

PROGRAM LEKOWY B.9.FM LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI

obowiązujący od dnia 1 października 2025¹



Zawiera informacje dotyczące
leków **ENHERTU®**, **LYNPARZA®**
oraz **TRUQAP®**.



-  Szczegóły refundacyjne kapiwasertybu w raku piersi z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA* lub *AKT* lub *PTEN*
-  Szczegóły refundacyjne T-DXd w raku piersi HER2+
-  Szczegóły refundacyjne T-DXd w raku piersi HER2-low
-  Szczegóły refundacyjne olaparybu we wczesnym/zaawansowanym raku piersi u pacjentów z *gBRCA1/2m*

Załącznik B.9.FM. LECZENIE CHORYCH NA RAKA PIERSI (ICD-10: C50)

ZAKRES ŚWIADCZENIA GWARANTOWANEGO

ŚWIADCZENIOBIORCY

W programie finansuje się leczenie przedoperacyjne lub pooperacyjne anty-HER2 oraz do 4 linii leczenia anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-dodatniego raka piersi substancjami:

- 1) trastuzumab;
- 2) pertuzumab;
- 3) trastuzumab emtanzyna;
- 4) tukatynib;
- 5) **trastuzumab derukstekan.**

W leczeniu przedoperacyjnym stosowany jest: trastuzumab lub trastuzumab z pertuzumabem (podawane niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego).

W leczeniu uzupełniającym stosowany jest: trastuzumab oraz trastuzumab emtanzyna.

W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem trastuzumabu emtanzyny.

W leczeniu anty-HER2 przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania), stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.1.1.-2.1.6.:

- 1) pertuzumab łącznie z trastuzumabem (podawane niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i docetaksel w pierwszej linii leczenia, a jeśli wcześniej była stosowana terapia przedoperacyjna trastuzumabem +/- pertuzumabem lub uzupełniająca trastuzumabem, czas od jej zakończenia do nawrotu musi wynosić powyżej 12 miesięcy;
- 2) trastuzumab łącznie z chemioterapią, hormonoterapią lub samodzielnie w pierwszej linii leczenia chorych, które nie otrzymywały trastuzumabu w leczeniu przedoperacyjnym lub uzupełniającym; trastuzumab może być także stosowany w drugiej lub kolejnych liniach leczenia paliatywnego, jeśli chora wcześniej nie otrzymywała terapii anty-HER2;
- 3) trastuzumab emtanzyna w drugiej lub trzeciej linii leczenia, a w pierwszej tylko, gdy była stosowana terapia przedoperacyjna lub uzupełniająca trastuzumabem i czas od jej zakończenia do nawrotu wynosi nie więcej niż 12 miesięcy lub nawrót wystąpił w jej trakcie;
- 4) tukatynib w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną w trzeciej lub czwartej linii leczenia, a w drugiej tylko w przypadku, gdy w pierwszej linii stosowano trastuzumab +/- pertuzumab albo trastuzumab emtanzyna oraz występują przerzuty do ośrodkowego układu nerwowego; podanie tukatynibu wymaga zastosowania wcześniej co najmniej jednej linii paliatywnej terapii anty-HER2;
- 5) **trastuzumab derukstekan w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii leczenia stosowanej z powodu nieoperacyjnego lub zaawansowanego HER2-dodatniego raka piersi po zastosowaniu co najmniej jednej linii terapii anty-HER2.**

W programie finansuje się leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi z niską ekspresją HER2 (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-) niezależnie od statusu receptorów hormonalnych substancją:

- 1) **trastuzumab derukstekan u chorych, którzy otrzymali wcześniej leczenie systemowe w przerzutowym raku piersi (przynajmniej jedna linia leczenia) lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia, a w hormonozależnym raku piersi tylko, gdy w leczeniu przerzutowego raka piersi była stosowana hormonoterapia z lub bez inhibitorów CDK4/6 (o ile nie ma przeciwwskazań do takiego schematu leczenia).**

W programie finansuje się leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią albo rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy HR+, HER2-ujemnego raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu określonym klinicznie lub patomorfologicznie zgodnie z pkt 5) kryteriów włączenia.

W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER2-ujemnego raka piersi substancjami:

- 1) palbocyklibem;
- 2) rybocyklibem;
- 3) abemacyklibem;
- 4) alpelisybem;

MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA

1. Leczenie wczesnego raka piersi

1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi

Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).

Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).

Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).

Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).

Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu).

Dawka nasycająca pertuzumabu: 840 mg (pierwszy cykl leczenia).

Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420 mg (kolejne cykle leczenia).

Każdy cykl leczenia obejmuje 21 dni niezależnie od rytmu stosowania trastuzumabu.

Dawka nasycająca produktu leczniczego złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: 1200 mg – pertuzumab / 600 mg – trastuzumab (pierwszy cykl leczenia)

Dawka podtrzymująca produktu leczniczego złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: 600 mg – pertuzumab / 600 mg – trastuzumab (kolejne cykle leczenia, co 3 tygodnie).

Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie).

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.

W programie lekowym trastuzumab podaje się:

- 1) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami;
- 2) po zakończeniu chemioterapii adjuwantowej z antracyklinami w skojarzeniu z paklitakselm lub docetakselam;

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

1. Leczenie wczesnego raka piersi

1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi

1.1.1. Wykaz badań przy kwalifikacji

- a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ (ISH) potwierdzające nadekspresję receptora HER2 i ocena stopnia ekspresji receptorów ER i PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),
- b) morfologia krwi z rozmazem,
- c) stężenie kreatyniny,
- d) aktywność ALAT,
- e) aktywność AspAT,
- f) stężenie bilirubiny,
- g) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej,
- h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej,
- i) scyntygrafia kości (w zależności od oceny klinicznej),
- j) mammografia lub USG piersi wraz z dołami pachowymi – u chorych leczonych przedoperacyjnie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie TK lub MR piersi) w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian przed leczeniem,
- k) EKG,
- l) badanie ECHO,
- m) konsultacja kardiologiczna – wyłącznie u pacjentów ze współistniejącymi istotnymi schorzeniami układu sercowo-naczyniowego i ze wskazań klinicznych.

1.1.2. Monitorowanie leczenia

- 1) badania wykonywane nie rzadziej niż:
 - a) raz na 3 tygodnie podczas stosowania chemioterapii i trastuzumabu emtanzyny,
 - b) raz na 3 miesiące podczas stosowania trastuzumabu w monoterapii:
 - morfologia krwi z rozmazem (w przypadku stosowania trastuzumabu w skojarzeniu z paklitakselm podawanym co 7 dni badanie należy wykonać również przed każdym podaniem paklitakselu),
 - stężenie kreatyniny,
 - aktywność ALAT,
 - aktywność AspAT,
 - stężenie bilirubiny;
- 2) badania wykonywane co 3 miesiące:
 - a) USG piersi wraz z dołami pachowymi (u chorych leczonych przedoperacyjnie) w celu oceny odpowiedzi na leczenie (w uzasadnionych sytuacjach klinicznych zamiennie tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny piersi – należy zastosować tę samą metodę co wyjściowo przed leczeniem);

ŚWIADCZENIOBIORCY

- 5) kapiwasertybem;
- 6) talazoparybem;
- 7) olaparybem.

W leczeniu uzupełniającym luminalnego HER2-ujemnego raka piersi oraz potrójnie ujemnego raka piersi stosowany jest:

- 1) olaparyb w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.

W leczeniu przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii określonymi w punktach 2.2.1.-2.2.4.:

- 1) inhibitory CDK4/6 (abemacyklil albo palbocyklil albo rybocyklil) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy w pierwszej lub drugiej linii leczenia;
- 2) inhibitory CDK4/6 (abemacyklil albo rybocyklil) w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej linii leczenia oraz (abemacyklil albo palbocyklil albo rybocyklil) w drugiej linii leczenia;
- 3) alpelisyb w skojarzeniu z fulwestrantem w pierwszej lub drugiej linii leczenia – po progresji lub nawrocie raka piersi w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego z zastosowaniem inhibitora aromatazy;
- 4) kapiwasertyb w skojarzeniu z fulwestrantem w drugiej lub trzeciej linii leczenia finansowanej w ramach programu lekowego – po progresji lub nawrocie raka piersi u chorych w trakcie lub po zakończeniu leczenia hormonalnego, a w pierwszej linii tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6;
- 5) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w drugiej lub trzeciej linii leczenia u chorych z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA1/2, po uprzednim zastosowaniu hormonoterapii z lub bez inhibitorów CDK4/6 w leczeniu paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie 1-2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej z udziałem antracykliny i taksoidu i 1 linii chemioterapii paliatywnej).

W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów PARP.

W programie finansuje się leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) HER-2 ujemnego raka piersi u pacjentów uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii (samodzielną bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorami CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby i co najmniej dwiema liniami chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołoperacyjnej, chemioterapia okołoperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej):

- 1) sacytuzumabem gowitekaniem.

W programie finansuje się do 3 linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego (gdy radykalne leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania) potrójnie ujemnego raka piersi substancjami:

- 1) pembrolizumabem;
- 2) talazoparybem;
- 3) olaparybem;
- 4) sacytuzumabem gowitekaniem.

Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe)

kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu.

W leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi stosowane są zgodnie z numerami linii (jeden schemat paliatywnej chemioterapii stosowany poza programem lekowym stanowi także linię leczenia) określonymi w punktach 2.3.1.-2.3.3.:

- 1) pembrolizumab w leczeniu przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 w skojarzeniu z paklitaksem albo z gemcytabiną i karboplatiną (pierwsza linia leczenia). Do leczenia kwalifikowani są pacjenci, u których stwierdzono brak wcześniejszego farmakologicznego leczenia systemowego nieoperacyjnego lub przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi, przy czym za leczenie systemowe nie uznaje się wcześniejszej terapii z założeniem radykalnym zakończonej w okresie powyżej 6 miesięcy. Zastosowanie terapii nie jest możliwe po wcześniejszym zastosowaniu immunoterapii pembrolizumabem w leczeniu okołoperacyjnym;
- 2) talazoparyb albo olaparyb w monoterapii w pierwszej lub drugiej lub trzeciej linii leczenia przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji germinalnych w genach BRCA 1/2, gdy leczenie miejscowe jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania pacjenci musieli otrzymać wcześniej chemioterapię zawierającą taksoid lub antracyklinę w leczeniu okołoperacyjnym lub paliatywnym (dopuszczalne jest wcześniejsze stosowanie nie więcej niż 2 linii chemioterapii paliatywnej lub chemioterapii okołoperacyjnej i 1 linii chemioterapii paliatywnej);

MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA

- 3) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem docetakselu i karboplatyny;
- 4) w skojarzeniu z chemioterapią adjuwantową z użyciem paklitakselu w monoterapii;
- 5) w skojarzeniu z chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej;
- 6) w skojarzeniu z pertuzumabem (leki podawane niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią przedoperacyjną i następnie w terapii adjuwantowej.

Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa:

- a) maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań co 3 tygodnie (w tym w schemacie określonym w pkt 4), albo
- b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

Pooperacyjne podawanie trastuzumabu należy wznowić jak najszybciej po przeprowadzonym leczeniu operacyjnym.

W uzasadnionych przypadkach możliwe jest ponowne podjęcie leczenia uzupełniającego trastuzumabem po przerwie trwającej dłużej niż 60 dni. Warunkiem podjęcia takiego leczenia jest wykluczenie sytuacji, w których przerwy spowodowane zostały wystąpieniem działań niepożądanych lub progresją choroby.

Całkowity czas aktywnej terapii pertuzumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią to:

- a) od 3 do 6 podań pertuzumabu w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią,
- albo
- b) do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

Jeżeli pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawane są niezależnie w przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

Dobór badań musi umożliwić ocenę odpowiedzi na leczenie.

- 3) badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki):

- a) EKG,
- b) ECHO.

1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi

1.2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji

- a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej);
- b) morfologia krwi z rozmazem,
- c) stężenie kreatyniny,
- d) aktywność ALAT,
- e) aktywność AspAT,
- f) stężenie bilirubiny,
- g) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym.
- h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej w celu wykluczenia przerzutów odległych
- i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR w celu wykluczenia przerzutów odległych
- j) scyntygrafia kości (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej) w celu wykluczenia przerzutów odległych
- k) EKG,
- l) inne badania laboratoryjne i obrazowe w razie wskazań klinicznych.

1.2.2. Monitorowanie leczenia

- 1) badania laboratoryjne:
 - a) morfologia krwi z rozmazem;
 - b) stężenie kreatyniny;
 - c) aktywność ALAT;
 - d) aktywności AspAT;
 - e) stężenie bilirubiny;
 - f) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym;
 - g) EKG (w celu oceny QTc w ok. 14 dniu pierwszego cyklu (+/- 7 dni), a potem w zależności od wskazań klinicznych) w przypadku leczenia rybocyklidem;
 - h) inne badania w razie wskazań klinicznych;
 - i) badania obrazowe w zależności od oceny sytuacji klinicznej i wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się:

- pkt 1 a-e badania wykonuje się co 4 tygodnie (cykl 28-dniowy) przez pierwsze 4 cykle i następnie w zależności od wskazań

ŚWIADCZENIOBIORCY

MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

3) sacytuzumab gowitekan w monoterapii w drugiej lub trzeciej lub czwartej linii przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego nieresekcyjnego potrójnie ujemnego raka piersi; wymagane są wcześniej co najmniej dwie linie paliatywnego leczenia systemowego (u pacjentów leczonych okołoperacyjnie wymagana jest co najmniej jedna linia systemowego leczenia paliatywnego).

Ponadto, w programie finansuje się leczenie pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) kontynuowane pembrolizumabem jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium potrójnie ujemnego raka piersi z dużym ryzykiem nawrotu. W programie lekowym istnieje jednorazowa możliwość zastosowania immunoterapii.

1. Leczenie wczesnego raka piersi

1.1. Leczenie wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje:

1.1.1. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo

1.1.2. leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią albo

1.1.3. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem w skojarzeniu z chemioterapią albo

1.1.4. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi trastuzumabem emtanzyną.

Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, HER2-dodatniego raka piersi:

- 1) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi;
- 2) udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+/ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);
- 3) stopień zaawansowania:
 - a) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi trastuzumabem:
 - nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 10 mm lub obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych,
 - lub
 - nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego,
 - albo
 - b) w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowego) raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i chemioterapią:
 - nowotwór pierwotnie operacyjny, jeśli średnica guza piersi oceniona w badaniach obrazowych wynosi powyżej 20 mm i obecny jest przerzut do regionalnego węzła/węzłów chłonnych lub nie ma ekspresji receptorów ER i PgR,
 - lub
 - nowotwór pierwotnie nieoperacyjny, jeśli możliwe jest radykalne leczenie chirurgiczne po zastosowaniu leczenia systemowego,
 - albo
 - c) w przypadku wyłącznie leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem:
 - wyjściowo średnica guza powyżej 5 mm lub cecha cN1, jeżeli chore otrzymały systemowe leczenie przedoperacyjne (w tym zawierające trastuzumab lub pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem i chemioterapią),
 - lub
 - średnica komponentu inwazyjnego guza piersi powyżej 5 mm lub obecność przerzutu lub przerzutów do regionalnych węzłów chłonnych stwierdzone na podstawie badania pooperacyjnego – niezależnie od stosowanego systemowego leczenia przedoperacyjnego,
 - albo
 - d) nawrót miejscowy (ściana klatki piersiowej lub pierś po oszczędzającym leczeniu) lub regionalny (węzły chłonne) – wyłącznie u pacjentów po doszczętnym leczeniu tego nawrotu, którzy nie byli leczeni wcześniej trastuzumabem;
 - albo
 - e) wyłącznie w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) trastuzumabem emtanzyną:
 - pierwotny stopień zaawansowania I-III,
 - oraz
 - zakończona przedoperacyjna chemioterapia zawierająca taksoid i przedoperacyjna terapia anty-HER2,

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego są związane z pertuzumabem i wymagają przerwania terapii należy zakończyć terapię preparatem złożonym i kontynuować terapię trastuzumabem podawanym niezależnie.

W przypadku wystąpienia miejscowych działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego uniemożliwiają kontynuację terapii preparatem złożonym, należy kontynuować terapię pertuzumabem i trastuzumabem podawanymi niezależnie.

Po zabiegu operacyjnym stosuje się leczenie uzupełniające trastuzumabem. Łącznie leczenie neoadjuwantowe i adjuwantowe i całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem trwa maksymalnie 12 miesięcy lub maksymalnie 18 podań trastuzumabu (stosowanego co 3 tygodnie).

Całkowity czas aktywnej terapii trastuzumabem emtanzyną wyłącznie w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym) HER2-dodatniego raka piersi:

- a) obejmuje maksymalnie 14 podań,
- albo
- b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby,
- albo
- c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

Pacjenci, u których wcześniejsze zakończenie leczenia trastuzumabem emtanzyną spowodowane jest wystąpieniem objawów niepożądanych niezwiązanych – w opinii lekarza – z samym trastuzumabem, mogą zostać włączeni do programu leczenia adjuwantowego raka piersi schematem zawierającym trastuzumab i ukończyć terapię anty-HER2 zawierającą nie więcej niż 18 podań (łącznie z liczbą podań w leczeniu przedoperacyjnym i liczbą podań trastuzumabu emtanzyny).

1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi

Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklidu: 300 mg/dobę (2 x 150 mg) codziennie (1 cykl trwa 28 dni). Zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklidu:

- klinicznych, ale nie rzadziej niż co 3 miesiące,
 - Badania f) wykonuje się co 3 miesiące (+/- 14 dni),
 - 2) badania obrazowe:
 - a) mammografia, w razie potrzeby uzupełniona o USG piersi lub MR.
- Badania wykonuje się:
- nie rzadziej niż co 12 miesięcy.

1.3. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi z obecnością mutacji w genach BRCA

1.3.1. Wykaz badań przy kwalifikacji

- a) potwierdzenie obecności mutacji germlinalnej BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),
- b) potwierdzenie braku ekspresji receptora HER2 i określenie stanu steroidowych receptorów hormonalnych,
- c) morfologia krwi z rozmazem,
- d) stężenie kreatyniny,
- e) stężenie bilirubiny,
- f) aktywność ALAT,
- g) aktywność AspAT,
- h) USG lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej),
- i) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej),
- j) scyntygrafia kośćca (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej),
- k) inne badania w razie wskazań klinicznych.

1.3.2. Monitorowanie leczenia

- a) morfologia krwi z rozmazem,
- b) oznaczenie stężenia w surowicy:
 - kreatyniny,
 - bilirubiny,
 - oznaczenie aktywności transaminaz (AspAT, ALAT),
- c) inne badania w razie wskazań klinicznych.

Badania wykonuje się przed rozpoczęciem każdego cyklu leczenia olaparybem.

1.4. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi

1.4.1. Wykaz badań przy kwalifikacji

- a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),
- b) morfologia krwi z rozmazem,
- c) stężenie kreatyniny,
- d) aktywność ALAT,
- e) aktywność AspAT,
- f) stężenie bilirubiny,

ŚWIADCZENIOBIORCY

MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

- oraz
- potwierdzenie patomorfologiczne obecności choroby resztkowej w piersi lub węzłach chłonnych pachy;
- 4) przebyte leczenie chirurgiczne lub planowane leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:
- a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, lub
 - b) wycięciu guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające).

Przedmiotowe kryterium kwalifikacji nie ma zastosowania w przypadku pacjentów kwalifikowanych na podstawie pkt 3) lit. d)

- 5) wartość LVEF co najmniej 50%;
 - 6) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
 - 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
 - 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- 9) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

1.2. Leczenie wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje:

- 1.2.1. Leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) abemacyklibem w skojarzeniu z hormonoterapią raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych z wysokim ryzykiem nawrotu albo rybocyklibem w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy raka piersi z wysokim ryzykiem nawrotu, u dorosłych pacjentów we wczesnym stadium raka piersi wykazującego ekspresję receptora hormonalnego i niewykazującego ekspresji receptora typu 2. dla ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu.

W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6.

Kryteria kwalifikacji wczesnego HR-dodatniego, HER2-ujemnego raka piersi:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi;
- 3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
- 4) udokumentowany brak nadmiernej ekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/- w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- 5) obecność następujących cech wysokiego ryzyka nawrotu określonych klinicznie lub patomorfologicznie:
 - a) w przypadku leczenia abemacyklibem:
 - ≥ 4 zajęte przerzutami pachowe węzły chłonne, albo
 - 1-3 zajęte pachowe węzły chłonne i co najmniej jedno z następujących kryteriów:
 - wielkość zmiany nowotworowej ≥ 5 cm (w przypadku chorych po przebytych leczeniu neoadjuwantowym – wielkość może być oceniona w badaniach obrazowych),
 - stopień złośliwości histologicznej G3;
 - albo
 - b) w przypadku leczenia rybocyklibem:
 - stopień IIB-III zaawansowania anatomicznego lub
 - stopień IIA zaawansowania anatomicznego, w którym:
 - występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych lub
 - nie występują przerzuty do pachowych węzłów chłonnych, ale stwierdza się:
 - stopień złośliwości histologicznej G3 albo
 - stopień złośliwości histologicznej G2 z występowaniem któregośkolwiek z następujących kryteriów:

400 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni).

Rozpoczęcie terapii abemacyklibem powinno mieć miejsce nie później niż 3 miesiące od rozpoczęcia hormonoterapii uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym).

Rozpoczęcie terapii rybocyklibem powinno mieć miejsce nie później niż 12 miesięcy od rozpoczęcia hormonoterapii neoadjuwantowej lub uzupełniającej (po radykalnym leczeniu operacyjnym).

Dawka dobowo inhibitorów aromatazy lub antagonisty estrogenów stosowanych w skojarzeniu z abemacyklibem albo inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z rybocyklibem:

- a) letrozol: 2,5 mg/dobę
- b) anastrozol: 1 mg/dobę
- c) eksemetast: 25 mg/dobę
- d) tamoksyfen: 20 mg/dobę

U chorych z zachowaną czynnością jajników w okresie przed- i okołomenopauzalnym należy rozważyć stosowanie jednocześnie gosereliny.

W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cyklibu może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni.

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leków zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.

1.2.1. Czas leczenia:

- a) abemacyklib – leczenie trwa maksymalnie 24 miesiące (1 cykl leczenia trwa 4 tygodnie) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu,

albo

- b) rybocyklib – leczenie trwa maksymalnie 36 miesięcy lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

1.3. Leczenie wczesnego, HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi

- g) poziom TSH i fT4,
 - h) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni),
 - i) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni),
 - j) scyntygrafia kości (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej);
 - k) EKG,
 - l) konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG,
 - m) tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne),
 - n) mammografia,
 - o) USG piersi z oceną dołków pachowych,
 - p) inne badania obrazowe w razie wskazań klinicznych.
- Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie.

1.4.2. Monitorowanie leczenia

- 1) badania laboratoryjne:
 - a) morfologia krwi z rozmazem,
 - b) stężenie kreatyniny,
 - c) aktywność ALAT,
 - d) aktywność AspAT,
 - e) stężenie bilirubiny,
 - f) oznaczenie poziomu TSH i fT4 dotyczy jedynie leczenia pembrolizumabem,
 - g) oznaczenie glikemii na czczo.

Badania wykonuje się:

 - nie rzadziej niż co 3 tygodnie lub przed każdym cyklem chemioterapii w przypadku pembrolizumabu w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) pembrolizumabem – punkty a-e,
 - nie rzadziej niż co 3 miesiące w przypadku leczenia przedoperacyjnego (neoadjuwantowym) pembrolizumabem – punkty f-g,
 - nie rzadziej niż raz na 3 miesiące w przypadku leczenia pooperacyjnego (adjuwantowego) pembrolizumabem – punkty a-g;
- 2) badania obrazowe (wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej):
 - a) ECHO serca,
 - b) USG piersi z dołami pachowymi (tylko podczas leczenia przedoperacyjnego).

Badania wykonuje się:

 - nie rzadziej niż raz na 3 miesiące jedynie podczas leczenia przedoperacyjnego (częściej, gdy są wskazania kliniczne).

ŚWIADCZENIOBIORCY

- Ki-67 ≥ 20%
lub
 - wskaźnik wysokiego ryzyka w wyniku badania sygnatury genowej;
- 6) przebyte leczenie chirurgiczne o założeniu radykalnym polegające na:
 - a) amputacji piersi oraz wycięciu pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające);
 - b) wycięcia guza z marginesem tkanek prawidłowych oraz pachowych węzłów chłonnych lub biopsji węzła wartowniczego, której wynik nie uzasadnia wykonania limfadenektomii z uzupełniającą radioterapią całej piersi (leczenie oszczędzające);
 - 7) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
 - 8) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
 - 9) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego;
 - 10) brak przeciwwskazań do stosowania abemacyklubu albo rybocyklubu;
 - 11) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
 - 12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.
- Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

1.3. Leczenie wczesnego HER2-ujemnego i potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:

1.3.1. leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) raka piersi olaparybem w monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną pacjentów z germinalnymi mutacjami BRCA1/2, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową.

Kryteria kwalifikacji wczesnego, HER2-ujemnego raka piersi:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
- 2) potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi bez przerzutów odległych (tj. cecha M0 w klasyfikacji TNM);
- 3) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/- w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- 4) obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej);
- 5) zakończone miejscowe leczenie chirurgiczne piersi lub węzłów pachowych (chorzy po zabiegach chirurgicznych muszą ukończyć radioterapię adjuwantową o ile jest wskazana);
- 6) ukończenie chemioterapii adjuwantowej lub neoadjuwantowej;
 - a) rak piersi potrójnie ujemny:
 - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu i chemioterapii adjuwantowej – pierwotny guz piersi o dowolnej średnicy i patomorfologicznie potwierdzona obecność przerzutów w pachowych węzłach chłonnych (cecha ≥pN1) lub inwazyjny guz pierwotny o średnicy przynajmniej 2 cm (cecha ≥pT2),
 - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową – niezyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR),
 - lub
 - b) rak piersi z udokumentowaną ekspresją steroidowych receptorów hormonalnych:
 - w przypadku chorych pierwotnie poddanych leczeniu operacyjnemu lub hormonoterapii przedoperacyjnej – obecność choroby przerzutowej w węzłach chłonnych,
 - w przypadku chorych którzy otrzymali chemioterapię neoadjuwantową – niezyskanie całkowitej odpowiedzi potwierdzone w badaniu patomorfologicznym (non-pCR),
- 7) adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- 8) brak przeciwwskazań do stosowania olaparybu;
- 9) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;

MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA

Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/ dobę (codziennie).
Należy rozpocząć nie później niż w ciągu 12 tygodni od zakończenia ostatniej terapii przeciwnowotworowej.
Możliwe jest jednoczesne stosowanie olaparybu z hormonoterapią.
Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego.
1.3.1. Czas leczenia
Leczenie trwa łącznie 13 cykli (cykl trwa 28 dni) lub do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności albo do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu.

1.4. Leczenie okołoperacyjne wczesnego potrójnie ujemnego raka piersi

Dawka pembrolizumabu w fazie neoadjuwantowej i adjuwantowej 200 mg co 3 tygodnie lub po 400 mg co 6 tygodni.

Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu przedoperacyjnym (neoadjuwantowym) w skojarzeniu z chemioterapią:

- a) obejmuje 8 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 4 dawki pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni,
- albo
- b) trwa do momentu stwierdzenia progresji choroby wykluczającej radykalne leczenie chirurgiczne,
- albo
- c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.

Całkowity czas aktywnej terapii pembrolizumabem w leczeniu pooperacyjnym (adjuwantowym):

- a) obejmuje 9 dawek pembrolizumabu po 200 mg co 3 tygodnie lub 5 dawek pembrolizumabu po 400 mg co 6 tygodni,
- albo
- b) trwa do wystąpienia nawrotu choroby,
- albo
- c) trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 4.

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

W celu monitorowania terapii i oceny odpowiedzi na leczenie, w uzasadnionych sytuacjach klinicznych, możliwe jest zamienne wykonanie tomografii komputerowej lub rezonansu magnetycznego piersi).
Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.

2. Leczenie przerzutowego lub miejscowo zaawansowanego raka piersi

2.1. Wykaz badań przy kwalifikacji

- a) badanie immunohistochemiczne lub hybrydyzacji in situ oceniające ekspresję HER2 i receptorów ER, PGR (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),
- b) badanie mutacji germinальной BRCA1/2 (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej) – tylko w przypadku talazoparybu albo olaparybu,
- c) potwierdzona mutacja genu PIK3CA z wykorzystaniem zwalidowanego testu – tylko w przypadku alpelisybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),
- d) potwierdzona co najmniej jedna zmiana w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN – tylko w przypadku kapiwasertybu (możliwe wykorzystanie badania wykonanego wcześniej),
- e) potwierdzenie ekspresji PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczonej zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu,
- f) morfologia krwi z rozmazem,
- g) stężenie kreatyniny,
- h) aktywność ALAT,
- i) aktywność AsAT,
- j) stężenie bilirubiny,
- k) poziom TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem,
- l) stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku leczenia alpelisybem, kapiwasertybem oraz pembrolizumabem,
- m) odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu oraz kapiwasertybu,
- n) stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią oraz u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym – tylko w przypadku leczenia inhibitorami CDK4/6 i alpelisybem,
- o) RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,
- p) USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej i miednicy lub MR, (wykonane w ciągu ostatnich 8 tygodni, (w zależności od sytuacji klinicznej) – wybór rodzaju badania w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian,
- q) scyntygrafia kości (wykonanie badania w zależności od oceny sytuacji klinicznej),

ŚWIADCZENIOBIORCY

- 10) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
11) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
12) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.
Powyższe kryteria muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia, wczesnego HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

1.4. Leczenie okołoperacyjne potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:

- 1.4.1.** leczenie okołoperacyjne pembrolizumabem w skojarzeniu z chemioterapią jako leczenie przedoperacyjne (neoadjuwantowe) i kontynuacja pembrolizumabu jako leczenie pooperacyjne (adjuwantowe) po zabiegu chirurgicznym u chorych na potrójnie ujemnego raka piersi miejscowo zaawansowanego lub we wczesnym stadium z dużym ryzykiem nawrotu.

Kryteria kwalifikacji do leczenia wczesnego, potrójnie ujemnego raka piersi:

- wiek 18 lat i powyżej;
- potwierdzony i dotychczas nieleczony potrójnie ujemny rak piersi;
- udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych (<1%);
- udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/ w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH));
- kliniczny stopień zaawansowania T1-4 i N1-N2 lub T2-T4 i N0
- wartość LVEF co najmniej 50%;
- adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi zgodnie z zapisami Charakterystyki Produktu Leczniczego;
- wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
- sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
- brak przeciwwskazań do stosowania pembrolizumabu i chemioterapii;
- nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współistniejących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
- nieobecność aktywnych chorób autoimmunologicznych z wyłączeniem cukrzycy typu 1, niedoczynności tarczycy w trakcie suplementacji hormonalnej, łuszczycy i bielactwa;
- w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.
Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia okołoperacyjnego potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

2. Leczenie przerzutowego raka piersi

2.1. Leczenie przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi w programie obejmuje:

- 2.1.1.** leczenie przerzutowego raka piersi pertuzumabem w skojarzeniu z trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) i docetaksalem (I linia leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

- 2.1.1.2.** leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem (I lub kolejne linie leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

- 2.1.1.3.** leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem emtanzyną (I lub II lub III linia leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

- 2.1.1.4.** leczenie przerzutowego raka piersi tukatynibem w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną (II, III lub IV linia leczenia przerzutowego raka piersi)

albo

- 2.1.1.5.** leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem derukstekanem (II lub III lub IV linia leczenia anty-HER2 przerzutowego raka piersi).

MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.

1.4.1. Czas leczenia

Leczenie przedoperacyjne obejmuje maksymalnie 8 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 4 podania co 6 tygodni w odpowiednich dawkach wraz ze stosowaniem chemioterapii. Leczenie pooperacyjne obejmuje nie więcej niż 9 podań pembrolizumabu co 3 tygodnie lub 5 podań co 6 tygodni w odpowiednich dawkach. W leczeniu pooperacyjnym, jeżeli istnieją wskazania kliniczne dopuszczalne jest także prowadzenie radioterapii. Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

2. Leczenie przerzutowego raka piersi

2.1. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego

Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 8 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).

Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).

Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 4 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).

Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego podawanego co tydzień: 2 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).

Dawka trastuzumabu podskórnego: 600 mg (w każdym cyklu).

W terapii przerzutowego raka piersi trastuzumab podaje się:

- w skojarzeniu z chemioterapią lub inhibitorem aromatazy,
- w monoterapii,
- w skojarzeniu z pertuzumabem i docetaksalem.

Dawka nasycająca pertuzumabu: 840 mg (pierwszy cykl leczenia).

Dawka podtrzymująca pertuzumabu: 420 mg (kolejne cykle leczenia).

Dawka nasycająca produktu leczniczego złożonego

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

- EKG,
 - ECHO serca – tylko w przypadku leczenia anty-HER2,
 - konsultacja kardiologiczna – jedynie w przypadku wskazań klinicznych dotyczących wydolności układu sercowo-naczyniowego lub nieprawidłowych wyników EKG lub ECHO (jedynie w przypadku stosowania leków anty-HER2).
 - tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (tylko gdy są wskazania kliniczne).
- Wstępne badania obrazowe muszą umożliwić późniejszą obiektywną ocenę odpowiedzi na leczenie wg aktualnych kryteriów RECIST.

2.2. Monitorowanie leczenia

- badania laboratoryjne:
 - morfologia krwi z rozmazem,
 - stężenie kreatyniny,
 - aktywność ALAT,
 - aktywności Aspart,
 - stężenie bilirubiny,
 - stężenie glukozy na czczo – tylko w przypadku alpelisybu, kapiwasertybu i pembrolizumabu,
 - odsetek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisybu oraz kapiwasertybu,
 - stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6,
 - EKG (tylko w przypadku rybocyklibu w celu oceny QTc w ok. 14 dni pierwszego cyklu (+/- 7 dni), a potem w zależności od wskazań klinicznych),
 - oznaczenie poziomu TSH i fT4 – tylko w przypadku leczenia pembrolizumabem.
- Badania wykonuje się:
 - przed każdym kolejnym cyklem leczenia (zgodnie z rytmem kolejnych cykli), a następnie nie rzadziej niż co 3 miesiące – w czasie wyłącznego stosowania pertuzumabu i trastuzumabu (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego), trastuzumabu w monoterapii lub trastuzumabu w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy,
 - przed każdym cyklem leczenia – w przypadku leczenia trastuzumabem emtanzyną oraz trastuzumabem derukstekanem,
 - dotatkowo morfologia przed każdym podaniem paklitakselu – w przypadku leczenia trastuzumabem w skojarzeniu z paklitaksalem,
 - co 4 tygodnie (cykl 28-dniowy) przez pierwsze 4 cykle i następnie w zależności od wskazań klinicznych, ale nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6,
 - badania oznaczone w ppkt a)-f) co 2 tygodnie w trakcie 2 pierwszych miesięcy leczenia, badanie oznaczone w ppkt g)

ŚWIADCZENIOBIORCY

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi HER2-dodatniego:

- potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:
 - uogólniony (IV stopień zaawansowania), lub
 - miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
 - udokumentowana nadekspresja receptora HER2 w komórkach raka inwazyjnego (wynik 3+/+ w badaniu IHC) lub amplifikacja genu HER2 (wynik +/- w badaniu ISH);
 - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
 - sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG, sprawność 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG w przypadku produktu leczniczego złożonego zawierającego trastuzumab i pertuzumab do podawania podskórnego;
 - wartość LVEF co najmniej 50%;
 - nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
 - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
 - w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.
- Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-dodatniego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 obejmuje w programie:

2.2.1 leczenie przerzutowego raka piersi trastuzumabem derukstkanem w monoterapii po uprzednim leczeniu systemowym

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2:

- wiek 18 lat i powyżej;
 - potwierdzony histologicznie inwazyjny rak piersi:
 - uogólniony (IV stopień zaawansowania), lub
 - miejscowo zaawansowany lub nawrotowy rak piersi, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub trwale niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
 - udokumentowana niska ekspresja receptora HER2 (IHC 1+/+ lub IHC 2+/+ i ISH +/- niezależnie od statusu receptorów hormonalnych);
 - możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
 - sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
 - wartość LVEF co najmniej 50%;
 - nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
 - wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
 - wykluczenie współwystępowania innych nowotworów złośliwych niekontrolowanych leczeniem.
- Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2 kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

2.3. Leczenie przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi w programie obejmuje:

2.3.1. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem) w skojarzeniu z inhibitorem aromatazy (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)

albo

2.3.2. leczenie przerzutowego raka piersi inhibitorami CDK 4/6 (abemacyklibem albo palbocyklibem albo rybocyklibem) w skojarzeniu z fulwestrantem (I linia

MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA

zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: 1200 mg – pertuzumab / 600 mg – trastuzumab (pierwszy cykl leczenia)
Dawka podtrzymująca produktu leczniczego złożonego zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego: 600 mg – pertuzumab / 600 mg – trastuzumab (kolejne cykle leczenia, co 3 tygodnie).
Dawka docetakselu: 75-100 mg/m² (w każdym cyklu).

W terapii łącznej z pertuzumabem i trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) należy podać 6 cykli docetakselu, wcześniejsze zakończenie chemioterapii jest możliwe tylko, gdy wystąpią istotne objawy niepożądane uniemożliwiające jej kontynuację. Możliwe jest także zmniejszenie dawki docetakselu, jeśli jest wskazane klinicznie.

Jeżeli leczenie docetaksem zostanie przerwane z powodu toksyczności, leczenie pertuzumabem i trastuzumabem (podawanych niezależnie lub w formie produktu leczniczego złożonego, zawierającego pertuzumab i trastuzumab do podawania podskórnego) powinno być prowadzone do czasu wystąpienia progresji choroby lub wystąpienia niepożądanych działań o istotnym znaczeniu klinicznym.

Jeżeli pertuzumab w skojarzeniu z trastuzumabem podawane są niezależnie w przypadku przerwania terapii trastuzumabem przerywa się stosowanie pertuzumabu.

W przypadku terapii pertuzumabem i trastuzumabem w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, należy zakończyć leczenie po potwierdzeniu objawów niewydolności serca.

W przypadku wystąpienia działań niepożądanych podczas terapii pertuzumabem i trastuzumabem podawanych w formie produktu leczniczego złożonego do podawania podskórnego, które w ocenie lekarza prowadzącego są związane z pertuzumabem i wymagają przerwania terapii należy zakończyć terapię preparatem złożonym i kontynuować terapię trastuzumabem podawanym niezależnie.

Dawka trastuzumabu emtanzyny: 3,6 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie).

Maksymalna dobową dawkę tukatynibu: 600 mg / dobę (codziennie).

Dawka nasycająca trastuzumabu dożylnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 8 mg/kg m.c. (pierwszy cykl leczenia).

Dawka podtrzymująca trastuzumabu dożylnego

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

co miesiąc w trakcie 2 pierwszych miesięcy, a następnie badania oznaczone w pkt a)-g) wykonywane co 3 miesiące – w przypadku leczenia alpelisybem oraz kapiwasertybem,

- morfologia co miesiąc lub w przypadku wskazań klinicznych, pozostałe badania nie rzadziej niż co 3 miesiące – w przypadku leczenia talazoparybem oraz olaparybem,
- przed każdym podaniem leczenia – w przypadku leczenia sacytuzumabem gowitekanem,
- podczas stosowania tukatynibu w skojarzeniu z trastuzumabem i kapecytabiną badania wykonuje przed każdym cyklem leczenia
- przed każdym cyklem leczenia w przypadku stosowania pembrolizumabu – punkty a-e,
- nie rzadziej niż raz na 6 tygodni w przypadku leczenia przerzutowego raka piersi pembrolizumabem – punkt f oraz j;

- badania wykonywane w trzecim oraz szóstym miesiącu leczenia i następnie w przypadku wskazań klinicznych oraz po zakończeniu leczenia (4-6 tygodni od podania ostatniej dawki) – nie dotyczy inhibitorów CDK4/6, alpelisynu, kapiwasertybu, talazoparybu, olaparybu, sacytuzumabu gowitekanu oraz pembrolizumabu:

- EKG,
- ECHO,
- konsultacja kardiologiczna – w zależności od wskazań klinicznych,
- TK klatki piersiowej – w zależności od wskazań klinicznych lub podejrzenia śródmiąższowego zapalenia płuc;

- badania obrazowe wykonywane nie rzadziej niż co 3 miesiące (u chorych z dobrą kontrolą choroby po 2 latach stosowania leczenia – nie rzadziej niż co 3-6 miesięcy – wybór metody w zależności od wyjściowej metody obrazowej):

- USG jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub tomografia komputerowa jamy brzusznej lub miednicy lub MR (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),
- RTG lub tomografia komputerowa klatki piersiowej (w zależności od możliwości oceny wymiarów zmian),
- scyntygrafia kości lub inne badanie obrazowe (w zależności od sposobu oceny odpowiedzi na leczenie),
- odsatek hemoglobiny glikowanej HbA1c – tylko w przypadku alpelisynu oraz kapiwasertybu,
- stężenie estradiolu, FSH i LH u chorych z brakiem miesiączki indukowanym chemioterapią lub stosowaniem analogów LHRH lub u chorych w okresie przed- i okołomenopauzalnym – w przypadku leczenia inhibitorami CDK 4/6 oraz kapiwasertybu,
- tomografia komputerowa lub rezonans magnetyczny mózgu (jedynie chore z przerzutami w mózgu).

W celu monitorowania leczenia dopuszcza się wykonywanie innych badań obrazowych koniecznych do oceny zmian według aktualnych

ŚWIADCZENIOBIORCY

MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

zaawansowanego raka piersi – tylko w przypadku abemacyklibu lub rybocyklibu lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)

albo

2.3.3. leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z obecnością mutacji PIK3CA alpelisybem w skojarzeniu z fulwestrantem (I lub II linia leczenia zaawansowanego raka piersi)

albo

2.3.4. leczenie przerzutowego, hormonowrażliwego, HER2-ujemnego raka piersi z co najmniej jedną zmianą w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN kapiwasertybem w skojarzeniu z fulwestrantem (II lub III linia leczenia zaawansowanego raka piersi, a I linia leczenia tylko, gdy była stosowana terapia uzupełniająca inhibitorem CDK 4/6)

albo

2.3.5. leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii inhibitorami PARP (talazoparybem albo olaparybem) chorych z obecnością mutacji germlinalnych w genach BRCA1/2 (II lub III linia zaawansowanego hormonozależnego raka piersi).

2.3.6. leczenie przerzutowego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem pacjentów uprzednio leczonych co najmniej jedną linią hormonoterapii (samodzielnej bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorami CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby i co najmniej dwiema liniami chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołoperacyjnej, chemioterapia okołoperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej).

W programie istnieje jednorazowa możliwość zastosowania terapii lekowej z użyciem inhibitorów CDK4/6.

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
 - 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania)
 - lub
 - b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
 - 3) udokumentowana ekspresja steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
 - 4) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/- w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydyzacji in situ (ISH)) – nie dotyczy sacytuzumabu gowitekanu;
 - 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/- w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 oceniona badaniem ISH (wynik +/-) u chorych z wynikiem /2+/- w badaniu IHC – dotyczy sacytuzumabu gowitekanu;
 - 6) udokumentowana obecność mutacji genu PIK3CA – tylko w przypadku alpelisybu;
 - 7) udokumentowana obecność co najmniej jednej zmiany w genach: PIK3CA lub AKT1 lub PTEN – tylko w przypadku kapiwasertybu;
 - 8) udokumentowana obecność patogenicznej lub prawdopodobnie patogenicznej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germlinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu;
 - 9) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
 - 10) stan:
 - a) pomenopauzalny zdefiniowany jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):
 - stan po obustronnym usunięciu jajników,
 - brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),
 - brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,
 Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK 4/6 lub kapiwasertybu;
 - b) przed- lub okołomenopauzalny – wszystkie chore nie spełniające kryteriów stanu pomenopauzalnego (w takim przypadku hormonoterapię należy skojarzyć z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH)).
 Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6 lub kapiwasertybu;
 - c) mężczyźni (należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego). Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania kapiwasertybu;
- 11) kobiety w stanie pomenopauzalnym zdefiniowanym jako (do wyboru jedna z poniższych opcji):
 - a) stan po obustronnym usunięciu jajników,
 - b) brak miesiączki przez ostatnie 12 m-cy (bez innych przyczyn),
 - c) brak miesiączki nie spełniający powyższych wymogów oraz pomenopauzalne stężenia estradiolu, FSH i LH,
 lub mężczyźni.

w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 6 mg/kg m.c. (kolejne cykle leczenia).

Dawka trastuzumabu podskórnego w skojarzeniu z tukatynibem podawanego co 3 tygodnie: 600 mg (w każdym cyklu).

Każdy cykl leczenia trastuzumabu w skojarzeniu z tukatynibem obejmuje 21 dni.

Maksymalna dobową dawkę kapecytyny w skojarzeniu z tukatynibem: 2000 mg/m² powierzchni ciała (dwie dawki podzielone) w dniach 1-14 w cyklach 21-dniowych.

Dawka trastuzumabu derukstekanu: 5,4 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie).

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.

2.1.2. Czas leczenia

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

2.1. Leczenie przerzutowego raka piersi z niską ekspresją HER2

Dawka trastuzumabu derukstekanu: 5,4 mg/kg m.c. (co 3 tygodnie).

Możliwość redukcji dawki zgodnie z aktualną ChPL.

2.2.1. Czas leczenia

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

2.2. Leczenie przerzutowego raka piersi HER2-ujemnego

Zalecana maksymalna dawka dobową palbocyklibu: 125 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni).

Zalecana maksymalna dawka dobową rybocyklibu: 600 mg/dobę (codziennie przez 21 dni, następnie przerwa 7 dni, 1 cykl trwa 28 dni).

Zalecana maksymalna dawka dobową abemacyklibu: 300 mg/dobę (codziennie, 1 cykl trwa 28 dni).

Zalecana maksymalna dawka dobową alpelisybu: 300 mg/dobę (codziennie).

kryteriów RECIST w zależności od sytuacji klinicznej.

Określenie odpowiedzi na leczenie powinno być wykonywane z wykorzystaniem metody identycznej wykorzystanej podczas kwalifikowania do leczenia.

Na podstawie ww. badań w celu monitorowania skuteczności leczenia lekarz prowadzący określa dla indywidualnego pacjenta wskaźniki odpowiedzi na leczenie, w tym:

- a) całkowitą (CR) lub częściową odpowiedź (PR) na leczenie,
- b) stabilizację (SD),
- c) progresję choroby (PD),
- d) czas do progresji (PFS).

3. Monitorowanie programu

- 1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;
- 2) uzupełnianie danych zawartych w elektronicznym systemie monitorowania programów lekowych, w tym również parametrów dotyczących skuteczności leczenia (całkowita (CR) lub częściowa odpowiedź (PR), stabilizacja (SD), progresja choroby (PD) oraz czas do progresji (PFS)), dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;
- 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez NFZ.

ŚWIADCZENIOBIORCY

MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania alpelisybu;

12) sprawność w stopniu 0-2 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – nie dotyczy sacytuzumabu gowitekanu

13) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – dotyczy sacytuzumabu gowitekanu;

14) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;

15) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z inhibitorem aromatazy: brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi (dopuszczalne jest wcześniejsze zastosowanie jednej linii chemioterapii u chorych w sytuacji – udokumentowanego wcześniej rzeczywistego zagrożenia niewydolności narządów mięsowych w następstwie masowych przerzutów).

Dopuszczalne leczenie przedoperacyjne/uzupełniające:

a) inhibitorem aromatazy, o ile czas od zakończenia leczenia do nawrotu wynosi więcej niż 12 miesięcy, albo

b) leczenie tamoksyfenem niezależnie od czasu do wystąpienia nawrotu (także nawrót w trakcie hormonoterapii).

Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;

16) w przypadku skojarzenia abemacyklibu lub palbocyklibu lub rybocyklibu z fulwestrantem:

a) brak wcześniejszego leczenia systemowego z powodu zaawansowanego raka piersi – dotyczy jedynie rybocyklibu i abemacyklibu w skojarzeniu z fulwestrantem,

lub

b) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 12 miesięcy od zakończenia hormonoterapii uzupełniającej inhibitorem aromatazy,

lub

c) progresja raka piersi w trakcie lub w ciągu 1 miesiąca od zakończenia hormonoterapii i rzutu.

Dopuszczalne jest uprzednie stosowanie jednej linii chemioterapii z powodu zaawansowanego raka piersi (przed lub po hormonoterapii i rzutu).

Kryterium kwalifikacji tylko w przypadku zastosowania inhibitorów CDK4/6;

17) w przypadku sacytuzumabu gowitekanu przebyte leczenie:

a) terapią hormonalną (samodzielnie bądź w skojarzeniu w tym – łącznie z inhibitorami CDK4/6) na jakimkolwiek etapie choroby, oraz

b) co najmniej dwiema liniami chemioterapii z powodu choroby zaawansowanej (jeśli czas wolny od choroby wyniósł mniej niż 12 mies. od zastosowania chemioterapii okołoperacyjnej, chemioterapia okołoperacyjna traktowana jest jako jedna linia terapii systemowej w chorobie zaawansowanej);

Kryterium kwalifikacji w przypadku zastosowania sacytuzumabu gowitekanu.

18) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;

19) nieobecność masowych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;

20) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia);

21) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, HER2-ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

Dodatkowo dla pacjentek, które rozpoczęły monoterapię fulwestrantem w I linii leczenia hormonalnego przed 01.09.2020 r., w przypadku progresji choroby, możliwe będzie zastosowanie terapii palbocyklibem lub rybocyklibem lub abemacyklibem z inhibitorem aromatazy.

2.4. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w programie obejmuje:

2.4.1. leczenie przerzutowego lub miejscowo nieoperacyjnego, nawrotowego potrójnie ujemnego raka piersi z ekspresją PD-L1 pembrolizumabem w skojarzeniu z paklitaksemem albo z gemcytabiną i karboplatiną (I linia leczenia TNBC)

albo

2.4.2. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii talazoparybem albo olaparybem chorych z obecnością mutacji germlinalnych w genach BRCA1/2 (I lub II linia leczenia TNBC)

albo

2.4.3. leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi w monoterapii sacytuzumabem gowitekanem (II lub III lub IV linia leczenia TNBC).

Zalecana maksymalna dobową dawką kapiwasertybu: 800 mg/dobę (codziennie przez 4 dni, następnie przerwa 3 dni w każdym tygodniu, 1 cykl trwa 28 dni).

Zalecana maksymalna dobową dawką talazoparybu: 1 mg/dobę (codziennie).

Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie).

Dawka fulwestrantu stosowanego w skojarzeniu z inhibitorem CDK4/6 lub alpelisybem lub kapiwasertybem: 500 mg/dobę (podawany w 1,15 oraz 29 dniu a następnie raz na miesiąc).

Dawka dobową inhibitorów aromatazy stosowanych w skojarzeniu z inhibitorami CDK4/6:

a) letrozol: 2,5 mg/dobę,

b) anastrozol: 1 mg/dobę,

c) eksestan: 25 mg/dobę.

W przypadku wystąpienia toksyczności związanej z inhibitorem CDK 4/6 podawanie cyklibu może być czasowo wstrzymane, a hormonoterapia może być kontynuowana. Maksymalne opóźnienie w podaniu kolejnej dawki inhibitora nie może przekraczać 28 dni.

Zalecana maksymalna dawka sacytuzumabu gowitekanu: 10 mg/kg mc. (podawana w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu).

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.

2.2.2. Czas leczenia

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

2.3. Leczenie przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi

Zalecana maksymalna dawka pembrolizumabu u osób dorosłych to 200 mg co 3 tygodnie lub 400 mg co 6 tygodni, podawana we wlewie dożylnym.

Zalecana maksymalna dobową dawką talazoparybu: 1 mg/dobę (codziennie).

Zalecana maksymalna dobową dawką olaparybu: 600 mg/dobę (codziennie).

Zalecana maksymalna dawka sacytuzumabu gowitekanu: 10 mg/kg mc. (podawana w 1. i 8. dniu każdego 21-dniowego cyklu).

ŚWIADCZENIOBIORCY

MAKSYMALNE DAWKOWANIE SUBSTANCJI LECZNICZYCH OBECNYCH W PROGRAMIE I CZAS LECZENIA

BADANIA DIAGNOSTYCZNE WYKONYWANE W RAMACH PROGRAMU

Kryteria kwalifikacji do leczenia przerzutowego potrójnie ujemnego raka piersi:

- 1) wiek 18 lat i powyżej;
 - 2) potwierdzony histologicznie zaawansowany rak piersi, tj.:
 - a) rak piersi uogólniony (IV stopień zaawansowania),
lub
 - b) miejscowo zaawansowany, jeśli radykalne leczenie miejscowe (chirurgia, radioterapia) jest nieskuteczne lub niemożliwe do zastosowania (III stopień zaawansowania);
 - 3) histologicznie potwierdzony potrójnie ujemny rak piersi;
 - 4) udokumentowany brak ekspresji steroidowych receptorów hormonalnych $\geq 1\%$;
 - 5) udokumentowany brak nadekspresji receptora HER2 w komórkach raka (wynik /0 lub 1+/- w badaniu IHC) lub brak amplifikacji genu HER2 (wynik +/- w badaniu metodą hybrydizacji in situ (ISH));
 - 6) udokumentowana obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji w genie BRCA1 lub w BRCA2 (germinalnej) – tylko w przypadku talazoparybu oraz olaparybu;
 - 7) udokumentowana potwierdzona ekspresja PD-L1 z CPS (combined positive score) ≥ 10 oznaczona zwalidowanym testem – tylko w przypadku pembrolizumabu;
 - 8) możliwa ocena odpowiedzi na leczenie zmian nowotworowych według aktualnej klasyfikacji RECIST;
 - 9) sprawność w stopniu 0-1 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG;
 - 10) wykluczenie ciąży i okresu karmienia piersią;
 - 11) nieobecność masywnych przerzutów do narządów trzewnych, stanowiących bezpośrednie zagrożenie życia;
 - 12) nieobecność istotnych klinicznie i niekontrolowanych stosowanym postępowaniem farmakologicznym chorób współwystępujących stanowiących przeciwwskazanie do leczenia;
 - 13) nieobecność objawowych przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym lub cech progresji przerzutów w ośrodkowym układzie nerwowym u chorych po wcześniejszym leczeniu miejscowym (chirurgia, radioterapia); adekwatna wydolność narządowa określona na podstawie wyników badań laboratoryjnych krwi umożliwiająca w opinii lekarza prowadzącego bezpieczne rozpoczęcie terapii;
 - 14) w przypadku współistnienia innych aktywnych nowotworów kwalifikacja do leczenia musi uwzględniać rokowanie związane ze współistniejącym nowotworem.
- Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.

Ponadto do programu lekowego w zakresie leczenia przerzutowego, potrójnie ujemnego raka piersi kwalifikowani są również pacjenci wymagający kontynuacji leczenia, którzy byli leczeni substancjami czynnymi finansowanymi w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, za wyjątkiem trwających badań klinicznych tych leków, pod warunkiem, że w chwili rozpoczęcia leczenia spełniali kryteria kwalifikacji do programu lekowego.

3. Kryteria wyłączenia z programu

- 1) progresja choroby oceniona zgodnie z aktualnie obowiązującymi kryteriami RECIST;
- 2) pogorszenie (istotne klinicznie) stanu pacjenta w związku z nowotworem bez progresji potwierdzonej w badaniu przedmiotowym lub obrazowym;
- 3) wystąpienie toksyczności wymagającej zakończenia leczenia w opinii lekarza prowadzącego zgodnie z aktualną ChPL;
- 4) obniżenie sprawności:
 - a) do stopnia 2-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia wczesnego HER2-dodatniego lub HER2-ujemnego lub potrójnie ujemnego raka piersi oraz w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego raka piersi sacytuzumabem gowitekanem,
 - b) do stopnia 3-4 według kryteriów Zubroda-WHO lub ECOG – w przypadku leczenia przerzutowego HER2-ujemnego lub HER2-dodatniego lub HER2-low raka piersi;
- 5) wystąpienie nadwrażliwości na lek, białko mysie lub substancję pomocniczą uniemożliwiające kontynuację leczenia;
- 6) pogorszenie jakości życia o istotnym znaczeniu według oceny lekarza;
- 7) okres ciąży lub karmienia piersią – z wyjątkiem przypadków, w których lekarz wspólnie z Konsultantem Krajowym lub Konsultantem Wojewódzkim oceni, że ryzyko zastosowania terapii przeciwnowotworowej ma większą korzyść niż ryzyko i uzasadnione jest finansowanie terapii w programie w takim przypadku;
- 8) brak współpracy lub nieprzestrzeganie zaleceń lekarskich, w tym zwłaszcza dotyczących okresowych badań kontrolnych oceniających skuteczność i bezpieczeństwo leczenia ze strony świadczeniobiorcy lub jego opiekunów prawnych.

Szczegóły dotyczące sposobu podawania, ewentualnego czasowego wstrzymania leczenia oraz ewentualnego zmniejszania dawki leku zgodnie z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego odpowiedniego leku.

2.3.1. Czas leczenia

Leczenie trwa do czasu podjęcia przez lekarza prowadzącego decyzji o wyłączeniu świadczeniobiorcy z programu, zgodnie z kryteriami wyłączenia z programu, o których mowa w ust. 3.

1. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 września 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2025 r.

nazwę i numer serii podawanego produktu. **Śródmiażdżowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc** Podczas stosowania produktu leczniczego Enhertu zgłaszano przypadki śródmiażdżowej choroby płuc i (lub) nieinfekcyjnego zapalenia płuc (patrz punkt 4.8 w ChPL). Obserwowano przypadki zgonu. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie kaszlu, duszności, gorączki i (lub) wszelkich nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiażdżowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Objawy śródmiażdżowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy niezwłocznie zbadać. Pacjentów z podejrzeniem śródmiażdżowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy ocenić za pomocą obrazowania radiograficznego, najlepiej tomografii komputerowej (TK). Należy rozważyć konsultację z pulmonologiem. W przypadku bezobjawowej (stopnia 1.) śródmiażdżowej choroby płuc lub bezobjawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć leczenie kortykosteroidami (np. $\geq 0,5$ mg/kg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika). Podawanie produktu leczniczego Enhertu należy wstrzymać do czasu powrotu do stopnia 0. i można je wznowić zgodnie z instrukcją w tabeli 2 (patrz punkt 4.2 w ChPL). W przypadku objawowej śródmiażdżowej choroby płuc lub objawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc (stopnia 2. lub wyższego) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami (np. ≥ 1 mg/kg/dobę prednizonu lub jego odpowiednika) i kontynuować przez co najmniej 14 dni, a następnie stopniowo odstawiać przez co najmniej 4 tygodnie. Produkt leczniczy Enhertu należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których stwierdzono objawową (stopnia 2. lub wyższego) śródmiażdżową chorobę płuc lub objawowe nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.2 w ChPL). Pacjenci ze śródmiażdżową chorobą płuc lub nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie lub pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia śródmiażdżowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc i powinni być starannie monitorowani (patrz punkt 4.2 w ChPL). **Neutropenia** W badaniach klinicznych produktu leczniczego Enhertu zgłaszano przypadki neutropenii zakończone zgonem, w tym gorączki neutropenicznej. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Enhertu i przed podaniem każdej dawki oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy wykonać pełną morfologię krwi. W oparciu o nasilenie neutropenii może być konieczne przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Enhertu (patrz punkt 4.2 w ChPL). **Dysfunkcja lewej komory** W trakcie stosowania terapii anti-HER2 obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu oraz w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, należy wykonywać standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA [wielobramkowa angiografia radioizotopowa]) w celu oceny LVEF. W przypadku zmniejszenia LVEF należy leczenie przerywać. W przypadku stwierdzenia LVEF poniżej 40% lub bezwzględno zmniejszenia w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20% należy trwale odstawić produkt leczniczy Enhertu. Produkt leczniczy Enhertu należy trwale odstawić u pacjentów z objawową zastoinową niewydolnością serca (CHF) (patrz Tabela 2 w punkcie 4.2 w ChPL). **Toksyczne działanie na zarodek i płód** Produkt leczniczy Enhertu może spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stosowanie trastuzumabu, antagonisty receptora HER2, w okresie ciąży powodowało przypadki małowodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania, inhibitor topizozerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży (patrz punkt 4.6 w ChPL). U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu sprawdzić, czy pacjentka jest w ciąży. Pacjentkę należy poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Kobiętom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu. Należy doradzić mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, aby stosowali skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu (patrz punkt 4.6 w ChPL). Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ metabolizm i wydalanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji inhibitora topizozerazy I, DXd, produkt leczniczy Enhertu należy podawać ostrożnie pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2 w ChPL). **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 5,4 mg/kg ($n = 2335$) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 9,0 miesiąca (zakres od 0,7 do 45,1 miesiąca). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (71,1%), zmęczenie (55,3%), wymioty (37,3%), łysienie (36,1%), niedokrwistość (35,9%), neutropenia (35,1%), zaparcia (31,7%), zmniejszenie łaknienia (30,6%), biegunka (30,1%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (26,6%), bóle mięśniowo-szkieletowe (23,6%), małopłytkowość (23,1%) i leukopenia (21,5%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute*), wersja 5.0, były neutropenia (18,0%), niedokrwistość (10,5%), zmęczenie (7,8%), leukopenia (6,0%), małopłytkowość (5,4%), nudności (4,9%), limfopenia (3,9%), hipokaliemia (3,8%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (3,5%), biegunka (2,5%), wymioty (2,4%), zmniejszenie łaknienia (1,8%), zapalenie płuc (1,3%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,0%). U 1,4% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiażdżowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (1,1%). Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 32,6% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (12,4%), zmęczenie (4,7%), niedokrwistość (4,6%), leukopenia (3,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,0%), śródmiażdżowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (2,6%), małopłytkowość (2,4%) i zapalenie płuc (2,0%). Dawkę zmniejszono u 20,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były zmęczenie (5,1%), nudności (4,8%), neutropenia (3,5%) i małopłytkowość (2,3%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 11,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiażdżowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (8,4%). Produkt leczniczy Enhertu 6,4 mg/kg Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 6,4 mg/kg ($n = 669$) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 5,7 miesiąca (zakres od 0,7 do 41,0 miesiąca). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (72,2%), zmęczenie (58,4%), zmniejszenie łaknienia (53,5%), niedokrwistość (44,7%), neutropenia (43,5%), wymioty (40,1%), biegunka (35,9%), łysienie (35,4%), zaparcia (32,3%), małopłytkowość (30,8%), leukopenia (29,3%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (24,2%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE, wersja 5.0, były neutropenia (28,7%), niedokrwistość (22,6%), leukopenia (13,3%), małopłytkowość (9,1%), zmęczenie (8,8%), zmniejszenie łaknienia (7,8%), limfopenia (6,9%), nudności (5,8%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (4,3%), hipokaliemia (4,3%), zapalenie płuc (3,1%), gorączka neutropeniczna (2,8%), wymioty (2,4%), biegunka (2,2%), zmniejszenie masy ciała (1,9%), zwiększone stężenie fosforanów alkalicznych we krwi (1,6%), śródmiażdżowa choroba płuc (1,5%), duszność (1,2%), zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,2%) i zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1,2%). U 2,7% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiażdżowa choroba płuc (2,1%). Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 40,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (16,6%), niedokrwistość (7,8%), zmęczenie (5,7%), śródmiażdżowa choroba płuc (4,8%), leukopenia (4,2%), zmniejszenie łaknienia (3,7%), zapalenie płuc (3,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,4%) i małopłytkowość (3,1%). Dawkę zmniejszono u 31,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były: zmęczenie (10,6%), neutropenia (6,6%), nudności (6,4%), zmniejszenie łaknienia (5,4%) i małopłytkowość (3,0%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 17,0% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym

z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiażdżowa choroba płuc (12,9%). U pacjentów z rakiem żołądka leczonych produktem leczniczym Enhertu w dawce 6,4 mg/kg ($n = 229$), u 25,3% przetoczono krew w ciągu 28 dni od wystąpienia niedokrwistości lub małopłytkowości. Przetoczenie krwi przeprowadzono przede wszystkim z powodu niedokrwistości. Tabełacyjne zestawienie działań niepożądanych Działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu w badaniach klinicznych, przedstawiono w tabeli 3. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA i kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem w dawce 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg w różnych rodzajach guzów

Klasyfikacja układów i narządów	5,4 mg/kg Działanie niepożądane	6,4 mg/kg Działanie niepożądane
Kategoria częstości występowania		
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych ^a	zapalenie płuc, zakażenie górnych dróg oddechowych ^a
Często	zapalenie płuc	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Bardzo często	niedokrwistość ^c , neutropenia ^a , małopłytkowość ^c , leukopenia ^a	niedokrwistość ^c , neutropenia ^a , małopłytkowość ^c , leukopenia ^a , limfopenia ^a
Często	limfopenia ^a , gorączka neutropeniczna, pancytopenia ^a	gorączka neutropeniczna, pancytopenia ^a
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Bardzo często	hipokaliemia ^a , zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia ^a , zmniejszenie łaknienia
Często	odwodnienie	odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego		
Bardzo często	ból głowy ^a	ból głowy ^a , zaburzenia smaku
Często	zawroty głowy, zaburzenia smaku	zawroty głowy
Zaburzenia oka		
Często	suchość oka, niewyraźne widzenie ⁱ	suchość oka, niewyraźne widzenie ⁱ
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Bardzo często	śródmiażdżowa choroba płuc ^a , kaszel	śródmiażdżowa choroba płuc ^a , duszność, kaszel
Często	duszność, krwawienie z nosa	krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit		
Bardzo często	nudności, wymioty, zaparcie, biegunka, ból brzucha ^a , zapalenie jamy ustnej ^j , niestrawność	nudności, wymioty, zaparcie, ból brzucha ^a , zapalenie jamy ustnej ^j
Często	rozdęcie brzucha, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcia	niestrawność, rozdęcie brzucha, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Bardzo często	zwiększona aktywność aminotransferaz ^a	zwiększona aktywność aminotransferaz ^a
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Bardzo często	łysienie	łysienie
Często	wysypka ^k , świąd, hiperpigmentacja skóry ^p	wysypka ^k , świąd, hiperpigmentacja skóry ^p
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^a	bóle mięśniowo-szkieletowe ^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Bardzo często	zmęczenie ⁱ , gorączka	zmęczenie ⁱ , gorączka, obrzęk obwodowy
Często	obrzęk obwodowy	
Badania diagnostyczne		
Bardzo często	zmniejszenie frakcji wyrzutowej ^j , zmniejszenie masy ciała	zmniejszenie frakcji wyrzutowej ^j , zmniejszenie masy ciała
Często	zwiększenie stężenia fosforanów zasadowych we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi ⁱ , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia fosforanów zasadowych we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi ⁱ , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Urazy, zatracenia i powikłania po zabiegach		
Często	reakcje związane z wlewem ^m	reakcje związane z wlewem ^m

^a Objęto grype, choroby grypopodobne, zapalenie nosogardzieli, zapalenie gardła, zapalenie zatok, niezbyt nosa, zapalenie krtań i zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i zmniejszenie hematokrytu. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych. ^c Obejmuje neutropenię i zmniejszoną liczbę neutrofilów. ^d Obejmuje małopłytkowość i zmniejszoną liczbę płytek krwi. ^e Obejmuje leukopenię i zmniejszoną liczbę białych krwinek. ^f Obejmuje limfopenię i zmniejszoną liczbę limfocytów. ^g Pancytopenię zdefiniowano jako przypadek, w którym pacjent spełnił wszystkie 3 kryteria: stężenie hemoglobiny < 100 g/l i stopień 2 lub wyższy według kryteriów CTCAE, liczba neutrofilów $< 1,5 \times 10^9$ /l i stopień 1 lub wyższy według CTCAE oraz liczbę płytek krwi $< 100 \times 10^9$ /l i niebrakujący stopień według CTCAE na podstawie tej samej daty pobrania próbki laboratoryjnej i (lub) preferowanego terminu pancytopenia. ^h Obejmuje hipokaliemię i zmniejszenie stężenia potasu we krwi. ⁱ W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje ból głowy, zatokowy ból głowy i migrenę. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje ból głowy i migrenę. ^j Obejmuje niewyraźne widzenie i zaburzenia widzenia. ^k W przypadku

wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, śródmiąższowa choroba płuc obejmuje zdarzenia, które zostały uznane za śródmiąższową chorobę płuc: ostrą niewydolność oddechową (n = 2), zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 2), rozstrzenie oskrzeli (n = 1), progresję choroby (n = 1), zakażenie dolnych dróg oddechowych (n = 1), zapalenie płuc z nadwrażliwością (n = 1), idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (n = 1), śródmiąższową chorobę płuc (n = 109), zapalenie dolnych dróg oddechowych (n = 1), zaburzenie płucne (n = 1), nacieki w płucach (n = 1), zacienienie płuc (n = 4), zapalenie naczyń chłonnych (n = 1), organizujące się zapalenie płuc (n = 9), zapalenie płuc (n = 9), bakteryjne zapalenie płuc (n = 2), grzybicze zapalenie płuc (n = 1), nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 136), zwłóknienie płuc (n = 2), zmiany w płucach (n = 1), toksyczność płucną (n = 3), pompoenne zapalenie płuc (n = 4), niewydolność oddechowa (n = 5). W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, śródmiąższowa choroba płuc obejmuje zdarzenia ocenione jako polekowa śródmiąższowa choroba płuc: nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 75), śródmiąższową chorobę płuc (n = 39), organizujące się zapalenie płuc (n = 4), niewydolność oddechową (n = 4), zacienienie płuc (n = 2), zapalenie płuc (n = 1) i pompoenne zapalenie płuc (n = 1).¹ Obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból żołądka i jelit, ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje zapalenie jamy ustnej, owróżdzenie aftowe, owróżdzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej i zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje wyłączenie zapalenia jamy ustnej. Obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, nieprawidłową czynność wątroby, nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby, zwiększenie wyników badania czynności wątroby i hipetransaminazemii. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje wysypkę, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-płamistą, wysypkę płamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje wysypkę, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-płamistą i wysypkę ze świądem. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje hiperpigmentację skóry, przebarwienie skóry i zaburzenia pigmentacji. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje hiperpigmentację skóry i zaburzenia pigmentacji. Obejmuje bóle pleców, bóle mięśni, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, zapalenie mięśni, bóle kości, ból szyi, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej i dyskomfort kończyn. Obejmuje astenię, zmęczenie, złe samopoczucie i letarg. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, zmniejszenie frakcji wyrzutowej obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 312) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 99), niewydolność serca (n = 5), ostrą niewydolność serca (n = 1), przewlekłą niewydolność serca (n = 1), zastoinową niewydolność serca (n = 1) i zaburzenie czynności lewej komory (n = 3). W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, zmniejszenie frakcji wyrzutowej obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 97) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 11) oraz zaburzenie czynności lewej komory (n = 1).¹ W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemię, zwiększenie stężenia bilirubiny bezpośredniej i zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemię i zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, przypadki reakcji związanych z wlewem obejmują reakcję związaną z wlewem (n = 23) i nadwrażliwość (n = 2). W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, przypadki reakcji związanych z wlewem obejmują reakcję związaną z wlewem (n = 6) i nadwrażliwość (n = 1). Wszystkie przypadki reakcji związanych z wlewem były stopnia 1. i stopnia 2.

Opis wybranych działań niepożądanych Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 2335) śródmiąższowa choroba płuc, nieinfekcyjne zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc i ostre śródmiąższowe zapalenie płuc zostały zgłoszone przez badacza u 13,3% pacjentów. Śródmiąższową chorobę płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc stwierdzono u 12,2% pacjentów, co doprowadziło do odstawienia produktu leczniczego u 8,4% pacjentów i przerwania podawania produktu leczniczego u 2,6% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc była stopnia 1. (2,9%) i stopnia 2. (7,5%). Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 0,7% pacjentów, a u jednego pacjenta wystąpiły zdarzenia stopnia 4. Zdarzenia stopnia 5. (zakończone zgonem) wystąpiły u 1,1% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: -0,3 do 31,5), wliczając dwóch pacjentów, u których stwierdzono wcześniej istniejącą śródmiąższową chorobę płuc. U 30,8% pacjentów ze stwierdzoną śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc nie odnotowano poprawy po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 280 dni (patrz punkty 4.2 i 4.4 w ChPL). W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 669) śródmiąższowa choroba płuc wystąpiła u 17,9% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc była stopnia 1. (4,9%) i stopnia 2. (9,4%). Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,3% pacjentów, a zdarzenia stopnia 4. wystąpiły u 0,1% pacjentów. Zdarzenia stopnia 5. (zakończone zgonem) wystąpiły u 2,1% pacjentów. U jednego pacjenta występowała w przeszłości śródmiąższowa choroba płuc, która uległa nasileniu po leczeniu, prowadząc do wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc stopnia 5. (zakończonej zgonem). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 4,2 miesiąca (zakres: -0,5 do 21,0) (patrz punkty 4.2 i 4.4 w ChPL). **Neutropenia** W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 2335) neutropenię zgłoszono u 35,1% pacjentów, a u 18,0% wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 42 dni (zakres od 1 dnia do 31,9 miesiąca), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 21 dni (zakres od 1 dnia do 17,1 miesiąca). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 1,0% pacjentów, a <0,1% z nich miało charakter zdarzeń stopnia 5. (patrz punkt 4.2 w ChPL). W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 669) neutropenię zgłoszono u 43,5% pacjentów, a u 28,7% wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 16 dni (zakres od 1 dnia do 24,8 miesiąca), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 9 dni (zakres od 2 dni do 17,2 miesiąca). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 3,0% pacjentów, a 0,1% z nich miało charakter zdarzeń stopnia 5. (patrz punkt 4.2 w ChPL). **Dysfunkcja lewej komory** W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 2335) zmniejszenie LVEF odnotowano u 108 pacjentów (4,6%), z których 14 przypadków (0,6%) było stopnia 1., 80 przypadków (3,4%) było stopnia 2., 13 przypadków (0,6%) było stopnia 3., a 1 przypadek (<0,1%) był stopnia 4. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub badanie MUGA) wynosiła 296/2075 (14,3%) w przypadku stopnia 2. i 15/2075 (0,7%) w przypadku stopnia 3. Nie badano leczenia produktem leczniczym Enhertu u pacjentów z LVEF mniejszą niż 50% przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.2 w ChPL). Dysfunkcja lewej komory prowadziła do przerwania leczenia u 27/2335 (1,2%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zmniejszenia LVEF najwyższego stopnia wynosiła 4,8 miesiąca, a mediana czasu do poprawy LVEF (≥90% wartości w punkcie wyjściowym) wynosiła 6,3 miesiąca. W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 669) zmniejszenie LVEF odnotowano u 12 pacjentów (1,8%), z których 1 przypadek (0,1%) był stopnia 1., 8 przypadków (1,2%) było stopnia 2., a 3 przypadki (0,4%) były stopnia 3. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub badanie MUGA) wynosiła 89/597 (14,5%) w przypadku stopnia 2. i 8/597 (1,3%) w przypadku stopnia 3. **Reakcje związane z wlewem** W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 2335) reakcje związane z wlewem zgłoszono u 25 pacjentów (1,1%), z czego większość miała stopień nasilenia 1. lub 2. Pięć zdarzeń (0,2%) dotyczących reakcji związanej z wlewem doprowadziło do przerwania podawania dawki, a 1 zdarzenie (<0,1%) doprowadziło do zakończenia leczenia. W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 669) reakcje związane z wlewem zgłoszono u 7 pacjentów (1,0%), wszystkie te przypadki miały stopień nasilenia 1. lub 2. Nie zgłoszono żadnego zdarzenia stopnia 3. Jedno zdarzenie (0,1%) dotyczące reakcji związanej z wlewem doprowadziło do przerwania podawania dawki, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do zakończenia leczenia. **Immunogenność** Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje potencjał immunogenności. W dawkach 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg ocenianych w badaniach klinicznych u 2,2% (70/3124) ocenianych pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi po leczeniu produktem leczniczym Enhertu. Częstość występowania

pojawiających się w trakcie leczenia przeciwko neutralizujących przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi wynosiła 0,1% (3/3124). Nie stwierdzono wyraźnego wpływu rozwoju przeciwciał na farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania i (lub) skuteczność produktu leczniczego Enhertu. **Dzieci i młodzież** Nie określono bezpieczeństwa stosowania w tej populacji. **Osoby w podeszłym wieku** W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 2335) 28,9% było w wieku 65 lat lub starszych, a 6,3% było w wieku 75 lat lub starszych. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (48,4%) w porównaniu z pacjentami poniżej 65 lat (43,2%), co prowadziło do częstszego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych zakończonych zgonem wynosiła 2,4% u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz 1% u młodszych pacjentów. Spośród 669 pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów, 39,2% było w wieku 65 lat lub starszych, a 7,6% było w wieku 75 lat lub starszych. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych wynosiła 59,9%, a u młodszych pacjentów 62,9%. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (64,7%) w porównaniu z pacjentami poniżej 75 lat (61,5%). U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych częściej występowały ciężkie działania niepożądane (37,3%) oraz zdarzenia zakończone zgonem (7,8%) w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 75 lat (20,7% i 2,3%). Dane są ograniczone w celu ustalenia bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych. **Różnice etniczne** W badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych różnic w ekspozycji lub skuteczności pomiędzy pacjentami z różnych grup etnicznych. U pacjentów z Azji otrzymujących produkt leczniczy Enhertu w dawce 6,4 mg/kg częściej (różnica wynosząca ≥ 10%) występowała neutropenia (58,1% wobec 18,6%), niedokrwistość (51,1% wobec 32,4%), leukopenia (42,7% wobec 6,9%), małopłytkowość (40,5% wobec 15,4%) i limfopenia (17,6% wobec 7,3%) w porównaniu z pacjentami spoza Azji. U 4,3% pacjentów z Azji wystąpiło zdarzenie krwawienia w ciągu 14 dni od wystąpienia małopłytkowości w porównaniu z 1,6% pacjentów spoza Azji.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.8 w ChPL. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Polska, Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.edydrowie.gov.pl> **Podmiot odpowiedzialny:** Daiichi Sankyo Europe GmbH Zielstattstrasse 48 81379 Munich Niemcy. **Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer:** EU/1/20/1508/001. **Kategoria dostępności:** Rpr – Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl



INFORMACJA O LEKU

Lynparza (olaparyb) – 100 mg tabletki powlekane, 150 mg tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** Lynparza 100 mg tabletki powlekane Każda tabletka powlekana zawiera 100 mg olaparybu. Lynparza 150 mg tabletki powlekane Każda tabletka powlekana zawiera 150 mg olaparybu. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Ten produkt leczniczy zawiera 0,24 mg sodu w tabletkach 100 mg i 0,35 mg sodu w tabletkach 150 mg. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). **Postać farmaceutyczna:** Tabletka powlekana (tabletki). Lynparza 100 mg tabletki powlekane Owalna, dwuwypukła tabletka w kolorze od żółtego do ciemnożółtego, oznaczona napisem „OP100” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie. Lynparza 150 mg tabletki powlekane Owalna, dwuwypukła tabletka w kolorze od zielonego do zielonoszarego, oznaczona napisem „OP150” po jednej stronie i pozbawiona napisów po drugiej stronie. **Wskazania do stosowania:** **Rak jajnika** Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w: leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznej i (lub) somatycznej), u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny; leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z platynowrażliwym nawrotnym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny. Produkt Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem jest wskazany w: leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z zaawansowanym (w stopniu III i IV wg klasyfikacji FIGO) nabłonkowym rakiem jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) po ukończeniu chemioterapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem i u których nowotwór złośliwy charakteryzuje się zaburzeniami procesu rekombinacji homologicznej (ang. *homologous recombination deficiency*, HRD), definiowanymi na podstawie obecności mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu (patrz punkt 5.1 w ChPL). **Rak piersi** Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w: monoterapii lub w skojarzeniu z terapią hormonalną w leczeniu adjuwantowym dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny wczesny rak piersi wysokiego ryzyka, leczony wcześniej chemioterapią neoadjuwantową lub adjuwantową (patrz punkty 4.2 i 5.1 w ChPL). monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z dziedzicznymi mutacjami *BRCA1/2*, u których występuje HER2-ujemny miejscowo zaawansowany lub rozsiały rak piersi. Pacjenci powinni wcześniej otrzymać terapię antracykliną i taksanem w ramach leczenia (neo)adjuwantowego lub z powodu choroby rozsiały, chyba że pacjenci nie kwalifikowali się do takich terapii (patrz punkt 5.1 w ChPL). U pacjentów z rakiem piersi z obecnością receptorów hormonalnych (HR-dodatni) powinna również wystąpić progresja podczas lub po wcześniejszej terapii hormonalnej lub nie można u tych pacjentów zastosować terapii hormonalnej. **Gruzołakorak trzustki** Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w monoterapii w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z przerzutowym gruzzołakiem trzustki z obecnością dziedzicznych mutacji *BRCA1/2*, u których nie wystąpiła progresja choroby po leczeniu związkami platyny przez co najmniej 16 tygodni w ramach pierwszej linii chemioterapii. **Rak gruczołu krokowego** Produkt Lynparza jest wskazany do stosowania w: monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z przerzutowym, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego (ang. *metastatic castration-resistant prostate cancer*, mCRPC) z obecnością mutacji *BRCA1/2* (dziedzicznych i/lub somatycznych), u których po wcześniej zastosowanej terapii z użyciem nowego leku o działaniu hormonalnym wystąpiła progresja choroby; w skojarzeniu z abirateronem i prednizolem lub prednizolem w leczeniu dorosłych pacjentów z mCRPC, u których chemioterapia nie jest wskazana klinicznie (patrz punkt 5.1 w ChPL). **Rak endometrium** Produkt Lynparza w skojarzeniu z durwalumabem jest wskazany do stosowania w leczeniu podtrzymującym dorosłych pacjentów z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotnym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (ang. *mismatch repair proficient*, pMMR), których choroba nie uległa progresji podczas pierwszej linii leczenia durwalumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem Lynparza powinien rozpocząć nadzorować lekarz doświadczony w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. **Dobór pacjentów** **Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w zaawansowanym raku jajnika z mutacją BRCA:** Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w terapii podtrzymującej po zastosowaniu chemioterapii pierwszego rzutu w nabłonkowym raku jajnika o niskim stopniu zróżnicowania (EOC), raku jajowodu (FTC) lub pierwotnym raku otrzewnej (PPC) należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogennych lub prawdopodobnie patogennych dziedzicznych (lub) somatycznych mutacji w genach podatności na raka piersi (*BRCA*) 1 lub 2 przy użyciu walidowanego testu. **Leczenie podtrzymujące platynowrażliwego nawrotnego raka jajnika:** Nie ma wymogu przeprowadzenia diagnostyki mutacji *BRCA1/2* przed zastosowaniem produktu Lynparza w monoterapii w ramach leczenia podtrzymującego o pacjentów z nawrotnym rakiem jajnika, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź całkowitą lub częściową na terapię związkami platyny. **Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w HRD-dodatnim zaawansowanym raku jajnika w skojarzeniu z bewacyzumabem:** Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem w terapii podtrzymującej pierwszego rzutu w EOC, FTC lub PPC należy potwierdzić u pacjentów występowanie HRD definiowane jako obecność patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji *BRCA1/2* i (lub) niestabilności genomu przy użyciu walidowanego testu (patrz punkt 5.1 w ChPL). **Leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka z dziedzicznymi mutacjami BRCA:** Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w leczeniu adjuwantowym HER2-ujemnego wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogennej lub prawdopodobnie patogennej mutacji *gBRCA1/2* przy użyciu zwalidowanego testu (patrz punkt 5.1 w ChPL). **Monoterapii HER2-ujemnego przerzutowego raka piersi z mutacją gBRCA1/2:** Przed rozpoczęciem leczenia miejscowo zaawansowanego lub rozsiałego raka piersi bez nadmiernej ekspresji receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2 (HER2-ujemny rak piersi) konieczne jest potwierdzenie obecności patogennej lub prawdopodobnie patogennej dziedzicznej mutacji w genach podatności na raka piersi (*gBRCA1/2*). Status mutacji w genach *BRCA* powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem walidowanego testu. Dane wykazujące kliniczną walidację testów *BRCA1/2* z tkanki guza w raku piersi nie są obecnie dostępne. **Pierwsza linia leczenia**

podtrzymującego w przerzutowym gruzzołakoraku trzustki z mutacją gBRCA: Przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza w terapii podtrzymującej w pierwszej linii leczenia przerzutowego raka trzustki konieczne jest potwierdzenie występowania patogennej lub prawdopodobnie patogennej dziedzicznej mutacji w genach *BRCA1/2* (*gBRCA1/2*). Status mutacji *gBRCA1/2* powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem walidowanego testu. Dane wykazujące kliniczną walidację testów *BRCA1/2* z tkanki guza w przypadku raka trzustki nie są obecnie dostępne. **Monoterapii przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2:** Przed rozpoczęciem leczenia przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji *BRCA1/2* (mCRPC) produktem Lynparza, należy potwierdzić u pacjentów występowanie patogennych lub prawdopodobnie patogennych mutacji w genach *BRCA1/2* (z wykorzystaniem materiału z guza lub próbki krwi) (patrz punkt 5.1 w ChPL). Status mutacji *BRCA1/2* powinien zostać określony przez laboratorium posiadające doświadczenie z użyciem zwalidowanego testu. **Leczenie mCRPC w skojarzeniu z abirateronem i prednizolem lub prednizolem:** Nie ma konieczności wykonywania badań genomu przed zastosowaniem produktu leczniczego Lynparza w skojarzeniu z abirateronem i prednizolem lub prednizolem w leczeniu pacjentów z mCRPC. **Pierwsza linia leczenia podtrzymującego zaawansowanego lub nawrotnego raka endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) w skojarzeniu z durwalumabem:** Przed rozpoczęciem leczenia u pacjentek należy potwierdzić występowanie nowotworu bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR) przy użyciu zwalidowanego testu (patrz punkt 5.1 w ChPL). W przypadku pacjentów diagnozowanych w celu wykrycia mutacji w genach *BRCA1/2* należy przeprowadzić poradnictwo genetyczne zgodnie z lokalnymi regulacjami. **Dawkowanie:** Produkt Lynparza jest dostępny w postaci tabletek 100 mg i 150 mg. Zalecana dawka produktu Lynparza w monoterapii lub w skojarzeniu z innymi preparatami wynosi 300 mg (dwie tabletki po 150 mg) dwa razy na dobę, co odpowiada całkowitej dawce dobowej 600 mg. W celu zmniejszenia dawki dostępna jest tabletka 100 mg. **Lynparza w monoterapii** Pacjenci z platynowrażliwym nawrotnym (PSR) rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej, u których uzyskano odpowiedź (całkowitą lub częściową) na chemioterapię opartą na związkach platyny powinni rozpocząć leczenie produktem Lynparza nie później niż 8 tygodni po podaniu ostatniej dawki leków w schemacie zawierającym pochodne platyny. **Lynparza w skojarzeniu z bewacyzumabem** Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w ramach leczenia podtrzymującego pierwszej linii w nabłonkowym raku jajnika o wysokim stopniu złośliwości (ang. *high grade*), raku jajowodu lub pierwotnym raku otrzewnej po zakończeniu terapii pierwszego rzutu opartej na związkach platyny w skojarzeniu z bewacyzumabem, dawka bewacyzumabu wynosi 15 mg/kg mc. raz na 3 tygodnie. Należy zapoznać się z pełną informacją o produkcie dotyczącą bewacyzumabu (patrz punkt 5.1 w ChPL). **Lynparza w skojarzeniu z terapią hormonalną** Należy zapoznać się z pełną informacją o stosowanych jednocześnie produktach leczniczych terapii hormonalnej [inhibitor aromatazy/środek antyestrogenny i (lub) LHRR] w odniesieniu do zalecanego dawkowania. **Lynparza w skojarzeniu z abirateronem i prednizolem lub prednizolem** Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z abirateronem w leczeniu pacjentów z mCRPC, dawka abirateronu wynosi 1000 mg doustnie raz na dobę (patrz punkt 5.1 w ChPL). Abirateron należy podawać z prednizolem lub prednizolem w dawce 5 mg doustnie dwa razy na dobę. Należy zapoznać się z pełną informacją o produkcie dotyczącą abirateronu. **Lynparza w skojarzeniu z durwalumabem** Gdy produkt Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z durwalumabem w leczeniu podtrzymującym pacjentek z pierwotnie zaawansowanym lub nawrotnym rakiem endometrium bez zaburzeń w systemie naprawy nieprawidłowo sparowanych nukleotydów (pMMR), u których nie doszło do progresji choroby podczas pierwszej linii leczenia durwalumabem w skojarzeniu z karboplatiną i paklitakselem, dawka durwalumabu wynosi 1500 mg co 4 tygodnie (patrz punkt 5.1 w ChPL). Należy zapoznać się z pełną informacją o durwalumabie. **Czas trwania leczenia:** **Leczenie podtrzymujące po leczeniu pierwszego rzutu w zaawansowanym raku jajnika z mutacją w genach BRCA1/2:** Pacjenci mogą stosować leczenie do czasu wystąpienia progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia. Pacjenci z częściową odpowiedzią po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia mogą kontynuować je powyżej 2 lat. **Leczenie podtrzymujące platynowrażliwego, nawrotnego raka jajnika:** W przypadku pacjentów z platynowrażliwym, nawrotnym, nabłonkowym rakiem jajnika o niskim stopniu zróżnicowania, rakiem jajowodu lub pierwotnym rakiem otrzewnej zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. **Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w HRD-dodatnim zaawansowanym raku jajnika w skojarzeniu z bewacyzumabem:** Pacjenci mogą stosować leczenie produktem Lynparza do czasu wystąpienia progresji choroby stwierdzonej w badaniach obrazowych, wystąpienia niemożliwej do zaakceptowania toksyczności lub przez okres do 2 lat przy braku radiologicznych dowodów na występowanie choroby po 2 latach leczenia. Pacjenci z dowodami na występowanie choroby po 2 latach, którzy w opinii lekarza prowadzącego mogą odnieść korzyści z dalszego leczenia produktem Lynparza mogą kontynuować je powyżej 2 lat. Należy zapoznać się z informacją o produkcie dotyczącą bewacyzumabu, w której podano zalecany całkowity czas trwania leczenia wynoszący maksymalnie 15 miesięcy, z uwzględnieniem okresów stosowania leku w skojarzeniu z chemioterapią i jako leczenia podtrzymującego (patrz punkt 5.1 w ChPL). **Leczenie adjuwantowe wczesnego raka piersi wysokiego ryzyka z dziedzicznymi mutacjami BRCA:** Zaleca się leczenie pacjentów przez okres do 1 roku lub do czasu nawrotu choroby bądź wystąpienia toksyczności, w zależności od tego, które z tych zdarzeń wystąpi wcześniej. **Monoterapii HER2-ujemnego rozsiałego raka piersi z mutacją gBRCA1/2:** Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Nie określono skuteczności i bezpieczeństwa stosowania powtórnego leczenia podtrzymującego produktem leczniczym Lynparza po pierwszym lub kolejnym nawrocie u pacjentek z rakiem jajnika. Nie ma danych dotyczących skuteczności ani bezpieczeństwa powtórnego leczenia pacjentek z rakiem piersi (patrz punkt 5.1 w ChPL). **Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w przerzutowym gruzzołakoraku trzustki z mutacją gBRCA:** Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. **Monoterapii przerzutowego, opornego na kastrację raka gruczołu krokowego z obecnością mutacji BRCA1/2:** Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. U pacjentów niepoddanych kastracji chirurgicznej podczas leczenia należy kontynuować kastrację farmakologiczną analogiem hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). **Leczenie mCRPC w skojarzeniu z abirateronem i prednizolem lub prednizolem:** Zaleca się kontynuowanie leczenia do czasu wystąpienia progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności, gdy produkt leczniczy Lynparza jest stosowany w skojarzeniu z abirateronem i prednizolem lub prednizolem. Leczenie analogiem gonadoliberyny (GnRH) należy kontynuować podczas leczenia u wszystkich pacjentów; alternatywnie, pacjenci powinni poddać się wcześniej obostronnej orchidektomii. Należy zapoznać się z informacją o produkcie zawierającą abirateron. Nie ma danych dotyczących skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania odnoszących się do powtórnego leczenia produktem leczniczym Lynparza u pacjentów z rakiem gruczołu krokowego (patrz punkt 5.1 w ChPL). **Pierwsza linia leczenia podtrzymującego w zaawansowanym lub nawrotnym raku endometrium z pMMR w skojarzeniu z durwalumabem:** Zaleca się, by leczenie było kontynuowane do progresji choroby podstawowej lub niemożliwej do zaakceptowania toksyczności. Należy zapoznać się z pełną informacją o durwalumabie. **Pominięcie dawki leku** Jeżeli pacjent pominie dawkę produktu Lynparza, powinien przyjąć kolejną dawkę o zaplanowanej porze. **Dostosowanie dawkowania w przypadku stosowania jednocześnie z inhibitorami CYP3A** Nie zaleca się stosowania olaparybu równoległe z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A i należy rozważyć zastosowanie w ich miejsce innych produktów leczniczych. W przypadku konieczności

zastosowania jednocześnie silnego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 100 mg (jedna tabletka 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 200 mg). W przypadku konieczności zastosowania jednocześnie umiarkowanego inhibitora CYP3A zaleca się zmniejszenie dawki produktu Lynparza do 150 mg (jedna tabletka 150 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 300 mg) (patrz punkty 4.4 oraz 4.5 w ChPL).

Szczególne grupy pacjentów Osoby w podeszłym wieku U pacjentów w podeszłym wieku nie jest wymagane dostosowywanie dawki początkowej leku. **Zaburzenia czynności nerek** U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 31 do 50 ml/min) zalecana dawka produktu leczniczego Lynparza to 200 mg (dwie tabletki po 100 mg) dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 400 mg) (patrz punkt 5.2 w ChPL). Produkt leczniczy Lynparza może być podawany u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny 51 do 80 ml/min) bez zmiany dawki. Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub szybką niewydolnością nerek (klirens kreatyniny ≤ 30 ml/min), ponieważ bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka nie były badane u tych pacjentów. Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, jedynie, jeżeli korzyści przewyższają ryzyko, a wtedy pacjent musi być uważnie obserwowany w zakresie czynności nerek i występowania objawów niepożądanych. **Zaburzenia czynności wątroby** Produkt leczniczy Lynparza może być stosowany u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby (A lub B w skali Child-Pugh) bez zmiany dawki (patrz punkt 5.2 w ChPL). Produkt leczniczy Lynparza nie jest zalecany do stosowania u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (C w skali Child-Pugh), jako że bezpieczeństwo stosowania i farmakokinetyka leku w tej grupie nie zostały określone. **Pacjenci rasy niekaukaskiej** Dostępne są jedynie ograniczone dane kliniczne dotyczące stosowania produktu u pacjentów rasy niekaukaskiej. Jednakże, nie jest wymagane dostosowanie dawki produktu ze względu na przynależność etniczną (patrz punkt 5.2 w ChPL). **Dzieci i młodzież** Bezpieczeństwo i skuteczność produktu Lynparza u dzieci i młodzieży nie zostały określone. Nie są dostępne żadne dane na ten temat. **Sposób podawania** Produkt Lynparza jest przeznaczony do podawania doustnego. Produkt Lynparza tabletki należy połykać całością, nie żuć, nie rozkruszać, nie rozprowadzać ani nie dzielić. Tabletki Lynparza można przyjmować niezależnie od posiłków. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL. Karmienie piersią podczas leczenia oraz przez 1 miesiąc po przyjęciu ostatniej dawki leku (patrz punkt 4.6 w ChPL). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Toksyczność hematologiczna U pacjentów leczonych produktem Lynparza zgłaszano występowanie toksyczności hematologicznej, w tym klinicznych rozpoznania i (lub) oznak laboratoryjnych zasadniczo łagodnej lub umiarkowanej (stopnia 1 lub 2 CTCAE) niedokrwistości, neutropenii, małopłytkowości oraz limfopenii. Podczas stosowania produktu Lynparza w skojarzeniu z durwulabem, zgłaszano występowanie wyborczej aplazji czerwono krwinkowej (PRA) (patrz punkt 4.8 ChPL) i (lub) niedokrwistości autoimmunohematologicznej (AIHA). Pacjenci nie powinni rozpoczynać leczenia produktem Lynparza do czasu ustąpienia toksyczności hematologicznej spowodowanej terapią przeciwnowotworową stosowaną wcześniej (stężenie hemoglobiny, liczba płytek krwi oraz neutrofilów powinny odpowiadać stopniowi ≤ 1 , wg CTCAE). Zalecane jest wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania wystąpienia klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia (patrz punkt 4.8 w ChPL). W przypadku wystąpienia u pacjenta ciężkiej toksyczności hematologicznej lub uzależnienia od transfuzji krwi, leczenie produktem Lynparza należy przerwać i wykonać odpowiednie badania hematologiczne. Jeżeli klinicznie nieprawidłowe wartości parametrów hematologicznych będą utrzymywać się po 4 tygodniach od przerwania przyjmowania produktu Lynparza, zalecane jest wykonanie badania szpiku kostnego i (lub) analizy cytogenetycznej krwi. W przypadku potwierdzenia występowania PRA lub AIHA leczenie produktem Lynparza i durwulabem należy zakończyć. **Zespół mielodysplastyczny/Ostra białaczka szpikowa** Zespół mielodysplastyczny (MDS)/ostra białaczka szpikowa (AML) występowała u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza (patrz punkt 4.8 w ChPL). Większość zdarzeń zakończyła się zgonem. Pacjenci z platynową wrażliwym nawrotnym rakiem jajnika z BRCAm, którzy wcześniej otrzymywali co najmniej dwie linie chemioterapii opartej na związkach platyny, byli bardziej narażeni na wystąpienie MDS/AML. Czas trwania leczenia olaparibem u pacjentów, u których doszło do rozwoju MDS/AML wahał się od <6 miesięcy do >4 lat. W przypadku podejrzenia MDS/AML pacjenta należy skierować do hematologa w celu wykonania dalszych badań, w tym analizy szpiku kostnego i pobrania krwi do badań cytogenetycznych. Jeśli po wykonaniu badań w kierunku długotrwałej toksyczności hematologicznej diagnoza MDS/AML zostanie potwierdzona, zaleca się zakończenie terapii produktem Lynparza i wdrożenie u pacjenta odpowiedniego leczenia. **Żyłne powikłania** zakrzepowo-zatorowe U pacjentów leczonych produktem leczniczym Lynparza występowały żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe, głównie zdarzenia zatorowości płucnej, które nie miały spójnego schematu klinicznego. Większą częstość występowania tych zdarzeń obserwowano u pacjentów z przerzutami, opornym na kastrację rakiem gruczołu krokowego, którzy otrzymywali także terapię deprywacji androgenów w porównaniu z innymi zatwierdzonymi wskazaniami (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować pacjentów w celu wykrycia klinicznych objawów przedmiotowych i podmiotowych zakrzepicy żyłnej i zatorowości płucnej oraz podjąć odpowiednie leczenie. Pacjenci z żyłnymi powikłaniami zakrzepowo-zatorowymi w wywiadzie mogą podlegać większemu ryzyku dalszego występowania tych zdarzeń i powinni być odpowiednio monitorowani. **Zapalenie płuc** Występowanie zapalenia płuc, w tym przypadków zakończonych zgonem, zgłaszano u pacjentów leczonych produktem Lynparza w badaniach klinicznych (patrz punkt 4.8 w ChPL). W przypadku wystąpienia u pacjenta nowych lub pogarszających się objawów ze strony układu oddechowego takich jak duszność, kaszel i gorączka lub odchylenia od normy w badaniach radiologicznych klatki piersiowej, produkt Lynparza należy odstawić i niezwłocznie przeprowadzić badania diagnostyczne. Jeżeli zostanie potwierdzone rozpoznanie zapalenia płuc, należy odstawić produkt Lynparza i natychmiast rozpocząć odpowiednie leczenie. **Hepatotoksyczność** Odnotowano przypadki hepatotoksyczności u pacjentów leczonych olaparibem (patrz punkt 4.8 w ChPL). W razie pojawienia się objawów klinicznych lub oznak wskazujących na hepatotoksyczność należy natychmiast ocenić stan kliniczny pacjenta i oznaczyć parametry czynności wątroby. Jeśli u pacjenta podejrzewa się polekowe uszkodzenie wątroby (PUW), leczenie należy przerwać. W przypadku ciężkiego polekowego uszkodzenia wątroby należy rozważyć zaprzestanie leczenia, kiedy jest to uzasadnione klinicznie. **Szkodliwe oddziaływanie na zarodek i płód** Uwzględniając mechanizm działania produktu Lynparza (hamowanie aktywności PARP), lek ten mógłby powodować uszkodzenie płodu w przypadku podania kobiecie w ciąży. W badaniach nieklinicznych przeprowadzonych na szczurach wykazano, że olaparib oddziałuje w sposób niepożądany na przeżycie potomstwa w fazie zarodkowej i płodowej oraz wywołuje powstawanie poważnych wad wrodzonych płodu przy ekspozycji mniejszej niż spodziewana podczas stosowania zalecanej u ludzi dawki wynoszącej 300 mg dwa razy na dobę. **Ciąża/antykoncepcja u kobiet** Produktu Lynparza nie należy stosować podczas ciąży. Kobiety w wieku rozrodczym muszą stosować dwie metody skutecznej antykoncepcji przed rozpoczęciem leczenia produktem Lynparza, podczas leczenia oraz przez 6 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza. Zaleca się stosowanie dwóch wysoce skutecznych, uzupełniających się metod antykoncepcji. Mężczyźni i ich partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję podczas leczenia oraz przez 3 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu Lynparza (patrz punkt 4.6 w ChPL). **Interakcje** Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi inhibitorami CYP3A (patrz punkt 4.5 w ChPL). W sytuacji, gdy zastosowanie silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A jednocześnie z produktem Lynparza jest konieczne, dawka produktu Lynparza powinna zostać zmniejszona (patrz punkty 4.2 i 4.5 w ChPL). Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Lynparza z silnymi lub umiarkowanymi induktorami CYP3A. W przypadku, gdy u pacjenta już przyjmującego produkt Lynparza konieczne jest leczenie silnym lub umiarkowanym induktorem CYP3A, lekarz przepisujący produkt leczniczy powinien zdawać sobie sprawę z tego, że skuteczność produktu Lynparza może być znacznie zmniejszona (patrz punkt 4.5 w ChPL). **Sód** Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol sodu (23 mg) w tabletkach 100 mg lub 150 mg, co oznacza, że jest on zasadniczo „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Ze stosowaniem produktu Lynparza związane było występowanie działań niepożądanych o zasadniczo łagodnym lub umiarkowanym nasileniu

(stopień 1 lub 2 wg CTCAE) i zazwyczaj niewymagających odstawienia leku. W różnych badaniach klinicznych przeprowadzonych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii najczęściej obserwowanymi ($\geq 10\%$) działaniami niepożądanymi były: nudności, uczucie zmęczenia/astenia, niedokrwistość, wymioty, biegunka, zmniejszone łaknienie, ból głowy, neutropenia, zaburzenia smaku, kaszel, leukopenia, zawroty głowy, duszność i niestrawność. Działania niepożądane stopnia ≥ 3 , występujące u >2% pacjentów obejmowały niedokrwistość (14%), neutropenię (5%), uczucie zmęczenia/astenię (4%), leukopenię (2%) i małopłytkowość (2%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania leku i (lub) zmniejszenia dawki były: niedokrwistość (16%), nudności (7%), uczucie zmęczenia/astenia (6%), neutropenia (6%) i wymioty (6%). Działaniami niepożądanymi, które najczęściej prowadziły do zakończenia leczenia były: niedokrwistość (1,7%), nudności (0,9%), uczucie zmęczenia/astenia (0,8%), małopłytkowość (0,7%), neutropenia (0,6%) i wymioty (0,5%). Gdy produkt Lynparza był stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem w leczeniu raka jajnika, w skojarzeniu z abirateronem i prednizolem lub prednizolonem w leczeniu raka gruczołu krokowego lub w skojarzeniu z durwulabem po leczeniu durwulabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny z powodu raka endometrium, profil bezpieczeństwa jest na ogół spójny z profilem bezpieczeństwa poszczególnych terapii. Gdy lek był stosowany w skojarzeniu z bewacyzumabem zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparibu u 57% pacjentów oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparibem i placebo odpowiednio u 21% i 6% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparibu to niedokrwistość (21,7%), nudności (9,5%), uczucie zmęczenia/astenia (5,4%), wymioty (3,7%), neutropenia (3,6%), małopłytkowość (3,0%) i biegunka (2,6%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (3,7%), nudności (3,6%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,5%). Gdy lek był stosowany w skojarzeniu z abirateronem, zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparibu u 50,7% pacjentów oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparibem i placebo odpowiednio u 19,0% i 8,8% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparibu to niedokrwistość (17,1%), uczucie zmęczenia/astenia (5,5%), nudności (4,1%), neutropenia (3,4%), wymioty (2,3%), biegunka (2,1%) oraz zdarzenia zakrzepicy żyłnej (2,1%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia to niedokrwistość (4,5%) i uczucie zmęczenia/astenia (1,3%). Gdy lek był stosowany w skojarzeniu z durwulabem po leczeniu durwulabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, zdarzenia niepożądane doprowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparibu u 59,9% pacjentów oraz doprowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparibem u 10,9% pacjentów. Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do przerwania podawania i (lub) zmniejszenia dawki olaparibu to niedokrwistość (20,8%), nudności (8,3%), neutropenia (7,3%), uczucie zmęczenia/astenia (5,7%), małopłytkowość (4,2%), wymioty (4,2%), zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi (3,1%), leukopenia (3,1%) i zmniejszony apetyt (2,6%), biegunka (2,1%). Działania niepożądane, które najczęściej prowadziły do definitywnego zakończenia leczenia olaparibem to niedokrwistość (3,6%) i neutropenia (1%). **Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych** Profil bezpieczeństwa opiera się na zbiorczych danych pochodzących od 4 499 pacjentów z guzami łagodnymi leczonych produktem Lynparza w monoterapii w badaniach klinicznych w zalecanej dawce. Podczas badań klinicznych wśród pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w monoterapii, w których ekspozycja pacjentów na lek jest znana, stwierdzono występowanie działań niepożądanych przedstawianych poniżej. Działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA, a następnie z użyciem preferowanych określeń słownikowych wg MedDRA w Tabeli 1. W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy zostały uporządkowane według zmniejszającej się częstości występowania, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych zostały określone następująco: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $<1/1\,000$), bardzo rzadko ($<1/10\,000$), częstość nieznana (nie można jej oszacować na podstawie dostępnych danych).

Tabela 1. Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych.

Działania niepożądane	
Klasa układów i narządów wg MedDRA	Częstość wszystkich stopni nasilenia wg CTCAE
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	Niezbyt często Zespół mielodysplastyczny/ Ostra białaczka szpikowa*
Zaburzenia krwi i układu chłonnego ^b	Bardzo często Niedokrwistość ^c , neutropenia ^a , leukopenia ^a Często Limfopenia ^a , małopłytkowość ^c
Zaburzenia układu immunologicznego	Niezbyt często Nadwrażliwość ^c Rzadko Obrzęk naczyń naczynioruchowy ^c
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często Zwiększenie aktywności aminotransferaz ^c Częstość nieznana Polekowe uszkodzenie wątroby ^c
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Bardzo często Zmniejszenie łaknienia
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często Zawroty głowy, ból głowy, zaburzenia smaku ^a
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpięcia	Bardzo często Kaszel ^c , duszność ^c Niezbyt często Zapalenie płuc ^c
Zaburzenia żołądka i jelit	Bardzo często Wymioty, biegunka, nudności, niestrawność Często Zapalenie jamy ustnej ^c , ból w nadbrzuszu
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Często Wysypka ^a Niezbyt często Zapalenie skóry ^c Rzadko Rumień guzowaty
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często Uczucie zmęczenia (w tym osłabienie)

Badania diagnostyczne ^a	Często Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi Niebył często Zwiększenie średniej objętości krwinek czerwonych	Rzadko Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Zaburzenia naczyniowe	Często Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^a	Często Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa ^a

^a MDS/AML obejmuje preferowane terminy oznaczające ostrą białaczkę szpikową, zespół mielodysplastyczny i (przewlekłą) białaczkę szpikową. Niedokrwiłość obejmuje preferowane terminy oznaczające niedokrwiłość, niedokrwiłość makrocytarną, erytropenię, zmniejszenie wartości hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, niedokrwiłość normocytową i zmniejszenie liczby czerwonych krwinek. Neutropenia obejmuje preferowane terminy oznaczające gorączkę neutropeniczną, neutropenię, zakażenie neutropeniczne, posocznice neutropeniczną i zmniejszenie liczby neutrofili. Małopłytkowość obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby płytek krwi i małopłytkowość. Leukopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające leukopenię i zmniejszenie liczby białych krwinek. Limfopenia obejmuje preferowane terminy oznaczające zmniejszenie liczby limfocytów i limfopenię. Nadwrażliwość obejmuje preferowane terminy oznaczające nadwrażliwość na lek i nadwrażliwość. Zwiększenie aktywności aminotransferaz obejmuje następujące terminy preferowane: zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych i hipertransaminazemia. Zaburzenia smaku obejmują preferowane terminy oznaczające upośledzenie odczuwania smaku i zaburzenia smaku. Kaszel obejmuje preferowane terminy oznaczające kaszel i kaszel z odkrztuszeniem. Dusznosc obejmuje preferowane terminy oznaczające duszność i duszność wysiłkową. Zapalenie płuc obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie płuc, śródmiażdżową chorobę płuc, ostre śródmiażdżowe zapalenie płuc, eozynofilowe zapalenie płuc, ostre eozynofilowe zapalenie płuc i zapalenie płuc z nadwrażliwością. Zapalenie jamy ustnej obejmuje preferowane terminy oznaczające aftę, owrożdżenie jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej. Wysypka obejmuje preferowane terminy oznaczające rumień, wysypkę złuszczącą, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem. Zapalenie skóry obejmuje preferowane terminy oznaczające zapalenie skóry i alergiczne zapalenie skóry. Żylna choroba zakrzepowo-zatorowa obejmuje preferowane terminy oznaczające zatorowość, zatorowość płucną, zakrzepicę, zakrzepicę żył głębokich, zakrzepicę żyły głównej i zakrzepicę żylną. ^b Zarejestrowane dane laboratoryjne przedstawiono poniżej w punkcie *Toksyczność hematologiczna i inne wyniki badań laboratoryjnych*. ^c Jak zaobserwowano po wprowadzeniu do obrotu.

U pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w skojarzeniu z durwalumabem po leczeniu durwalumabem w skojarzeniu z chemioterapią opartą na pochodnych platyny, większość działań niepożądanych wystąpiła z tą samą lub mniejszą częstością (AE we wszystkich stopniach nasilenia i w stopniu ≥ 3 według CTCAE) co działania niepożądane dla monoterapii produktem Lynparza wymienione w tabeli powyżej. Działania niepożądane zgłaszane z większą częstością u pacjentów otrzymujących produkt Lynparza w skojarzeniu z durwalumabem to małopłytkowość i wysypka (bardzo często) oraz nadwrażliwość (często). Stwierdzono również następujące dodatkowe działania niepożądane:

Tabela 2. Dodatkowe działania niepożądane zgłoszone w badaniu klinicznym z produktem Lynparza stosowanym w skojarzeniu z durwalumabem			
Klasa układów i narządów wg MedDRA	Nazwa wg MedDRA	Kategoria GOMS/ łączna częstość występowania (wszystkie stopnie wg CTCAE)	Częstość występowania w stopniu 3 lub wyższym wg CTCAE
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Wybiórca aplazja czerwonych krwinek	Często	Często

Opis wybranych działań niepożądanych: *Toksyczność hematologiczna* Niedokrwiłość oraz inne działania niepożądane ze strony układu krwiotwórczego miały zazwyczaj niewielkie nasilenie (stopień 1 lub 2 wg CTCAE), jednakże, zdarzały się również zgłoszenia zdarzeń w stopniu 3. lub wyższym wg CTCAE. Niedokrwiłość była najczęstszym działaniem niepożądanym stopnia ≥ 3 wg CTCAE w badaniach klinicznych. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia niedokrwiłości wyniosła około 4 tygodnie (około 7 tygodni w przypadku zdarzeń stopnia ≥ 3 wg CTCAE). Postępowanie z niedokrwiłością polegało na przerwaniu podawania leku i zmniejszeniu dawki (patrz punkt 4.2 w ChPL) oraz na przetoczeniu krwi, jeśli było to właściwe. W badaniach klinicznych, w których stosowano lek w postaci tabletek częstość występowania niedokrwiłości jako działania niepożądanego wyniosła 35,2% (14,8% stopnia ≥ 3 wg CTCAE), a częstość przerwania podawania leku, zmniejszenia dawki i zakończenia leczenia z powodu niedokrwiłości wyniosła odpowiednio 16,4%, 11,1% i 2,1%; 15,6% pacjentów leczonych olaparibem wymagało jednej lub więcej transfuzji krwi. Wykazano istnienie zależności ekspozycji od odpowiedzi między olaparibem a zmniejszeniem stężenia hemoglobiny. W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmiany (zmniejszenia) o ≥ 2 stopnie wg CTCAE od wartości początkowych wyniosła 21% w przypadku hemoglobiny, 17% w przypadku bezwzględnej liczby neutrofili, 5% w przypadku płytek krwi, 26% w przypadku limfocytów i 19% w przypadku leukocytów (wszystkie wartości procentowe są przybliżone). Częstość występowania zwiększenia średniej objętości krwinki czerwonej od wartości niskich lub prawidłowych na początku badania do wartości przekraczających GGN wyniosła około 51%. Wydaje się, że wartości te wróciły do normy po zakończeniu leczenia i nie miały żadnych konsekwencji klinicznych. Zaleca się wykonanie badania pełnej morfologii krwi wyjściowo, a następnie powtarzanie go w odstępach miesięcznych przez pierwsze 12 miesięcy leczenia oraz okresowo po tym czasie, w celu monitorowania w zakresie klinicznie istotnych zmian parametrów hematologicznych w toku leczenia, które mogą wymagać przerwania stosowania leku lub zmniejszenia dawkowania i (lub) dalszego leczenia (patrz punkt 4.2.14.4 w ChPL). *Zespół mielodysplastyczny/ostra białaczka szpikowa* MDS/AML to ciężkie działania niepożądane, które występowały niebył często w monoterapii dawką terapeutyczną w ramach badań klinicznych, we wszystkich wskazaniach (0,9%). Częstość występowania wyniosła 0,5%, z uwzględnieniem zdarzeń zgłaszanych w długookresowej obserwacji bezpieczeństwa (częstość obliczona w oparciu o całkowitą populację oceny bezpieczeństwa składającą się z 18 576 pacjentów narażonych na co najmniej jedną dawkę olaparibu w postaci doustnej podawaną w badaniach klinicznych). U wszystkich pacjentów obecne były czynniki potencjalnie sprzyjające wystąpieniu MDS/AML; pacjenci otrzymywali uprzednio schematy chemioterapii zawierające związki platyny. Wielu pacjentów otrzymywało także inne terapie uszkadzające DNA i radioterapię. W większości zgłoszenia te dotyczyły nosicieli mutacji germlinalnej genu podatności na raka piersi 1 lub 2 (gBRCA1/2). Częstość występowania przypadków MDS/AML była podobna u pacjentów z gBRCA1 i gBRCA2m (odpowiednio 1,6% i 1,2%). U niektórych pacjentów stwierdzano wcześniejsze występowanie nowotworu złośliwego lub dysplazji szpiku kostnego w wywiadzie. Wśród pacjentów z plynnowrażliwym nawrotowym rakiem jajnika z BRCAm, którzy wcześniej otrzymali przynajmniej dwie linie chemioterapii związkami platyny i którzy otrzymywali badane leczenie do czasu progresji choroby (badanie SOLO2, z leczeniem olaparibem przez ≥ 2 lata u 45% pacjentów) częstość występowania MDS/AML wyniosła 8% w grupie pacjentów otrzymujących olaparib i 4% w grupie pacjentów otrzymujących placebo w okresie obserwacji trwającej do 5 lat. W grupie otrzymującej olaparib 9 z 16 przypadków MDS/AML wystąpiło po zakończeniu leczenia olaparibem w okresie obserwacji przeżycia. Częstość występowania MDS/AML obserwowano w kontekście wydłużenia przeżycia całkowitego w grupie otrzymującej olaparib i późnego początku MDS/AML. Ryzyko wystąpienia MDS/AML pozostaje niskie w terapii pierwszej linii, gdy leczenie podtrzymujące olaparibem jest podawane po jednej linii chemioterapii związkami platyny przez okres 2 lat (1,5%) w badaniu SOLO1 w 7-letnim okresie obserwacji i 1,1% w badaniu PAOLA-1 w 5-letnim okresie obserwacji. Informacje o zmniejszaniu ryzyka i postępowaniu (patrz punkt 4.4 w ChPL). *Wybiórca aplazja czerwonych krwinek* Występowanie wybiórczej aplazji czerwonych krwinek (PRA) zgłaszano gdy produkt Lynparza był stosowany w skojarzeniu z durwalumabem. W badaniu klinicznym z udziałem pacjentek z rakiem endometrium leczonych produktem Lynparza w skojarzeniu z durwalumabem, częstość występowania PRA wyniosła 1,6%. Wszystkie zdarzenia miały 3. lub 4. stopień nasilenia według CTCAE. Zdarzenia były możliwe do opanowania po odstawieniu zarówno produktu Lynparza, jak i durwalumabu. Postępowanie w większości

zdarzeń obejmowało przetoczenie krwi i immunosupresję, prowadząc do ich ustąpienia; nie było przypadków śmiertelnych. Minimalizacja ryzyka i postępowanie (patrz punkt 4.4 w ChPL). *Żyłne powikłania zakrzepowo-zatorowe* U mężczyzn, którzy otrzymali olaparib w skojarzeniu z abirateronem jako leczenie pierwszego rzutu z powodu mCRPC (badanie PR0pel), częstość występowania żylnych powikłań zakrzepowo-zatorowych wyniosła 8% w grupie leczonej olaparibem w skojarzeniu z abirateronem i 3,3% w grupie otrzymującej placebo w skojarzeniu z abirateronem. Mediana czasu do wystąpienia zdarzeń w tym badaniu wyniosła 170 dni (zakres: 12 do 906 dni). U większości pacjentów zdarzenie ustąpiło i mogli oni kontynuować leczenie olaparibem w skojarzeniu ze standardową terapią. Pacjenci z istotną chorobą układu krążenia byli wykluczeni z udziału w badaniu. Należy zapoznać się z informacją o produkcie zawierającym abirateron w odniesieniu do sercowo-naczyniowych kryteriów wyłączenia (patrz punkt 4.4 w ChPL) *Inne wyniki badań laboratoryjnych* W badaniach klinicznych z produktem Lynparza częstość występowania zmian (zwiększenia) stężenia kreatyniny we krwi stopnia ≥ 2 wg CTCAE względem wartości początkowych wyniosła około 11%. Dane z kontrolowanego placebo badania prowadzonego metodą podwójnie ślepej próby wykazały, że mediana zwiększenia tego stężenia wyniosła do 23% względem wartości początkowych i pozostawała stała w miarę upływu czasu, powracając do wartości początkowych po zakończeniu leczenia i bez widocznych następstw klinicznych. U 90% pacjentów stężenie kreatyniny odpowiadało stopniowi 0 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania, a u 10% odpowiadało ono stopniowi 1 wg CTCAE przed rozpoczęciem badania. *Toksyczny wpływ na układ pokarmowy* Nudności na ogół zgłaszano na bardzo wczesnym etapie leczenia, przy czym u większości pacjentów ich pierwsze wystąpienie miało miejsce w pierwszym miesiącu leczenia produktem Lynparza. Wymioty zgłaszano wcześniej, a u większości pacjentów pierwsze ich wystąpienie miało miejsce w ciągu pierwszych dwóch miesięcy leczenia produktem Lynparza. Zarówno nudności, jak i wymioty u większości pacjentów zgłaszano jako zdarzenia występujące z przerwami i reagujące na przerwanie podawania leku, zmniejszenie dawki i (lub) zastosowanie leków przeciwwymiotnych. Profilaktyka lekami przeciwwymiotnymi nie jest wymagana. W leczeniu podtrzymującym po zastosowaniu terapii pierwszego rzutu w raku jajnika pacjenci doświadczali nudności (77% w grupie otrzymującej olaparib, 38% w grupie placebo), wymiotów (40% w grupie otrzymującej olaparib, 15% w grupie placebo), biegunki (34% w grupie otrzymującej olaparib, 25% w grupie placebo) i niestrawności (17% w grupie otrzymującej olaparib, 12% w grupie placebo). Nudności były przyczyną przerwania leczenia u 2,3% pacjentów leczonych olaparibem (stopnia 2. wg CTCAE) i 0,8% pacjentów otrzymujących placebo (stopnia 1. wg CTCAE); odpowiednio 0,8% i 0,4% pacjentów leczonych olaparibem zakończyło leczenie z powodu wymiotów i niestrawności niskiego stopnia (stopnia 2. wg CTCAE). Zaden z pacjentów leczonych olaparibem lub otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu biegunki. Zaden z pacjentów otrzymujących placebo nie zakończył leczenia z powodu wymiotów lub niestrawności. Nudności były przyczyną przerwania podawania leku lub zmniejszenia dawki odpowiednio u 14% i 4% pacjentów leczonych olaparibem. Wymioty były przyczyną przerwania leczenia u 10% pacjentów leczonych olaparibem; u żadnego pacjenta leczonego olaparibem wymioty nie były powodem zmniejszenia dawki. *Dzieci i młodzież* Nie przeprowadzono żadnych badań u pacjentów pediatrycznych. *Inne szczególne populacje pacjentów* Dostępne są ograniczone dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania leku u pacjentów rasy niekaukaskiej. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: **Polska** Departament Monitorowania Niepożądanych Działan Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl> **Podmiot odpowiedzialny:** AstraZeneca AB, SE-151 85, Södertälje, Szwecja. **Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer:** EU/1/14/959/002 56 tabletek powlekanych (100 mg); EU/1/14/959/003 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56) (100 mg); EU/1/14/959/004 56 tabletek powlekanych (150 mg); EU/1/14/959/005 112 tabletek powlekanych (2 opakowania po 56) (150 mg). **Kategoria dostępności: Rpx** – Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżenia osobno stosowania. **Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl



INFORMACJA O LEKU

▼ **TRUQAP** (kapiwasertyb) – 160 mg lub 200 mg tabletki powlekane. **Skład jakościowy i ilościowy:** TRUQAP 160 mg tabletki powlekane Każda tabletka powlekana zawiera 160 mg kapiwasertybu. TRUQAP 200 mg tabletki powlekane Każda tabletka powlekana zawiera 200 mg kapiwasertybu. Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL). **Postać farmaceutyczna:** Tabletki powlekane (tabletki). TRUQAP 160 mg tabletki powlekane Okrągłe, obustronnie wypukłe, beżowe tabletki powlekane z wytłoczonym napisem „CAV” powyżej oznaczenia „160” po jednej stronie tabletki i gładkie na odwrócie. Przybliżona średnica tabletki: 10 mm. TRUQAP 200 mg tabletki powlekane Obustronnie wypukłe, beżowe tabletki powlekane w kształcie kapsułki, z wytłoczonym napisem „CAV 200” na jednej stronie tabletki i gładkie na odwrócie. Przybliżone wymiary: 14,5 mm (długość), 7,25 mm (szerokość). **Wskazania do stosowania:** Produkt leczniczy TRUQAP jest wskazany do stosowania w skojarzeniu z fulwestrantem w leczeniu dorosłych pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym rakiem piersi wykazującym ekspresję receptorów estrogenowych (ER-dodatnim), HER2-ujemnym z co najmniej jedną zmianą w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, po nawrocie lub progresji, do których doszło w trakcie lub po terapii hormonalnej (patrz punkt 5.1 w ChPL). U kobiet w wieku przed- lub okołomenopauzalnym produkt leczniczy TRUQAP z fulwestrantem należy stosować w skojarzeniu z agonistą hormonu uwalniającego hormon luteinizujący (LHRH). U mężczyzn należy rozważyć podawanie agonisty LHRH zgodnie z obecnie obowiązującymi standardami postępowania klinicznego. **Dawkowanie i sposób podawania:** Leczenie produktem TRUQAP powinno być rozpoczynane i nadzorowane przez lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Pacjenci z ER-dodatnim, HER2-ujemnym zaawansowanym rakiem piersi powinni zostać zakwalifikowani do leczenia produktem TRUQAP na podstawie obecności co najmniej jednej zmiany w genach *PIK3CA/AKT1/PTEN*, które należy oceniać odpowiednio do tego celu przeznaczonym testem z certyfikatem CE-IVD. Jeżeli test z certyfikatem CE-IVD nie jest dostępny, należy stosować inny zwalidowany test. Dawkowanie Zalecana dawka produktu leczniczego TRUQAP wynosi 400 mg (dwie tabletki po 200 mg) dwa razy na dobę przyjmowane w odstępach około 12 godzin (całkowita dawka dobowo to 800 mg) przez 4 dni, po których następują 3 dni bez leczenia. Patrz Tabela 1.

Tabela 1 Schemat dawkowania produktu TRUQAP w każdym tygodniu

Dzień	1	2	3	4	5*	6*	7*
Rano	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			
Wieczorem	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg	2 x 200 mg			

* Bez przyjmowania leku w dniu 5, 6 i 7.

Produkt leczniczy TRUQAP należy podawać jednocześnie z fulwestrantem. Zalecana dawka fulwestrantu to 500 mg podawane w 1., 15 i 29. dniu, a następnie raz na miesiąc. Aby uzyskać więcej informacji należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) fulwestrantu. **Pominięcie dawki** W razie pominięcia dawki produktu TRUQAP można ją przyjąć w ciągu 4 godzin od zwykłej pory przyjmowania produktu. po upływie ponad 4 godzin dawkę tę należy pominąć. Następną dawkę produktu TRUQAP należy przyjąć o zwykłej porze. Należy zachować co najmniej 8 godzin przerwy pomiędzy dawkami. **Wymioty** Jeśli u pacjenta wystąpią wymioty, nie należy przyjmować dodatkowej dawki. Następną dawkę produktu TRUQAP należy przyjąć o zwykłej porze. **Czas trwania leczenia** Leczenie kapiwasertybem należy kontynuować do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. **Dostosowanie dawki** Leczenie produktem TRUQAP można przerwać w ramach postępowania z zadaniami niepożądanymi i można rozważyć zmniejszenie dawki. Zmniejszenie dawki produktu TRUQAP należy przeprowadzać zgodnie ze schematem podanym w Tabeli 2. Dawkę kapiwasertybu można zmniejszyć maksymalnie dwa razy. Wytyczne dotyczące modyfikacji dawki z powodu wystąpienia konkretnych działań niepożądanych przedstawiono w Tabelach 3-5.

Tabela 2 Wytyczne dotyczące zmniejszania dawki produktu TRUQAP z powodu działań niepożądanych

TRUQAP	Dawka i schemat dawkowania	Liczba i moc tabletek
Dawka początkowa	400 mg dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy	Dwie tabletki po 200 mg dwa razy na dobę
Pierwsze zmniejszenie dawki	320 mg dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy	Dwie tabletki po 160 mg dwa razy na dobę
Dругie zmniejszenie dawki	200 mg dwa razy na dobę przez 4 dni, a następnie 3 dni przerwy	Jedna tabletka 200 mg dwa razy na dobę

Hiperglikemia

Tabela 3 Zalecana modyfikacja dawki produktu leczniczego TRUQAP w przypadku hiperglikemii*

Stopień nasilenia według CTCAE ³ i stężenie glukozy na czczo (FG) ⁴ przed przyjęciem dawki produktu TRUQAP	Zalecenia ⁵
Stopień 1. > G6N-160 mg/dl lub > G6N-8,9 mmol/l lub HbA1c > 7%	Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu TRUQAP. Rozważyć rozpoczęcie lub zintensyfikowanie doustnego leczenia przeciwcukrzycowego.
Stopień 2. > 160-250 mg/dl lub > 8,9-13,9 mmol/l	Wstrzymać podawanie produktu leczniczego TRUQAP i rozpocząć lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe. Jeśli poprawa do wartości ≤ 160 mg/dl (lub ≤ 8,9 mmol/l) nastąpi w ciągu 28 dni, wznowić stosowanie produktu TRUQAP w tej samej dawce i utrzymać rozpoczęte lub zintensyfikowane leczenie przeciwcukrzycowe. Jeśli poprawa do wartości ≤ 160 mg/dl (lub ≤ 8,9 mmol/l) nastąpi po 28 dniach, wznowić leczenie produktem TRUQAP w dawce o jeden poziom mniejszej oraz utrzymać rozpoczęte lub zintensyfikowane leczenie przeciwcukrzycowe.
Stopień 3. > 250-500 mg/dl lub > 13,9-27,8 mmol/l	Wstrzymać stosowanie produktu TRUQAP i skonsultować się z diabetologiem. Rozpocząć lub zintensyfikować doustne leczenie przeciwcukrzycowe. Rozważyć podanie dodatkowych leków przeciwcukrzycowych, takich jak insulina ⁶ , w zależności od wskazań klinicznych. Rozważyć nawodnienie dożylne i wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi. Jeśli FG zmniejszy się do wartości ≤ 160 mg/dl (lub ≤ 8,9 mmol/l) w ciągu 28 dni, wznowić stosowanie produktu TRUQAP w dawce o jeden poziom mniejszej i utrzymać rozpoczęte lub zintensyfikowane leczenie przeciwcukrzycowe. Jeśli FG nie zmniejszy się do wartości ≤ 160 mg/dl (lub ≤ 8,9 mmol/l) w ciągu 28 dni po odpowiednim leczeniu, trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP.

Stopień nasilenia według CTCAE ³ i stężenie glukozy na czczo (FG) ⁴ przed przyjęciem dawki produktu TRUQAP	Zalecenia ⁵
Stopień 4. > 500 mg/dl lub > 27,8 mmol/l	Wstrzymać stosowanie produktu TRUQAP i skonsultować się z diabetologiem. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie przeciwcukrzycowe. Rozważyć podawanie insuliny ⁶ , (dawkowanie i czas trwania leczenia w zależności od wskazań klinicznych), nawadnianie dożylne i wdrożyć odpowiednie postępowanie kliniczne zgodnie z lokalnie obowiązującymi wytycznymi. Jeśli FG zmniejszy się do wartości ≤ 500 mg/dl (lub ≤ 27,8 mmol/l) w ciągu 24 godzin, należy postępować zgodnie z wytycznymi podanymi w tej tabeli dla właściwego stopnia nasilenia. Jeśli stężenie FG > 500 mg/dl (lub > 27,8 mmol/l) potwierdzi się po 24 godzinach, trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP.

* Postępowanie w przypadku podejrzenia lub rozpoznania cukrzycowej kwasicy ketonowej (DKA), patrz punkt 4.4 w ChPL. ⁵ Stopień nasilenia według NCI CTCAE wersja 4.03.

⁴ Należy także uwzględnić zwiększenie wartości HbA1c. ⁶ Dalsze zalecenia dotyczące monitorowania glikemii i innych parametrów metabolicznych, patrz punkt 4.4 w ChPL.

⁵ Należy rozważyć konsultację z diabetologiem podczas doboru leczenia przeciwcukrzycowego. Należy uwzględnić możliwość wystąpienia hipoglikemii po podaniu leku przeciwcukrzycowego w dniach bez podawania dawki produktu TRUQAP. Pacjenci powinni także rozważyć konsultację z dietetykiem w celu wprowadzenia zmian w trybie życia, mogących zmniejszyć hiperglikemię (patrz punkt 4.4 w ChPL). Metformina jest obecnie preferowanym doustnym lekiem przeciwcukrzycowym rekomendowanym w przypadku wystąpienia hiperglikemii pojawiającej się u pacjentów uczestniczących w badaniach z kapiwasertybem. Dawkowanie i leczenie pacjentów otrzymujących metforminę w kombinacji z kapiwasertybem wymaga zachowania ostrożności. Z uwagi na możliwość interakcji metforminy z kapiwasertybem (wywołanej inhibicją transporterów nerkowych [np. OCT2] zaangażowanych w wydalanie metforminy) w trakcie równoległego przyjmowania kapiwasertybu i metforminy należy cytogodniowo monitorować kreatyninę po rozpoczęciu leczenia metforminą aż do trzech tygodni, a następnie pierwszego dnia każdego cyklu. Metforminę należy podawać wyłącznie w te dni, w które podaje się również kapiwasertyb (okres półtrwania kapiwasertybu wynosi około 8 godzin) i należy ją odstawić, gdy odstawia się leczenie kapiwasertybem, z wyjątkiem innych wskazań klinicznych. ⁶ Doświadczenie z pacjentami otrzymującymi insulinę podczas leczenia produktem TRUQAP jest ograniczone.

Biegunka

Należy rozważyć wtórną profilaktykę u pacjentów z nawracającą biegunką (patrz punkt 4.4 w ChPL).

Tabela 4 Zalecana modyfikacja dawki produktu TRUQAP w przypadku biegunki

Stopień nasilenia według CTCAE ³	Zalecenia
Stopień 1.	Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu TRUQAP. Rozpocząć odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe, zmaksymalizować leczenie wspomagające i monitorować w zależności od wskazań klinicznych.
Stopień 2.	Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe, monitorować pacjenta i w zależności od wskazań klinicznych przerwać stosowanie produktu TRUQAP na maksymalnie 28 dni do ustąpienia biegunki do stopnia ≤ 1, a następnie wznowić podawanie produktu TRUQAP w tej samej dawce lub w dawce o jeden poziom mniejszej, w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli biegunka stopnia 2 utrzymuje się lub nawraca, utrzymać odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe i wznowić stosowanie produktu TRUQAP w dawce o jeden poziom mniejszej, w zależności od wskazań klinicznych.
Stopień 3.	Przerwać stosowanie produktu TRUQAP. Rozpocząć lub zintensyfikować odpowiednie leczenie przeciwbiegunkowe i monitorować w zależności od wskazań klinicznych. Jeśli nastąpi poprawa objawów do stopnia ≤ 1, w ciągu 28 dni, wznowić podawanie produktu TRUQAP w dawce o jeden poziom mniejszej. Jeśli nie nastąpi poprawa objawów do stopnia ≤ 1, w ciągu 28 dni, trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP.
Stopień 4.	Trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP.

³ Stopień nasilenia według NCI CTCAE wersja 5.0.

Wysypka i inne polekowe reakcje skórne

Należy rozważyć konsultację z dermatologiem w przypadku wystąpienia polekowych reakcji skórnych wszystkich stopni, niezależnie od ich nasilenia. U pacjentów zuporczywą wysypką (lub) wcześniejszym występowaniem wysypki stopnia 3, należy rozważyć profilaktykę wtórną polegającą na kontynuowaniu podawania doustnych leków przeciwhistaminowych i (lub) steroidów miejscowych (patrz punkt 4.4 w ChPL).

Tabela 5 Zalecana modyfikacja dawki produktu TRUQAP w przypadku wysypki i innych polekowych reakcji skórnych

Stopień nasilenia według CTCAE ³	Zalecenia
Stopień 1.	Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu TRUQAP. Rozpocząć stosowanie emolientów i rozważyć włączenie doustnych niesedatywnych leków przeciwhistaminowych, w zależności od wskazań klinicznych, aby opanować objawy.
Stopień 2.	Rozpocząć lub zintensyfikować miejscowe leczenie steroidami i rozważyć włączenie doustnych niesedatywnych leków przeciwhistaminowych. W przypadku braku poprawy w wyniku zastosowanego leczenia przerwać stosowanie produktu TRUQAP. Wznowić w tej samej dawce po tym, jak wysypka stanie się tolerowana klinicznie.
Stopień 3.	Przerwać stosowanie produktu TRUQAP. Rozpocząć odpowiednie leczenie dermatologiczne steroidami do stosowania miejscowego o średniej/dobrej sile działania, doustnymi niesedatywnymi lekami przeciwhistaminowymi i (lub) steroidami o działaniu systemowym. Jeśli nastąpi poprawa objawów w ciągu 28 dni do stopnia ≤ 1, wznowić podawanie produktu TRUQAP w dawce o jeden poziom mniejszej. Jeśli nie nastąpi poprawa objawów do stopnia ≤ 1, w ciągu 28 dni, trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP. U pacjentów z nawrotem niemożliwej do tolerowania wysypki stopnia ≥ 3, rozważyć trwale zakończenie stosowania produktu TRUQAP.
Stopień 4.	Trwale zakończyć stosowanie produktu TRUQAP.

³ Stopień nasilenia według CTCAE wersja 5.0.

Inne działania toksyczne

Tabela 6 Zalecana modyfikacja dawki i postępowanie w przypadku innych działań toksycznych (z wyłączeniem hiperglikemii, biegunki, wysypki i innych polekowych reakcji skórnych)

Stopień nasilenia według CTCAE ^a	Zalecenia
Stopień 1.	Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu TRUOAP, rozpocząć odpowiednie leczenie i monitorować w zależności od wskazań klinicznych.
Stopień 2.	Przerwać stosowanie produktu TRUOAP do czasu poprawy objawów do stopnia ≤ 1.
Stopień 3.	Przerwać stosowanie produktu TRUOAP do czasu poprawy objawów do stopnia ≤ 1. Jeśli nastąpi poprawa objawów, wznowić podawanie produktu TRUOAP w tej samej dawce lub w dawce o jeden poziom mniejszej, w zależności od wskazań klinicznych.
Stopień 4.	Trwale zakończyć stosowanie produktu TRUOAP.

^a Stopień nasilenia według CTCAE wersja 5.0.

Jednoczesne podawanie z silnymi i umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4

Należy unikać jednoczesnego podawania produktu TRUOAP z silnymi inhibitorami CYP3A4. Jeśli jednoczesne podanie tych leków jest konieczne, dawkę produktu TRUOAP należy zmniejszyć do 320 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 640 mg). Dawkę produktu TRUOAP należy zmniejszyć do 320 mg dwa razy na dobę (co odpowiada całkowitej dawce dobowej 640 mg) podczas jednoczesnego podawania z umiarkowanymi inhibitorami CYP3A4. po odstawieniu silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A4 należy wznowić dawkowanie produktu TRUOAP (po upływie 3 do 5 okresów półtrwania inhibitora), które było stosowane przed rozpoczęciem podawania silnego lub umiarkowanego inhibitora CYP3A4. Więcej informacji, patrz punkt 4.5 w ChPL. Szczególne populacje pacjentów *Osoby w podeszłym wieku* Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku (patrz punkt 5.2 w ChPL). Dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat są ograniczone. *Zaburzenie czynności nerek* Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek. Produkt leczniczy TRUOAP nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek, ponieważ nie badano bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki u tych pacjentów (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Zaburzenie czynności wątroby* Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby dostępne dane są ograniczone; produkt leczniczy TRUOAP powinien być podawany pacjentom z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby tylko, jeśli korzyści przewyższają ryzyko i ci pacjenci powinni być ściśle monitorowani pod kątem objawów toksyczności. Produkt leczniczy TRUOAP nie jest zalecany u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby, ponieważ nie badano bezpieczeństwa stosowania i farmakokinetyki u tych pacjentów (patrz punkt 5.2 w ChPL). *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego TRUOAP u dzieci w wieku 0-18 lat. Dane nie są dostępne. Sposób podawania Produkt leczniczy TRUOAP jest przeznaczony do stosowania doustnego. Tabletki można przyjmować z pokarmem lub bez (patrz punkt 5.2 w ChPL). Należy je połykać w całości, popijając wodą i nie należy ich żuć, rozgryzać, rozpuszczać ani dzielić. Nie należy połykać tabletki, która została wcześniej połamana, roznieciona lub w inny sposób naruszona, ponieważ takie metody przyjmowania nie były badane w badaniach klinicznych. *Przeciwwskazania:* Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL. **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Hiperglikemia Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu TRUOAP u pacjentów ze współistniejącą cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2 wymagających przyjmowania insuliny i (lub) u pacjentów z HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol) nie było badane, ponieważ pacjenci ci zostali wykluczeni z udziału w badaniu klinicznym III fazy. do tego badania włączono 21 (5,9%) pacjentów w grupie otrzymującej TRUOAP w skojarzeniu z fulwestrantem z HbA1c ≥ 6,5%. Hiperglikemia była częściej zgłaszana u pacjentów z wyższym HbA1c ≥ 6,5% (33,3% pacjentów) niż u tych z wyższym HbA1c < 6,5% (16,0%). Ciężka hiperglikemia, związana z cukrzycową kwasica ketonową (DKA) zakończoną zgonem występowała u pacjentów leczonych produktem TRUOAP (patrz punkt 4.8 w ChPL). DKA może wystąpić w dowolnym czasie podczas leczenia produktem TRUOAP. W niektórych zgłaszanych przypadkach DKA wystąpiła po upływie mniej niż 10 dni. Pacjenci z cukrzycą w wywiadzie mogą wymagać intensyfikacji leczenia przeciw cukrzycowego i powinni być ściśle monitorowani. Konsultacja z diabetologiem lub z osobą z fachowego personelu medycznego doświadczonego w leczeniu hiperglikemii jest rekomendowana u pacjentów z cukrzycą. Przed rozpoczęciem leczenia produktem TRUOAP należy poinformować pacjentów o możliwości wystąpienia hiperglikemii spowodowanej przyjmowaniem produktu TRUOAP (patrz punkt 4.8 w ChPL) oraz zalecić im natychmiastowe skontaktowanie się z osobą z fachowego personelu medycznego w przypadku wystąpienia objawów hiperglikemii (np. nadmiernego pragnienia, częstszego niż zwykle oddawania moczu lub oddawania większej niż zwykle ilości moczu bądź zwiększonego łaknienia z utratą masy ciała). U pacjentów z chorobami współistniejącymi lub stosujących jednocześnie inne leki (np. u pacjentów odwodnionych, niedożywionych, otrzymujących jednocześnie chemioterapię/steroidy, u pacjentów z posocznicą) ryzyko hiperglikemii postępującej do cukrzycowej kwasicy ketonowej może być większe. DKA należy rozważyć jako jedną z możliwości w diagnostyce różnicowej po wystąpieniu dodatkowych nieswoistych objawów, takich jak nudności, wymioty, ból brzucha, trudności z oddychaniem, oddech o owocowym zapachu, dezorientacja, nietypowe zmęczenie lub senność. U pacjentów z podejrzeniem DKA, leczenie produktem TRUOAP należy natychmiast przerwać. Jeśli występowanie DKA potwierdzi się, produkt leczniczy TRUOAP należy odstawić i nie wznowiać. Przed rozpoczęciem leczenia produktem TRUOAP i w odstępach czasowych podanych w Tabeli 7 u pacjentów należy obowiązkowo oznaczyć stężenie glukozy we krwi na czczo (FG) i stężenie HbA1c. W zależności od nasilenia hiperglikemii podawanie produktu TRUOAP można przerwać, zmniejszyć dawkę lub trwale zakończyć (patrz punkt 4.2 w ChPL, Tabela 3). Częstsze monitorowanie stężeń glukozy we krwi jest zalecane u pacjentów, u których hiperglikemia wystąpi podczas leczenia, u pacjentów z obecnością czynników ryzyka DKA przed rozpoczęciem leczenia (w tym między innymi u pacjentów z cukrzycą, stanem przedcukrzycowym, u pacjentów przyjmujących doustnie steroidy) oraz u pacjentów, u których czynniki ryzyka DKA wystąpią podczas leczenia (np. zakażenie, posocznica, zwiększenie stężenia HbA1c) (patrz Tabela 7). Oprócz stężenia glukozy na czczo zaleca się monitorowanie ketonów (najlepiej we krwi) i innych parametrów metabolicznych (zgodnie ze wskazaniami), jeśli u pacjenta wystąpi hiperglikemia. Oprócz zalecanego postępowania w hiperglikemii opisanego w punkcie 4.2 w ChPL w Tabeli 3, zaleca się zapewnienie poradnictwa w zakresie zmiany stylu życia u pacjentów z czynnikami ryzyka obecnymi przed rozpoczęciem leczenia oraz u pacjentów, u których wystąpi hiperglikemia podczas leczenia produktem TRUOAP.

Tabela 7 Harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo i stężenia HbA1c u pacjentów leczonych produktem TRUOAP

	Zalecany harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo oraz stężenia HbA1c u wszystkich pacjentów leczonych produktem TRUOAP	Zalecany harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo oraz stężenia HbA1c u pacjentów z cukrzycą i leczonych produktem TRUOAP ^a
W czasie badań przesiewowych przed rozpoczęciem leczenia produktem TRUOAP	Oznaczyć stężenie glukozy w osoczu na czczo i stężenie HbA1c oraz zoptymalizować stężenie glukozy we krwi u pacjenta (patrz Tabela 3). Zaleca się oznaczenie stężenia glukozy na czczo przed podaniem dawki w 3. lub 4. dniu w tygodniach przyjmowania produktu. Stężenie HbA1c należy skontrolować co 3 miesiące.	
Po rozpoczęciu leczenia produktem TRUOAP	Monitorować stężenie glukozy na czczo w tygodniu 1, 2, 4, 6, 8. po rozpoczęciu leczenia, a następnie co miesiąc.	
	Należy regularnie monitorować/pacjent powinien samodzielnie monitorować stężenie glukozy na czczo, szczególnie w okresie pierwszych 4 tygodni, a zwłaszcza w ciągu pierwszych 2 tygodni leczenia, zgodnie z zaleceniami fachowego personelu medycznego ^b .	Należy monitorować/pacjent powinien samodzielnie monitorować stężenie glukozy na czczo codziennie w pierwszych 2 tygodniach leczenia. Następnie, należy kontynuować monitorowanie stężeń glukozy na czczo tak często, jak to konieczne w ramach postępowania z hiperglikemią, zgodnie z zaleceniami fachowego personelu medycznego ^b . Zaleca się wykonanie dodatkowego oznaczenia HbA1c w tygodniu 4. u pacjentów z cukrzycą, stanem przedcukrzycowym lub hiperglikemią przed rozpoczęciem leczenia.

	Zalecany harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo oraz stężenia HbA1c u wszystkich pacjentów leczonych produktem TRUOAP	Zalecany harmonogram monitorowania stężeń glukozy na czczo oraz stężenia HbA1c u pacjentów z cukrzycą i leczonych produktem TRUOAP
Jeśli wystąpi hiperglikemia po rozpoczęciu leczenia produktem TRUOAP	Należy monitorować stężenie glukozy na czczo zgodnie ze wskazaniami klinicznymi (co najmniej dwa razy w tygodniu, tj. w dni rozpoczęcia i zakończenia leczenia kapiwasytąbem) do czasu obniżenia się stężenia glukozy na czczo do poziomów wyższych niż: Należy rozważyć konsultację z fachowym personelem medycznym mającym doświadczenie w leczeniu hiperglikemii. W zależności od ciężkości hiperglikemii, dawkowanie produktu TRUOAP można przerwać, zredukować lub trwale zakończyć (patrz punkt 4.2 w ChPL, Tabela 3). W czasie stosowania leku przeciwcukrzycowego należy nadal kontrolować stężenie glukozy na czczo co najmniej raz w tygodniu przez 2 miesiące, a następnie raz na dwa tygodnie lub zgodnie ze wskazaniami klinicznymi ^c .	

^a Monitorowanie stężeń glukozy należy zawsze wykonywać na polecenie lekarza w zależności od wskazań klinicznych. ^b Częstsze badanie stężeń glukozy na czczo jest wymagane u pacjentów z cukrzycą w wywiadzie, u pacjentów bez cukrzycy w wywiadzie i wykazujących FG >GGN 160 mg/dl (>GGN 8,9 mmol/l) podczas leczenia, u pacjentów stosujących jednocześnie kortykosteroidy lub u osób ze współistniejącymi zakażeniami lub w innych stanach, które mogą wymagać wzmożonej kontroli glikemii, aby zapobiec pogorszeniu się zaburzeń metabolizmu glukozy i potencjalnym powikłaniom, jakim jest cukrzycowa kwasica ketonowa. ^c Zaleca się oznaczenie stężeń glukozy na czczo przed podaniem dawki w 3. lub 4. dniu w tygodniach przyjmowania produktu.

Biegunka Biegunkę zgłaszano u większości pacjentów leczonych produktem TRUOAP (patrz punkt 4.8 w ChPL). Kliniczne następstwa biegunki mogą obejmować odwodnienie, hipokaliemię i ostre uszkodzenie nerek, które były zgłaszane, wraz z zaburzeniami rytmu serca (z hipokaliemią jako czynnikiem ryzyka), podczas leczenia produktem TRUOAP. W zależności od nasilenia biegunki podawanie produktu TRUOAP może zostać przerwane, zmniejszone lub całkowicie zakończone (patrz punkt 4.2 w ChPL, Tabela 4). Należy doradzić pacjentom, by rozpocząć przyjmowanie leków przeciwbiegunkowych po wystąpieniu pierwszych objawów biegunki i aby zwiększyli dośną podaż płynów, jeśli objawy biegunki wystąpią podczas przyjmowania produktu TRUOAP. U pacjentów z biegunką konieczne jest utrzymanie prawidłowej wolemii i równowagi elektrolitowej, aby uniknąć powikłań związanych z hipowolemią i małym stężeniem elektrolitów. Wysypka i inne polekowe reakcje skórne U pacjentów otrzymujących TRUOAP zgłaszano polekowe reakcje skórne, w tym rumień wielopostaciowy i uogólnione złuszczone zapalenie skóry (patrz punkt 4.8 w ChPL). Należy monitorować pacjentów pod kątem przedmiotowych i podmiotowych objawów wysypki lub zapalenia skóry, a w zależności od nasilenia polekowych reakcji skórnych dawkowanie można przerwać, zmniejszyć lub trwale zakończyć (patrz punkt 4.2 w ChPL, Tabela 5). Zaleca się konsultację z dermatologiem na wczesnym etapie występowania tych reakcji, aby zwiększyć precyzję rozpoznania i ustalić odpowiednie postępowanie. **Pacjenci wykluczeni z badania** Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania tego produktu leczniczego nie było badane u pacjentów z objawowym zajęciem narządów trzewnych. Pacjenci z występowaniem w wywiadzie klinicznie istotnej choroby serca, w tym QTcF > 470 ms, wszelkich czynników zwiększających ryzyko wydłużenia QTc lub ryzyko wystąpienia arytmii bądź ryzyko zaburzeń czynności serca lub pacjenci ze współistniejącą cukrzycą typu 1 lub cukrzycą typu 2 wymagający przyjmowania insuliny oraz pacjenci z HbA1c > 8,0% (63,9 mmol/mol) byli wykluczeni z badania CAPITello-291. Należy wziąć to pod uwagę przepisując produkt TRUOAP tym pacjentom. **Inne produkty lecznicze** Jednoczesne podawanie silnych lub umiarkowanych inhibitorów CYP3A4 z produktem TRUOAP może prowadzić do zwiększenia ekspozycji na kapiwaseryb, a w konsekwencji do większego ryzyka wystąpienia działań toksycznych. Patrz punkt 4.2 w ChPL, aby zapoznać się z modyfikacjami dawki produktu TRUOAP podczas jednoczesnego podawania z inhibitorami CYP3A4. I przeciwnie: jednoczesne podawanie silnych i umiarkowanych induktorów CYP3A4 może prowadzić do zmniejszenia ekspozycji na kapiwaseryb. Należy unikać jednoczesnego podawania silnych i umiarkowanych induktorów CYP3A4 z produktem leczniczym TRUOAP. **Zawartość sodu** Produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na dawkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Działania niepożądane:** Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Podsumowanie profilu bezpieczeństwa produktu TRUOAP opiera się na danych pochodzących od 355 pacjentów, którzy otrzymali TRUOAP w skojarzeniu z fulwestrantem w badaniu III fazy (CAPITello-291). Mediana czasu trwania ekspozycji na kapiwaseryb w badaniu CAPITello-291 wyniosła 5,42 miesiąca, przy czym u 27% pacjentów ekspozycja trwała ≥ 12 miesięcy. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: biegunka (72,4%), wysypka (40,3%), nudności (34,6%), uczucie zmęczenia (32,1%), wymioty (20,6%), zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (17,2%), hiperglikemia (17,2%), ból głowy (16,9%) i zmniejszone łaknienie (16,6%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. były: wysypka (12,4%), biegunka (9,3%), hiperglikemia (2,3%), hipokaliemia (2,3%), niedokrwistość (2,0%) i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (2,0%). Ciężkie działania niepożądane obserwowano u 7,0% pacjentów leczonych produktem TRUOAP w skojarzeniu z fulwestrantem. do najczęstszych ciężkich działań niepożądanych zgłaszanych u pacjentów przyjmujących TRUOAP w skojarzeniu z fulwestrantem należały: wysypka (2,3%), biegunka (1,7%) i wymioty (1,1%). Zmniejszenie dawki z powodu działań niepożądanych zgłoszono u 17,7% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zmniejszenia dawki produktu TRUOAP były biegunka (7,9%) i wysypka (4,5%). Zakończenie leczenia z powodu działań niepożądanych miało miejsce u 9,9% pacjentów. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi prowadzącymi do zakończenia leczenia były wysypka (4,5%), biegunka (2,0%) i wymioty (2,0%). Tabełaryczny wykaz działań niepożądanych W Tabeli 8 wymieniono działania niepożądane w oparciu o zbiorcze dane pochodzące od pacjentów leczonych produktem TRUOAP w skojarzeniu z fulwestrantem w badaniach klinicznych po podaniu zalecanej dawki. Działania niepożądane zostały przedstawione według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (ang. *System Organ Class*, SOC). W obrębie każdej grupy układów i narządów preferowane terminy uporządkowano zgodnie z malejącą częstością, a następnie według zmniejszającej się ciężkości. Częstości występowania działań niepożądanych są zdefiniowane jako: bardzo często (≥1/10); często (≥1/100 do <1/100); niezbyt często (≥1/1 000 do <1/100); rzadko (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadko (<1/10 000) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 8 Działania niepożądane obserwowane u pacjentów leczonych produktem TRUOAP

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Dowolny stopień nasilenia (%)
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	Zakażenie układu moczowego ¹	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niedokrwistość ²	Bardzo często
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość ²	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Hiperglikemia ³	Bardzo często
	Zmniejszone łaknienie	Bardzo często
	Hipokaliemia ⁴	Często
	Cukrzycowa kwasica ketonowa ³	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Ból głowy	Bardzo często
	Zaburzenia smaku	Często
	Zawroty głowy	Często
	Omdlenia	Często
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Ostre uszkodzenie nerek	Często

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Termin MedDRA	Dowolny stopień nasilenia (%)
Zaburzenia żołądka i jelit	Suchość błony śluzowej jamy ustnej	Często
	Ból brzucha	Często
	Biegunka ²	Bardzo często
	Nudności	Bardzo często
	Wymioty	Bardzo często
	Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej ³	Bardzo często
	Niestrawność	Często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Wysypka ⁷	Bardzo często
	Świąd	Bardzo często
	Suchość skóry	Często
	Rumień wielopostaciowy	Często
	Wykwity polekowe	Niezbýt często
	Zapalenie skóry	Niezbýt często
	Uogólnione złuszczone zapalenie skóry	Niezbýt często
	Toksyczne wykwity skórne	Niezbýt często
	Zmęczenie ⁸	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zapalenie błony śluzowej	Często
	Gorączka ⁹	Często
Badania diagnostyczne	Zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	Często
	Zmniejszenie masy ciała	Często
	Zwiększenie stężenia hemoglobiny glikowanej	Często

¹ Zakażenie układu moczowego obejmuje zakażenie układu moczowego i zapalenie pęcherza moczowego. ² Obejmuje inne pokrewne terminy. ³ Hiperglikemia obejmuje zwiększenie stężenia glukozy we krwi, cukrzycę, hiperglikemię, cukrzycę typu 2. ⁴ Hipokaliemia obejmuje zmniejszenie stężenia potasu we krwi i hipokaliemię. ⁵ Cukrzycowa kwasica ketonowa obejmuje cukrzycową kwasicę ketonową i kwasicę ketonową. ⁶ Zapalenie błony śluzowej jamy ustnej obejmuje owróżnienie aftowe, owróżnienie jamy ustnej i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej. ⁷ Wysypka obejmuje rumień, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem. ⁸ Zmęczenie obejmuje astenię i uczucie zmęczenia. ⁹ Gorączka obejmuje podwyższoną temperaturę ciała i gorączkę.

Opis wybranych działań niepożądanych **Hiperglikemia** Hiperglikemia dowolnego stopnia wystąpiła u 61 (17,2%) pacjentów, a hiperglikemia stopnia 3. lub 4. wystąpiła u 8 (2,3%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TRUQAP. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia hiperglikemii wyniosła 15 dni (zakres: 1 do 367). W badaniu zmniejszenie dawki było konieczne u 2 (0,6%) pacjentów, a 1 (0,3%) pacjent zakończył leczenie z powodu hiperglikemii. Wśród wspomnianych 61 pacjentów z hiperglikemią 29 (47,5%) pacjentów było leczonych lekiem antyhiperglikemicznym (w tym 16,4% - insulina). Patrz punkt 4.4 w ChPL. **Biegunka** Biegunka wystąpiła u 257 (72,4%) pacjentów otrzymujących produkt leczniczy TRUQAP. Biegunka stopnia 3. lub 4. wystąpiła u 33 (9,3%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia biegunki wyniosła 8 dni (zakres: 1 do 519). Zmniejszenie dawki było konieczne u 28 (7,9%) pacjentów, a 7 (2,0%) pacjentów zakończyło stosowanie produktu TRUQAP z powodu biegunki. Wśród wspomnianych 257 pacjentów z biegunką podanie leków przeciwbiegunkowych było konieczne u 59% (151/257) pacjentów w celu opanowania objawów biegunki. **Wysypka** Wysypkę (w tym rumień, wysypkę, wysypkę rumieniową, wysypkę plamistą, wysypkę plamisto-grudkową, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem) zgłoszono u 143 (40,3%) pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wysypki wyniosła 12 dni (zakres: 1-226). Zdarzenia stopnia 3. lub 4. wystąpiły u 44 (12,4%) pacjentów otrzymujących kapiwasytyb. Rumień wielopostaciowy wystąpił u 6 (1,7%) pacjentów, a największym stopniem nasilenia był stopień 3. u 3 (0,8%) pacjentów. Uogólnione złuszczone zapalenie skóry wystąpiło u 2 (0,6%) pacjentów; zdarzenia te miały 3. stopień nasilenia. Zmniejszenie dawki było konieczne u 16 (4,5%) pacjentów, a 16 (4,5%) pacjentów zakończyło leczenie produktem TRUQAP z powodu wysypki.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8 w ChPL. Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: **Polska** Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; Al. Jerozolimskie 181C; PL-02 222 Warszawa; Tel.: + 48 22 49 21 301; Faks: + 48 22 49 21 309; Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>. **Podmiot odpowiedzialny:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Szwecja. **Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer:** EU/1/24/1820/001 160 mg tabletki powlekane; EU/1/24/1820/002 200 mg tabletki powlekane. **Kategoria dostępności: Rpz** - Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania. **Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego. Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:** AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl

NOTATKI

NOTATKI



Dodatkowe informacje dostępne na życzenie:

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. (22) 2457300
fax (22) 4853007, www.astrazeneca.pl

PL-25749