

Domácí parenterální výživa v onkologii

Díl 6 – Síť center domácí parenterální výživy a péče o onkologické pacienty

Novák F., Meisnerová E.

Nutriční ambulance, IV. interní klinika 1. LF UK a VFN v Praze

Nutriční ambulance IV. interní kliniky 1. LF UK a Všeobecné fakultní nemocnice v Praze poskytuje péči pro dospělé pacienty v riziku malnutrice, zejména v případech s potřebou domácí umělé výživy. Program domácí parenterální výživy (DPV) zde funguje od roku 2003 a do současnosti jím prošlo více než 150 pacientů. Počet aktivních pacientů se v posledních letech ustálil na číslech mezi 40 a 50. Stoupá podíl pacientů, často onkologických, kteří potřebují parenterální výživu na období v řádu měsíců spíše než let. Pracoviště spolupracuje s ostatními centry DVP v rámci Pracovní skupiny DVP Společnosti klinické výživy a intenzivní metabolické péče (SKVIMP) ČLS JEP a poskytuje data do registru pacientů na DPV (Registr domácí nutriční podpory – REDNUP) při Institutu biostatistiky a analýz Masarykovy univerzity v Brně (IBA MU). Pomocí vybraných kazuistik, zpráv o činnosti pracovní skupiny a výsledků z dat z národního registru pacientů na DPV jsou zde demonstrovány možnosti poskytování této podpůrné terapie pro onkologické pacienty v ČR.

Tato aktualita byla podpořena společností Baxter.



MUDr. František Novák, Ph.D.

Nutriční ambulance
IV. interní klinika
1. LF UK a VFN v Praze
U Nemocnice 2
128 08 Praha 2
e-mail: fnova@lf1.cuni.cz

Obdrženo/Submitted: 27. 11. 2015

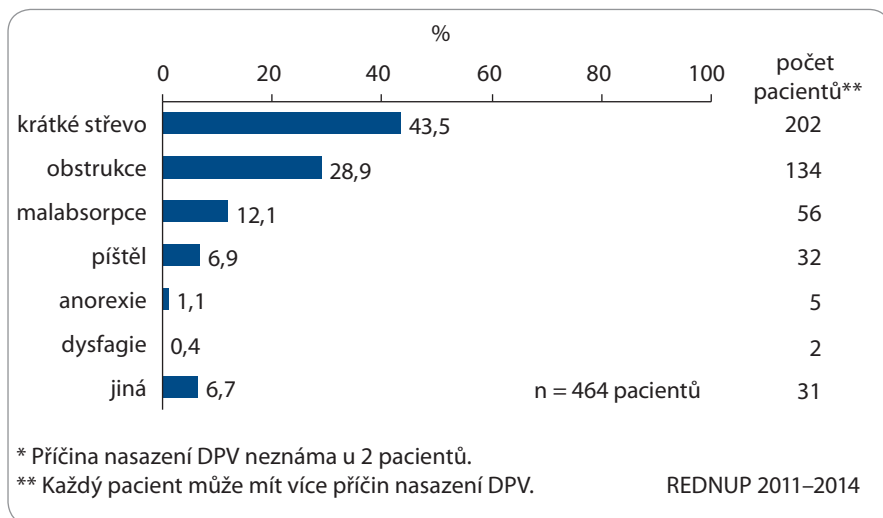
Spektrum pacientů na DPV se v posledních letech mění zejména ve velkých centrech. Přibývá pacientů, kteří potřebují DPV v řádu několika týdnů či měsíců anebo u kterých se jedná jen o doplňkový způsob příjmu živin. Jedná se zejména o pacienty s potřebou parenterální výživy (PV) v rámci rekonvalescence při perzistujícím intestinálním selhání po břišních katastrofách, zejména před plánovanými rekonstrukčními výkony na gastrointestinálním traktu (GIT). Dále v průběhu léčby onemocnění, které doprovází závažná dysfunkce GIT, která vede navzdory enterální nutriční podpoře k rozvoji malnutrice. V řadě těchto případů se jedná o nežádoucí následek a komplikace agresivní léčby u onkologických pacientů (rozsáhlé chirurgické výkony, cytostatika, radioterapie, cílená biologická léčba a jejich kombinace). V těchto případech DPV umožňuje buď dokončit léčebný režim, anebo zmírnit dopad komplikací. Konečně přibývá i DPV v paliativní péči, převážně u onkologických pacientů se syndromem nádorové obstrukce GIT se

střední délkou podání této terapie okolo 3–4 měsíců.

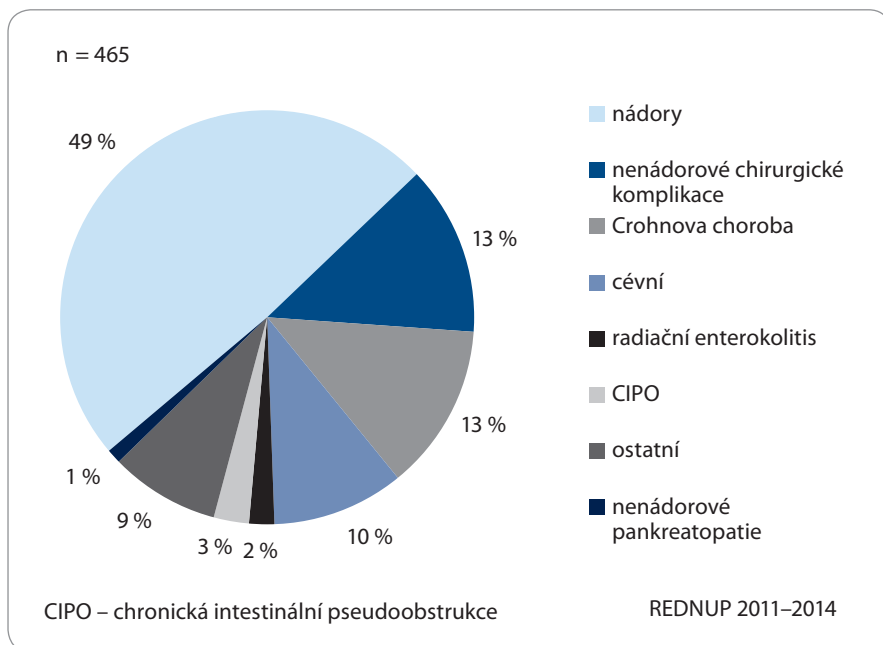
Případ 1

Když byl v roce 2007 tehdy 60letému pacientovi s familiární hypercholesterolemii diagnostikován karcinom žaludku, nikdo netušil, jaké složité stonání ho čeká a ani to, že v jeho průběhu zvládne svépomocí přestavět dva rodinné domy. Resekce typu Bilroth I (pT2b N0 M0) byla časně komplikována rozvojem subfrenického abscesu a gastrokutánní píštělí. Kvůli dlouhému odstupu od výkonu nakonec nebyla provedena původně indikovaná adjuvantní chemoradioterapie. Pacient se na přechodné jejunální výživě během pár měsíců plně zotavil a píštěl se zhojila. Pacient se po několika letech bez známek recidivy nádorového onemocnění dožil akutního infarktu myokardu s urgentním bypassem bez reziduální poruchy kinetiky srdečního svalu v roce 2011. Hned v následujícím roce 2012, tj. prakticky pět let po resekci primárního tumoru, byla endoskopicky diagnostikována masivní ino-

perabilní recidiva tumoru žaludku s prorůstáním do okolních struktur, PET/CT negativní. Během explorativního chirurgického výkonu byl implantován stent do stenózaného pahýlu žaludku. Pacient následně od 09/2012 zahájil paliativní chemoterapii s intermitentní potřebou jejunální výživy v jejím průběhu. Pacientovi se však stent po 19 měsících *in situ* fragmentoval a dislokoval do jejuny s nutností chirurgické revize a extrakce stentu, tj. v 02/2014. V perioperačním období se stal pacient závislý na PV a byl dimitován na DPV. V dalším průběhu byla podávána paliativní chemoterapie postupně ve třech liniích. Pacient se udržoval v dobré fyzické kondici prací okolo domu a na zahradě. Situaci však 09/2014 dále komplikoval rozvoj ileózního stavu při nádorové stenóze colon transversum s nutností konstrukce paliativní ileostomie. Jako vedlejší peroperační nález byla nově diagnostikována metastatická ložiska v játrech. U pacienta trvala závislost na DPV v režimu šest vaků týdně do subkutánního portu, který byl implan-



Graf 1. Příčiny indikace DPV u dospělých.



Graf 2. Hlavní diagnózy u dospělých pacientů na DPV.

tován původně k podávání chemoterapie. Pacient nepotřeboval dekompresi GIT, ale zvládl perorální příjem do 25 % potřeb. V 03/2015 po neopatrné aplikaci chemoterapie do portu došlo k úniku cytostatika do kapsy portu s rozvojem nekrózy a ztrátě portu. Jako náhradní přístup byl poté implantován PICC (peripherally inserted central catheter), který má pacient až dosud, tj. osm měsíců bez komplikací. V posledních týdnech před publikací tohoto článku, osm let od počátku onemocnění a 21 měsíců po zahájení DPV dochází při progresi

metastatického procesu v játrech k rozvoji slabosti a výraznému zhoršení kvality života. Zvažujeme ukončení DPV.

Nutriční podpora a fyzioterapie je součástí komplexní péče u onkologicky nemocných od samého počátku jejich léčby. Při indikaci DPV je třeba nejprve vyloučit možnost použití méně invazivních možností, dietních opatření a enterální výživy formou sippingu nebo cestou sondy. Podmínkou úspěšné DPV je dobře

motivovaný a informovaný pacient, který v případě, že se jedná o indikaci v paliativní péči, by měl mít navíc prognózu přežití delší než 2–3 měsíce a dobrý celkový stav. Schopnost utilizace substrátů u pacientů s nádorovou obstrukcí GIT můžeme ověřit jen s pomocí terapeutického testu po dobu cca 1 týdne, kdy monitorujeme realimentační projevy, případně zlepšení celkového stavu a proteosyntézy. V paliativní péči má zásadní význam dopad DPV na kvalitu života a přínos metody by měl vždy převážet její negativa.

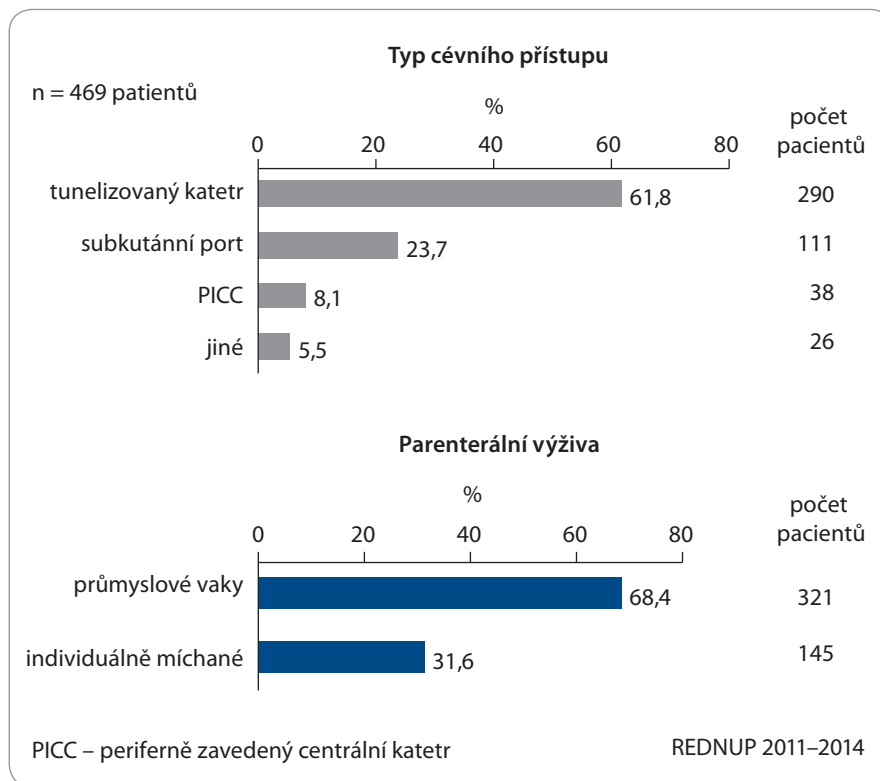
Případ 2

Dnes 59letá pacientka absolvovala před 22 lety, tj. v roce 1992, hysterektomií s bilaterální adnexektomií pro karcinom čípku děložního s adjuvantní aktinoterapií. V roce 2007 u ní byla diagnostikována recidiva nádoru v oblasti pochvy. Po zvážení všech okolností byl indikován radikální výkon s paraaortální lymphadenektomií, exenterací pánve, Brickerovou ureteroileostomií, sigmoideostomií a apendektomií. Histologicky se při recidivě jednalo o středně až níže diferencovaný nerozhovňující spinocelulární karcinom v oblasti vagíny s vezikovaginální píštělí (pT2 N0 M0). Další průběh a rekonvalescence po výkonu však nebyly zcela uspokojivé z hlediska funkce GIT – přetrvával chronický sub- až ileózní stav v terénu postradiační enteritidy. Pacientka byla nakonec indikována k chirurgické revizi s resekci cca 100 cm nejpostiženější části tenkého střeva. Pooperačně se obnovila pasáž, ale i přes režimová opatření se nedařilo kompenzovat syndrom krátkého střeva, docházelo k výraznému váhovému úbytku, hypotenzi a dehydrataci s oligoanurií při vysokých odpadech do stomie. Pacientka byla na konci roku 2008 indikována k DPV cestou subkutánního portkatetru. V průběhu DPV byly hlavním problémem katetrové sepse. Katetrové sepse byly opakovaným důvodem extrakcí trvalých vstupů – 04/2009, 06/2010, 01/2011, 06/2011, 09/2011, 06/2013, 07/2013, 08/2013, 09/2013, 04/2014, kdy jsme vyzkoušeli postupně a opakovaně všechny tři běžně užívané dlouhodobé vstupy pro PV – portkatetr, tunelizovaný katetr a PICC. V některých letech katetrové infekce této jediné

pacientky tvořily přes polovinu všech infekcí vstupů pro DPV v našem centru. Ve snaze zamezit jejich vzniku jsme vyměnili a modifikovali snad všechny postupy od pokusu o vykázání domácího mazlíčka v podobě kočky až po spolupráci s agenturou domácí péče při ošetřování. Prakticky poprvé jsme u této pacientky otestovali dnes již rutinní používání taurolidinových antiseptických zátek do katetru. Letos je pacientka sedm let na DPV, je bez známek recidivy nádorového onemocnění, znovu má portkatetr, ošetřuje si ho kromě zavádění jehel sama a více než rok neměla katetrovou infekci.



Prezentovaný druhý případ dokladuje, že vyléčení nádorového onemocnění pomocí komplexní a často agresivní protinádorové terapie může zanechat závažné a trvalé následky s dopadem na zdraví a kvalitu života pacienta. V případě následků ve smyslu ireverzibilního intestinálního selhání je cenou za vyléčení dlouhodobá, často doživotní závislost na DPV. Výměna zkušeností při péči o komplikované pacienty na DPV a formulace doporučených postupů v rámci Pracovní skupiny DPV SKVIMP ČLS JEP pomáhá přenášet zkušenosti mezi jed-



Graf 3. Technické aspekty DPV u dospělých.

notlivými centry v ČR i v rámci blízkého zahraničí. Důležitým ukazatelem kvality poskytované DPV je výskyt katetrových infekcí/1 000 katetrových dnů, který by se měl pohybovat v pásmu < 2 a je sledován v rámci REDNUP při IBA MU

v Brně (graf 1–3). Napojení jednotlivých onkologických pracovišť na centra DPV v jejich okolí je potom slibným modelem spolupráce při péči o onkologické pacienty s potřebou parenterální nutriční podpory.

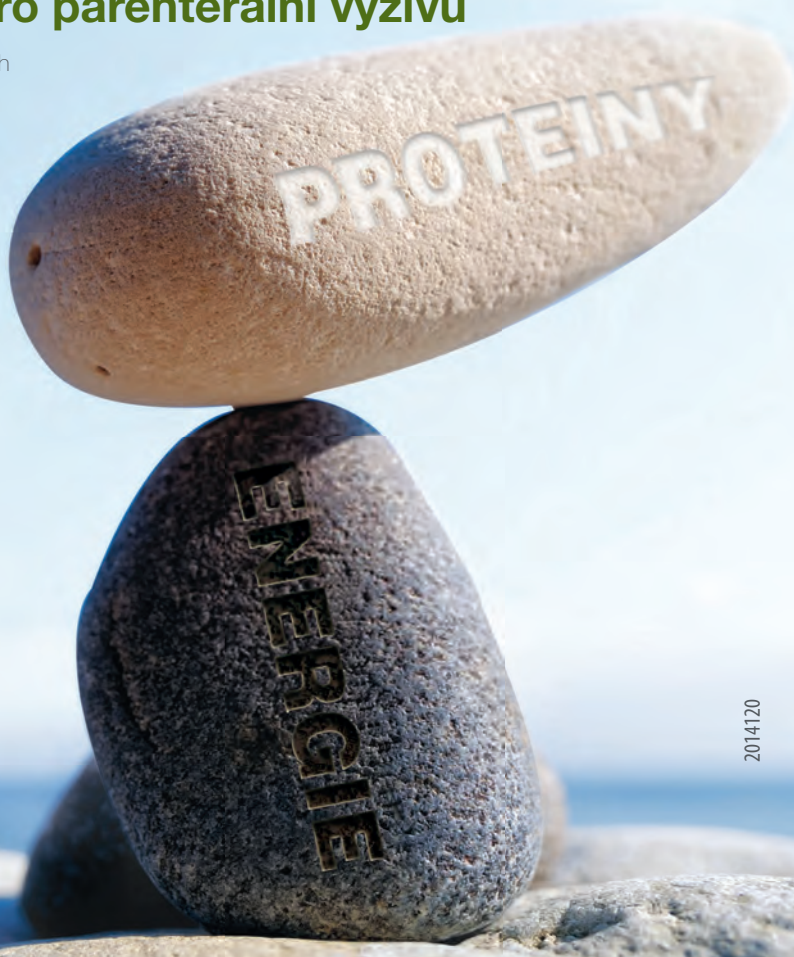
Olimel N9/N9E

Tříkomorové All-In-One vaky pro parenterální výživu

- Ke krytí zvýšených nároků na proteiny a energii u kriticky nemocných mají vaky Olimel N9/N9E **vyšší obsah bílkovinného dusíku** než jiné komerční vaky ⁽¹⁾
- Olimel N9/N9E dodává **velké množství dusíku při minimalizaci dodávky glukózy** ⁽¹⁾
- Olimel N9/N9E z dostupných komerčních vaků vykazuje **nejvyšší poměr mezi obsahem dusíku a objemem vody** ⁽¹⁾
- Odpovídá ESPEN guidelines pro chirurgii a intenzivní péči ^(2,3)
- **NOVĚ** dostupný v objemech **1000 ml** a **2000 ml**



1. SPCs OLIMEL N9(E), Kabiven, SmofKabiven, NuTrixLipid/Omega Special.
2. Singer P et al. Clin Nutr. 2009;28:387-400.
3. Braga M et al. Clin Nutr. 2009;28:378-386.



2014120

Přípravky řady Olimel/Periolimel jsou charakterizovány obsahem dusíku v 1000 ml (např. Periolimel N4E = 4g N/l, Olimel N5E, N7E, N9 = 5; 7 nebo 9g N/l). Verze s elektrolyty jsou označeny E

Zkrácené informace o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL

Názvy přípravků: PERIOLIMEL N4E; OLIMEL N5E; OLIMEL N7E; OLIMEL N9E; OLIMEL N9

Infuzní emulze

Kvalitativní a kvantitativní složení: Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou dodávány v 3komorových vácích. Léčivé látky: Olivae et sojae oleum raffinatum, alanin, arginin, acidum asparticum, acidum glutamicum, glycin, histidin, isoleucin, leucin, lysin, methionin, phenylalanin, prolin, serin, threonin, tryptophan, tyrosin, valin, natrii acetat trihydricus, natrii glycerophosphas hydricus, kalii chloridum, magnesi chloridum hexahydricus, calci chloridum dihydricum, glucosum. **Terapeutické indikace:** Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL jsou indikovány pro parenterální výživu dospělých a dětí starších 2 let v případě, že perorální nebo enterální výživa je nemožná, nedostatečná nebo kontraindikována. **Dávkování a způsob podání:** Vzhled směsi po rekonstituci je homogenní mléčně zbarvená emulze. U dospělých a dětí starších dvou let věku Dávkování závisí na energetickém výdeji, klinickém stavu pacienta a jeho schopnosti metabolizovat složky přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL, jakožto i další energii nebo proteiny podané perorálně/enterálně. Proto je nutné zvolit velikost vaku s ohledem na tělesnou hmotnost pacienta. **Způsob a délka podávání:** Díky své nízké osmolaritě je možné přípravek PERIOLIMEL podávat do periferní nebo centrální žíly. Přípravky OLIMEL s vysokou osmolaritou pouze do centrální žíly. Doporučená doba trvání infuze pro parenterální nutriční vak je mezi 12 a 24 hodinami. Pokud se podává přípravek dětem starším než 2 roky, je nezbytné použít vak, jehož objem koresponduje s denním dávkováním. **Kontraindikace:** Podávání přípravků OLIMEL/PERIOLIMEL je kontraindikováno v následujících situacích: nedonošení novorozenci, kojenci a děti mladší 2let, hypersenzitivita na vaječné proteiny, sójové nebo arašídové

proteiny nebo na kteroukoli léčivou nebo pomocnou látku přípravku; vrozené abnormality metabolismu aminokyselin; závažná hyperlipidémie nebo závažné poruchy metabolismu lipidů charakterizované patologicky zvýšenou plazmatickou koncentrací sodíku, draslíku, hořčíku, vápníku a/nebo fosforu. **Zvláštní upozornění:** Příliš rychlé podání roztoků plně parenterální výživy může vést k závažným nebo fatálním následkům. Infuzi je nutné okamžitě zastavit, pokud se objeví jakékoli abnormální příznaky nebo symptomy alergické reakce (např. pocení, horečka, třesavka, bolest hlavy, kožní vyrážka nebo dyspnoe). K žádné složce vaku ani rekonstituované emulzi nepřidávejte žádný jiný léčivý přípravek nebo látku bez předchozího ověření jejich kompatibility a stability výsledného přípravku (především stability lipidové emulze). Při zahájení intravenózní infuze je vyžadováno specifické klinické monitorování. V průběhu léčby sledujte rovnováhu vody a elektrolytů, osmolaritu séra, sérové triglyceridy (nesmí v průběhu infuze překročit 3 mmol/l), acidobazickou rovnováhu, krevní glukózu, jaterní a ledvinové testy, koagulaci a krevní obraz včetně destiček. Pravidelně je nutné sledovat schopnost těla odstraňovat lipidy. U pacientů s jaterní insuficiencí používejte přípravek s opatrností kvůli riziku rozvoje nebo zhoršení neurologických poruch spojených s hyperamoniemií. U pacientů s renální insuficiencí používejte přípravek s opatrností, zejména v případě hyperkalémie. U pacientů s poruchami koagulace, anémií, diabetem mellitus a hyperlipidemií používejte přípravek také s opatrností. Opatrnosti je třeba při podávání přípravku PERIOLIMEL pacientům se zvýšenou osmolaritou, nedostatečnou funkcí nadledvin, srdečním selháním nebo plicní dysfunkcí. Nepřipojujte vaky do série, aby nedošlo ke vzduchové embolii reziduálním vzduchem obsaženým v primárním vaku. V případě použití periferní žíly u přípravku PERIOLIMEL se může vyvinout tromboflebitida. Místo zavedení katétru je nutné denně sledovat, zda se na něm nevyskytují místní známky tromboflebitidy. **Interakce s jinými léčivými**

přípravky: Přípravky OLIMEL/PERIOLIMEL nesmí být podávány současně s krví stejným infuzním setem, neboť hrozí riziko pseudoaglutinace. Lipidy mohou interferovat s výsledky určitých laboratorních testů (např. bilirubin, laktátdehydrogenáza, saturace kyslíkem, krevní hemoglobin), pokud je vzorek krve odebrán před odstraněním lipidů. Dále nesmí být podávány společně s antibiotikem ceftriaxonem, z důvodu rizika vzniku precipitátů ceftriaxon-vápenatých solí. Přípravky s elektrolyty obsahují draslík. Zvláštní pozornost je třeba věnovat pacientům užívajícím draslík šetřící diuretika (např. amilorid, spironolacton, triamterene), inhibitory angiotenzin konvertujícího enzymu (ACE), antagonisty receptoru angiotenzinu II nebo imunosupresiva takrolimus nebo cyklosporin z pohledu rizika hyperkalémie. **Nežádoucí účinky:** možné nežádoucí účinky mohou nastat jako následek nevhodného použití (např. předávkování, příliš vysoká rychlost infuze). Na začátku infuze může být kterýkoli z následujících abnormálních příznaků (pocení, horečka, třes, bolest hlavy, kožní vyrážka, dyspnoe) důvodem pro okamžité přerušení podávání infuze. Časté nežádoucí účinky ($\geq 1/100$ až $< 1/10$): tachykardie, anorexie, hypertriglyceridémie, bolest břicha, průjem, nauzea, hypertenze. **Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v ochranném obalu. Chraňte před mrazem. **Registrační čísla:** 76/389/10-C, 76/384/10-C, 76/385/10-C, 76/387/10-C, 76/388/10-C. **Datum revize:** 14.5.2014. **Držitel rozhodnutí o registraci:** BAXTER CZECH spol. s r.o., Praha, Česká republika

Úplné souhrny informací o léčivých přípravcích OLIMEL/PERIOLIMEL naleznete na www.baxter-vpois.cz. Výdej léčivých přípravků vázán na lékařský předpis. Přípravky Olimel nejsou hrazeny ze zdravotního pojištění.

Kontakt: BAXTER CZECH spol. s r.o., Karla Engliš 3201/6, Praha 5
Tel. +420 225 774 111



Tafinlar®
(dabrafenib)



Mekinist®
(trametinib)

NOVĚ REGISTROVÁNO

První kombinace BRAF/MEK inhibitorů, která demonstrovala statisticky signifikantní benefit celkového přežití pro pacienty s metastatickým melanomem s mutací BRAF V600E/K¹

Snížení rizika úmrtí o 29 % v porovnání s monoterapií přípravkem Tafinlar¹

Reference: 1. Long GV, Stroyakovskiy D, Gogas H et al. Lancet 2015; 386: 444-51

ZKRÁCENÁ INFORMACE TAFINLAR 50 mg tvrdé tobolky TAFINLAR 75 mg tvrdé tobolky

Složení: Dabrafenib mesilas v množství odpovídajícím 50 mg, resp. 75 mg dabrafenibu. **Indikace:** Dabrafenib je indikován v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Doporučená dávka dabrafenibu užívávaného buď v monoterapii, nebo v kombinaci s trametinibem je 150 mg (dvě 75 mg tobolky) dvakrát denně (celková denní dávka 300 mg). Dabrafenib je třeba užít nejméně 1 hodinu před jídlem nebo alespoň 2 hodiny po jídle a mezi jednotlivými dávkami je třeba ponechat interval přibližně 12 hodin. Ke zlepšení compliance pacienta je třeba dabrafenib užívat v podobnou dobu každý den. Pokud se užívá dabrafenib a trametinib v kombinaci, trametinib se má podávat jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. V případě toxicity spojené s užíváním dabrafenibu v kombinaci s trametinibem se musí dávka obou látek snížit, přerušit nebo ukončit současně. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou v případě výskytu horečky, uveitidy, malignit s RAS pozitivní mutací vyskytujících se v jiné lokalitě než kožní a prodloužení QT intervalu, snížení ejekční frakce levé komory, okluze retinální žíly, ablace retinálního pigmentového epitelu a intersticiální plicní onemocnění/pneumonie. U pacientů > 65 let není nutná počáteční úprava dávkování. U pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater je třeba dabrafenib používat s opatrností a to jak při užívání v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem. Klinické údaje u pediatrické populace nejsou k dispozici. Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Bezpečnost a účinnost dabrafenibu nebyla stanovena u pacientů s melanomem s divokým typem genu BRAF, proto se dabrafenib u těchto pacientů nemá používat. Při podávání dabrafenibu jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem, se mohou vyskytovat nové malignity, a to jak kožní, tak mimo kožní lokalizaci. U 1 % pacientů léčených dabrafenibem v monoterapii nebo v kombinaci s trametinibem v klinických studiích byly zaznamenány závažné neinfekční febrilie, které byly doprovázeny těžkou žízností, dehydratací, hypotenzí a/nebo akutním renálním selháním přerušovaného původu u subjektů s původně normálními renálními funkcemi. U pacientů léčených dabrafenibem samotným nebo v kombinaci s trametinibem byly zaznamenány případy kožního spinocelulárního karcinomu (cuSCC), které zahrnují léze klasifikované jako podtyp keratoakantomu. Před zahájením léčby dabrafenibem a poté každý měsíc v průběhu léčby a po dobu až 6 měsíců od ukončení léčby se doporučuje provádět kožní vyšetření. Ve sledování se má pokračovat po dobu 6 měsíců po ukončení léčby dabrafenibem nebo do zahájení další protinádorové léčby. Pacienti užívající dabrafenib jak v monoterapii, tak v kombinaci s trametinibem by měli být v průběhu léčby sledováni s ohledem na subjektivní a objektivní oční příznaky (z důvodu možného vzniku iriditidy) a na sérový kreatinin. Před zahájením léčby, jeden měsíc po zahájení léčby a po změně dávkování je nutné u všech pacientů zkontrolovat elektrokardiogram (EKG) a hladinu iontů (včetně magnezia). Léčba dabrafenibem se nedoporučuje u pacientů s nekontrolovatelnými abnormalitami iontů (včetně magnezia), se syndromem prodloužení QT intervalu a u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. V souvislosti s trametinibem užíváním v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku, výskyt intersticiálního plicního onemocnění nebo pneumonie, vyrážky a rhabdomyolýzy. Pokud se u pacientů v průběhu užívání dabrafenibu s trametinibem objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončte. Ženy ve fertilním věku musí v průběhu léčby a po dobu 4 týdnů po ukončení léčby používat účinnou antikoncepci a 4 měsíce po poslední dávce trametinibu, je-li podáván v kombinaci s dabrafenibem. **Interakce:** Při společném podávání dabrafenibu se silnými inhibitory (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir), je třeba postupovat s opatrností. Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 [např. rifampicin, fenofenon, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)]. Látky, které zvyšují pH, mohou snižovat biologickou dostupnost dabrafenibu po perorálním podání, je třeba se vyvarovat současného podávání léčivých přípravků, které zvyšují žaludeční pH. Současné podávání dabrafenibu s warfarinem nebo s digoxinem může vést ke snížení expozice warfarinu respektive digoxinu. Opakované podávání dávky trametinibu 2 mg jednou denně společně s dabrafenibem 150 mg dvakrát denně nevedlo ke klinicky významným změnám C_{max} a AUC trametinibu nebo dabrafenibu. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: snížení chuti k jídlu, kašel, průjem, syndrom palmo-plantární erythrodysestzie, hyperkeratóza, bolest hlavy, pyrexie, artalgie, myalgie, bolest končetin, pyrexie, zimnice, astenie, únava, nauzea, papilom, alopecie, vyrážka a zvracení. Časté: kožní spinocelulární karcinom, seborrhoická keratóza, akrochordon (kožní přívěsky), bazocelulární karcinom, hypofosfatémie, hyperglykémie, zácpa, suchá kůže, pruritus, aktnická keratóza, kožní léze, erytém, příznaky podobné chřipce, pokles LVEF. **Novic pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: infekce močových cest, nazofaryngitida, neutropenie, snížená chuť k jídlu, závrate, hypertenze, hemoragie, kašel, zácpa, průjem, suchá kůže. Časté: celulitida, folikulitida, paronichium, pustulární vyrážka, anémie, trombocytopenie, leukopenie, hyponatremie, hypotenze, poruchy vidění, snížení ejekční frakce, dušnost, suchost v ústech, stomatitida, zvýšení gama-glutamyltransferázy a alkalické fosfatázy v krvi, aktnická keratóza, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, pankulitida, svalové spazmy. **Daří nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchovávání:** Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** 28 nebo 120 tvrdých tobolek. **Poznámka:** Před předepsáním léku si pečlivě přečtěte úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** EU/113/865/001-4. **Datum registrace:** 26.8.2013. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.8.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, přípravek je hrazen v monoterapii z prostředků veřejného zdravotního pojištění.**

ZKRÁCENÁ INFORMACE MEKINIST 0,5 mg potahované tablety MEKINIST 1 mg potahované tablety MEKINIST 2 mg potahované tablety

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz Souhrn údajů o přípravku, bod 4.8.

Složení: Léčivá látka: Mekinist 0,5 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 0,5 mg. Mekinist 1 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 1,0 mg. Mekinist 2 mg: Jedna potahovaná tableta obsahuje trametinibum 2,0 mg. **Indikace:** Monoterapie nebo v kombinaci s dabrafenibem k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastatickým melanomem s mutací V600 genu BRAF. **Dávkování:** Léčba musí být vedena pouze lékařem se zkušenostmi s protinádorovou léčbou. Pacient musí mít potvrzenou mutaci V600 genu BRAF pomocí validovaného testu. Doporučená zahajovací dávka trametinibu je 2 mg jednou denně. Doporučená zahajovací dávka dabrafenibu užívávaného v kombinaci s trametinibem je 150 mg dvakrát denně. V případě toxicity spojené s užíváním trametinibu v kombinaci s dabrafenibem se musí dávka obou látek snížit, přerušit nebo ukončit. Vyskytne-li se u pacienta spinocelulární karcinom (cuSCC) nebo nový primární melanom, úprava dávky se nedoporučuje. Výjimky, kde jsou úpravy dávkování nezbytné jenom pro jednu ze dvou látek, jsou blíže popsány v textu SPC – jedná se o horečku, uveitidu, malignity s RAS pozitivní mutací vyskytujících se v jiné lokalitě než kožní a prodloužení QT intervalu (primárně spojené s dabrafenibem), snížení ejekční frakce levé komory (LVEF), okluze retinální žíly (RVO), ablace retinálního pigmentového epitelu (RPED) a intersticiální plicní onemocnění (ILD)/pneumonie (primárně spojené s trametinibem). U pacientů s mírnou nebo středně závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutná úprava dávkování. Trametinib je třeba u pacientů se závažnou poruchou funkce ledvin a u pacientů se středně závažnou až závažnou poruchou funkce jater používat s opatrností, a to jak při užívání v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem. Trametinib se užívá perorálně, tablety se nesmí žvýkat ani drtit a užívá se bez jídla. Jakmile se užívá trametinib a dabrafenib v kombinaci, trametinib se podává jednou denně ve stejnou dobu každý den buď s ranní dávkou, nebo s večerní dávkou dabrafenibu. Další informace o dávkování – viz úplná informace o přípravku. **Kontraindikace:** Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku přípravku. **Zvláštní upozornění/opatření:** Léčba kombinací trametinib-dabrafenib by měla být zvážena u pacientů po předchozí léčbě BRAF inhibitory. Existují informace o výskytu nových malignit, je-li trametinib podáván v kombinaci s dabrafenibem. Byly hlášeny případy nové diagnostikované primárního melanomu a cuSCC (včetně keratoakantomu) u pacientů léčených trametinibem v kombinaci s dabrafenibem. U pacientů s mutacemi v RAS může dabrafenib na základě mechanismu účinku zvyšovat riziko vzniku malignit mimo kožní lokalizaci. U pacientů užívajících trametinib v monoterapii a v kombinaci s dabrafenibem se vyskytly hemoragické příhody, včetně závažných hemoragických příhod a fatální hemoragie. Trametinib má být u pacientů s poruchou funkce levé komory užíván s opatrností. V souvislosti s trametinibem užíváním v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem bylo hlášeno zvýšení krevního tlaku a dále horečka, u které jeví výskyt a závažnost jsou zvýšeny v případě kombinací terapie. V klinické studii fáze III se u 2,4 % (5/211) pacientů léčených trametinibem v monoterapii rozvinulo intersticiální plicní onemocnění nebo pneumonie. Léčbu trametinibem je třeba přerušit u pacientů se suspektním intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonií, včetně pacientů s novými nebo progresivními plicními symptomy a nálezy zahrnujícími kašel, dušnost, hypoxii, pleurální výpotek nebo infiltráty. Léčbu trametinibem je třeba trvale ukončit u pacientů s diagnostikovaným intersticiálním plicním onemocněním nebo pneumonií dosud nebyla stanovena. Trametinib se nedoporučuje podávat pacientům s okluzí retinální žíly v anamnéze. Pokud se u pacientů objeví symptomy plicní embolie nebo hluboké žilní trombózy, jako jsou dušnost, bolest na hrudi nebo otok rukou či nohou, musí ihned vyhledat lékařskou pomoc. V případě život ohrožující plicní embolie léčbu trametinibem a dabrafenibem trvale ukončte. **Interakce:** Trametinib může způsobit přechodnou inhibici BCRP substrátů (např. pitavastatinu) ve střevě, která může být minimalizována odděleným podáním (s minimálně 2hodinovým odstupem) těchto léků a trametinibu. Při užívání v kombinaci s dabrafenibem, je třeba postupovat s opatrností u silných inhibitorů (např. ketokonazol, gemfibrozil, nefazodon, klaritromycin, ritonavir, sachinavir, telitromycin, itraconazol, vorikonazol, posakonazol, atazanavir). Je nutné se vyvarovat současného podávání dabrafenibu se silnými induktory CYP2C8 a CYP3A4 [např. rifampicin, fenofenon, karbamazepin, fenobarbital nebo třezalka tečkovaná (Hypericum perforatum)]. Pacienti by měli užívat trametinib v monoterapii nebo v kombinaci s dabrafenibem alespoň jednu hodinu před jídlem nebo dvě hodiny po jídle. **Těhotenství a kojení:** Přípravek se nedoporučuje podávat v průběhu těhotenství, pokud to není nezbytně nutné. V průběhu podávání přípravku se nedoporučuje kojení. Přípravek může snížit účinnost hormonální antikoncepce. **Nežádoucí účinky:** Velmi časté: Hypertenze, hemoragie, kašel, dušnost, průjem, nauzea, zvracení, zácpa, bolest břicha, suchost v ústech, vyrážka, akneiformní dermatitida, suchá kůže, pruritus, alopecie, únava, periferní edém, pyrexie, zvýšení AST. Časté: Anémie, hypersenzitivita, dehydratace, rozmazané vidění, periorbitální edém, poruchy vidění, dysfunkce levé komory, snížení ejekční frakce, lymfédem, pneumonie, stomatitida, erytém, syndrom palmo-plantární erythrodysestzie, kožní fisury, popraskaná kůže, edém obličej, zánět sliznic, astenie, folikulitida, paronichium, celulitida, pustulární vyrážka, zvýšení ALT, zvýšení alkalické fosfatázy v krvi. **Novic pro kombinaci trametinibu s dabrafenibem:** Velmi časté: Infekce močových cest, nazofaryngitida, neutropenie, snížená chuť k jídlu, bolest hlavy, závrate, artralgie, myalgie, bolest končetin, zimnice, onemocnění podobné chřipce. Časté: Spinocelulární karcinom, papilom, seborrhoická keratóza, akrochordon (kožní přívěsky), trombocytopenie, leukopenie, hyponatremie, hypofosfatémie, hyperglykémie, hypotenze, zvýšení gama-glutamyltransferázy v krvi, aktnická keratóza, noční pocení, hyperkeratóza, alopecie, kožní léze, hyperhidróza, pankulitida, svalové spazmy. **Daří nežádoucí účinky – viz úplná informace o přípravku. Podmínky uchovávání:** Uchovávejte v chladničce (2°C až 8°C). Uchovávejte v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem a vlhkostí. **Dostupné lékové formy/velikosti balení:** Lahvička o obsahu 7 nebo 30 tablet. **Poznámka:** Dříve než lék předepíšete, přečtěte si pečlivě úplnou informaci o přípravku. **Reg. číslo:** Mekinist 0,5 mg – EU/11/4/931/01, EU/11/4/931/02, Mekinist 1 mg – EU/11/4/931/03, EU/11/4/931/04, Mekinist 2 mg – EU/11/4/931/05, EU/11/4/931/06. **Datum registrace:** 30.06.2014. **Datum poslední revize textu SPC:** 25.8.2015. **Držitel rozhodnutí o registraci:** Novartis Europharm Limited, Frimley Business Park, Camberley GU16 7SR, Velká Británie. **Výdej přípravku je vázán na lékařský předpis, úhrada přípravku z prostředků veřejného zdravotního pojištění dosud nebyla stanovena.**