

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține trastuzumab deruxtecan 100 mg. După reconstituire, un flacon de 5 ml de soluție conține trastuzumab deruxtecan 20 mg/ml (vezi pct. 6.6).

Trastuzumab deruxtecan este un conjugat anticorp-medicament (CAM) care conține un anticorp monoclonal IgG1 anti-HER2 umanizat (AcM) cu aceeași secvență de aminoacizi ca trastuzumabul, produs din celule mamifere (celule ovariene de hamster chinezesc), legat covalent de DXd, un derivat al exatecanului și un inhibitor al topoizomerasei I, prin intermediul unei legături scindabile pe bază de tetrapeptide. Aproximativ 8 molecule de deruxtecan sunt atașate la fiecare moleculă de anticorp.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere liofilizată de culoare albă până la alb-gălbui.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Cancer mamar

Cancer mamar HER2 pozitiv

Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat HER2 pozitiv, cărora li s-au administrat anterior una sau mai multe scheme de tratament anti-HER2.

Cancer mamar cu HER2 scăzut

Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat cu HER2 scăzut, cărora li s-a administrat anterior chimioterapie în contextul metastazelor sau au manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante (vezi pct. 4.2).

Cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC)

Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu NSCLC avansat ale căror tumori prezintă o mutație activatoare a HER2 (ERBB2) și care necesită terapie sistemică după chimioterapie pe bază de platină, cu sau fără imunoterapie.

Cancer gastric

Enhertu în monoterapie este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat, cărora li s-a administrat o schemă de tratament anterioară pe bază de trastuzumab.

4.2 Doze și mod de administrare

Enhertu trebuie prescris de către un medic și administrat sub supravegherea unui profesionist din domeniul sănătății cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice. În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Enhertu (trastuzumab deruxtecan) și nu trastuzumab sau trastuzumab emtanzină.

Enhertu nu trebuie înlocuit cu trastuzumab sau cu trastuzumab emtanzină.

Alegerea pacienților

Cancer mamar HER2 pozitiv

Pacienții cărora li se administrează tratament cu trastuzumab deruxtecan pentru cancer mamar trebuie să aibă un status documentat de tumoră HER2 pozitivă, definit printr-un scor de 3 + prin diagnostic imunohistochimic (IHC) sau printr-un raport ≥ 2 prin hibridizare *in situ* (HIS) sau prin hibridizare cu fluorescență *in situ* (HFIS) evaluat cu un dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (DIV) cu marcajul CE. Dacă nu este disponibil un dispozitiv pentru DIV cu marcajul CE, statusul HER2 trebuie evaluat prin intermediul unui test alternativ validat.

Cancer mamar cu HER2 scăzut

Pacienții cărora li se administrează tratament cu trastuzumab deruxtecan trebuie să aibă un status documentat de tumoră cu HER2 scăzut, definit printr-un scor IHC +1 sau IHC 2+/ISH-, evaluat cu un dispozitiv medical pentru DIV cu marcajul CE. Dacă nu este disponibil un dispozitiv pentru DIV cu marcajul CE, statusul HER2 trebuie evaluat prin intermediul unui test alternativ validat (vezi pct. 5.1).

NSCLC

Pacienții tratați cu trastuzumab deruxtecan pentru NSCLC avansat trebuie să prezinte o mutație activatoare a HER2 (ERBB2) detectată de un dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (DIV) cu marcajul CE. Dacă un DIV cu marcajul CE nu este disponibil, statusul mutației HER2 trebuie evaluat prin intermediul unui test alternativ validat.

Cancer gastric

Pacienții cărora li se administrează tratament cu trastuzumab deruxtecan pentru cancer gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene trebuie să aibă un status documentat de tumoră HER2 pozitivă, definit printr-un scor de 3 + prin diagnostic imunohistochimic (IHC) sau printr-un raport ≥ 2 prin hibridizare *in situ* (HIS) sau prin hibridizare cu fluorescență *in situ* (HFIS) evaluat cu un dispozitiv medical pentru diagnostic *in vitro* (DIV) cu marcajul CE. Dacă nu este disponibil un dispozitiv pentru DIV cu marcajul CE, statusul HER2 trebuie evaluat prin intermediul unui test alternativ validat.

Doze

Cancer mamar

Doza recomandată de Enhertu este de 5,4 mg/kg corp administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la interval de 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

NSCLC

Doza recomandată de Enhertu este 5,4 mg/kg corp, administrată sub formă de perfuzie intravenoasă o dată la fiecare 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile) până la progresia bolii sau apariția toxicității inacceptabile.

Cancer gastric

Doza recomandată de Enhertu este de 6,4 mg/kg corp administrată sub forma unei perfuzii intravenoase o dată la fiecare 3 săptămâni (ciclu de 21 de zile), până la progresia bolii sau la apariția toxicității inacceptabile.

Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Enhertu pot fi administrate ca perfuzii cu durată de 30 minute.

Viteza de perfuzie a Enhertu trebuie redusă sau perfuzia trebuie întreruptă dacă pacientul manifestă simptome asociate perfuziei (vezi pct. 4.8). Administrarea de Enhertu trebuie oprită definitiv în cazul apariției reacțiilor severe asociate perfuziei.

Premedicație

Enhertu este emetogen (vezi pct. 4.8), ceea ce include greață și/sau vărsături tardive. Înainte de fiecare doză de Enhertu, pacienților trebuie să li se administreze premedicație cu o schemă terapeutică ce asociază două sau trei medicamente (de exemplu, dexametazonă cu un antagonist al receptorului 5-HT₃ și/sau cu un antagonist al receptorului NK1, precum și cu alte medicamente, după cum este indicat) pentru prevenirea stărilor de greață și vărsăturilor induse de chimioterapie.

Modificări ale dozei

Abordarea terapeutică a reacțiilor adverse poate necesita întreruperea temporară a terapiei, reducerea dozei sau oprirea tratamentului cu Enhertu, conform îndrumărilor furnizate în Tabelele 1 și 2.

Doza de Enhertu nu trebuie crescută din nou, după ce s-a efectuat o reducere a dozei.

Tabelul 1: Programul de reducere a dozei

Programul de reducere a dozei	Cancer mamar și NSCLC	Cancer gastric
Doza inițială recomandată	5,4 mg/kg corp	6,4 mg/kg corp
Prima reducere a dozei	4,4 mg/kg corp	5,4 mg/kg corp
A doua reducere a dozei	3,2 mg/kg corp	4,4 mg/kg corp
Necesitate de reducere suplimentară a dozei	Se va opri tratamentul	Se va opri tratamentul

Tabelul 2: Modificările dozei în contextul reacțiilor adverse

Reacție adversă	Severitate	Modificarea tratamentului
Boală pulmonară interstițială (BPI)/pneumonită	BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1)	<ul style="list-style-type: none">Se întrerupe administrarea Enhertu până la rezolvarea la Gradul 0, apoi:dacă se rezolvă în 28 de zile sau mai puțin de la data debutului, se menține doza.dacă se rezolvă în mai mult de 28 de zile de la data debutului, se reduce doza cu un nivel (vezi Tabelul 1).se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită (vezi pct. 4.4).

Reacție adversă	Severitate		Modificarea tratamentului
	BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste)		<ul style="list-style-type: none"> Se va opri definitiv administrarea Enhertu. Se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi, imediat ce se suspicionează BPI/pneumonită (vezi pct. 4.4).
Neutropenie	Gradul 3 (sub $1,0-0,5 \times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> Se va întrerupe administrarea Enhertu până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin, apoi se va menține doza.
	Gradul 4 (sub $0,5 \times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> Se va întrerupe administrarea Enhertu până la rezolvarea la Gradul 2 sau mai puțin. Se va reduce doza cu un nivel (vezi Tabelul 1).
Neutropenie febrilă	Număr absolut de neutrofile mai mic de $1,0 \times 10^9/l$ și temperatură mai mare de $38,3^\circ C$ sau temperatură susținută de $38^\circ C$ sau mai mare, timp de peste o oră.		<ul style="list-style-type: none"> Se va întrerupe administrarea Enhertu până la rezolvare. Se va reduce doza cu un nivel (vezi Tabelul 1).
Fracție de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) scăzută	FEVS mai mare de 45% și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%		<ul style="list-style-type: none"> Se va continua tratamentul cu Enhertu.
	FEVS cuprinsă între 40% și 45%	Și scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mică de 10%	<ul style="list-style-type: none"> Se va continua tratamentul cu Enhertu. Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni.
		Și scăderea absolută față de valoarea inițială este cuprinsă între 10% și 20%	<ul style="list-style-type: none"> Se va întrerupe administrarea Enhertu. Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS nu s-a recuperat la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va opri definitiv administrarea Enhertu. Dacă FEVS se recuperează la o scădere mai mică de 10% față de valoarea inițială, se va relua tratamentul cu Enhertu la aceeași doză.
	FEVS este mai mică de 40% sau scăderea absolută față de valoarea inițială este mai mare de 20%		<ul style="list-style-type: none"> Se va întrerupe administrarea Enhertu. Se va repeta evaluarea FEVS în decurs de 3 săptămâni. Dacă FEVS este mai mică de 40% sau dacă scăderea absolută față de valoarea inițială mai mare de 20% se confirmă, se va opri definitiv administrarea Enhertu.
	Insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică		<ul style="list-style-type: none"> Se va opri definitiv administrarea Enhertu.

Gradele de toxicitate sunt în conformitate cu Criteriile terminologice comune pentru evenimentele adverse ale Institutului Național de Cancer, versiunea 5.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v.5.0)

Doză întârziată sau omisă

Dacă doza planificată este întârziată sau omisă, aceasta trebuie administrată imediat ce este posibil, fără a se aștepta până la următorul ciclu planificat. Schema terapeutică trebuie ajustată pentru a menține un interval de 3 săptămâni între administrarea dozelor. Perfuzia trebuie administrată la doza și cu viteza pe care pacientul le-a tolerat la cea mai recentă perfuzie.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei de Enhertu la pacienții cu vârsta de 65 ani sau peste. Sunt disponibile date limitate la pacienții cu vârsta ≥ 75 ani.

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance-ul creatininei $[ClCr] \geq 60$ și < 90 ml/minut) sau moderată ($ClCr \geq 30$ și < 60 ml/minut) (vezi pct. 5.2). Posibila necesitate de a ajusta doza la pacienții cu insuficiență renală severă sau boală renală în stadiu terminal nu poate fi stabilită, întrucât insuficiența renală severă a fost un criteriu de excludere în studiile clinice. O incidență mai mare a BPI de gradul 1 și 2/pneumonită care a dus la creșterea cazurilor de întrerupere a tratamentului a fost observată la pacienții cu insuficiență renală moderată. La pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă la momentul inițial cărora li s-a administrat Enhertu 6,4 mg/kg corp, s-a observat o incidență mai mare a reacțiilor adverse comparativ cu pacienții cu funcție renală normală. Pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea reacțiilor adverse, inclusiv BPI/pneumonită (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu bilirubinemie totală $\leq 1,5$ ori limita superioară a valorilor normale (LSVN), indiferent de valoarea serică a aspartat transaminazei (AST). Posibila necesitate de a ajusta doza la pacienții cu bilirubinemie totală $> 1,5$ ori LSVN, indiferent de valoarea serică a AST, nu poate fi stabilită, din cauza datelor limitate; prin urmare, acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Enhertu la copii și adolescenți cu vârsta mai mică de 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Enhertu este destinat administrării intravenoase. Trebuie reconstituit și diluat de către un profesionist din domeniul sănătății și administrat sub formă de perfuzie intravenoasă. Enhertu nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului, pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Enhertu (trastuzumab deruxtecan) și nu trastuzumab sau trastuzumab emtanzină.

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Boală pulmonară interstițială/pneumonită

Au fost raportate cazuri de boală pulmonară interstițială (BPI) și/sau pneumonită la utilizarea Enhertu (vezi pct. 4.8). Au fost observate rezultate letale. Pacienții trebuie sfătuiți să raporteze imediat tusea, dispneea, febra și/sau orice simptome respiratorii noi sau agravate. Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de BPI/pneumonită. Dovezile de BPI/pneumonită trebuie investigate cu promptitudine. Pacienții cu suspiciune de BPI/pneumonită trebuie evaluați prin imagistică radiologică, preferabil folosind scanarea prin tomografie computerizată (CT). Trebuie avută în vedere consultarea unui medic pneumolog. Pentru BPI/pneumonită asimptomatică (Gradul 1), se va avea în vedere tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon $\geq 0,5$ mg/kg corp și zi sau echivalent). Tratamentul cu Enhertu trebuie sistat până la recuperarea la Gradul 0 și poate fi reluat conform instrucțiunilor din Tabelul 2 (vezi pct. 4.2). Pentru BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste), se va începe cu promptitudine tratamentul cu corticosteroizi (de exemplu, prednisolon ≥ 1 mg/kg corp și zi sau echivalent) și se va continua timp de cel puțin 14 zile, după care se reduce treptat timp de cel puțin 4 săptămâni. Tratamentul cu Enhertu trebuie oprit definitiv la pacienții care sunt diagnosticați cu BPI/pneumonită simptomatică (Gradul 2 sau peste) (vezi pct. 4.2). Pacienții cu istoric de BPI/pneumonită sau pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă pot fi expuși unui risc crescut de a dezvolta BPI/pneumonită și trebuie monitorizați cu atenție (vezi pct. 4.2).

Neutropenie

În studiile clinice cu Enhertu au fost raportate cazuri de neutropenie, inclusiv neutropenie febrilă cu evoluție letală. Hemoleucograma completă trebuie monitorizată înainte de începerea tratamentului cu Enhertu și înainte de administrarea fiecărei doze, precum și conform indicațiilor clinice. În funcție de severitatea neutropeniei, poate fi necesară întreruperea terapiei sau reducerea dozei Enhertu (vezi pct. 4.2).

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng (FEVS) a fost observată în asocieră cu terapiile anti-HER2. Trebuie să se efectueze testarea funcțională cardiacă standard (ecocardiografie sau scanare [cu achiziție multiplă] MUGA) pentru a evalua FEVS înainte de începerea administrării Enhertu și la intervale de timp regulate în timpul tratamentului, după cum este indicat din punct de vedere clinic. Scăderea FEVS trebuie gestionată terapeutic prin întreruperea tratamentului. Tratamentul cu Enhertu trebuie oprit definitiv dacă FEVS este mai mică de 40% sau dacă scăderea absolută față de valoarea inițială mai mare de 20% se confirmă. Tratamentul cu Enhertu trebuie oprit definitiv la pacienții cu insuficiență cardiacă congestivă (ICC) simptomatică (vezi Tabelul 2 de la pct. 4.2).

Toxicitate embriofetală

Enhertu poate cauza vătămare fetală atunci când este administrat unei femei gravide. În rapoartele de după punerea pe piață, utilizarea de trastuzumab, un antagonist al receptorilor HER2, în timpul sarcinii, a dus la cazuri de oligohidramnios manifestate sub formă de hipoplazie pulmonară letală, anomalii scheletice și deces neonatal. Pe baza constatărilor la animale și a mecanismului său de acțiune, componenta inhibitorie a topoizomerazei I din Enhertu, DXd, poate să cauzeze, de asemenea, vătămare embriofetală atunci când medicamentul este administrat unei femei gravide (vezi pct. 4.6).

Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrării Enhertu. Pacienta trebuie informată cu privire la riscul potențial pentru făt. Femeilor aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză de Enhertu. Bărbaților cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să li se recomande să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Enhertu și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Enhertu (vezi pct. 4.6).

Pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă

Există date limitate la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și nu există date la pacienții cu insuficiență hepatică severă. Deoarece metabolizarea și excreția biliară reprezintă căile principale de eliminare ale inhibitorului topoizomerazei I, DXd, Enhertu trebuie administrat cu precauție la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă (vezi pct. 4.2 și 5.2).

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Administrarea concomitentă cu ritonavir, un inhibitor al OATP1B, CYP3A și gp P, sau cu itraconazol, un inhibitor puternic al CYP3A și gp P, nu a avut ca rezultat nicio creștere semnificativă clinic (aproximativ 10-20%) a expunerilor la trastuzumab deruxtecan sau la inhibitorul topoizomerazei I eliberat, DXd. Nu este necesară ajustarea dozei în timpul administrării concomitente de trastuzumab deruxtecan cu medicamente care sunt inhibitori ai transportorilor CYP3A sau OATP1B sau gp P (vezi pct. 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Existența sarcinii la femeile aflate la vârsta fertilă trebuie verificată înainte de începerea administrării Enhertu.

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Enhertu și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză.

Bărbații cu partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu Enhertu și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză.

Sarcina

Nu sunt disponibile date provenite din utilizarea Enhertu la femeile gravide. Cu toate acestea, trastuzumab, un antagonist al receptorului HER2, poate cauza vătămare fetală atunci când este administrat unei femei gravide. În rapoartele de după punerea pe piață, utilizarea de trastuzumab în timpul sarcinii a dus la cazuri de oligohidramnios manifestate în unele cazuri ca hipoplazie pulmonară letală, anomalii scheletice și deces neonatal. Pe baza constatărilor la animale și a mecanismului său de acțiune, componenta inhibitoare a topoizomerazei I din Enhertu, DXd, poate fi de așteptat să cauzeze vătămare embriofetală atunci când medicamentul este administrat unei femei gravide (vezi pct. 5.3).

Administrarea Enhertu la femeile gravide nu este recomandată, iar pacientele trebuie informate cu privire la posibilele riscuri asupra fătului, înainte de a rămâne gravide. Femeile care rămân gravide trebuie să se adreseze imediat medicului. Dacă o femeie rămâne gravidă în timpul tratamentului cu Enhertu sau în decurs de 7 luni după ultima doză de Enhertu, se recomandă monitorizarea atentă.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă trastuzumab deruxtecan se excretă în laptele uman. IgG umană se excretă în laptele uman, iar potențialul de absorbție și de reacții adverse grave pentru sugar nu este cunoscut. Prin urmare, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu Enhertu sau timp de 7 luni după

ultima doză. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe tratamentul având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și/sau beneficiul tratamentului cu Enhertu pentru mamă.

Fertilitatea

Nu s-au efectuat studii dedicate cu trastuzumab deruxtecan privind fertilitatea. Pe baza rezultatelor din studiile privind toxicitatea la animale, Enhertu poate afecta funcția de reproducere și fertilitatea masculină. Nu se cunoaște dacă trastuzumab deruxtecan sau metaboliții săi se găsesc în lichidul seminal. Înainte de inițierea tratamentului, pacienților de sex masculin trebuie să li se recomande să solicite consiliere privind conservarea spermei. Pacienții bărbați nu trebuie să congeleze sau să doneze spermă pe tot parcursul perioadei de tratament și timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Enhertu.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Enhertu poate avea influență mică asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții trebuie informați să acționeze cu prudență atunci când conduc vehicule sau folosesc utilaje, în cazul în care manifestă fatigabilitate, cefalee sau amețeală în timpul tratamentului cu Enhertu (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Enhertu 5,4 mg/kg corp

Populația de siguranță comasată a fost evaluată pentru pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Enhertu 5,4 mg/kg corp (n = 1449) la tipuri de tumori multiple în studiile clinice. Durata mediană de tratament în această cohortă comasată a fost de 9,8 luni (interval 0,7 - 45,1 luni).

Cele mai frecvente reacții adverse au fost greața (75,0%), fatigabilitatea (57,3%), vărsăturile (42,1%), alopecia (37,6%), neutropenia (35,2%), constipația (35,0%), anemia (34,4%), scăderea apetitului alimentar (33,1%), diareea (28,8%), creșterea concentrației plasmatice a transaminazelor (26,5%), durerea musculo-scheletică (26,2%), trombocitopenia (24,5%) și leucopenia (23,7%).

Cele mai frecvente reacții adverse de Gradul 3 sau 4 conform clasificării pe baza Criteriilor comune pentru evenimentele adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI-CTCAE v.5.0) au fost neutropenia (17,0%), anemia (9,5%), fatigabilitatea (8,4%), leucopenia (6,4%), greața (5,9%), trombocitopenia (5,0%), limfopenia (4,8%), hipokaliemia (3,8%), creșterea concentrației plasmatice a transaminazelor (3,6%), vărsăturile (2,7%), diareea (2,0%), scăderea apetitului alimentar (1,7%), pneumonia (1,4%) și scăderea fracției de ejeție (1,1%). Reacțiile adverse de Gradul 5 au apărut la 1,4% din pacienți, inclusiv BPI (1,0%).

Întreruperile administrării din cauza reacțiilor adverse au avut loc la 34,3% dintre pacienții tratați cu Enhertu. Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu întreruperea administrării au fost neutropenia (13,3%), fatigabilitatea (5,0%), anemia (4,7%), leucopenia (3,7%), trombocitopenia (3,0%), infecția tractului respirator superior (2,7%) și BPI (2,6%). Reduceri ale dozei s-au efectuat la 20,6% dintre pacienții tratați cu Enhertu. Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu reducerea dozei au fost fatigabilitatea (5,0%), greața (4,9%), neutropenia (3,5%) și trombocitopenia (2,1%). Oprirea administrării terapiei din cauza unei reacții adverse a avut loc la 13,0% dintre pacienții tratați cu Enhertu. Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu oprirea definitivă a administrării a fost BPI (22,2%).

Enhertu 6,4 mg/kg corp

Populația de siguranță comasată a fost evaluată pentru pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Enhertu 6,4 mg/kg corp (n = 669) la tipuri de tumori multiple în studiile clinice. Durata mediană de tratament în această cohortă comasată a fost de 5,7 luni (interval 0,7 – 41,0 luni).

Cele mai frecvente reacții adverse au fost greața (72,2%), fatigabilitatea (58,4%), scăderea apetitului alimentar (53,5%), anemia (44,7%), neutropenia (43,5%), vărsăturile (40,1%), diareea (35,9%), alopecia (35,4%), constipația (32,3%), trombocitopenia (30,8%), leucopenia (29,3%) și creșterea concentrației plasmatice a transaminazelor (24,2%).

Cele mai frecvente reacții adverse de Gradul 3 sau 4 conform clasificării pe baza Criteriilor comune pentru evenimentele adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI-CTCAE v.5.0) au fost neutropenia (28,7%), anemia (22,6%), leucopenia (13,3%), trombocitopenia (9,1%), fatigabilitatea (8,4%), scăderea apetitului alimentar (7,8%), limfopenia (6,9%), greața (5,8%), creșterea concentrației plasmatice a transaminazelor (4,3%), hipokaliemia (4,3%), pneumonia (3,1%), neutropenia febrilă (2,8%), vărsăturile (2,4%), diareea (2,2%), scăderea ponderală (1,9%), creșterea concentrației plasmatice a fosfatazei alcaline (1,6%), boala pulmonară interstițială (BPI) (1,5%), dispneea (1,2%) și scăderea fracției de ejeție (1,2%) și creșterea concentrației plasmatice de bilirubină (1,2%). Reacțiile adverse de Gradul 5 au apărut la 2,7% din pacienți, inclusiv BPI (2,1%).

Întreruperile administrării din cauza reacțiilor adverse au avut loc la 40,7% dintre pacienții tratați cu Enhertu. Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu întreruperea administrării au fost neutropenia (16,6%), anemia (7,8%), fatigabilitatea (5,7%), BPI (4,8%), leucopenia (4,2%), scăderea apetitului alimentar (3,7%), pneumonia (3,6%), infecția tractului respirator superior (3,4%) și trombocitopenia (3,1%). Reduceri ale dozei s-au efectuat la 31,1% dintre pacienții tratați cu Enhertu. Cele mai frecvente reacții adverse asociate cu reducerea dozei au fost fatigabilitatea (10,6%), neutropenia (6,6%), greața (6,4%), scăderea apetitului alimentar (5,4%) și trombocitopenia (3,0%). Oprirea administrării terapiei din cauza unei reacții adverse a avut loc la 17,6% dintre pacienții tratați cu Enhertu. Cea mai frecventă reacție adversă asociată cu oprirea definitivă a administrării a fost BPI (12,9%).

În rândul pacienților cu cancer gastric tratați cu Enhertu 6,4 mg/kg corp (n = 229), la 25,3% s-a administrat o transfuzie în decurs de 28 de zile de la debutul anemiei sau trombocitopeniei. Transfuziile au fost administrate, în principal, pentru anemie.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Reacțiile adverse la pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Enhertu în cadrul studiilor clinice sunt prezentate în Tabelul 3. Reacțiile adverse sunt enumerate în funcție de clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe (ASO) și pe categorii de frecvență. Categoriile de frecvență sunt definite ca: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 3: Reacții adverse la pacienții tratați cu trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg corp și 6,4 mg/kg corp în tipuri de tumori multiple

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Categorie de frecvență	5,4 mg/kg corp Reacții adverse	6,4 mg/kg corp Reacții adverse
Infecții și infestări		
Foarte frecvente	infecție la nivelul tractului respirator superior ^a	pneumonie, infecție la nivelul tractului respirator superior ^a
Frecvente	pneumonie	
Tulburări hematologice și limfatice		
Foarte frecvente	anemie ^b , neutropenie ^c , trombocitopenie ^d , leucopenie ^e , limfopenie ^f	anemie ^b , neutropenie ^c , trombocitopenie ^d , leucopenie ^e , limfopenie ^f

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Categorie de frecvență	5,4 mg/kg corp Reacții adverse	6,4 mg/kg corp Reacții adverse
Frecvente		neutropenie febrilă
Mai puțin frecvente	neutropenie febrilă	
Tulburări metabolice și de nutriție		
Foarte frecvente	hipokaliemie ^g , scăderea apetitului	hipokaliemie ^g , scăderea apetitului
Frecvente	deshidratare	deshidratare
Tulburări ale sistemului nervos		
Foarte frecvente	cefalee ^h , amețală	cefalee ^h , disgeuzie
Frecvente	disgeuzie	amețală
Tulburări oculare		
Frecvente	xeroftalmie, vedere încețoșată ⁱ	xeroftalmie, vedere încețoșată ⁱ
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Foarte frecvente	boală pulmonară interstițială ^j , dispnee, tuse, epistaxis	boală pulmonară interstițială ^j , dispnee, tuse
Frecvente		epistaxis
Tulburări gastro-intestinale		
Foarte frecvente	greață, vărsături, constipație, diaree, durere abdominală ^k , stomatită ^l , dispepsie	greață, vărsături, diaree, constipație, durere abdominală ^k , stomatită ^l
Frecvente	distensie abdominală, gastrită, flatulență	dispepsie, distensie abdominală, gastrită, flatulență
Tulburări hepatobiliare		
Foarte frecvente	creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor ^m	creșteri ale concentrațiilor plasmaticice ale transaminazelor ^m
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Foarte frecvente	alopecie	alopecie
Frecvente	erupție cutanată tranzitorie ⁿ , prurit, hiperpigmentare cutanată ^o	erupție cutanată tranzitorie ⁿ , prurit, hiperpigmentare cutanată ^o
Tulburări musculoscheletice și ale țesutului conjunctiv		
Foarte frecvente	durere musculo-scheletică ^p	durere musculo-scheletică ^p
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente	fatigabilitate ^q , pirexie	fatigabilitate ^q , pirexie, edem periferic
Frecvente	edeme periferice	

Clasificarea pe aparate, sisteme și organe Categorie de frecvență	5,4 mg/kg corp Reacții adverse	6,4 mg/kg corp Reacții adverse
Investigații diagnostice		
Foarte frecvente	scădere a fracției de ejeecție ^r , scădere ponderală	scădere a fracției de ejeecție ^r , scădere ponderală
Frecvente	creșterea concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline, creșterea bilirubinemiei ^s , creșterea creatininemiei	creșterea concentrației plasmatică a fosfatazei alcaline, creșterea bilirubinemiei ^s , creșterea creatininemiei
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate		
Frecvente	reacții asociate perfuziei ^t	reacții asociate perfuziei ^t

^a Include gripă, boală pseudo-gripală, rinofaringită, faringită, sinuzită, rinită, laringită și infecție a tractului respirator superior.

^b Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, include anemie, valori scăzute ale hemoglobinei, număr scăzut de globule roșii sanguine și scădere a hematocritului. Pentru toate tipurile de tumori la 6,4 mg/kg corp, include anemie, valori scăzute ale hemoglobinei și număr scăzut de globule roșii sanguine.

^c Include neutropenie și număr scăzut de neutrofile.

^d Include trombocitopenie și număr scăzut de trombocite.

^e Include leucopenie și număr scăzut de leucocite.

^f Include limfopenie și număr scăzut de limfocite.

^g Include hipokaliemie și scădere a concentrației plasmatice de potasiu.

^h Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, include cefalee, cefalee sinusală și migrenă. Pentru toate tipurile de tumori la 6,4 mg/kg corp, include cefalee și migrenă.

ⁱ Include vedere încețoșată și deficiențe de vedere.

^j Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, boala pulmonară interstițială include evenimentele care au fost adjuocate drept BPI: pneumonită (n = 88), boală pulmonară interstițială (n = 72), pneumonie în constituire (n = 6), pneumonie (n = 4), insuficiență respiratorie (n = 5), pneumonită de radiație (n = 2), alveolită (n = 2), toxicitate pulmonară (n = 2), pneumonie fungică (n = 1), masă pulmonară (n = 1), insuficiență respiratorie acută (n = 1), infiltrat pulmonar (n = 1), limfangită (n = 1), fibroză pulmonară (n = 1), pneumonie interstițială idiopatică (n = 1), tulburare pulmonară (n = 1), pneumonită de hipersensibilitate (n = 1) și opacitate pulmonară (n = 1). Pentru toate tipurile de tumori la 6,4 mg/kg corp, boala pulmonară interstițială include evenimentele care au fost adjuocate drept BPI: pneumonită (n = 75), boală pulmonară interstițială (n = 39), pneumonie în constituire (n = 4), insuficiență respiratorie (n = 4), opacitate pulmonară (n = 2), pneumonie (n = 1) și pneumonită de radiație (n = 1).

^k Include disconfort abdominal, durere gastro-intestinală, durere abdominală, durere la nivelul abdomenului inferior, durere la nivelul abdomenului superior.

^l Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, include stomatită, ulcer aftos, ulceratie la nivelul cavității bucale, eroziune a mucoasei bucale și erupții la nivelul mucoasei bucale. Pentru toate tipurile de tumori la 6,4 mg/kg corp, include numai stomatită.

^m Include creșteri ale concentrațiilor plasmatice ale transaminazelor, alanin aminotransferazei, aspartat aminotransferazei, gamaglutamiltransferazei, funcție hepatică anormală, teste funcționale hepatice anormale, valori crescute ale testelor funcționale hepatice și hipertransaminazemie.

ⁿ Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, include erupție cutanată tranzitorie, erupție pustuloasă, erupție maculopapulară, erupție papuloasă, erupție maculară și erupție însoțită de prurit. Pentru toate tipurile de tumori la 6,4 mg/kg corp, include erupție cutanată tranzitorie, erupție pustuloasă, erupție maculopapulară și erupție însoțită de prurit.

^o Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, include hiperpigmentare cutanată, modificări ale culorii pielii și tulburări de pigmentare a pielii. Pentru toate tipurile de tumori la 6,4 mg/kg corp, include hiperpigmentare cutanată și modificări de culoare a pielii.

^p Include lombalgie, mialgie, durere la nivelul extremităților, durere musculo-scheletică, spasme musculare, durere osoasă, cervicalgie, durere toracică musculo-scheletică și disconfort la nivelul membrelor.

^q Include astenie, fatigabilitate, stare generală de rău și letargie.

^r Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, scăderea fracției de ejeecție include parametrii de laborator privind scăderea FEVS (n = 214) și/sau termenii preferați de scădere a fracției de ejeecție (n = 52), insuficiență cardiacă (n = 3), insuficiență cardiacă congestivă (n = 1) și disfuncție a ventriculului stâng (n = 2). Pentru toate tipurile de tumori la 6,4 mg/kg corp, scăderea fracției de ejeecție include parametrii de laborator privind

scăderea FEVS (n = 97) și/sau termenii preferați de scădere a fracției de ejeție (n = 11) și disfuncție a ventriculului stâng (n = 1).

^s Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, include creșteri ale concentrației plasmatice de bilirubină, hiperbilirubinemie, creștere a bilirubinemiei conjugate și creștere a bilirubinemiei neconjugate. Pentru toate tipurile de tumori la 6,4 mg/kg corp, include creșteri ale concentrației plasmatice de bilirubină, creșteri ale concentrației plasmatice de bilirubină și creștere a bilirubinemiei conjugate.

^t Pentru toate tipurile de tumori la 5,4 mg/kg corp, cazurile de reacții asociate perfuziei includ reacție asociată perfuziei (n = 16) și hipersensibilitate (n = 2). Pentru toate tipurile de tumori la 6,4 mg/kg corp, cazurile de reacții asociate perfuziei includ reacție asociată perfuziei (n = 6) și hipersensibilitate (n = 1). Toate cazurile de reacții asociate perfuziei au fost de Gradul 1 și Gradul 2.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Boală pulmonară interstițială/pneumonită

La pacienții tratați cu Enhertu 5,4 mg/kg corp în studiile clinice vizând tipuri de tumori multiple (n = 1449), BPI a apărut la 12,5% dintre pacienți. Majoritatea cazurilor de BPI au fost de Gradul 1 (3,2%) și Gradul 2 (7,4%). Evenimentele de Gradul 3 au apărut la 0,8% din pacienți și nu au existat evenimente de Gradul 4. Evenimentele de Gradul 5 (letale) au apărut la 1,0% din pacienți. Durata mediană până la debut a fost de 5,5 luni (interval: între 26 zile și 31,5 luni) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

La pacienții tratați cu Enhertu 6,4 mg/kg corp în studiile clinice vizând tipuri de tumori multiple (n = 669), BPI a apărut la 17,9% dintre pacienți. Majoritatea cazurilor de BPI au fost de Gradul 1 (4,9%) și Gradul 2 (9,4%). Evenimentele de Gradul 3 au apărut la 1,3% din pacienți și evenimentele de Gradul 4 au apărut la 0,1% din pacienți. Evenimentele de Gradul 5 (letale) au apărut la 2,1% din pacienți. Un pacient a avut BPI preexistentă care s-a agravat post-tratament până la BPI de Gradul 5 (letală). Durata mediană până la debut a fost de 4,2 luni (interval: între -0,5 și 21,8) (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Neutropenie

La pacienții tratați cu Enhertu 5,4 mg/kg corp în studiile clinice (n = 1449) vizând tipuri de tumori multiple, a fost raportată neutropenie la 35,2% dintre pacienți, iar 17,0% au prezentat evenimente de Gradul 3 sau 4. Durata mediană până la debut a fost de 43 de zile (interval: între 1 zi și 31,9 luni), iar durata mediană a primului eveniment a fost de 22 de zile (interval: între 1 zile și 17,1 luni). Neutropenia febrilă a fost raportată la 0,9% din pacienți, și 0,1% au fost de Gradul 5 (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu Enhertu 6,4 mg/kg corp în studiile clinice vizând tipuri de tumori multiple (n = 669), a fost raportată neutropenie la 43,5% dintre pacienți, iar 28,7% au prezentat evenimente de Gradul 3 sau 4. Durata mediană până la debut a fost de 16 zile (interval: între 1 zi și 24,8 luni), iar durata mediană a primului eveniment a fost de 9 zile (interval: între 2 zile și 17,2 luni). Neutropenia febrilă a fost raportată la 3,0% din pacienți, și 0,1% au fost de Gradul 5 (vezi pct. 4.2).

Scăderea fracției de ejeție a ventriculului stâng

La pacienții tratați cu Enhertu 5,4 mg/kg corp în studiile clinice vizând tipuri de tumori multiple (n = 1449), a fost raportată scăderea FEVS la 57 pacienți (3,9%), dintre care 10 (0,7%) au prezentat evenimente de Gradul 1, 40 (2,8%) de Gradul 2 și 7 (0,5%) de Gradul 3. Frecvența observată a FEVS scăzute pe baza parametrilor de laborator (ecocardiogramă sau ventriculografie nucleară (MUGA)) a fost de 202/1341 (15,1%) pentru Gradul 2 și de 12/1341 (0,9%) pentru Gradul 3. Tratamentul cu Enhertu nu a fost studiat la pacienții cu FEVS sub 50% înainte de începerea tratamentului (vezi pct. 4.2).

La pacienții tratați cu Enhertu 6,4 mg/kg corp în studiile clinice vizând tipuri de tumori multiple (n = 669), a fost raportată scăderea FEVS la 12 pacienți (1,8%), dintre care 1 (0,1%) au fost de Gradul 1, 8 (1,2%) de Gradul 2 și 3 (0,4%) de Gradul 3. Frecvența observată a FEVS scăzute pe baza parametrilor de laborator (ecocardiogramă sau ventriculografie nucleară (MUGA)) a fost de 89/597 (14,9%) pentru Gradul 2 și 8/597 (1,3%) pentru Gradul 3.

Reacții legate de perfuzie

La pacienții tratați cu Enhertu 5,4 mg/kg corp în studii clinice (n = 1449) pe mai multe tipuri de tumori, au fost raportate reacții legate de perfuzie la 18 pacienți (1,2%), toate evenimentele fiind de Gradul 1 sau Gradul 2. Nu au fost raportate evenimente de Gradul 3. Trei evenimente (0,2%) de reacții legate de perfuzie au dus la întreruperi ale dozei și niciun eveniment nu a dus la încetarea tratamentului.

La pacienții tratați cu Enhertu 6,4 mg/kg corp în studiile clinice (n = 669) pe mai multe tipuri de tumori, au fost raportate reacții legate de perfuzie la 7 pacienți (1,0%), toate evenimentele fiind de Gradul 1 sau Gradul 2. Nu au fost raportate evenimente de Gradul 3. Un eveniment (0,1%) de reacție legată de perfuzie a dus la întreruperea dozei și niciun eveniment nu a dus la încetarea tratamentului.

Imunogenitate

Ca și în cazul tuturor proteinelor cu rol terapeutic, există un potențial de imunogenitate. La toate dozele evaluate în studiile clinice, 2,1% (47/2213) dintre pacienții evaluabili au dezvoltat anticorpi împotriva trastuzumab deruxtecan, ca urmare a tratamentului cu Enhertu. Incidența anticorpilor neutralizanți împotriva trastuzumab deruxtecan emergenți în urma tratamentului a fost de 0,1% (2/2213). Nu a existat nicio asociere între dezvoltarea anticorpilor și reacțiile de tip alergic.

Copii și adolescenți

Siguranța nu a fost stabilită la această grupă de pacienți.

Vârșnici

La pacienții tratați cu Enhertu 5,4 mg/kg corp, în studiile clinice vizând tipuri de tumori multiple (n = 1449) 24,2% au avut vârsta de 65 de ani sau peste, iar 4,3% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. A existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse de Gradul 3-4, observate la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste (50,0%), comparativ cu pacienții cu vârsta sub 65 de ani (42,7%), ceea ce a determinat întreruperea tratamentului ca urmare a reacțiilor adverse.

Dintre cei 669 de pacienți cu tipuri de tumori multiple din studiile clinice tratați cu Enhertu 6,4 mg/kg corp, 39,2% au avut vârsta de 65 de ani sau peste, iar 7,6% au avut vârsta de 75 de ani sau peste. Incidența reacțiilor adverse de Gradul 3-4 observate la pacienții cu vârsta de 65 de ani sau peste a fost de 59,9%, comparativ cu 62,9% la pacienții mai tineri. A existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse de Gradul 3-4 observate la pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste (64,7%), comparativ cu pacienții cu vârsta sub 75 de ani (61,5%). La pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste, a existat o incidență mai mare a reacțiilor adverse grave (37,3%) și a evenimentelor letale (7,8%), comparativ cu pacienții cu vârsta sub 75 de ani (20,7% și 2,3%). Datele existente sunt prea limitate pentru a stabili siguranța la pacienții cu vârsta de 75 de ani sau peste.

Diferențe etnice

În studiile clinice, nu au fost observate diferențe relevante privind expunerea sau eficacitatea între pacienții din diverse grupuri etnice. Pacienții asiatici cărora li s-a administrat Enhertu 6,4 mg/kg corp au prezentat o incidență mai mare ($\geq 10\%$ diferență) în ceea ce privește neutropenia (58,1% față de 18,6%), anemia (51,1% față de 32,4%), leucopenia (42,7% față de 6,9%), trombocitopenia (40,5% față de 15,4%) și limfopenia (17,6% față de 7,3%), comparativ cu pacienții non-asiatici. În rândul pacienților asiatici, 4,3% au prezentat un eveniment de sângerare în decurs de 14 zile de la debutul trombocitopeniei, comparativ cu 1,6% dintre pacienții non-asiatici.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Doza maximă tolerată de trastuzumab deruxtecan nu a fost stabilită. În studiile clinice, dozele unice mai mari de 8,0 mg/kg corp nu au fost testate. În caz de supradozaj, pacienții trebuie monitorizați atent pentru depistarea semnelor sau simptomelor de reacții adverse și trebuie să se instituie tratamentul simptomatic corespunzător.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice, inhibitori ai HER2 (receptorul factorului de creștere epidermal uman 2), codul ATC: L01FD04

Mecanism de acțiune

Enhertu, trastuzumab deruxtecan, este un conjugat anticorp-medicament, care țintește HER2. Anticorpul este o IgG1 anti-HER2 umanizată, atașată la deruxtecan, un inhibitor al topoizomerazei I (DXd), printr-o legătură scindabilă pe bază de tetrapeptide. Conjugatul anticorp-medicament este stabil în plasmă. Funcția porțiunii de anticorp este de a se lega de HER2 exprimată pe suprafața anumitor celule tumorale. După legare, complexul de trastuzumab deruxtecan trece prin internalizare și scindarea intracelulară a legăturii, prin enzimele lizozomice care sunt suprareglate în celulele canceroase. La eliberare, DXd cu membrană permeabilă cauzează deteriorarea ADN-ului și moartea celulară prin apoptoză. DXd, un derivat al exatecanului, este de aproximativ 10 ori mai puternic decât SN-38, metabolitul activ al irinotecanului.

Studiile *in vitro* indică faptul că porțiunea de anticorp din trastuzumab deruxtecan, care are aceeași secvență de aminoacizi ca trastuzumab, se leagă, de asemenea, la FcγRIIIa și la complementul C1q. Anticorpul mediază citotoxicitatea celulară dependentă de anticorp (CCDA) în celulele tumorale mamare umane care supraexprimă HER2. În plus, anticorpul inhibă semnalizarea prin intermediul căii fosfatidilinozitol 3-kinazei (PI3-K) în celulele tumorale mamare umane care supraexprimă HER2.

Eficacitate clinică

Cancer mamar HER2-pozitiv

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost studiate în cadrul DESTINY-Breast03, un studiu de fază 3, multicentric, în regim deschis, controlat activ, randomizat, cu două brațe, care a înrolat pacienți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, HER2 pozitiv, cărora li se administrase anterior tratament cu trastuzumab și taxan pentru boală metastatică sau care dezvoltaseră recurența bolii pe parcursul sau în intervalul de 6 luni de la terminarea terapiei adjuvante.

Probele de tumoră mamară arhivate trebuiau să indice pozitivitate HER2, definită ca HER2 IHC 3+ sau ISH pozitive. Studiul a exclus pacienții cu istoric de BPI/pneumonită care au necesitat tratament cu corticosteroizi sau cu BPI/pneumonită la selecție, pacienții cu metastaze cerebrale netratate și simptomatice și pacienții cu istoric de boală cardiacă semnificativă clinic, și pacienții cu tratament anterior cu un conjugat anticorp-medicament anti-HER2 în stadiu metastatic. Pacienții au fost randomizați în raport de 1:1 pentru a li se administra Enhertu 5,4 mg/kg corp (N = 261) sau trastuzumab emtanzină 3,6 mg/kg corp (N = 263) prin perfuzie intravenoasă la interval de 3 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de starea receptorilor hormoni, tratamentul anterior cu pertuzumab și prezența de boli viscerale în antecedente. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile.

Parametrul măsurat cu privire la criteriul principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) potrivit evaluării efectuate de o revizie centrală independentă în regim orb (RCIRO) conform Criteriilor de evaluare a răspunsului în tumorile solide (RECIST v1.1). Supraviețuirea globală (SG) a fost un parametru măsurat cheie cu privire la criteriul secundar de eficacitate. Criteriile finale secundare au fost SFPB pe baza evaluării investigatorului, rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmat și durata răspunsului (DR).

Caracteristicile demografice ale pacienților și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost repartizate în mod echilibrat între brațele de tratament. La cei 524 de pacienți randomizați, caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost: vârstă mediană de 54 de ani (interval: 20 până la 83); 65 de ani sau peste (20,2%); femei (99,6%); asiatici (59,9%), rasă albă (27,3%), rasă neagră sau afro-americană (3,6%); status de performanță al Grupului estic de cooperare în oncologie (ECOG) 0 (62,8%) sau 1 (36,8%); status al receptorului hormonal (pozitiv: 51,9%); prezența bolii viscerale (73,3%); prezența metastazelor cerebrale la momentul inițial (15,6%) și 48,3% dintre pacienți au primit o linie de terapie sistemică anterioară în stadiul metastatic. Procentul pacienților cărora nu li se administrase anterior tratament pentru boala metastatică a fost de 9,5%. Procentul pacienților cărora li se administrase anterior tratament cu pertuzumab a fost de 61,1%.

La analiza interimară prespecificată pentru SFPB pe baza a 245 evenimente (73% din evenimentele totale planificate pentru analiza finală), studiul a evidențiat o ameliorare semnificativă statistic a SFPB per RCIRO la pacienții randomizați pentru Enhertu comparativ cu trastuzumab emtanzină. Datele SFPB per RCIRO provenite din analiza primară (întreruperea colectării datelor 21 mai 2021) și datele actualizate privind rezultatele SG, RRO și DR furnizate la întreruperea colectării datelor la 25 iulie 2022 sunt prezentate în Tabelul 4.

Tabelul 4: Rezultatele eficacității din DESTINY-Breast03

Parametru de eficacitate	Enhertu N = 261	trastuzumab emtanzină N = 263
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) per RCIRO ^a		
Număr de evenimente (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediană, luni (Î 95%)	NR (18,5, NE)	6.8 (5,6, 8,2)
Raportul riscului (Î 95%)	0,28 (0,22, 0,37)	
valoare-p	p < 0,000001 [†]	
Supraviețuirea globală (SG) ^b		
Număr de evenimente (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Mediană, luni (Î 95%)	NR (40,5, NE)	NR (34,0, NE)
Raportul riscului (Î 95%)	0,64 (0,47, 0,87)	
valoarea p ^c	p = 0,0037	
FPB per RCIRO (actualizată) ^b		
Număr de evenimente (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Mediană, luni (Î 95%)	28,8 (22,4, 37,9)	6,8 (5,6, 8,2)
Raportul riscului (Î 95%)	0,33 (0,26, 0,43)	
Rata răspunsului obiectiv (RRO) confirmată per RCIRO ^b		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
Î 95%	(73,1, 83,4)	(29,2, 41,1)
Răspuns complet n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Răspuns parțial n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
Durata răspunsului per RCIRO ^b		
Mediană, luni (Î 95%)	36,6 (22,4, NE)	23,8 (12,6, 34,7)

Î = interval de încredere; NE = nu a fost estimat; NR = nu a fost atins

[†] prezentat ca poziții cu 6 zecimale

^a Întreruperea colectării datelor 21 mai 2021

^b Întreruperea colectării datelor 25 iulie 2022 pentru o analiză interimară pre-planificată a SG

^c Valoarea p se bazează pe un test log-rank stratificat; a depășit limita de 0,013 pentru eficacitate.

Figura 1: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (întreruperea colectării datelor 25 iulie 2022)

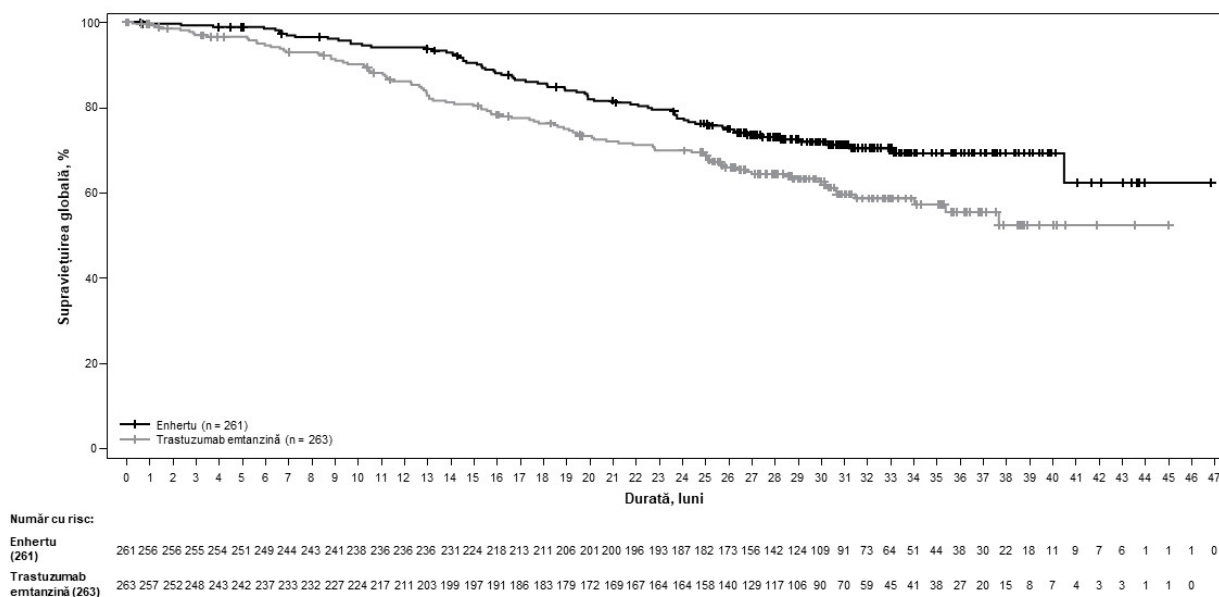
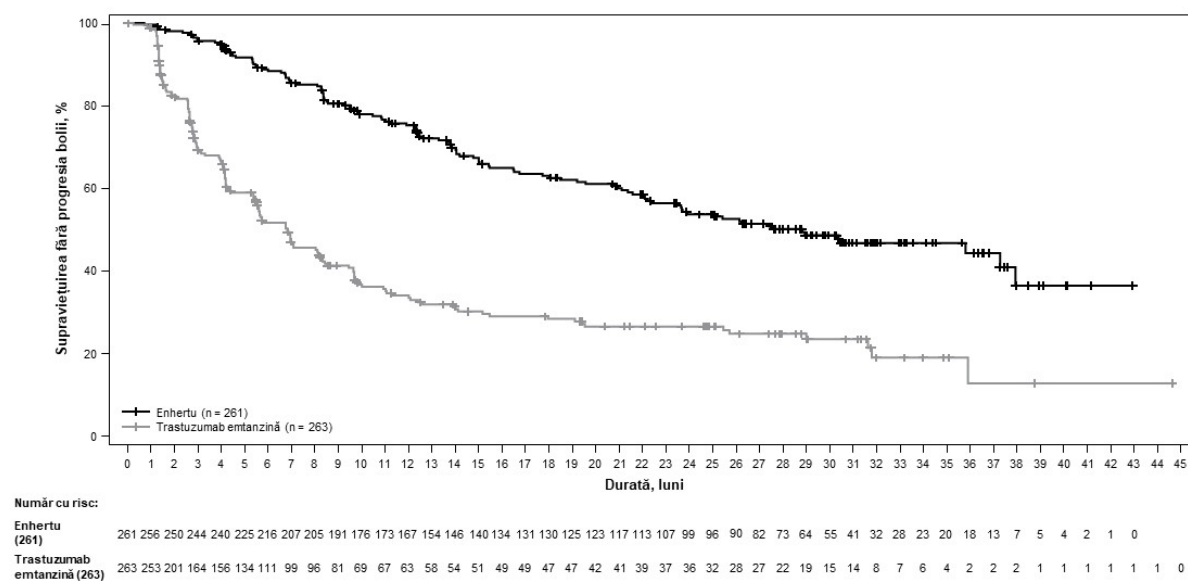


Figura 2: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii per RCIRO (întreruperea colectării datelor 25 iulie 2022)



Rezultate similare privind SFPB au fost observate în rândul subgrupurilor prespecificate incluzând terapia anterioară cu pertuzumab, statusul receptorului hormonal și prezența bolii viscerale.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost studiate în cadrul studiului DESTINY-Breast02, un studiu de fază 3, randomizat, multicentric, în regim deschis, cu control activ, care a înrolat pacienți cu cancer mamar nerezecabil sau metastazat, HER2 pozitiv, care s-au dovedit rezistenți sau refractari la tratamentul cu T-DM1 anterior. Probele de tumoră mamară arhivate trebuiau să indice pozitivitate HER2, definită ca HER2 IHC 3+ sau ISH pozitive. Studiul a exclus pacienții cu istoric de BPI/pneumonită necesitând tratament cu steroizi sau BPI/pneumonită la selecție, pacienții cu metastaze cerebrale netratate și simptomatice și pacienții cu istoric de boală cardiacă semnificativă clinic. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra Enhertu 5,4 mg/kg corp (n = 406) prin perfuzie intravenoasă la fiecare trei săptămâni sau tratament la alegerea medicului (n = 202, trastuzumab plus capecitabină sau lapatinib plus capecitabină). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul receptorului hormonal, tratamentul anterior cu pertuzumab și

istoricul bolii viscerale. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile.

Parametrul măsurat cu privire la criteriul principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) potrivit evaluării efectuate de o revizie centrală independentă în regim orb (RCIRO) conform RECIST v1.1. Supraviețuirea globală (SG) a fost un parametru măsurat cheie cu privire la criteriul secundar de eficacitate. Criteriile finale secundare au fost SFPB pe baza evaluării investigatorului, rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmat și durata răspunsului (DR).

Caracteristicile demografice ale pacienților și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost repartizate în mod echilibrat între brațele de tratament. Din cei 608 pacienți randomizați, vârsta mediană a fost de 54 de ani (interval: 22 până la 88); femei (99,2%); rasă albă (63,2%), asiatici (29,3%), rasă neagră sau afro-americană (2,8%); status de performanță al Grupului estic de cooperare în oncologie (ECOG) 0 (57,4%) sau 1 (42,4%); status al receptorului hormonal (pozitiv: 58,6%); prezența bolii viscerale (78,3%); prezența metastazelor cerebrale la momentul inițial (18,1%) și 4,9% dintre pacienți au primit o linie de terapie sistemică anterioară în stadiul metastatic.

Rezultatele cu privire la eficacitate sunt prezentate pe scurt în Tabelul 5 și Figurile 3 și 4.

Tabelul 5: Rezultatele eficacității din DESTINY-Breast02

Parametru de eficacitate	Enhertu N = 406	Tratament la alegerea medicului N = 202
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) per RCIRO		
Număr de evenimente (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Mediană, luni (Î 95%)	17,8 (14,3, 20,8)	6,9 (5,5, 8,4)
Risc relativ (Î 95%)	0,36 (0,28, 0,45)	
valoarea p	p < 0,000001 [†]	
Supraviețuirea globală (SG)		
Număr de evenimente (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Mediană, luni (Î 95%)	39,2 (32,7, NE)	26,5 (21,0, NE)
Risc relativ (Î 95%)	0,66 (0,50, 0,86)	
valoarea p ^a	p = 0,0021	
Supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) conform evaluării investigatorului		
Număr de evenimente (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Mediană, luni (Î 95%)	16,7 (14,3, 19,6)	5,5 (4,4, 7,0)
Risc relativ (Î 95%)	0,28 (0,23, 0,35)	
Rata răspunsului obiectiv (RRO) confirmată per BICRRCIRO		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
Î 95%	(65,0, 74,1)	(23,0, 36,0)
Răspuns complet n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Răspuns parțial n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
Durata răspunsului per RCIRO		
Mediană, luni (Î 95%)	19,6 (15,9, NE)	8,3 (5,8, 9,5)

Î = interval de încredere; NE = non-estimabil

[†] prezentat ca poziții cu 6 zecimale

^a Valoarea p se bazează pe un test log-rank stratificat; a depășit limita de 0,004 pentru eficacitate.

Figura 3: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii per RCIRO

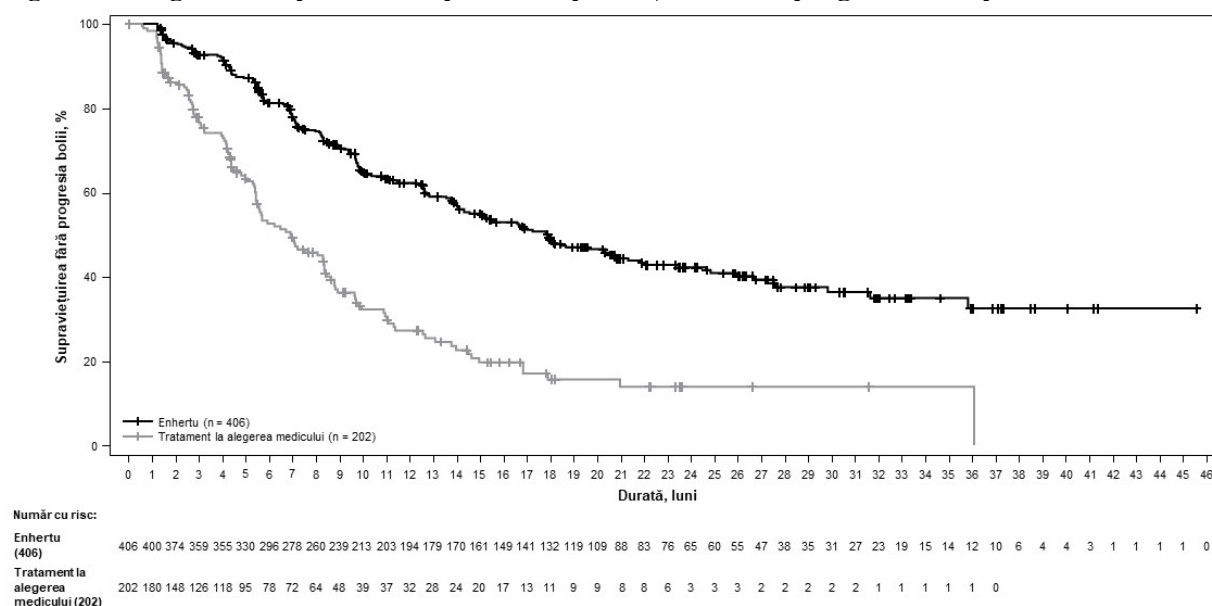
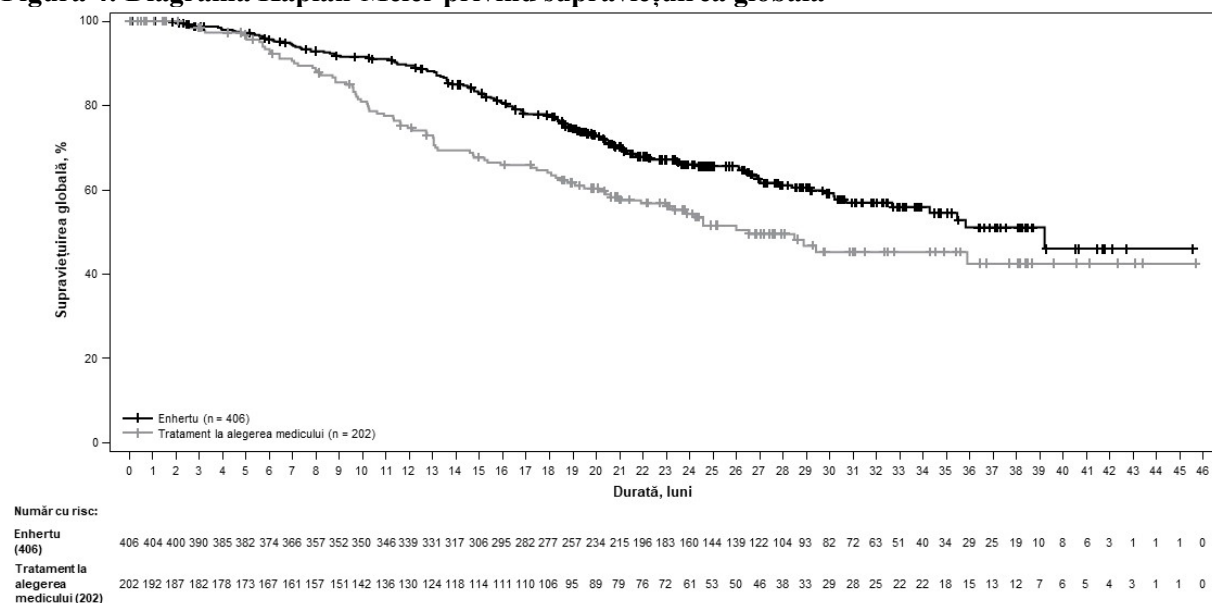


Figura 4: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost studiate în cadrul DESTINY-Breast01, un studiu de fază 2, multicentric, în regim deschis, cu un singur braț, care a înrolat pacienți cu cancer mamar nerezecabil și/sau metastazat, HER2 pozitiv, cărora li se administraseră anterior două sau mai multe scheme anti-HER2, inclusiv trastuzumab emtanzină (100%), trastuzumab (100%) și pertuzumab (65,8%). Probele de tumoră mamară arhivate trebuiau să indice pozitivitate HER2, definită ca HER2 IHC 3+ sau ISH pozitive. Studiul a exclus pacienții cu istoric de BPI tratată sau BPI la selecție, pacienții cu metastaze cerebrale netratate sau simptomatice și pacienții cu istoric de boală cardiacă semnificativă clinic. Pacienții înrolați au avut cel puțin 1 leziune măsurabilă conform RECIST v1.1. Enhertu a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în doză de 5,4 mg/kg corp, o dată la trei săptămâni, până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile. Parametrul măsurat cu privire la criteriul principal de eficacitate a fost rata de răspuns obiectiv (RRO) confirmat, conform RECIST v1.1, la populația cu intenție de tratament (ITT), conform evaluării efectuate de o comisie independentă centrală de revizuire (RCI). Parametrul măsurat cu privire la criteriul secundar de eficacitate a fost durata răspunsului (DR).

La cei 184 de pacienți înrolați în DESTINY-Breast01, caracteristicile demografice și ale bolii la momentul inițial au fost: vârstă mediană de 55 de ani (interval: 28 până la 96); 65 de ani sau peste (23,9%); femei (100%); rasă albă (54,9%), asiatici (38,0%), rasă neagră sau afro-americană (2,2%); status de performanță al Grupului estic de cooperare în oncologie (ECOG) 0 (55,4%) sau 1 (44,0%); status al receptorului hormonal (pozitiv: 52,7%); prezența bolii viscerale (91,8%); metastaze cerebrale tratate anterior și stabile (13,0%); numărul median de terapii anterioare în stadiul metastatic: 5 (interval: 2 până la 17); suma diametrelor leziunilor țintă (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

O analiză preliminară (durata mediană a urmăririi de 11,1 luni [interval: cuprins între 0,7 și 19,9 luni]) a demonstrat o rată de răspuns obiectiv confirmat de 60,9% (Î 95%: 53,4, 68,0), 6,0% dintre pacienți având un răspuns complet și 54,9% un răspuns parțial; 36,4% au avut boală stabilă, 1,6% au prezentat progresia bolii și 1,1% nu au putut fi evaluați. Durata mediană a răspunsului la momentul respectiv a fost de 14,8 luni (Î 95%: 13,8, 16,9), 81,3% dintre pacienții respondenți având un răspuns de ≥ 6 luni (Î 95%: 71,9, 87,8). Rezultatele de eficacitate provenite în urma unui termen actualizat de întrerupere a colectării datelor, cu o durată mediană a urmăririi de 20,5 luni (interval: cuprins între 0,7 și 31,4 luni) sunt prezentate în Tabelul 6.

Tabelul 6: Rezultatele eficacității din DESTINY-Breast01 (setul de analiză cu intenție de tratament)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Rată de răspuns obiectiv confirmată (Î 95%)*†	61,4% (54,0, 68,5)
Răspuns complet (RC)	6,5%
Răspuns parțial (RP)	54,9%
Durata răspunsului ‡	
Mediană, luni (Î 95%)	20,8 (15,0, NR)
% cu durata răspunsului ≥ 6 luni (Î 95%)§	81,5% (72,2, 88,0)

Î 95% pentru RRO calculat folosind metoda Clopper-Pearson

Î = interval de încredere

Î 95% calculate folosind metoda Brookmeyer-Crowley

*Răspunsurile confirmate (de comisia independentă centrală de revizuire, în regim orb) au fost definite ca răspuns înregistrat drept RC/RP, confirmat prin imagistică repetată la nu mai puțin de 4 săptămâni după vizita la care s-a observat prima dată răspunsul.

†Dintre cei 184 de pacienți, 35,9% au avut boală stabilă, 1,6% au avut boală progresivă și 1,1% nu au putut fi evaluați.

‡Include 73 pacienți cu date cenzurate

§Pe baza estimării Kaplan-Meier

NR = nu a fost atins

Activitatea antitumorală consecventă a fost observată în rândul tuturor subgrupurilor prespecificate pe baza terapiei anterioare cu pertuzumab și statusului receptorului hormonal.

Cancer mamar cu HER2 scăzut

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost studiate în cadrul DESTINY-Breast04, un studiu de fază 3, multicentric, randomizat, în regim deschis, care a înrolat 557 de pacienți adulți cu cancer mamar cu HER2 scăzut nerezecabil sau metastatic. Studiul a inclus 2 cohorte: 494 de pacienți cu receptor hormonal pozitiv (HR+) și 63 de pacienți cu receptor hormonal negativ (HR-). Expresia scăzută a HER2 a fost definită ca IHC 1+ (definită ca o slabă colorare parțială a membranei la peste 10% din celulele canceroase) sau IHC 2+/ISH-, determinată de PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) evaluată la un laborator central. Pacienților trebuie să li se fi administrat chimioterapie în contextul metastazelor sau să fi manifestat recidiva bolii pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea

chimioterapiei adjuvante. Conform criteriilor de includere, pacienților care erau HR+ trebuie să li se fi administrat cel puțin o terapie endocrină și să nu fie eligibili pentru terapie endocrină suplimentară la momentul randomizării. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra fie Enhertu 5,4 mg/kg corp (N = 373) prin perfuzie intravenoasă o dată la trei săptămâni, fie chimioterapie la alegerea medicului (N = 184, eribulină 51,1%, capecitabină 20,1%, gemcitabină 10,3%, nab-paclitaxel 10,3% sau paclitaxel 8,2%). Randomizarea a fost stratificată în funcție de statusul HER2 prin IHC pe probele tumorale (IHC 1+ sau IHC 2+/ISH-), numărul de linii anterioare de chimioterapie în contextul metastazelor (1 sau 2) și statusul HR/tratamentul anterior CDK4/6i (HR+ cu tratament anterior cu inhibitor CDK4/6, HR+ fără tratament anterior cu inhibitor CDK4/6 sau HR-). Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau toxicitatea inacceptabilă. Studiul a exclus pacienții cu antecedente de BPI/pneumonie care necesita tratament cu steroizi sau BPI/pneumonie la selecție și boli cardiace semnificative din punct de vedere clinic. De asemenea, pacienții au fost excluși pentru metastaze cerebrale netratate sau simptomatice sau status de performanță ECOG >1.

Criteriul final principal de eficacitate a fost supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB) la pacienții cu cancer mamar HR+ evaluat de RCIRO conform RECIST v1.1. Criteriile cheie finale secundare de eficacitate au fost SFPB evaluată de RCIRO conform RECIST v1.1 la populația generală de studiu (toți pacienții HR+ și HR- randomizați), supraviețuirea globală (SG) la pacienții HR+ și SG în populația generală. RRO, DR și rezultatele raportate de pacient (RRP) au fost criterii finale de evaluare secundare.

Caracteristicile demografice și caracteristicile tumorii la momentul inițial au fost similare între brațele de tratament. Dintre cei 557 de pacienți randomizați, vârsta mediană a fost de 57 de ani (interval: între 28 și 81); 23,5% aveau vârsta de 65 de ani sau mai mult; 99,6% erau femei și 0,4% bărbați; 47,9% erau albi, 40,0% erau asiatici și 1,8% erau negri sau afro-americieni. Pacienții aveau un status de performanță ECOG de 0 (54,8%) sau 1 (45,2%) la momentul inițial; 57,6% erau IHC 1+, 42,4% erau IHC 2+/ISH-; 88,7% erau HR+ și 11,3% HR-; 69,8% aveau metastaze hepatice, 32,9% aveau metastaze pulmonare, iar 5,7% aveau metastaze cerebrale. Proportia de pacienți care utilizaseră anterior antracicline în context (neo)adjuvant a fost de 46,3%, și de 19,4% în context de boală avansată local și/sau metastaze. În contextul metastazelor, pacienții au avut o valoare mediană de 3 linii anterioare de terapie sistemică (interval: între 1 și 9), dintre care 57,6% avuseseră 1 și 40,9% avuseseră 2 scheme de chimioterapie anterioare; 3,9% înregistraseră progresie precoce (progresie a bolii în context neo/adjuvant). La pacienții cu HR+, valoarea mediană a liniilor anterioare de terapie endocrină a fost 2 (interval: între 0 și 9) și 70% primiseră anterior tratament cu inhibitor CDK4/6.

Rezultatele eficacității sunt rezumate în Tabelul 7 și Figurile 5 și 6.

Tabelul 7: Rezultatele eficacității din DESTINY-Breast04

Parametru de eficacitate	Cohorta HR+		Populația generală (cohorta HR+ și HR-)	
	Enhertu (N = 331)	Chimioterapie (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Chimioterapie (N = 184)
Supraviețuirea globală				
Număr de evenimente (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Mediană, luni (Î 95 %)	23,9 (20,8, 24,8)	17,5 (15,2, 22,4)	23,4 (20,0, 24,8)	16,8 (14,5, 20,0)
Rată de risc (Î 95 %)	0,64 (0,48, 0,86)		0,64 (0,49, 0,84)	
valoare p	0,0028		0,001	
Supraviețuirea fără progresia bolii per RCIRO				
Număr de evenimente (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Mediană, luni (Î 95 %)	10,1 (9,5, 11,5)	5,4 (4,4, 7,1)	9,9 (9,0, 11,3)	5,1 (4,2, 6,8)
Rată de risc (Î 95 %)	0,51 (0,40, 0,64)		0,50 (0,40, 0,63)	
valoare p	< 0,0001		< 0,0001	
Rata de răspuns obiectiv confirmată per RCIRO*				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
Î 95 %	47,0, 58,0	11,0, 22,8	47,1, 57,4	11,3, 22,5
Răspuns complet, n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Răspuns parțial, n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Durata răspunsului per RCIRO*				
Mediană, luni (Î 95 %)	10,7 (8,5, 13,7)	6,8 (6,5, 9,9)	10,7 (8,5, 13,2)	6,8 (6,0, 9,9)

Î = interval de încredere

*Pe baza datelor din formularul electronic de raportare a cazului pentru cohorta HR+: N = 333 pentru brațul cu Enhertu și N = 166 pentru brațul cu chimioterapie.

Au fost observate beneficii consecvente în ceea ce privește SG și SFPB în cadrul subgrupurilor prespecificate, inclusiv statusul HR, tratamentul anterior cu CDK4/6i, numărul de chimioterapii anterioare și statusul IHC 1+ și IHC 2+/ISH-. În subgrupul HR-, SG mediană a fost de 18,2 luni (Î 95%: 13,6, neestimabilă) la pacienții randomizați la Enhertu, comparativ cu 8,3 luni (Î 95%: 5,6, 20,6) la pacienții randomizați la chimioterapie, cu o rată de risc de 0,48 (Î 95%: 0,24, 0,95). Mediana SFPB a fost de 8,5 luni (Î 95%: 4,3, 11,7) la pacienții randomizați la Enhertu și 2,9 luni (Î 95%: 1,4, 5,1) la pacienții randomizați la chimioterapie, cu o rată de risc de 0,46 (Î 95%: 0,24, 0,89).

La o analiză descriptivă actualizată cu o urmărire mediană de 32 de luni, îmbunătățirile SG au fost în concordanță cu analiza primară. Rata de risc în populația totală a fost de 0,69 (Î 95%: 0,55, 0,86) cu o SG mediană de 22,9 luni (Î 95%: 21,2, 24,5) în brațul cu Enhertu față de 16,8 luni (Î 95%: 14,1, 19,5) în brațul cu chimioterapie. Curba Kaplan-Meier pentru analiza actualizată a SG este prezentată în Figura 5.

Figura 5: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea globală (populația generală) (analiză actualizată)

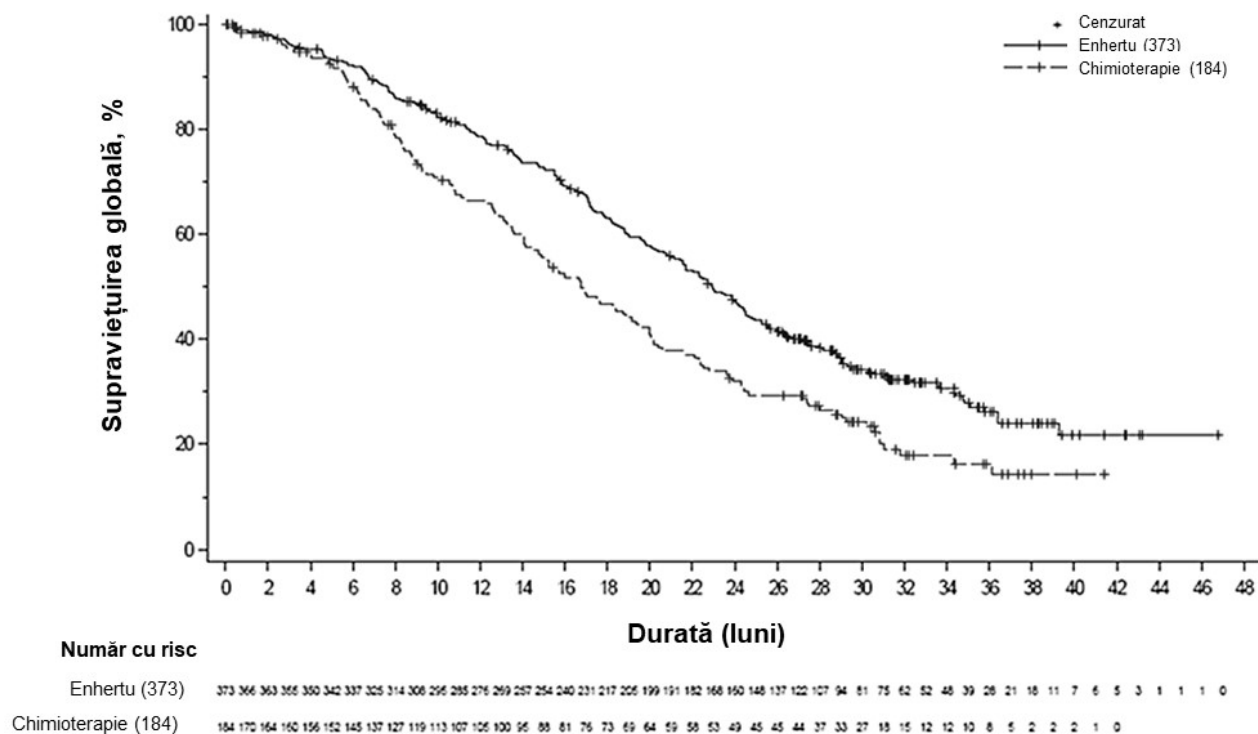
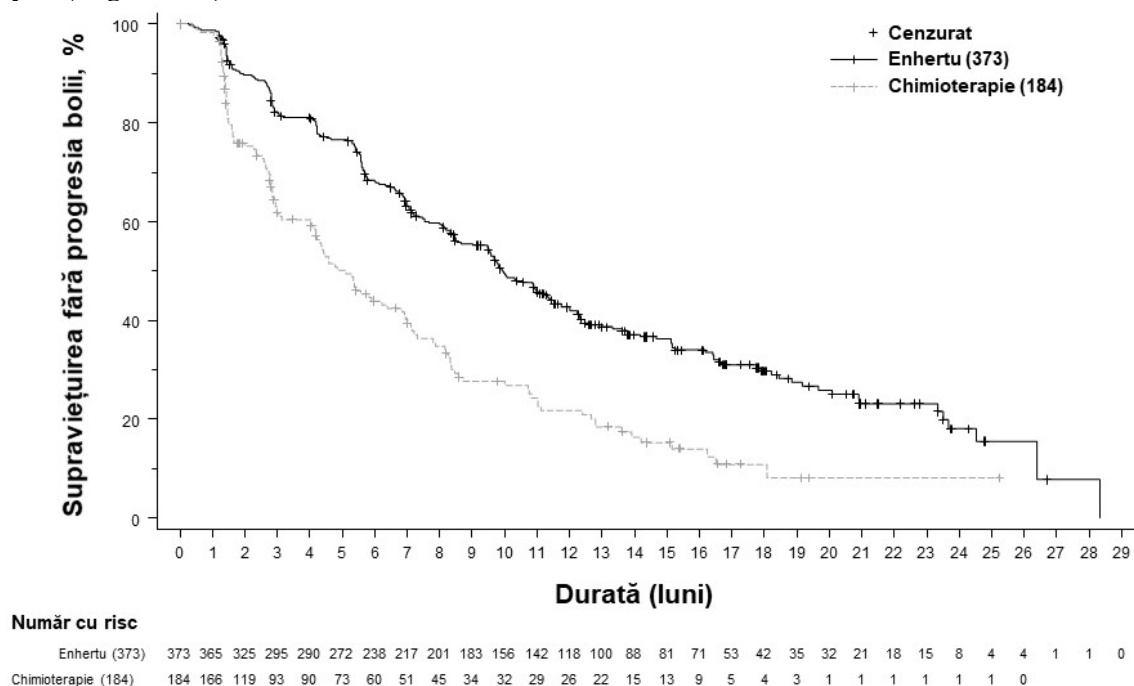


Figura 6: Diagrama Kaplan-Meier privind supraviețuirea fără progresia bolii per RCIRO (populația generală)



NSCLC (cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici)

DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost studiate în cadrul DESTINY-Lung02, un studiu randomizat, de fază 2, care a evaluat două niveluri de doză. Atribuirea dozei de tratament a fost făcută în regim orb pentru pacienți și investigatori. Studiul a inclus pacienți adulți cu NSCLC metastatic HER2-mutant, cărora li se administrase cel puțin o schemă terapeutică ce conținea chimioterapie pe bază de platină. Identificarea unei mutații activatoare a HER2 (ERBB2) a fost determinată prospectiv în țesutul

tumoral de către laboratoarele locale, folosind un test validat, cum este secvențierea de generație următoare, reacția în lanț a polimerazei sau spectrometria de masă. Pacienții au fost randomizați în raport 2:1 pentru a li se administra Enhertu 5,4 mg/kg corp sau, respectiv, 6,4 mg/kg corp la fiecare 3 săptămâni. Randomizarea a fost stratificată în funcție de tratamentul anterior cu receptorul 1 anti-apoptoză (PD-1) și/sau cu ligandul 1 anti-apoptoză (PD-L1) (da versus nu). Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile. Studiul a exclus pacienții cu antecedente de BPI/pneumonită care necesită tratament cu steroizi sau BPI/pneumonită la selecție și boală cardiacă semnificativă clinic. Pacienții au fost, de asemenea, excluși dacă prezentau metastaze cerebrale netratate și simptomatice sau status de performanță ECOG >1.

Măsura primară a rezultatului eficacității a fost RRO confirmată, așa cum a fost evaluată de către BICR utilizând RECIST v1.1. Măsura secundară a rezultatului eficacității a fost DR.

Caracteristicile demografice și cele inițiale ale bolii la cei 102 pacienți înrolați în brațul cu 5,4 mg/kg corp au fost: vârsta mediană de 59,4 ani (interval de la 31 la 84); sex feminin (63,7%); rasă asiatică (63,7%), albă (22,5%) sau alte rase (13,7%); status de performanță ECOG 0 (28,4%) sau 1 (71,6%); 97,1% prezentau o mutație în domeniul kinazei ERBB2, 2,9% în domeniul extracelular; 96,1% prezentau o mutație HER2 la nivelul exonului 19 sau exonului 20; 34,3% aveau metastaze cerebrale stabile; 46,1% erau foști fumători, niciunul nu era fumător actual; 21,6% aveau o rezecție pulmonară anterioară. În context metastatic, 32,4% primiseră mai mult de 2 terapii sistemice anterioare, 100% primiseră terapie pe bază de platină, 73,5% primiseră terapie anti-PD-1/PD-L1 și 50,0% primiseră tratament anterior cu terapie pe bază de platină și terapie anti-PD-1/PD-L1 în asociere.

Rezultatele eficacității sunt rezumate în Tabelul 8. Durata mediană a urmăririi a fost de 11,5 luni (data-limită de blocare a datelor: 23 decembrie 2022).

Tabelul 8: Rezultatele eficacității în cadrul DESTINY-Lung02

Parametru de eficacitate	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg corp N = 102
Rata de răspuns obiectiv confirmată (RRO) de către BICR	
n (%)	50 (49,0)
(Î 95%)*	(39,0, 59,1)
Răspuns complet (RC) n (%)	1 (1,0)
Răspuns parțial (RP) n (%)	49 (48,0)
Durata răspunsului	
Mediană, luni (Î 95%)†	16,8 (6,4, NE)

*Î 95% calculat folosind metoda Clopper-Pearson

Î = interval de încredere, NE = neestimabil

†Î 95% calculat folosind metoda Brookmeyer-Crowley

Cancer gastric

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost studiate în cadrul DESTINY-Gastric02, un studiu de fază 2, multicentric, în regim deschis, cu un singur braț, desfășurat la centre din Europa și Statele Unite ale Americii. Studiul a înrolat pacienți cu adenocarcinom gastric sau al JGE HER2 pozitiv, avansat local sau metastatic, care a progresat sub o schemă terapeutică anterioară pe bază de trastuzumab. Pacienții trebuiau să aibă pozitivitate HER2 confirmată la nivel central, definită ca IHC 3+ sau IHC 2+/ISH pozitiv. Studiul a exclus pacienții cu istoric de BPI/pneumonită care au necesitat tratament cu corticosteroizi sau cu BPI/pneumonită la selecție, pacienții cu istoric de boală cardiacă semnificativă clinic și pacienții cu metastaze cerebrale active. Enhertu a fost administrat sub formă de perfuzie intravenoasă în doză de 6,4 mg/kg corp, la fiecare trei săptămâni, până la progresia bolii, deces,

retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile. Indicatorul primar al rezultatului privind eficacitatea a fost RRO confirmat potrivit evaluării efectuate de o RCI conform RECIST v1.1. DR și SG au fost indicatori secundari suplimentari ai rezultatului.

La cei 79 de pacienți înrolați în DESTINY-Gastric02, caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost: vârstă mediană de 61 de ani (interval: 20 până la 78); 72% au fost bărbați; 87% au fost de rasă albă, 5,0% au fost asiatici și 1,0% au fost de rasă neagră sau afroamericani. Pacienții au avut un status de performanță ECOG de 0 (37%) sau 1 (63%); 34% au avut adenocarcinom gastric și 66% au avut adenocarcinom al JGE; 86% au fost IHC 3+ și 13% au fost IHC 2+/ISH pozitivi; și 63% au avut metastaze hepatice.

Rezultatele de eficacitate pentru RRO și DR sunt sintetizate în Tabelul 9.

Tabelul 9: Rezultatele eficacității din DESTINY-Gastric02 (setul de analiză complet*)

Parametru de eficacitate	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Termen de întrerupere a colectării datelor 08 noiembrie 2021</i>	
Rată de răspuns obiectiv confirmată† % (Î 95%)‡	41,8 (30,8, 53,4)
Răspuns complet n (%)	4 (5,1)
Răspuns parțial n (%)	29 (36,7)
Durata răspunsului Mediană§, luni (Î 95%)¶	8,1 (5,9, NE)

NE = Nu poate fi estimat.

*Include toți pacienții cărora li s-a administrat cel puțin o doză de Enhertu

†Evaluată prin revizuire independentă centrală

‡Calculat folosind metoda Clopper-Pearson

§Pe baza estimării Kaplan-Meier

¶Calculat folosind metoda Brookmeyer și Crowley

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Eficacitatea și siguranța Enhertu au fost studiate în cadrul DESTINY-Gastric01, un studiu de fază 2, multicentric, în regim deschis, randomizat, desfășurat la centre din Japonia și Coreea de Sud. Acest studiu de susținere a inclus pacienți adulți cu adenocarcinom gastric sau al joncțiunii gastroesofagiene (JGE) HER2 pozitiv, avansat local sau metastatic, care a progresat sub cel puțin două scheme terapeutice anterioare, incluzând trastuzumab, un medicament pe bază de fluoropirimidină și un medicament pe bază de platină. Pacienții au fost randomizați în raport de 2:1 pentru a li se administra Enhertu (N = 126) sau chimioterapie la discreția medicului: fie irinotecan (N = 55), fie paclitaxel (N = 7). Probele de tumoră trebuiau să indice pozitivitate HER2 confirmată la nivel central, definită ca IHC 3+ sau IHC 2+/ISH pozitiv. Studiul a exclus pacienții cu istoric de BPI/pneumonită care au necesitat tratament cu corticosteroizi sau cu BPI/pneumonită la selecție, pacienții cu istoric de boală cardiacă semnificativă clinic și pacienții cu metastaze cerebrale active. Tratamentul a fost administrat până la progresia bolii, deces, retragerea consimțământului sau apariția toxicității inacceptabile. Indicatorul primar al rezultatului privind eficacitatea a fost RRO neconfirmat potrivit evaluării efectuate de o RCI conform RECIST v1.1. Supraviețuirea globală (SG) a fost un criteriu final de evaluare secundar cheie. Supraviețuirea generală (SG), supraviețuirea fără progresia bolii (SFPB), DR și RRO confirmat au fost indicatori secundari ai rezultatului.

Caracteristicile demografice și caracteristicile bolii la momentul inițial au fost similare între brațele de tratament. În rândul celor 188 de pacienți, vârsta mediană a fost de 66 de ani (interval: 28 până la 82); 76% au fost bărbați; 100% au fost de rasă asiatică. Pacienții au avut un status de performanță ECOG de 0 (49%) sau 1 (51%); 87% au avut adenocarcinom gastric și 13% au avut adenocarcinom al JGE; 76% au fost IHC 3+ și 23% au fost IHC 2+/ISH pozitivi; 54% au avut metastaze hepatice; 29% au avut metastaze pulmonare; suma diametrelor leziunilor țintă a fost de < 5 cm la 47%, ≥ 5 și < 10 cm la

30% și ≥ 10 cm la 17%; la 55% s-au administrat două și la 45% s-au administrat trei sau mai multe scheme terapeutice anterioare în contextul avansat local sau metastatic.

Rezultatele de eficacitate pentru Enhertu (termen de întrerupere a colectării datelor: 3 iunie 2020) ($n = 126$), comparativ cu chimioterapia la discreția medicului ($n = 62$), au confirmat RRO la 39,7% (ÎI 95%: 31,1, 48,8) față de 11,3% (ÎI 95%: 4,7, 21,9). Rata de răspuns complet a fost de 7,9% față de 0% și rata de răspuns parțial a fost de 31,7% față de 11,3%. Rezultatele de eficacitate suplimentare pentru Enhertu, comparativ cu chimioterapia la discreția medicului, au fost DR mediană de 12,5 luni (ÎI 95%: 5,6, NE) față de 3,9 luni (ÎI 95%: 3,0, 4,9). SFPB mediană a fost de 5,6 luni (ÎI 95%: 4,3, 6,9) față de 3,5 luni (ÎI 95%: 2,0, 4,3; rata de risc = 0,47 [ÎI 95%: 0,31, 0,71]). O analiză a SG, prespecificată la producerea a 133 decese, a evidențiat un beneficiu al tratamentului cu Enhertu comparativ cu grupul de chimioterapie la discreția medicului (raportul riscului = 0,60). SG mediană a fost de 12,5 luni (ÎI 95%: 10,3, 15,2) în grupul de tratament cu Enhertu și de 8,9 luni (ÎI 95%: 6,4, 10,4) în grupul de chimioterapie la discreția medicului.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană pentru Medicamente a acordat o derogare de la obligația de depunere a rezultatelor studiilor la toate subgrupele de copii și adolescenți în cancerul mamar, NSCLC (cancerul pulmonar altul decât cel cu celule mici) și cancerul gastric (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Trastuzumab deruxtecan este administrat pe cale intravenoasă. Nu s-au efectuat studii pentru alte căi de administrare.

Distribuție

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, volumul de distribuție în compartimentul central (V_c) al trastuzumab deruxtecan și al inhibitorului topoizomerazei I, DXd, a fost estimat ca fiind de 2,68 l și, respectiv, 28,0 l.

In vitro, legarea medie de proteinele plasmatice umane a DXd a fost de aproximativ 97%.

In vitro, raportul concentrației sânge/plasmă al DXd a fost de aproximativ 0,6.

Metabolizare

Trastuzumab deruxtecan este supus scindării intracelulare prin enzimele lizozomice, pentru a elibera DXd.

Se preconizează ca anticorpul monoclonal IgG1 HER2 umanizat să fie descompus în peptide și aminoacizi de mici dimensiuni, prin căi catabolice, în aceeași manieră ca IgG endogenă.

Studiile metabolice *in vitro* în microzomii ficatului uman indică faptul că DXd este metabolizat în principal de CYP3A4, prin căi oxidative.

Eliminare

Ca urmare a administrării intravenoase de trastuzumab deruxtecan la pacienții cu cancer mamar metastazat HER2 pozitiv, cu HER2 scăzut sau NSCLC HER2-mutant, clearance-ul trastuzumabului deruxtecan la analiza farmacocinetică populațională a fost calculat la 0,4 l/zi, iar clearance-ul pentru DXd a fost de 18,4 l/oră. La pacienții cu adenocarcinom gastric sau al JGE avansat local sau metastazat, clearance-ul trastuzumabului deruxtecan a fost cu 20% mai mare decât la pacienții cu cancer mamar HER2 pozitiv metastatic. În ciclul 3, timpul aparent de înjumătățire plasmatică prin eliminare ($t_{1/2}$) pentru trastuzumab deruxtecan și DXd eliberat a fost de aproximativ 7 zile. S-a observat acumularea moderată (aproximativ 35% în ciclul 3 față de ciclul 1) a trastuzumab deruxtecan.

Ca urmare a administrării intravenoase a DXd la șobolani, calea principală de excreție a fost prin materiile fecale, pe cale biliară. DXd a fost componenta prezentă în cea mai mare cantitate în urină, materii fecale și lichid biliar. După o singură administrare intravenoasă de trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg corp) la maimuțe, DXd eliminat nemodificat a fost componenta prezentă în cea mai mare cantitate în urină și materii fecale. Excreția DXd nu a fost studiată la om.

Interacțiuni in vitro

Efecte ale Enhertu asupra farmacocineticii altor medicamente

Studiile *in vitro* indică faptul că DXd nu inhibă enzimele CYP450 majore, inclusiv CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 și 3A. Studiile *in vitro* indică faptul că DXd nu inhibă transportorii OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, gp P, BCRP sau BSEP.

Efecte ale altor medicamente asupra farmacocineticii Enhertu

In vitro, DXd a fost un substrat al gp P, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 și BCRP.

Nu se așteaptă interacțiuni semnificative clinic cu medicamentele care sunt inhibitori ai transportorilor MATE2-K, MRP1, gp P, OATP1B sau BCRP (vezi pct. 4.5)

Liniaritate/Non-liniaritate

Expunerea la trastuzumab deruxtecan și la DXd eliberat, atunci când medicamentul este administrat intravenos, a crescut proporțional cu doza, în intervalul de doze cuprins între 3,2 mg/kg corp și 8,0 mg/kg corp (de aproximativ 0,6 până la 1,5 ori doza recomandată), cu variabilitate scăzută până la moderată între subiecți. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, variabilitatea între subiecți privind clearance-ul de eliminare pentru trastuzumab deruxtecan și DXd a fost de 24% și, respectiv, 28%, iar pentru volumul central de distribuție a fost de 16% și, respectiv, 55%. Variabilitatea intra-subiect a valorilor ASC (aria de sub curba concentrației plasmatice în funcție de timp) pentru trastuzumab deruxtecan și DXd a fost de aproximativ 8% și, respectiv, 14%.

Grupe speciale de pacienți

Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, vârsta (20-96 de ani), rasa, etnia, sexul și greutatea corporală nu au avut niciun efect semnificativ clinic asupra expunerii la trastuzumab deruxtecan sau la DXd eliberat.

Vârstnici

Analiza FC populațională a indicat că vârsta (interval: 20-96 de ani) nu a influențat farmacocinetica trastuzumab deruxtecan.

Insuficiență renală

Nu s-a desfășurat niciun studiu dedicat privind insuficiența renală. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, inclusiv cu privire la pacienții cu insuficiență renală ușoară (clearance al creatininei $[ClCr] \geq 60$ și < 90 ml/minut) sau moderată ($ClCr \geq 30$ și < 60 ml/minut) (estimată prin formula Cockcroft-Gault), farmacocinetica DXd eliberat nu a fost influențată de insuficiența renală ușoară sau moderată, comparativ cu funcția renală normală ($ClCr \geq 90$ ml/minut).

Insuficiență hepatică

Nu s-a desfășurat niciun studiu dedicat privind insuficiența hepatică. Pe baza analizei farmacocinetice populaționale, impactul modificării farmacocineticii trastuzumab deruxtecan la pacienții cu bilirubinemie totală $\leq 1,5$ ori LSVN, indiferent de valoarea serică a AST, nu este semnificativ clinic. Datele pentru pacienții cu bilirubinemie totală $> 1,5$ până la 3 ori LSVN, indiferent de valoarea serică a AST, sunt limitate pentru a trage concluzii și nu există date disponibile pentru pacienții cu bilirubinemie totală > 3 ori LSVN, indiferent de valoarea serică a AST (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Copii și adolescenți

Nu s-au desfășurat studii pentru a investiga farmacocinetica trastuzumab deruxtecan la copii sau adolescenți.

5.3 Date preclinice de siguranță

La animale, s-au observat toxicități în organele limfatice și hematopoietice, la nivel intestinal, renal, pulmonar, testicular și cutanat după administrarea de trastuzumab deruxtecan, la valori de expunere la inhibitorul topoizomerazei I (DXd) mai mici decât expunerea plasmatică clinică. La aceste animale, valorile de expunere la conjugatul anticorp-medicament (CAM) au fost similare sau mai mari decât expunerea plasmatică clinică.

DXd a fost clastogen, atât într-o evaluare *in vivo* micronucleară a măduvei osoase la șobolani, cât și într-o evaluare *in vitro* a anomaliilor cromozomiale din plămânii hamsterilor chinezești și nu a fost mutagen într-o evaluare *in vitro* bacteriană mutațională inversă.

Nu s-au efectuat studii de carcinogenitate cu trastuzumab deruxtecan.

Nu s-au efectuat studii dedicate cu trastuzumab deruxtecan privind fertilitatea. Pe baza rezultatelor din studiile generale privind toxicitatea la animale, trastuzumab deruxtecan poate afecta funcția de reproducere și fertilitatea masculină.

Nu s-au desfășurat studii privind toxicitatea trastuzumab deruxtecan asupra funcției de reproducere sau dezvoltării la animale. Pe baza rezultatelor din studii generale privind toxicitatea la animale, trastuzumab deruxtecan și DXd au fost toxice pentru celulele cu diviziune rapidă (organe limfatice/hematopoietice, intestine sau testicule), iar DXd a fost genotoxic, sugerând potențialul de embriotoxicitate și teratogenitate.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

L-histidină
Clorhidrat de L-histidină monohidrat
Zahăr
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

Soluția perfuzabilă de clorură de sodiu nu trebuie utilizată pentru reconstituire sau diluare, deoarece poate cauza formarea de particule.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

4 ani.

Soluție reconstituită

Stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării au fost demonstrate pentru maximum 48 ore, la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C.

Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, perioadele de valabilitate pentru utilizare și condițiile de păstrare înainte de utilizare sunt responsabilitatea utilizatorului și, în mod normal, nu trebuie să depășească 24 ore, la o temperatură cuprinsă între 2 °C și 8 °C, cu excepția cazurilor în care reconstituirea a avut loc în condiții aseptice controlate și validate.

Soluție diluată

Se recomandă ca soluția diluată să fie utilizată imediat. Dacă nu se utilizează imediat, soluția reconstituită diluată în pungi de perfuzie care conțin soluție de glucoză 5% poate fi păstrată la temperatura camerei (≤ 30 °C) timp de până la 4 ore, incluzând timpul de preparare și perfuzare, sau în frigider la 2 °C până la 8 °C timp de până la 24 ore, protejată de lumină.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 °C – 8 °C).

A nu se congela.

Pentru condițiile de păstrare ale medicamentului după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Enhertu este furnizat într-un flacon din sticlă brună din borosilicat de tip 1, de 10 ml, sigilat cu un dop de cauciuc butilic laminat cu fluororășină și capsă detașabilă din polipropilenă/aluminiu, de culoare galbenă.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

În scopul prevenirii erorilor de medicație, este important să se verifice etichetele flaconului pentru a asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Enhertu (trastuzumab deruxtecan) și nu trastuzumab sau trastuzumab emtanzină.

Trebuie să se utilizeze procedurile corespunzătoare pentru pregătirea medicamentelor chimioterapice. Trebuie să se utilizeze o tehnică aseptică adecvată pentru următoarele proceduri de reconstituire și diluare.

Reconstituire

- A se reconstitui imediat înainte de diluare.
- Poate fi necesar mai mult de un flacon pentru o doză completă. Se va calcula doza (mg), volumul total de soluție Enhertu reconstituită necesar și numărul de flacoane de Enhertu necesar (vezi pct. 4.2).

- Se va reconstitui fiecare flacon de 100 mg folosind o seringă sterilă pentru a injecta lent 5 ml de apă pentru preparate injectabile în fiecare flacon, în vederea obținerii unei concentrații finale de 20 mg/ml.
- Se rotește ușor flaconul, până la dizolvarea completă. A nu se agita.
- Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de până la 48 ore, la 2 °C până la 8 °C. Flacoanele de Enhertu reconstituit se vor păstra la frigider, la 2 °C până la 8 °C, protejate de lumină. A nu se congela.
- Medicamentul reconstituit nu conține conservanți și este conceput exclusiv pentru o singură utilizare.

Diluire

- Se va extrage cantitatea calculată din flacon (flacoane) folosind o seringă sterilă. Se va inspecta soluția reconstituită pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la galben deschis. A nu se utiliza dacă se observă particule vizibile sau dacă soluția este tulbure sau prezintă modificări de culoare.
- Se va dilua volumul calculat de Enhertu reconstituit, într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml de soluție de glucoză 5%. Nu se va utiliza soluție de clorură de sodiu (vezi pct. 6.2). Se recomandă o pungă de perfuzie fabricată din clorură de polivinil sau poliolefină (copolimer de etilenă și polipropilenă).
- Se va răsturna ușor punga de perfuzie pentru a amesteca complet soluția. A nu se agita.
- Se va acoperi punga de perfuzie pentru a o proteja de lumină.
- Dacă nu se utilizează imediat, se va păstra la temperatura camerei timp de până la 4 ore, incluzând timpul de preparare și perfuzare, sau în frigider la 2 °C până la 8 °C timp de până la 24 ore, și se va proteja de lumină. A nu se congela.
- A se elimina orice cantitate rămasă neutilizată din flacon.

Administrare

- Dacă soluția perfuzabilă preparată a fost păstrată la frigider (2 °C până la 8 °C), se recomandă ca soluția să fie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare, fiind protejată de lumină.
- Enhertu se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă, numai prin filtru în linie din polietersulfonă (PES) sau polisulfonă (PS), de 0,20 sau 0,22 micrometri.
- Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Enhertu pot fi administrate sub formă de perfuzii cu durată de 30 minute. A nu se administra intravenos rapid sau în bolus (vezi pct. 4.2).
- Se va acoperi punga de perfuzie pentru a o proteja de lumină.
- A nu se amesteca Enhertu cu alte medicamente sau administra alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1508/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 18 ianuarie 2021

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 28 octombrie 2024

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

{ZZ luna AAAA}

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/en>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Elveția

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt menționate în Articolul 9 al Regulamentului (CE) Nr. 507/2006 și, pentru conformitate, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să depună RPAS privind siguranța la interval de 6 luni.

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

Pentru utilizarea sigură și eficace a medicamentului, sunt necesare măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului.

Înainte de lansarea trastuzumab deruxtecan în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să convină asupra conținutului și formatului programului educațional (Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății [PDS], Cardul pacientului privind BPI/pneumonita și Ghidul PDS pentru prevenirea erorilor de medicație asociate confuziei), inclusiv suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și alte aspecte ale programului, de comun acord cu autoritatea națională competentă. DAPP se va asigura că fiecare stat membru în care este pus pe piață trastuzumab deruxtecan, toți PDS care se preconizează să administreze și pacienții cărora se preconizează să li se administreze trastuzumab deruxtecan primesc materiale educaționale.

Programul educațional are ca scop:

- I) asigurarea depistării timpurii a bolii pulmonare interstițiale (BPI)/pneumonitei, pentru a permite tratamentul prompt și adecvat și pentru a atenua agravarea afecțiunii;
- II) îmbunătățirea gradului de conștientizare în rândul PDS cu privire la riscul potențial de erori de medicație legate de confuzia între medicamente, pe fondul disponibilității mai multor medicamente care conțin trastuzumab și a trastuzumab emtanzinei.

I) Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății (PDS) pentru BPI/pneumonită

Ghidul pentru PDS va include următoarele elemente cheie:

- Rezumat cu privire la aspectele importante ale BPI/pneumonitei induse de trastuzumab deruxtecan (de exemplu, frecvență, grad, timp până la debut) observate în cadrul studiilor clinice
- Descrierea monitorizării și evaluării adecvate a BPI/pneumonitei la pacienții cărora li se administrează trastuzumab deruxtecan
- Descrierea detaliată a abordării terapeutice a BPI/pneumonitei la pacienții tratați cu trastuzumab deruxtecan, inclusiv îndrumări privind întreruperea administrării medicamentului, scăderea dozei și oprirea tratamentului în caz de BPI/pneumonită
- Reamintire pentru PDS cu privire la faptul că trebuie să repete informațiile cu privire la semnele și simptomele de BPI/pneumonită la fiecare vizită a pacientului, inclusiv informațiile cu privire la situațiile în care pacientul trebuie să solicite asistență medicală din partea unui PDS (de exemplu, simptomele care trebuie urmărite; importanța de a respecta programările pentru vizite)
- Reamintire pentru PDS cu privire la faptul că trebuie să furnizeze pacientului Cardul pacientului (CP), inclusiv recomandarea ca pacientul să poarte CP asupra sa în permanență

Cardul pacientului

Cardul pacientului va conține următoarele elemente cheie:

- Descrierea riscurilor importante de BPI/pneumonită asociate cu utilizarea trastuzumab deruxtecan
- Descrierea semnelor și simptomelor cheie de BPI/pneumonită și recomandări privind momentul în care pacientul trebuie să solicite asistență medicală din partea unui PDS
- Datele de contact ale medicului care prescrie trastuzumab deruxtecan
- Trimitere la Prospectul pacientului

II) Ghidul pentru profesioniștii din domeniul sănătății pentru prevenirea erorilor de medicație

Ghidul pentru PDS va conține următoarele elemente cheie:

- Alertarea PDS cu privire la riscul potențial de confuzie între Enhertu (trastuzumab deruxtecan) și alte medicamente care conțin trastuzumab și conjugatul anticorp-medicament care țintește HER2, Kadcyla (trastuzumab emtanzină)
- Măsuri de reducere a erorilor de prescriere ca urmare a similarităților între denumirile componentelor active și măsuri de evitare a erorilor în timpul fazei de prescriere din partea medicilor

- Comparație între aspectul comercial al Enhertu (trastuzumab deruxtecan) și al altor medicamente care conțin trastuzumab și al conjugatului anticorp-medicament care țintește HER2, Kadcyla (trastuzumab emtanzină)
- Strategii potențiale de reducere a riscului pentru evitarea erorilor în timpul fazei de preparare de către farmaciști
- Informații detaliate cu privire la doză, modul de administrare, preparare, precum și instrucțiuni privind evitarea erorilor de medicație în timpul administrării de către asistentele medicale

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin aprobare condiționată și în conformitate cu articolul 14-a din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, DAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descrierea	Data de finalizare
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Enhertu în tratamentul pacienților adulți cu adenocarcinom gastric sau de joncțiune gastroesofagiană (JGE) HER2-pozitiv avansat, cărora li s-a administrat o schemă anterioară pe bază de trastuzumab, DAPP va depune rezultatele finale ale studiului DS-8201-A-U306, un studiu de fază 3, multicentric, cu 2 brațe, randomizat, în regim deschis, cu Enhertu la subiecți cu adenocarcinom gastric sau al JGE HER2-pozitiv metastatic și/sau nerezecabil, care a progresat în timpul sau ulterior unui regim care conține trastuzumab.	Trimestrul 4 2025
Pentru a confirma eficacitatea și siguranța Enhertu în tratamentul pacienților adulți cu NSCLC (cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici) avansat ale căror tumori au o mutație activatoare HER2 (ERBB2) și care necesită terapie sistemică după chimioterapie pe bază de platină, cu sau fără imunoterapie, DAPP va depune rezultatele studiului DESTINY-Lung04, un studiu deschis de fază 3, randomizat, multicentric, care evaluează eficacitatea și siguranța trastuzumabului deruxtecan ca tratament de primă intenție al NSCLC nerezecabil, local avansat sau metastatic care prezintă mutații HER2 pe exonul 19 sau 20.	Trimestrul 4 2025

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
trastuzumab deruxtecan

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține: trastuzumab deruxtecan 100 mg.
După reconstituire, un flacon de 5 ml de soluție conține trastuzumab deruxtecan 20 mg/ml

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, zahăr, polisorbat 80.

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
A se citi prospectul înainte de utilizare.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

Citotoxic

Enhertu nu trebuie înlocuit cu trastuzumab sau cu trastuzumab emtanzină.

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Germania

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/20/1508/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
trastuzumab deruxtecan
Pentru administrare i.v. după reconstituire și diluare

2. MODUL DE ADMINISTRARE

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

100 mg

6. ALTE INFORMAȚII

Citotoxic

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Enhertu 100 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă trastuzumab deruxtecan

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a vi se administra acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Enhertu și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Enhertu
3. Cum vi se administrează Enhertu
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Enhertu
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Enhertu și pentru ce se utilizează

Ce este Enhertu

Enhertu este un medicament împotriva cancerului, care conține substanța activă trastuzumab deruxtecan. O parte din medicament este un anticorp monoclonal care se leagă în mod specific de celulele care au pe suprafața lor proteina HER2 (HER2 pozitive), așa cum sunt unele celule canceroase. Cealaltă parte activă din Enhertu este DXd, o substanță care distruge celulele canceroase. Odată ce medicamentul se leagă de celulele canceroase HER2 pozitive, DXd intră în celule și le distruge.

Pentru ce se utilizează Enhertu

Enhertu este utilizat pentru tratamentul adulților care:

- au **cancer mamar HER2 pozitiv** care s-a extins la alte părți ale corpului (boală metastatică) sau care nu poate fi îndepărtat chirurgical și au încercat unul sau mai multe tratamente cu acțiune specifică pentru cancerul mamar HER2 pozitiv.
- au **cancer mamar cu HER2 scăzut** care s-a extins la alte părți ale corpului (boală metastatică) sau care nu poate fi îndepărtat chirurgical și cărora li s-a administrat tratament anterior pentru boala metastatică sau la care boala a revenit pe parcursul sau în termen de 6 luni de la finalizarea chimioterapiei adjuvante (după intervenție chirurgicală). Se va efectua un test pentru a vă asigura că Enhertu este potrivit pentru dumneavoastră.
- au **cancer pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) HER2-mutant**, care s-a extins în alte părți ale corpului sau care nu poate fi îndepărtat chirurgical și care au încercat un tratament anterior. Se va efectua un test pentru a vă asigura că Enhertu este potrivit pentru dumneavoastră.
- au **cancer gastric HER2 pozitiv** care s-a extins la alte părți ale corpului sau la zone adiacente stomacului care nu poate fi îndepărtat chirurgical și au încercat un alt tratament cu acțiune specifică pentru cancerul gastric HER2 pozitiv.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Enhertu

Nu trebuie să vi se administreze Enhertu

- dacă sunteți alergic la trastuzumab deruxtecan sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).

Dacă nu sunteți sigur dacă sunteți alergic, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale înainte de a vi se administra Enhertu.

Atenționări și precauții

Înainte să vi se administreze Enhertu sau în timpul tratamentului, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă aveți:

- tuse, dificultăți la respirație, febră sau alte probleme de respirație nou-apărute sau agravate. Acestea pot fi simptome ale unei boli pulmonare grave și posibil letale, denumită boală pulmonară interstițială. Prezența unei boli de plămân sau rinichi în antecedente poate crește riscul de dezvoltare a bolii pulmonare interstițiale. Poate fi necesar ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze plămânii în timp ce luați acest medicament.
- frisoane, febră, inflamație la nivelul gurii, durere de stomac sau durere la urinare. Acestea pot fi simptome de infecție provocată de scăderea numărului de celule albe în sânge, numite neutrofile.
- dificultăți la respirație nou-apărute sau agravate, tuse, oboseală, umflare a gleznelor sau picioarelor, bătăi neregulate ale inimii, creștere bruscă în greutate, amețală sau pierdere a conștienței. Acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni în care inima dumneavoastră nu poate pompa sânge suficient de bine (scădere a fracției de ejeție a ventriculului stâng).
- probleme ale ficatului. Este posibil ca medicul dumneavoastră să vă monitorizeze ficatul, în timp ce luați acest medicament.

Medicul dumneavoastră vă va efectua teste înaintea și în timpul tratamentului cu Enhertu.

Copii și adolescenți

Enhertu nu este recomandat persoanelor cu vârsta sub 18 ani. Aceasta pentru că nu există informații despre cât de bine funcționează la această grupă de vârstă.

Enhertu împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente.

Sarcina, alăptarea, contracepția și fertilitatea

- **Sarcina**
Enhertu **nu este recomandat** în timpul sarcinii, deoarece acest medicament poate vătăma copilul nenăscut.
Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă înainte de tratament sau în timpul acestuia.
- **Alăptarea**
Nu trebuie să alăptați în timpul tratamentului cu Enhertu și timp de cel puțin 7 luni după ultima doză. Motivul este acela că nu se cunoaște dacă Enhertu trece în laptele matern. Discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră.

- **Contracepție**

Utilizați metode contraceptive eficace (anticoncepționale) pentru a evita o sarcină în timp ce vi se administrează tratament cu Enhertu.

Femeile cărora li se administrează Enhertu trebuie să continue să utilizeze metode contraceptive timp de cel puțin 7 luni după ultima doză de Enhertu.

Bărbații cărora li se administrează Enhertu și care au partenere aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace:

- în timpul tratamentului și
- timp de cel puțin 4 luni după ultima doză de Enhertu.

Discutați cu medicul despre cea mai potrivită metodă contraceptivă pentru dumneavoastră. De asemenea, discutați cu medicul dumneavoastră înainte de a înceta să utilizați metoda dumneavoastră contraceptivă.

- **Fertilitatea**

Dacă sunteți bărbat și vi se administrează tratament cu Enhertu, nu trebuie să concepeți un copil timp de 4 luni după tratament și trebuie să solicitați recomandări privind conservarea spermei înainte de tratament, deoarece medicamentul vă poate reduce fertilitatea. Prin urmare, discutați acest aspect cu medicul dumneavoastră, înainte de începerea tratamentului.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este puțin probabil ca Enhertu să vă micșoreze capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Aveți grijă dacă manifestați oboseală, aveți amețală sau vă doare capul.

3. Cum vi se administrează Enhertu

Enhertu vi se va administra într-un spital sau într-o clinică:

- Doza recomandată de Enhertu pentru tratamentul:
 - cancerului mamar HER2 pozitiv sau cu HER2 scăzut este de 5,4 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală, o dată la interval de 3 săptămâni.
 - cancerului pulmonar altul decât cel cu celule mici (NSCLC) HER2-mutant este 5,4 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală, o dată la interval de 3 săptămâni.
 - cancerului gastric HER2 pozitiv este de 6,4 mg pentru fiecare kilogram de greutate corporală, o dată la interval de 3 săptămâni.
- Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va administra Enhertu printr-o perfuzie (prin picurare) în venă.
- Prima perfuzie vi se va administra pe durata a 90 minute. Dacă aceasta decurge bine, perfuzia de la următoarele vizite poate fi administrată pe durata a 30 minute.
- Medicul dumneavoastră va decide de câte tratamente aveți nevoie.
- Înaintea fiecărei perfuzii cu Enhertu, medicul dumneavoastră vă poate administra medicamente pentru a preveni greața și vărsăturile.
- Dacă aveți simptome asociate perfuziei, medicul dumneavoastră sau asistenta medicală pot reduce viteza de perfuzare sau pot întrerupe sau opri tratamentul dumneavoastră.
- Înaintea și în timpul tratamentului cu Enhertu, medicul dumneavoastră vă va efectua teste care pot include:
 - analize de sânge pentru a verifica numărul de celule în sânge, ficatul și rinichii
 - teste pentru verificarea inimii și plămânilor dumneavoastră.
- Medicul dumneavoastră poate să vă scadă doza sau să întrerupă temporar sau să oprească definitiv tratamentul, în funcție de reacțiile dumneavoastră adverse.

Dacă omiteți o programare pentru administrarea Enhertu

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră pentru reprogramare.

Este foarte important să nu omiteți o doză de medicament.

Dacă încetați să vi se mai administreze Enhertu

Nu opriți tratamentul cu Enhertu fără a discuta cu medicul dumneavoastră.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți orice reacții adverse, inclusiv cele nemenționate în acest prospect.

Discutați imediat cu medicul dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele simptome. Acestea pot fi semne ale unei afecțiuni grave, posibil letale. Obținerea imediată a tratamentului medical poate ajuta la evitarea agravării acestor probleme.

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- O boală pulmonară denumită boală pulmonară interstițială, cu simptome care pot include tuse, dificultăți la respirație, febră sau alte probleme de respirație nou-apărute sau agravate
- O infecție provocată de scăderea numărului de neutrofile (un tip de celule albe în sânge), cu simptome care pot include frisoane, febră, inflamații la nivelul gurii, durere de stomac sau durere la urinare
- O problemă a inimii, denumită scădere a fracției de ejeție a ventriculului stâng, cu simptome care pot include dificultăți la respirație nou apărute sau agravate, tuse, oboseală, umflare a gleznelor sau picioarelor, bătăi neregulate ale inimii, creștere bruscă în greutate, amețală sau pierdere a conștienței

Alte reacții adverse

Frecvența și severitatea reacțiilor adverse poate varia în funcție de doza care vi s-a administrat. Adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale dacă observați oricare dintre următoarele reacții adverse:

Foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane)

- greață (senzație de rău), vărsături
- oboseală
- scădere a poftei de mâncare
- analize de sânge care arată scădere a numărului globulelor roșii sau albe în sânge sau scădere a numărului trombocitelor
- cădere a părului
- diaree
- constipație
- analize de sânge care arată creștere a valorilor enzimelor hepatice precum transaminazele
- dureri la nivelul mușchilor și oaselor
- scădere în greutate
- febră
- durere abdominală (de burtă)
- infecții la nivelul nasului și gâtului, inclusiv simptome de tip gripal
- durere de cap
- bășici în interiorul sau în jurul gurii
- tuse
- analize de sânge care arată valori scăzute ale potasiului în sânge
- indigestie

- infecții la nivelul plămânilor
- dificultăți la respirație
- sângerări nazale
- umflături la nivelul gleznelor și picioarelor
- amețală
- modificarea senzației gustative/gust neplăcut în gură

Frecvente (pot afecta până la 1 din 10 persoane)

- amețală
- erupții trecătoare pe piele
- analize de sânge care arată creșterea concentrațiilor de bilirubină, fosfatază alcalină sau creatinină
- mâncărime
- uscăciunea ochilor
- modificări de culoare ale pielii
- vedere încețoșată
- senzație de sete, senzație de gură uscată
- balonare
- febră însoțită de număr scăzut de celule albe în sânge, denumite neutrofile
- inflamație la nivelul stomacului
- cantitate excesivă de gaze în stomac sau intestin
- reacții asociate perfuziei cu medicament, care pot include febră, frisoane, înroșire a feței, senzație de mâncărime sau erupție trecătoare pe piele

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#)**. Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Enhertu

Enhertu va fi păstrat de profesioniștii din domeniul sănătății la spital sau în clinica unde vi se administrează tratamentul. Detaliile privind păstrarea sunt următoarele:

- Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
- Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
- A se păstra la frigider (2 °C - 8 °C). A nu se congela.
- Soluția perfuzabilă preparată este stabilă timp de până la 24 ore la temperaturi de 2 °C - 8 °C și protejată de lumină, și trebuie aruncată după aceea.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Enhertu

- Substanța activă este trastuzumab deruxtecan.
Un flacon de pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă conține trastuzumab deruxtecan 100 mg. După reconstituire, un flacon de 5 ml de soluție conține trastuzumab deruxtecan 20 mg/ml.

- Celelalte componente sunt L-histidină, clorhidrat de L-histidină monohidrat, zahăr, polisorbat 80.

Cum arată Enhertu și conținutul ambalajului

Enhertu este o pulbere liofilizată de culoare albă până la alb-gălbuie, furnizată într-un flacon din sticlă brună transparentă cu dop din cauciuc, sigiliu din aluminiu și capsă detașabilă din plastic. Fiecare cutie conține 1 flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Germania

Fabricantul

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +45 (0) 33 68 19 99

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +354 5357000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +46 (0) 40 699 2524

United Kingdom (Northern Ireland)

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 7808 0

Acest prospect a fost revizuit în {LL/AAAA}

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <https://www.ema.europa.eu/en>.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

În scopul prevenirii erorilor de medicație, se vor verifica etichetele flaconului pentru a se asigura faptul că medicamentul care urmează să fie pregătit și administrat este Enhertu (trastuzumab deruxtecan) și nu trastuzumab sau trastuzumab emtanzină.

Trebuie să se utilizeze procedurile corespunzătoare pentru pregătirea medicamentelor chimioterapice. Trebuie să se utilizeze o tehnică aseptică adecvată pentru următoarele proceduri de reconstituire și diluare.

Reconstituire

- A se reconstitui imediat înainte de diluare.
- Poate fi necesar mai mult de un flacon pentru o doză completă. Se va calcula doza (mg), volumul total de soluție Enhertu reconstituită necesar și numărul de flacoane de Enhertu necesar.

- Se va reconstitui fiecare flacon de 100 mg folosind o seringă sterilă pentru a injecta lent 5 ml de apă pentru preparate injectabile în fiecare flacon, în vederea obținerii unei concentrații finale de 20 mg/ml.
- Se rotește ușor flaconul, până la dizolvarea completă. A nu se agita.
- Din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie utilizat imediat. Dacă nu se utilizează imediat, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de până la 48 ore, la 2 °C până la 8 °C. Flacoanele de Enhertu reconstituit se vor păstra la frigider, la 2 °C până la 8 °C, protejate de lumină. A nu se congela.
- Medicamentul reconstituit nu conține conservanți și este conceput exclusiv pentru o singură utilizare.

Diluare

- Se va extrage cantitatea calculată din flacon(flacoane) folosind o seringă sterilă. Se va inspecta soluția reconstituită pentru a depista eventuale particule și modificări de culoare. Soluția trebuie să fie limpede și incoloră până la galben deschis. A nu se utiliza dacă se observă particule vizibile sau dacă soluția este tulbure sau prezintă modificări de culoare.
- Se va dilua volumul calculat de Enhertu reconstituit, într-o pungă de perfuzie care conține 100 ml de soluție de glucoză 5%. Nu se va utiliza soluție de clorură de sodiu. Se recomandă o pungă de perfuzie fabricată din clorură de polivinil sau poliolefină (copolimer de etilenă și polipropilenă).
- Se va răsturna ușor punga de perfuzie pentru a amesteca complet soluția. A nu se agita.
- Se va acoperi punga de perfuzie pentru a o proteja de lumină.
- Dacă nu se utilizează imediat, se va păstra la temperatura camerei timp de până la 4 ore, incluzând timpul de preparare și perfuzare, sau în frigider la 2 °C până la 8 °C timp de până la 24 ore, și se va proteja de lumină. A nu se congela.
- A se elimina orice cantitate rămasă neutilizată din flacon.

Administrare

- Dacă soluția perfuzabilă preparată a fost păstrată la frigider (2 °C până la 8 °C), se recomandă ca soluția să fie lăsată să ajungă la temperatura camerei înainte de administrare, fiind protejată de lumină.
- Enhertu se va administra sub formă de perfuzie intravenoasă, numai prin filtru în linie din polietersulfonă (PES) sau polisulfonă (PS) de 0,20 sau 0,22 microni.
- Doza inițială trebuie administrată sub formă de perfuzie intravenoasă cu durată de 90 minute. Dacă perfuzia anterioară a fost bine tolerată, dozele ulterioare de Enhertu pot fi administrate sub formă de perfuzii cu durată de 30 minute. A nu se administra intravenos rapid sau în bolus.
- Se va acoperi punga de perfuzie pentru a o proteja de lumină.
- A nu se amesteca Enhertu cu alte medicamente sau administra alte medicamente prin aceeași linie intravenoasă.

Eliminare

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.