA (TARE) PRI HCC

Transarterial radioembolization (TARE) for HCC

Prof. dr. Peter Popovič, dr.med. ^{1,2}

¹ *Klinični Inštitut za Radiologijo, Univerzitetni Klinični Center Ljubljana*

² *Medicinska Fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Transarterijska radioembolizacija (TARE) z izotopom itrija-90 (Y-90) je minimalno invazivna lokoregionalna metoda zdravljenja malignih tumorjev jeter, ki temelji na intraarterijski aplikaciji radioaktivnih mikrosfer neposredno v tumorsko žilje. Postopek se izvaja v lokalni anesteziji, večina bolnikov pa zapusti bolnišnico že naslednji dan po posegu. V UKC Ljubljana izvajamo TARE od leta 2012, sprva s smolnatimi mikrodolci, od leta 2023 pa s steklenimi mikrodolci Y-90. Večina sodobnih mednarodnih kliničnih raziskav, ki predstavljajo osnovo za najnovejša priporočila Evropskega združenja za bolezni jeter (EASL) in Evropskega združenja za medicinsko onkologijo (ESMO), je bila izvedena prav s steklenimi mikrodolci. Zaradi kompleksnosti priprave in izvedbe ter zahtevane multidisciplinarne podpore smo eden redkih centrov v Vzhodni Evropi, kjer je TARE na voljo; poleg nas jo izvajajo še na Madžarskem, Poljskem in v Izraelu.

TARE je dokazano učinkovita pri zgodnjem, vmesnem in napredovalem stadiju jetrnoceličnega karcinoma (HCC). Dve glavni tehniki aplikacije Y-90 sta radiacijska segmentektomija (RS) in radiacijska lobektomija (RL), ki sta z razvojem personalizirane doimetrije pokazali izboljšano preživetje v vseh stadijih bolezni.

- **Zgodnji stadij (BCLC A):** TARE se uporablja kot kurativna metoda pri bolnikih, ki niso kandidati za ablacijo, resekcijo ali transplantacijo jeter, ali kot premostitev do transplantacije. V teh primerih se večinoma izvaja RS, predvsem pri solitarnih lezijah do 8 cm.
- **Srednji stadij (BCLC B):** TARE je primerna za bolnike, ki niso primerni za transarterijsko kemoembolizacijo (TACE).
- **Napredovali stadij (BCLC C):** TARE se uporablja pri bolnikih z ali brez malignega tromba v portalnih ali hepatalnih venah, brez ekstrahepatalnega širjenja bolezni, kot paliativno ali kurativno zdravljenje (npr. downstaging do kirurške resekcije). Pri teh bolnikih se večinoma izvaja RL z namenom lokalne kontrole bolezni in induciranja kontralateralne hipertrofije, običajno levega režnja, za izboljšanje jetrne rezerve.

V dobi imunoterapije se TARE vse pogosteje kombinira s sistemskimi shemami (npr. atezolizumab–bevacizumab) z namenom sinergističnega in abskopal učinka, zlasti pri napredovali, lokalno dominantni bolezni. Trenutno potekajo številne randomizirane raziskave kombiniranega zdravljenja TARE z imunoterapijo, enojno ali dvojno, z ali brez angiogenetskih zdravil.

VLOGA RESEKCIJE IN PRESADITVE JETER PRI HEPATOCELIČNEM RAKU

Current role of liver resection and transplantation for hepatocellular carcinoma

Prof. dr. Blaž Trotovšek, dr. med. ^{1,2}

¹*Klinični oddelek za abdominalno kirurgijo, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Hepatocelični rak (HCC) ostaja ena najpogostejših oblik raka jeter z visoko umrljivostjo, pri čemer sta kirurška resekcija in transplantacija jeter ključni možnosti zdravljenja v kombinaciji z drugimi zdravljenji. Trenutno preživetje po resekciji in presaditvi jeter zaradi HCC se je v zadnjih letih bistveno izboljšalo, predvsem zaradi napredka v kirurških tehnikah, zgodnjega odkrivanja in boljše izbire bolnikov. Preživetje po resekciji jeter (1-leto – 89%, 5-let – 49% do 64% in 10-let ~33%) je odvisno od velikosti in števila tumorjev, prisotnosti portalne hipertenzije in biološke narave tumorja (vrednost AFP). Pričakujemo lahko ponovitev bolezni v do 70% v 5 letih. Če se bolezen zgodaj ponovi (<6 mesecev) so rezultati zdravljenja slabi. Preživetje po presaditvi jeter (1-leto: ~77% , 5-let – 67% do 75% , 10-let ~57%) je odvisno od izbire bolnikov. Pogostost ponovitve je nižja (8 - 20%) kar je vzrok, da presaditev nudi boljše dolgoročne rezultate. Resekcija je primerna za bolnike z ohranjeno jetrno funkcijo in omejenimi tumorji brez vraščanja v velike žile. Napredek v minimalno invazivni kirurgiji ter strategije za povečanje preostalega jetrnega volumna (npr. PVE, TVD, ALPPS) širijo možnosti in varnost tovrstnega zdravljenja. Presaditev jeter je standardna oblika zdravljenja pri bolnikih z napredovano jetrno boleznijo - cirozo in tumorji znotraj Milanskih kriterijev (en tumor ≤5 cm ali do 3 tumorji ≤3 cm). Razširjeni kriteriji (npr. UCSF, Hangzhou) omogočajo presaditev tudi pri večjih ali številčnejših tumorjih, če je biološki profil tumorja ugoden. Zmanjšanje tumorjev – “downstaging“ z lokalnimi terapijami (TACE, RFA) in sistemskimi zdravili (vključno z imunoterapijo) omogoča presaditev po neoadjuvantnem zdravljenju pri sicer neprimernih bolnikih. Imunoterapija obeta kot adjuvantna ali neoadjuvantna možnost, vendar zahteva previdnost zaradi tveganja za zavrnitev presadka. Presaditev dela jeter živega darovalca zmanjšuje čakalne dobe, a prinaša etične in tehnične izzive. Odločanje o zdravljenju temelji na BCLC klasifikaciji in zahteva multidisciplinarni pristop. Novi biomarkerji in umetna inteligenca bodo v prihodnosti pomembno vplivali na individualizacijo zdravljenja. Kljub napredku ostaja ponovitev bolezni izziv, kar spodbuja razvoj dodatnih terapevtskih strategij.

NOVOSTI V PERIOPERATIVNEM SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKOV ZGORNJIH PREBAVIL

Novelties in perioperative systemic treatment of upper gastrointestinal cancers

Izr. prof. dr. Tanja Mesti, dr. med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Novosti pri perioperativnem zdravljenju raka zgornjih prebavil vključujejo razširjeno sprejetje kemoterapevtskega režima FLOT za raka želodca in gastroezofagealnega spoja, nastajajočo vlogo imunoterapije (zlasti pri PD-L1 pozitivnih tumorjih) in uporabo ciljnih terapij, kot je trastuzumab, za HER2-pozitivne rake. Drug napredek vključuje razvoj predhabilitacijskih programov za izboljšanje bolnikovih rezultatov in integracijo protokolov izboljšane okrevanja po operaciji (ERAS).

Kombinacija fluorouracila, oksaliplatina, levkovorina in docetaksela (FLOT) je postala standard oskrbe zdravih bolnikov z lokalno napredujočim, resektabilnim rakom želodca zaradi izboljšane splošne preživetja v primerjavi s starejšimi režimi, kot je ECX/ECF, kot je prikazano v preskušanju FLOT4. Raziskave potekajo, ki raziskujejo modifikacije standardnih kemoterapevtskih opornikov za izboljšanje njihove učinkovitosti na podlagi molekularnega profila tumorja, tako imunoterapija z zaviralci nadzornih točk v kombinaciji s kemoterapijo ali kot dvotirna ZINT, je še posebej obetavna pri rakah, ki izražajo PD-L1 ali so MSI-H. Dodatek tarčne terapije z HER2 zaviralci je možen pri rakah, ki visoko izražajo HER2 mutacijo (IHC 3+ ali FISH 2+).

Prehabilitacija, ki vključuje predoperativno fizično, prehransko in psihološko pripravo pred operacijo, dokazano bistveno zmanjša pooperativne zaplete in bivanje v bolnišnici. Protokoli izboljšane okrevanja po operaciji (ERAS) vključujejo multidisciplinarne strategije v vseh perioperativnih fazah za izboljšanje časa okrevanja in potencialno privedejo do boljših onkoloških izidov z omogočanjem zgodnejšega začetka pooperativnega zdravljenja.

NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAKOV BILIARNEGA TRAKTA

New developments in the systemic treatment of biliary tract carcinomas

Izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Raki biliarnega trakta (RBT) spadajo med redke rake. So zelo heterogena skupina rakov z naraščajočo incidenco in visoko umrljivostjo. Po ocenah število novih primerov in smrti zaradi RBT po vsem svetu narašča, vendar sta incidenca in umrljivost v jugovzhodni Aziji najvišji na svetu, kar v teh regijah predstavlja pravi javnozdravstveni problem. RBT imajo slabo prognozo, do nedavnega s celokupnim preživetjem, krajšim od 1 leta. Pogosto jih odkrijemo in diagnosticirani v napredovali fazi, v stadiju IV, ko je bolezen v večini primerov neozdravljiva. Petletno preživetje se giblje med 9 % in 25 % pri intrahepatičnem holangiokarcinomu, 10 % do 15 % pri ekstrahepatičnem holangiokarcinomu ter 15 % do 35 % pri karcinomu žolčnika, kar je odvisno od stadija bolezni. V zadnjih 10 letih se je prognoza bolnikov bistveno spremenila, predvsem zaradi možnosti sistemskega zdravljenja, tako adjuvantnega, predvsem pa sistemskega zdravljenja metastatske bolezni, zlasti tarčnega zdravljenja. Prvo zdravljenje je operacija primarnega tumorja, kot edino potencialno kurativno zdravljenje. Glede na sedanje razumevanje biologije teh rakov in molekularno heterogenost podskupin teh rakov se priporoča, da se že pred začetkom sistemskega zdravljenja napredovale metastatske bolezni opravi obsežno molekularno- genetsko profiliranje. Kar 40 odstotkov bolnikov z RBT ima prisotno tarčo, kar nam omogoča bolj personalizirano tarčno zdravljenje teh bolnikov. Tako v prvem, drugem in nadaljnjih redih sistemskega zdravljenja imamo možnosti zdravljenja tako z imuno-kemoterapijo, imunoterapijo z zaviralci imunskih nadzornih točk v primeru mikrosatelitne visoke nestabilnosti, tarčno terapijo z *NTRK 1-3*, *FGFR 2*, *RET* zaviralci v primeru fuzij, terapijo z *IDH-1*, *BRAF/MEK* zaviralci, anti-HER2 terapijo. Tako lahko omogočimo personalizirano, bolniku prilagojeno zdravljenje in s tem boljšo prognozo, daljša preživetja in boljšo kvaliteto življenja.

POMEN DEDNIH GENETSKIH SPREMEMB PRI RAKU ŽELODCA

The importance of hereditary genetic factors in gastric cancer

Izr. prof. dr., Kraljevina Belgija, Mateja Krajc, dr. med.^{1,2}, dr. Ksenija Strojnik, dr. med.^{1,2},
asist. dr. Ana Blatnik, dr. med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Določene patogene različice v dednem zapisu imajo pomembno vlogo pri razvoju raka želodca, saj lahko povečajo posameznikovo ogroženost za nastanek bolezni. Večina primerov raka želodca je sicer sporadičnih in povezanih z dejavniki okolja, pri približno 3-5 % rakov želodca pa lahko potrdimo katerega izmed danes znanih dednih predispozicij za razvoj raka.

Z rakom želodca povezujemo predvsem naslednje dedne sindrome:

- sindrom dednega difuznega raka želodca (HDGC),
- sindrom Peutz-Jeghers,
- sindrom juvenilne polipoze,
- sindrom Lynch,
- sindrom Li-Fraumeni,
- družinska adenomatozna polipoza ter GAPPS (angl. gastric adenocarcinoma and proximal polyposis of the stomach – adenokarcinom in proksimalna polipoza želodca).

Ogroženost za nastanek raka želodca se med naštetimi sindromi razlikuje in je, z izjemo sindroma HDGC, GAPPS, sindroma Peutz-Jeghers in sindroma juvenilne polipoze, razmeroma majhna.

Najbolj prepoznaven dedni sindrom, povezan z rakom želodca, je HDGC, ki ga najpogosteje povzročajo patogene različice v genu *CDH1*, redkeje v genu *CTNNA1*. Verjetnost, da bo nosilec okvare do osemdesetega leta starosti zbolel za rakom želodca je bila v preteklosti ocenjena na do 80 % (95 % CI, 59-80 %), za ženske nosilke pa do 56 % (95 % CI, 44-69 %). Novejše raziskave kažejo, da je ta verjetnost precej nižja (med 7 in 10 %) in v veliki meri odvisna od družinske anamneze posameznika. V povprečju se rak želodca pri nosilcih patogenih različic v genu *CDH1* pojavi med 42 in 49 letom, opisani pa so tudi primeri diagnoz v najstniških letih. Ženske, ki so nosilke zarodne patogene različice gena *CDH1* imajo tudi povečano ogroženost za raka dojke lobularnega tipa. Prepoznavanje teh dednih genetskih predispozicij je torej ključno za zgodnje odkrivanje in preprečevanje bolezni, pri bolnikih pa za načrtovanje genetski okvari prilagojenega zdravljenja. Genetsko testiranje ogroženih posameznikov omogoča pravočasno uvedbo preventivnih ukrepov, kot so endoskopski nadzor, spremembe življenjskega sloga ali preventivna odstranitev želodca pri nosilcih *CDH1*. Zato ima razumevanje in prepoznavanje dednih genetskih dejavnikov velik pomen pri individualiziranem pristopu k obravnavi in preprečevanju raka želodca.

Marija Ignjatović, dr. med.^{1,2}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Nevroendokrine neoplazme (NEN) predstavljajo heterogeno skupino novotvorb, ki izvirajo iz difuznega neuroendokrinega sistema in se lahko pojavijo v različnih organih, najpogosteje v prebavilih in pljučih. Za te tumorje je značilna izrazita klinična, biološka in molekularna heterogenost, kar pogosto otežuje optimalno izbiro terapijskega pristopa. Razvoj na področju zdravljenja NEN je usmerjen v širitev sistemskih terapijskih možnosti, optimizacijo zaporedja zdravljenja ter vse bolj personaliziran pristop, prilagojen biološkim značilnostim tumorja in izraženosti specifičnih receptorjev. Napredek molekularne diagnostike omogoča natančnejše razumevanje tumorske biologije in s tem bolj usmerjeno izbiro zdravljenja. Pomemben poudarek je na uporabi biomarkerjev, kot so izraženost somatostatinskih receptorjev (SSTR), okvara homologne rekombinacije (HRD), mutacije genov BRCA1/2 in izraženost PD-L1, ki že usmerjajo ali pa bodo v prihodnje usmerjali odločanje med tarčnimi terapijami, imunoterapijo in radionuklidnim zdravljenjem. Terapija z radionuklidnimi peptidnimi receptorji (PRRT) z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE predstavlja standardni pristop pri zdravljenju napredovalih gastroenteropankreatičnih neuroendokrinih tumorjev (GEP-NET) s pozitivnimi somatostatinskimi receptorji. Običajno se uvede po napredovanju bolezni kljub zdravljenju s somatostatinskimi analogi, zaviralci mTOR ali citotoksično kemoterapijo. Slednja še ostaja temeljni pristop pri zdravljenju napredovalih NET gradusa 3, zlasti pankreatičnega izvora, ter pri neuroendokrinih karcinomih (NEC). V razvoju so kombinacije zdravljenja s PRRT z inhibitorji PARP ali zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI), ki povečajo učinkovitost, zlasti pri bolnikih z mutacijami BRCA ali povečano izraženostjo PD-L1. Zgodnji rezultati kažejo na možnost sinergijskega delovanja med radionuklidno terapijo ter zdravili, ki vplivajo na imunski odziv ali mehanizme popravila DNA, kar bi lahko prispevalo k daljšemu preživetju brez napredovanja bolezni. Sočasno se razvijajo nove tarčne terapije in kombinacije z obstoječimi zdravili z namenom premagovanja terapijske odpornosti in podaljšanja trajanja odziva. Poseben poudarek je na učinkovinah, ki vplivajo na angiogenezo, signalne poti mTOR ter epigenetske regulatorje tumorske rasti. Prihodnost zdravljenja NEN je v personaliziranem, molekularno vodenem pristopu. Ključnega pomena bo širša uporaba genskega in imunološkega profiliranja, ki bo omogočila natančno opredelitev bioloških značilnosti tumorja in s tem izbor optimalne terapije za posameznega bolnika.

PEPTIDNA RECEPTORNA RADIONUKLIDNA TERAPIJA PRI NEVROENDOKRINIH TUMORJIH

Peptide receptor radionuclide therapy in neuroendocrine tumors

Asist. dr. Andrej Doma, dr.med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Peptidna receptorska radionuklidna terapija (PRRT) je tarčna oblika zdravljenja, ki izkorišča prekomerno izražanost somatostatinskih receptorjev (SSTR), predvsem podtipa SSTR2, na površini neuroendokrinih tumorskih celic (NET). Ti receptorji so prisotni pri več kot 85 % NET, kar omogoča vezavo sintetičnih analogov somatostatina (npr. oktreatat, oktreetid), označenih z radionuklidom za PET/CT diagnostiko (⁶⁸Ga) ali zdravljenje (¹⁷⁷Lu).

¹⁷⁷Lu-DOTATATE se veže na SSTR2, se internalizira v celico in sprošča beta delce z dosegom do 2 mm, kar povzroča lokalizirano ionizirajoče sevanje in poškodbe DNK, ki vodijo v celično smrt. Zaradi kratkega dosega se poškodbe omejujejo na tumorsko tkivo (t. i. *cross-fire effect*), kar zmanjša toksičnost za zdrave celice. Glavni zaplet je nefrotoksičnost zaradi akumulacije v ledvicah, ki se preprečuje z infuzijami aminokislin med zdravljenjem, saj te kompetitivno zavirajo tubularno reabsorpcijo.

Učinkovitost PRRT je potrjena v več kliničnih raziskavah. V študiji NETTER-1 (faza III) pri gastroenteropankreatičnih (GEP) NET G1/G2, ki so napredovali kljub terapiji z analogom somatostatina, je bila po 20 mesecih stopnja preživetja brez napredovanja bolezni (PFS) 65 % v skupini z ¹⁷⁷Lu-DOTATATE (v primerjavi z 11 % v kontrolni skupini, zdravljeni z dolgodelujočimi analogi somatostatina) in objektivnim odzivom 18 % proti 3 %.

Študija NETTER-2 (faza III) je potrdila učinkovitost PRRT kot zdravljenja prve linije pri napredovalnih GEP-NET G2/3, z mediano PFS 22,8 mesecev (v primerjavi z 8,5 meseci pri samem oktreetidu) in objektivnim odzivom 51,2 %; pri pankreatičnih NET je bila PFS 19,4 proti 8,5 mesecem.

Kombinacije PRRT s kemoterapijo (npr. CAPTEM: kapecitabin + temozolomid) pri pNET podaljšujejo PFS na 22,7 mesecev (v primerjavi z 14,4 meseci samo s temozolomidom). Preučujejo se tudi kombinacije z inhibitorji PARP (npr. olaparib), DNA-PK (peposertib) in mTOR (everolimus), ki povečujejo občutljivost tumorjev na sevanje, ki ga oddaja PRRT. Uvedba alfa sevalcev (²¹³Bi, ²²⁵Ac in ²¹²Pb), ki predstavljajo naslednjo generacijo PRRT, pa obeta še večjo terapevtsko učinkovitost.

IMUNSKO POGOJENI NEŽELENI UČINKI

Immune-related adverse effects

Asist. dr. Nežka Hribernik, dr. med.^{1,2}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Specifično sistemsko onkološko zdravljenje z zaviralci imunskih nadzornih točk dokazano podaljša celokupno preživetje in izboljša kakovost življenja številnim onkoloških bolnikom. Zaviralci imunskih nadzornih točk lahko povzročijo posebno vrsto neželenih učinkov, imenovanih imunsko pogojeni neželeni učinki. Ti so posledica prekomerne aktivacije bolnikovega lastnega imunskega sistema. Običajno so blage do zmerne stopnje, privedejo pa tudi do resnih ali celo življenje ogrožajočih zapletov. Njihov nastanek je nepredvidljiv, validiranih prediktivnih bioloških označevalcev razvoja imunsko pogojenih neželenih učinkov zaenkrat ni. Prizadet je lahko kateri koli organ v telesu.

Ameriško združenje za klinično onkologijo (ASCO), Evropsko združenje za medicinsko onkologijo (ESMO), Združenje za imunoterapijo raka (SITC) ter druge organizacije so izoblikovale priporočila za obvladovanje imunsko pogojenih neželenih učinkov. Priporočila niso osnovana na podlagi prospektivnih kliničnih raziskav zaradi težke izvedljivosti takih raziskav. Osnovni princip obravnave je enak obravnavi avtoimunskih bolezni, čeprav to niso. Zdravilo izbora so kortikosteroidi, odmerek in način vnosa sta odvisna od vrste in stopnje imunsko pogojenih neželenih učinkov. V primeru odpornosti na kortikosteroidno zdravljenje ali ko so ti višje stopnje, se uporablja druga imunosupresivna zdravila (zaviralci IL-1 in IL-6, mikofenolat, infliksimab). Za uspešno obvladovanje resnih imunsko pogojenih neželenih učinkov je potrebno multidisciplinarno sodelovanje s subspecialisti drugih strok, kot so gastroenterologi, pulmologi, revmatologi, kardiologi, dermatologi in drugi. IpNU imajo zelo raznoliko klinično sliko, zato lahko ostanejo neprepoznani in nezdravljeni. Večja ozaveščenosti glede ipNU je potrebna na vseh nivojih medicinskih strok.

NEVROLOŠKI ZAPLETI ZAVIRALCEV IMUNSKIH KONTROLNIH TOČK

neurological complications of immune checkpoint inhibitors

Aljoša Andlovic, dr. med.

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI) so sodobna imunoterapija, ki je bistveno izboljšala preživetje bolnikov z različnimi malignomi, vendar lahko povzročijo imunsko pogojene neželene učinke (irAE), med katerimi so redki, a lahko hudi nevrološki zapleti (N-irAE).

Nevrološki irAE se pojavijo pri približno 0,1–12 % bolnikov, odvisno od vrste ICI in kombinacije. Pojavnost znaša približno 2,7–6,1 % pri PD-1 monoterapiji (nivolumab, pembrolizumab), 0,1–3 % pri PD-L1 (atezolizumab, durvalumab) in 3,8–4,6 % pri CTLA-4 (ipilimumab). Kombinirana terapija PD-1 + CTLA-4 izrazito poveča tveganje, s skupno pojavnostjo 7–12 % vseh nevroloških dogodkov ter pogostejšimi hujšimi oblikami.

Časovno se zapleti pojavijo najpogosteje v prvih 6–12 tednih po začetku zdravljenja, lahko pa tudi po več mesecih. Periferni zapleti (nevropatije, miozitis, miastenični sindrom, Guillain-Barré-podobni sindromi) se razvijejo prej, v povprečju po 4–8 tednih. Imunsko pogojena periferna nevropatija je najpogostejša, a pogosto premalo prepoznana zaradi raznolike klinične slike. Sindrom 3M (miozitis, miastenični sindrom in miokarditis) ima več kot 50% smrtnost. Centralni zapleti (encefalitis, meningitis, mielitis, demielinizacijske motnje, hipofizitis, vaskulitis) nastopijo kasneje, običajno med 2. in 40. tednom, z mediano okoli 8 tednov. Pri kombinirani terapiji ali ob sproženem paraneoplastičnem sindromu je pojav praviloma zgodnejši, potek pa težji.

Zdravljenje temelji na zgodnjem prepoznavanju, prekinitvi ICI ter uvedbi kortikosteroidov. Večina bolnikov z blažjo periferno prizadetostjo se izboljša po uvedbi steroidne terapije. Pri refraktarnih primerih so učinkoviti IVIG, plazmafereza ali dodatna imunosupresivna terapija. Multidisciplinarno sodelovanje onkologov in nevrologov je ključno za zmanjšanje trajnih posledic in izboljšanje izida zdravljenja.

IMUNSKO POGOJENI PSIHIATRIČNI DOGODKI

Immune-related psychiatric adverse events

Asist. Jana Knific, dr.med., spec.psih.^{1,2}, Saša Kocijančič Azzaoui, dr.med., spec.psih.^{1,2}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Imunoterapija—zlasti zaviralci imunskih kontrolnih točk (ICI), ki ciljajo na CTLA-4, PD-1 in PD-L1, povzročijo imunsko pogojene neželene učinke (irAEs), vključno z nevropsihiatričnimi manifestacijami. Psihiatrični neželeni učinki (pAE) kot so spremembe razpoloženja (anksioznost, depresija), na novo nastala nespečnost, kognitivne spremembe (spomin, pozornost), delirij/zmedenost, vedenjske spremembe (vznemirjenost, raztresenost) predstavljajo približno 2,71 % poročil o neželenih učinkih ICI. Pojavljajo se veliko bolj redkeje kot bolj »tipični« irAE (koža, gastrointestinalni trakt, endokrini sistem), a so lahko resni in včasih življenjsko nevarni. Psihiatrični neželeni učinki so pogosto del nevrotoksičnega sindroma (npr. encefalitis, ICANS) in ne izolirani simptomi razpoloženjskih in/ali psihotičnih motenj. FDA Adverse Event Reporting System (FAERS) je pogosto uporabljen vir za raziskavo neželenih učinkov pri zdravljenju z imunoterapijo. V raziskavi, ki je analizirala podatke med letoma 2012 in 2021, je bilo ugotovljeno, da so psihiatrični neželeni učinki povezani z začetkom zdravljenja, večjim tveganjem za starejše bolnike, kognitivnimi pritožbami, čustvenim stresom in zmanjšano kakovostjo življenja pri bolnikih po terapiji z ICI (čeprav niso vedno jasno opredeljeni kot »psihiatrični AE«, ki bi jih pripisali zdravlilu). Ker terapije za raka prebavil pogosto povzročajo prekrivajoče se težave (npr. težave s hranjenjem, elektrolitske motnje, motnje jetrnih disfunkcija, ...), so psihiatrični simptomi lahko večfaktorsko pogojeni (imunoterapija + presnovni dejavniki + psihološki dejavniki + stranski učinki zdravil). Zate je ob pojavu psihiatrične simptomatike potrebno izključevanje drugih vzrokov, kot so metastaze, okužbe, metabolične motnje, zdravila (npr. kortikosteroidi, opiodi). Obravnava psihiatričnih imunsko pogojenih stranskih učinkov je usmerjena v zgodnje prepoznavanje, multidisciplinarno sodelovanje, vključenost tako psihiatra kot nevrologa, kot tudi razmisleka o začasni prekinitvi imunoterapije, zdravljenju z imunosupresijo, odprava presnovnih/endokrinih motenj in navsezadnje tudi podpora psihosocialnim potrebam bolnika. Sistemske baze podatkov nakazujejo, da so psihiatrični neželeni učinki sopojev pri bolnikih, zdravljenih z ICI. Vendar literatura na prvi pogled ne vsebuje podrobnih opisov primerov tovrstnih dogodkov, posebej pri bolnikih z imunoterapijo gastrointestinalnega raka. Pogosto so primeri opisani kot del simptomatike nevrotoksičnosti ali encefalitisa in ne kot izolirani "psihiatrični" neželeni učinki. Ta vrzel nakazuje bodisi majhno pogostost (ali prepoznanost) psihiatričnih neželenih učinkov pri imunoterapiji gastrointestinalnega raka, ali nezadosten pregled in opis te problematike v literaturi.

IMUNSKO POGOJENI DERMATOLOŠKI DOGODKI

Immune-related dermatologic adverse events

Laura Đorđević Betetto, dr. med., spec. dermatol.^{1,2}

¹*Dermatovenerološka klinika, Univerzitetni klinični center Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Imunsko pogojeni dermatološki dogodki (dirAEs) predstavljajo najpogostejše neželene učinke imunoterapije z zaviralci imunskih kontrolnih točk, o katerih poročajo pri do 50 % bolnikov. Pojavijo se lahko v različnih časovnih obdobjih, najpogosteje v prvih 12 tednih po uvedbi zdravljenja, in so posledica aktivacije T- in B-limfocitov, ki sprožijo imunski odziv usmerjen proti kožnim antigenom. Najpogostejše klinične manifestacije vključujejo makulopapulozni eksantem, pruritus, psoriaziformne, lihenoidne in bulozne reakcije ter vitiligo. V redkejših primerih se lahko pojavijo tudi hude oblike kožne prizadetosti kot so Stevens–Johnsonov sindrom, toksična epidermalna nekroliza, akutna generalizirana eksantematozna pustuloza in DRESS. Diagnoza dirAEs temelji na klinični prepoznavi morfološke spremembe, oceni stopnje prizadetosti kože, natančni dokumentaciji in po potrebi histopatološki potrditvi. Večina dirAEs je blagih in se dobro odzivajo na lokalno zdravljenje z močnimi kortikosteroidi in peroralnimi antihistaminiki. Pri zmernih do hudih oblikah so potrebni sistemski kortikosteroidi ali druga imunosupresivna zdravila, redko tudi biološka zdravila, občasno pa tudi začasna ali trajna prekinitvev imunoterapije. Zgodnje prepoznavanje in ustrezno obvladovanje sta ključna za preprečevanje napredovanja bolezni ter omogočata varno ponovno uvedbo imunoterapije. Prisotnost dirAEs je v številnih študijah povezana z boljšo prognozo bolezni, kar kaže na njihovo povezavo z učinkovitim protitumorskim imunskim odzivom. Za optimalno obravnavo teh zapletov je potrebno tesno multidisciplinarno sodelovanje med dermatologi in onkologi ter dodatne raziskave, ki bodo opredelile z dokazi podprte terapevtske smernice.

POMEN PREHRANSKE PODPORE IN TERAPIJE PRI BOLNIKIHZ RAKI PREBAVIL *Nutritional support and therapy in patients with gastrointestinal cancers*

Izr. prof. dr. Nada Rotovnik Kozjek, dr. med. ^{1,2}, **asist. Karla Berlec, dr. med.** ^{1,2}, **asist. Tajda Košir Božič, dr. med.** ^{1,2}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Raki prebavil sprožijo kompleksen presnovni in vnetni odziv, ki močno prizadene presnovo bolnika. Kronično sistemsko vnetje vodi v hipermetabolizem, inzulinsko in anabolno rezistenco ter aktivacijo proteolize v skeletni mišici, kar povzroča izgubo mišične mase in napredovanje kaheksije – presnovnega sindroma, ki ga ni mogoče povsem odpraviti niti z zadostnim energijskim vnosom. K temu pogosto prispevajo tudi zmanjšan apetit, slabosti, mehanske ovire pri prehranjevanju ter neželeni učinki onkološkega zdravljenja. Posledica je visoka pojavnost različnih oblik podhranjenosti, ki je pri raku prebavil ena najpogostejših med vsemi malignomi.

Izguba mišične mase in podhranjenost nista le spremljevalna pojava bolezni, temveč ključna napovedna dejavnika slabših kliničnih izidov: večje toksičnosti kemoterapije, več pooperativnih zapletov, slabše kakovosti življenja in krajše celokupne preživetosti. Ocenjuje se, da do 20 % onkoloških bolnikov ne umre zaradi samega raka, temveč zaradi posledic podhranjenosti. Zato je zgodnje prepoznavanje prehranske ogroženosti in uvedba ciljne prehranske podpore, za preprečevanje razvoja motenj prehranjenosti, in njihovo zdravljenje kadar jih diagnosticiramo, ključen del celostne onkološke oskrbe.

Zato je ob postavitvi diagnoze raka je priporočljivo sistematično presejanje z validiranimi orodji (NRS 2002, SARC-F), pri ogroženih bolnikih pa natančna diagnostika po mednarodnih kriterijih: GLIM za podhranjenost (Clin Nutr 2019), za rakavo kaheksijo (Lancet Oncol 2011), EWGSOP2 za sarkopenijo (Age Ageing 2019) ter ESPEN/EASO kriteriji iz leta 2022 za sarkopenično debelost. Prehranski status je treba oceniti ne glede na ITM, saj lahko presežek maščevja prikrije izgubo mišic. Priporočen energijski vnos znaša 25–30 kcal/kg/dan in 1–1,5 g beljakovin/kg/dan. Medicinska prehranska terapija je indicirana, kadar je vnos <60 % potreb ali je pričakovana nezmožnost hranjenja >7 dni. Ključni dopolnilni ukrep je načrtovana telesna vadba, ki deluje sinergistično z prehranskimi ukrepi. Spodbuja anabolni odziv, ohranja mišično maso, zmanjšuje vnetje, izboljša toleranco zdravljenja, zmanjšuje utrujenost ter pomembno prispeva k boljšemu okrevanju in izidu zdravljenja.

REHABILITACIJSKA OBRAVNAVA BOLNIKOV Z RAKI PREBAVIL

Rehabilitation of patients with gastrointestinal cancers

Asist. Nataša Puzić Ravnjak, dr. med., spec. fizik. in reh. med.^{1,2}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Rehabilitacija se prične s postavitvijo diagnoze raka. Izdelava načrta zdravljenja raka in celostne rehabilitacije mora potekati vzporedno. Z zgodnjim presejanjem in aktivnim iskanjem težav na več področjih je lahko delovanje podpornih služb, ki izvajajo obravnavo in ukrepe v sklopu celostne rehabilitacije, usmerjeno v sprotno reševanje z boleznijo in zdravljenjem nastalih novih težav ter s stalnim upoštevanjem kakovosti življenja do zaključka zdravljenja in v obdobju po zaključenem zdravljenju.

V fazi prehabilitacije individualno prilagojen multidisciplinaren in multimodalen pristop v strukturiranem programu z dobro povezanostjo članov tima prinaša zvišanje funkcijske zmogljivosti bolnika. Hospitalna ali v ustanovi izvedena ambulanta prehabilitacija je sicer dražja, a bolj učinkovita kot programi izvedeni na domu. Obstaja velika raznolikost in nepoenotenost programov prehabilitacije med ustanovami. Prehabilitacija je lahko izvedena pred operativnim ali sistemskim zdravljenjem.

Perioperativno in postoperativno multidisciplinarno odrejene intervencije zasledujejo cilj čim hitrejše varne mobilizacije in osamosvojitve pacienta v osnovnih dnevnih aktivnosti. Boljša koordinacija hospitalne celostne obravnave prinaša boljši izid zdravljenja in višje zadovoljstvo bolnika ob sočasnem znižanju stopnje zapletov in skrajšanju ležalne dobe.

Na evropski ravni poteka več projektov s ciljem postavitve minimalnih standardov celostne rehabilitacije v certificiranih centrih za celostno obvladovanje raka in opredelitve poti obravnave od diagnoze do preživetja oz. paliativnega obdobja. Koncept kliničnih poti celostne rehabilitacije prinaša dobrobiti za bolnike ne glede na lokalizacijo in stadij raka. Zgodnja suportivna celostna obravnavo izboljša adherenco zdravljenja, kakovost življenja in preživetje. Celostna rehabilitacija obsega področja psiholoških, socialnih in finančnih težav, koordinirano in podprto vračanje na delo, obravnavo bolečine, prehranjenosti, telesne zmogljivosti, težav na področju spolnosti, reprodukcije, kontinence za vodo in blato, obvladovanja stome, sond, požiranja ter druga za lokalizacijo raka specifična področja.

S koordiniranim celostnim pristopom v postavljeni mreži je obravnavo lahko hitra, usmerjena in učinkovita. Za pacienta je pomembno, da je izvedena čim bližje domu in čim prej, z vključitvijo virov na vseh ravneh zdravstvenega sistema. Ključna je vloga koordinatorja, ki zagotavlja kontinuiteto in povezanost med bolnikom in onkološkimi področji, primarno ravnijo, podpornimi službami ter viri v skupnosti.

OSVEŽEN RADIOLOŠKI POGLED PRI RAKU DANKE

A refreshed radiological view of rectal cancer

Asist. dr. Mojca Tuta, dr. med.^{1,2}, asist. Žiga Korelec, dr. med.^{1,2}, asist. Saša Kuzmanović, dr. med.^{1,2}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

V zadnjih letih se je magnetnoresonančno slikanje (MR) pri raku danke nadalje razvilo, da bi odgovorilo na zahteve vse bolj personaliziranih strategij zdravljenja z namenom ohranitve organov v čim večji meri. T2 poudarjena sekvenca ostaja osnova za lokalno določanje stadija, vendar je integracija difuzijsko obteženega slikanja (DWI) postala standard, kar izboljšuje odkrivanje preostanka tumorja, oceno odziva na zdravljenje in zgodnje odkrivanje ponovne rasti med sledenjem, zlasti pri neoperativnih protokolih. Biomarkerji, ki temeljijo na MR – vključno z oceno zajetosti mezorektalne fascije, oceno prisotnosti ekstramuralne venske invazije, tumorskih depozitov in oceno stopnje regresije tumorja na MR (mrTRG) – so zdaj osrednjega pomena pri odločanju o vrsti zdravljenja, ki ga bolnik prejme. Uporaba strukturiranih tehnik za poročanje MR izvidov zagotavlja celovito oceno ključnih anatomskih in prognostičnih značilnosti. Na splošno je magnetna resonanca v zadnjih letih prešla iz zgolj anatomskega orodja za določanje stadija v multiparametrično platformo, kar podpira individualizirano zdravljenje in širi obseg strategij zdravljenja pri raku danke.

TOTALNO NEOADJUVANTNO ZDRAVLJENJE BOLNIKOV Z RAKOM DANKE

Total neoadjuvant treatment of patients with rectal cancer

Prof. dr. Vaneja Velenik, dr. med.^{1,2}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Totalno neoadjuvantno zdravljenje (angl. Total Neoadjuvant Therapy- TNT) je novejša strategija zdravljenja lokalno in/ali področno napredovalega raka danke (LNRD), ki pred operacijo vključuje tako (kemo)radioterapijo (KTRT) kot sistemsko kemoterapijo (KT). V primerjavi s klasičnim zdravljenjem (predoperativna KTRT, operacija in adjuvantna KT) TNT izboljša complianco na zdravljenje, regres tumorja, delež operacij z ohranitvijo organa in skrajša čas do zapore stome, zmanjša delež pojava oddaljenih zasevkov ter po zadnjih rezultatih izboljša preživetje. Trenutno je na voljo več režimov TNT z različnimi kombinacijami modalitet, vključno z indukcijsko, konsolidacijsko KT ali kombinacijo obeh, kombinacijo dveh ali treh kemoterapevtikov v sistemske zdravljenju ter dolgotrajno KTRT ali kratek režim obsevanja. Medtem ko ameriške smernice priporočajo TNT pri vseh bolnikih z rakom danke stadijev II in III, smo bili v Evropi bolj zadržani in omejili indikacije na bolnike z visokim tveganjem za ponovitev bolezni. V luči personalizacije zdravljenja se postavlja v ospredje namen zdravljenja in želje bolnika, s tem pa se širijo indikacije za TNT tudi na tumorje brez dejavnikov tveganja in nižjih stadijev. Bolniki s popolnim kliničnim odgovorom se lahko izognejo operaciji in posledično zapletom kombiniranega zdravljenja, ohranijo dobro kakovost življenja in imajo odlično prognozo. Spodbudni rezultati zdravljenja mikrosatelitno nestabilnih tumorjev z imunoterapijo in tumorjev brez vraščanja v sosednje organe ali zajetosti mezorektalne fascije s samo KT širijo nabor režimov TNT. Pravilna odločitev za vsakega posameznega bolnika zahteva dobro poznavanje prednosti in slabosti posameznega režima. Tri prospektivne raziskave TNT in neoperativnega zdravljenja (angl. watch&wait) na Japonskem (raziskava ENSEMBLE), ZDA (raziskava Janus) in Nemčiji (raziskava ACO/ARO/AIO-18) so v medsebojnem sodelovanju usmerjene k odkrivanju dejavnikov, ki vplivajo na odgovor na TNT. Najučinkovitejši režim poizkušamo določiti tudi z analiziranjem bolnikov, vključenih v svetovno bazo TNT. Veliko si obetamo tudi od uporabe umetne inteligence in strojnega učenja ter izboljšane molekularne opredelitve tumorjev pri napovedi, kateri bolniki bi imeli dobrobit od tako intenzivnega zdravljenja.

WATCH & WAIT PRI RAKU DANKE

Watch & Wait in rectal cancer

Dr. Erik Brecelj, dr. med., spec. splošne in abd. kirurg.^{1,2}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Čeprav je totalna mezorektalna ekscizija še vedno zlati standard zdravljenja raka danke, se zaradi visoke morbiditete po kirurškem zdravljenju pri bolnikih, ki na neoadjuvantno zdravljenje odgovorijo s kompletnim kliničnim odgovorom, lahko odločimo samo za spremljanje v t.i. Watch & Wait protokolu. Kompleten klinični odgovor na neoadjuvantno terapijo nastopi pri okrog 15 do 30 % bolnikov. Take bolnike je potrebno skrbno spremljati, kajti ponovna rast tumorja se pojavi pri okrog 30%. Največja možnost ponovitve je v prvih dveh letih po neoadjuvantni terapiji. Zato moramo bolnike prve dve leti natančno spremljati na 3 mesece z rektoskopijo, digito-rektalnim pregledom in magnetno resonanco. V več kot 95% se tumor pojavi endoluminalno. Samo v bezgavkah v okrog 3%. Po dveh letih lahko bolnike spremljamo na 6 mesecev, po 5 letih pa enkrat letno. Bolniki, ki se jim rak lokalno ponovi, imajo višjo možnost tudi oddaljenih zasevkov, okrog 30 %. Medtem, ko imajo bolniki, pri katerih ne pride do ponovne rasti tumorja, podobno možnost razsoja kot bolniki s patološkim kompletnim odgovorom po operaciji, manj kot 10%. Zato moramo bolnike s ponovno rastjo raka danke spremljati zelo natančno po reševalni operaciji zaradi visoke možnosti oddaljenih zasevkov. Kljub ponovni lokalni rasti je pri veliki večini bolnikov možna kirurška terapija z radikalno R0 resekcijo. V študijah ugotavljajo, da predstavlja velik problem pri bolnikih spremljanih po Watch & Wait protokolu dejstvo, da bolniki po odkritju ponovne rasti tumorja zavračajo kirurško zdravljenje. Takih bolnikov je bistveno več kot tistih, pri katerih ni več možna R0 resekcija. Zelo pomemben je zato temeljit pogovor z bolnikom pred vključitvijo v Watch & Wait protokol spremljanja. Kljub še vedno nekaterim nejasnostim, ohranitev organa pri raku danke, ki odgovori na neoadjuvantno zdravljenje s kompletnim kliničnim odgovorom, postaja del standardnega zdravljenja. Takšen pristop zahteva multidisciplinarno obravnavo.

NEOADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Neoadjuvant systemic treatment of colorectal cancer

Izr. prof. dr. Tanja Mesti, dr.med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Neoadjuvantno zdravljenje se nanaša na terapije proti raku, ki se izvajajo pred potencialno kurativnim dokončnim lokalnim zdravljenjem. Uporabljeni načini zdravljenja in indikacije za njihovo uporabo se razlikujejo glede na številne dejavnike, vključno z lokacijo tumorja, biologijo tumorja in nameranim dokončnim zdravljenjem. Vpliv teh različnih dejavnikov je dobro prikazan pri bolnikih s kolorektalnim rakom. Med skupinami teh bolnikov je mogoče narediti široke razlike, pri čemer ima neoadjuvantna terapija bolj uveljavljeno vlogo pri bolnikih z rakom danke kot raka debelega črevesa. Vendar pa večje spoštovanje heterogenosti tumorske biologije in pojav novih terapevtskih možnosti zahtevata bolj niansiran pristop prilagojen posamezniku. Izzivi so ugotoviti, kateri bolniki bodo imeli največ koristi od katerega zdravljenja in, pri tistih bolnikih z dobrimi odzivi, kakšna vrsta dokončnega lokalnega zdravljenja je potrebna, če sploh.

Neoadjuvantno zdravljenje ima uveljavljeno vlogo pri zdravljenju bolnikov z rakom debelega črevesa in danke, vendar pa se njegova vloga še naprej razvija zaradi napredka razpoložljivih načinov zdravljenja in izboljšav indikacij za neoadjuvantno zdravljenje in poznejše operacije.

ADJUVANTNO SISTEMSKO ZDRAVLJENJE RAKA DEBELEGA ČREVEESA

Adjuvant systemic treatment of colon cancer

Izr. prof. dr. Martina Reberšek, dr. med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) je tretji najpogostejši rak pri moških in drugi pri ženskah, saj predstavlja 10 % vseh rakov po vsem svetu. Ocena tveganja za ponovitev po operaciji je pomembna pri odločanju, kdaj priporočamo sistemsko adjuvantno zdravljenje s ciljem zmanjšanja tveganja za ponovitev in smrt. Tveganje za ponovitev po resekciji raka debelega črevesa se oceni z integracijo klinično-patoloških značilnosti tumorja s statusom molekularnega markerja MMR/MSI. TNM stadij ostaja najpomembnejši histološki merilo za oceno tveganja po operaciji raka debelega črevesa. Adjuvantno sistemsko zdravljenje zmanjša tveganje smrti za 3–5 % pri raku debelega črevesa z visokim tveganjem v stadiju II z monoterapijo s 5-fluorouracilom in za 10–15 % pri raku stadiju III s fluoropirimidini v monoterapiji, z nadaljnjim 4–5-odstotnim izboljšanjem s kombinirano terapijo z oksaliplatinom in fluoropirimidini. Tveganje za ponovitev bolezni po resekciji raka debelega črevesa je treba oceniti z integracijo TNM stadija, MMR/MSI statusa in števila pregledanih odstranjenih bezgavk. Druge dodatne klinično-patološke značilnosti, ki so pomembne pri odločitvi, so histološki podtip in stopnja diferenciranosti, limfovaskularna in perinevralna invazija, limfocitni vnetni odziv, kirurški robovi oz. radikalnost operacije serumska vrednost CEA. Predvsem jih je treba upoštevati pri upoštevanju pri izboljšanju ocene tveganja pri tumorjih v stadiju II. Status MSI/MMR je edini validirani molekularni označevalec, ki se uporablja pri odločanju o adjuvantnem zdravljenju in ga je treba določiti pri raku debelega črevesa v stadiju II. V stadiju III je trenutno status MMR zaenkrat še omejen na odkrivanje in identifikacijo Lynchovega sindroma. Kombinacija fluoropirimidinov z oksaliplatinom predstavljajo osnovo za adjuvantno zdravljenje raka debelega črevesa v III. O trajanju adjuvantnega zdravljenja raka debelega črevesa na osnovi oksaliplatina v stadiju III se odločamo na podlagi podatkov analize klinične raziskave IDEA za 3 ali 6 mesecev za CAPOX ali 6 mesecev za FOLFOX glede na rizičnost stadija III. Pri bolnikih s kontraindikacijo za oksaliplatin se priporoča 6 mesecev zdravljenja s fluoropirimidini. Za bolnike z rakom debelega črevesa v II. stadiju z nizkim tveganjem je priporočljivo spremljanje. Za bolnike s srednjim tveganjem (brez MMR/MSI + kateri koli dejavniki tveganja, razen pT4 ali <12 ocenjenih bezgavk) se priporoča 6 mesečno zdravljenje s fluoropirimidini. Za bolnike z visokim tveganjem v II. stadiju (pT4 ali <12 bezgavk ali več intermediarnih dejavnikov tveganja, ne glede na MSI) pa adjuvantno zdravljenje z oksaliplatinom in fluoropirimidini.

NOVOSTI V SISTEMSKEM ZDRAVLJENJU RAZSEJANEGA RAKA DEBELEGA ČREVEESA IN DANKE

Advances in the Systemic Treatment of Metastatic Colorectal Cancer

Prof. dr. Janja Ocvirk, dr. med.^{1,2,3}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Univerza na Primorskem, Fakulteta za vede o zdravju*

³*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Rak debelega črevesa in danke (RDČD) ostaja eden najpogostejših malignomov v razvitih državah in pomemben vzrok smrti zaradi raka. Kljub preventivnim programom presejanja se pri približno 20 % bolnikov bolezen odkrije že v razsejani fazi, pri nadaljnjih 30 % pa pride do ponovitve bolezni po začetnem kirurškem zdravljenju. Napredek v razumevanju bioloških značilnosti tumorja je v zadnjem desetletju bistveno spremenil pristop k sistemskemu zdravljenju metastatske bolezni.

Sodobno zdravljenje temelji na molekularnem profiliranju tumorja. Ključni biomarkerji, ki usmerjajo izbiro terapije, vključujejo:

- RAS (KRAS/NRAS) – mutacije napovedujejo odpornost na anti-EGFR terapijo.
- BRAF V600E – označuje slabšo prognozo; omogoča uporabo kombiniranih tarčnih zdravil.
- MSI-H/dMMR – bolniki z visoko mikrosatelitsko nestabilnostjo dobro odgovarjajo na imunoterapijo.
- HER2 amplifikacija in NTRK fuzije – redkejše tarče, ki omogočajo uporabo specifičnih zaviralcev.

Temelj sistemskega zdravljenja ostajajo fluoropirimidini (5-FU, kapecitabin) v kombinaciji z oksaliplatinom (FOLFOX, CAPOX) ali irinotekanom (FOLFIRI, XELIRI). Včasih se odločimo tudi za trojnček kemoterapije (FOLFOXIRI) Izbor kemoterapevtske sheme je odvisen od cilja zdravljenja (paliativni ali konverzijski namen), splošnega stanja bolnika in predhodnega zdravljenja. Kombinacije z biološkimi zdravili so standard pri večini bolnikov z ohranjenim splošnim stanjem zmogljivosti.

V zadnjih letih je uporaba tarčnih zdravil postala standard:

- Anti-VEGF zdravila (bevacizumab, aflibercept, ramucirumab) – zmanjšujejo angiogenezo in izboljšujejo preživetje, ne glede na RAS status.
- Anti-EGFR zdravila (cetuksimab, panitumumab) – uporabljajo se pri RAS/BRAF-wild-type tumorjih, zlasti pri levostranskih primarnih tumorjih.
- Kombinacije za BRAF-mutirane tumorje – encorafenib + cetuksimab je postal nova standardna možnost najprej v drugi liniji in sedaj tudi kot prvo zdravljenje.

Za bolnike z MSI-H ali dMMR tumorji so imunoterapevtiki, kot sta pembrolizumab in nivolumab ± ipilimumab, postali prva linija zdravljenja. Odzivi so pogosto dolgotrajni, kar pomeni pomemben premik v obravnavi podskupine bolnikov.

Nove raziskave trenutno potekajo na več področjih kot so: Uporaba imunoterapije tudi pri MSS tumorjih (kombinacije z anti-VEGF ali onkolitičnimi virusnimi terapijami); personalizirano zdravljenje z uporabo tekočinske biopsije (ctDNA) za zgodnje zaznavanje minimalne preostale bolezni; uporaba bispecifičnih protiteles in celične terapije (CAR-T) v metastatskem CRC, sekvenciranje terapij glede na molekularni razvoj bolezni.

Napredek v sistemskem zdravljenju razsejanega raka debelega črevesa in danke temelji na natančnem poznavanju bioloških značilnosti tumorja in individualizaciji pristopa. Integracija molekularne diagnostike, imunoterapije in novih tarčnih zdravil omogoča daljše preživetje ter v posameznih primerih celo ozdravitev sicer neozdravljive bolezni.

BRAHITERAPIJA PRI RAKU DANKE

Brachytherapy for rectal cancer

Izr. prof. dr. Barbara Šegedin, dr. med.^{1,2}, asist. dr. Ajra Šečerov Ermenc, dr.med.^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Brahiterapija predstavlja pomembno dopolnitev v multimodalnem zdravljenju raka danke. Uporablja se predvsem kot dodatek k standardni neoadjuvantni kemoradioterapiji z namenom izboljšanja regresa bolezni in povečanja deleža popolnih kliničnih odgovorov (cCR). Pri raku danke gre za kontaktno brahiterapijo, ki v primerjavi s teleradioterapijo omogoča večjo dozo na tumor ob boljši zaščiti zdravih tkiv. Endorektalno brahiterapijo lahko izvajamo z nizko energijskimi rentgenskimi žarki ali z napravo za brahiterapijo z hitrim pretokom doze (*angl.* high-dose rate - HDR).

Mednarodna multicentrična randomizirana raziskava faze 3 OPERA je primerjala učinkovitost dodatka doze s teleradioterapijo (9 Gy v 5 frakcijah) in kontaktno brahiterapijo (90 Gy v 3 frakcijah) pri bolnikih z rakom danke stadija T2-T3b N0-1 po radiokemoterapiji (45 Gy v 25 frakcijah, sočasni kapecitabin). cCR je bil dosežen pri 64% bolnikov, ki so dobili dodatek doze teleradioterapijo in pri 92%, ki so prejeli dodatek doze z brahiterapijo ($p < 0,001$). Po petih letih je bil organ ohranjen pri 81% bolnikov, zdravljenih z brahiterapijo, in 59% bolnikov, zdravljenih s teleradioterapijo ($p = 0,003$). Največja dobrobit je bila dosežena pri bolnikih, s tumorji < 3cm, ohranitev organa je bila dosežena pri 93% bolnikov, zdravljenih z brahiterapijo, v primerjavi s 54% bolnikov, zdravljenih s teleradioterapijo. Najpogostejši neželeni učinek zdravljenja je bila krvavitev iz danke gradus 1-2, dodatek doze z brahiterapijo pa ni vplival na črevesno funkcijo.

Brahiterapija tako predstavlja pomembno komponento sodobnega, personaliziranega pristopa k zdravljenju raka danke. Omogoča razširitev terapevtskega spektra z namenom ohranitve organa, zmanjšanja morbiditete ter izboljšanja kakovosti življenja, ob ohranjeni onkološki učinkovitosti. Študija OPERA postavlja temelje za razširitev indikacij, nadaljnje raziskave bodo usmerjene v optimizacijo odmerkov, izbor bolnikov in dolgoročno spremljanje onkoloških izidov.

INDIKACIJE ZA LOKALNO EKSCIZIJO RAKA DANKE

Indications for local excision of rectal cancer

Marianna Yasmin Hunt, dr. med.^{1,2}, asist. mag. Sonja Kramer, dr. med.^{1,2}

¹*Onkološki inštitut Ljubljana*

²*Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani*

Operacija raka danke po principih TME je danes temeljni princip radikalnega kirurškega zdravljenja, poseg pa je povezan s signifikantno morbiditeto in mortaliteto. Lokalna ekscizija (LE) dobiva svoje mesto v algoritmu zdravljenja zaradi manjše invazivnosti ter peri/pooperativnih zapletov in negativnih posledic zdravljenja. Ob strogi selekciji primerov in pogostih preiskavah v okviru sledenja so se strategije manj invazivnih terapij izkazale kot onkološko varne. Glavna indikacija za LE je zgodnji rak danke, ki vključuje prekancerozne polipe, carcinoma in situ ter T1 rak danke. Pred odločitvijo za LE je potrebno opraviti klinični pregled (vključno z RDP), endoskopsko obravnavo in slikovno diagnostiko s čimer ločujemo med T1 in T2 lezijami (pri tem ima prednost MRI pred EUZ) ter izključimo prisotnost širjenja v bezgavke in oddaljene metastaze. Za LE so primerni bolniki s tumorjem velikosti do 3 cm, ki zajemajo manj kot 30% oboda rektalne stene, so do 8 cm oddaljeni od vhoda v analni kanal, ne preraščajo submukoze in nimajo negativnih napovednih dejavnikov (slabo diferencirani, z limfovaskularno/perinevralne invazijo, visok gradus). LE vključujejo različne minimalno invazivne kirurške tehnike, izbor je odvisen od velikosti tumorja, stadija, lokacije, globine invazije in splošnega stanja bolnika. Najpogostejše tehnike so transanalna ekscizija (enostavna, primerna za majhne distalne tumorje) in transanalna endoskopska kirurgija (uporaba različnih sistemov, pneumorektum, več delovnih kanalov, specifični inštrumenti, direkten pogled, odlična vidljivost), lahko robotsko asistirana (z izboljšano spretnostjo, 3D-vizualizacijo in natančnostjo robotskih instrumentov). LE morajo biti pravilno izvedene – idealno z 1 cm radialnega roba in globino 2mm. Pomembno se je izogniti fragmentaciji preparata. Lahko se izvede v submukozni plasti (pri odstranjevanju večjih benignih lezij z “en-bloc”, pri T1 lezijah globina ekscizije ni zadovoljiva, višje tveganje za recidiv), s celo debelino stene, (bolj onkološko varna, večje tveganjem za krvavitev in brazgotinjenje, ki oteži sledenje ali zaplete poseg ob eventualni TME) ter intermuskularni plasti (dodatna globina ekscizije in varnostni rob, močnejša plast prepreči fragmentacijo vzorca). Pričakuje se, da bo nadaljnji napredek z uporabo algoritmov ob izboljšani diagnostiki ponudil še natančnejši izbor bolnikov, ki bi lahko imeli koristi LE, ki je z uvedbo novih naprav za kirurške in endoskopske tehnike še bolj varna in enostavna za uporabo.

LOKALNI RECIDIV RAKA DANKE

Local recurrence of rectal cancer

Izr. prof. dr. Ibrahim Edhemović, dr. med., FEBS, FSSO^{1,2}

¹Onkološki inštitut Ljubljana

²Medicinska fakulteta, Univerza v Ljubljani

Lokalni recidiv raka danke (locally recurred rectal cancer – LRRC) je kompleksna bolezen, ki zahteva multidisciplinarni pristop. Število LRRC-jev ter opazovana in z rakom povezana preživetja bolnikov so pokazali precejšnjo medinstitucionalno variabilnost kakor tudi variabilnost med kirurgi. Študije so potrdile, da sta ustanova in posamezni kirurg pomembna neodvisna dejavnika, ki vplivata na pojav LRRC-ja in preživetje. To jasno govori, da je kakovost primarnega zdravljenja, predvsem kirurgije, odločilna za pojav LRRC. Drugi dejavniki so vezani za biologijo bolezni, kot so lokalna agresivnosti bolezni z visokim biološkim potencialom za širjenje po perinevralnih in limfovaskularnih poteh, cirkulirajočimi tumorskimi celicami, številnih pozitivnih bezgavkah, EMVI, fistul in tako naprej. Zdravljenje in prognoza sta odvisna od mesta ponovitve, vrste ponovitve, stopnje razširjenosti, bioloških lastnosti primarnega tumorja, načina zdravljenja primarnega tumorja kakor tudi od kondicije in statusa bolnika. Radikalno kirurško zdravljenje (R0 resekcija) ostaja primarna metoda za doseganje dolgoročnega preživetja in izboljšanje nadzora nad simptomi. Predoperativna kemoradioterapija lahko zmanjša volumen tumorja in izboljša verjetnost za R0 resekcijo. Kirurgi, na podlagi jasnega razumevanja anatomije medenice, moramo razviti individualen in podroben predoperativni načrt, sprejeti multidisciplinarni pristop za kirurško resekcijo tumorja kot tudi vseh prizadetih mehkih tkiv, žil in kosti ter zagotoviti pravilno rekonstrukcijo. Najbolj pogosto je potrebno narediti eno izmed izpraznitev medenice (delno z različnimi kompartmenti ali kompletno) glede na lokacijo bolezni. V poštev pride tudi intraoperativna radioterapija v ustanovah kjer je ta možnost na voljo. Po koncu resekcijskega dela operacije, sledi rekonstrukcija medeničnega dna – najbolj pogosto z lokalnim režnjem (VRAM, gracilis, omentum ali drugi). Zdravljenje LRRC je zelo kompleksno in zahteva veliko znanj in izkušenj vseh vključenih, zato je najbolje, da se izvaja le v ustanovah kjer imajo dovolj kadrovskih in tehničnih zmogljivosti na voljo.

Srečanje so podprli:

AMGEN

ASTELLAS

ASTRAZENECA

BRISTOL MYERS SQUIBB / SWIXX BIOPHARMA

EWOPHARMA

GENESIS BIOPHARMA

MEDIS

MERCK

MSD

PHARMASWISS / BAUSCHEALTH

ROCHE

SERVIER

TAKEDA

TEVA

Biomarkerji odkrivajo nove možnosti za raziskovanje metastatskega raka želodca



CLDN18.2 = kladin 18.2; FGFR2b = receptor 2b za fibroblastni rastni faktor; HER2 = receptor humanega epidermalnega ravnega faktorja 2; MSI = mikrosatelitna nestabilnost; PD-L1 = ligand 1 programirane celične smrti

NA PODLAGI KLINIČNIH RAZISKAV FAZE 3:

38% BOLNIKOV z napredovalim* adenokarcinomom želodca/EGS je CLDN18.2-pozitivnih.^{1,2}



Kaj je CLDN18.2?

Biomarker CLDN18.2 je običajno prisoten v tesnih medceličnih stikih zdrave želodčne sluznice, vendar se lahko med maligno transformacijo izpostavi na celični površini ter tako postane dostopen za imunohistokemijsko detekcijo.^{3,4}

Viri:

1. Shitara K et al. Lancet 2023; 401: 1655-68. 2. Shah MA et al. Nature Medicine 2023; 29: 2133-41. 3. Sahin U et al. Clin Cancer Res 2008; 14(23): 7624-34. 4. Sahin U et al. Eur J Cancer 2018; 100: 17-26. 5. Lamouille S et al. Nat Rev Mol Cell Biol 2014; 15(3): 178-96.

*lokalno napredovali neresektabilni ali metastatski adenokarcinom želodca ali ezofagogastričnega stika (EGS)



SAMO ZA STROKOVNO JAVNOST

Za dodatne informacije pošljite vprašanja na: medinfo.est-m@astellas.com.

MAT-AB-NON-2024-00134 | Datum priprave: januar 2025

Astellas Pharma d.o.o., Šmartinska 53, 1000 Ljubljana

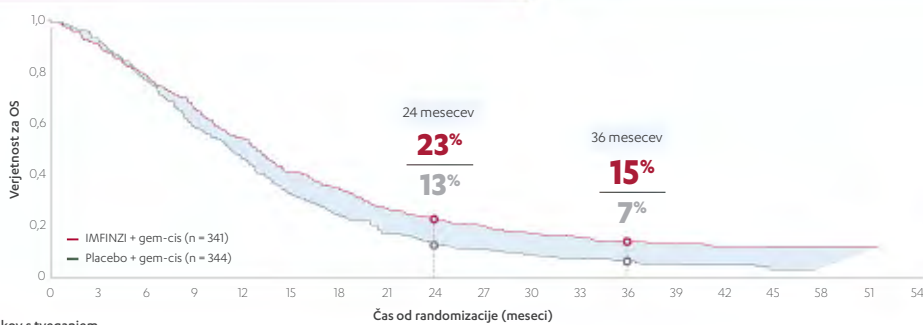
V prvi liniji zdravljenja neoperabilnega ali metastatskega raka biliarnega trakta (RBT)

SEZITE PREKO MEJA

z zdravilom IMFINZI + gem-cis

Edini režim imunoterapije in kemoterapije z dokazanim podaljšanim OS in PFS v primerjavi z gem-cis ob primarni analizi^{1,2*}

EDINSTVENI PODATKI O 3-LETNEM OS (raziskovalna analiza)^{1,3}



Število bolnikov s tveganjem

	0	3	6	9	12	15	18	21	24	27	30	33	36	39	42	45	51	54	
IMFINZI + gem-cis (n = 341)	341	309	268	227	184	140	118	92	75	67	58	50	43	31	21	15	7	1	0
Placebo + gem-cis (n = 344)	344	316	260	199	159	110	82	59	43	37	30	25	18	11	8	4	0	0	0

HR = 0,74
(95%- IZ, 0,63–0,87)

Ni formalno preskušeno za statistično pomembnost.

	Primarna analiza*	Raziskovalna 3-letna analiza*
Datum zaključka zbiranja podatkov	11. avgust 2021	23. oktober 2023
Mediana OS	12,8 meseca v primerjavi z 11,5 meseca	12,9 meseca v primerjavi z 11,3 meseca
Razmerje groženosti	HR = 0,80 (95%- IZ, 0,66–0,97)	HR = 0,74 (95%- IZ, 0,63–0,87)
P-vrednost	P = 0,021	–

Terapevtska indikacija

Zdravilo IMFINZI v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom (gem-cis) je indicirano za prvo linijo zdravljenja pri odraslih z neresektabilnim ali metastatskim rakom biliarnega trakta (RBT).¹

* Primarna analiza v študiji TOPAZ-1: Primarni opazovani dogodek je bilo OS; ključni sekundarni opazovani dogodek je bilo PFS. Podatki o OS so predstavljeni v zgornji preglednici. Tudi PFS je bilo pomembno daljše z zdravilom IMFINZI + gem-cis kot z gem-cis (HR = 0,75 [95%- IZ, 0,63–0,89]; P = 0,001).¹

IZ = interval zaupanja; gem-cis = gemcitabin-cisplatin; HR = razmerje groženosti; OS = celokupno preživetje; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZAVRILCA

Imfinzi 50 mg/ml koncentrat za raztopino za infundiranje SESTAVA: 1 ml koncentrata za raztopino za infundiranje vsebuje 50 mg durvalumaba. Ena viala z 2,4 ml koncentrata vsebuje 120 mg durvalumaba. Ena viala z 10 ml koncentrata vsebuje 500 mg durvalumaba.

INDIKACIJE: Neobročelični pljučni rak (NSCLC) Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine indicirano kot neoadjuvanto zdravljenje pri odraslih z operabilnim neobročeličnim pljučnim rakom (NSCLC – non-small cell lung cancer), ki imajo veliko tveganje za ponovitev in nimajo mutacij EGFR ali predureitev ALK. Zdravilo IMFINZI je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje lokalno napredovalga, neoperabilnega neobročeličnega pljučnega raka (NSCLC – non small cell lung cancer) pri odraslih, ki imajo tumorje $\geq 1\%$ izraženosti PD-L1 na tumorskih celicah in pri katerih bolezen ni napredovala po kemoradioterapiji na osnovi platine. Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z metastatskim NSCLC brez senzibilizirajočih mutacij EGFR ali pozitivnih mutacij ALK. **Drobnoocelični pljučni rak (SCLC)** Zdravilo IMFINZI je kot samostojno zdravljenje indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z drobnooceličnim pljučnim rakom v omejenem stadiju (LS-SCLC – limited-stage small cell lung cancer), pri katerih bolezen ni napredovala po kemoradioterapiji na osnovi platine. Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji z etopozidom in bodisi karboplatinom bodisi cisplatinom indicirano za prvo linijo zdravljenja odraslih z razsejanim drobnooceličnim pljučnim rakom (ES-SCLC – extensive stage small cell lung cancer). **Rak biliarnega trakta (RBT)** Zdravilo IMFINZI je v kombinaciji z gemcitabinom in cisplatinom kot neoadjuvanto zdravljenje, ki mu po radikalni cistektomiji sledi zdravilo IMFINZI kot adjuvanto zdravljenje v monoterapiji. Je indicirano za zdravljenje odraslih z operabilnim mišično invazivnim rakom sečnega mehurja (MIBC). **ODMERAJANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravljenje mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje na področju zdravljenja raka. **Odmerjanje:** Priporočeni odmerek zdravila imfinzi pri samostojnem zdravljenju pri lokalno napredovalnem NSCLC je 10 mg/kg na 2 tedna ali 1500 mg na 4 tedne do napredovanja bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 12 mesecev, pri ES-SCLC je 75 mg na 3 tedne v 4 ciklih pred operacijo, nato pa 1500 mg na 4 tedne do napredovanja bolezni ali največ 12 mesecev, pri LS-SCLC 1500 mg na 4 tedne do napredovanja bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 24 mesecev, pri HCK 1500 mg na 4 tedne do napredovanja bolezni ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov. **Priporočeni odmerek zdravila imfinzi pri kombiniranem zdravljenju za operabilni NSCLC je 1500 mg v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne do 4 cikle pred operacijo, nato samostojno zdravljenje s 1500 mg na 4 tedne do 12 ciklov po operaciji. Trajanje zdravljenja v neoadjuvantni fazi je do napredovanja bolezni, ki onemogoča definitivno operacijo ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, v adjuvantni fazi pa do ponovitve bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 12 ciklov po operaciji; za metastatski NSCLC je med kemoterapijo s platino: 1500 mg v kombinaciji s 75 mg tremelimumaba in kemoterapijo na osnovi platine na 3 tedne (21 dni) 4 cikle (12 tednov), po kemoterapiji s platino: 1500 mg na 4 tedne kot monoterapijo in vzdrževalno zdravljenje s gemcitabinsko (na podlagi histologije) na 4 tedne, peti odmerek 75 mg tremelimumaba je treba dati 16. teden skupaj z zdravilom imfinzi. Trajanje zdravljenja je do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri ES-SCLC je priporočeni odmerek zdravila imfinzi 1500 mg v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne (21 dni) 4 cikle in nato 1500 mg na 4 tedne kot samostojno zdravljenje do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri RBT je priporočeni odmerek zdravila imfinzi 1500 mg v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne (21 dni) do 8 ciklov, nato po 1500 mg na 4 tedne kot samostojno zdravljenje do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri HCK je priporočeni odmerek 1500 mg zdravila imfinzi v kombinaciji s 300 mg tremelimumaba v enem odmerku 1. dan 1. cikle, nato zdravilo imfinzi kot monoterapijo na 4 tedne do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri raku endometrija je priporočeni odmerek 120 mg zdravila imfinzi v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom na 3 tedne (21 dni) minimalno 4 cikle in največ 6 ciklov, nato pa 1500 mg zdravila imfinzi na 4 tedne kot monoterapijo (bolnice z dMMR ali v kombinaciji s 300 mg olapariba dvakrat na dan (bolnice s pMMR) do napredovanja bolezni ali nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri MIBC je priporočeni odmerek zdravila imfinzi 1500 mg v kombinaciji s kemoterapijo na 3 tedne v 4 ciklih pred operacijo, nato pa 1500 mg na 4 tedne kot monoterapijo do 8 ciklov po operaciji. Trajanje zdravljenja je v neoadjuvantni fazi do napredovanja bolezni, ki onemogoča definitivno operacijo ali do nesprejemljivih toksičnih učinkov, v adjuvantni fazi pa do ponovitve bolezni, nesprejemljivih toksičnih učinkov ali največ 8 ciklov po operaciji. **Način uporabe:** Zdravilo imfinzi je namenjeno za intravenosno uporabo. Dati ga je treba kot raztopino za intravenosno infundiranje v obdobju 1 ure. Če je zdravilo imfinzi uporabljeno v kombinaciji s kemoterapijo, je treba dati zdravilo imfinzi pred kemoterapijo in isti dan. Če je zdravilo imfinzi uporabljeno v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je treba najprej dati tremelimumab, ki mu v istem dnevu sledita zdravilo imfinzi in potem vzdrževalno zdravljenje s gemcitabinsko. Zdravilo imfinzi, tremelimumab in kemoterapijo na osnovi platine je treba dati v ločenih intravenskih infuzijah. Če je zdravilo imfinzi uporabljeno v kombinaciji s tremelimumabom, je treba za neoperabilni HCK dati tremelimumab pred zdravilom imfinzi na isti dan. Zdravilo imfinzi in tremelimumab je treba dati v ločenih intravenskih infuzijah. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino (učinkovine) ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Za domnevne imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti ustrezno vrednotenje za potrditev etiologije ali izključitev drugih etiologij. Glede na resnost neželene učinke je treba uporabiti zdravilo imfinzi ali zdravilo imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom prekiniti ali trajno ustaviti. Začetki te dražljavosti s kortikosteroidi ali endokrinoterapijo. Pri dogodkih, ki zahtevajo zdravljenje s kortikosteroidi, in po izboljšanju na 1. stopnjo, je treba začeti z zmanjševanjem kortikosteroidov in ga zmanjševati v obdobju vsaj 1 meseca. Če pride do poslabšanja ali pa če ni izboljšanja, je treba razmisliti o povečanju odmerka kortikosteroidov in/ali o dodatni uporabi sistemskih imunosupresiv. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom ali zdravilo imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki mu sledi zdravilo imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo, sta se pojavila imunska pogojena pneumonitis ali intersticijski bolezen pljuč. Pri bolnikih, zdravljenih z radioterapijo pljuč, je pogost radiacijski pneumonitis in klinična skopa pneumonitis in radiacijskega pneumonitis je zelo podobna. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pneumonitis ali radiacijskega pneumonitis. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo imfinzi ali zdravilo imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavil imunsko pogojen hepatitis, imunsko pogojen kolitis, imunsko pogojen hipertroidizem, hipertroidizem in tiroiditis, imunsko pogojna adrenalna insuficienca, imunsko pogojna sladkorna bolezen tipa 1, imunsko pogojni hipofizitis/hipopituitarizem, imunsko pogojni nefritis, imunsko pogojni izpuščaji, imunsko pogojni miokarditis, drugi imunsko pogojeni neželni učinki (mastična gravita, transverzni mielitisi, miozitis, polimiozitis, rabdomioliza, meningitis, encefalitis, Guillain-Barréjev sindrom, imunska tropska enteropatija, imunska pogojna iriditisa, uvetit in neinfektivni cistitis), z infundiranjem povezane reakcije. Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo ali v kombinaciji s kemoterapijo, se je pojavil imunska pogojna pankreatitis. Pri bolnikih z že obstoječo avtoimunsko boleznijo podatki iz opazovalnih študij kažejo na povečano tveganje za imunske pogojene neželene učinke po terapiji z zaviralci imunske kontrolne točke v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Poleg tega so bili pogosti izbruhni osnovne obstoječe avtoimunske bolezni, vendar je bila večina blagin in obvladljivih. Za bolezen specifični previdnostni ukrepi (RBT): Bolnike z RBT (tasti tiste z bilarno opornico) je treba natančno nadzorovati glede holangitisa ali okužbe biliarnega trakta tako pred uvedbo zdravljenja kot redno med zdravljenjem. Za zdravljenje specifičen previdnostni ukrep (zdravilo imfinzi v kombinaciji z olaparibom pri raku endometrija): Hematološki nadzor: Med vzdrževalnim zdravljenjem z olaparibom v kombinaciji z zdravilom imfinzi, po zdravljenju z zdravilom imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine so poročali o čisti aplaziji rdečih krvnih celic (PRCA – Pure Red Cell Aplasia) in avtoimunski hemolititski anemiji (AIHA - Autoimmune Haemolytic Anemia). Če je PRCA ali AIHA potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom imfinzi in olaparibom prenehati. Metabatski NSCLC: Podatki o starejših bolnikih (≥ 75 let), zdravljenih z zdravilom imfinzi v kombinaciji s tremelimumabom in kemoterapijo na osnovi platine, je malo. Morebitno korist/tveganje te sheme je priporočljivo skrbno pretehati za vsakega bolnika posebej. **MEDESOBJOJNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZAVRILKI:** Razen fizioloških odmerkov sistemskih kortikosteroidov (≤ 10 mg na dan prednizona ali ekvivalenta) pred uvedbo durvalumaba ni priporočljivo uporabljati sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresiv, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost durvalumaba. Vendar pa je mogoče kortikosteroidne ali druge imunosupresivne uporabiti po začetku zdravljenja z durvalumabom za zdravljenje imunske pogojene neželene učinke. Z durvalumabom niso izvedli formalnih farmakokinetičnih (PK) študij medsojbojnega delovanja zdravil. Primarni potni odstranjevanja durvalumaba sta katabolizem beljakovin preko retikuloendotelijskega sistema oziroma tarčno posredovano odstranjevanje, zato ni pričakovati presnovnih medsojbojnih delovanj med zdravili. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJEJNE.** Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z durvalumabom in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku durvalumaba uporabljati učinkovito kontracepcijo. Podatki o uporabi durvalumaba pri nosečnicah ni. Glede na mehanizem delovanja durvalumaba lahko vpliva na vzdrževanje nosečnosti; v alogenskem modelu nosečnosti pri miših je bilo ugotovljeno, da moteno signaliranje PD-1 poveča izgubo plodov. Pri nosečnicah uporabljeni durvalumab lahko škoduje plodu in ga ni priporočljivo uporabljati med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije med zdravljenjem in vsaj 3 mesece po zadnjem odmerku. Ni znano, ali se durvalumab pri človeku izloča v materinem mleku. Pri človeku protitelesa lahko prehajajo v materino mleko, a možnost absorpcije in škode za novorojenčka ni znana. Toda možnost tveganja za dojenega otroka ni mogoče izključiti. Odločiti se je treba, ali naj ženska prekine z dojenjem ali naj prekine zdravljenje z durvalumabom oziroma sploh ne začne zdravljenja z njim, pri čemer je treba upoštevati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za žensko. Podatki o možnih vplivih durvalumaba na plodnost pri človeku ali živalih ni. **NEŽELENI UČINKI:** Ugotovitev o varnosti zdravila imfinzi pri samostojnem zdravljenju temelji na kumulativnih podatkih 4642 bolnikov z več vrstami tumorjev. Zdravilo imfinzi so uporabljali v odmerku 10 mg/kg na 2 tedna, 20 mg/kg na 4 tedne ali 1500 mg/kg na 4 tedne. Najpogostejši neželni učinki ($\geq 10\%$) so bili kašelj/produktivne kašelj (81,1%), driska (15,1%), izpuščaji (15,0%), artralgija (12,4%), zvišana telesna temperatura (12,5%), bolečine v trebuhu (11,8%), ožube zgorajnih dihal (11,8%), srbenje (11,1%) in hipotroidizem (11,6%). Podatki o varnosti zdravila imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo temelji na kumulativnih podatkih 1769 bolnikov iz študij (TOPAZ-1, CASPIAN, DUO-E, AEGEAN in NIAGARA). Najpogostejši ($\geq 10\%$) neželni učinki so bili neutropenija (41,7%), anemija (40,8%), navzea (40,1%), utrujenost (39,6%), zaprtje (29,7%), zmanjšanje apetita (22,2%), trombotična (21,5%), alopecija (19,7%), izpuščaji (19,7%), driska (18,2%), bruhanje (16,8%), bolečine v trebuhu (16,7%), periferna nevropatija (16,3%), levkopenija (14,8%), zvišana telesna temperatura (14,0%), pruritus (13,0%), hipotroidizem (11,9%), artralgija (11,5%), kašelj/produktivne kašelj (11,0%) in zvišana aspartat-aminotransferaza/alalanin-aminotransferaza (10,7%). Izsledki o varnosti zdravila imfinzi v kombinaciji s 75 mg tremelimumaba in kemoterapijo temelji na podatkih 330 bolnikov z metastatskim NSCLC. Najpogostejši ($\geq 20\%$) neželni učinki so bili anemija (49,7%), navzea (41,5%), neutropenija (41,2%), utrujenost (36,1%), izpuščaji (25,8%), rubele (21,5%), izsledki o varnosti zdravila imfinzi v kombinaciji s enkratnim odmerkom 300 mg tremelimumaba temelji na združenih podatkih 462 bolnikov s HCK iz študije HIMALAYA in še ene študije pri bolnikih s HCK, študija 22. Najpogostejši neželni učinki ($\geq 10\%$) so bili izpuščaji (32,5%), srbenje (25,5%), driska (25,3%), bolečine v trebuhu (19,7%), zvišana aspartat aminotransferaza/zvišana alanin aminotransferaza (18,0%), zvišana telesna temperatura (13,0%), hipotroidizem (13,0%), kašelj/produktivne kašelj (10,8%), periferna nevropatija (10,4%) in zvišana lipaza (10,0%). Varnost zdravila imfinzi v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, ki ji sledi zdravilo imfinzi v kombinaciji s 300 mg olapariba dvakrat na dan, temelji na podatkih 238 bolnic z rakom endometrija. Najpogostejši ($\geq 20\%$) neželni učinki so bili anemija (61,8%), navzea (54,6%), utrujenost (51,7%), periferna nevropatija (51,7%), alopecija (50,8%), neutropenija (39,5%), zaprtje (32,8%), trombotična (29,8%), driska (28,2%), bruhanje (25,6%), artralgija (24,4%), izpuščaji (23,5%), bolečine v trebuhu (23,5%), zmanjšana apetit (23,1%) in levkopenija (20,2%). **VRSTA IN VSEBINA OVOJNINE:** 2,4 ml (skupno 120 mg durvalumaba) koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomerom zamaškom in sivo snemno aluminjsko zaporo. Pakiranje vsebuje 1 vialo, 10 ml (skupno 500 mg durvalumaba) koncentrata v stekleni viali iz stekla tipa 1 z elastomerom zamaškom in sivo snemno aluminjsko zaporo. **NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA +:** Predpisovanje in izdaja zdravila je na recept. **DATUM REVIZIJE BESEDILA:** 2.7.2025 (S1-3708) **IMETRIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, S-151 85, Soderatelj, Švedska **Pred predpisovanjem, prosimo, prebrajte celoten veljavni značilnosti zdravila.** Dodatne informacije so na voljo pri družbi AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, Ljubljana, telefon +386 1 51 35 600.**

Viri: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila IMFINZI, julij 2025. 2. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Keytruda. 3. Oh D-Y, He AR, Qin S, et al. Durvalumab plus chemotherapy in advanced biliary tract cancer: 3-year overall survival update from the phase III TOPAZ-1 study. Journal of Hepatology. 2025. DOI: 10.1016/j.jhep.2025.05.003

Megace®

megestrolacetat 40 mg/ml
peroralna suspenzija



Ste danes vprašali
vašega bolnika ...

“Kakšen je vaš apetit?
Ste v zadnjih 6 mesecih
nenamerno izgubili
telesno maso?”

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

Megace 40 mg/ml peroralna suspenzija (megestrolacetat)

SESTAVA: 1 ml peroralne suspenzije vsebuje 40 mg megestrolacetata. **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** Zdravljenje anoreksijske-kaheksije ali nepojasnjene, pomembne izgube telesne mase pri bolnikih z AIDS-om; zdravljenje anoreksično-kahektičnega sindroma pri napredovalnem raku. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Pri AIDS-u je priporočeni začetni odmerek za odrasle 800 mg/dan (20 ml), eno uro pred jedjo ali dve uri po jedi. Odmerek se lahko med zdravljenjem prilagodi glede na bolnikov odziv. V kliničnih raziskavah bolnikov z AIDS-om so bili klinično učinkoviti dnevni odmerki od 400 do 800 mg/dan (10 do 20 ml), uporabljeni 4 mesece. Pri anoreksično-kahektičnem sindromu zaradi napredovalnega raka je priporočljiv začetni odmerek 200 mg/dan (5 ml), glede na bolnikov odziv ga je mogoče povečati do 800 mg/dan (20 ml). Običajni odmerek je med 400 in 800 mg/dan (10 do 20 ml). V kliničnih raziskavah bolnikov z napredovalnim rakom so bili klinično učinkoviti dnevni odmerki od 200 do 800 mg/dan (5 do 20 ml), uporabljeni najmanj 8 tednov. **Pediatrična populacija:** Varnost in učinkovitost pri pediatrični populaciji nista bili dokazani. **Starostniki:** Odmerek za starejšega bolnika je treba določiti previdno in običajno začeti z najnižjim odmerkom znotraj odmernega intervala. Način uporabe: Megace je treba zaužiti eno uro pred jedjo ali dve uri po jedi. Pred uporabo je treba plastični vsebnik dobro pretresti. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Pri bolnikih s tromboflebitisom v anamnezi je treba Megace uporabljati previdno. Zdravljenje z zdravilom Megace se lahko začne šele, ko so bili vzroki hujsanja, ki jih je mogoče zdraviti, ugotovljeni in obravnavani. Med takšnimi vzroki so malignomi, sistemske okužbe, boleznine prebavil, ki vplivajo na absorpcijo, endokrine boleznine, boleznine ledvic in psihiatrične boleznine. Megestrolacetat ni namenjen za profilaktično uporabo za preprečitev hujsanja. Učinki na razmnoževanje virusa HIV niso ugotovljeni. Med zdravljenjem z megestrolacetatom in po prekinitvi kroničnega zdravljenja je treba upoštevati možnost pojave zavore nadledvične žleze. Morda bo potrebno nadomestno zdravljenje s stresnimi odmerki glukokortikoidov. Megestrolacetat se v veliki meri izloči preko ledvic. Nevarnost za neželene učinke je zato lahko pri bolnikih z okvaro ledvic večja. Pri starostnikih je pri določitvi odmerka potrebna previdnost, prav tako je koristno spremljanje ledvične funkcije. **Saharoz:** Bolniki z redko dedno intoleranco za fruktozo, malabsorpcijo glukoze/galaktoze ali pomanjkanjem saharozna-izomaltaze ne smejo jemati

tega zdravila. **Natrijev benzoat:** Megace vsebuje 40 mg natrijevega benzoata v 20 ml odmerka (2 mg/ml). **Natrij:** Megace vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 20 ml, kar v bistvu pomeni 'brez natrija'. **Etanol:** Megace vsebuje 8,56–10,46 mg etanola (alkohola) (sestavni del naravne in umetne arome limone in limete) v enem 20-ml odmerku, kar ustreza 0,428–0,523 mg etanola na ml peroralne suspenzije. Količina v odmerku zdravila ustreza manj kot 1 ml piva oziroma 1 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov. **Nosečnost:** UPORABA GESTAGENOV MED PRVIMI ŠTIRIMI MESECI NOSEČNOSTI NI PRIPOROČLJIVA, ker obstajajo dokazi o potencialni nevarnosti za plod. Pri bolnicah z okvaro zarodka lahko gestageni zaradi uterolitičnega delovanja povzročijo zastoj spontanega splava. **Zenskam v rodni dobi:** je treba nosečnost odsvetovati. Če bolnica Megace jemlje med prvimi štirimi meseci nosečnosti ali če med zdravljenjem z zdravilom Megace zanosi, jo je treba seznaniti z možnim tveganjem za plod. **Dgjenje:** Zaradi možnega pojava neželenih učinkov pri dojenem otroku mora mati med zdravljenjem prenehati dojiti. **Preveliko odmerjanje:** Znaki in simptomi, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili driska, slabost, bolečine v trebuhu, kratka sapa, kašelj, nestabilnost pri hoji, apatičnost in bolečine v prsih. **Specifičnega antidota ni na voljo,** uvesti je treba ustrezno podporno zdravljenje. **INTERAKCIJE:** Aminoglutetimid: poročali so o zmanjšanju koncentracije progesterona v plazmi z možno izgubo terapevtskega delovanja zaradi inducirane presnove. **Sočasno jemanje megestrolacetata (v obliki peroralne suspenzije) in zidovudina ali rifabutina ne povzročata sprememb farmakokinetičnih parametrov.** **NEŽELENI UČINKI:** Pogosti: navzea, bruhanje, driska, flatulenca, izpuščaji, metroragija, impotenca, astenija, bolečina, edem. **Neželeni učinki z neznan pogostnostjo:** poslabšanje osnovne boleznine (sirjenje tumorja), adrenalna insuficienca, kušingoidni izgled, Cushingov sindrom, diabetes mellitus, motena toleranca za glukozo, hiperglikemija, spremembe razpoloženja, sindrom karpalnega kanala, letargija, srčno popuščanje, tromboflebitis, pljučna embolija (v nekaterih primerih usodna), hipertenzija, navali vročine, dispneja, zaprtje, alopecija, pogosto uriniranje. **Vrsta ovojnine in vsebina:** Skatla z 240 ml peroralne suspenzije v plastičnem vsebniku (HDPE), pokritem s pokrovčkom iz polipropilena in z za otroke varno zaporko. **Režim izdaje:** Rp/Spec **Imetnik dovoljenja za promet:** Bausch Health Ireland Limited, 3013 Lake Drive, Citywest Business Campus, Dublin 24, D24PPT3, Irska **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila! Datum zadnje revizije besedila:** oktober 2024 MGS-231024

**Prinašamo inovativne
možnosti zdravljenja
v 19 evropskih držav**



VEČ MOŽNOSTI MOČ IZBIRE

Erbitux[®] je edino anti-EGFR tarčno zdravilo, ki omogoča odmerjanje enkrat na teden ali enkrat na dva tedna ob različnih režimih KT¹⁻⁴

©2024 Merck KGaA, Darmstadt, Nemčija in/ali podružnice. Vse pravice pridržane.

MERCK

Vir in literatura: 1. Erbitux[®] SmPC, December 2024; 2. Bokemeyer C, et al. Future Oncol 2023, Epub.; 3. Kasi PM. Oncologist 2022;27:336-337;4. Vectibix[®] SmPC, July 2022.

Erbitux 5 mg/ml raztopina za infundiranje

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila

Sestava: En ml raztopine za infundiranje vsebuje 5 mg cetuksimaba in pomožne snovi. Cetuksimab je himerno monoklonsko IgG1 protitelo. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom z ekspresijo receptorjev EGFR in nemutiranim tipom RAS v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi irinotekana, kot primarno zdravljenje v kombinaciji s FOLFOX in kot samostojno zdravilo pri bolnikih, pri katerih zdravljenje z oksaliplatinom in zdravljenje na osnovi irinotekana ni bilo uspešno in pri bolnikih, ki ne prenašajo irinotekana. Zdravilo Erbitux je indicirano za zdravljenje bolnikov z rakom skvamoznih celic glave in vratu v kombinaciji z radioterapijo za lokalno napredujočo bolezen in v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za ponavljajočo se in/ali metastatsko bolezen. **Odmerjanje in način uporabe:** Pred prvo infuzijo mora bolnik prejeti premedikacijo z antihistaminikom in kortikosteroidom najmanj 1 uro pred uporabo cetuksimaba. Zdravilo Erbitux se lahko daje z režimom odmerjanja enkrat na teden ali enkrat na dva tedna. Zdravilo Erbitux 5 mg/ml se daje z intravensko infuzijo, in sicer z infuzijsko črpalko, težnostno kapalno infuzijo ali črpalko za brizgo. Začetni odmerek je treba dati počasi, da se zmanjša tveganje za reakcije, povezane z infuzijo. **Kontraindikacije:** Zdravilo Erbitux je kontraindicirano pri bolnikih z znano hudo preobčutljivostno reakcijo (3. ali 4. stopnje) na cetuksimab. Kombinacija zdravila Erbitux s kemoterapijo, ki vsebuje oksaliplatin, je kontraindicirana pri bolnikih z metastatskim kolorektalnim rakom z mutiranim tipom RAS ali kadar status RAS ni znan. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pojav hude reakcije, povezane z infundiranjem, zahteva takojšnjo in stalno ukinitve terapije s cetuksimabom. Če pri bolniku nastopi blaga ali zmerna reakcija, povezana z infundiranjem, lahko zmanjšate hitrost infundiranja. Priporočljivo je, da ostane hitrost infundiranja na nižji vrednosti tudi pri vseh naslednjih infuzijah. Poročali so o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB), med katerimi so bili tudi smrtni primeri. Take bolnike je treba skrbno spremljati. Če ugotovite intersticijsko bolezen pljuč, morate zdravljenje s cetuksimabom prekiniti, in bolnika ustrezno zdraviti. Če se pri bolniku pojavi kožna reakcija, ki je ne more prenašati, ali huda kožna reakcija (≥ 3. stopnje po kriterijih CTCAE), morate prekiniti terapijo s cetuksimabom. Z zdravljenjem smete nadaljevati le, če se je reakcija izboljšala do 2. stopnje. Zaradi možnosti pojava znižanja nivoja elektrolitov v serumu se pred in periodično med zdravljenjem s cetuksimabom priporoča določanje koncentracije elektrolitov v serumu. Pri bolnikih, ki prejemajo cetuksimab v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, obstaja večje tveganje za pojav hude nevtropenije. Takšne bolnike je potrebno skrbno nadzorovati. Pri predpisovanju cetuksimaba je treba upoštevati kardiovaskularno stanje in indeks zmogljivosti bolnika in sočasno dajanje kardiotoksičnih učinkovin kot so fluoropirimidini. Če je diagnoza ulcerativnega keratitisa potrjena, je treba zdravljenje s cetuksimabom prekiniti ali ukiniti. Cetuksimab je treba uporabljati previdno pri bolnikih z anamnezo keratitisa, ulcerativnega keratitisa ali zelo suhih oči. Cetuksimaba ne uporabljajte za zdravljenje bolnikov s kolorektalnim rakom, če imajo tumorje z mutacijo RAS ali pri katerih je tumorski status RAS neznan. **Interakcije:** Pri kombinaciji s fluoropirimidini se je v primerjavi z uporabo fluoropirimidinov, kot monoterapije, povečala pogostnost srčne ishemije, vključno z miokardnim infarktom in kongestivno srčno odpovedjo ter pogostnost sindroma dlani in stopal. V kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine se lahko poveča pogostnost hude levkopenije ali hude nevtropenije. V kombinaciji s kapecitabinom in oksaliplatinom (XELOX) se lahko poveča pogostnost hude driske. **Neželeni učinki:** Zelo pogosti (≥ 1/10): hipomagneziemija, povečanje ravnih jetrnih encimov, kožne reakcije, blage ali zmerne reakcije povezane z infundiranjem, mukozitis, v nekaterih primerih resen. Pogosti (≥ 1/100 do < 1/10): dehidracija, hipokalciemija, anoreksija, glavobol, konjunktivitis, driska, navzeja, bruhanje, hude reakcije povezane z infundiranjem, utrujenost. **Posebna navodila za shranjevanje:** Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C). **Pakiranje:** 1 viala z 20 ml ali 100 ml raztopine. **Način in režim izdaje:** H-Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept, zdravilo pa se uporablja samo v bolnišnicah. **Imetnik dovoljenja za promet:** Merck Europe B.V., Amsterdam, Nizozemska. **Datum zadnje revizije besedila:** december 2024.

Pred predpisovanjem zdravila natančno preberite celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. O domnevnem neželenem učinku lahko poročate neposredno nacionalnemu centru za farmakovigilanco, na način, kot je objavljeno na spletni strani www.jazmp.si ali na drug.safety.easterneurope@merckgroup.com. Samo za strokovno javnost.

Podrobnejše informacije so na voljo pri predstavniku imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:
Merck d.o.o., Letališka cesta 29c, 1000 Ljubljana, tel.: 01 5603 800, faks: 01 5603 830, el. pošta: info@merck.si

NIČ NOVEGA JE DOBRA NOVICA

Zdravilo KISQALI® je sedaj **odobreno v EU** tudi za uporabo pri bolnikih **z zgodnjim HR+/HER2-rakom doj.**¹

NOVICA, KI JO Z VESELJEM DELITE.

Zdravilna učinkovina ribociklib in zdravilo Kisqali se za 107 držav po celem svetu **IZDELUJETA V SLOVENIJI.**

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

Ime zdravila: Kisqali 200 mg filmsko obložene tablete. **Sestava:** Ena tableta vsebuje ribociklibijev sukcinat v količini, ki ustreza 200 mg ribocikliba. **Indikacija:** Zgodnji rak doj: Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze indicirano za adjuvantno zdravljenje bolnikov z zgodnjim rakom doj, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, z velikim tveganjem za ponovitev (za kriterije za izbiro glejte poglavje 5.1 povzetka glavnih značilnosti zdravila). Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi in pri moških je treba zaviralec aromataze uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina (LHRH). **Napredovali ali metastatski rak doj:** Zdravilo Kisqali je v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali fulvestrantom indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim rakom doj, ki je HR pozitiven in HER2 negativen, in sicer kot začetno hormonsko zdravljenje ali pri ženskah, ki so predhodno že prejeemale hormonsko zdravljenje. Pri ženskah pred menopavzo ali v perimenopavzi je treba hormonsko zdravljenje uporabljati skupaj z agonistom gonadolibarina. **Odmerjanje in način uporabe:** **Zgodnji rak doj:** 400 mg (dve 200-miligramski tableti) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni ciklus traja 28 dni. Bolniki naj zdravilo jemljejo do zaključka 3-letnega zdravljenja ali do ponovitve boleznj oz. pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Zaviralec aromataze je treba jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa. **Napredovali ali metastatski rak doj:** 600 mg (tri 200-miligramske tablete) 1x/dan 21 dni, sledi 7 dni brez zdravljenja, tako da celotni ciklus traja 28 dni. Zdravljenje je treba nadaljevati, dokler ima bolnik od zdravljenja klinično korist oz. do pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. Pri uporabi v kombinaciji z zaviralcem aromataze je treba zaviralec aromataze jemati p.o. 1x/dan vseh 28 dni ciklusa, pri uporabi v kombinaciji s fulvestrantom je treba fulvestrant odmerjati i.m. 1., 15. in 29. dan ciklusa, nato pa 1x/mesec. **Prilaganje odmerkov:** Za priporočila glede prekinitve jemanja, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja v primerih, ko je to potrebno za obvladovanje določenih neželenih učinkov zdravila, prosimo glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila. Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic, pri bolnikih z zgodnjim rakom doj in okvaro jeter, ter pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom doj in blago okvaro jeter (Child-Pugh razreda A), prilaganje odmerka ni potrebno. Pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (aGFR 15 do < 30 ml/min) je priporočen začetni odmerek 200 mg. Pri bolnikih z zmerno ali hudo okvaro jeter (Child-Pugh razreda B ali C) je priporočen začetni odmerek 400 mg. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino, arašide, sojo ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Kritična visceralna bolezen:** Učinkovitosti in varnosti ribocikliba pri bolnikih s kritično visceralno boleznijo niso proučevali. **Nevtropenija in hepatobilarna toksičnost:** Pregled celotne krvne slike in vrednosti jetrnih testov je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, nato v prvih 2 ciklusih vsaka 2 tedna, v naslednjih 4 ciklusih na začetku vsakega ciklusa, nato pa kot je klinično indicirano. Glede na to, kako močno je izražena nevtropenija ali zvišane vrednosti aminotransferaz, je morda treba odmerjanje prekiniti, zmanjšati odmerek ali zdravljenje ukiniti. **Podaljšanje intervala QT:** Pred začetkom zdravljenja je treba posneti EKG. Zdravljenje je mogoče začeti samo pri bolnikih s trajanjem intervala QTcF < 450 ms. EKG je treba ponovno posneti približno 14. dan 1. ciklusa, nato kot je klinično indicirano. Ustrezno spremljanje koncentracij elektrolitov v serumu (vključno s K, Ca, P in Mg) je treba izvajati pred začetkom zdravljenja, nato na začetku prvih 6 ciklusov in kasneje kot je klinično indicirano. Uporabi zdravila Kisqali se je treba izogibati pri bolnikih s prisotnim podaljšanjem intervala QTc ali s povečanim tveganjem za podaljšanje intervala QTc. **Hude kožne reakcije:** Poročali so o pojavu toksične epidermalne nekrolize (TEN). Če se pojavijo znaki in simptomi, ki lahko pomenijo, da gre za hudo kožno reakcijo (na primer progresiven generaliziran kožni izpuščaj, pogosto z mehurji, ali lezijami sluznice), je treba zdravljenje takoj prekiniti. **Intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis:** Bolnike je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki bi lahko nakazovali na intersticijsko pljučno bolezen/pnevmonitis, in lahko vključujejo hipoksijo, kašelj in dispnejo. **Zvišanje kreatinina:** Če v času zdravljenja pride do zvišanja vrednosti kreatinina v krvi, je priporočeno izvesti dodatno oceno ledvične funkcije za izključitev okvare ledvic. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** Ženske v rodni dobi morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 21 dni po prekinitvi zdravljenja. Bolnice, ki jemljejo Kisqali, ne smejo doiti še najmanj 21 dni po prejemu zadnjega odmerka. Glede na ugotovitve študij pri živalih lahko zdravilo zmanjša plodnost pri reproduktivno sposobnih moških. **Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev:** Zdravilo ima lahko blag vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Bolnike je treba opozoriti, naj bodo pri vožnji in upravljanju strojev previdni, če imajo v času zdravljenja težave z utrujenostjo, omotičnostjo ali vrtoglavico. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Snovi, ki lahko zvišajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4. Če mora bolnik sočasno jemati močan zaviralec CYP3A4, je treba odmerek zdravila Kisqali zmanjšati s 600 mg na 400 mg oz. s 400 mg na 200 mg 1x/dan. Pri bolnikih, pri katerih je odmerek že zmanjšan na 200 mg/dan, je treba zdravljenje z zdravilom Kisqali prekiniti. Priporočeno je skrbno spremljanje bolnikov glede znakov toksičnega delovanja. Bolniki naj se izogibajo uživanju grenivk in njihovega soka. **Snovi, ki lahko znižajo koncentracijo ribocikliba v plazmi:** Izogibati se je treba sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4. **Snovi, na katerih koncentracijo v plazmi lahko vpliva zdravilo Kisqali:** Ribociklib je zmeren do močan zaviralec CYP3A4, zato lahko pride do interakcij z zdravili, ki so substrati oz. jih presnavlja CYP3A4. Pri sočasnem odmerjanju z drugimi zdravili je praviloma treba pregledati povzetek glavnih značilnosti drugega zdravila in poiskati priporočila za sočasno odmerjanje z zaviralci CYP3A4. Pri uporabi odmerka 600 mg je mogoče pričakovati le šibak zaviralni učinek ribocikliba na substrate CYP1A2 (< 2x povečanje AUC). **Snovi, ki so substrati prenašalcev:** Vrednotenje podatkov *in vitro* raziskav kaže, da ima ribociklib potencial za zaviranje aktivnosti prenašalcev P-gp, BCRP, OATP1B1/1B3, OCT1, OCT2, MATE1 in BSEP. **Neželeni učinki pri bolnikih z zgodnjim rakom doj (začetni odmerek 400 mg):** Zelo pogosti (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, glavobol, kašelj, navzea, diareja, obstipacija, bolečine v trebuhu, alopecija, utrujenost, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti** (≥ 1/100 do < 1/10): anemija, trombocitopenija, limfopenija, hipokalcemija, hipokaliemija, zmanjšan apetit, omotičnost, dispneja, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, bruhanje, stomatitis, hepatotoksičnost, izpuščaj, pruritus, periferni edemi, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Občasni** (≥ 1/1000 do < 1/100): febrilna nevtropenija. **Neželeni učinki pri bolnikih z napredovalim ali metastatskim rakom doj (začetni odmerek 600 mg):** Zelo pogosti (≥ 1/10): okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, limfopenija, zmanjšan apetit, glavobol, omotičnost, dispneja, kašelj, navzea, diareja, bruhanje, obstipacija, stomatitis, bolečine v trebuhu, dispneja, alopecija, utrujenost, astenija, zvišana telesna temperatura, nenormalne vrednosti jetrnih testov. **Pogosti** (≥ 1/100 do < 1/10): trombocitopenija, febrilna nevtropenija, hipokalcemija, hipokaliemija, hipofosfatemija, vrtoglavica, močnejše solzenje, suhe oči, sinkopa, intersticijska pljučna bolezen/pnevmonitis, motnje okušanja, hepatotoksičnost, eritem, suha koža, vitiligo, suha usta, orofaringealna bolečina, zvišana vrednost kreatinina v krvi, podaljšani interval QT v elektrokardiogramu. **Redki** (≥ 1/10 000 do < 1/1000): multiformni eritem. **Neznana pogostost:** toksična epidermalna nekroliza (TEN). **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Novartis Europharm Limited, Vista Building, Elm Park, Merrion Road, Dublin 4, Irska. **Dodatne informacije in literatura:** Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji, Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana. **Način/režim izdajanja zdravila:** Rp/Spec. **Pred predpisovanjem natančno preberite zadnji odobreni povzetek glavnih značilnosti zdravila. Datum zadnje revizije skrajšanega povzetka glavnih značilnosti zdravila:** december 2024.

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Kisqali. April 2025.

Samo za strokovno javnost. Datum priprave informacije: maj 2025 | FA-11421185

 **NOVARTIS**

Novartis Pharma Services Inc., Podružnica v Sloveniji,
Verovškova ulica 57, 1000 Ljubljana

 **KISQALI®**
ribociklib

DVE OBLIKI zdravila Tecentriq (atezolizumab):¹



PODKOŽNA INJEKCIJA:

Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje



INTRAVENSKA INFUZIJA:

Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje,
Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje.

Bolniki, ki prejemale intravensko obliko atezolizumaba, lahko preidejo na zdravilo Tecentriq v obliki raztopine za injiciranje in obratno.¹

ZDRAVILO TECENTRIQ JE INDICIRANO ZA ZDRAVLJENJE RAZLIČNIH VRST RAKA:¹



NEDROBNOCELIČNI
RAK PLJUČ



DROBNOCELIČNI
RAK PLJUČ



TROJNO NEGATIVNI
RAK DOJK



UROTELIJSKI
KARCINOM



HEPATOCELULARNI
KARCINOM

Vir: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq; https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/tecentriq-epar-product-information_sl.pdf

Skrajšan povzetek glavnih značilnosti zdravila Tecentriq

Ime zdravila: Tecentriq 840 mg koncentrat za raztopino za infundiranje, Tecentriq 1200 mg koncentrat za raztopino za infundiranje in Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje. **Kakovostna in količinska sestava:** 840 mg i.v.: ena 14-ml viala s koncentratom vsebuje 840 mg atezolizumaba. 1200 mg i.v.: ena 20-ml viala s koncentratom vsebuje 1200 mg atezolizumaba. Po redčenju je končna koncentracija razredčene raztopine med 3,2 mg/ml in 16,8 mg/ml. 1875 mg s.c.: ena viala s 15 ml raztopine za injiciranje vsebuje 1875 mg atezolizumaba. 1 ml raztopine vsebuje 125 mg atezolizumaba. **Terapevtske indikacije:** Urotelijski karcinom (UC): Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim UC, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo na osnovi platine ali niso primerni za zdravljenje s cisplatinom in katerih tumorji izražajo PD-L1 v $\geq 5\%$. Zgodnji stadij nedrobnoceličnega raka pljuč (NDRP): Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za adjuvantno zdravljenje po popolni resekciji in kemoterapiji na osnovi platine za odrasle bolnike z NDRP in velikim tveganjem za ponovitev, katerih tumorji izražajo PD-L1 na $\geq 50\%$ tumorskih celic (TC) in nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Napredovali NDRP: Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevazicuzumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP. Pri bolnikih z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP je zdravilo Tecentriq v kombinaciji z bevazicuzumabom, paklitakselom in karboplatinom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim neploščatoceličnim NDRP, pri katerih je PD-L1 izražen na $\geq 50\%$ TC ali $\geq 10\%$ imunskih celic (IC), ki infiltrirajo tumor, ter nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim NDRP, pri katerih je PD-L1 izražen na $\geq 50\%$ TC ali $\geq 10\%$ imunskih celic (IC), ki infiltrirajo tumor, ter nimajo EGFR mutiranega ali ALK pozitivnega NDRP. Zdravilo Tecentriq je kot monoterapija indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim NDRP, ki so bili predhodno zdravljeni s kemoterapijo. Bolniki z EGFR mutiranim ali ALK pozitivnim NDRP morajo pred uvedbo zdravila Tecentriq prejeti tudi tarčna zdravljenja. Drobnocelični rak pljuč (DRP): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji s karboplatinom in etopozidom indicirano v prvi liniji zdravljenja odraslih bolnikov z razsejanim DRP. Trojno negativni rak dojk (TNRD): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z nab-paklitakselom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z inoperabilnim lokalno napredovalim ali razsejanim TNRD, katerih tumorji izražajo PD-L1 v $\geq 1\%$ in predhodno še niso prejeli kemoterapije zaradi razsejane bolezni. Hepatoceularni karcinom (HCC): Zdravilo Tecentriq je v kombinaciji z bevazicuzumabom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim ali neresektabilnim HCC, ki predhodno še niso prejeli sistemskega zdravljenja. **Odmerjanje in način uporabe:** Zdravilo Tecentriq morajo vnesti in nadzorovati zdravniki z izkušnjami pri zdravljenju raka. **Odmerjanje:** 840 mg in 1200 mg i.v.: priporočeni odmerki zdravila Tecentriq sta 840 mg, danega intravensko na dva tedna, ali 1200 mg, danega intravensko na tri tedne, ali 1875 mg, danega intravensko na štiri tedne. 1875 mg s.c.: priporočeni odmek je 1875 mg, dan na tri tedne. Kadar zdravilo Tecentriq dajete v kombinaciji, glejte tudi celotne informacije za predpisovanje zdravil, ki se uporabljajo v kombinaciji. **Prilagoditev odmerka med zdravljenjem:** odmekov zdravila Tecentriq ni priporočljivo zmanjševati. **Zapaznitev odmerka ali prenehanje uporabe** glede na neželeni učinek je opisano v SmPC. **Način uporabe:** Pomembno je preveriti nalepke zdravila in se tako prepričati, da bo bolnik dobil pravo obliko zdravila (intravensko ali subkutano), kot je predpisano. Intravenska oblika zdravila Tecentriq ni namenjena za subkutano uporabo in se jo sme injicirati le intravensko. Infuzije se ne sme dajati kot hiter intravenski odmek ali bolus. Bolniki, ki trenutno prejemajo intravensko obliko zdravila Tecentriq, lahko preidejo na prejetje atezolizumaba v obliki raztopine za injiciranje ali obratno. Začetni odmek intravenske oblike zdravila Tecentriq je treba dati v 60 minutah. Če bolnik prvo infuzijo dobro prenese, je mogoče vs nadaljnje infuzije dati v 30 minutah. Zdravilo Tecentriq 1875 mg raztopina za injiciranje ni namenjeno za intravensko uporabo in se ga sme injicirati le subkutano (v približno 7 minutah v stegno). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na atezolizumab ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Sledljivost: Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in število serije uporabljenega zdravila. Imunsko pogojeni neželeni učinki: Večina imunsko pogojenih neželenih učinkov, ki so se pojavili med zdravljenjem, je bila po prekinitvi atezolizumaba in uvedbi kortikosteroidov in/ali podpornega zdravljenja reverzibilna. Imunsko pogojeni neželeni učinki, povezani z atezolizumabom, se lahko pojavijo po zadnjem odmerku atezolizumaba. Pri sumu na imunsko pogojene neželene učinke je treba opraviti temeljito oceno za potrditev etiologije oziroma izključitev drugih vzrokov. Glede na izrazitost neželenega učinka je treba uporabo atezolizumaba odložiti in vnesti kortikosteroide. Atezolizumab je treba trajno prenehati uporabljati pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 3. stopnje, ki se ponovijo, in pri vseh imunsko pogojenih neželenih učinkih 4. stopnje, z izjemo endokrinopatij, ki jih je mogoče nadzorovati z nadomestnimi hormoni. Podatki iz opazovalnih študij kažejo, da imajo bolniki z obstoječo avtoimunsko boleznijo po zdravljenju z zaviralci imunskih kontrolnih točk lahko povečano tveganje imunsko pogojenih neželenih učinkov v primerjavi z bolniki brez obstoječe avtoimunske bolezni. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov pnevmonitisa ter izključiti druge možne vzroke. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov hepatitisa. Vrednosti AST, ALT in bilirubina je treba spremljati pred začetkom zdravljenja z atezolizumabom, redno med zdravljenjem in kot je potrebno glede na klinično oceno. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov kolitisa in endokrinopatij, meningitisa ali encefalitisa, motrične in senzorične nevropatije. Bolnike je treba nadzorovati glede znakov in simptomov, ki kažejo na mielitisa, akutni pankreatitis, miokarditis, miozitis. Imunsko pogojeni nefritis: bolnike je treba nadzorovati glede sprememb v delovanju ledvic. Bolnike je treba spremljati glede sumov na hude kožne neželene učinke in izključiti druge vzroke. V primeru suma na hude kožne neželene učinke je treba bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. Pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali perikardialne motnje. Pri bolnikih, ki so prejeli atezolizumab, so poročali o hemofagocitni limfohistiocitozi. Pri sumu na HLH je treba trajno prenehati zdravljenje z atezolizumabom in bolnike napotiti k specialistu po nadaljnjo diagnozo in zdravljenje. Z infundiranjem povezane reakcije: pri zdravljenju z atezolizumabom so opažali z infundiranjem povezane reakcije, vključno z anafilaksijo. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 1. ali 2. stopnje, je treba hitrost infundiranja/injiciranja zmanjšati ali zdravljenje/injiciranje prekiniti. Pri bolnikih, ki imajo z infundiranjem povezane reakcije 3. ali 4. stopnje, je treba zdravljenje z atezolizumabom trajno ukiniti. Kartica za bolnika: Zdravnik, ki predpiše zdravilo, se mora z bolnikom pogovoriti o tveganjih zdravljenja z zdravilom Tecentriq. Bolniku je treba dati kartico za bolnika in mu naročiti, naj jo ima vedno pri sebi. **Hedsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Formalnih farmakokinetičnih študij medsebojnega delovanja z atezolizumabom niso izvedli. Ker se atezolizumab odstrani iz obtoka s katabolizmom, ni pričakovati presnovnih medsebojnih delovanj med zdravili. Uporabi sistemskih kortikosteroidov ali imunosupresivov se je pred uvedbo atezolizumaba treba izogibati, ker lahko vplivajo na farmakodinamično aktivnost in učinkovitost atezolizumaba. Vendar pa se sistemske kortikosteroide ali druge imunosupresive lahko uporabi po začetku zdravljenja z atezolizumabom za zdravljenje imunsko pogojenih neželenih učinkov. **Neželeni učinki:** Informacije o varnosti atezolizumaba v monoterapiji: najpogostejši neželeni učinki (> 10 %) so bili utrujenost, zmanjšan apetit, izpuščaji, navzea, kašelj, diareja, zvišana telesna temperatura, dispneja, artralgija, srbenje, astenija, bolečina v hrbtu, bruhanje, okužba sečil in glavobol. **Varnost intravenske oblike atezolizumaba v kombinaciji z drugimi učinkovinami:** najpogostejši neželeni učinki ($\geq 20\%$) so bili astenija, nevropatija, navzea, utrujenost, alopecija, izpuščaji, diareja, tromboticidnost, zaprtost, zmanjšan apetit in periferna nevropatija. Varnostni profil zdravila Tecentriq raztopina za injiciranje je bil na splošno podoben znanemu varnostnemu profilu intravenske oblike; dodaten neželeni učinek so bile reakcije na mestu injiciranja. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristimi 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. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** H. Imetnik dovoljenja za promet: Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Za podrobnejše informacije glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Verzija:** 2.0/25

DOKAZI OSVETLJUJEJO POT NAPREJ PRI ZDRAVLJENJU mCRC V 3L

LONSURF + BEVACIZUMAB ZAČRTANA SMER PROTI BOLJŠIM IZIDOM ZA VSE PRIMERNE BOLNIKE:

- ✦ **10,8 meseca mOS in 5,6 meseca mPFS**, s pomembnimi koristmi ne glede na klinične značilnosti bolnikov¹
- ✦ **9,3 meseca do poslabšanja ECOG PS in kakovosti življenja** v primerjavi z zdravilom LONSURF v monoterapiji¹
- ✦ **Obvladljiv varnostni profil¹ in podatki iz klinične prakse** so skladni s podatki iz študije SUNLIGHT¹⁻⁶



Lonsurf[®]
trifluridin/tipiracil

Usmerjen v **PRIHODNOST**

3L: tretja linija zdravljenja; **ECOG PS:** stanje zmogljivosti po lestvici vzhodne kooperativne onkološke skupine (Eastern Cooperative Oncology Group); **mCRC:** metastatski kolorektalni rak; **mOS:** mediana celokupnega preživetja; **mPFS:** mediana preživetja brez napredovanja bolezni.

Literatura: 1. Prager GW et al. N Engl J Med 2023;388(18):1657-1667; 2. Martinec Lago N et al. SEOM 2024 Poster Session; 3. Trovato G et al. Ann Oncol 2024;35(suppl_1):S45; 4. Koumariyanou A et al. Ann Oncol 2024;35(suppl_1):S42-S43; 5. Voutsadakis IA. Curr Oncol 2023;30(6):5227-5239; 6. Kagawa Y et al. ESMO Open 2023;8(4):101614.

Družba Servier ima licenco družbe Taiho za zdravilo Lonsurf. Pri globalnem razvoju zdravila sodelujeta obe družbi in ga tržita na svojih določenih področjih.

Skrajšani povzetek glavnih značilnosti zdravila: Lonsurf 15 mg/6,14 mg filmsko obložene tablete in Lonsurf 20 mg/8,19 mg filmsko obložene tablete

SESTAVA: Lonsurf 15 mg/6,14 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 15 mg trifluridina in 6,14 mg tipiracila (v obliki klorida). Lonsurf 20 mg/8,19 mg: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 20 mg trifluridina in 8,19 mg tipiracila (v obliki klorida). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE:** V kombinaciji z bevacizumabom za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (KRR), ki so prejeli dva predhodna režima zdravljenja raka, vključno s kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatinu in irinotekanu, zdravljenje z zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in/ali zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor). V monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno že zdravljeni ali niso primerni za zdravljenja, ki so na voljo. Ta vključujejo kemoterapijo na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatinu in irinotekanu, zdravljenje z zaviralci VEGF in zaviralci EGFR. V monoterapiji za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim rakom želodca, vključno z adenokarcinomom gastro-efozagealnega prehoda, ki so bili predhodno že zdravljeni z najmanj dvema sistemskima režimoma zdravljenja za napredovalo bolezen. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni začetni odmerek zdravila Lonsurf pri odraslih je 35 mg/m²/odmerek peroralno dvakrat dnevno na 1. do 5. dan in 8. do 12. dan vsakega 28dnevnega cikla zdravljenja, najpozneje 1 uro po zaključku jutranjega in večernega obroka (20 mg/m²/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Odmerek, izračunan glede na telesno površino, ne sme preseči 80 mg/odmerek. Možne prilagoditve odmerka glede na varnost in prenašanje zdravila pri posameznem bolniku: dovoljena so zmanjšanja odmerka na najmanjši odmerek 20 mg/m² dvakrat dnevno (oz. 15 mg/m²/odmerek dvakrat dnevno pri bolnikih s hudo ledvično okvaro). Potem ko je bil odmerek zmanjšan, povečanje ni dovoljeno. Kadar se zdravilo Lonsurf uporablja v kombinaciji z bevacizumabom za zdravljenje metastatskega KRR, je odmerek bevacizumaba 5 mg/kg telesne mase enkrat na 2 tedna. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovini ali katero koli pomožno snov. **OPAZORILA IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** Supresija kostnega mozga: Pred uvedbo zdravljenja in po potrebi za spremljanje toksičnosti zdravila, najmanj pred vsakim ciklom zdravljenja, je treba pregledati celotno krvno sliko. Zdravljenja ne sme začeti, če je absolutno število nevtrofilcev < 1,5 x 10⁹/l, če je število trombocitov < 75 x 10⁹/l ali če se je pri bolniku zaradi predhodnih zdravljenj pojavila klinično pomembna nehematološka toksičnost 3. ali 4. stopnje, ki še traja. Bolnike je treba skrbno spremljati zaradi morebitnih okužb, uvesti je treba ustrezne ukrepe, kot je klinično indicirano. Toksičnost za prebavila: Potrebna je uporaba antiemetikov, antiidiaroidov ter drugih ukrepov, kot je klinično indicirano. Če je potrebno, prilagodite odmerek. **LEDVIČNA OKVARA:** Uporaba zdravila ni priporočljiva pri bolnikih s končno stopnjo ledvične bolezni. Bolnike z ledvično okvaro je potrebno med zdravljenjem skrbno spremljati; bolnike z zmerno ali hudo ledvično okvaro je treba zaradi hematološke toksičnosti bolj pogosto spremljati. **JETRNA OKVARA:** Uporaba zdravila Lonsurf pri bolnikih z obstoječo zmerno ali hudo jetrno okvaro ni priporočljiva. **PROTEINURIJA:** Pred začetkom zdravljenja in med njim je priporočljivo spremljanje proteinurije z urinskimi testnimi lističi. **POMOŽNE SNovi:** Zdravilo vsebuje laktazo. **INTERAKCIJE:** Previdnost: Zdravila, ki medsebojno delujejo z nukleozidnimi prenašalci CNTT, ENT1 in ENT2, zaviralci OCT2 ali MATE1, substrati humane timidin-kinaze (npr. zidovudina), hormonski kontraceptivi. **PLODNOST:** Bolnikom, ki želijo spočeti otroka, je treba svetovati, da se odločijo za svetovanje o reprodukciji ter shranjevanje jajčnih celic oz. sperme z zamrzovanjem pred začetkom zdravljenja z zdravilom Lonsurf. **NOSEČNOST IN DOJENJE:** Ni priporočljivo. **KONTRACEPCIJA:** Ženske in moški morajo uporabljati zelo učinkovite metode kontracepcije med zdravljenjem in do 6 mesecev po zaključku zdravljenja. **VPLIV NA SPOSOBNOST VOŽNJE IN UPRAVLJANJA STROJEV:** Med zdravljenjem se lahko pojavijo utrujenost, omotica ali splošno slabo počutje. **NEŽELENI UČINKI:** *Zelo pogosti:* nevropenija, levkopenija, anemija, trombotopenija, zmanjšan apetit, diareja, navzea, bruhanje, utrujenost, stomatitis. *Pogosti:* okužba spodnjih dihal, okužba, febrilna nevropenija, limfopenija, hipalbuminemija, disgevizija, omotica, glavobol, hipertenzija, dispneja, bolečina v trebuhu, zaprtje, razjede v ustih, boleznine v ustih, hiperbilirubinemija, izpuščaji, artralgija, migalga, alopecija, pruritus, suha koža, proteinurija, pireksija, edem, vnetje sluznice, splošno slabo počutje, zvišanje jetrnih encimov, zvišanje alkalne fosfataze v krvi, zmanjšanje telesne mase. *Občasni:* okužba žolčevoda, gripa, okužba sečil, gingivitis, herpes zoster, okužba s kandido, bakterijska okužba, nevropenija, okužba zgornjih dihal, konjunktivitis, bolečina zaradi raka, pancitopenija, monocitopenija, eritropenija, levkocitoza, monocitopenija, dehidracija, hiperpigmentacija, hiperkalemija, hipokalemija, hipofosfatemija, hiponatremija, hipokalcemija, anksioznost, nespečnost, periferna nevropatija, nevrotoksičnost, parestezija, letargija, vrtoglavica, angina pectoris, slab zadah, bukalni polip, hemoragični enterokolitis, krvavitve dlesni, ezofagitis, parodontalna bolezen, proktalgija, reflukсни gastritis, razširitev žolčnih vodov, mehur, eritem, preobčutljivostne reakcije na svetlobo, luščenje kože, otekanje sklepov, neinfektivni cistitis, levkociturija, kseroza, podaljšanje aktiviranega parcialnega tromboplastinskega časa, podaljšanje intervala QT na elektrokardiogramu, znižanje celokupnih proteinov. *Post-marketingne izkušnje:* intersticijska bolezen pljuč. **PREVELIKO ODMERJANJE:** Neželeni učinki, o katerih so poročali v povezavi s prevelikim odmerjanjem, so bili v skladu z uveljavljenim varnostnim profilom. Glavni pričakovani zaplet prevelikega odmerjanja je supresija kostnega mozga. **FARMAKODINAMIČNE LASTNOSTI:** *Farmakoterapevtska skupina:* zdravila z delovanjem na novotvorbe, antimetaboliti, oznaka ATC: L01BC59. Zdravilo Lonsurf sestavljata antineoplastični timidinski nukleozidni analog, trifluridin, in zaviralec timidin-fosforilaze (TPaze), tipiracilijev klorid. Po privzemu v rakave celice timidin-kinaza fosforilira trifluridin. Ta se v celicah nato presnovi v substrat deoksiribonukleinske kisline (DNA), ki se vgradi neposredno v DNA ter tako preprečuje celično proliferacijo. TPaza hitro razgradi trifluridin in njegova presnova po peroralni uporabi je hitra zaradi učinka prvega prehoda, zato je v zdravilo vključen zaviralec TPaze, tipiracilijev klorid. **PAKIRANJE:** 20 filmsko obloženih tablet. **NAČIN PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. **Imetnik dovoljenja za promet:** Les Laboratoires Servier, 50, rue Camot, 92284 Suresnes cedex, Francija. Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/16/1096/001 (Lonsurf 15 mg/6,14 mg), EU/1/16/1096/004 (Lonsurf 20 mg/8,19 mg). **Datum zadnje revizije besedila:** julij 2023. ***Pred predpisovanjem preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila in podrobnejše informacije so na voljo pri: Servier Pharma d.o.o., Podmilščakova ulica 24, 1000 Ljubljana.**

 **Fruzaqla®**
(frukintinib) trde kapsule

Nova možnost zdravljenja za bolnike z mRDČD: zdravilo Fruzaqla®

**Zdravilo Fruzaqla®[▽]: tarčno zdravljenje,
odobreno za mRDČD, ne glede na status mutacije¹⁻⁴**

**V študiji FRESCO-2 se je z zdravilom Fruzaqla® (frukintinib) + najboljšo podporno oskrbo
znatno podaljšalo celokupno preživetje v primerjavi s placebom + najboljšo podporno oskrbo
(7,4 v primerjavi s 4,8 meseca; 2,6 meseca razlike); HR = 0,66 (95 % IZ: 0,55–0,80); P < 0,0001.¹**

IZ = interval zaupanja; HR = razmerje ogroženosti (hazard ratio).

[▽] Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti.

Zdravstvene delavce prosimo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila.

INDIKACIJA

Zdravilo Fruzaqla je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom, ki so bili predhodno zdravljeni z razpoložljivimi standardnimi oblikami zdravljenja, vključno s kemoterapijami na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatina in irinotekana, zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor), ter pri katerih je bolezen napredovala po zdravljenju s trifluridin/tipiracilom ali regorafenibom ali ki takega zdravljenja ne prenašajo.

mRDČD = metastatski kolorektalni rak

¹ Povzetek glavnih značilnosti zdravila Fruzaqla, julij 2025.

² Dasari A, Lonardi S, Garcia-Carbonero R, et al; FRESCO-2 Study Investigators. Fruquintinib versus placebo in patients with refractory metastatic colorectal cancer (FRESCO-2): an international, multicentre, randomised, double-blind, phase 3 study. *Lancet*. 2023;402(10395):41-53.

³ Li J, Qin S, Xu R, et al. Effect of fruquintinib vs placebo on overall survival in patients with previously treated metastatic colorectal cancer: the FRESCO randomized clinical trial. *JAMA*. 2018;319(24):2486-2496.

⁴ Sobrero A, Dasari A, Lonardi S, et al. Health-related quality of life (HRQoL) associated with fruquintinib in the global phase 3, randomized, double-blind, placebo-controlled FRESCO-2 study. Plakat, predstavljen na: simpoziju o raku prebavil Ameriškega združenja za klinično onkologijo (ASCO), 19.–21. januar 2023, San Francisco, Kalifornija.

Celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) je na voljo na https://www.ema.europa.eu/sl/documents/product-information/fruzaqla-epar-product-information_sl.pdf.

Avtorske pravice © 2025 Takeda Pharmaceutical Company Limited. Vse pravice pridržane.
Takeda in logotip Takeda sta zaščiteni blagovni znamki družbe Takeda Pharmaceutical Company Limited.
FRUZAQLA® in logotip Fruzaqla pa sta zaščiteni blagovni znamki družbe HUTCHMED Group Enterprises Limited; vse navedene blagovne znamke se uporabljajo na podlagi licence.

Takeda Pharmaceuticals d.o.o.
Bleiweisova cesta 30, 1000 Ljubljana, Slovenija, tel.: 059 082 480, email: info-si@takeda.com, www.takeda.si



Samo za strokovno javnost.

Koda materiala: C-APROM/SI/FRZ/0012
Datum priprave: november 2025

SKRAJŠANI POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA FRUZAQLA

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

Ime zdravila: FRUZAQLA 1 mg trde kapsule, FRUZAQLA 5 mg trde kapsule

Kakovostna in količinska sestava: Ena trda kapsula vsebuje 1 mg frukintiniba. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo FRUZAQLA je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim kolorektalnim rakom (mKRR), ki so bili predhodno zdravljeni z razpoložljivimi standardnimi oblikami zdravljenja, vključno s kemoterapijami na osnovi fluoropirimidina, oksaliplatinata in irinotekana, zaviralci žilnega endotelijskega rastnega dejavnika (VEGF – Vascular Endothelial Growth Factor) in zaviralci receptorjev za epidermalni rastni dejavnik (EGFR – Epidermal Growth Factor Receptor), ter pri katerih je bolezen napredovala po zdravljenju s trifluridin/tipiracilom ali regorafenibom ali ki takega zdravljenja ne prenašajo. **Odmerjanje in način uporabe:** Odmerjanje: Priporočeni odmerek frukintiniba je 5 mg (ena 5 mg kapsula) enkrat dnevno ob približno istem času vsak dan za 21 zaporednih dni, čemur sledi 7dnevno obdobje brez zdravljenja, kar tvori popoln cikel 28 dni. *Trajanje zdravljenja* Zdravljenje s frukintinibom je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali pojava nesprejemljivih toksičnih učinkov. *Izpuščeni odmerki ali bruhanje* Če od takrat, ko bi moral bolnik vzeti odmerek, mine manj kot 12 ur, naj ga vzame, naslednji odmerek pa vzame, kot je načrtovano. Če od takrat, ko bi moral bolnik vzeti odmerek, mine več kot 12 ur, naj ga izpusti, naslednji odmerek pa vzame, kot je načrtovano. Če bolnik po zaužitju odmerka bruha, odmerka ne sme ponovno vzeti v istem dnevu, temveč naslednji dan nadaljuje z običajnim odmerjanjem, kot je predpisano. *Prilaganje odmerka zaradi neželenih učinkov* Odmerek je treba prilagoditi na osnovi podatkov o varnosti in prenašanju. Zdravljenje s frukintinibom je treba trajno ukiniti pri bolnikih, ki ne prenesejo odmerka 3 mg enkrat na dan. Priporočeni razpored zmanjševanja odmerka zaradi neželenih učinkov je podan v preglednici 1 SmPC-ja. Priporočene prilagoditve odmerka zaradi neželenih učinkov so podane v preglednici 2 SmPC-ja. *Posebne populacije* *Okvara ledvic* Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic odmerka ni treba prilagajati. *Okvara jeter* Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro jeter odmerka ni treba prilagajati. Uporaba zdravila FRUZAQLA pri bolnikih s hudo okvaro jeter ni priporočljiva, ker zdravila FRUZAQLA pri tej populaciji niso preučevali. *Starejši* Pri bolnikih, starih 65 let ali več, odmerka ni treba prilagajati. *Pediatrična populacija* Zdravilo FRUZAQLA ni namenjeno za uporabo pri pediatrični populaciji za indikacijo metastatskega kolorektalnega raka. *Način uporabe* Zdravilo FRUZAQLA je namenjeno za peroralno uporabo. Kapsule je mogoče jemati s hrano ali brez nje in jih je treba pogoltniti cele. Kapsul se ne sme žvečiti, raztapljati ali odpirati, saj potencialni učinki teh sprememb niso znani. **Kontraindikacije** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Hipertenzija Pri bolnikih, ki so se zdravili s frukintinibom, so poročali o hipertenziji, vključno s hipertenzivno krizo. Obstoječa hipertenzija mora biti spremljana in ustrezno urejena v skladu s standardno zdravniško prakso pred začetkom zdravljenja s frukintinibom. Hipertenzijo je treba zdraviti z antihipertenzivi in prilagoditi odmerek frukintiniba, če je potrebno. Frukintinib je treba trajno ukiniti pri hipertenziji, ki je ni mogoče urediti z antihipertenzivnim zdravljenjem, ali pri bolnikih s hipertenzivno krizo. *Hemoragični dogodki* Pri bolnikih, ki so se zdravili s frukintinibom, so poročali o hemoragičnih dogodkih, vključno z dogodki v gastrointestinalnem (GI) traktu. Pri bolnikih po zdravljenju s frukintinibom so poročali o resnih krvavitvah in v nekaterih primerih o krvavitvah s smrtnim izidom. Pri bolnikih s tveganjem za krvavitve, vključno z bolniki, ki se zdravijo z antikoagulantmi ali sočasno uporabljajo druga zdravila, ki povečujejo tveganje za krvavitve, je treba spremljati hematološke in koagulacijske profile v skladu s standardno zdravniško prakso. V primeru hude krvavitve, pri kateri je potrebna takojšnja zdravniška pomoč, je treba uporabo frukintiniba trajno ukiniti. *Gastrointestinalna perforacija* Pri bolnikih, ki so se zdravili s frukintinibom, so poročali o dogodkih gastrointestinalne perforacije, vključno z dogodki s smrtnim izidom. Med zdravljenjem s frukintinibom je treba bolnike redno spremljati glede simptomov gastrointestinalne perforacije. Pri bolnikih, pri katerih nastane gastrointestinalna perforacija, je treba frukintinib trajno ukiniti. *Proteinurija* Pri bolnikih, ki so se zdravili s frukintinibom, so poročali o dogodkih proteinurije. Pred uvedbo in med zdravljenjem s frukintinibom je treba spremljati proteinurijo v skladu s standardno zdravniško prakso. Če se z merilnimi paličicami za urin odkrije proteinurija ≥ 2 g / 24 ur, bo morda potrebna prekinitev, prilagoditev ali ukinitve odmerjanja. Frukintinib je treba trajno ukiniti pri bolnikih, pri katerih se razvije nefrotski sindrom. *Sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije* (PPES) PPES je dermatološki neželeni učinek, o katerem so najpogosteje poročali. Če se odkrijejo kožne reakcije stopnje ≥ 2 , bo morda potrebna prekinitev, prilagoditev ali ukinitve odmerjanja. *Sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije* (PRES) V kliničnih študijah so poročali o PRES pri 1 bolniku (0,1 %), zdravljenim s frukintinibom. PRES je redka nevrološka bolezen, ki se lahko kaže z glavobolom, epileptičnimi napadi, letargijo, zmedenostjo, spremembami duševnega delovanja, slepoto in drugimi motnjami vida ali nevrološkimi motnjami, s povezavo hipertenzijo ali brez nje. Diagnozo PRES je treba potrditi s slikanjem možganov, po možnosti s slikanjem z magnetno resonanco (MRI). Pri bolnikih, pri katerih se razvije PRES, se priporoča ukinitve frukintiniba, skupaj z ureditvijo hipertenzije in podpornim zdravljenjem drugih simptomov. Slabše celjenje ran V kliničnih študijah so pri 1 bolniku (0,1 %), zdravljenim s frukintinibom, poročali o slabšem celjenju ran. Priporočeno je, da bolniki prekinijo jemanje frukintiniba najmanj 2 tedna pred kirurških posegom. Z jemanjem frukintiniba se ne sme nadaljevati najmanj 2 tedna po kirurškem posegu, kot je klinično indicirano, ko obstajajo dokazi o primernem celjenju ran. *Arterijski in venski tromboembolični dogodki* Priporočljivo je, da zdravljenja s frukintinibom ne uvedete pri bolnikih z anamnezo tromboemboličnih dogodkov (vključno z globoko vensko trombozo in pljučno embolijo) v zadnjih 6 mesecih ali anamnezo možganske kapi in/ali tranzitorne ishemične atake v zadnjih 12 mesecih. Če obstaja sum na arterijsko trombozo, je treba frukintinib takoj ukiniti. *Pomožne snovi* 1 mg kapsule frukintiniba vsebujejo barvilo tartrazin (E 102) in barvilo sončno rumeno FCF (E 110), ki lahko povzročita alergijske reakcije. 5 mg kapsule frukintiniba vsebujejo barvilo alura rdeče AC (E 129), ki lahko povzroči alergijske reakcije. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** *Vpliv drugih zdravil na farmakokinetiko frukintiniba* *Induktorji CYP3A* Sočasno dajanje frukintiniba z rifampicinom (močan induktor CYP3A) 600 mg enkrat na dan je zmanjšalo AUC_{0-24} frukintiniba za 65 % in C_{max} za 12 %. Sočasni uporabi frukintiniba z močnimi in zmernimi induktorji CYP3A se je treba izogibati. *Zaviralci CYP3A* Sočasno dajanje frukintiniba z itakonazolom (močan zaviralec CYP3A) 200 mg dvakrat na dan ni povzročilo klinično pomembnih sprememb v površini pod krivuljo koncentracija-čas (AUC-area under the concentration-time curve) in C_{max} frukintiniba. Med sočasno uporabo z zaviralci CYP3A prilaganje odmerka frukintiniba ni potrebno. *Sredstva, ki zmanjšujejo želodčno kislino* Sočasno dajanje frukintiniba z rabeprazolom (zaviralec protonске črpalke) 40 mg enkrat na dan ni povzročilo klinično pomembnih sprememb v površini pod krivuljo AUC frukintiniba. Med sočasno uporabo s sredstvi, ki zmanjšujejo želodčno kislino, prilaganje odmerka frukintiniba ni potrebno. *Vpliv frukintiniba na farmakokinetiko drugih zdravil* *Zdravila, ki so substrati P-glikoproteina (Pgp)* Sočasno dajanje enega odmerka dabigatran eteksilata 150 mg (substrat Pgp) z enim odmerkom frukintiniba 5 mg je zmanjšalo AUC dabigatrana za 9 %. Med sočasno uporabo s frukintinibom prilaganje odmerka substratov Pgp ni priporočljivo. *Zdravila, ki so substrati proteina odpornosti pri raku dojke (BCRP)* Sočasno dajanje enega odmerka 10 mg rosuvastatina (substrat BCRP) z enim odmerkom 5 mg frukintiniba je zmanjšalo AUC rosuvastatina za 19 %. Med sočasno uporabo s frukintinibom prilaganje odmerka substratov BCRP ni priporočljivo. **Plodnost, nosečnost in dojenje:** *Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri ženskah* Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, naj uporabljajo visokoučinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še najmanj 2 tedna po zadnjem odmerku frukintiniba. *Nosečnost* Kliničnih podatkov o uporabi frukintiniba pri nosečnicah ni. Na podlagi mehanizma delovanja bi frukintinib potencialno lahko škodoval plodu. Študije na živalih so pokazale škodljiv vpliv na razmnoževanje, vključno z malformacijami ploda. Zdravila FRUZAQLA ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če klinično stanje nosečnice zahteva zdravljenje s frukintinibom. Če se frukintinib uporablja med nosečnostjo ali če bolnica zanosi med zdravljenjem, ji je treba pojasniti možno tveganje za plod. *Dojenje* Varne uporabe frukintiniba med dojenjem niso dokazali. Ni znano, ali se frukintinib ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko. Podatkov o izločanju frukintiniba z živalskim mlekom ni. Tveganja za dojenega novorojenčka/otroka ni mogoče izključiti. Med zdravljenjem in še 2 tedna po zadnjem odmerku je treba prenehati z dojenjem. *Plodnost* Podatkov o vplivu frukintiniba na plodnost pri ljudeh ni. Rezultati študij na živalih kažejo, da frukintinib lahko vpliva na plodnost pri samcih ali samicah. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so hipertenzija (49,3 %), anoreksija (35,6 %), proteinurija (35,5 %), PPES (34,6 %), hipotiroidizem (32,4 %), disfonija (28,6 %), diareja (26,3 %) in astenija (24,5 %). Najpogostejša neželena učinka stopnje ≥ 3 sta hipertenzija (19,1 %) in PPES (8,3 %). Najpogostejši resni neželeni učinki so gastrointestinalna krvavitve (1,5 %), pljučnica (1,5 %), hipertenzija (1,5 %) in gastrointestinalna perforacija (1,3 %). Pogostnost ukinitve zdravljenja zaradi neželenih učinkov je 7,6 %. Najpogostejši neželeni učinek, ki je vodil v ukinitve zdravljenja, je proteinurija (1,6 %). Pogostnost zmanjševanja odmerka zaradi neželenih učinkov je 20,5 %. Najpogostejši neželeni učinki, ki so privedli do zmanjšanja odmerka, so PPES (6,4 %), hipertenzija (3,7 %) in proteinurija (3,4 %). Najpogosteje poročani neželeni učinki, ki so se pojavili pri vsaj 10 % oseb v skupini z zdravilom FRUZAQLA, so bili: trombotopenija, hipotiroidizem, anoreksija, hipertenzija, disfonija, driska, stomatitis, zvišana raven aspartat aminotransferaze, zvišana raven celokupnega bilirubina, zvečana vrednost alanin aminotransferaze, sindrom palmarno-plantarne eritrodisestezije, mišično-skeletno nelagodje, artralgija, proteinurija, astenija, izčrpanost. Pogosti neželeni učinki, ki so se pojavili pri $\geq 1/100$ do $< 1/10$ oseb v skupini z zdravilom FRUZAQLA, so bili: pljučnica, okužba zgornjih dihal, bakterijske okužbe, levkopenija, nevtropenija, hipokaliemija, epistaksa, bolečina v grlu, gastrointestinalna krvavitve, gastrointestinalna perforacija, povečane koncentracije encimov trebušne slinavke, bolečine v ustni votlini, izpuščaj, vnetje sluznice. Občasni neželeni učinki, ki so se pojavili pri $\geq 1/100$ do $< 1/100$ oseb v skupini z zdravilom FRUZAQLA, so bili: sindrom posteriorne reverzibilne encefalopatije, pankreatitis, holecistitis, slabše celjenje ran. **Preveliko odmerjanje:** Najvišji odmerek frukintiniba, ki so ga proučevali v kliničnih študijah, je bil 6 mg na dan. Učinki prevelikega odmerjanja frukintiniba niso znani in ni znanega antidota za preveliko odmerjanje frukintiniba. V primeru prevelikega odmerjanja prekinite dajanje frukintiniba, izvedite splošne podperne ukrepe in opazujte, dokler ni dosežena klinična stabilizacija.

Za podoben profil neželenih učinkov zdravila FRUZAQLA glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Zdravstvene delavce se spodbuja k poročanju o vsakem sumu neželenih učinkov tudi na e-pošto imetnika dovoljenja za promet z zdravilom: AE.SVN@takeda.com

Posebna navodila za shranjevanje: Za shranjevanje zdravila ni posebnih temperaturnih omejitev. Shranjujte v originalnem vsebniku za zagotovitev zaščite pred vlago. Plastenko shranjujte tesno zaprto.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom: Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch, Blocks 2 Miesian Plaza, 50-58 Baggot Street Lower, Dublin 2, D02 HW68, Irska; medinfo@EMA@takeda.com

Predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom: Takeda Pharmaceuticals d.o.o., Bleiweisova cesta 30, 1000 Ljubljana, Slovenija, Tel.: +386 (0) 59082480

Številka dovoljenja za promet z zdravilom: EU/1/24/1827/001, EU/1/24/1827/002

Datum priprave skrajšanega povzetka: julij 2025

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu/>





NOVARTIS



Roche

AMGEN