



European
Reference
Networks

Genetic Tumour Risk Syndromes
(ERN GENTURIS)



Združenje za
senologijo Slovenije
Slovenian Senologic
Society



ONKOLOŠKI INŠTITUT
INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA

**JESENSKI SIMPOZIJ ZDRUŽENJA ZA SENOLOGIJO SZD/
AUTUMN SYMPOSIUM OF THE SLOVENIAN SENOLOGY SOCIETY:**

**DEDNE PREDISPOZICIJE IN RAK DOJK:
PRAKSA NA ONKOLOŠKEM INŠTITUTU LJUBLJANA IN V TUJINI/
HEREDITARY PREDISPOSITIONS AND BREAST CANCER:
STANDARD PRACTICE AT THE INSTITUTE OF ONCOLOGY
LJUBLJANA AND ABROAD**

LJUBLJANA, 14. 10. 2025
AUSTRIA TREND HOTEL LJUBLJANA



Urednica:

Mateja Krajc

Strokovni odbor:

Mateja Krajc, Ana Blatnik

Organizacijski odbor:

Mateja Krajc, Zvezdana Vukmirović

Oblikovanje in tehnično urejanje:

Zvezdana Vukmirović

Organizator in izdajatelj:

Združenje za senologijo pri SZD in Onkološki inštitut Ljubljana

Strokovno srečanje so finančno omogočili: Astra Zeneca UK limited Podružnica v Sloveniji, Eli Lilly farmacevtska družba d.o.o., Lenis farmacevtika, d.o.o., MERCK SHARP & DOHME, inovativna zdravila d.o.o., Novartis Pharma Services Inc., Pfizer Luxembourg sarl, Roche farmacevtska družba d.o.o.

Elektronska publikacija je brezplačno dostopna na spletnih straneh Onkološkega inštituta na:
<https://www.onko-i.si/publikacije-in-posnetki-predavanj-s-strokovnih-dogodkov>

Ljubljana, oktober 2025



PROGRAM

16.00-16.15 ● **Uvodni pozdrav/Welcome address**
Mateja Krajc

**Primeri dobre prakse genetske obravnave bolnikov z rakom in njihovih svojcev z Norveške in Švedske/
Examples of good practice in genetic management of cancer patients and their relatives from Norway and Sweden**

16.15-16.40 ● **Preoblikovanje storitev za dedni rak dojk v digitalni dobi/
Redesigning hereditary breast cancer services in the digital era**
Hildegunn Høberg Vetti, Haukeland University Hospital, Bergen, Norway

16.40-16.45 ● Razprava/Discussion

16.45-17.10 ● **Rezultati švedske TP53 kohorte/
Results from the Swedish TP53-cohort**
Svetlana Bajalica Lagercrantz, Karolinska Institutet/University Hospital, Stockholm, Sweden

17.10-17.15 ● Razprava/Discussion

17.15-17.45 ● Odmor/coffe break ☕

**Slovenske izkušnje in novosti pri genetski obravnavi bolnic z rakom dojk na Onkološkem inštitutu Ljubljana (OIL)/
Slovenian experience and the latest updates in the genetic management of breast cancer patients at the Institute of Oncology Ljubljana (IOL)**

17.45-18.05 ● **Molekularno genetsko testiranje pri raku dojk (testiranje tumorskega tkiva in testiranje za zarodne patogene različice na OIL)/
Molecular genetic testing in breast cancer (tumor tissue testing and testing for germline pathogenic variants at IOL)**
Vida Stegel

18.05-18.10 ● Razprava/Discussion

18.10-18.30 ● **Genetska obravnava bolnic z rakom dojk: 2015 – 2025 (10 let testiranja z večgenskimi paneli, rezultati OIL)/
Genetic assessment of breast cancer patients: 2015 – 2025 (10 years of using multigene panels testing, IOL results)**
Mateja Krajc

18.30 -18.35 ● Razprava/Discussion

18.35-18.55 ● **Rak dojk v sklopu redkih dednih predispozicij za razvoj tumorjev – primeri OIL/ Breast cancer occurrence in rare hereditary tumor predisposition syndromes – experience at IOL**
Ana Blatnik

18.55-19.00 ● Razprava/Discussion

19.00-19.15 ● Zaključek/End of the symposium
Mateja Krajc

19.15 ● Večerja 🍴

Redesigning Hereditary Breast Cancer Services in the Digital Era

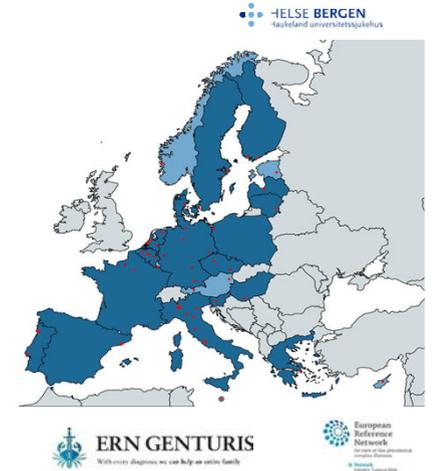
Autumn Symposium of the Slovenian Senology Society
October 14th 2025

Hildegunn Høberg Vetti
Haukeland University Hospital
Bergen, Norway



Content of talk

- Framework for hereditary cancer services in Norway
- Genetic counselling
- Mainstream genetic testing
- SmartFlow: A new clinical care pathway
- Digital patient educational course
- Rosa Chatbot



Hereditary cancer in Norway

- Public funding
- Five Departments of medical genetics
 - Diagnostic genetic laboratory
 - Outpatient clinic



The Norwegian Biotechnology Act

- From 1994
- Major revision 2003/2004 and 2020 → § 5-5 Personalised genetic counselling



Diagnostic



Predictive



Genetic counselling

- Genetic counsellors
- Clinical geneticists (in training)



Mainstream genetic testing (MGT)

- Genetic testing of (cancer) patients initiated by non-genetics healthcare professionals
- Different «flavours»

Norway

- Ovarian cancer
 - since ~ 2001
 - Gynaecologists
- Breast cancer
 - since ~ 2014
 - Breast surgeons
 - Oncologists
 - (GPs)



Genetic testing of patients with breast cancer in Norway

Criteria

- Female breast cancer < 60 years
- Female breast cancer and positive family history
 - First degree relative (or second degree relatives through a male) with
 - breast cancer (mean age 55 years) or
 - ovarian cancer (any age) or
 - prostate cancer before age 55
- Male breast cancer
- Ovarian cancer
- Candidates for PARP-inhibitors

Genes

BRCA1	ATM	
BRCA2	BRCA1	ATM
PTEN	BRCA2	BRCA1
STK11	CDH1	BRCA2
TP53	CHEK2	BRIP1
	DICER1	CHEK2
	EPICAM	MLH1
	MLH1	MSH2
	MSH2	MSH6
	MSH6	MSH2
	NF1	PALB2
	NTHL1	PMS2
	PALB2	PTEN
	PMS2	RADS1C
	PTEN	RADS1D
	RADS1C	STK11
	RADS1D	TP53
	STK11	
	TP53	

SwiftFlow: a new clinical care pathway for managing increased demand for genetic testing

- No identified pathogenic variant in the family
- Written information about hereditary breast and ovarian cancer
- Patient chooses the extent of genetic counselling
 - Digital consent
 - Digital family history form
- Blood sampling at GP, badges sent to the patient by ordinary mail
- The result is reported in a letter to the patient, GP and referring doctor based on
 - Genetic test result
 - Family history
- In case of positive test result: Genetic counselling session scheduled



Digital patient educational course

<p>Modul 1: Innleiing I denne modulen vil du få mer informasjon om hva du kan forvente av dette kurset.</p> <p>ÅPNE</p>	<p>Modul 2: Genetik I denne modulen skal du lære mer om hva som kjennetegner arvelig kreft og sporadisk kreft.</p> <p>ÅPNE</p>	<p>Modul 3: Byrst, Gynekologi og risikoreduerende kirurgi I denne modulen vil du få mer informasjon om regelmessige kontroller og risikoreduerende tiltak.</p> <p>ÅPNE</p>	<p>Modul 4: Gynekologi I denne modulen vil du få mer informasjon om eventuell fjerning av eggstokker og risikoreduerende tiltak.</p> <p>ÅPNE</p>	<p>Modul 5: BRCA-geneil hos menn På denne siden vil du finne informasjon om BRCA-geneil hos menn.</p> <p>ÅPNE</p>	<p>Modul 6: Psykologi I denne modulen vil du lære mer om hva som kan være vanlige reaksjoner og nyttige mestringsteknikker etter påvist geneil.</p> <p>ÅPNE</p>	<p>Modul 7: Sexologi I denne modulen vil du lære mer om hvordan kroppslige endringer kan påvirke seksuell helse.</p> <p>ÅPNE</p>
--	---	---	---	--	--	---

ROSA chatbot



ROSA Hello!

I am the ROSA chatbot.

I can answer questions about hereditary breast and ovarian cancer. Since I am in training, it would be nice if you ask short and concise questions. That makes it easier for me to understand what you mean.

Remember, I am only a robot. You should not give me personal sensitive information like name or birth number in the chat.

Understand!

Ask ROSA

What is the prevalence for men?

ROSA ...

Males BRCA2 carriers are at increased risk of prostate cancer. They are therefore recommended yearly check-ups with their GP from age 40.

In addition, there is an increased risk of male breast cancer. Read more about this below.

The risk of prostate cancer and male breast cancer is not significantly increased for men with BRCA1 pathogenic variants.

More about surveillance of the prostate

Male breast cancer

Ask ROSA



> J Med Internet Res. 2023 Sep 1;25:e46571. doi: 10.2196/46571.

Evaluation of the Rosa Chatbot Providing Genetic Information to Patients at Risk of Hereditary Breast and Ovarian Cancer: Qualitative Interview Study

Elen Siglen ^{1, 2}, Hildegunn Høberg Vetti ^{1, 2}, Mirjam Augestad ², Vidar M Steen ^{1, 3}, Ashild Lunde ⁴, Cathrine Bjorvatn ^{1, 2}

Affiliations + expand

PMID: 37656502 PMCID: PMC10504626 DOI: 10.2196/46571

«Trustworthy and true»

«Anytime, anywhere»

«In addition, not instead»

Patients' and healthcare professionals' experiences with implementing the Rosa chatbot in mainstream genetic testing for hereditary breast and ovarian cancer

Siglen et al. Journal of Genetic Counseling 2025 in press



Ljubljana 2025



Extreme Cancer Risk in Germline TP53-carriers - Scientific Aspects and Clinical Handling of the SWEP53- the Swedish gTP53-cohort

Prof. Svetlana Bajalica Lagercrantz, MSc, MD, PhD
Senior Consultant in Oncology and Clinical Genetics,
Hereditary Cancer Unit, Karolinska University Hospital, Sweden



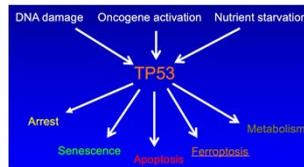
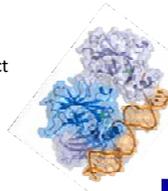
Karolinska Institutet
KAROLINSKA
UNIVERSITY HOSPITAL
Karolinska Comprehensive Cancer Center



Hereditary Cancer Unit

Somatic and germline alterations of TP53

- Mutated in 50% in all sporadic tumors
- Tumor suppressor gene (but as altered can act like an oncogene)
- Germline, constitutional, alterations in TP53 causes Li Fraumeni Syndrome



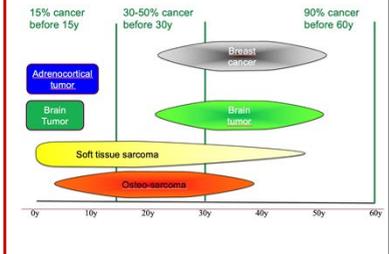
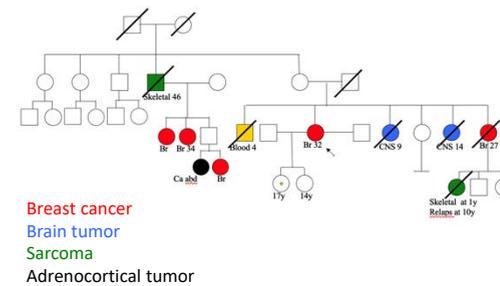
Soft-Tissue Sarcomas, Breast Cancer, and Other Neoplasms
A Familial Syndrome?
FRANKLIN P. LI, M.D., and JOSEPH F. FRAUMENI, JR., M.D., F.A.C.S.
Bethesda, Maryland

1969
Drs Li & Fraumeni

1990
Dr Malkin

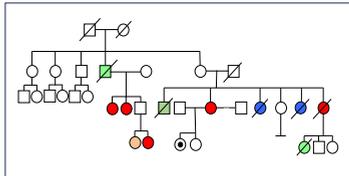


Li-Fraumeni / gTP53
The Swedish TP53 Cohort study (SWEP53)
Since 2015 and ongoing



Genotype - Phenotype variation

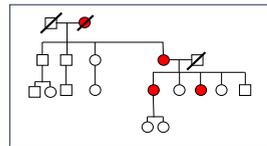
Li Fraumeni Syndrome



Childhood vs adult onset

Germline *TP53*
but
Different phenotype

Hereditary Breast Cancer



Surveillance with whole body-MRI or Individualized

Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: a prospective observational study

Andri Villani, Di Tucci, Joshua Schiffman, Adam Shih, Joseph Reymis, Harriet Drake, Ana Novakovic, Jonathan Frick, David Mullin
www.thelancet.com/oncology Vol 12 June 2011

Biochemical and imaging surveillance in germline *TP53* mutation carriers with Li-Fraumeni syndrome: 11 year follow-up of a prospective observational study

Andri Villani, An Shih, Jonathan Schiffman, David Stephens, Raymond Hines, Harriet Drake, Barry Gillings, Anne Warner, Wendy Cummings, Ana Novakovic, Di Tucci, Maria Tjebke, Mary-Catherine Cole, Jonathan Frick, Joshua Frick, David Mullin
Lancet Oncol. 2016

European Reference Network
For rare or low prevalence complex diseases
Network Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS)

European Journal of Human Genetics
https://doi.org/10.1038/s41431-020-0638-4

ARTICLE

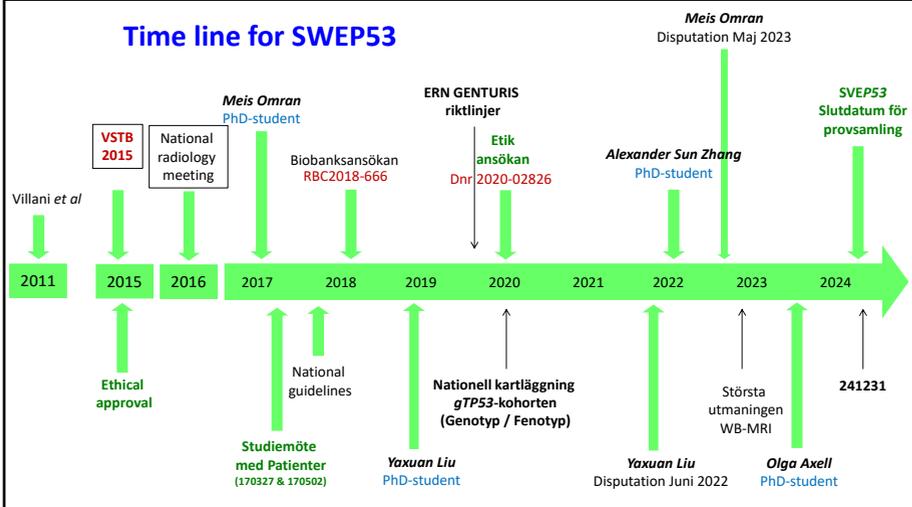
Guidelines for the Li-Fraumeni and heritable *TP53*-related cancer syndromes

Thierry Frebourg¹ · Svetlana Bajalica Lagercrantz² · Carla Oliveira³ · Rita Magenheim⁴ · D. Gareth Evans⁵ · The European Reference Network GENTURIS

Received: 11 February 2020 / Revised: 28 March 2020 / Accepted: 8 April 2020

From Li-Fraumeni to Heritable *TP53*-Related Cancer syndromes (LFS → hTP53rc)

Time line for SWEP53



The SWEP53 The Swedish constitutional *TP53* study Since 2015 - ongoing

Oman *et al*. Hereditary Cancer in Clinical Practice
https://doi.org/10.1111/hc1303-02010133.5

Hereditary Cancer
in Clinical Practice

RESEARCH Open Access
Whole-body MRI within a surveillance program for carriers with clinically actionable germline *TP53* variants - the Swedish constitutional *TP53* study SWEP53

Meis Omran¹, Lennart Blomqvist^{2,3}, Yvonne Brandberg⁴, Niklas Pal^{5,6}, Per Kogner^{7,8}, Anne Kiriluk-Sjöblom⁹, Emma Thurn¹⁰ and Svetlana Bajalica-Lagercrantz¹¹

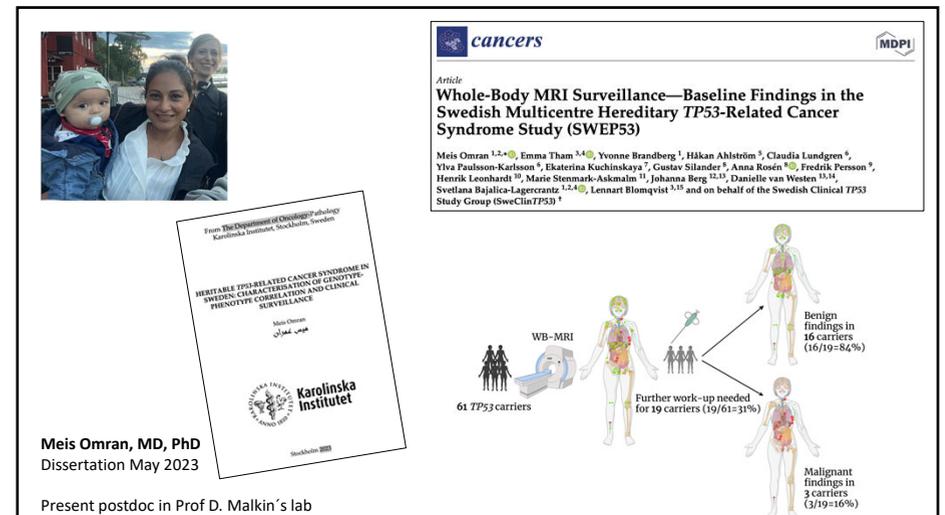
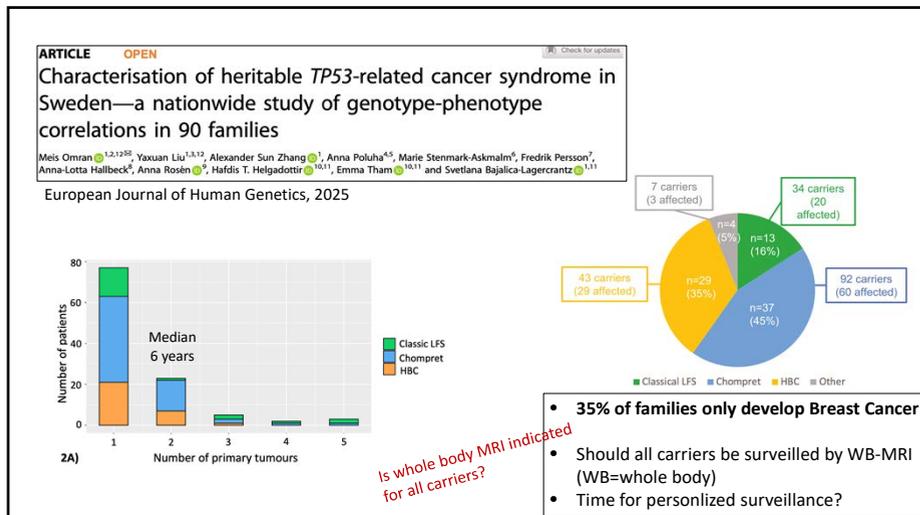
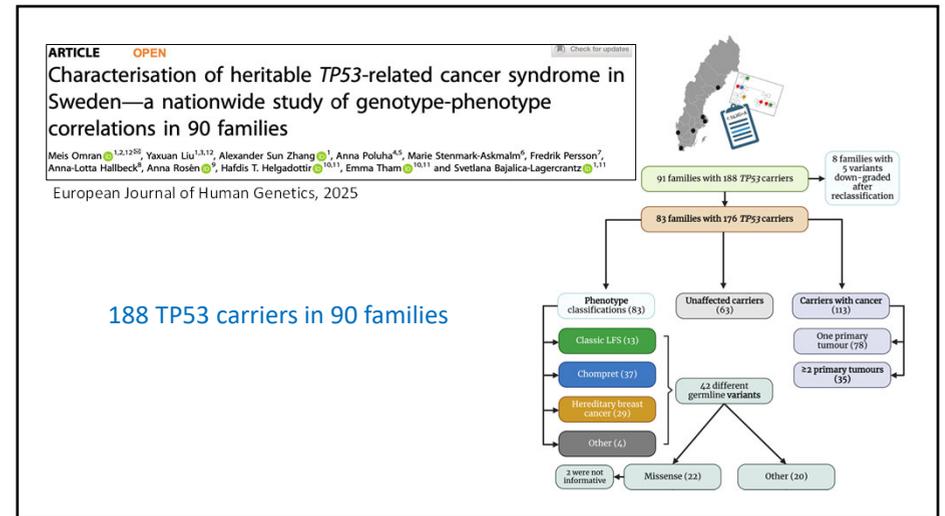
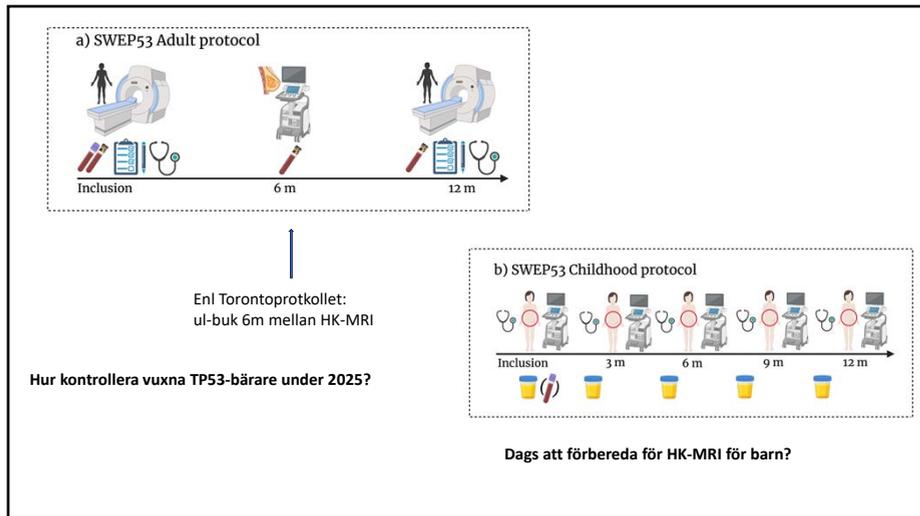
The objectives:

- Surveillance program
- Registry (*TP53*-variant, pedigree, cancer diagnoses etc)
- Biobank (DNA/cfDNA/scin and tumor biopses)
- Psychosocial evaluation (lifestyle factors, cancer worry etc)

Update 2025

94 women
58 men
36 children





REVIEWS AND COMMENTARY - REVIEW

Radiology

Oncologically Relevant Findings Reporting and Data System (ONCO-RADS): Guidelines for the Acquisition, Interpretation, and Reporting of Whole-Body MRI for Cancer Screening

Giuseppe Petralia, MD • Doo-Mu Koh, MD • Raj Attarwadia, MD, PhD • Joseph J. Busch, MD • Rex Edeh, MD • David Karim, MD, PhD • Gladys C. Lu, MD • Christina Mousou, MD • Esri Sala, MD, PhD • Hebert A. Vargas, MD • Fabio Zagari, MD • Anwar R. Padhani, MD

ONCO-RADS category	Explanation
1	Normal
2	Benign finding highly likely
3	Benign finding likely
4	Malignant finding likely
5	Malignant finding highly likely
Other	Annotation of anatomic variation and other findings important for the individual's health.

Actionable in general population. (blue)

Actionable in high-risk population. (red)

Table 3. Standardisation of MRI findings by ONCO-RADS. The different categories within ONCO-RADS and actionable findings in different populations. ONCO-RADS classification indicated that lower threshold for actionable findings (red) should be used in patients with an increased cancer risk compared to the general population (blue) (Petralia et al 2021).

ORIGINAL ARTICLE

Whole-body MRI surveillance in TP53 carriers is perceived as beneficial with no increase in cancer worry regardless of previous cancer: Data from the Swedish TP53 Study

Meis Omran MD^{1,2} • Hemming Johansson BA¹ | Claudia Lundgren MD³ | Gustav Silander MD⁴ | Marie Stenmark-Askmalm MD, PhD⁵ | Niklas Loman MD, PhD^{6,7} | Annika Baan MSc, RN⁸ | Jamila Adra MD⁹ | Ekaterina Kuchinskaya MD, PhD⁹ | Lennart Blomqvist MD, PhD^{10,11} | Emma Tham MD, PhD^{10,12} | Svetlana Bajalica-Lagercrantz MD, PhD^{1,2,12} | Yvonne Brandberg PhD¹ | on behalf of the Swedish Clinical TP53 Study Group (SweClinTP53)

Cancer. 2023;1-10.

Meis Omran, MD, PhD
Dissertation May 2023

- Cancer specific worry: A surveillance program with WB-MRI did not increase the worry
- WB-MRI was perceived as beneficial by both those with previous cancer as well as by healthy carriers.

75 included participants in SWEP53

- 4 not eligible for WB-MRI surveillance, 1 withdrawn consent
- 10 have not been in the study for 1 year (alive)
- 3 deceased before year 1 scan, 1 abroad before year 1 scan, 56 completed both scans

60 eligible in this psychosocial study

Measure	Baseline	One year	Percentage
CWS	58	41	41/58=71%
Benefits	57	50	50/57=88%
Barriers	56	48	48/56=86%
SF-36	56	50	50/56=89%

- Cancer specific worry: A surveillance program with WB-MRI did not increase the worry
- WB-MRI was perceived as beneficial by both those with previous cancer as well as by healthy carriers.

ARTICLE OPEN

Characterisation of heritable TP53-related cancer syndrome in Sweden—a nationwide study of genotype-phenotype correlations in 90 families

Alexander Sun Zhang, MD
PhD-student

TP53 domains: UTR, TAD1, TAD2, PRD, DBD, LR, OD, CTD

- deletion (10)
- duplication (1)
- missense (59)
- nonsense (7)
- splice (6)

83 families

62% of all families with breast cancer carry the TP53 c.524G>A, p.R181H

c.542G>A/p.R181H, identified in 22% of all families (18/83) families and in 62% (18/29) of families with HBC making it a potential Swedish founder variant, primarily associated with an HBC phenotype.

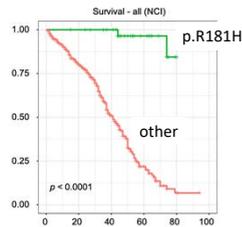


Alexander Sun Zhang, MD
PhD-student

Swedish *TP53* variant p.R181H is associated with a distinct phenotype
enabling personalized clinical handling

Alexander Sun Zhang^{1*}, Meis Omran^{1,2}, Cecilia Arthur^{3,4}, Helena Malmgren^{3,4}, Rita Barbosa-Matos^{5,6}, Susana Seixas^{5,6}, Carla Oliveira^{5,6}, Emma Tham^{3,4}, Svetlana Bajalica-Lagercrantz^{1,4}

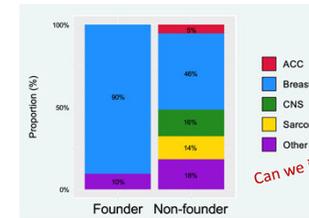
Submitted May 2025



- Breast cancer risk in females
- Better survival
- Later onset first breast cancer
- Prostate cancer risk in males

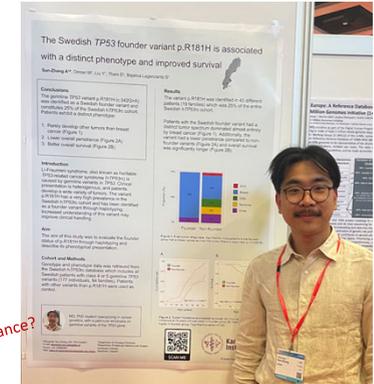
Variable penetrance / Clinical gradient

- *TP53* c.542G<A, p.R181H
- 19/84 Swedish families
- Swedish founder?
- Associated with breast cancer



Can we individualize surveillance?

Unpublished data!



Version: Interimsbeslut 2025-04-01 som gäller fram till 2026-12-31.

Riktlinjer för uppföljning av individer med en medfödd patogen variant i *TP53*-genen

Övriga kontroller:

A. För c.542G>A, p.Arg181His, rekommenderas inga övriga kontroller utöver ovan (dvs de skall erbjudas klinisk undersökning samt bröst-, prostata-, och riktade kontroller enligt familjehistoria).

B. För övriga *TP53* varianter rekommenderas:

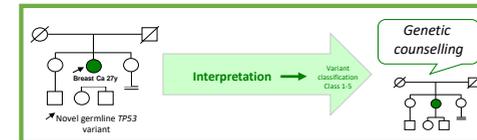
a. Vuxna (dvs från 15/18 år) som är konstaterade anlagsbärare av patogen *TP53* variant: helkroppss-MR (HK-MR) och MR hjärna årligen. Detta kan gärna samordnas med bröst-MR (hos kvinnor som ej genomgått RRM) om möjligt.

OBS: Baseline-HK-MR på alla ska göras med Gadolinium kontrast.

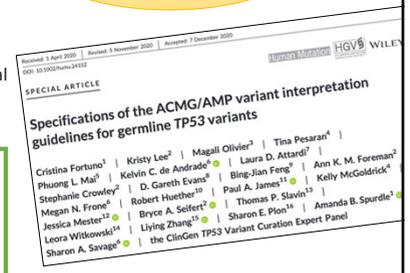
b. Barn rekommenderas ultraljud-buk var samt kortikosteroidprofil via urin- eller blodprov var tredje månad.

Genotype - Phenotype variation

- Challenging variant interpretation (missense)
- Frequency of *TP53* variants in GnomAD: 1/5500
- Brazilian founder variant p.Arg337His: 1/350
- CHIP – Clonal hematopoiesis of indeterminate potential
- 7-20% *TP53* *de novo* mutations
- Novel germline mutations



Germline *TP53*
but
Different phenotype



European Society of Human Genetics



Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS)



ERN GENTURIS
With every diagnosis we can help an entire family



Karolinska Institutet



Clinical significance of a variant

- Functional analysis
- Quantitative bioinformatical prediction models

Article
Association between Predicted Effects of TP53 Missense Variants on Protein Conformation and Their Phenotypic Presentation as Li-Fraumeni Syndrome or Hereditary Breast Cancer

Yaxuan Liu ^{1,*}, Olga Axel ¹, Tom van Leeuwen ², Robert Konrat ³, Pedram Kharaziha ¹, Catharina Larsson ¹, Anthony P. H. Wright ^{2,4} and Svetlana Bajalica-Lagercrantz ^{1,4}

ORIGINAL ARTICLE
Functional characterization of novel germline TP53 variants in Swedish families

Pedram Kharaziha ¹ | Sophia Ceder ¹ | Olga Axel ¹ | Moritz Krahl ¹ | Omid Fotouhi ² | Stefanie Böhm ³ | Sanna Lohy ² | Ake Borg ² | Catharina Larsson ¹ | Kian G. Wilson ¹ | Emma Thom ^{2,4} | Svetlana Bajalica-Lagercrantz ^{1,4}

RESEARCH ARTICLE
A quantitative model to predict pathogenicity of missense variants in the TP53 gene

Cristina Fortuna ^{1*} | Arcadi Clippou ^{2*} | Mandy L. Ballinger ² | Sean V. Tavtigian ^{3,4} | Magali Olivier ² | Vatsal Ruparel ^{5,6} | Yael Haupt ^{1,6} | Sue Haupt ^{1,6} | International Sarcoma Kindred Study ^{7,8} | Kathy Tucker ^{7,8} | Amanda B. Spurdue ^{1,9} | David M. Thomas ¹ | Paul A. James ^{1,9,10}

SPECIAL ARTICLE
Differences in patient ascertainment affect the use of gene-specified ACMG/AMP phenotype-related variant classification criteria: Evidence for TP53

Cristina Fortuna ¹ | Tina Pesarin ² | Jill Dolinsky ² | Amal Youssif ² | Kelly McGoldrick ² | David Goldgar ³ | Paul A. James ⁴ | Amanda B. Spurdue ⁵



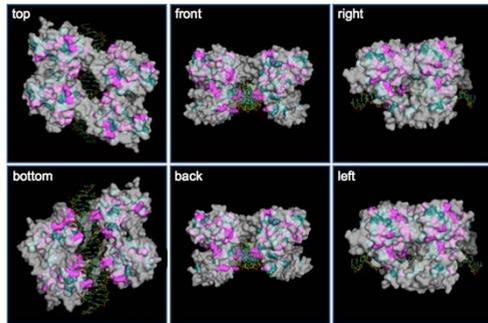
Article
Association between Predicted Effects of TP53 Missense Variants on Protein Conformation and Their Phenotypic Presentation as Li-Fraumeni Syndrome or Hereditary Breast Cancer

Yaxuan Liu ^{1,*}, Olga Axel ¹, Tom van Leeuwen ², Robert Konrat ³, Pedram Kharaziha ¹, Catharina Larsson ¹, Anthony P. H. Wright ^{2,4} and Svetlana Bajalica-Lagercrantz ^{1,4}

Yaxuan Liu, MD, PhD
Dissertation June 2022

LFS-associated variants were over-represented in residues Buried in the core of the tertiary structure of TP53

		Buried				Buried	
		+	-	+	-	+	-
HBC	+	8	13	17	7		
	-	82	131	73	137		
		$p = 1.000$		$p = 0.0014$			



TP53 – tetramerization

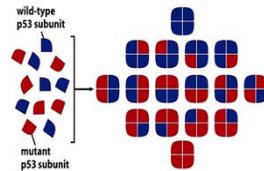


Figure 2

Towards personalized clinical management

- Complexity of TP53 variant interpretation
- Genotype-phenotype aspects
- Psychological impact and acceptance of screening program
- Impact on treatment and tumor risk

Radiotherapy and Chemotherapy
increases the risk of new tumours
in Germline TP53 carriers



Doktorander

Yaxuan Liu
Olga Axell
Alexander Sun Zhang
Irene Stenfors

Radiologer

Lennart Blomquist
Harriet Nyström
Thomas Thymopoulos

Lokala koordinörer

Anne Kinhult Ståhlbom
Sofia Åslund

Barnkologer

Per Kogner
Niklas Pal

Geneticist

Emma Tham
Postdoc
Meis Omran



Tack!



The Clinical TP53-studygroup in Sweden!



<https://www.lfsassociation.org/>



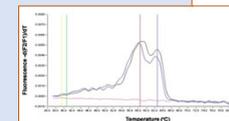
Molekularno genetsko testiranje pri raku dojk (testiranje za zarodne patogene različice in testiranje tumorskega tkiva na OIL)

Vida Stegel

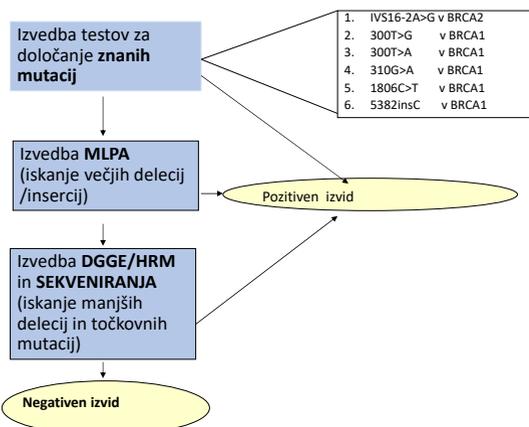


Zgodovina testiranja genov BRCA

- 1999-2007 testiranje na univerzi Vrije (Bruselj) (DGGE in PTT)
- 2000 – testiranje na patogeno različico- PR IVS16-2A>G (BRCA2)
- 2004-2005 – dodatno testiranje še na 5 PR:
 - 300T>G v BRCA1
 - 300T>A v BRCA1
 - 310G>A v BRCA1
 - 1806C>T v BRCA1
 - 5382insC v BRCA1
- 2007 uvedba DGGE presejanja genov BRCA1/BRCA2
- 2009-2010 postopno nadomeščanje DGGE metode s HRM
- 2010-2015 presejanje vseh eksonov BRCA1/2 z metodo HRM



Presejanje genov BRCA1 in BRCA2 v letih 2007-2014



3



Potek testiranja zarodnih različic v BRCA genih po letu 2014

- Neznana mutacija v družini:
 - NGS paneli za detekcijo mutacij:
 - TruSight Cancer
 - TruSight Hereditary
- Mutacije (patogene različice) detektirane z NGS potrjujemo s sekvenciranjem po Sangerju ali MLPA

- Znana mutacija v družini:
 - Sekvenciranje po Sangerju ali MLPA analiza



Določanje zarodnih različic v BRCA genih po letu 2014

Detekcija manjših nukleotidnih sprememb znotraj eksonov in v obeksonskih regijah:
SNV, manjše insercije/delecije do 11bp

NGS sekvenciranje,
Potrjevanje s sekvenciranje po Sangerju

Detekcija srednje velikih delecij/insercij: cca 30-50bp

NGS sekvenciranje – slabša detekcija/ne omogoča detekcije

Detekcija znotraj- genskih delecij/duplikacij:
delecije enega ali večih eksonov

CNV analiza
MLPA metoda za potrjevanje sprememb

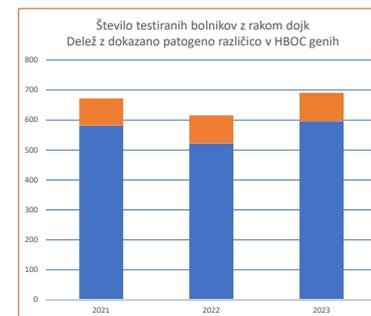
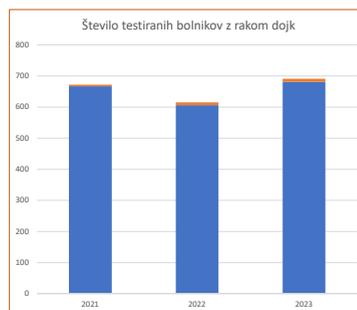
Detekcija delecij/duplikacij celotnega gena:
delecije enega ali večih eksonov

Detekcija nukleotidnih sprememb v promotorski regiji:

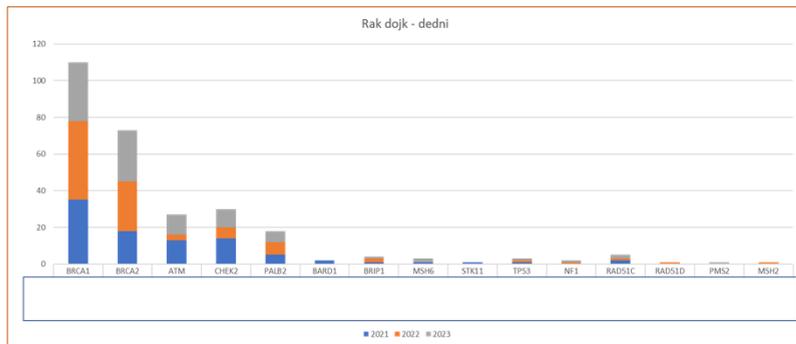
NGS sekvenciranje vsebuje tudi promotorske regije BRCA genov



Testirani bolniki z rakom dojk v letih 2021-2023



Zarodne patogene različice po genih - rak dojk



Genotipizacija tumorjev HR+ HER- raka dojk

Leto	Vrsta raka	Namen testiranja	Metoda
2019	RDČD, rak dojk	Genotipizacija PIK3CA	RT-PCR Entrogen

Določanje mutacij v PIK3CA - vzorci testirani od maja 2019 do marca 2021



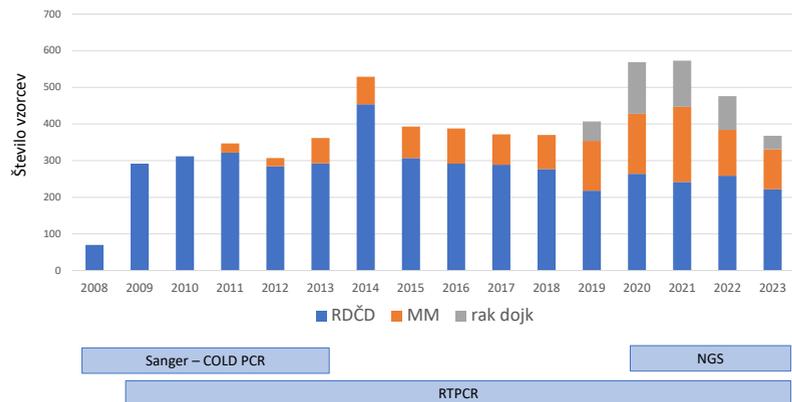
■ št. vzorcev, kjer genotipizacija ni mogoča
● št. PIK3CA pozitivnih vzorcev

Vrsta mutacije

PIK3CA c.1633G>A p.(Glu545Lys) (E545K) (I)
PIK3CA c.1624G>A p.(Glu542Lys) (E542K) (I)
PIK3CA c.3140A>G p.(His1047Arg) (H1047R) (I)
PIK3CA c.3140A>T p.(His1047Leu) (H1047L) (I)

Leto	Vrsta raka	Namen testiranja	Metoda
2024	RDČD, rak dojk	Genotipizacija PIK3CA, AKT1, PTEN	NGS- OPA- Genexus

Genotipizacija tumorjev RDČD, MM in HR+HER- rak dojk



Genetska obravnava bolnic z rakom dojke: 2015 – 2024

10 let testiranja z večgenskimi paneli, rezultati OIL

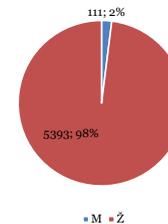
Pripravili:
izr. prof. dr., Kraljevina Belgija, Mateja Kraje, dr. med.
Simona Hotujec, mag. manag. kak.

Ljubljana, 14. 10. 2025

Število bolnikov z rakom dojke, napotenih na genetsko obravnavo v obdobju 2015 - 2024

Vključeni vsi bolniki napoteni na diagnozo C50 in D05 (MKB10):

- napoteni za namen preventive in zdravljenja,
- pokojni bolniki z diagnozo, katerih svojci so bili napoteni na genetsko obravnavo (opravljen test tkiva),
- testirani na Oddelku za molekularno diagnostiko OIL.

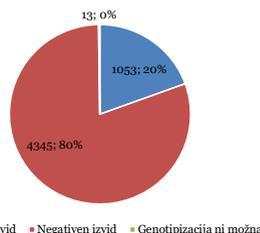


2015 – 2024 (C50, D05)	M	Ž	Skupaj
Vsi napoteni bolniki	111	5393	5504
Testirani bolniki	110	5301	5411
Netestirani bolniki	1	92	93



Rezultati genetskega testiranja napotenih bolnikov v obdobju 2015 - 2024

- Baza podatkov: **Register testiranih oseb iz družin, obremenjenih z dednim rakom.**
- V analizi smo uporabili deskriptivno statistično analizo.
- Kot pozitiven rezultat smo upoštevali rezultate z dokazano zarodno patogeno/verjetno patogeno različico (PR/VPK) (razred 4 in 5; ACMG).
- Izključeni bolniki z odkrito PR/VPK v genu *ATP*: c.3920T>A (p.Ile1307Lys); nizka penetranca



	Pozitiven izvid	Negativen izvid	Genotipizacija ni možna	Skupaj
M	32	78	0	110
Ž	1021	4267	13	5301
Skupaj	1053	4345	13	5411



Analiza diagnoz bolnikov z rakom dojke, ki so bili testirani v obdobju 2015 - 2024

Prva diagnoza raka dojke, za katero je bolnik zbolel

1. diagnoza raka dojke	Število bolnikov		
	M	Ž	Skupaj
C50	105	5061	5166
D05	5	240	245
Skupaj	110	5301	5411

Povprečna starost ob 1. diagnozi raka dojke	Povprečje (leta)	Mediana (leta)	N
C50	48,6	47	5166
D05	49,3	49	245
Skupaj	48,6	47	5411



Hormonski in Her2 status - analiza diagnoz C50 pri testiranih bolnikih (2015 – 2024)

Starost ob prvi diagnozi C50

	Povprečje (leta)	Mediana (leta)	N
H+Her2-	49,2	48	2650
TN	51,1	51	945
Her2+	45,4	44	612
H+ (Her2 ni podatka)	47,6	46	315
H- (Her2 ni podatka)	42,2	43	76
Ni podatka	46,0	44	568
Skupaj	48,6	47	5166



Analiza diagnoz bolnikov z rakom dojk, ki so bili testirani v obdobju 2015 - 2024

Vse diagnoze raka dojk

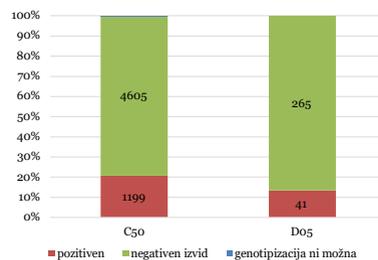
Diagnoza	Število bolnikov		
	M	Ž	Skupaj
C50	107	5710	5817
Do5	5	301	306
Skupaj	112	6011	6123

Število rakov dojk pri posamezniku (C50, Do5)	Število bolnikov		
	M	Ž	Skupaj
Zboleli za 1 rakom dojk	110	4719	4829
Zboleli za 2 rakoma dojk		564	564
Zboleli za 3 raki dojk		18	18
Skupaj	110	5301	5411



Analiza diagnoz bolnikov z rakom dojk, ki so bili testirani v obdobju 2015 - 2024

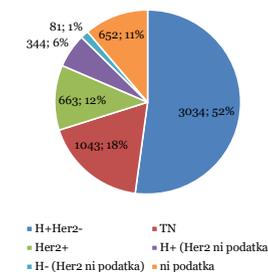
Izvid genetskega testiranja glede na vrsto raka dojk



Analiza diagnoz bolnikov z rakom dojk, ki so bili testirani v obdobju 2015 - 2024

Hormonski in Her2 status (vse diagnoze C50)

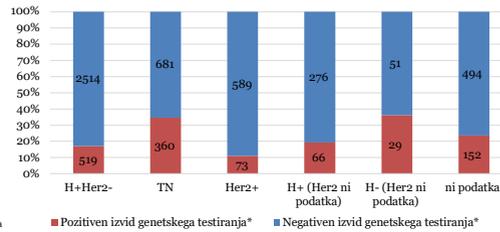
C50	N	% od vseh C50
H+Her2-	3034	52,2
TN	1043	17,9
Her2+	663	11,4
H+ (Her2 ni podatka)	344	5,9
H- (Her2 ni podatka)	81	1,4
Ni podatka	652	11,2
Skupaj	5817	



Analiza diagnoz bolnikov z rakom dojk, ki so bili testirani v obdobju 2015 - 2024

Delež pozitivnih izvidov genetskega testiranja glede na hormonski in Her2 status (vse diagnoze C50)

	Št. C50	Pozitiven izvid	% pozitiven izvid
H+Her2-	3034	519	17,1
TN	1043	360	34,5
Her2+	663	73	11,0
H+ (Her2 ni podatka)	344	66	19,2
H- (Her2 ni podatka)	81	29	35,8
Ni podatka	652	152	23,3
Skupaj	5817	1199	20,6



* Izključeni bolniki, kjer genotipizacija ni bila možna (n=13)



Analiza diagnoz bolnikov z rakom dojk, ki so bili testirani v obdobju 2015 - 2024

Starost ob prvi diagnozi C50 glede na hormonski in Her2 status

	Vsi testirani C50		Pozitiven izvid gen. test.*		Negativen izvid gen. test.*	
	Mediana (leta)	N	Mediana (leta)	N	Mediana (leta)	N
H+Her2-	48	2650	45	443	48	2206
TN	51	945	45	306	54	637
Her2+	44	612	42	63	44	548
H+ (Her2 ni podatka)	46	315	46	59	46	254
H- (Her2 ni podatka)	43	76	42	27	43,5	48
Ni podatka	44	568	43	128	45	434
Skupaj	47	5166	45	1026	47	4127

* Izključeni bolniki, kjer genotipizacija ni bila možna (n=13)

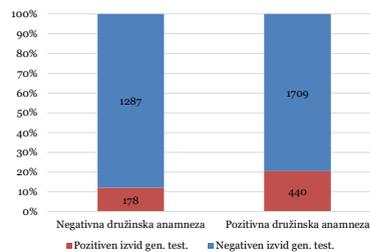


Analiza diagnoz bolnikov z rakom dojk, ki so bili testirani v obdobju 2015 - 2024

Družinska anamneza (obdobje 2000 – 2024)

	Št. bolnikov	%
Negativna družinska anamneza	1472	40,6
Pozitivna družinska anamneza	2151	59,4
Skupaj	3623	

Družinska anamneza in izvid genetskega testiranja (obdobje 2000 – 2024)*

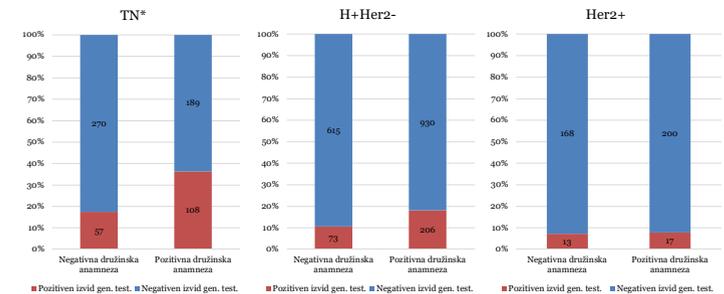


* Izključeni bolniki, kjer genotipizacija ni bila možna (n=9)



Analiza diagnoz bolnikov z rakom dojk, ki so bili testirani v obdobju 2015 - 2024

Družinska anamneza, izvid genetskega testiranja ter hormonski in Her2 status (C50, obdobje 2000 – 2024)



* Izključeni bolniki, kjer genotipizacija ni bila možna (n=2)



Čas od prve diagnoze do izvida genetskega testiranja

Vse diagnoze raka dojk (C50, D05)

Leto	Mediana (št. let)	N*
2015	2	213
2016	2	295
2017	2	375
2018	2	383
2019	2	476
2020	1	533
2021	2	703
2022	1	622
2023	1	803
2024	1	874
Skupaj	1	5277

Primerjava median glede na hormonski in Her2 status (C50)

Leto	TN (n=933*)	H+Her2- (n=2548*)	Her2+ (n=592*)
2015	1	1	1
2016	1	1	2
2017	1	2	1
2018	1	2	1
2019	1	2	2
2020	1	1	1
2021	1	2	2
2022	1	2	1
2023	0	1	1
2024	0	1	1
Skupaj	1	2	1

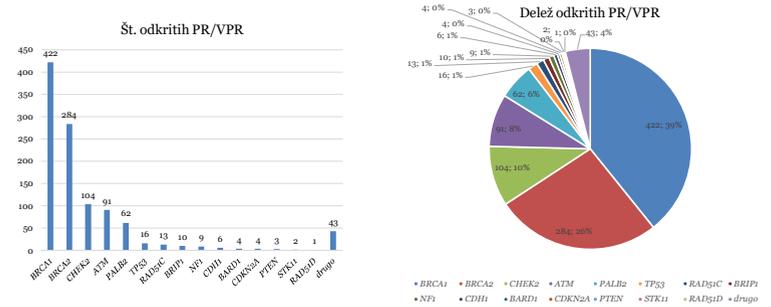
*Izključeni pokojni bolniki (test iz tumorskega tkiva, popačijo srednje vrednosti starosti); N=134



Analiza rezultatov genetskega testiranja (2015 – 2024)

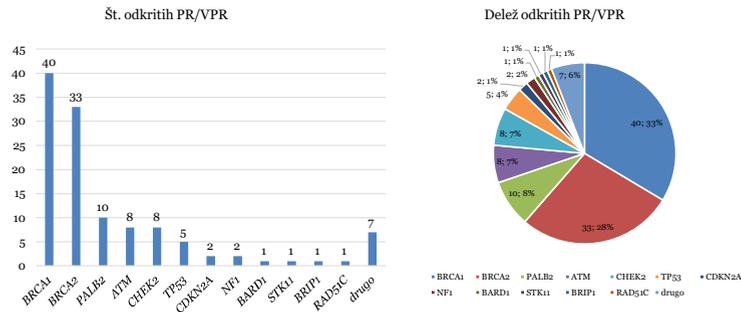
Podatki so prikazani po genih, ki so po NCCN (V3) smernicah povezani z rakom dojk. Ostali odkriti geni so prikazani pod „drugo“.

Odkrite PR/VPR v genih, povezanih z rakom dojk (C50, D05)



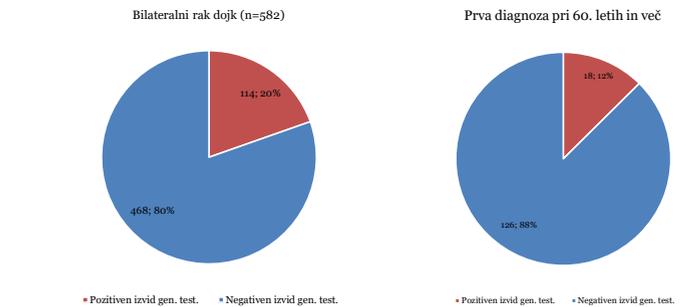
Analiza rezultatov genetskega testiranja (2015 – 2024)

Bilateralni rak dojk - odkrite PR/VPR v genih, povezanih z rakom dojk (C50, D05)



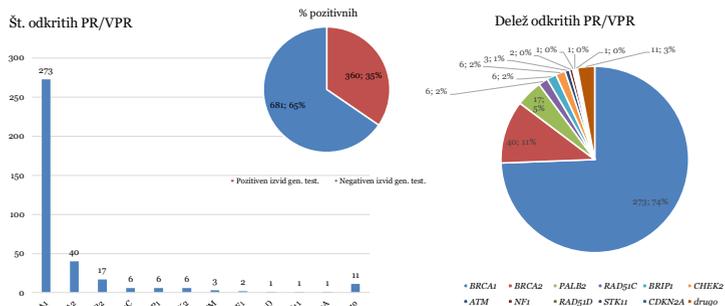
Analiza rezultatov genetskega testiranja (2015 – 2024)

Bilateralni rak dojk – delež pozitivnih na genetskem testiranju



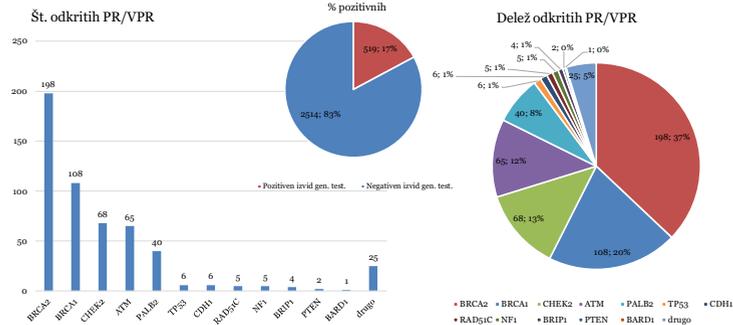
Analiza rezultatov genetskega testiranja (2015 – 2024)

Trojno negativni rak dojk - odkrite PR/VPR v genih, povezanih z rakom dojk (C50)



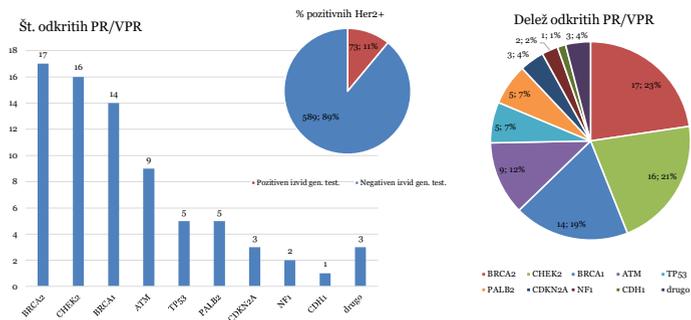
Analiza rezultatov genetskega testiranja (2015 – 2024)

H+Her2- rak dojk - odkrite PR/VPR v genih, povezanih z rakom dojk (C50)



Analiza rezultatov genetskega testiranja (2015 – 2024)

Her2+ rak dojk - odkrite PR/VPR v genih, povezanih z rakom dojk (C50)



ZAKLJUČEK

- V slovenski populaciji ugotavljamo velik delež pozitivnih bolnikov z RD na genetskem testiranju.
- Pomen za zdravljenje in preveltnivne ukrepe
- Pomen za kaskadno testiranje krvnih sorodnikov.

Pogled v prihodnost (možnosti):

- Genetsko testiranje vseh bolnikov z rakom dojk
- „Tumor najprej“ strategija (presejanje tumorjev)
- Populacijsko genetsko presejanje?



Breast cancer occurrence in rare hereditary tumour predisposition syndromes – experience at IOL

Ljubljana, 14.10.2025

Some hereditary cancer predispositions are rare diseases!

Who we are

A unique, non-profit alliance of over 1000 rare disease patient organisations from 74 countries



© EURODIS - Rare Diseases Europe is a unique non-profit alliance of over 1000 rare disease patient organisations from 74 countries that work together to increase the lives of rare disease sufferers living with a rare disease in Europe.

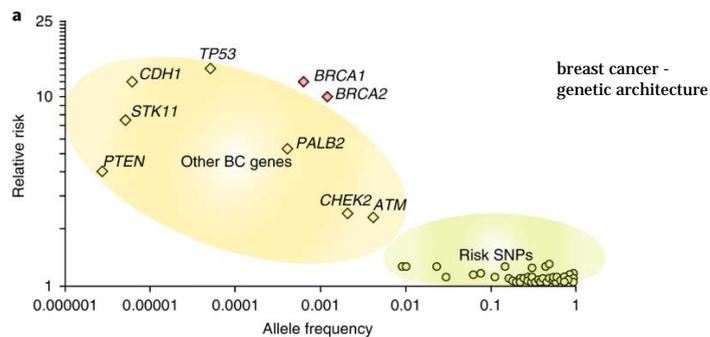


Genetic Tumour Risk Syndromes (ERN GENTURIS)



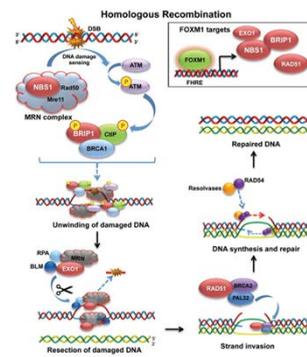
The facts

- An estimated 30 MILLION people are living with a rare disease in all countries in Europe.
- Each rare disease affects fewer than 1 in 2000 people.
- THERE ARE OVER 8000 distinct rare diseases.
- Rare diseases affect about 1% of the population during their lifetime with estimates ranging from 2.3% to 5.9%.
- Approximately 65% of rare diseases affect fewer than one individual in a million, or fewer than 100 individuals in the European Union (EU).
- 75% of rare diseases affect children.
- 71% of rare diseases have their onset during childhood.
- 72% are of genetic origin.
- 21% are non-genetic, including rare cancers, rare infections, immune deficiencies & health hazards.
- 1 YEAR is the time it takes on average for rare disease patients to get a diagnosis (1).
- 70% of people with rare diseases wait more than 1 year to get a confirmed diagnosis after coming to medical attention (1).
- 1 IN 10 PEOPLE LIVING WITH RARE DISEASES AND FAMILY CAREERS reduce or stop professional activity due to their family member's rare disease (2).
- There are over 200 ORPHAN MEDICINES authorised in the EU. The goal is to support the development of 1,000 new therapies for rare diseases by 2028 (3).
- ONLY 1,000 out of all rare diseases have more than five documented cases published in the scientific literature (2).
- 2/3 OF FAMILY CAREERS spend more than 2 hours a day on disease-related tasks (2).
- The proportion of people with rare diseases who report FEELING SUPRESSED is 3 TIMES HIGHER than that of the general population (2).



Cancer genetics, precision prevention and a call to action

Clare Turnbull^{1,2,3,4}, Amit Sud⁵ and Richard S. Houlston⁶



the most common hereditary breast cancer predisposition – hereditary breast and ovarian cancer syndrome (HBOC)

due to pathogenic variants (PV) in genes involved in homologous recombination repair, predominantly *BRCA1* and *BRCA2*

not a rare disease – prevalence of variants associated with HBOC in Slovenia:

- BRCA1* – 0.4%
- BRCA2* – 0.25%
- PALB2* – 0.13%
- ATM* – 0.51%
- CHEK2* – 0.31%
- BARD1* – 0.06%
- RAD51C* – 0.13%
- RAD51D* – ?

Assessment of pathogenic variation in gynecologic cancer genes in a national cohort



predispositions, associated with a well established risk of breast cancer

predispositions with a known risk of breast cancer – surveillance not well defined

possible associations of rare cancer predispositions with breast cancer



predispositions, associated with a well established risk of breast cancer

predispositions with a known risk of breast cancer – surveillance not well defined

possible associations of rare cancer predispositions with breast cancer



TP53 – Li Fraumeni syndrome (LFS)

prevalence of TP53 pathogenic variants in the general population between 1:3,000 and 1:10,000

high risks, broad spectrum of cancers including early-onset cancers

adrenocortical carcinomas, premenopausal breast cancer, central nervous system tumours, osteosarcomas, and soft-tissue sarcomas

leukaemia, colorectal cancer, stomach cancer, lung cancer, melanoma, paediatric head and neck cancers, pancreatic cancer, prostate cancer

cancer survivors at increased risk for additional primary cancers and treatment-related secondary cancers

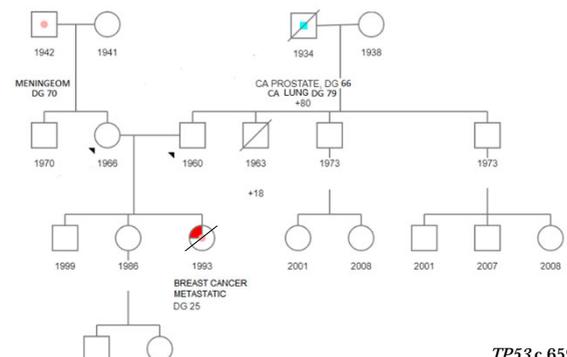
breast cancer risk for classic LFS 80%-90%, more likely to be ER+, PR+, HER2+, lower rates of relapse-free survival



European Reference Networks logo

GUIDELINES FOR THE LI-FRAUMENI AND HERITABLE TP53-RELATED CANCER SYNDROMES
Guidelines for the identification of individuals who should be tested for germline disease-causing TP53 variants and for their subsequent clinical management
Publication date 26 May 2020
Author: Prof. Henry Hengstler, Mainz; Assoc. Prof. Barbara Engelke-Lagemann, Innsbruck; Prof. Carlo Cittera, Bergamo; and Prof. Marjolaine Sillera-Huety, Prof. Dr. Sarah Evans, UK

EUROPEAN REFERENCE NETWORKS FOR RARE, LOW PREVALENCE AND COMPLEX DISEASES
Share. Care. Cure.



TP53 c.659A>G
p.(Tyr220Cys), de novo



CHEK2-related cancer predisposition (biallelic variants)

prevalence unknown, autosomal recessive

a cancer predisposition syndrome with early adult onset and/or multiple primary cancers

somatic chromosome instability and multiple cytogenetic abnormalities identified in tumour tissue in individuals with CHEK2 biallelic pathogenic variants

early-onset breast cancer and multiple breast cancers

a higher risk of colorectal carcinoma, thyroid cancer, prostate cancer, male breast cancer? other risks? comparison with monoallelic PV!



Genetics in Medicine (2024) 26, 100100

Genetics Medicine
An Official Journal of the ACMG

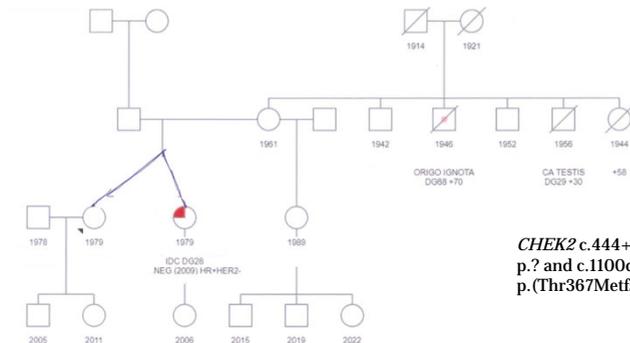
ARTICLE
The heterogeneous cancer phenotype of individuals with biallelic germline pathogenic variants in CHEK2

Snezana Hinić¹, Cezary Cybulski^{1,2,3}, Rachel S. Van der Post^{1,4}, Janet R. Vos^{1,5}, Janoske Schuur-Hoelmakers¹, Fúlvía Brugnolatti^{1,6}, Saskia Koene¹, Lilian Vreede¹, Wendy A.G. van Zést-Stams¹, C. Marjien Arts¹, Maaike Raadema¹, Liebeth Spruijt¹, Marijke R. Brovers¹, D. Gareth Evans^{1,7}, Katharina Wimmer^{1,8}, Simon Schaalje^{1,9}, Alexander E. Vokó^{1,10}, Anna Möllring^{1,11}, Robin de Putter^{1,12}, Leila Solikainen^{1,13}, Tiina Kahre^{1,14}, Mikä Toomimäki^{1,15}, Mirjam M. de Jong^{1,16}, Fátima Var^{1,17}, Arjen R. Meuwinkel¹, Maurits Gernardt^{1,18}, Jan Lubinski^{1,19}, Margotijn Ligtenberg^{1,20}, Nicoline Hoogerbrugge^{1,21}, Richarda M. de Voer^{1,22}

ARTICLE INFO
Article history:
Received 20 August 2023
Revised 20 August 2023
Accepted 9 February 2024
Available online 11 February 2024

Keywords:
Multiple primary malignancies
Breast cancer
CHEK2
Genome-wide risk syndrome

ABSTRACT
Purpose: Families with biallelic CHEK2 germline pathogenic variants (gPVs) more often develop multiple breast cancers than individuals with monoallelic CHEK2 gPVs. This study to assess if expanding the knowledge on the occurrence of other malignancies.
Methods: From sequencing of individuals who developed multiple primary malignancies (biallelic) 1 individual with the CHEK2:NM_017704:c.1088A>G (Thr367Met) loss-of-function gPV in a biallelic state. We cultured the phenotype of an additional cohort of individuals with CHEK2 biallelic gPVs (n = 20).
Results: In total 157 individuals (51.9% (1/2) individuals) developed 21 (10.8%) malignancies. The most common primary malignancies were breast cancer (n = 19), thyroid (n = 15), and prostate (n = 12). Individuals with biallelic CHEK2 biallelic gPVs were frequently diagnosed 2.1 (range 1–10) years earlier and at an earlier age compared with biallelic gPVs for the CHEK2:c.1272C>G (p.Gln427Trp) variant. Furthermore, 26 (16.5%) individuals with CHEK2 biallelic gPVs developed 21 (10.8%) malignancies. Our study suggests that CHEK2 biallelic gPVs increase the susceptibility to develop multiple malignancies in various tissues, both in females and males. However, it is possible that a substantial proportion of individuals with CHEK2 biallelic gPVs in need of diagnostic testing for CHEK2 status is missed in individuals who developed breast cancer.
© 2024 The Author. Published by Elsevier Inc. on behalf of American College of Medical Genetics and Genomics. This is an open access article under the CC BY license (<http://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>).



CHEK2 c.444+1G>A p.? and c.1100delC p.(Thr367Metfs*15)



predispositions, associated with a well established risk of breast cancer

predispositions with a known risk of breast cancer – surveillance not well defined

possible associations of rare cancer predispositions with breast cancer



BAP1 Tumour Predisposition Syndrome

prevalence unknown, data from gnomAD – frequency of BAP1 PV 1:26,837

increased risk for uveal melanoma, malignant mesothelioma, cutaneous melanoma, renal cell carcinoma, basal cell carcinoma, meningioma, cholangiocarcinoma

a specific skin lesion, BAP1-inactivated melanocytic tumours (BMT; formerly called atypical Spitz tumours) is typical

more than one type of primary cancer, median age of onset of tumours younger than in the general population

association with breast cancer controversial



Best Case Report
<https://doi.org/10.1002/gm.2023.100100>

CASE REPORT

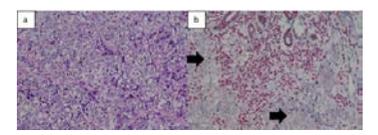
BAP1-deficient breast cancer in a patient with BAP1 cancer syndrome

Ana Blatnik^{1,2}, Doman Birkirk¹, Vito Senajcic^{1,3}, Seljan Novakovic¹, Vito Stager¹, Biljana Grtar Kuzmanov¹, Nina Buc¹, Barbara Peric¹, Petra Skerl¹, Galper Klancar¹, Mateja Krnjic^{1,4}

Received 22 November 2021 | Accepted 23 March 2022
© The Author(s) 2022

Abstract
BAP1 cancer syndrome is a rare and highly penetrant hereditary cancer predisposition. Uveal melanoma, mesothelioma, renal cell carcinoma (RCC) and cutaneous melanoma are considered BAP1 cancer syndrome core cancers, whereas association with breast cancer has previously been suggested but not confirmed so far. In case of BAP1 immunonegative ductal carcinoma, BAP1 alterations could give useful in possible biomarkers of response to immunotherapy in patients with BAP1-associated cancers. We present a case of a patient with BAP1 cancer syndrome who developed a metastatic breast cancer with loss of BAP1 demonstrated on immunohistochemistry. She carried a germline BAP1 likely pathogenic variant in exon 9, c.1094G>A (p.Arg365Gln). In addition, tumor tissue sequencing identified a recurrent somatic variant in BAP1 (spiral deletion of exon 12) and a low tumor mutational burden. As her right negative tumor was shown to be PD-L1 positive, the patient was treated with combination of atezolizumab and nab-paclitaxel. She had a complete and sustained response to immunotherapy even after discontinuation of anti-PD-1. This case strengthens the evidence for including breast cancer in the BAP1 cancer syndrome tumor spectrum with implications for future cancer prevention programs. It also indicates immune checkpoint inhibitors might prove to be an effective treatment in BAP1-deficient breast cancer.

Keywords: Hereditary cancer syndrome; BAP1; Breast cancer; Immunotherapy



compared to more common predispositions - risks not as well defined, gaps in knowledge

multisystem disorders – breast cancer not the only or even the most pressing issue/risk



Thank you for listening!



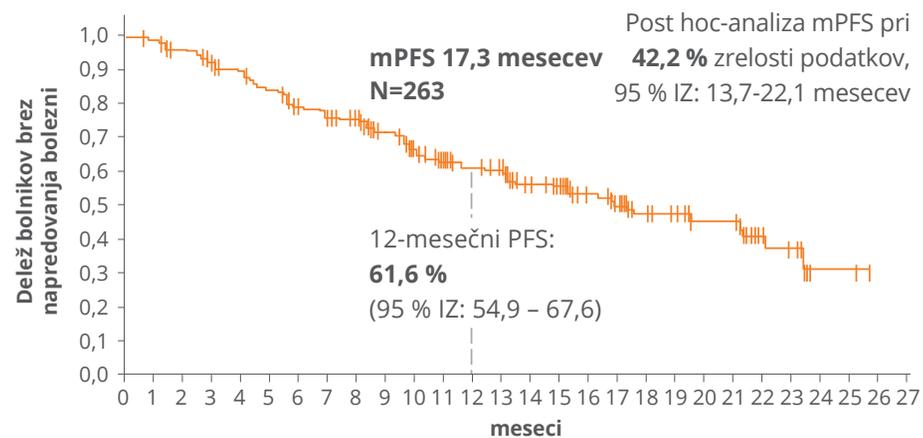
PREMIKAMO MEJE ZDRAVLJENJA

**Z UČINKOVITOSTJO,
KI PRESEGA PRIČAKOVANJA**

- Terapija izbora v smernicah za 2L HER2+ raka dojk¹⁻⁵
- Prvo in edino zdravljenje proti HER2, ki je učinkovito tudi pri bolnikih z rakom dojk z (zelo) nizkim izražanjem HER2^{*,1,3-7}

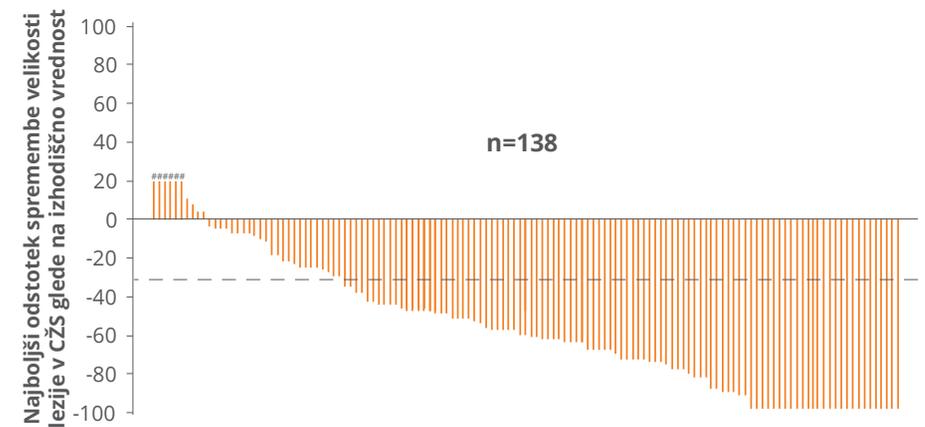
Učinkovitost pri bolnikih s HER2+ razsejanim rakom dojk in možganskimi metastazami ob izhodišču zdravljenja^{8,9}

Čas do napredovanja bolezni



Celotna populacija bolnikov z možganskimi metastazami ob izhodišču zdravljenja
(analiza Kaplan-Meier)

Delež objektivnega odgovora v CŽS



Bolniki z merljivo boleznijo v CŽS ob izhodišču zdravljenja (post-hoc analiza)

Ob zdravljenju s trastuzumab derukstekanom je potrebno bolnike spremljati za pojav intersticijskega pnevmonitisa in ukrepati ob prvih simptomih.

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevem neželenem učinku zdravila.

ENHERTU 100 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

SESTAVA: Ena viala praška za koncentrat za raztopino za infundiranje vsebuje 100 mg trastuzumab derukstekana. Po rekonstituciji ena viala s 5 ml raztopine vsebuje 20 mg/ml trastuzumab derukstekana. Trastuzumab derukstekan je konjugat protitelesa in zdravila, ki vsebuje humanizirano monoklonsko protitelo IgG1 proti HER2 z istim zaporedjem aminokislilin, kot ga ima trastuzumab. Proizvajajo ga sesalske celice (ovarji kitajskega hrčka) in je prek razcepilnega veznika na tetrapeptidni bazi kovalentno vezan na D₃L, ki je derivat ekskatkana in zaviralet topoiizomerase I. Na vsako molekulo protitelesa je vezanih približno 8 molekul derukstekana. **Pomožne snovi:** L-histidin, L-histidinijev klorid monohidrat, saharoza, polisorbit 80 (E433). **TERAPEVTSKE INDIKACIJE: Rak dojke: HER2-pozitiven rak dojke:** Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojke, ki so pred tem že prejeli eno ali več shem zdravljenja na podlagi anti-HER2. **Rak dojke z nizkim statusom HER2 in zelo nizkim statusom HER2:** Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z neresektabilnim ali metastatskim rakom dojke, pozitivnim na hormonske receptorje, z nizkim statusom HER2 ali zelo nizkim statusom HER2, ki so pred tem prejeli vsaj eno endokrino terapijo v prisotnosti metastaz in ki ne veljajo za primerne za endokrino terapijo kot naslednjo linijo zdravljenja ter rakom dojke z nizkim statusom HER2, ki so pred tem že prejeli kemoterapijo v prisotnosti metastaz ali pa se je pri njih bolezen ponovila med adjuvantno kemoterapijo ali znotraj 6 mesecev po njenem zaključku. **Nedrobnocelični rak pljuč (NSCLC - non-small cell lung cancer):** Zdravilo Enhertu kot monoterapija je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z napredovalim NSCLC, ki imajo tumorje z aktivirajočo mutacijo HER2 (ERBB2) in potrebujejo sistemsko terapijo po kemoterapiji na podlagi platine z imunoterapijo ali brez nje. **Rak želodca:** Zdravilo Enhertu v obliki monoterapije je indicirano za zdravljenje napredovalim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želodca ali gastroezofagealnega prehoda, ki so pred tem že prejeli shemo na podlagi trastuzumaba. **ODMERNANJE IN NAČIN UPORABE:** Zdravilo Enhertu mora predpisati zdravnik in njegovo dajanje nadzorovati zdravstveni delavec, ki sta izkušena v uporabi zdravil proti raku. Za preprečitev napak, povezanih z zdravili, je pomembno, da preverite nalepke na vialah in se prepričate, da je zdravilo, ki se pripravlja in daje, res zdravilo Enhertu (trastuzumab derukstekan), in ne trastuzumab ali trastuzumab emtanzin. Zdravilo Enhertu se ne sme zamenjati s trastuzumabom ali trastuzumab emtanzinom. Bolniki, ki se zdravijo s trastuzumabom derukstekanom zaradi HER2-pozitivnega raka dojke, raka želodca ali gastroezofagealnega prehoda, morajo imeti dokumentiran HER2-pozitiven status tumorja, ki je opredeljen kot ocena 3+ na podlagi imunohistokemije (IHC) ali razmerje $\geq 2,0$ na podlagi *in situ* hibridizacije (ISH) ali fluorescenčne *in situ* hibridizacije (FISH), ocenjeno z *in vitro* diagnostičnim (IVD) medicinskim pripomočkom z oznako CE. Bolniki, ki se zdravijo s trastuzumab derukstekanom zaradi napredovalnega NSCLC, morajo imeti dokumentiran nizek status HER2 tumorja, ki je opredeljen kot ocena IHC 1+ ali IHC 2+/ISH-, ali zelo nizek status HER2, opisan kot IHC 0 z obarvanjem membrane (IHC >0<1+) ocenjen z IVD z oznako CE. Bolniki, ki se zdravijo s trastuzumab derukstekanom zaradi napredovalnega NSCLC, morajo imeti aktivirajočo mutacijo HER2 (ERBB2), odkrito z *in vitro* diagnostičnim (IVD) medicinskim pripomočkom, označenim s CE. Če IVD z oznako CE ni na voljo, je treba status HER2 in status mutacije HER2 oceniti z drugim potrjenim testom. **Odmernanje: Rak dojke in NSCLC:** Priporočeni odmerek zdravila Enhertu je 5,4 mg/kg, ki se daje z intravensko infuzijo enkrat vsake 3 tedne (21-dnevni cikel) do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Začetni odmerek je treba dati z 90-minutno intravensko infuzijo. Če bolnik prejšnjo infuzijo dobro prenaša, se lahko naslednji odmerek zdravila Enhertu dajejo kot 30-minutne infuzije. Hitrost infundiranja zdravila Enhertu je treba zmanjšati ali infundiranje prekiniti, če se pri bolniku razvijejo simptomi, povezani z infuzijo. V primeru hudih reakcij na infuzijo je treba zdravilo Enhertu trajno ukiniti. **Premedikacija:** Zdravilo Enhertu je emetogeno, kar vključuje zapoznelo navzeo in/ali bruhanje. Pred vsakim odmerkom zdravila Enhertu je treba bolnike premedicirati s kombiniranim režimom dveh ali treh zdravil (npr. deksametazon z antagonistom serotoninov 5-HT₃ in/ali antagonistom receptorjev NK1 ter drugimi zdravili, kot je indicirano) za preprečevanje navzee in bruhanja zaradi kemoterapije. **Prilaganje odmerka:** Obvladovanje neželenih učinkov lahko zajemačasno prekinitev uporabe, zmanjšanje odmerka ali ukinitve zdravljenja z zdravilom Enhertu, skladno s smernicami, podanimi v povzetku glavnih značilnosti zdravila (preglednici 1 in 2). Po zmanjšanju odmerka zdravila Enhertu se odmerek ne sme več ponovno povečati. Načrt zmanjševanja odmerka: Priporočeni začetni odmerek je 5,4 mg/kg pri raku dojke in NSCLC oz. 6,4 mg/kg pri raku želodca; prvo zmanjšanje odmerka (4,4 mg/kg oz. 5,4 mg/kg), drugo zmanjšanje odmerka (3,2 mg/kg oz. 4,4 mg/kg), pri potrebi po nadaljnjem zmanjšanju odmerka ukinitve zdravljenje. **Prosimo, glejte celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila Enhertu za prilaganje odmerka zaradi neželenih učinkov: intersticijska pljučna bolezen (IPB)/pneumonitis (asimptomatska IPB/asimptomatski pneumonitis (stopnja 1), simptomatska IPB/simptomatski pneumonitis (stopnja 2 ali višja)), nevropenija (stopnja 3 (manj kot 1,0-0,5 × 10⁹/l), stopnja 4 (manj kot 0,5 × 10⁹/l)), febrilna nevropenija (absolutno število nevtrofilcev manj kot 1,0 × 10⁹/l in telesna temperatura, višja od 38,3 °C, ali telesna temperatura 38 °C ali višja, ki vztraja več kot eno uro), zmanjšan iztisni delež levega prekata (LVEF) (LVEF več kot 45 % in absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za 10 % do 20 %; LVEF 40 % do 45 %; LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za več kot 20 %; simptomatično kongestivno srčno popuščanje). Zakasneni ali izpuščen odmerek: Če se načrtovani odmerek zakasni ali izpusti, ga je treba dati takoj, ko je mogoče, brez čakanja na naslednji načrtovani cikel. Časovni načrt dajanja je treba prilagoditi, da se ohrani 3-tedenski razmik med odmerki. Infuzijo je treba dati s hitrostjo in odmerkom, ki ga je bolnik prenašal pri zadnji infuziji. **Posebne populacije: Starejši:** Pri bolnikih, starih 65 let ali starejših, prilaganje odmerka zdravila Enhertu ni potrebno. Podatki pri bolnikih, starih ≥ 75 let, so omejeni. **Okvara ledvic:** Prilaganje odmerka pri bolnikih z blago (očistek kreatinina [CLcr] ≥ 60 in < 90 ml/min) ali zmerno (CLcr ≥ 30 in < 60 ml/min) okvaro ledvic ni potrebno. Morebitne potrebe po prilaganju odmerka pri bolnikih s hudo okvaro ledvic ali končno ledvično odpovedjo ni mogoče opredeliti, ker je bila huda okvara ledvic v kliničnih študijah izključitveni kriterij. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic so opazili višjo pogostost IPB stopnje 1 in 2/pneumonitisa, ki sta vodila do zvečanja števila prekinitev zdravljenja. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic v izhodišču, ki so prejeli zdravilo Enhertu 6,4 mg/kg, so ugotovili večjo pogostost resnih neželenih učinkov kot pri tistih z normalnim delovanjem ledvic. Bolnike z zmerno ali hudo okvaro ledvic je treba natančno spremljati glede neželenih učinkov, vključno z IPB/pneumonitism. **Okvara jeter:** Pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin $\leq 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ZMN), ne glede na vrednost aspartat transaminaze (AST), odmerka ni treba prilagajati. Morebitne potrebe po prilaganju odmerka pri bolnikih, ki imajo celokupni bilirubin > 1,5-kratnik ZMN, ne glede na vrednost AST, ni mogoče opredeliti zaradi omejenih podatkov. Zato je treba te bolnike natančno spremljati. Način uporabe: Zdravilo Enhertu je za intravensko uporabo. Zdravstveni delavec ga mora rekonstituirati in razredčiti. Treba ga je dati z intravenskim infundiranjem. Zdravilo Enhertu se ne sme dati kot hitro intravensko injekcijo ali bolus. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **POSEBNA OPOZORILO IN PREDNOSTNI UKREPI:** Intersticijska pljučna bolezen/pneumonitis: Pri zdravilu Enhertu so poročali o primerih intersticijske pljučne bolezni (IPB) in/ali pneumonitisa. Nekateri primeri so bili smrtni. Bolnik je treba naročiti, naj takoj poroča o kašlju, dispneji, zvišani telesni temperaturi in/ali katerih koli novih dihalnih simptomih ali poslabšanju obstoječih. Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov IPB/pneumonitisa. Dokaze za IPB/pneumonitisa. Dokaze za IPB/pneumonitisa. Bolnike s sumom na IPB/pneumonitis je treba obcuti z radiografskimi posnetki, najbolje z računalniško tomografijo (CT). Treba je razmisлити o posvetu s pulmologom. **Nevropenija:** V kliničnih študijah z zdravilom Enhertu so poročali o primerih nevropenije, vključno s primeri febrilne nevropenije s smrtnim izidom. Pred uvedbo zdravila Enhertu in pred vsakim odmerkom ter vsakič, ko je klinično indicirano, je treba preveriti celotno krvno sliko. Morda bo trebačasno prekiniti dajanje zdravila Enhertu ali zmanjšati odmerek, odvisno od tega, kako huda je nevropenija. **Okvara levega prekata:** Pri zdravljenjih anti-HER2 so poročali o zmanjšanem iztisnem deležu levega prekata (LVEF). Pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enhertu in v rednih intervalih med njim (v skladu s kliničnimi indikacijami) je treba izvesti standardne preiskave delovanja srca (ehokardiografija ali slikanje MUGA) za oceno LVEF. Zmanjšanje LVEF je treba obvladovati s prekinitvami zdravljenja. Zdravljenje z zdravilom Enhertu je treba trajno ukiniti, če se potrdi LVEF manj kot 40 % ali absolutno zmanjšanje glede na izhodiščno vrednost za več kot 20 %. Zdravilo Enhertu je treba trajno ukiniti pri bolnikih s simptomatskim kongestivnim srčnim popuščanjem. **Embrio-fetalna toksičnost:** Zdravilo Enhertu lahko ima škodljiv vpliv na plod, če se da nosečnici. Pri ženskah v rodni dobi je treba pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Enhertu preveriti status nosečnosti. Bolnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod. Ženskam v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Enhertu. Moškim bolnikom s partnerkami v rodni dobi je treba svetovati, da uporabljajo učinkovito kontracepcijo med zdravljenjem in še vsaj 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Enhertu. Bolniki z zmerno ali hudo okvaro jeter: Zdravilo Enhertu je treba pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter dati previdno. **MEDSEBNO DELOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Pri sočasnem dajanju trastuzumab derukstekana z zdravili, ki so zaviralci CYP3A ali OATP1B ali prenašalcev P-gp, odmerka ni treba prilagajati. **PLODNOST, NOSEČNOST IN DOJENJE: Nosečnost:** Dajanje zdravila Enhertu nosečnicam se ne priporoča. Bolnice je treba seznaniti z možnimi tveganji za plod, preden zanosijo. Ženske, ki zanosijo, se morajo takoj obrniti na zdravnika. Če ženska zanosi med zdravljenjem z zdravilom Enhertu ali v obdobju 7 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Enhertu, se priporoča natančno spremljanje. **Dojenje:** Ni znano, ali se trastuzumab derukstekan izloča v materino mleko. Humani IgG se izloča v materino mleko in potencial za absorpcijo in resne neželene učinke na dojenčka ni znan. Zato ženske ne smejo dojiti med zdravljenjem z zdravilom Enhertu in še 7 mesecev po zadnjem odmerku. **NEŽELENI UČINKI: Zdravilo Enhertu 5,4 mg/kg:** Združeno varnostno populacijo so ocenili pri bolnikih, ki so v kliničnih študijah dobili vsaj en odmerek 5,4 mg/kg zdravila Enhertu (N = 2335) zaradi različnih vrst tumorjev. Mediani čas trajanja zdravljenja v tej združeni populaciji je bil 9,0 meseca (razpon: 0,7-45,1 meseca). **Zelo pogosti:** okužba zgornjih dihal, anemija, nevropenija, trombocitopenija, levkopenija, hipokaliemija, zmanjšan apetit, glavobol, intersticijska pljučna bolezen, kašelj, navzea, bruhanje, zaprtje, driska, bolečina v trebuhu, stomatitis, dispnejska, zvišane transaminaze, alopecija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, piroksija, zmanjšan iztisni delež, zmanjšanje telesne mase. **Pogosti:** pljučnica, limfopenija, febrilna nevropenija, pancitopenija, dehidracija, omotica, disgezija, suhe oči, zameglen vid, dispneja, epistaksa, abdominalna distenzija, gastritis, flatulenca, izpuščaji, pruritus, hiperpigmentacija kože, periferni edem, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan bilirubin v krvi, reakcije, povezane z infuzijo. **Zdravilo Enhertu 6,4 mg/kg:** Združeno varnostno populacijo so ocenili za bolnike, ki so v kliničnih študijah dobili vsaj en odmerek 6,4 mg/kg zdravila Enhertu (N = 669) zaradi različnih vrst tumorjev. Mediani čas trajanja zdravljenja v tej združeni populaciji je bil 5,7 meseca (razpon: 0,7-41,0 meseca). **Zelo pogosti:** pljučnica, okužba zgornjih dihal, anemija, nevropenija, trombocitopenija, levkopenija, limfopenija, hipokaliemija, zmanjšan apetit, glavobol, dispnejska, kašelj, navzea, bruhanje, driska, zaprtje, bolečina v trebuhu, stomatitis, zvišane transaminaze, alopecija, mišično-skeletna bolečina, utrujenost, piroksija, periferni edem, zmanjšan iztisni delež, zmanjšanje telesne mase. **Pogosti:** febrilna nevropenija, pancitopenija, dehidracija, omotica, suhe oči, zameglen vid, epistaksa, dispnejska, abdominalna distenzija, gastritis, flatulenca, izpuščaji, pruritus, hiperpigmentacija kože, zvišana alkalna fosfataza v krvi, zvišan bilirubin v krvi, zvišan kreatinin v krvi, reakcije, povezane z infuzijo. **IMETNIKI DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM:** Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 München, Nemčija **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA:** 31. marec 2025 (SI-5034) **REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE: H Prosim, da pred predpisovanjem preberete celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.** Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600.**

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila ENHERTU, 31. 3. 2025. 2. Cortes J et al; Trastuzumab Deruxtecan versus Trastuzumab Emtansine for Breast Cancer; NEJM 2022;386(12):1143-1154. 3. Gennari A et al. Ann Oncol 2021;32(12): 1475-1495. 4. Gennari A et al. ESMO Metastatic Breast Cancer Living Guidelines, v1.2 April 2025, <https://www.esmo.org/living-guidelines/esmo-metastatic-breast-cancer-living-guideline>, dostopano 11. 9. 2025. 5. NCCN guidelines Breast Cancer, v4.2025, https://www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/breast.pdf, dostopano 11. 9. 2025. 6. Modi S et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-low advanced breast cancer. N Engl J Med. 2022;387:9-20. 7. Bardia A et al. Trastuzumab deruxtecan after endocrine therapy in metastatic breast cancer. NEJM 2024; 391:2110-2122. 8. Harbeck et al. Nat Med. 2024. doi: 10.1038/s41591-024-03261-7. 9. Lin NU, et al. Presented at European Society of Medical Oncology (ESMO) Meeting 2024. Sep 13-17, 2024.

* rak dojke z nizkim izražanjem HER2 je definiran kor IHK1+ ali IHK2+/ISH-, # Pripisane vrednosti: pripisana je bila vrednost +20 %, če deleža najboljših spremembe ni bilo mogoče izračunati zaradi manjkajočih podatkov v primerih, da je imel bolnik novo lezijo ali napredovanje neciljnih ali ciljnih lezij ali se je umaknil zaradi napredovanja bolezni in pred tem ali ob napredovanju bolezni ni bilo podatkov za oceno odziva v ciljni leziji.

2L - drugi red, ČZS - centralni živčni sistem, mPFS - srednji čas do napredovanja bolezni, IZ - interval zaupanja

ENHERTU® je registrirana blagovna znamka družbe Daiichi Sankyo Company, Limited. © 2025 Daiichi Sankyo Company, Ltd. in AstraZeneca
Datum priprave materiala: september 2025. Samo za strokovno javnost. SI-5319



DOVOLJI SI VERJETI

Prvi in edini zaviralec PARP odobren za 5 različnih lokalizacij tumorjev¹⁻⁵

Lynparza[®]
olaparib
tablete 100 mg
tablete 150 mg

RAK JAJČNIKOV

Prvi zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje napredovelega raka jajčnikov v monoterapiji (v 1L pri bolnicah z mutacijo gena *BRCA1/2* in 2L) ali kombinaciji z bevacizumabom (pri bolnicah s HRD).^{1,3,5}

RAK TREBUŠNE SLINAVKE

Edini zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje bolnikov z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo razsejani adenokarcinom trebušne slinavke in jim bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih prvga reda zdravljenja s kemoterapijo na osnovi platine.^{1,4}

RAK DOJK

Prvi zaviralec PARP odobren za zdravljenje, pri bolnikih z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativni zgodnji, lokalno napredovali ali razsejan rak dojke.^{1,2,4}

RAK PROSTATE

Edini zaviralec PARP odobren za zdravljenje bolnikov z razsejanim KORP v monoterapiji za bolnike z mutacijami gena *BRCA1/2*, ki jim je bolezen napredovala po zdravljenju z novim hormonskim zdravilom, in v kombinaciji z abirateronom ne glede na status mutacij.^{1,4}

RAK ENDOMETRIJA

Prvi in edini zaviralec PARP odobren za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija v kombinaciji z durvalumabom za bolnice, ki nimajo okvare popravljavanja neujemanja pri podvojevanju DNA (pMMR), bolezen pa jim ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom.^{1,4}

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

LYNPARZA 100 mg filmsko obložene tablete, LYNPARZA 150 mg filmsko obložene tablete

SESTAVA: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 100 mg olapariba ali 150 mg olapariba. **INDIKACIJE:** Rak jajčnikov: 1) *zdravilo Lynparza je indicirano kot monoterapija za:* - vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epiteljskim rakom visokega grada jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom z mutacijo gena *BRCA1/2* (geminalno in/ali somatsko), ki so v odzivu (popolnem ali delnem) po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine. - vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic, pri katerih je prišlo do ponovne epiteljske raka visokega grada jajčnikov, jajcevodov ali primarnega peritonealnega raka, občutljivega na platino, ki so v popolnem ali delnem odzivu na kemoterapijo na osnovi platine. 2) *zdravilo Lynparza je v kombinaciji z bevacizumabom indicirano za:* - vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic z napredovalim (stadij III in IV po FIGO) epiteljskim rakom visokega grada jajčnikov, jajcevodov ali primarnim peritonealnim rakom, ki so v popolnem ali delnem odzivu po zaključeni prvi liniji kemoterapije na osnovi platine v kombinaciji z bevacizumabom, pri katerih je rak povezan s pozitivnim stanjem pomanjkanja homologe rekombinacije (HRD – homologous recombination deficiency), opredeljen z mutacijo gena *BRCA1/2* in/ali genomske nestabilnosti. **Rak dojke:** *zdravilo Lynparza je indicirano kot:* - monoterapija ali v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnic z geminalnimi mutacijami gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega zgodnjega raka dojke z velikim tveganjem in so bili predhodno zdravljeni z neoadjuvantno ali adjuvantno kemoterapijo. - monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z geminalno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo HER2-negativnega lokalno napredovelega raka dojke. Bolniki morajo biti predhodno zdravljeni z antraciklinskim in taksanom v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja ali zdravljenja metastatske bolezni, razen če za ti zdravljenji niso primerni. Pri bolnikih, ki imajo raka dojke s pozitivnimi hormonskimi receptori (HR), je morala bolezen prav tako napredovati med predhodnim hormonskim zdravljenjem ali po njem, ali morajo bolniki veljati za neprimerno za hormonsko zdravljenje. **Adenokarcinom trebušne slinavke:** *zdravilo Lynparza je kot monoterapija indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnikov z zarodno mutacijo gena *BRCA1/2*, ki imajo metastatski adenokarcinom trebušne slinavke in njihova bolezen ni napredovala po najmanj 16 tednih zdravljenja s platino v shemi prve linije kemoterapije. **Rak prostate:** *zdravilo Lynparza je indicirano kot:* - monoterapija za zdravljenje odraslih bolnikov z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate (mKORP) in mutacijami gena *BRCA1/2* (geminalnimi in/ali somatskimi), pri katerih je bolezen napredovala po predhodni terapiji, ki je vsebovala novo hormonsko zdravljenje. - v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom za zdravljenje odraslih bolnikov z mKORP; pri katerih kemoterapija ni klinično indicirana. **Rak endometrija:** *zdravilo Lynparza je v kombinaciji z durvalumabom indicirano za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija, ki nimajo okvare popravljavanja neujemanja pri podvojevanju DNA (pMMR), bolezen pa jim ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom. **ODMERJANJE IN NAČIN UPORABE:** Priporočeni odmerki zdravila Lynparza pri monoterapiji ali v kombinaciji z drugimi zdravili je 300 mg (dve 150 mg tableti) dvakrat na dan; to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 600 mg. 100 mg tablete so na voljo za zmanjšanje odmerka. Bolnice s ponovljivo raka jajčnikov morajo začeti zdravljenje z zdravilom Lynparza najpozneje v 8 tednih po zadnjem odmerku sheme zdravljenja na osnovi platine. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom za prvo linijo zdravljenja raka jajčnikov po dokončanju prve linije zdravljenja na osnovi platine in z bevacizumabom, je odmerek bevacizumaba 15 mg/kg enkrat na 3 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za bevacizumab. Za priporočeno odmerjanje partnerskega zdravljenja/partnerskih zdravil (zaviralec aromataze/antiestrogen in/ali LHRH) v kombinaciji endokrinega zdravljenja glejte celotne informacije o zadevnem zdravilu. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom za zdravljenje bolnikov z mKORP, je odmerek abiraterona 1000 mg peroralno enkrat na dan. Abirateron je treba dajati 5 s mg prednizona ali prednizolona peroralno dvakrat na dan. Glejte celotne informacije o zdravilu za abirateron. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom za vzdrževalno zdravljenje odraslih bolnic s primarno napredovalim ali ponovljenim rakom endometrija brez okvare MMR (pMMR), ki jim bolezen ni napredovala med zdravljenjem prve linije z durvalumabom v kombinaciji s karboplatinom in paklitakselom, je odmerek durvalumaba 1500 mg na 4 tedne. Glejte celotne informacije o zdravilu za durvalumab. Prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja napredovelega raka dojke z mutacijo gena *BRCA1/2* in prvo linijo vzdrževalnega zdravljenja HRD-pozitivnega napredovelega raka dojke v kombinaciji z bevacizumabom je priporočljivo nadaljevati do radiološkega napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti ali do največ 2 leti, če po 2 letih ni radioloških znakov bolezni. V primeru znakov bolezni po 2 letih, se lahko zdravljenje nadaljuje, če bi le po mnenju zdravnika bilo koristno za bolnico. Glejte informacije o zdravilu bevacizumab za priporočeno celotno trajanje zdravljenja največ 15 mesecev, vključno z obdobji v kombinaciji s kemoterapijo in kot vzdrževalno zdravljenje. Pri adjuvantnem zdravljenju zgodnjega raka dojke je priporočljivo, da bolniki prejemajo zdravljenje do 1 leta ali do ponovne bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti, kar od tega se zgodi najprej. Zdravljenje ponovitve raka jajčnikov, raka dojke, adenokarcinoma trebušne slinavke, raka prostate in napredovelega raka endometrija je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali nesprejemljive toksičnosti. Učinkovitost in varnost ponovnega vzdrževalnega zdravljenja z zdravilom Lynparza po prvi ali poznejši ponovitvi bolezni pri bolnikih z rakom jajčnikov nista bili dokazani. Podatki o učinkovitosti in varnosti ponovnega zdravljenja pri bolnikih z rakom dojke ni. Pri raku prostate je treba pri bolnikih, ki niso bili klinično kastrirani, nadaljevati z medicinsko kastracijo z analogom luteinizirajočega hormona sproščajočega hormona. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom, je zdravljenje priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti bolnika. Pri vseh bolnikih je treba med zdravljenjem še naprej uporabljati analoge GnRH (gonadotropin sproščajočega hormona) ali pa morajo bolniki pred tem opraviti objektivno urhidnektomijo. Glejte informacije o zdravilu za abirateron. Podatki o učinkovitosti ali varnosti ponovnega zdravljenja z zdravilom Lynparza pri bolnikih z rakom prostate ni. Če je zdravilo Lynparza pred tem uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom ali ponovljenega zdravljenja napredovelega ali ponovljenega raka endometrija je priporočljivo nadaljevati do napredovanja osnovne bolezni ali do nesprejemljive toksičnosti. Glejte informacije o zdravilu za durvalumab. V primeru potrebe po zmanjšanju odmerka zaradi neželenih učinkov je priporočeno zmanjšanje odmerka na 250 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 500 mg). Če je potrebno še dodatno zmanjšanje odmerka na 200 mg dvakrat na dan (to ustreza celotnemu dnevniemu odmerku 400 mg). Zdravljenje z zdravilom Lynparza mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku. Mutacijske stanje *BRCA1/2* in/ali genomske nestabilnosti morajo imeti bolniki potrjeno z validiranim testom. Pred uporabo zdravila Lynparza v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom za zdravljenje bolnikov z mKORP genomske nestabilnosti ni potrebno. Pri zdravljenju v prvi liniji vzdrževalnega zdravljenja napredovelega ali ponovljenega raka endometrija, ki nima okvare MMR (pMMR), v kombinaciji z durvalumabom je pred uvedbo zdravljenja treba z validiranim testom potrditi, da ima bolnica stanje tumorja brez okvare MMR (pMMR). Genetsko svetovanje bolnikom z mutacijami *BRCA1/2* je treba opraviti v skladu z lokalnimi predpisi. Zdravilo Lynparza se lahko pri bolnikih z blago okvaro ledvic (očistek kreatinina 51 do 80 ml/min) uporablja brez prilagoditve odmerka. Pri bolnikih z zmerno okvaro ledvic (očistek kreatinina 31 do 50 ml/min) je priporočeno odmerek 200 mg dvakrat na dan. Uporaba zdravila se lahko pri bolnikih z hudo okvaro ali končno odpovedjo ledvic (očistek kreatinina ≤ 30 ml/min) ne priporoča, ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza se lahko daje bolnikom z blago ali zmerno okvaro jetra (klasifikacija Child-Pugh A ali B) brez prilagoditve odmerka. Uporabe zdravila Lynparza se ne priporoča pri bolnikih s hudo okvaro jetra (klasifikacija Child-Pugh C), ker varnost in farmakokinetika pri tej skupini bolnikov nista bili raziskani. Zdravilo Lynparza je za peroralno uporabo. Tablete zdravila Lynparza je treba pogoltniti cele in se jih ne sme gristiti, drobiti, raztapljati ali lomiti. Lahko se jih jemlje ne glede na obroke. **KONTRAINDIKACIJE:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. Dojenje med zdravljenjem in en mesec po zadnjem**

PARP – poli (ADP-riboz) polimeraze, 1L – v prvem redu zdravljenja, 2L – v drugem redu zdravljenja, HRD – pomanjkanje homologe rekombinacije, KORP – na kastracijo odporen rak prostate

odmerku. **POSEBNA OPOZORILO IN PREVIDNOSTNI UKREPI:** **Hematotoksični učinki:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lynparza, so bili opisani hematotoksični učinki, vključno s klinično diagnozo in/ali laboratorijskimi izsledki, na splošno blage ali zmene (stopnja 1 ali 2 po CTCAE) anemije, neutropenije, trombocitopenije in limfopenije. Če je bilo zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z durvalumabom, so poročali o čisti aplaziji rdečih krvničk (PRCA) in/ali o avtomunski hemolitični anemiji (AHA). Bolniki ne smejo začeti zdravljenja z zdravilom Lynparza, dokler ne okrevajo po hematotoksičnih učinkih zdravljenja proti raku. Preiskava celotne krvne slike je priporočljiva na začetku zdravljenja, potem vsak mesec prvih 12 mesecev zdravljenja in pozneje redno. Če se pri bolniku pojavijo hudi hematotoksični učinki ali je odvisen od transfuzij krvi, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in uvesti ustrezno hematotoksično nego. Če krvne vrednosti ostanejo klinično normalne še 4 tedne po prekinitvi uporabe zdravila Lynparza, je priporočljivo opraviti preiskavo kostnega mozga in/ali krvno citogenetsko analizo. Če je PRCA ali AHA potrjena, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza in durvalumabom prenehati. **Mielodisplastični sindrom/akutna mieloidna levkemija (MDS/AML):** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lynparza, se je pojavil MDS/AML. Večina teh primerov je bila s smrtnim izidom. Bolnice z BRCAm, pri katerih je zdravljenje bilo dovoljeno na platino občutljivega raka jajčnikov in so predhodno prejele dve liniji kemoterapije s platino, so imele večje tveganje za razvoj MDS/AML. Pri bolnikih, ki so zboleli za MDS/AML, je zdravljenje z olaparibom trajalo od < 6 mesecev do > 4 leta. Če obstaja sum na MDS/AML, je potrebno bolnico napotiti na nadaljnje preiskave k hematologu, vključno z analizo kostnega mozga in odvzemom krvi za citogenetiko. Če se po preiskavi dolgotrajne hematotoksičnosti potrdi MDS/AML, je treba uporabo zdravila Lynparza prekiniti in bolnico ustrezno zdraviti. **Venski tromboembolični dogodki:** Med zdravljenjem z zdravilom Lynparza so poročali o venskih tromboemboličnih dogodkih, predvsem o pljučni emboliji, vendar ti dogodki niso imeli kakšnega poslednjega kliničnega vzroča. V primerjavi z drugimi odobrenimi indikacijami so opažali večjo pojavnost pri bolnikih z metastatskim, na kastracijo odpornim rakom prostate, ki so prejemali tudi androgeno deprivacijsko zdravljenje. Bolnike spremljajte glede kliničnih znakov in simptomov venske tromboze in pljučne embolije, ter jih zdravite kot je medicinsko ustrezno. Bolniki z anamnezo VTE imajo morda večje tveganje za njeno ponovitev in jih je treba ustrezno spremljati. **Pnevmonitis:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Lynparza in kliničnih študijah, so poročali o pnevmonitisu, vključno z dogodki s smrtnim izidom. Če se pri bolnikih pojavijo novi ali poslabšajojo obstoječi dihalni simptomi, npr. dispneja, kašelj in zvišana telesna temperatura, pri je ugotovljen neormalen radiološki izvid prsnih organov, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in takoj opraviti preiskave. Če je pnevmonitis potrjen, je treba zdravljenje z zdravilom Lynparza prekiniti in bolnika ustrezno zdraviti. **Hepatotoksičnost:** Če se pojavijo klinični simptomi ali znaki, ki kažejo na razvoj hepatotoksičnosti, je treba takoj izvesti klinično oceno bolnika in preiskave delovanja jeter. V primeru suma na z zdravilom povzročeno okvaro jeter (DILI - drug-induced liver injury) je treba zdravljenje prekiniti. V primeru hude DILI je treba zdravljenje prekiniti. **MESEBNOJNO DOLOVANJE Z DRUGIMI ZDRAVILI IN DRUGE OBLIKE INTERAKCIJ:** Zdravilo Lynparza se uporablja kot monoterapija in ni primerno za uporabo v kombinaciji z mielosupresivnimi zdravili proti raku, vključno z zdravili, ki poškodujejo DNA. Sočasna uporaba olapariba s cepivi ali imunosupresivnimi zdravili ni raziskana. Za presnovni očistek olapariba so pretežno odgovorni izoenzimi CYP3A4/5. Sočasna uporaba zdravila Lynparza z znanimi močnimi ali zmernimi zaviralci tega izoenzima ni priporočljiva. Če je treba sočasno uporabiti močne ali zmene zaviralce CYP3A, je treba odmerki zdravila Lynparza zmanjšati. Prav tako med zdravljenjem z zdravilom Lynparza ni priporočljivo pilje grenivkevega soka. Prav tako olapariba ni priporočljivo uporabljati z znanimi močnimi ali zmernimi induktorji tega izoenzima, ker obstaja možnost, da se učinkovitost zdravila Lynparza bistveno zmanjša. Olaparib *in vitro* zavira CYP3A4 ter *in vivo* predvidoma blago zavira CYP3A. Zato je potrebna previdnost pri sočasni uporabi olapariba z občutljivimi substrati CYP3A4 ali substrati, ki imajo ožjo terapevtsko okno. Bolnike, ki sočasno z olaparibom prejemajo substrate CYP3A z ožkim terapevtskim oknom, je priporočljivo ustrezno klinično spremljati. *In vitro* so ugotovili učinkovitost CYP1A2, 2B6 in 3A4, prav tako ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib inducira CYP2C9, CYP2C19 in P-gp, zato lahko olaparib po sočasni uporabi zmanjša izpostavljenost substratom tesno povezanim in prenašalce beljakovine. Učinkovitost nekaterih hormonskih kontraceptivov se lahko zmanjša, če so uporabljeni sočasno z olaparibom. *In vitro* zdravilo zavira efuski prenašalec P-gp, zato je potrebno bolnike, ki sočasno prejemajo substrat P-gp, ustrezno klinično spremljati. *In vitro* olaparib zavira BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Ni mogoče izključiti možnosti, da olaparib poveča izpostavljenost BCRP, OATP1B1, OCT1, OCT2, OAT3, MATE1 in MATE2K. Se žlašte je predvideno potrebno, če se olaparib uporablja v kombinaciji s katerikoli statinom. Izvedli so klinično študijo za oceno kombinacije olapariba z anastrozolom, letrozolom in tamoksifenom, vendar klinično pomembnih mesebnih delovanj niso opažali. **NEZELENI UČINKI:** Zdravilo Lynparza je bilo povezano z neželenimi učinki, ki so bili na splošno blage ali zmene resnosti (stopnja po CTCAE 1 ali 2) in na splošno niso zahtevali prekinitev zdravljenja. Če je zdravilo Lynparza uporabljeno v kombinaciji z bevacizumabom pri raku jajčnikov, v kombinaciji z abirateronom in prednizonom ali prednizonom pri raku prostate, ali v kombinaciji z durvalumabom po zdravljenju z durvalumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine za raka endometrija, se varnostni profil na splošno sklada z varnostnim profilom vsakega posameznega zdravila. Varnostni profil temelji na kumulativnih podatkih 4499 bolnikov s solidnimi tumorji, ki so bili v kliničnih preskušanjih zdravljeni z monoterapijo z zdravilom Lynparza v priporočeni odmerku. **Zelo pogosti neželeni učinki:** anemija, neutropenija, levkopenija, zmanjšanje apetita, omotica, glavobol, srušenje, bruhanje, driska, navzea, dispneja in utrujenost (vključno z astenijo). **Pogosti neželeni učinki:** limfopenija, trombocitopenija, zvišanje transaminaz, stomatitis, bolečine v zgornjem delu trebuha, izpuščaji, zvišanje kreatinina v krvi in venska tromboembolija. Pri bolnikih, ki so prejele zdravilo Lynparza v kombinaciji z durvalumabom po zdravljenju z durvalumabom v kombinaciji s kemoterapijo na osnovi platine, so se v večji pogostnosti pojavili neželeni učinki: trombotična epitelialna vaskulopatija (TEV) (vključno z pogoji). Ugotovili so tudi dodatni neželeni učinki čiste aplazije rdečih krvničk. **PLODNOST, MOSEČENJE IN DOJENJE:** ženske v rodni dobi ne smejo biti noseče na začetku zdravljenja z zdravilom Lynparza in se niso smele zanositi med zdravljenjem in še 6 mesecev po prejetju zadnjega odmerka. Pri vseh ženskah v rodni dobi je potrebno pred zdravljenjem opraviti test nosečnosti in ga redno izvajati med celotnim zdravljenjem. Priporočljivo sta dve visoko učinkoviti in komplementarni obliki kontracepcije. Zaredi močnega mesebnega delovanja olapariba s hormonsko kontracepcijo je treba razmisлити o dodatni hormonski kontracepciji. Pri ženskah s hormonsko odvisnim rakom je treba razmisлити o dveh hormonskih načinih kontracepcije. Zdravilo Lynparza je kontraindicirano med obdobjem dojenja in še en mesec po prejetju zadnjega odmerka. Moški bolniki morajo med zdravljenjem in še 3 mesece po prejetju zadnjega odmerka zdravila Lynparza med spolnimi odnosi z nosečo žensko ali žensko v rodni dobi uporabljati kondom. Tudi partnerji bolnikov morajo uporabljati učinkovito kontracepcijo, če v rodni dobi. Moški bolniki med zdravljenjem z zdravilom Lynparza in še 3 mesece po zadnjem odmerku tega zdravila ne smejo darovati sperme. **REŽIM PREDPISOVANJA IN IZDAJE ZDRAVILA:** Rp/Spec. **DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILO:** 5.6.2025 (SI-4324) **IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET:** AstraZeneca AB, SE-151 85 Södertälje, Švedska. Dodatne informacije so na voljo pri podjetju AstraZeneca UK Limited, Podružnica v Sloveniji, Verovškova 55, 1000 Ljubljana, telefon: 01/51 35 600. **Pred predpisovanjem, prosimo, preberite celoten povzetek glavnih značilnosti zdravila.**

Literatura: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Lynparza, 5. 6. 2025, 2. <https://www.eua.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/rubra>, dostopano 29. 9. 2025, 3. <https://www.eua.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/zejala>, dostopano 29. 9. 2025, 4. <https://www.eua.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/ratzena>, dostopano 29. 9. 2025, 5. <https://www.eua.europa.eu/en/news/lynparza-recommended-approval-ovarian-cancer>, dostopano 29. 9. 2025

ZA BOLNICE S HR+ HER2- RAKOM DOJKE Z VELIKIM TVEGANJEM
ZA PONOVIŠTEV BOLEZNI PRI ZGODNJEM RAKU ALI ZA BOLNICE Z MRD¹

ONA POTREBUJE VSE
upanje tega sveta
IN ŠE VEČ


Verzenios[®]
abemaciclib
A Lilly Medicine

DAJTE JI
VEČ KOT UPANJE

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

IME ZDRAVILA: Verzenios 50 mg/100 mg/150 mg filmsko obložene tablete **KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA:** Ena filmsko obložena tableta vsebuje 50 mg/100 mg/150 mg abemacicliba. Ena filmsko obložena tableta vsebuje 14 mg/28 mg/42 mg laktoze (v obliki monohidrata). **Terapevtske indikacije:** **Zgodnji rak dojke:** Zdravilo Verzenios je v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem indicirano za adjuvantno zdravljenje odraslih bolnikov z na hormonske receptorje (HR) pozitivnim, na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim zgodnjim rakom dojke s pozitivnimi bezgavkami, pri katerih obstaja veliko tveganje za ponovitev. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje z zaviralcem aromataze kombinirati z agonistom gonadolibarina LHRH - luteinizirajočim hormone-releasing hormone). **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenios je indicirano za zdravljenje žensk z lokalno napredovalim ali metastatskim, na hormonske receptorje (HR) pozitivnim in na receptorje humanega epidermalnega ravnega faktorja 2 (HER2) negativnim rakom dojke v kombinaciji z zaviralcem aromataze ali s fulvestrantom kot začetnim endokrinim zdravljenjem ali pri ženskah, ki so prejele predhodno endokrinno zdravljenje. Pri ženskah v pred- ali perimenopavzi je treba endokrinno zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH. **Odmernje in način uporabe:** Zdravljenje z zdravilom Verzenios mora uvesti in nadzorovati zdravnik, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih bolezni. Priporočeni odmerek abemacicliba je 150 mg dvakrat na dan, kadar se uporablja v kombinaciji z endokrinim zdravljenjem. **Zgodnji rak dojke:** Zdravilo Verzenios je treba jemati neprekinjeno dve leti, ali do ponovitve bolezni ali pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. **Napredovali ali metastatski rak dojke:** Zdravilo Verzenios je treba jemati, dokler ima bolnica od zdravljenja klinično korist ali do pojavnosti nesprejemljive toksičnosti. Če bolnica bruha ali izpušči odmerek zdravila Verzenios, ji je treba naročiti, da naj naslednji odmerek vzame ob predvidenem času; dodatnega odmerka ne sme vzeti. Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov lahko zahteva prekinitev in/ali zmanjšanje odmerka. Zdravljenje z abemaciclibom prekinite v primeru povišanja vrednosti AST in/ali ALT >3 x ZMN SKUPAJ s celokupnim bilirubinom > 2,0 x ZMN v odsotnosti holostaze ter pri bolnicah z intersticijsko pljučno boleznijo (ILD)/pnevmonitis stopnje 3 ali 4. Sočasni uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 se je treba izogibati. Če se uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba znižati na 100 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 100 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri

katerih se sočasno dajaju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je treba odmerek abemacicliba dodatno znižati na 50 mg dvakrat na dan. Pri bolnicah, pri katerih je bil odmerek znižan na 50 mg abemacicliba dvakrat na dan in pri katerih se sočasno dajaju močnega zaviralca CYP3A4 ni mogoče izogniti, je mogoče z odmerkom abemacicliba nadaljevati ob natančnem spremljanju znakov toksičnosti. Alternativno je mogoče odmerek abemacicliba znižati na 50 mg enkrat na dan ali prekiniti dajanje abemacicliba. Če je uporaba zaviralca CYP3A4 prekinjena, je treba odmerek abemacicliba povečati na odmerek, kakršen je bil pred uvedbo zaviralca CYP3A4 (po 3-5 razpolovnih časih zaviralca CYP3A4). Prilagajanje odmerka glede na starost in pri bolnicah z blago ali zmerno ledvično okvaro ter z blago (Child Pugh A) ali zmerno (Child Pugh B) jetrno okvaro ni potrebno. Pri dajanju abemacicliba bolnicam s hudo ledvično okvaro sta potrebna previdnost in skrbno spremljanje glede znakov toksičnosti. **Način uporabe:** Zdravilo Verzenios je namenjeno za peroralno uporabo. Odmerek se lahko vzame s hrano ali brez nje. Zdravila se ne sme jemati z grenivko ali grenivkinim sokom. Bolnice naj odmerke vzamejo vsak dan ob približno istem času. Tableto je treba pogoltniti celo (bolnice tablet pred zaužitjem ne smejo gristi, drobiti ali deliti). **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** Pri bolnicah, ki so prejemale abemaciclib, so poročali o nevtropeniji, o večji pogostosti okužb kot pri bolnicah, zdravljenih s placebom in endokrinim zdravljenjem, o povečanih vrednostih ALT in AST. Pri bolnicah, pri katerih se pojavi nevtropenija stopnje 3 ali 4, je priporočljivo prilagoditi odmerek. Do primerov nevtropenične sepse s smrtnim izidom je prišlo pri < 1 % bolnic z metastatskim rakom dojke. Bolnicam je treba naročiti, naj o vsaki epizodi povišane telesne temperature poročajo zdravstvenemu delavcu. Bolnice je treba spremljati za znake in simptome globoke venske tromboze (VTE) in pljučne embolije ter jih zdraviti, kot je medicinsko utemeljeno. Glede na stopnjo VTE bo morda treba spremeniti odmerek abemacicliba. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi resni arterijski tromboembolični dogodek (ATE), je treba oceniti koristi in tveganja nadaljnjega zdravljenja z abemaciclibom. Glede na povečanje vrednosti ALT ali AST je mogoče potrebna prilagoditev odmerka. Driska je najpogostejši neželeni učinek. Bolnice je treba ob prvem znaku tekočega blata začeti zdraviti z antidiaroi, kot je loperamid, povečati vnos peroralnih tekočin in obvestiti zdravnika. Sočasni uporabi induktorjev CYP3A4 se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Bolnice z redkimi dednimi motnjami, kot so intoleranca za galaktozo,

popolno pomanjkanje laktaze ali malapsorpcija glukoze/galaktoze, tega zdravila ne smejo jemati. Bolnice je treba spremljati glede pljučnih simptomov, ki kažejo na ILD/pnevmonitis, in jih ustrezno zdraviti. Glede na stopnjo ILD/pnevmonitisa je morda potrebno prilagajanje odmerka abemacicliba. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** Abemaciclib se primarno presnavlja s CYP3A4. Sočasna uporaba abemacicliba in zaviralcev CYP3A4 lahko poveča plazemsko koncentracijo abemacicliba. Uporabi močnih zaviralcev CYP3A4 sočasno z abemaciclibom se je treba izogibati. Če je močne zaviralce CYP3A4 treba dajati sočasno, je treba odmerek abemacicliba zmanjšati, nato pa bolnico skrbno spremljati glede toksičnosti. Pri bolnicah, zdravljenih z zmernimi ali šibkimi zaviralci CYP3A4, ni potrebno prilagajanje odmerka, vendar jih je treba skrbno spremljati za znake toksičnosti. Sočasni uporabi močnih induktorjev CYP3A4 (vključno, vendar ne omejeno na: karbamazepin, fenitoin, rifampicin in šentjanževko) se je treba izogibati zaradi tveganja za zmanjšano učinkovitost abemacicliba. Abemaciclib in njegovi glavni aktivni presnovki zavirajo prenašalce v ledvicah, in sicer kationski organski prenašalec 2 (OCT2) ter prenašalca MATE1. *In vivo* lahko pride do medsebojnega delovanja abemacicliba in klinično pomembnih substratov teh prenašalcev, kot je dofetilid ali kreatinin. Trenutno ni znano, ali lahko abemaciclib zmanjša učinkovitost sistemskih hormonskih kontraceptivov, zato se ženskam, ki uporabljajo sistemske hormonske kontraceptive, svetuje, da hkrati uporabljajo tudi mehansko metodo. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki so driska, okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, utrujenost, navzea, bruhanje in zmanjšanje apetita. **Zelo pogosti:** okužbe, nevtropenija, levkopenija, anemija, trombocitopenija, limfopenija, zmanjšanje apetita, glavobol, disgevizija, omotica, driska, bruhanje, navzea, stomatitis, alopecija, pruritus, izpuščaj, pireksija, utrujenost, povečana vrednost alanin-aminotransferaze, povečana vrednost aspartat-aminotransferaze **Pogosti:** povečano solzenje, venska tromboembolija, ILD/pnevmonitis, dispnejsija, spremembe na nohtih, suha koža, mišična šibkost **Občasni:** febrilna nevtropenija, fotopsija, keratitis **Rok uporabnosti:** 3 leta **Posebna navodila za shranjevanje** Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila. **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom:** Eli Lilly Nederland B.V., Papendorpseweg 83, 3528BJ, Utrecht, Nizozemska. Datum prve odobritve dovoljenja za promet: 27. september 2018. **Datum zadnje revizije besedila:** 17. 7. 2025 **Režim izdaje:** Rp/Spec - Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika.

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Verzenios, zadnja odobrena verzija.

Pomembno: Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept zdravnika specialista ustreznega področja medicine ali od njega pooblaščenega zdravnika. Pred predpisovanjem zdravila Verzenios si preberite zadnji veljavni Povzetek glavnih značilnosti zdravil. Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>

Eli Lilly farmacevtska družba, d.o.o., Dunajska cesta 167, 1000 Ljubljana, telefon 01 / 580 00 10, faks 01 / 569 17 05

PP-AL-SI-0353, 20.8.2025. Samo za strokovno javnost.


A MEDICINE COMPANY

NIČ NOVEGA JE DOBRA NOVICA

NOVICA, KI JO Z VESELJEM DELITE.

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

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

SKRAJŠAN POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA KISQALI®

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

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

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

 **NOVARTIS**

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

 **KISQALI**[®]
ribociklib

Odločilna prva poteza

pri zdravljenju **PIK3CA**
mutiranega raka dojk¹

Itovebi

- v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom
- v prvi liniji zdravljenja bolnikov z ER - pozitivnim, HER 2 - negativnim lokalno napredovalim ali razsejanim rakom dojk
- s prisotno mutacijo PIK3CA



NOVO

23. 7. 2025
odobreno
s strani EMA

+7 mesecev mOS²

34,0 proti 27,0 mesecev

Stratificirano razmerje ogroženosti = 0,67
(95 % IZ: 0,48–0,94) p=0,02

➤2× podaljšana mPFS^{*2}

17,2 proti 7,3 mesece

Stratificirano razmerje ogroženosti = 0,42
(95 % IZ: 0,32–0,55)

Zdravilo še ni krito iz obveznega zdravstvenega zavarovanja.

* posodobljena analiza PFS (mediana sledenja 34, 2 meseca)

EMA - Evropska agencija za zdravila; mOS - mediana celokupnega preživetja; mPFS - mediana preživetja brez napredovanja bolezni; IZ - interval zaupanja

Reference: 1. Povzetek glavnih značilnosti zdravila Itovebi, dostopano avgusta 2025 na: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2025/20250718166598/anx_166598_sl.pdf. 2. Jhaveri KL, Im S-A, Saura C, et al. N Engl J Med. 2025; 393: 151-61, dostopano avgusta 2025 na: https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2501796?url_ver=Z39.88-2003&rfr_id=ori:rid:crossref.org&rfr_dat=cr_pub%20%20pubmed

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti, kar označuje navzdol obrnjen črn trikotnik. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Sami lahko k temu prispevate s poročanjem o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Prosimo, da o domnevnih neželenih učinkih, ki jih opazite pri zdravljenju z zdravilom Itovebi, poročate Nacionalnemu centru za farmakovigilanco prek spletnega obrazca ali na drug način naveden na spletni strani JAZMP (www.jazmp.si/humana-zdravila/farmakovigilanca/porocanje-o-nezelenih-ucinkih-zdravil/).

Ime zdravila: Itovebi 3 mg filmsko obložene tablete / 9 mg filmsko obložene tablete.
Kakovostna in količinska sestava: Ena filmsko obložena tableta vsebuje 3 mg / 9 mg inavolisiba. *Pomožna snov z znanim učinkom:* Ena filmsko obložena tableta vsebuje 22 mg / 66 mg laktoze. **Terapevtske indikacije:** Zdravilo Itovebi je v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov z lokalno napredovalim ali razsejanim rakom dojke s prisotno mutacijo PIK3CA, ki je pozitiven na estrogenske receptorje (ER-pozitiven) in HER2-negativen, po ponovitvi bolezni med adjuvantnim endokrinim zdravljenjem ali v 12 mesecih po koncu adjuvantnega endokrinega zdravljenja. Pri bolnikih, ki so v okviru (neo)adjuvantnega zdravljenja prejeli zaviralce CDK 4/6, mora od prenehanja zdravljenja z zaviralcem CDK 4/6 do ponovitve bolezni preteči najmanj 12 mesecev. Pri ženskah pred menopavzo/v perimenopavzi in moških je treba endokrino zdravljenje kombinirati z agonistom LHRH (LHRH – Luteinising Hormone-Releasing Hormone). **Odmerjanje in način uporabe:** Priporočeni odmerek zdravila Itovebi je 9 mg peroralno enkrat na dan s hrano ali brez nje. Zdravilo Itovebi je treba dajati v kombinaciji s palbociklibom in fulvestrantom. Zdravljenje žensk pred menopavzo ali v perimenopavzi in moških z zdravilom Itovebi mora vključevati tudi agonist LHRH v skladu z lokalno klinično prakso. Način uporabe: Zdravilo Itovebi se jemlje peroralno. Tablete se lahko jemljejo s hrano ali brez nje. Tablete je treba pogoltniti cele in jih ni dovoljeno žvečiti, zdrobiti, raztopiti ali deliti. **Kontraindikacije:** Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov. **Posebna opozorila in previdnostni ukrepi:** **Hiperglikemija:** Pri bolnikih z anamnezo sladkorne bolezni bo med zdravljenjem z zdravilom Itovebi morda potrebno okrepljeno antihiperglikemično zdravljenje in pogostejše spremljanje ravni glukoze na tešče. Zdravljenja z zdravilom Itovebi se ne sme pričeti, dokler se ravni glukoze na tešče ne optimizirajo. Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Itovebi, so pogosto poročali o hiperglikemiji. Zabeležili so primere hude hiperglikemije, vključno s ketoacidozo s smrtnimi zapleti. Pred začetkom zdravljenja z zdravilom Itovebi je treba bolnike seznaniti z znaki in simptomi hiperglikemije in jim naročiti, naj nemudoma obvestijo zdravstvenega delavca v primeru pojava teh simptomov. Pred in med zdravljenjem je treba vzdrževati optimalno hidracijo. Pri bolnikih je treba pred zdravljenjem z zdravilom Itovebi in v rednih intervalih med zdravljenjem preverjati raven glukoze na tešče ali raven glukoze v krvi na tešče in vrednost HbA_{1c}. Pri bolnikih, ki imajo dejavnike tveganja za hiperglikemijo ali pri katerih se pojavi hiperglikemija, je treba razmisliti o spremljanju ravni glukoze na tešče v domačem okolju. Pri bolnikih z dejavniki tveganja za hiperglikemijo je smiselno razmisliti o premedikaciji z metforminom. Vse bolnike je treba poučiti o spremembah življenjskega sloga. **Stomatitis:** Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom Itovebi, so poročali o stomatitisu. Glede na izrazitost stomatitisa se lahko odmerjanje zdravila Itovebi prekine, zmanjša ali dokončno ukine. Bolnikom je treba svetovati, naj ob prvih znakih stomatitisa začnejo z izpiranjem ust z ustno vodo, ki vsebuje kortikosteroide, in naj se izogibajo ustnim vodam,

ki vsebujejo alkohol ali peroksid, saj z njihovo uporabo stanje lahko poslabšajo. Smiselno je svetovati tudi spremembe v prehrani. **Uporaba pri bolnikih, ki so predhodno prejeli zaviralec CDK4/6:** Podatkov o učinkovitosti kombinacije zdravila Itovebi, palbocikliba in fulvestranta je zelo malo pri bolnikih, ki so predhodno prejeli zaviralec CDK4/6 kot del neoadjuvantnega ali adjuvantnega zdravljenja. Učinkovitost je lahko pri takih bolnikih manjša. **Laktoza:** Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila. **Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij:** **Zaviralci in induktorji CYP:** Rezultati kliničnih študij kažejo, da za nastanek prevladujočih presnovkov inavolisiba niso odgovorni encimi CYP in da je glavna presnovna pot hidroliza. To kaže na majhno verjetnost klinično pomembnega medsebojnega delovanja med inavolisibom in zaviralci ali induktorji CYP. **Substrati CYP:** Inavolisib inducira CYP3A in je časovno odvisen zaviralec CYP3A *in vitro*. Zato je treba inavolisib uporabljati previdno v kombinaciji z občutljivimi substrati CYP3A4 z ozkim terapevtskim oknom, saj lahko inavolisib poveča ali zmanjša sistemsko izpostavljenost tem substratom. Poleg tega inavolisib inducira CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9 in CYP2C19 *in vitro*. Zato je treba inavolisib uporabljati previdno v kombinaciji z občutljivimi substrati teh encimov z ozkim terapevtskim oknom, saj lahko inavolisib zmanjša sistemsko izpostavljenost tem substratom in posledično zmanjša učinkovitost. **Neželeni učinki:** Najpogostejši neželeni učinki pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Itovebi, so bili hiperglikemija, stomatitis, driska, trombocitopenija, utrujenost, anemija, navzea, zmanjšan apetit, izpuščaj, glavobol, zmanjšanje telesne mase, bruhanje in okužbe sečil. Najpogostejši resni neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Itovebi, so bili anemija, driska in okužbe sečil. Neželeni učinki, zaradi katerih je bilo treba zdravljenje z zdravilom Itovebi dokončno ukiniti, so bili hiperglikemija, stomatitis, zvišanje ALT in zmanjšanje telesne mase. Poročanje o domnevnih neželenih učinkih: Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na: Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, Tel: +386 (0)8 2000 500, Faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si. Za zagotavljanje sledljivosti zdravila je pomembno, da pri izpolnjevanju obrazca o domnevnih neželenih učinkih zdravila navedete številko serije biološkega zdravila. **Režim izdaje zdravila:** Rp/Spec. **Imetnik dovoljenja za promet:** Roche Registration GmbH, Emil-Barell-Strasse 1, 79639 Grenzach-Wyhlen, Nemčija. Za podrobnejše informacije glejte celoten Povzetek glavnih značilnosti zdravila. **Verzija: 1.0/25**