

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enhertu 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg trastuzumabu derukstekanu. Po rekonstytucji jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 20 mg/ml trastuzumabu derukstekanu (patrz punkt 6.6).

Trastuzumab derukstekan jest koniugatem przeciwciała z lekiem (*antibody-drug conjugate*, ADC), który zawiera humanizowane przeciwciało monoklonalne (*monoclonal antibody*, mAb) anty-HER2 IgG1 o tej samej sekwencji aminokwasowej co trastuzumab, wytwarzane przez komórki ssacze (komórki jajnika chomika chińskiego), kowalencyjnie związane z DXd, pochodną eksatekanu i inhibitorem topoizomerazy I, poprzez rozszczepialny łącznik oparty na tetrapeptydzie. Około 8 cząsteczek derukstekanu jest przyłączonych do każdej cząsteczki przeciwciała.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie białej do żółtawobiałej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Rak piersi

HER2-dodatni rak piersi

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2.

Rak piersi z niską ekspresją HER2

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z rakiem piersi z niską ekspresją HER2, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej chemoterapię we wskazaniu przerzutowym lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia (patrz punkt 4.2).

Rak żołądka

Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego

(*gastroesophageal junction*, GEJ), którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy Enhertu powinien być przepisywany przez lekarza i podawany pod nadzorem lekarza mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.

Produktu leczniczego Enhertu nie należy zastępować trastuzumabem ani trastuzumabem emtanzyną.

Wybór pacjentów

HER2-dodatni rak piersi

Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem we wskazaniu raka piersi powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek $\geq 2,0$ według hybrydyzacji *in situ* (*in situ hybridization*, ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (*in vitro diagnostic*, IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu.

Rak piersi z niską ekspresją HER2

Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem powinni mieć udokumentowany status nowotworu z niską ekspresją HER2, zdefiniowany jako wynik IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-, zgodnie z oceną przeprowadzoną przy pomocy urządzenia IVD z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu (patrz punkt 5.1).

Rak żołądka

Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem we wskazaniu raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek ≥ 2 według hybrydyzacji *in situ* (ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu.

Dawkowanie

Rak piersi

Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu wynosi 5,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Rak żołądka

Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu wynosi 6,4 mg/kg podawana we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub niedopuszczalnej toksyczności.

Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu można podawać w postaci 30-minutowych wlewów.

Należy zmniejszyć szybkość podawania produktu leczniczego Enhertu lub podawanie przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z wlewem (patrz punkt 4.8). W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji związanych z wlewem należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Enhertu.

Premedykacja

Enhertu ma działanie wymiotne (patrz punkt 4.8), co obejmuje opóźnione nudności i (lub) wymioty. Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Enhertu pacjentom należy w premedykacji podać w schemacie skojarzonym dwa lub trzy produkty lecznicze (np. deksametazon z antagonistą receptora 5-HT₃ i (lub) antagonistą receptora NK1 oraz inne produkty lecznicze zgodnie ze wskazaniem), żeby zapobiec nudnościom i wymiotom indukowanym chemioterapią.

Modyfikacja dawki

Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania, zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia produktem leczniczym Enhertu zgodnie z wytycznymi zawartymi w tabelach 1 i 2.

Po zmniejszeniu dawki nie należy ponownie zwiększać dawki produktu leczniczego Enhertu.

Tabela 1. Schemat redukcji dawki

Schemat redukcji dawki	Rak piersi	Rak żołądka
Zalecana dawka początkowa	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Pierwsze zmniejszenie dawki	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Drugie zmniejszenie dawki	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Konieczne dalsze zmniejszenie dawki	Przerwać leczenie	Przerwać leczenie

Tabela 2. Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc	Bezobjawowa śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (stopień 1.)	Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do czasu powrotu do stopnia 0, a następnie: <ul style="list-style-type: none">• jeśli działanie ustąpi w ciągu 28 dni lub mniej od dnia wystąpienia, należy utrzymać dawkę.• jeśli działanie ustąpi po okresie dłuższym niż 28 dni od dnia wystąpienia, należy zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 1).• rozważyć leczenie kortykosteroidami, gdy tylko podejrzewa się śródmiąższową chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.4).
	Objawowa śródmiąższowa choroba płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc (stopień 2. lub wyższy)	<ul style="list-style-type: none">• Trwale zaprzestać leczenia produktem leczniczym Enhertu.• Niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami, gdy tylko podejrzewa się śródmiąższową chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.4).
Neutropenia	Stopień 3. (poniżej $1,0-0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none">• Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do czasu powrotu do stopnia 2. lub

Działanie niepożądane	Nasilenie		Modyfikacja leczenia
			niższego, a następnie utrzymać dawkę.
	Stopień 4. (poniżej $0,5 \times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do czasu powrotu do stopnia 2. lub niższego. Zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 1).
Gorączka neutropeniczna	Bezwzględna liczba neutrofilów poniżej $1,0 \times 10^9/l$ oraz gorączka powyżej $38,3^\circ C$ lub gorączka $38^\circ C$ lub wyższa utrzymująca się przez ponad godzinę.		<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do ustąpienia działania. Zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 1).
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)	LVEF większa niż 45%, a bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej wynosi 10% do 20%		<ul style="list-style-type: none"> Kontynuować leczenie produktem leczniczym Enhertu.
	LVEF 40% do 45%	A bezwzględny spadek w stosunku do wartości wyjściowej jest mniejszy niż 10%	<ul style="list-style-type: none"> Kontynuować leczenie produktem leczniczym Enhertu. Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni.
		A bezwzględny spadek w stosunku do wartości wyjściowej wynosi 10% do 20%	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu. Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni. Jeśli LVEF nie powróci do wartości mniejszej o maksymalnie 10% w stosunku do wartości wyjściowej, należy trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu. Jeśli LVEF powróci do wartości mniejszej o maksymalnie 10% w stosunku do wartości wyjściowej, należy wznowić leczenie produktem leczniczym Enhertu w tej samej dawce.
	LVEF poniżej 40% lub bezwzględny spadek w stosunku do wartości wyjściowej jest większy niż 20%		<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu. Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni. Jeśli LVEF poniżej 40% lub potwierdzony bezwzględny spadek w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20%, należy trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu.
	Objawowa zastoinowa niewydolność serca (CHF)		<ul style="list-style-type: none"> Trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu

Stopnie toksyczności są zgodne z kryteriami NCI-CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute*), wersja 5.0.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

W przypadku opóźnienia lub pominięcia podania planowej dawki, należy ją podać jak najszybciej, nie czekając do następnego planowego cyklu. Schemat podawania należy skorygować w celu utrzymania 3-tygodniowego odstępu pomiędzy dawkami. Następną dawkę należy podać zgodnie z podanymi wyżej zaleceniami dotyczącymi dawkowania.

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Enhertu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat.

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny [CLcr] ≥ 60 i < 90 ml/min) lub umiarkowanymi (CLcr ≥ 30 i < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Nie można określić potencjalnej potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub schyłkową chorobą nerek, ponieważ ciężkie zaburzenia czynności nerek stanowiły kryterium wykluczenia w badaniach klinicznych. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano większą częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc 1. i 2. stopnia/nieinfekcyjnego zapalenia płuc, prowadzącego do przerwania terapii. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek podczas wizyty wyjściowej, którzy otrzymywali produkt leczniczy Enhertu w dawce 6,4 mg/kg, zaobserwowano większą częstość występowania poważnych działań niepożądanych w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych, w tym śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc (patrz punkt 4.4).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ raza górnej granicy normy (GGN), niezależnie od wartości transaminazy asparaginianowej (AspAT). Potencjalna potrzeba dostosowania dawki u pacjentów z bilirubiną całkowitą $> 1,5$ -krotności GGN, niezależnie od wartości AspAT, nie może zostać określona z powodu niewystarczających danych; z tego względu takich pacjentów należy uważnie monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Enhertu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne.

Sposób podawania

Produkt leczniczy Enhertu jest przeznaczony do podawania dożylnego. Musi być rozpuszczony i rozcieńczony przez personel medyczny i podany we wlewie dożylnym. Produktu leczniczego Enhertu nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc

Podczas stosowania produktu leczniczego Enhertu zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc i (lub) nieinfekcyjnego zapalenia płuc (patrz punkt 4.8). Obserwowano przypadki zgonu. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie kaszlu, duszności, gorączki i (lub) wszelkich nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Oznaki śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy niezwłocznie zbadać. Pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy ocenić za pomocą obrazowania radiograficznego, najlepiej tomografii komputerowej (TK). Należy rozważyć konsultację z pulmonologiem. W przypadku bezobjawowej (stopnia 1.) śródmiąższowej choroby płuc lub bezobjawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć leczenie kortykosteroidami (np. $\geq 0,5$ mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika). Podawanie produktu leczniczego Enhertu należy wstrzymać do czasu powrotu do stopnia 0. i można je wznowić zgodnie z instrukcją w tabeli 2 (patrz punkt 4.2). W przypadku objawowej śródmiąższowej choroby płuc lub objawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc (stopnia 2. lub wyższego) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami (np. ≥ 1 mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika) i kontynuować przez co najmniej 14 dni, a następnie stopniowo odstawiać przez co najmniej 4 tygodnie. Produkt leczniczy Enhertu należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których stwierdzono objawową (stopnia 2. lub wyższego) śródmiąższową chorobę płuc lub objawowe nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.2). Pacjenci ze śródmiąższową chorobą płuc lub nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie lub pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc i powinni być starannie monitorowani (patrz punkt 4.2).

Neutropenia

W badaniach klinicznych produktu leczniczego Enhertu zgłaszano przypadki neutropenii zakończone zgonem, w tym gorączki neutropenicznej. Należy wykonać pełną morfologię krwi przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu i przed każdym podaniem oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi. W oparciu o nasilenie neutropenii może być konieczne przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Enhertu (patrz punkt 4.2).

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory

W trakcie stosowania terapii anti-HER2 obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF).

Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu oraz w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, należy wykonywać standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA [wielobramkowa angiografia radioizotopowa]) w celu oceny LVEF. W przypadku spadku LVEF należy leczenie przerywać. W przypadku stwierdzenia LVEF poniżej 40% lub bezwzględnego zmniejszenia w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20% należy trwale odstawić produkt leczniczy Enhertu. Produkt leczniczy Enhertu należy trwale odstawić u pacjentów z objawową zastoinową niewydolnością serca (CHF) (patrz Tabela 2 w punkcie 4.2).

Toksyczne działanie na zarodek i płód

Produkt leczniczy Enhertu może spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stosowanie trastuzumabu, antagonisty receptora HER2, w okresie ciąży powodowało przypadki małowodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania, inhibitor topoizomerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży (patrz punkt 4.6).

U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu ustalić status ciążowy. Pacjentkę należy poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy doradzić stosowanie skutecznej antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu. Należy doradzić mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, aby stosowali skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu (patrz punkt 4.6).

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ metabolizm i wydalanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji inhibitora topoizomerazy I, DXd, produkt leczniczy Enhertu należy podawać ostrożnie pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2).

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Jednoczesne podawanie z rytonawirem, inhibitorem OATP1B, CYP3A i P-gp, lub z itrakonazolem, silnym inhibitorem CYP3A i P-gp, nie powodowało istotnego klinicznie (około 10-20%) zwiększenia ekspozycji na trastuzumab derukstekan lub uwolniony inhibitor topoizomerazy I, DXd. Nie ma konieczności dostosowania dawki podczas jednoczesnego podawania trastuzumabu derukstekanu z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami transporterów CYP3A, OATP1B lub P-gp (patrz punkt 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

U kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu ustalić status ciążowy.

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu.

Mężczyźni, których partnerki są w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczną antykoncepcję w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enhertu u kobiet w okresie ciąży. Trastuzumab, antagonist receptoru HER2, może jednak spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu do obrotu stosowanie trastuzumabu, antagonisty receptora HER2, w okresie ciąży powodowało przypadki małowodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka. Na

podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania, inhibitor topoizomerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży (patrz punkt 5.3).

Nie zaleca się podawania produktu leczniczego Enhertu kobietom w ciąży, a pacjentki należy poinformować o potencjalnym ryzyku dla płodu przed zajściem w ciążę. Kobiety, które zajądą w ciążę, muszą natychmiast skontaktować się z lekarzem. U kobiet, które zajądą w ciążę podczas leczenia produktem leczniczym Enhertu lub w ciągu 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu, zaleca się ściśle monitorowanie.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy trastuzumab derukstekan przenika do mleka ludzkiego. Ludzka immunoglobulina IgG wydzielana jest do mleka kobiecego, a możliwość wchłaniania i wystąpienia ciężkich działań niepożądanych u niemowlęcia nie jest znana. Z tego względu kobiety nie powinny karmić piersią w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu ani przez 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki. Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego Enhertu, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Nie przeprowadzono specjalnych badań płodności z trastuzumabem derukstekanem. Wyniki badań toksyczności na zwierzętach wykazały, że produkt leczniczy Enhertu może upośledzać funkcje rozrodcze i płodność samców. Nie wiadomo, czy trastuzumab derukstekan lub jego metabolity znajdują się w osoczu nasienia. Przed rozpoczęciem leczenia należy poradzić pacjentom płci męskiej, aby zasięgnęli porady w zakresie przechowywania nasienia. Mężczyźni nie mogą zamrażać ani oddawać nasienia przez cały okres leczenia oraz przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy Enhertu może wywierać niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Pacjentom należy zalecić zachowanie ostrożności podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn w przypadku wystąpienia zmęczenia, bólu głowy lub zawrotów głowy podczas leczenia produktem leczniczym Enhertu (patrz punkt 4.8).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 5,4 mg/kg (n= 944) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 9,6 miesiąca (zakres od 0,2 do 37,9 miesiąca).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (76,8%), zmęczenie (56,1%), wymioty (44,6%), tysienie (39,1%), niedokrwistość (35,1%), neutropenia (34,4%), zaparcia (34,3%), zmniejszenie łaknienia (33,1%), biegunka (29,3%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (27,6%), bóle mięśniowo-szkieletowe (26,5%), leukopenia (24,3%) i małopłytkowość (24,2%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute*), wersja 5.0, były neutropenia (16,3%), niedokrwistość (9,2%), zmęczenie (7,5%), leukopenia (6,3%), małopłytkowość (5,9%), nudności (5,6%), limfopenia (4,8%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (3,9%), hipokaliemia (3,5%), wymioty (2,2%), zapalenie płuc (1,9%), biegunka (1,8%), zmniejszenie łaknienia (1,7%), gorączka neutropeniczna (1,2%), duszność (1,2%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1,1%),

zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (1,1%) i bóle mięśniowo-szkieletowe (1,1%). U 1,5% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc (1,2%).

Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 32,2% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (12,2%), zmęczenie (4,6%), niedokrwistość (3,9%), leukopenia (3,6%), śródmiąższowa choroba płuc (2,8%), małopłytkowość (2,8%), zakażenie górnych dróg oddechowych (2,3%), nudności (2,1%) i zapalenie płuc (2,1%). Dawkę zmniejszono u 19,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były nudności (4,8%), zmęczenie (4,0%), neutropenia (3,0%) i małopłytkowość (2,3%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 12,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (8,5%).

Produkt leczniczy Enhertu 6,4 mg/kg

Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 6,4 mg/kg (n = 619) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 5,6 miesiąca (zakres od 0,7 do 41,0 miesięcy).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (71,1%), zmęczenie (58,8%), zmniejszenie łaknienia (53,8%), niedokrwistość (43,5%), neutropenia (42,2%), wymioty (39,1%), biegunka (35,5%), łysienie (35,5%), zaparcia (31,8%), małopłytkowość (30,5%), leukopenia (28,3%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (23,7%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE, wersja 5.0, były neutropenia (27,9%), niedokrwistość (23,1%), leukopenia (12,9%), małopłytkowość (9,0%), zmęczenie (8,2%), zmniejszenie łaknienia (8,1%), limfopenia (7,4%), nudności (5,8%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (4,7%), hipokaliemia (4,2%), zapalenie płuc (2,9%), gorączka neutropeniczna (2,9%), wymioty (2,4%), biegunka (2,1%), zmniejszenie masy ciała (2,1%), zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi (1,8%), śródmiąższowa choroba płuc (1,6%), duszność (1,3%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,1%). U 2,6% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc (1,9%).

Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 39,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (16,0%), niedokrwistość (7,8%), zmęczenie (5,5%), leukopenia (4,0%), zmniejszenie łaknienia (4,0%), śródmiąższowa choroba płuc (3,9%), zapalenie płuc (3,6%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,6%) i małopłytkowość (2,7%). Dawkę zmniejszono u 30,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były: zmęczenie (10,7%), nudności (6,5%), neutropenia (6,1%), zmniejszenie łaknienia (5,7%) i małopłytkowość (2,9%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 17,0% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (12,4%).

U pacjentów z rakiem żołądka leczonych produktem leczniczym Enhertu w dawce 6,4 mg/kg (n = 229), u 22,7% przetoczono krew w ciągu 28 dni od wystąpienia niedokrwistości lub małopłytkowości. Przetoczenie krwi przeprowadzano przede wszystkim z powodu niedokrwistości.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu w badaniach klinicznych, przedstawiono w tabeli 3. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (SOC) i kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do

< 1/100), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

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

Klasyfikacja układów i narządów/termin preferowany lub termin grupowy	Częstość występowania przy dawce 5,4 mg/kg	Częstość występowania przy dawce 6,4 mg/kg
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze		
Zakażenie górnych dróg oddechowych ^a	Bardzo często	Bardzo często
Zapalenie płuc	Często	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego		
Niedokrwistość ^b	Bardzo często	Bardzo często
Neutropenia ^c	Bardzo często	Bardzo często
Małopłytkowość ^d	Bardzo często	Bardzo często
Leukopenia ^e	Bardzo często	Bardzo często
Limfopenia ^f	Często	Bardzo często
Gorączka neutropeniczna	Często	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania		
Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często	Bardzo często
Hipokaliemia ^g	Bardzo często	Bardzo często
Odwodnienie	Często	Często
Zaburzenia układu nerwowego		
Ból głowy ^h	Bardzo często	Bardzo często
Zawroty głowy	Bardzo często	Często
Zaburzenia smaku	Często	Bardzo często
Zaburzenia oka		
Niewyraźne widzenie ⁱ	Często	Często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia		
Śródmiąższowa choroba płuc ^j	Bardzo często	Bardzo często
Kaszel	Bardzo często	Bardzo często
Duszność	Bardzo często	Często
Krwawienie z nosa	Bardzo często	Często
Zaburzenia żołądka i jelit		
Nudności	Bardzo często	Bardzo często
Wymioty	Bardzo często	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często	Bardzo często
Zaparcie	Bardzo często	Bardzo często
Ból brzucha ^k	Bardzo często	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów/termin preferowany lub termin grupowy	Częstość występowania przy dawce 5,4 mg/kg	Częstość występowania przy dawce 6,4 mg/kg
Zapalenie jamy ustnej ^l	Bardzo często	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często	Często
Rozdęcie brzucha	Często	
Wzdęcia	Często	
Zapalenie błony śluzowej żołądka	Często	
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych		
Zwiększona aktywność aminotransferaz ^m	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej		
Łysienie	Bardzo często	Bardzo często
Wysypka ⁿ	Bardzo często	Często
Świąd	Często	Często
Hiperpigmentacja skóry ^o	Często	Często
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej		
Bóle mięśniowo-szkieletowe ^p	Bardzo często	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		
Zmęczenie ^q	Bardzo często	Bardzo często
Gorączka	Bardzo często	Bardzo często
Obrzęk obwodowy	Często	Bardzo często
Badania diagnostyczne		
Zmniejszenie masy ciała	Bardzo często	Bardzo często
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej ^r	Bardzo często	Bardzo często
Zwiększenie poziomu fosfatazy zasadowej we krwi	Często	Często
Zwiększenie poziomu bilirubiny we krwi ^s	Często	Często
Zwiększenie poziomu kreatyniny we krwi	Często	Często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach		
Reakcje związane z wlewem ^t	Często	Często

^a Obejmuje grypę, choroby grypopodobne, zapalenie nosogardzieli, zapalenie krtani, zapalenie zatok, nieżyt nosa i zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b Obejmuje niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i zmniejszenie hematokrytu.

^c Obejmuje neutropenię i zmniejszoną liczbę neutrofilów.

^d Obejmuje małopłytkowość i zmniejszoną liczbę płytek krwi.

^e Obejmuje leukopenię i zmniejszoną liczbę białych krwinek.

^f Obejmuje limfopenię i zmniejszoną liczbę limfocytów.

^g Obejmuje hipokaliemię i zmniejszenie poziomu potasu we krwi.

^h Obejmuje ból głowy, zatokowy ból głowy i migrenę.

ⁱ W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje niewyraźne widzenie i zaburzenia widzenia. W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje tylko niewyraźne widzenie.

- ^j W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 5,4 mg/kg, śródmiąższowa choroba płuc obejmuje zdarzenia, które zostały uznane za śródmiąższową chorobę płuc: nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 56), śródmiąższową chorobę płuc (n = 46), organizujące się zapalenie płuc (n = 5), zapalenie płuc (n = 3), zmiany w płucach (n = 1), ostrą niewydolność oddechową (n = 1), nacieki w płucach (n = 1), zapalenie naczyń chłonnych (n = 1), zwłóknienie płuc (n = 1), niewydolność oddechową (n = 4), popromienne zapalenie płuc (n = 1) i zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 2). W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 6,4 mg/kg, śródmiąższowa choroba płuc obejmuje śródmiąższową chorobę płuc (n = 32), zacinienie płuc (n = 1), organizujące się zapalenie płuc (n = 4), zapalenie płuc (n = 1), nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 65), popromienne zapalenie płuc (n = 1) i niewydolność oddechową (n = 4).
- ^k Obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból żołądka i jelit, ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu.
- ^l Obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej, pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej oraz zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej.
- ^m Obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie gammaglutamylotransferazy, nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby i nieprawidłową czynność wątroby.
- ⁿ W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje wysypkę, wysypkę krostkową, wysypkę plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę grudkowo-plamistą. W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje wysypkę, wysypkę krostkową i wysypkę grudkowo-plamistą.
- ^o Obejmuje hiperpigmentację skóry, przebarwienie skóry i zaburzenia pigmentacji.
- ^p Obejmuje bóle pleców, bóle mięśni, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, ból kości, ból szyi, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej i dyskomfort kończyn.
- ^q Obejmuje astenię, zmęczenie, złe samopoczucie i letarg.
- ^r W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 5,4 mg/kg, zmniejszenie frakcji wyrzutowej obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 146) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 32), niewydolność serca (n = 3), zastoinową niewydolność serca (n = 1) i zaburzenie czynności lewej komory (n = 1). W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 6,4 mg/kg, zmniejszenie frakcji wyrzutowej obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 88) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 10) oraz zaburzenie czynności lewej komory (n = 1).
- ^s Obejmuje zwiększenie poziomu bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemię, zwiększenie poziomu bilirubiny bezpośredniej i zwiększenie poziomu bilirubiny pośredniej.
- ^t W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 5,4 mg/kg, przypadki reakcji związanych z wlewem obejmują dreszcze (n = 1), reakcję związaną z wlewem (n = 11), nadwrażliwość (n = 2), uderzenia gorąca (n = 1) i reakcje w miejscu podania wstrzyknięcia (n = 1). W przypadku wszystkich rodzajów raka, przy dawce 6,4 mg/kg, przypadki reakcji związanych z wlewem obejmują reakcję związaną z wlewem (n = 6), nadwrażliwość (n = 1), uderzenia gorąca (n = 1), niedociśnienie (n = 1), wynaczynienie w miejscu wlewu (n = 1), wysypka (n = 1) i świszczący oddech (n = 1). Wszystkie przypadki reakcji związanych z wlewem były stopnia 1. i stopnia 2.

Opis wybranych działań niepożądanych

Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 944) śródmiąższowa choroba płuc wystąpiła u 12,2% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc była stopnia 1. (3,0%) i stopnia 2. (7,1%). Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły 1,0% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie wystąpiły zdarzenia stopnia 4. Zdarzenia stopnia 5. (zakończone zgonem) wystąpiły u 1,2% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 26 dni do 23,3 miesiąca) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 619) śródmiąższowa choroba płuc wystąpiła u 16,6% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc była stopnia 1. (4,7%) i stopnia 2. (8,4%). Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,5% pacjentów, a zdarzenia stopnia 4. wystąpiły u 0,2% pacjentów. Zdarzenia stopnia 5. (zakończone zgonem) wystąpiły u 1,9% pacjentów. U jednego pacjenta występowała w przeszłości śródmiąższowa choroba płuc, która uległa nasileniu po leczeniu, prowadząc do wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc stopnia 5. (zakończonej zgonem). Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 4,2 miesiąca (zakres: -0,5 do 21,0) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Neutropenia

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 944) neutropenię zgłoszono u 34,4% pacjentów, a u 16,3% wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 43 dni (zakres od 1 dnia do 24,8 miesięcy), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 22 dni (zakres od 1 dnia do 14,7 miesięcy). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 1,3% pacjentów, a 0,1% z nich miało charakter zdarzeń stopnia 5. (patrz punkt 4.2).

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 619) neutropenię zgłoszono u 42,2% pacjentów, a u 27,9% wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 16 dni (zakres od 1 dnia do 24,8 miesięcy), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 9 dni (zakres od 2 dni do 17,2 miesięcy). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 3,1% pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 944) zmniejszenie LVEF odnotowano u 36 pacjentów (3,8%), z których 4 przypadki (0,4%) były stopnia 1., 27 przypadków (2,9%) było stopnia 2., a 5 przypadków (0,5%) było stopnia 3. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub wielobramkowa angiografia radioizotopowa [MUGA]) wynosiła 139/874 (15,9%) w przypadku stopnia 2. i 7 (0,8%) w przypadku stopnia 3. Nie badano leczenia produktem leczniczym Enhertu u pacjentów z LVEF mniejszą niż 50% przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.2).

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 619) zmniejszenie LVEF odnotowano u 11 pacjentów (1,8%), z których 1 przypadek (0,2%) był stopnia 1., 7 przypadków (1,1%) było stopnia 2., a 3 przypadki (0,5%) były stopnia 3. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub wielobramkowa angiografia radioizotopowa [MUGA]) wynosiła 81/557 (14,5%) w przypadku stopnia 2. i 7/557 (1,3%) w przypadku stopnia 3.

Reakcje związane z wlewem

W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 944) reakcje związane z wlewem zgłoszono u 16 pacjentów (1,7%), wszystkie te przypadki miały stopień nasilenia 1. lub 2. Nie zgłoszono żadnego zdarzenia stopnia 3. Trzy zdarzenia (0,3%) dotyczące reakcji związanej z wlewem doprowadziły do przerwania podawania dawki, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia.

W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 619) reakcje związane z wlewem zgłoszono u 13 pacjentów (2,1%), wszystkie te przypadki miały stopień nasilenia 1. lub 2. Nie zgłoszono żadnego zdarzenia stopnia 3. Jedno zdarzenie (0,2%) dotyczące reakcji związanej z wlewem doprowadziło do przerwania podawania dawki, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do przerwania leczenia.

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje potencjał immunogenności. We wszystkich dawkach ocenianych w badaniach klinicznych u 2,0% (34/1668) ocenianych pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi po leczeniu produktem leczniczym Enhertu. Częstość występowania pojawiających się w trakcie leczenia przeciwciał neutralizujących przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi wynosiła 0,1% (1/1668). Nie stwierdzono związku między rozwojem przeciwciał a reakcjami typu alergicznego.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 944) 23,8% było w wieku 65 lat lub starszych, a 4% było w wieku 75 lat lub starszych. Częstsze występowanie działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (51%) w porównaniu z pacjentami poniżej 65 lat (42%), co prowadziło do częstszego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Spośród 619 pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów, 39,9% było w wieku 65 lat lub starszych, a 7,4% było w wieku 75 lat lub starszych. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowana u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych wynosiła 59,9%, a u młodszych pacjentów 62,4%. Częstsze występowanie działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (67,4%) w porównaniu z pacjentami poniżej 75 lat (60,9%). U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych częściej występowały ciężkie działania niepożądane (32,6%) oraz zdarzenia zakończone zgonem (6,5%) w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 75 lat (20,6% i 2,3%). Dane są ograniczone w celu ustalenia bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych.

Różnice etniczne

W badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych różnic w ekspozycji lub skuteczności pomiędzy pacjentami z różnych grup etnicznych. U pacjentów z Azji otrzymujących produkt leczniczy Enhertu w dawce 6,4 mg/kg częściej (różnica wynosząca $\geq 10\%$) występowała neutropenia (58,1% wobec 18,6%), niedokrwistość (51,1% wobec 32,4%), leukopenia (42,7% wobec 6,9%), małopłytkowość (40,5% wobec 15,4%) i limfopenia (17,6% wobec 7,3%) w porównaniu z pacjentami spoza Azji. U 4,3% pacjentów z Azji wystąpiło zdarzenie krwawienia w ciągu 14 dni od wystąpienia małopłytkowości w porównaniu z 1,6% pacjentów spoza Azji.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

Nie określono maksymalnej tolerowanej dawki trastuzumabu derukstekanu. W badaniach klinicznych nie badano pojedynczych dawek większych niż 8,0 mg/kg. W przypadku przedawkowania należy ściśle obserwować pacjentów pod kątem przedmiotowych lub podmiotowych objawów działań niepożądanych i wdrożyć odpowiednie leczenie objawowe.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, inhibitory HER2 (receptora ludzkiego naskórkowego czynnika wzrostu 2), kod ATC: L01FD04

Mechanizm działania

Produkt leczniczy Enhertu, trastuzumab derukstekan, jest koniugatem leku z przeciwciałem ukierunkowanym na HER2. Przeciwciało jest humanizowaną immunoglobuliną IgG1 anty-HER2 przyłączoną do derukstekanu, inhibitora topoizomerazy I (DXd), związaną przez rozszczepialny łącznik oparty na tetrapeptydzie. Koniugat przeciwciała z lekiem jest stabilny w osoczu. Funkcją części przeciwciała jest wiązanie się z HER2 ulegającym ekspresji na powierzchni niektórych komórek nowotworowych. Po związaniu kompleks trastuzumab derukstekan ulega internalizacji i rozszczepieniu wewnątrzkomórkowego łącznika przez enzymy lizosomalne, które ulegają regulacji i górze w komórkach nowotworowych. Po uwolnieniu, DXd po przejściu przez błonę komórkową, powoduje uszkodzenie DNA i apoptotyczną śmierć komórki. DXd, pochodna eksatekanu, jest około 10 razy silniejsza niż SN-38 - aktywny metabolit irynotekanu.

Badania *in vitro* wskazują, że ta część trastuzumabu derukstekanu, którą stanowi przeciwciało, i która ma taką samą sekwencję aminokwasów jak trastuzumab, również wiąże się z receptorem FcγRIIIa i dopełniaczem C1q. Przeciwciało pośredniczy w cytotoksyczności komórkowej zależnej od przeciwciała (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2. Ponadto przeciwciało hamuje sygnalizację poprzez szlak kinazy fosfatydyloinozytolu 3 (PI3 K) w ludzkich komórkach raka piersi, które wykazują nadekspresję HER2.

Skuteczność kliniczna

HER2-dodatni rak piersi

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu badano w wieloośrodkowym, otwartym, kontrolowanym czynnym komparatorem, randomizowanym, dwuramiennym badaniu III fazy DESTINY-Breast03, do którego włączono pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej leczenie przerzutów trastuzumabem i taksanem lub u których doszło do nawrotu choroby w trakcie leczenia adjuwantowego lub w ciągu 6 miesięcy od jego zakończenia.

Wymagane były archiwalne próbki guza piersi w celu wykazania dodatniego wyniku HER2 zdefiniowanego jako HER2 IHC 3+ lub ISH-dodatni. Z badania wykluczono pacjentów z śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagającym leczenia sterydami lub śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc stwierdzonym w trakcie badań przesiewowych, pacjentów z nieleczonymi lub objawowymi przerzutami do mózgu, pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca w wywiadzie oraz pacjentów, którzy otrzymali wcześniej leczenie przerzutów koniugatem leku z przeciwciałem skierowanym przeciwko HER2. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 1:1 do grupy otrzymującej produkt Enhertu 5,4 mg/kg (N = 261) lub trastuzumab emtanzynę 3,6 mg/kg (N = 263) we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie. Randomizacja była stratyfikowana wedle statusu receptora hormonalnego, wcześniejszego leczenia pertuzumabem i obecności choroby trzewnej. Leczenie podawano do wystąpienia progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie wolne od progresji (PFS) na podstawie zaślepionej, niezależnej, centralnej oceny (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności stanowiło przeżycie całkowite (OS). PFS

oparte na ocenie badacza, potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) i czas trwania odpowiedzi (DOR) stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

Cechy demograficzne pacjentów i wyjściowe cechy choroby były równomiernie rozłożone w obu grupach. Spośród 524 randomizowanych pacjentów wyjściowe cechy demograficzne i cechy choroby były następujące: mediana wieku 54 lata (zakres: od 20 do 83); 65 lat lub więcej (20,2%); kobiety (99,6%); osoby rasy azjatyckiej (59,9%), osoby rasy białej (27,3%), osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie (3,6%); stan sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (62,8%) lub 1 (36,8%); status receptora hormonalnego (dodatni: 51,9%); obecność choroby trzewnej (73,3%); wcześniej leczone i stabilne przerzuty do mózgu (21,8%); 48,3% pacjentów otrzymało wcześniej jedną linię ogólnoustrojowego leczenia przerzutów. Odsetek pacjentów, którzy nie otrzymali wcześniej leczenia przerzutów, wynosił 9,5%. Odsetek pacjentów uprzednio leczonych pertuzumabem wynosił 61,1%.

Na etapie wstępnie określonej analizy okresowej PFS w oparciu o 245 zdarzeń (73% wszystkich zdarzeń zaplanowanych do końcowej analizy) badanie wykazało statystycznie istotną poprawę PFS wg BICR u pacjentów randomizowanych do grupy Enhertu w porównaniu z grupą otrzymującą trastuzumab emtanzynę. Dane dotyczące przeżycia całkowitego (OS) były w momencie analizy niedojrzałe.

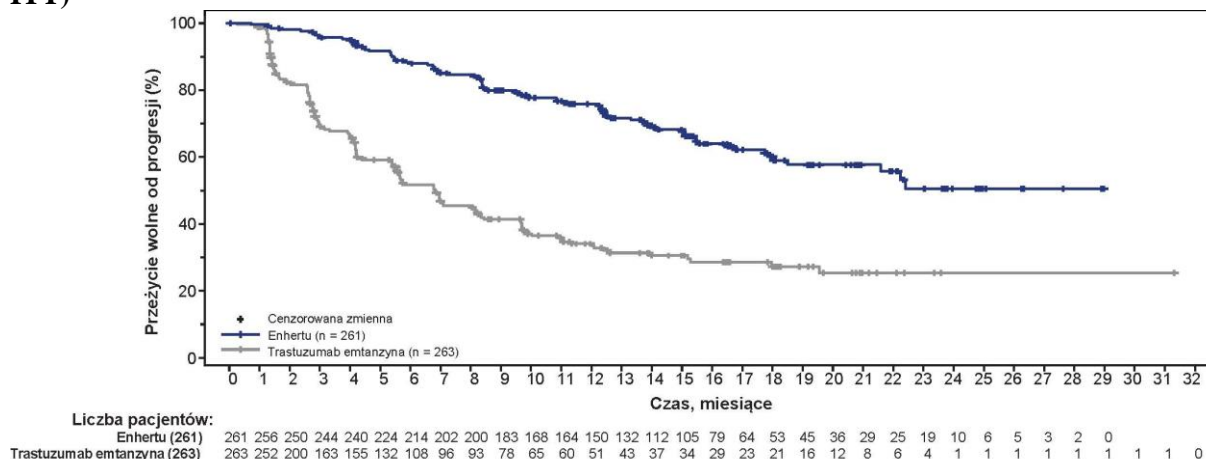
Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY-Breast03 (analiza ITT)

Parametr skuteczności	Enhertu N = 261	Trastuzumab emtanzyna N = 263
Przeżycie wolne od progresji (PFS) wg BICR		
Liczba zdarzeń (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediana, miesiące (95% CI)	NR (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Iloraz hazardu (95% CI)	0,28 (0,22; 0,37)	
Wartość p	p < 0,000001 [†]	
Przeżycie całkowite (OS)		
Liczba zdarzeń (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Mediana, miesiące (95% CI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Przeżycie po 9 miesiącach (95% CI)	96,1% (92,8; 97,9)	91,3% (87,1; 94,2)
Iloraz hazardu (95% CI)	0,55 (0,36; 0,86)	
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) wg BICR		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
95% CI	(74,3; 84,4)	(28,5; 40,3)
Odpowiedź całkowita n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
Odpowiedź częściowa n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)
Czas trwania odpowiedzi wg BICR		
Mediana, miesiące (95% CI)	NR (20,3; NE)	NR (12,6; NE)

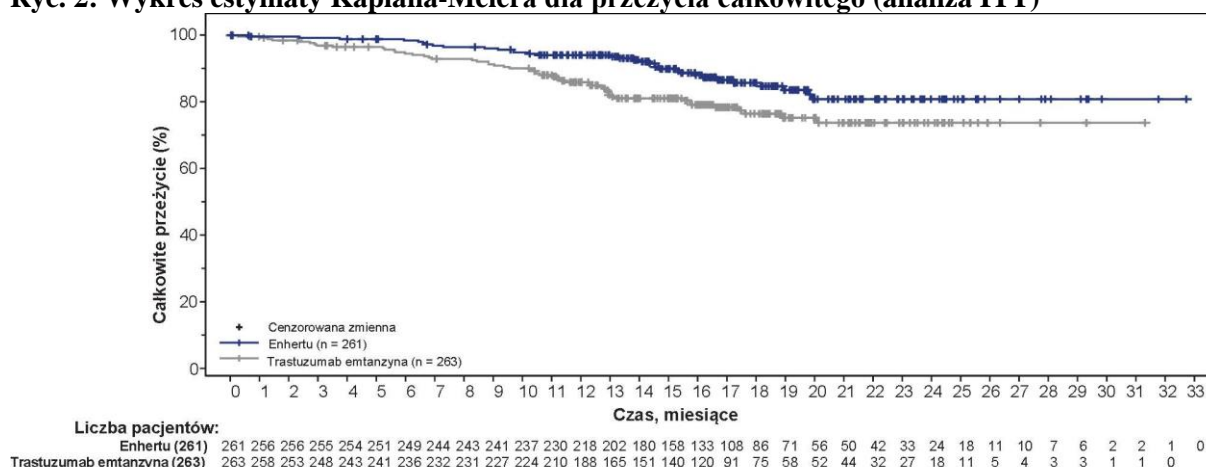
CI = przedział ufności; NE = nieestymowalne; NR = nie osiągnięto

[†] Do szóstego miejsca po przecinku

Ryc. 1: Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji wg BICR (analiza ITT)



Ryc. 2: Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla przeżycia całkowitego (analiza ITT)



Podobne wyniki PFS obserwowano we wstępnie określonych podgrupach na podstawie wcześniejszego leczenia pertuzumabem, statusu receptora hormonalnego i obecności choroby trzewnej.

DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enheru badano w wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniu II fazy DESTINY Breast01, do którego włączono pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym i (lub) przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów opartych na anty-HER2, w tym trastuzumab emtanzynę (100%), trastuzumab (100%) i pertuzumab (65,8%). Wymagane były archiwalne próbki guza piersi w celu wykazania dodatniego wyniku HER2 zdefiniowanego jako HER2 IHC 3+ lub ISH-dodatni. Z badania wykluczono pacjentów z leczoną śródmiąższową chorobą płuc w wywiadzie lub stwierdzoną w trakcie badań przesiewowych, pacjentów z nieleczonymi lub objawowymi przerzutami do mózgu oraz pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca w wywiadzie. Włączeni pacjenci mieli co najmniej jedną mierzalną zmianę według kryteriów oceny odpowiedzi w guzach litych (RECIST w. 1.1). Produkt leczniczy Enheru podawano we wlewie dożylnym w dawce 5,4 mg/kg raz na trzy tygodnie do czasu progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był potwierdzony odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1 w populacji wyodrębnionej zgodnie z zaplanowanym leczeniem (ITT), ocenianej w ramach niezależnej oceny centralnej. Drugorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był czas trwania odpowiedzi (DOR).

Spośród 184 pacjentów włączonych do badania DESTINY Breast01 wyjściowe cechy demograficzne i choroby były następujące: mediana wieku 55 lat (zakres: od 28 do 96); 65 lat lub więcej (23,9%);

kobiety (100%); osoby rasy białej (54,9%), osoby rasy azjatyckiej (38,0%), osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie (2,2%); stan sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (55,4%) lub 1 (44,0%); status receptora hormonalnego (dodatni: 52,7%); obecność choroby trzewnej (91,8%); wcześniej leczone i stabilne przerzuty do mózgu (13,0%); mediana liczby wcześniejszych terapii przypadków z przerzutami: 5 (zakres: 2 do 17); suma średnic docelowych zmian (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Wcześniejsza analiza (mediana czasu trwania obserwacji 11,1 miesiąca [zakres: 0,7 do 19,9 miesiąca]) wykazała potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi 60,9% (95% CI: 53,4; 68,0), przy czym 6,0% stanowiły osoby z całkowitą odpowiedzią i 54,9% z częściową odpowiedzią; 36,4% pacjentów miało stabilną chorobę, 1,6% miało postępującą chorobę, a 1,1% było niemożliwych do oceny. Mediana czasu trwania odpowiedzi w tym czasie wynosiła 14,8 miesiąca (95% CI: 13,8; 16,9), przy czym 81,3% pacjentów wykazało odpowiedź ≥ 6 miesięcy (95% CI: 71,9; 87,8). Wyniki dotyczące skuteczności uzyskane na podstawie zaktualizowanej wartości po zamknięciu bazy danych przy medianie czasu trwania obserwacji wynoszącej 20,5 miesiąca (zakres: 0,7 do 31,4 miesiąca) przedstawiono w tabeli 5.

Tabela 5. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY Breast01 (analiza ITT)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (CI 95%)*†	61,4% (54,0; 68,5)
Odpowiedź całkowita (CR)	6,5%
Odpowiedź częściowa (PR)	54,9%
Czas trwania odpowiedzi‡	
Mediana, miesiące (95% CI)	20,8 (15,0; NR)
% z czasem trwania odpowiedzi ≥ 6 miesięcy (95% CI)§	81,5% (72,2; 88,0)

ORR 95% CI obliczono metodą Cloppera-Pearsona

CI = przedział ufności

95% CI obliczone metodą Brookmeyera-Crowleya

*Potwierdzone odpowiedzi (przez zaślepiiony niezależny centralny zespół oceniający) zdefiniowano jako zarejestrowaną odpowiedź albo CR albo PR, potwierdzoną przez powtarzane badanie obrazowe wykonane co najmniej 4 tygodnie po wizycie, podczas której po raz pierwszy zaobserwowano odpowiedź.

† Spośród 184 pacjentów 35,9% pacjentów miało stabilną chorobę, 1,6% miało chorobę postępującą, a 1,1% było niemożliwych do oceny.

‡ Obejmuje 73 pacjentów z ocenianymi danymi

§ Na podstawie estymacji Kaplana-Meiera

NR = nie osiągnięto

Stałą aktywność przeciwnowotworową obserwowano we wcześniej określonych podgrupach na podstawie wcześniejszego leczenia pertuzumabem i statusu receptora hormonalnego.

Rak piersi z niską ekspresją HER2

DESTINY-Breast04

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu badano w wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu III fazy DESTINY-Breast04, do którego włączono 557 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi z niską ekspresją HER2. Badanie obejmowało dwie kohorty: 494 pacjentów z dodatnim statusem receptora hormonalnego (HR+) oraz 63 pacjentów z ujemnym statusem receptora hormonalnego (HR-). Niska ekspresja HER2 była zdefiniowana jako wynik IHC 1+ (zdefiniowane jako słabe częściowe wybarwienie błony komórkowej w ponad 10% komórek nowotworowych) lub IHC 2+/ISH-, zgodnie z oznaczeniem PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) ocenionym w laboratorium centralnym. Wymagane było wcześniejsze otrzymanie przez pacjentów chemioterapii we wskazaniu przerzutowym lub wystąpienie nawrotu choroby w trakcie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia.

Zgodnie z kryteriami włączenia do badania pacjenci z HR+ musieli otrzymać co najmniej jedną terapię hormonalną i nie kwalifikować się do kolejnej terapii hormonalnej podczas randomizacji. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie lub do grupy otrzymującej chemioterapię zgodną z wyborem lekarza (N = 184, erybulina 51,1%, kapecytabina 20,1%, gemcytabina 10,3%, nab-paklitaksel 10,3% lub paklitaksel 8,2%). Randomizacja była stratyfikowana wedle statusu HER2 określonego przez IHC (IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-), liczby wcześniejszych linii chemioterapii we wskazaniu przerzutowym (1 lub 2) oraz statusu HR/wcześniejszego leczenia CDK4/6i (HR-dodatni ze wcześniejszym leczeniem inhibitorem CDK4/6, HR-dodatni bez wcześniejszego leczenia inhibitorem CDK4/6 lub HR-ujemny). Leczenie podawano do wystąpienia progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Z badania wykluczono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagającym leczenia sterydami lub śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc stwierdzonym w trakcie badań przesiewowych oraz pacjentów z klinicznie istotną chorobą serca w wywiadzie. Z badania wykluczono również pacjentów z nieleczonymi lub objawowymi przerzutami do mózgu lub pacjentów z wynikiem oceny stanu sprawności według ECOG > 1.

Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności było przeżycie wolne od progresji (PFS) w przypadku pacjentów z HR-dodatnim rakiem piersi na podstawie zaślepionej, niezależnej, centralnej oceny (BICR) zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1. Kluczowy drugorzędowy punkt końcowy skuteczności stanowiło PFS na podstawie BICR zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1 w populacji ogólnej (wszyscy zrandomizowani pacjenci z HR-dodatnim statusem i HR-ujemnym statusem), całkowite przeżycie (OS) w grupie pacjentów z HR-dodatnim statusem i OS w populacji ogólnej. ORR, DOR oraz wyniki leczenia zgłaszane przez pacjenta (*patient-reported outcomes*, PRO) stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

Cechy demograficzne pacjentów i wyjściowe cechy choroby były równomiernie rozłożone w obu grupach. Spośród 557 randomizowanych pacjentów wyjściowe cechy demograficzne i cechy choroby były następujące: mediana wieku 57 lat (zakres: od 28 do 81); 23,5% to osoby w wieku 65 lat lub starsze; 99,6% to kobiety, a 0,4% to mężczyźni; 47,9% stanowiły osoby rasy białej, 40,0% to osoby rasy azjatyckiej, 1,8% to osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie. Wyjściowy stan sprawności według ECOG u pacjentów wynosił 0 (54,8%) lub 1 (45,2%); status IHC 1+ występował u 57,6% pacjentów, IHC 2+/ISH- u 42,4%, HR-dodatni u 88,7%, HR-ujemny u 11,3%; u 69,8% występowały przerzuty do wątroby, u 32,9% przerzuty do płuc, a u 5,7% przerzuty do mózgu. Odsetek pacjentów stosujących wcześniej antracyklinę w leczeniu (neo)adjuwantowym wynosił 46,3%, a we wskazaniu miejscowo zaawansowanym i (lub) przerzutowym wynosił 19,4%. Mediana wynosiła 3 wcześniejsze linie ogólnoustrojowego leczenia przerzutów (zakres: 1 do 9), przy czym 57,6 pacjentów otrzymało wcześniej 1 schemat chemioterapii, 40,9% 2 schematy, a u 3,9% pacjentów wykazano wczesną progresję (progresja w leczeniu neo/adjuwantowym). Wśród pacjentów z HR-dodatnim statusem mediana wcześniejszych linii terapii hormonalnych wynosiła 2 (zakres: 0 do 9), a 70% otrzymywało wcześniej leczenie inhibitorem CDK4/6.

Wyniki dotyczące skuteczności podsumowano w Tabeli 6 oraz na Rycinie 3 i 4.

Tabela 6. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY-Breast04

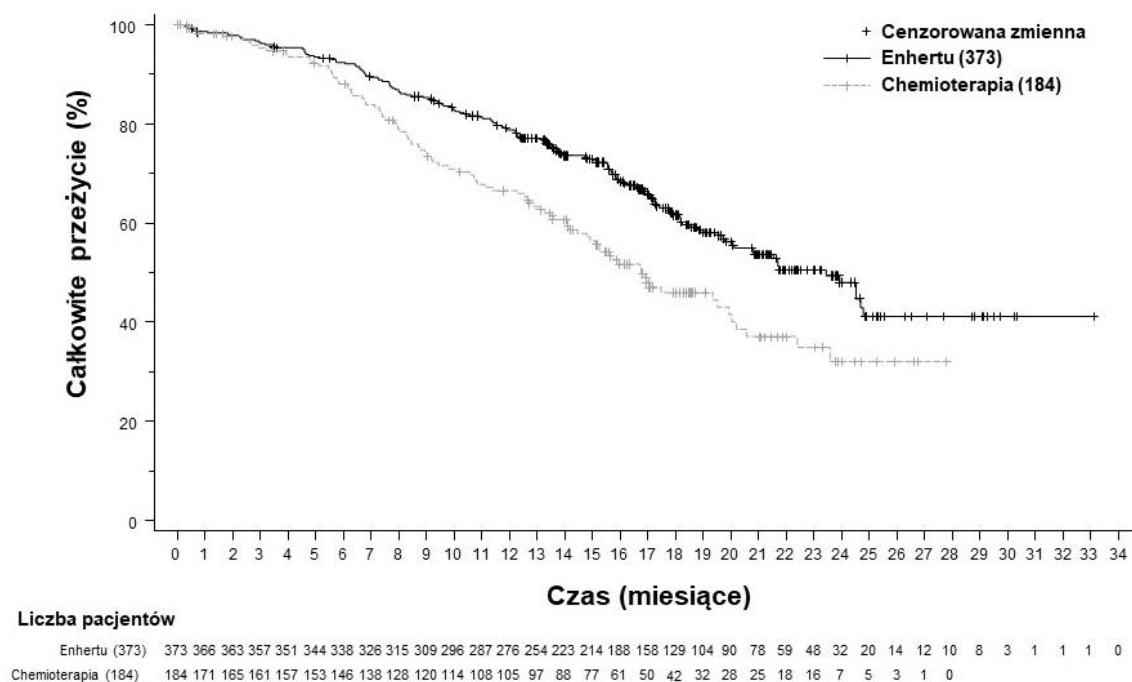
Parametr skuteczności	Kohorta HR-dodatnia		Populacja ogólna (kohorta HR-dodatnia i HR-ujemna)	
	Enhertu (N = 331)	Chemoterapia (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Chemoterapia (N = 184)
Całkowite przeżycie				
Liczba zdarzeń (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Mediana, miesiące (95% CI)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Iloraz hazardu (95% CI)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
Wartość p	0,0028		0,001	
Przeżycie wolne od progresji wg BICR				
Liczba zdarzeń (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Mediana, miesiące (95% CI)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Iloraz hazardu (95% CI)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
Wartość p	< 0,0001		< 0,0001	
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi wg BICR *				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95% CI	47,0; 58,0	11,0; 22,8	47,1; 57,4	11,3; 22,5
Odpowiedź całkowita n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Odpowiedź częściowa n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Czas trwania odpowiedzi wg BICR*				
Mediana, miesiące (95% CI)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)

CI = przedział ufności

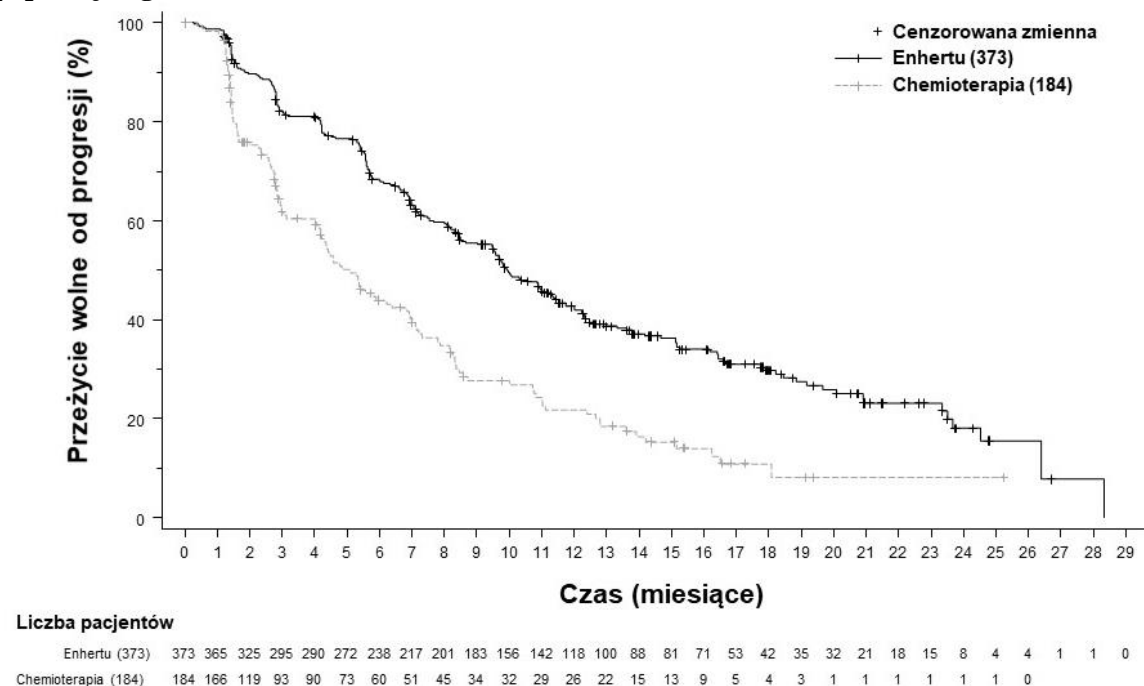
*Na podstawie danych z elektronicznej karty obserwacji pacjenta dla kohorty HR-dodatniej: N = 333 w przypadku grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu i N = 166 w przypadku grupy otrzymującej chemioterapię.

Zaobserwowano zgodne korzyści w zakresie OS i PFS we wszystkich wstępnie określonych podgrupach, w tym w podgrupie opartej na statusie HR, w podgrupie otrzymującej wcześniejsze leczenie CDK4/6i, w podgrupie opartej na liczbie wcześniejszych chemioterapii oraz na statusie IHC 1+ i IHC 2+/ISH-. W podgrupie ze statusem HR-ujemnym mediana OS wynosiła 18,2 miesiąca (95% CI: 13,6, nieestymowalne) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu w porównaniu do 8,3 miesiąca (95% CI: 5,6; 20,6) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej chemioterapię z ilorazem hazardu 0,48 (95% CI: 0,24; 0,95). Mediana PFS wynosiła 8,5 miesiąca (95% CI: 4,3; 11,7) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej produkt leczniczy Enhertu i 2,9 miesiąca (95% CI: 1,4; 5,1) u pacjentów zrandomizowanych do grupy otrzymującej chemioterapię z ilorazem hazardu 0,46 (95% CI: 0,24; 0,89).

Ryc. 3: Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla całkowitego przeżycia (populacja ogólna)



Ryc. 4: Wykres estymaty Kaplana-Meiera dla przeżycia wolnego od progresji wg BICR (populacja ogólna)



Rak żołądka

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enherthu badano w wieloośrodkowym, otwartym, jednoramiennym badaniu II fazy DESTINY-Gastric02, prowadzonym w ośrodkach w Europie i Stanach Zjednoczonych. Do badania włączono pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których doszło do progresji przy otrzymywaniu wcześniejszego schematu leczenia opartego na trastuzumabie. Pacjenci musieli wykazać centralnie udokumentowany dodatni status

HER2 zdefiniowany jako wynik IHC 3+ lub IHC 2+/ISH-dodatni. Z badania wykluczono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagających leczenia steroidami lub śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w czasie badania przesiewowego, pacjentów z istotną klinicznie chorobą serca w wywiadzie oraz pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu. Produkt leczniczy Enhertu podawano we wlewie dożylnym w dawce 6,4 mg/kg raz na trzy tygodnie do czasu progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia niedopuszczalnej toksyczności. Pierwszorzędnym punktem końcowym oceny skuteczności był potwierdzony na podstawie niezależnej, centralnej oceny (ICR) odsetek odpowiedzi obiektywnych (ORR) zgodnie z kryteriami RECIST w. 1.1. Drugorzędnymi punktami końcowymi oceny skuteczności były czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz przeżycie całkowite (OS).

Spośród 79 pacjentów włączonych do badania DESTINY-Gastric02 wyjściowe cechy demograficzne i choroby były następujące: mediana wieku 61 lat (zakres: od 20 do 78); 72% stanowili mężczyźni; 87% osoby rasy białej; 5% osoby rasy azjatyckiej, 1% osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie. Stan sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0 (37%) lub 1 (63%); u 34% występował gruczolakorak żołądka, a u 66% gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego; u 86% wynik badania IHC wynosił 3+, a u 13% wynik badania był IHC 2+/ISH-dodatni; u 63% występowały przerzuty do wątroby.

Wyniki dotyczące skuteczności w zakresie ORR, DOR i OS podsumowano w Tabeli 7.

Tabela 7. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY-Gastric02 (pełen zbiór do analizy*)

Parametr skuteczności	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Data odcięcia danych 8 listopada 2021 r.</i>	
Potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi[†] (CI 95%)[‡]	41,8 (30,8, 53,4)
Odpowiedź całkowita n (%)	4 (5,1)
Odpowiedź częściowa n (%)	29 (36,7)
Czas trwania odpowiedzi Mediana [§] , miesiące (95% CI) [¶]	8,1 (5,9, NE)

NE = nieestymowalne

*Obejmuje wszystkich pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu Enhertu

[†] Oceniono przez niezależny centralny zespół oceniający

[‡] Obliczono metodą Cloppera-Pearsona

[§]Na podstawie estymaty Kaplana-Meiera

[¶]Obliczono metodą Brookmeyera-Crowleya

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu badano w wieloośrodkowym, otwartym, randomizowanym badaniu II fazy DESTINY-Gastric01, prowadzonym w ośrodkach w Japonii i Korei Południowej. Do tego wspomagającego badania włączono dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim, miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których doszło do progresji przy otrzymywaniu co najmniej dwóch wcześniejszych schematów leczenia, obejmujących trastuzumab, lek z grupy fluoropirymidyny oraz lek platynowy. Pacjenci byli randomizowani w stosunku 2:1 do grupy otrzymującej produkt Enhertu (N = 126) lub chemioterapię wybraną przez lekarza: irynotekan (N = 55) lub paklitaksel (N = 7). Wymagano, aby próbki guza wykazywały centralnie udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub IHC 2+/ISH-dodatni. Z badania wykluczono pacjentów ze śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie, wymagających leczenia steroidami lub śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w czasie badania przesiewowego, pacjentów z istotną klinicznie chorobą serca w wywiadzie oraz pacjentów z aktywnymi przerzutami do mózgu. Leczenie podawano

do wystąpienia progresji choroby, zgonu, wycofania zgody lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności. Pierwszorzędowym punktem końcowym oceny skuteczności był niepotwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) na podstawie niezależnej, centralnej oceny (ICR) zgodnie z kryteriami RECIST ver. 1.1. Przeżycie całkowite (OS), przeżycie wolne od progresji (PFS), czas trwania odpowiedzi (DOR) oraz potwierdzony odsetek obiektywnych odpowiedzi (ORR) stanowiły drugorzędowe punkty końcowe.

Cechy demograficzne pacjentów i wyjściowe cechy choroby były równomiernie rozłożone w grupach leczenia. Spośród 188 pacjentów mediana wieku wynosiła 66 lat (zakres: od 28 do 82); 76% stanowili mężczyźni; 100% to osoby pochodzące z Azji. Wynik oceny stanu sprawności pacjentów według ECOG wynosił 0 (49%) lub 1 (51%); u 87% występował gruczolakorak żołądka, a u 13% gruczolakorak połączenia żołądkowo-przełykowego; u 76% wynik badania IHC wynosił 3+, a u 23% odnotowano wynik badania IHC 2+/ISH-dodatni; u 54% występowały przerzuty do wątroby; u 29% występowały przerzuty do płuc; suma średnic zmian docelowych wynosiła <5 cm u 47%, ≥5 do < 10 cm u 30% i ≥ 10 cm u 17%; u 55% stosowano dwa, a u 45% trzy lub więcej wcześniejszych schematów leczenia w przebiegu miejscowo zaawansowanego lub przerzutowego raka.

Wyniki dotyczące skuteczności produktu leczniczego Enhertu (n = 126) w porównaniu z chemioterapią zgodną z wyborem lekarza (n = 62) wykazały potwierdzony ORR wynoszący 40,5% (95% CI: 31,8, 49,6) w porównaniu z 11,3% (95% CI: 4,7, 21,9) (wartość p <0,0001). Odsetek odpowiedzi całkowitej wyniósł 7,9% w porównaniu z 0%, a odsetek odpowiedzi częściowej wyniósł 32,5% w porównaniu z 11,3%. Dodatkowe wyniki dotyczące skuteczności produktu leczniczego Enhertu w porównaniu z chemioterapią zgodną z wyborem lekarza wykazały medianę DOR wynoszącą 11,3 miesiąca (95% CI: 5,6, NE) w porównaniu z 3,9 miesiąca (95% CI: 3,0, 4,9); mediana OS wyniosła 12,5 miesiąca (95% CI: 9,6, 14,3) w porównaniu z 8,4 miesiąca (95% CI: 6,9, 10,7; HR=0,59 [95% CI: 0,39, 0,88], wartość p =0,0097); wartość PFS wyniosła 5,6 miesiąca (95% CI: 4,3, 6,9) w porównaniu z 3,5 miesiąca (95% CI: 2,0, 4,3; HR=0,47 [95% CI: 0,31, 0,71]). Zaktualizowana analiza OS, wstępnie określona przy wyniku 133 zgonów, nadal wykazywała korzyści w zakresie przeżycia przy zastosowaniu leczenia produktem Enhertu w porównaniu z grupą otrzymującą leczenie według wyboru lekarza (iloraz hazardu = 0,60). Mediana OS wynosiła 12,5 miesiąca (95% CI: 10,3, 15,2) w grupie otrzymującej produkt Enhertu i 8,9 miesiąca (95% CI: 6,4, 10,4) w grupie otrzymującej leczenie według wyboru lekarza.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków uchyliła obowiązek dołączania wyników badań we wszystkich podgrupach populacji dzieci i młodzieży z rakiem piersi i rakiem żołądka (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczania warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i w razie konieczności ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Trastuzumab derukstekan podawany jest dożylnie. Nie przeprowadzono badań z innymi drogami podania.

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji oszacowano, że objętość dystrybucji w przedziale centralnym (Vc) trastuzumabu derukstekanu i inhibitora topoizomerazy I, DXd, wynosiła odpowiednio 2,68 l i 27,0 l.

W warunkach *in vitro* średnie wiązanie DXd z białkami ludzkiego osocza wynosiło około 97%.

W warunkach *in vitro* stosunek stężenia DXd we krwi do stężenia w osoczu wynosił około 0,6.

Metabolizm

Trastuzumab derukstekan podlega wewnątrzkomórkowemu rozszczepieniu przez enzymy lizosomalne w celu uwolnienia DXd.

Oczekuje się, że humanizowane przeciwciało monoklonalne HER2 IgG1 zostanie zdegradowane na małe peptydy i aminokwasy poprzez szlaki kataboliczne w taki sam sposób, jak endogenna IgG.

Badania metabolizmu *in vitro* na mikrosomach ludzkiej wątroby wskazują, że DXd jest metabolizowany głównie przez CYP3A4 na szlakach oksydacyjnych.

Eliminacja

Po dożylnym podaniu trastuzumabu derukstekanu pacjentom z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami lub rakiem piersi z niską ekspresją HER2 z przerzutami klirens trastuzumabu derukstekanu w populacji objętej analizą farmakokinetyczną obliczono jako 0,41 l/dobę, a klirens DXd wyniósł 19,6 l/godzinę. U pacjentów z miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego klirens trastuzumabu derukstekanu był o 16% wyższy niż u pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami. Klirens DXd na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej oszacowano na 446 l/dobę i 401 l/dobę odpowiednio dla pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami oraz miejscowo zaawansowanym lub przerzutowym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego. W cyklu 3 pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji ($t_{1/2}$) trastuzumabu derukstekanu i uwolnionego DXd wynosił około 7 dni. Obserwowano umiarkowaną kumulację (około 35% w cyklu 3 w porównaniu z cyklem 1) trastuzumabu derukstekanu.

Po dożylnym podaniu DXd szczurom głównym szlakiem wydalania był kał drogą żółciową. DXd był składnikiem występującym w największej ilości w moczu, kale i żółci. Po jednorazowym podaniu dożylnym trastuzumabu-derukstekanu (6,4 mg/kg) małym składnikiem występującym w największej ilości w moczu i kale był niezmienny uwolniony DXd. Nie badano wydalania DXd u ludzi.

Interakcje *in vitro*

Wpływ produktu leczniczego Enhertu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

Badania *in vitro* wskazują, że DXd nie hamuje głównych enzymów CYP450, w tym CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A. Badania *in vitro* wskazują, że DXd nie hamuje transporterów OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP ani BSEP.

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę produktu leczniczego Enhertu

W warunkach *in vitro* DXd był substratem P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 i BCRP. Nie oczekuje się żadnych istotnych klinicznie interakcji z produktami leczniczymi będącymi inhibitorami transporterów MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1 i BCRP (patrz punkt 4.5).

Liniowość lub nielineowość

Ekspozycja na trastuzumab derukstekan i uwolniony DXd po podaniu dożylnym zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 3,2 mg/kg do 8,0 mg/kg (około 0,6 do 1,5 raza zalecanej dawki) z małą do umiarkowanej zmiennością międzyosobniczą. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, zmienność międzyosobnicza klirensu eliminacji trastuzumabu derukstekanu i DXd wynosiła odpowiednio 24% i 30%, a centralnej objętości dystrybucji wynosiła odpowiednio 15% i 47%. Zmienność osobnicza w wartościach AUC trastuzumabu derukstekanu i DXd (pole pod krzywą stężenia w surowicy w funkcji czasu) wynosiła odpowiednio około 8% i 14%.

Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek (20–96 lat), rasa, pochodzenie etniczne, płeć i masa ciała nie miały istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na trastuzumab derukstekan ani na uwolniony DXd.

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wiek (zakres 20–96 lat) nie wpływał na farmakokinetykę trastuzumabu derukstekanu.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono specjalnego badania dotyczącego zaburzeń czynności nerek. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej obejmującej pacjentów z łagodnymi [klirens kreatyniny (CLcr) ≥ 60 i < 90 ml/min] lub umiarkowanymi (CLcr ≥ 30 i < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek (według estymacji Cockcrofta-Gaulta) stwierdzono, że na farmakokinetykę uwolnionego DXd nie wpływały łagodne lub umiarkowane zaburzenia czynności nerek w porównaniu z prawidłową czynnością nerek (CLcr ≥ 90 ml/min).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono specjalnego badania dotyczącego zaburzeń czynności wątroby. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wpływ zmian na farmakokinetykę trastuzumabu derukstekanu u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ raza GGN, niezależnie od poziomu AspAT, nie ma znaczenia klinicznego. Nie ma wystarczających danych dotyczących pacjentów z bilirubiną całkowitą $> 1,5$ do 3 razy GGN, bez względu na poziom AspAT, aby móc wyciągnąć wnioski, a dane dotyczące pacjentów z bilirubiną całkowitą > 3 razy GGN, niezależnie od poziomu AspAT nie są dostępne (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Dzieci i młodzież

Nie przeprowadzono badań oceniających farmakokinetykę trastuzumabu derukstekanu u dzieci i młodzieży.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

U zwierząt, po podaniu trastuzumabu derukstekanu na poziomie ekspozycji na inhibitor topoizomerazy I (DXd) poniżej klinicznej ekspozycji w osoczu, obserwowano toksyczność w narządach limfatycznych i krwiotwórczych, jelitach, nerkach, płucach, jądrach i skórze. U tych zwierząt poziomy ekspozycji na koniugat przeciwciała z lekiem (ADC) były podobne lub przekraczały kliniczną ekspozycję w osoczu.

DXd był klastogenny zarówno w teście mikrojądrowym szpiku kostnego szczura *in vivo*, jak i w teście aberracji chromosomów płuc chomika chińskiego *in vitro* i nie był mutagenny w teście mutacji powrotnych na bakteriiach *in vitro*.

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości trastuzumabu derukstekanu.

Nie przeprowadzono specjalnych badań płodności z trastuzumabem derukstekanem. Na podstawie wyników ogólnych badań toksyczności na zwierzętach wykazano, że trastuzumab derukstekan może upośledzać funkcje rozrodcze i płodność samców.

Nie przeprowadzono badań toksyczności reprodukcyjnej ani rozwojowej u zwierząt ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu. Na podstawie wyników ogólnych badań toksyczności na zwierzętach, trastuzumab derukstekan i DXd były toksyczne dla szybko dzielących się komórek (narządów limfatycznych i krwiotwórczych, jelit i jąder), a DXd był genotoksyczny, co sugeruje potencjalne działanie embriotoksyczne i teratogenne.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać tego produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, poza wymienionymi w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

Nie należy stosować roztworu chlorku sodu do infuzji do rekonstytucji lub rozcieńczenia, ponieważ może to spowodować tworzenie się cząstek stałych.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

4 lata.

Przygotowany roztwór

Przygotowany roztwór wykazuje chemiczną i fizyczną stabilność przez 24 godziny w temperaturze 2 °C do 8 °C.

Z mikrobiologicznego punktu widzenia produkt leczniczy należy zużyć natychmiast. Jeśli roztwór nie zostanie zużyty od razu, użytkownik ponosi odpowiedzialność za czas i warunki przechowywania przed użyciem, które zwykle nie powinny przekraczać 24 godzin w temperaturze od 2 °C do 8 °C, chyba że roztwór został przygotowany w kontrolowanych i zwalidowanych warunkach aseptycznych.

Rozcieńczony roztwór

Zaleca się natychmiastowe użycie rozcieńczonego roztworu. Jeśli nie zostanie zużyty natychmiast, przygotowany roztwór rozcieńczony w workach infuzyjnych zawierających 5% roztwór glukozy można przechowywać w temperaturze pokojowej ($\leq 30\text{ °C}$) do 4 godzin lub w lodówce w temperaturze od 2 °C do 8 °C do 24 godzin, chroniąc przed światłem. Czas przechowywania liczy się od momentu przygotowania roztworu.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2 °C-8 °C).

Nie zamrażać.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Produkt leczniczy Enhertu jest dostarczany w fiolkach o pojemności 10 ml wykonanych z bursztynowego szkła borosilikonowego typu 1, zamkniętych korkiem z gumy butylowej powlekanej fluorożywicą i zabezpieczonych aluminiowo-polipropylenowym, żółtym, karbowanym kapslem typu flip-off.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.

Należy stosować odpowiednie procedury przygotowania chemioterapeutycznych produktów leczniczych. Podczas rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego należy zastosować odpowiednią technikę aseptyki.

Rekonstytucja

- Zrekonstruować bezpośrednio przed rozcieńczeniem.
- Do podania pełnej dawki konieczne może być użycie więcej niż jednej fiolek. Należy obliczyć dawkę (mg), całkowitą wymaganą objętość rozpuszczonego roztworu oraz liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego Enhertu (patrz punkt 4.2).
- Zawartość każdej 100 mg fiolek należy zrekonstruować przy użyciu jałowej strzykawki, powoli wstrzykując 5 ml wody do wstrzykiwań do każdej fiolek, aby uzyskać końcowe stężenie 20 mg/ml.
- Delikatnie obracać fiolkę, aż do całkowitego rozpuszczenia. Nie wstrząsać.
- Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, fiolek z przygotowanym roztworem produktu leczniczego Enhertu należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2 °C do 8 °C do 24 godzin od momentu zrekonstruowania, chroniąc przed światłem. Nie zamrażać. Przygotowany do podania produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Rozcieńczanie

- Pobrać obliczoną objętość z fiolek (fiolek) przy użyciu jałowej strzykawki. Ocenąć zrekonstruowany roztwór wzrokowo pod kątem występowania cząstek stałych i zmiany barwy. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub jeśli roztwór jest mętny albo przebarwiony.
- Rozcieńczyć obliczoną objętość przygotowanego roztworu produktu leczniczego Enhertu w worku infuzyjnym zawierającym 100 ml 5% roztworu glukozy. Nie używać roztworu chlorku sodu (patrz punkt 6.2). Zaleca się użycie worka infuzyjnego z polichlorku winylu lub poliolefiny (kopolimer etylenu i polipropylenu).
- Delikatnie odwrócić worek infuzyjny, aby dokładnie wymieszać roztwór. Nie wstrząsać.
- Zakryć worek infuzyjny w celu ochrony przed światłem.
- Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, przechowywać w temperaturze pokojowej do 4 godzin, co obejmuje przygotowanie i podanie wlewu, lub w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C do 24 godzin, chroniąc przed światłem. Nie zamrażać.
- Niewykorzystaną pozostałość produktu leczniczego w fiolece należy wyrzucić.

Podawanie wlewu

- Jeśli przygotowany roztwór do infuzji był przechowywany w lodówce (2°C do 8°C), zaleca się przed podaniem odczekać, aż osiągnie temperaturę pokojową, chroniąc go przed światłem.
- Produkt leczniczy Enhertu należy podawać we wlewie dożylnym wyłącznie z wbudowanym filtrem polietersulfonowym (PES) lub polisulfonowym (PS) o średnicy 0,20 lub 0,22 mikrona.
- Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu można podawać w postaci 30-minutowych wlewów. Nie podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie (patrz punkt 4.2).
- Zakryć worek infuzyjny w celu ochrony przed światłem.

- Nie mieszać produktu leczniczego Enhertu z innymi produktami leczniczymi ani nie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię dożylną.

Postępowanie z odpadami

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1508/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 18 stycznia 2021

Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 28 października 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

23 stycznia 2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Daiichi Sankyo Chemical Pharma Co., Ltd.
Onahama Plant
389-4, Izumimachi Shimokawa Aza Otsurugi, Iwaki,
Fukushima 971-8183
Japonia

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Szwajcaria

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Niemcy

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w art. 9 rozporządzenia (WE) nr 507/2006, zgodnie z którym podmiot odpowiedzialny powinien przedkładać okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (PSURs) tego produktu co 6 miesięcy.

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

Dodatkowe środki minimalizacji ryzyka są niezbędne, aby zapewnić bezpieczne i skuteczne stosowanie produktu leczniczego.

Przed wprowadzeniem do obrotu w poszczególnych państwach członkowskich podmiot odpowiedzialny musi uzgodnić treść i format materiałów edukacyjnych, w tym środki komunikacji, sposoby dystrybucji i wszelkie inne aspekty programu z odpowiednimi władzami krajowymi. Podmiot odpowiedzialny zapewni, że w każdym państwie członkowskim, w którym produkt leczniczy ENHERTU (trastuzumab derukstekan) jest wprowadzany do obrotu, wszyscy pracownicy ochrony zdrowia i pacjenci i (lub) opiekunowie, którzy mają przepisywać, wydawać i otrzymywać produkt leczniczy ENHERTU (trastuzumab derukstekan), mają dostęp do wymienionych poniżej materiałów edukacyjnych rozpowszechnianych za pośrednictwem organizacji zawodowych jak następuje:

I) Przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia dotyczący śródmiąższowej choroby płuc/ nieinfekcyjnego zapalenia płuc

Przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia będzie zawierał następujące kluczowe elementy:

- podsumowanie ważnych ustaleń dotyczących śródmiąższowej choroby płuc/ nieinfekcyjnego zapalenia płuc spowodowanych trastuzumabem derukstekanem (np. częstość, stopień, czas do pierwszego wystąpienia) obserwowanych w ramach badań klinicznych;
- opis odpowiedniego monitorowania i oceny śródmiąższowej choroby płuc/ nieinfekcyjnego zapalenia płuc u pacjentów otrzymujących trastuzumab derukstekan;
- szczegółowy opis postępowania w śródmiąższowej chorobie płuc/ nieinfekcyjnym zapaleniu płuc u pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem, w tym wytyczne dotyczące przerwania leczenia, zmniejszenia dawki i wycofania leczenia w przypadku wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc/ nieinfekcyjnego zapalenia płuc;
- przypomnienie pracownikom ochrony zdrowia o konieczności powtarzania informacji na temat przedmiotowych i podmiotowych objawów śródmiąższowej choroby płuc/ nieinfekcyjnego zapalenia płuc podczas każdej wizyty pacjenta, w tym również o tym, kiedy pacjent powinien zwrócić się o pomoc do lekarza (np. objawy, na które należy zwrócić uwagę; znaczenie przestrzegania harmonogramu wizyt);
- przypomnienie pracownikom ochrony zdrowia o dostarczeniu pacjentowi karty pacjenta, w tym informacja o tym, że pacjent powinien mieć zawsze kartę przy sobie.

Karta pacjenta

Karta pacjenta będzie zawierała następujące kluczowe elementy:

- opis istotnych zagrożeń dotyczących śródmiąższowej choroby płuc/ nieinfekcyjnego zapalenia płuc związanych ze stosowaniem trastuzumabu derukstekanu;
- opis głównych przedmiotowych i podmiotowych objawów śródmiąższowej choroby płuc/ nieinfekcyjnego zapalenia płuc oraz informacja o tym, kiedy pacjent powinien zwrócić się do lekarza;
- dane kontaktowe lekarza przepisującego trastuzumab derukstekan;
- Odesłanie do ulotki informacyjnej dla pacjenta.

II) Przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia dotyczący zapobiegania błędom w stosowaniu leków

Przewodnik dla pracowników ochrony zdrowia będzie zawierał następujące kluczowe elementy:

- ostrzeżenie pracowników ochrony zdrowia o potencjalnym ryzyku pomylenia produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) z innymi produktami zawierającymi trastuzumab oraz z produktem leczniczym Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna), będącym koniugatem leku z przeciwciałem skierowanym przeciwko HER2;
- środki zapobiegające błędom w przepisywaniu leków, wynikającym z podobieństw w nazwach substancji czynnych oraz metody unikania błędów na etapie wystawiania recept przez lekarzy;
- porównanie wyglądu komercyjnego produktu leczniczego Enhertu (trastuzumab derukstekan) z wyglądem innych produktów zawierających trastuzumab oraz produktu leczniczego Kadcyla® (trastuzumab emtanzyna), będącego koniugatem leku z przeciwciałem skierowanym przeciwko HER2);
- potencjalne strategie zapobiegania błędom podczas przygotowywania leków przez farmaceutów;
- szczegółowe informacje na temat dawkowania, sposobu podawania i przygotowania leku, a także instrukcje dotyczące unikania błędów podczas podawania leków przez pielęgniarki.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14-a rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enhertu w leczeniu pacjentów dorosłych z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym i (lub) przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali wcześniej dwa lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć wstępne wyniki badania DS-8201-A-U301 — wieloośrodkowego, randomizowanego, otwartego, kontrolowanego czynnym komparatorem badania fazy III produktu leczniczego Enhertu w porównaniu z leczeniem wybranym przez badacza u pacjentów z HER2-dodatnim, nieoperacyjnym i (lub) przerzutowym rakiem piersi, leczonych wcześniej standardowymi terapiami HER2, w tym T-DM1.	I kw. 2023
W celu potwierdzenia skuteczności i bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Enhertu w leczeniu pacjentów dorosłych z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (GEJ), którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie, podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć końcowe wyniki badania DS-8201-A-U306, wieloośrodkowego, otwartego, randomizowanego, dwuramiennego badania III fazy dotyczącego stosowania produktu leczniczego Enhertu u pacjentów z HER2 dodatnim, przerzutowym i (lub) nieoperacyjnym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego, u których doszło do nawrotu choroby w trakcie leczenia według schematu opartego na trastuzumabie lub po jego zakończeniu.	IV kw. 2025

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH**PUDEŁKO TEKSTUROWE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Enhertu 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
trastuzumab derukstekan

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ/SUBSTANCJI CZYNNYCH

Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera: 100 mg
trastuzumabu derukstekanu.
Po rekonstytucji jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 20 mg/ml trastuzumabu derukstekanu.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza,
polisorbat 80.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA/DROGI PODANIA

Podanie dożylnie po rekonstytucji i rozcieńczeniu.
Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO
W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

Produkt cytotoksyczny

Produktu leczniczego Enhertu nie należy zastępować trastuzumabem ani trastuzumabem emtanzyną.

8. TERMIN WAŻNOŚCI

Termin ważności (EXP)

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.
Nie zamrażać.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

12. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1508/001

13. NUMER SERII

Nr serii (Lot)

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**15. INSTRUKCJA UŻYCIA****16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC
SN
NN

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA/DROGI PODANIA

Enhertu 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

trastuzumab derukstekan

Podanie dożylne po rekonstytucji i rozcieńczeniu

2. SPOSÓB PODAWANIA

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP

4. NUMER SERII

Lot

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

100 mg

6. INNE

Lek cytotoksyczny

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: Informacja dla pacjenta

Enhertu 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji trastuzumab derukstekan

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest lek Enhertu i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enhertu
3. Jak podawany jest lek Enhertu
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Enhertu
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest lek Enhertu i w jakim celu się go stosuje

Co to jest lek Enhertu

Enhertu to lek przeciwnowotworowy zawierający substancję czynną o nazwie trastuzumab derukstekan. Jednym ze składników leku jest przeciwciało monoklonalne, wiążące się specyficznie z komórkami, które mają na powierzchni białko HER2 (komórkami HER2-dodatnimi), takimi jak niektóre komórki raka. Drugim czynnym składnikiem leku Enhertu jest DXd, substancja, która jest w stanie niszczyć komórki nowotworowe. Gdy lek przyłączy się do HER2-dodatnich komórek nowotworowych, DXd przenika do komórek i je niszczy.

W jakim celu stosuje się lek Enhertu

Lek Enhertu jest stosowany w leczeniu osób dorosłych:

- z **HER2-dodatnim rakiem piersi**, który rozprzestrzenił się na inne części ciała (choroba przerzutowa) lub którego nie można usunąć chirurgicznie, i którzy wypróbowali jedną lub więcej terapii stosowanych specjalnie w leczeniu HER2-dodatniego raka piersi;
- z **rakiem piersi z niską ekspresją HER2**, który rozprzestrzenił się na inne części ciała (choroba przerzutowa) lub którego nie można usunąć chirurgicznie, oraz którzy otrzymali wcześniejszą terapię w leczeniu choroby przerzutowej lub choroba powróciła w trakcie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia (po operacji). Przeprowadzone zostanie badanie mające na celu sprawdzenie, czy produkt leczniczy Enhertu jest odpowiedni dla takiej grupy pacjentów.
- z **HER2-dodatnim rakiem żołądka**, który rozprzestrzenił się na inne części ciała lub na obszary w pobliżu żołądka i którego nie można usunąć chirurgicznie, i którzy wypróbowali również inną terapię stosowaną specjalnie w leczeniu HER2-dodatniego raka żołądka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Enhertu

Kiedy nie stosować leku Enhertu

- jeśli pacjent ma uczulenie na trastuzumab derukstekan lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6).

W przypadku wątpliwości, czy pacjent ma uczulenie, należy to omówić z lekarzem lub pielęgniarką przed rozpoczęciem stosowania leku Enhertu.

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem stosowania leku Enhertu należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce, jeśli pacjent ma:

- kaszel, duszność, gorączkę lub inne nowe lub pogarszające się problemy z oddychaniem. Mogą to być objawy ciężkiej i potencjalnie śmiertelnej choroby płuc zwanej śródmiąższową chorobą płuc. Choroba płuc lub problemy z nerkami w wywiadzie mogą zwiększać ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc. W trakcie leczenia konieczne może być monitorowanie stanu płuc przez lekarza.
- dreszcze, gorączkę, owrzodzenie jamy ustnej, ból brzucha lub ból podczas oddawania moczu. Mogą to być objawy zakażenia spowodowanego zmniejszoną liczbą białych krwinek zwanych neutrofilami.
- nową lub pogarszającą się duszność, kaszel, zmęczenie, obrzęk kostek lub nóg, nieregularne bicie serca, nagłe zwiększenie masy ciała, zawroty głowy lub utratę przytomności. Mogą to być objawy schorzenia powodującego, że serce nie jest w stanie sprawnie pompować krwi (zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory).
- problemy z wątrobą. Podczas przyjmowania tego leku może być konieczne monitorowanie czynności wątroby przez lekarza.

Lekarz przeprowadzi badania przed rozpoczęciem i w trakcie leczenia lekiem Enhertu.

Dzieci i młodzież

Nie zaleca się stosowania leku Enhertu u osób w wieku poniżej 18 lat ze względu na brak informacji na temat skuteczności stosowania leku w tej grupie wiekowej.

Lek Enhertu a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi lub pielęgniarce o wszystkich lekach stosowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje stosować.

Ciąża, karmienie piersią, antykoncepcja i wpływ na płodność

- **Ciąża**
Lek Enhertu **nie jest zalecany** do stosowania w okresie ciąży, ponieważ może zaszkodzić nienarodzonemu dziecku.
Jeśli przed rozpoczęciem lub w trakcie leczenia pacjentka jest w ciąży, przypuszcza, że może być w ciąży lub gdy planuje mieć dziecko, powinna natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi.
- **Karmienie piersią**
Nie należy karmić piersią podczas leczenia lekiem Enhertu ani przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki, ponieważ nie wiadomo, czy lek Enhertu przenika do mleka matki. Pacjentka powinna omówić to z lekarzem.
- **Antykoncepcja**
Należy stosować skuteczną antykoncepcję (metodę kontroli urodzeń), aby uniknąć zajścia w ciążę podczas leczenia lekiem Enhertu.

Kobiety przyjmujące lek Enhertu powinny kontynuować antykoncepcję przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki leku Enhertu.

Mężczyźni przyjmujący lek Enhertu, których partnerka może zajść w ciążę, powinni stosować skuteczną antykoncepcję:

- w trakcie leczenia i
- przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki leku Enhertu.

Należy porozmawiać z lekarzem o najlepszej antykoncepcji dla pacjenta. Należy także porozmawiać z lekarzem przed zaprzestaniem stosowania antykoncepcji.

- **Wpływ na płodność**

Mężczyźni leczeni lekiem Enhertu powinni unikać zapłodnienia partnerki przez 4 miesiące po leczeniu i powinni zasięgnąć porady w sprawie zachowania nasienia przed leczeniem, ponieważ lek ten może wpływać na ich płodność. Z tego względu przed rozpoczęciem leczenia należy omówić to z lekarzem.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Jest mało prawdopodobne, aby lek Enhertu wpływał na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Należy zachować ostrożność, jeśli wystąpi uczucie zmęczenia, zawroty głowy lub ból głowy.

3. Jak podawany jest lek Enhertu

Lek Enhertu zostanie podany w szpitalu lub klinice:

- Zalecana dawka leku Enhertu w leczeniu:
 - HER2-dodatniego raka piersi lub raka piersi z niską ekspresją HER2 to 5,4 mg na każdy kilogram masy ciała, co 3 tygodnie;
 - HER2-dodatniego raka żołądka to 6,4 mg na każdy kilogram masy ciała, co 3 tygodnie.
- Lekarz lub pielęgniarka poda pacjentowi lek Enhertu w postaci wlewu dożylnego (kroplówki).
- Pierwszy wlew zostanie podany w ciągu 90 minut. Jeśli nie będzie problemów, podczas następnych wizyt wlew można będzie podawać w ciągu 30 minut.
- Lekarz ustali liczbę potrzebnych wlewów.
- Przed każdym podaniem wlewu leku Enhertu lekarz może podać leki, żeby zapobiec nudnościom i wymiotom.
- Jeśli wystąpią objawy związane z wlewem, lekarz lub pielęgniarka może spowolnić podawanie wlewu, przerwać leczenie lub trwale zaprzestać leczenia.
- Przed leczeniem i podczas leczenia lekiem Enhertu lekarz wykona badania, które mogą obejmować:
 - badania krwi, w tym morfologię oraz badania czynności wątroby i nerek
 - badania serca i płuc.
- W zależności od działań niepożądanych lekarz może zmniejszyć dawkę lub tymczasowo albo trwale zaprzestać leczenia.

Pominięcie wizyty w celu przyjęcia leku Enhertu

Należy natychmiast skontaktować się z lekarzem, aby ustalić nowy termin wizyty.

Jest bardzo ważne, aby nie pominąć żadnej dawki tego leku.

Przerwanie stosowania leku Enhertu

Nie należy przerywać leczenia lekiem Enhertu bez skonsultowania się z lekarzem.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi.

W przypadku zauważenia któregośkolwiek z poniższych objawów należy **natychmiast powiedzieć o tym lekarzowi**. Mogą to być objawy ciężkiej, potencjalnie śmiertelnej, choroby. Uzyskanie natychmiastowej pomocy medycznej może zapobiec poważniejszym problemom.

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- Choroba płuc zwana śródmiąższową chorobą płuc z objawami, które mogą obejmować kaszel, duszność, gorączkę lub inne nowe lub pogarszające się problemy z oddychaniem
- Zakażenie spowodowane zmniejszoną liczbą neutrofili (rodzaj białych krwinek) z objawami, które mogą obejmować dreszcze, gorączkę, owrzodzenia jamy ustnej, ból brzucha lub ból podczas oddawania moczu
- Problem z sercem zwany zmniejszeniem frakcji wyrzutowej lewej komory z objawami, które mogą obejmować pojawienie się lub nasilenie duszności, kaszel, zmęczenie, obrzęk kostek lub nóg, nieregularne bicie serca, nagłe zwiększenie masy ciała, zawroty głowy lub utratę przytomności

Inne działania niepożądane

Częstość i nasilenie działań niepożądanych mogą się różnić w zależności od przyjmowanej dawki. Jeśli u pacjenta wystąpi którekolwiek z następujących działań niepożądanych, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarence:

Bardzo często (mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób)

- nudności, wymioty
- zmęczenie
- zmniejszenie łaknienia
- badania krwi wykazujące spadek liczby czerwonych lub białych krwinek lub płytek krwi
- łysienie
- biegunka
- badania krwi wykazujące zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych takich jak aminotransferazy
- zaparcie
- bóle mięśni i kości
- zakażenia w obrębie nosa i gardła, w tym objawy grypopodobne
- ból brzucha, niestrawność
- ból głowy
- pęcherze w okolicy ust
- kaszel
- zmniejszenie masy ciała
- badania krwi wykazujące niskie stężenie potasu
- gorączka
- trudności z oddychaniem
- krwawienie z nosa
- zawroty głowy
- wysypka
- obrzęk kostek i stóp
- zakażenie płuc
- zmieniony/nieprzyjemny smak w jamie ustnej

Często (mogą wystąpić u nie więcej niż 1 na 10 osób)

- badania krwi wykazujące zwiększony poziom bilirubiny, fosfatazy alkalicznej lub kreatyniny
- świąd
- przebarwienie skóry
- niewyraźne widzenie
- nadmierne gazy w żołądku lub jelitach, wzdęcia
- odczuwanie pragnienia, suchość w jamie ustnej
- zapalenie żołądka
- gorączka wraz ze zmniejszoną liczbą białych krwinek zwanych neutrofilami
- reakcje związane z wlewem leku, które mogą obejmować gorączkę, dreszcze, zaczerwienienie twarzy, świąd lub wysypkę

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub pielęgniarce. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do:

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Enhertu

Lek Enhertu będzie przechowywany przez pracowników ochrony zdrowia w szpitalu lub klinice, w której pacjent otrzyma leczenie. Informacje dotyczące przechowywania leku:

- Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.
- Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na pudełku i fiolce po EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.
- Przechowywać w lodówce (2 °C–8 °C). Nie zamrażać.
- Przygotowany roztwór do infuzji jest stabilny do 24 godzin w temperaturze 2 °C – 8 °C chroniony przed światłem, a po tym czasie należy go wyrzucić.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Enhertu

- Substancją czynną jest trastuzumab derukstekan.
Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg trastuzumabu derukstekanu. Po rekonstytucji jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 20 mg/ml trastuzumabu derukstekanu.
- Pozostałe składniki to L-histydyna, L-histydyny chlorowodorek jednowodny, sacharoza, polisorbat 80.

Jak wygląda lek Enhertu i co zawiera opakowanie

Lek Enhertu jest liofilizowanym proszkiem o barwie białej do żółtawobiałej, dostarczany w fiolkach z przezroczystego bursztynowego szkła z gumowym korkiem, aluminiowym kapslem i plastikową nasadką typu flip-off.

Każde opakowanie zawiera 1 fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

Wytwórca

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Niemcy

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

Data ostatniej aktualizacji ulotki: styczeń 2023

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Inne źródła informacji

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, należy sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna.

Należy stosować odpowiednie procedury przygotowania chemioterapeutycznych produktów leczniczych. Podczas rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego należy zastosować odpowiednią technikę aseptyki.

Rekonstytucja

- Zrekonstruować bezpośrednio przed rozcieńczeniem.

- Do podania pełnej dawki konieczne może być użycie więcej niż jednej fiolki. Należy obliczyć dawkę (mg), całkowitą wymaganą objętość rozpuszczonego roztworu oraz liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego Enhertu.
- Zawartość każdej 100 mg fiolki należy zrekonstruować przy użyciu jałowej strzykawki, powoli wstrzykując 5 ml wody do wstrzykiwań do każdej fiolki, aby uzyskać końcowe stężenie 20 mg/ml.
- Delikatnie obracać fiolkę, aż do całkowitego rozpuszczenia. Nie wstrząsać.
- Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, fiolki z przygotowanym roztworem produktu leczniczego Enhertu należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2 °C do 8 °C do 24 godzin od momentu zrekonstruowania, chroniąc przed światłem. Nie zamrażać.
- Przygotowany do podania produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użycia.

Rozcieńczanie

- Pobrać obliczoną objętość z fiolki (fiolek) przy użyciu jałowej strzykawki. Ocenie zrekonstruowany roztwór wzrokowo pod kątem występowania cząstek stałych i zmiany barwy. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub jeśli roztwór jest mętny albo przebarwiony.
- Rozcieńczyć obliczoną objętość przygotowanego roztworu produktu leczniczego Enhertu w worku infuzyjnym zawierającym 100 ml 5% roztworu glukozy. Nie używać roztworu chlorku sodu. Zaleca się użycie worka infuzyjnego z polichlorku winylu lub poliolefiny (kopolimer etylenu i polipropylenu).
- Delikatnie odwrócić worek infuzyjny, aby dokładnie wymieszać roztwór. Nie wstrząsać.
- Zakryć worek infuzyjny w celu ochrony przed światłem.
- Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, przechowywać w temperaturze pokojowej do 4 godzin, co obejmuje przygotowanie i podanie wlewu, lub w lodówce w temperaturze od 2 °C do 8 °C do 24 godzin, chroniąc przed światłem. Nie zamrażać.
- Niewykorzystaną pozostałość produktu leczniczego w fiolce należy wyrzucić.

Podawanie wlewu

- Jeśli przygotowany roztwór do infuzji był przechowywany w lodówce (2 °C do 8 °C), zaleca się przed podaniem odczekać, aż osiągnie temperaturę pokojową, chroniąc go przed światłem.
- Produkt leczniczy Enhertu należy podawać we wlewie dożylnym wyłącznie z wbudowanym filtrem polietersulfonowym (PES) lub polisulfonowym (PS) o średnicy 0,20 lub 0,22 mikrona.
- Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu można podawać w postaci 30-minutowych wlewów. Nie podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie.
- Zakryć worek infuzyjny w celu ochrony przed światłem.
- Nie mieszać produktu leczniczego Enhertu z innymi produktami leczniczymi ani nie podawać innych produktów leczniczych przez tę samą linię dożylną.

Postępowanie z odpadami

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.