

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Enhertu 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur 100 mg af trastuzúmab deruxtekani. Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 5 ml af lausn 20 mg/ml af trastuzúmab deruxtekani (sjá kafla 6.6).

Trastuzúmab deruxtekan er einstofna mótefni samtengt við lyf (antibody-drug conjugate, ADC) sem inniheldur mannaðlagað einstofna IgG1-mótefni (monoclonal antibody, mAb) gegn HER2 sem er með sömu aminósýruröð og trastuzúmab, framleitt í spendýrafrumum (úr eggjastokkum kínerskra hamstra), tengt á samgildan hátt við DXd, sem er exatekan afleiða og tóþóísómerasa I hemill, með kljúfanlegum tengli (linker) byggðum á tetrapeptíði. Um það bil 8 sameindir af deruxtekani eru tengdar við hverja mótefnasameind.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt eða gulhvítt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein

HER2-jákvætt brjóstakrabbamein

Enhertu sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein sem er óskurðtækt eða með meinvörpum, sem áður hafa fengið eina eða fleiri meðferðir gegn HER2.

HER2-lágt (HER2-low) brjóstakrabbamein

Enhertu sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með HER2-lágt brjóstakrabbamein sem er óskurðtækt eða með meinvörpum, sem áður hafa fengið krabbameinslyfjameðferð vegna krabbameins með meinvörpum eða vegna endurkomu sjúkdóms meðan á viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum stóð eða innan 6 mánaða eftir að henni lauk (sjá kafla 4.2).

Magakrabbamein

Enhertu sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið HER2-jákvætt kirtilkrabbamein í maga eða maga- og vélindamótum (gastroesophageal junction), sem áður hafa fengið meðferð með trastuzúmabi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Enhertu skal ávísað af lækni og gefið undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns með reynslu af notkun krabbameinslyfja. Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að skoða merkimiða á hettuglösum til að tryggja að lyfið sem verið er að undirbúa og gefa sé Enhertu (trastuzúmab deruxtekan) en ekki trastuzúmab eða trastuzúmab emtansín.

Ekki má gefa Enhertu í stað trastuzúmabs eða trastuzúmab emtansíns.

Val á sjúklingum

HER2-jákvætt brjóstakrabbamein

Sjúklingar sem fá meðferð með trastuzúmab deruxtekani við brjóstakrabbameini skulu hafa skjalfesta HER2-jákvæða æxlisstöðu sem skilgreind hefur verið af stigi 3 + með ónæmislitun vefja (immunohistochemistry, IHC) eða hlutfalli $\geq 2,0$ með staðbundinni þáttapörun (*in situ* hybridization, ISH) eða staðbundinni flúrljómunar þáttapörun (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) samkvæmt mati með CE-merktu *in vitro* greiningartæki (IVD). Ef CE-merkt IVD er ekki til staðar þarf að meta HER2 stöðu með öðru fullgildu prófi.

HER2-lágt (HER2-low) brjóstakrabbamein

Sjúklingar sem fá meðferð með trastuzúmab deruxtekani skulu hafa skjalfesta HER2-lága æxlisstöðu sem skilgreind hefur verið af stigi IHC 1+ eða IHC 2+/ISH-, samkvæmt mati með CE-merktu *in vitro* greiningartæki (IVD). Ef CE-merkt greiningartæki er ekki til staðar þarf að meta HER2 stöðu með öðru fullgildu prófi (sjá kafla 5.1).

Magakrabbamein

Sjúklingar sem fá meðferð með trastuzúmab deruxtekani við krabbameini í maga eða maga- og vélindamótum skulu hafa skjalfesta HER2-jákvæða æxlisstöðu sem skilgreind hefur verið af stigi 3 + með ónæmislitun vefja (immunohistochemistry, IHC) eða hlutfalli ≥ 2 með staðbundinni þáttapörun (*in situ* hybridization, ISH) eða staðbundinni flúrljómunar þáttapörun (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) samkvæmt mati með CE-merktu *in vitro* greiningartæki (IVD). Ef CE-merkt IVD er ekki til staðar þarf að meta HER2 stöðu með öðru fullgildu prófi.

Skammtar

Brjóstakrabbamein

Ráðlagður skammtur af Enhertu er 5,4 mg/kg gefinn sem innrennsli í bláæð einu sinni á 3 vikna fresti (21 dags meðferðarlota) þar til sjúkdómurinn versnar eða eiturverkanir verða óásættanlegar.

Magakrabbamein

Ráðlagður skammtur af Enhertu er 6,4 mg/kg gefinn sem innrennsli í bláæð einu sinni á 3 vikna fresti (21 dags meðferðarlota) þar til sjúkdómurinn versnar eða eiturverkanir verða óásættanlegar.

Gefa skal upphafsskammtinn sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum. Ef fyrra innrennslið þoldist vel, má gefa síðari skammta af Enhertu sem innrennsli á 30 mínútum.

Draga skal úr innrennslishraða eða stöðva innrennsli Enhertu ef innrennslistengd einkenni koma fram hjá sjúklingnum (sjá kafla 4.8). Ef veruleg innrennslistengd viðbrögð koma fram skal hætta gjöf Enhertu til frambúðar.

Lyfjaforgjöf

Enhertu er uppsöluvaldandi lyf (sjá kafla 4.8) sem felur í sér síðbúna ógleði og/eða uppköst. Fyrir hvern skammt af Enhertu á að gefa sjúklingum lyfjaforgjöf, þ.e. samsetta meðferð með tveimur eða þremur lyfjum (t.d. dexametasóni með annað hvort 5-HT3 viðtakablokka og/eða NK1 viðtakablokka, auk annarra lyfja samkvæmt ábendingum) til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðarinnar.

Skammtabreytingar

Við meðhöndlun aukaverkanna getur verið nauðsynlegt að gera tímabundið hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með Enhertu samkvæmt leiðbeiningum í töflum 1 og 2.

Ekki á að auka skammta af Enhertu á ný eftir að þeir hafa verið minnkaðir.

Tafla 1: Skammtaminnkunaráætlun

Skammtaminnkunaráætlun	Brjóstakrabbamein	Magakrabbamein
Ráðlagður upphafsskammtur	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Fyrsta skammtaminnkun	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Önnur skammtaminnkun	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Þörf fyrir frekari skammtaminnkun	Hætta skal meðferð	Hætta skal meðferð

Tafla 2: Skammtabreytingar vegna aukaverkanna

Aukaverkun	Alvarleiki	Breyting á meðferð
Millivefs- lungnasjúkdómur (interstitial lung disease, ILD)/millivefslungna bólga	Einkennalaus millivefslungnasjúkdómur/ millivefslungnabólga (stig 1)	Gera skal hlé á gjöf Enhertu þar til aukaverkun hefur gengið til baka að stigi 0 og síðan: <ul style="list-style-type: none">• ef aukaverkun hefur gengið til baka innan 28 daga eða fyrir frá upphafi skal halda meðferð áfram með sama skammti• ef aukaverkun hefur gengið til baka meira en 28 dögum frá upphafi skal halda meðferð áfram á næsta skammtaþrepi fyrir neðan (sjá töflu 1).• íhuga skal barksterameðferð um leið og grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi/millivefs- lungnabólgu (sjá kafla 4.4).
	Millivefslungnasjúkdómur/ millivefslungnabólga með einkennum (stig 2 eða hærra)	<ul style="list-style-type: none">• Hætta skal meðferð með Enhertu til frambúðar.• Hefja skal barksterameðferð um leið og grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi/millivefs- lungnabólgu (sjá kafla 4.4).
Daufkyrningafæð	Stig 3 (færri en $1,0-0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none">• Gera skal hlé á gjöf Enhertu þar til aukaverkunin hefur gengið til baka á stig 2 eða lægra og síðan halda meðferð áfram með sama skammti.
	Stig 4 (færri en $0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none">• Gera skal hlé á gjöf Enhertu þar til aukaverkunin hefur gengið til baka á stig 2 eða lægra.• Halda skal meðferð áfram á næsta skammtaþrepi fyrir neðan (sjá töflu 1).
Daufkyrningafæð með hita	Heildarfjöldi daufkyrninga minni en $1,0 \times 10^9/l$ og hiti hærra en $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ eða viðvarandi hiti sem er $38 \text{ }^\circ\text{C}$ eða hærra í meira en eina klukkustund.	<ul style="list-style-type: none">• Gera skal hlé á gjöf Enhertu þar til aukaverkunin hefur gengið til baka.• Halda skal meðferð áfram á næsta skammtaþrepi fyrir neðan (sjá töflu 1).
Lækkun útfallsbrots vinstri slegils (left ventricular ejection fraction, LVEF)	LVEF er hærra en 45% og heildarlækkun frá upphafi meðferðar er 10% til 20%	<ul style="list-style-type: none">• Halda skal áfram meðferð með Enhertu.

Aukaverkun	Alvarleiki		Breyting á meðferð
	LVEF er 40% til 45%	og heildarlækkun frá upphafi meðferðar er minni en 10%	<ul style="list-style-type: none"> Halda skal áfram meðferð með Enhertu. Endurmeta skal LVEF innan 3 vikna.
		og heildarlækkun frá upphafi meðferðar er 10% til 20%	<ul style="list-style-type: none"> Gera skal hlé á gjöf Enhertu. Endurmeta skal LVEF innan 3 vikna. Ef LVEF hefur ekki gengið til baka undir 10% frá upphafi meðferðar skal hætta meðferð með Enhertu til frambúðar. Ef LVEF hefur gengið til baka undir 10% frá upphafi meðferðar skal hefja meðferð með Enhertu að nýju með sama skammti.
	LVEF er lægra en 40% og heildarlækkun frá upphafi meðferðar er meiri en 20%		<ul style="list-style-type: none"> Gera skal hlé á gjöf Enhertu. Endurmeta skal LVEF innan 3 vikna. Ef LVEF er lægra en 40% eða staðfest er að heildarlækkun frá upphafi meðferðar er meiri en 20%, skal hætta meðferð með Enhertu til frambúðar.
	Blóðfylluhjartabilun (congestive heart failure, CHF) með einkennum		<ul style="list-style-type: none"> Hætta skal meðferð með Enhertu til frambúðar.

Mælikvarðinn fyrir eitruverkanir er í samræmi við viðmið National Cancer Institute fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfu 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0).

Ef skammti seinkar eða hann gleymist

Ef áætluðum skammti seinkar eða hann gleymist á að gefa hann eins fljótt og kostur er, en ekki bíða eftir næstu áætluðu meðferðarlotu. Aðlaga skal meðferðaráætlun til að halda 3 vikna bili á milli skammta. Innrennslið á að gefa í þeim skammti og með þeim hraða sem sjúklingurinn þoldi í síðasta innrennsli.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum Enhertu handa sjúklingum 65 ára og eldri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga ≥ 75 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum handa sjúklingum með væga (kreatínínúthreinsun [CLcr] ≥ 60 og < 90 ml/mín.) eða miðlungsmikla (CLcr ≥ 30 og < 60 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki er hægt að ákvarða hugsanlega þörf fyrir skammtabreytingar hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi þar sem veruleg skerðing á nýrnastarfsemi var útilokunarviðmið í klínískum rannsóknum. Hærri tíðni millivefslungnasjúkdóms af stigi 1 og 2/millivefslungnabólgu sem leiðir oftast til þess að meðferð er hætt, hefur komið fram hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi í upphafi rannsóknarinnar sem fengu Enhertu 6,4 mg/kg, kom fram hærri tíðni alvarlegra aukaverkana samanborið við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náið með sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi með tilliti til aukaverkana, þ.m.t. millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum handa sjúklingum með heildargallrauða $\leq 1,5$ -föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN), óháð gildi aspartat transamínasa (ASAT). Þar sem gögn eru ekki fullnægjandi er ekki

hægt að ákvarða hugsanlega þörf fyrir skammtabreytingar hjá sjúklingum með heildargallrauða > 1,5-föld ULN, óháð gildi ASAT, og því skal fylgjast náið með þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Enhertu hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Enhertu er til notkunar í bláæð. Lyfið verður að blanda og þynna af heilbrigðisstarfsmanni og gefa með innrennsli í bláæð. Ekki má gefa Enhertu sem inndælingu eða hleðsluskammt í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að skoða merkimiða hettuglassins til að tryggja að lyfið sem verið er að undirbúa og gefa sé Enhertu (trastuzúmab deruxtekan) en ekki trastuzúmab eða trastuzúmab emtansín.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga

Tilkynnt hefur verið um tilvik millivefslungnasjúkdóms og/eða millivefslungnabólgu við notkun Enhertu (sjá kafla 4.8). Sum þessara tilvika hafa leitt til dauða. Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna strax um hósta, mæði, hita og/eða ný eða versnandi einkenni frá öndunarfarum. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu. Rannsaka skal strax vísbendingar um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu. Meta skal sjúklinga þar sem grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu með myndgreiningu, helst tölvusneiðmyndatöku. Íhuga skal samráð við lungnalækni. Ef um er að ræða einkennalausan millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (stig 1) skal íhuga meðferð með barksterum (t.d. $\geq 0,5$ mg/kg/sólarhring af prednisólóni eða samsvarandi). Gera skal hlé á gjöf Enhertu þar til aukaverkanir hafa gengið til baka á stig 0 og síðan má halda meðferðinni áfram samkvæmt leiðbeiningum í töflu 2 (sjá kafla 4.2). Ef um er að ræða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu með einkennum (stig 2 eða hærra) skal strax hefja meðferð með barksterum (t.d. ≥ 1 mg/kg/sólarhring af prednisólóni eða samsvarandi) og halda áfram í að minnsta kosti 14 daga og síðan skal draga smám saman úr meðferðinni á að minnsta kosti 4 vikum. Hætta skal meðferð með Enhertu til frambúðar hjá sjúklingum sem greinast með millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu með einkennum (stig 2 eða hærra) (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu og sjúklingar með miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi geta verið í aukinni hættu á að fá millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu og hafa skal náið eftirlit með þeim (sjá kafla 4.2).

Daufkyrningafæð

Tilkynnt hefur verið um tilvik daufkyrningafæðar í klínískum rannsóknum á Enhertu, þar með talið daufkyrningafæð með hita sem reyndist banvæn. Framkvæma skal heildarblóðkornatalningu áður en meðferð með Enhertu er hafin, fyrir gjöf á hverjum skammti og ef klínísk ábending kemur fram. Hugsanlegt er að gera þurfi hlé á skömmtun eða minnka skammta af Enhertu, en það fer eftir alvarleika daufkyrningafæðarinnar (sjá kafla 4.2).

Lækkun útfallsbrots vinstri slegils

Lækkun útfallsbrots vinstri slegils (LVEF) hefur komið fyrir við meðferð gegn HER2. Framkvæma skal stöðluð próf á hjartastarfsemi (hjartaómun eða MUGA [multigated acquisition] - skönnun) til að meta LVEF fyrir upphaf meðferðar með Enhertu og einnig reglulega meðan á henni stendur samkvæmt klínískum ábendingum. Meðhöndla skal lækkun LVEF með því að gera hlé á meðferð. Hætta á meðferð með Enhertu til frambúðar ef LVEF minna en 40% eða heildarlækkun frá upphafi meðferðar meiri en 20% er staðfest. Hætta á meðferð með Enhertu til frambúðar hjá sjúklingum með blóðfylluhjartabilun (CHF) með einkennum (sjá töflu 2 í kafla 4.2).

Eiturverkanir á fósturvísi og fóstur

Enhertu getur valdið fósturskaða þegar það er gefið þungaðri konu. Samkvæmt tilkynningum eftir markaðssetningu leiddi notkun trastuzúmabs, HER2-viðtakablokka, á meðgöngu til tilvika legvatnsþurrðar sem kom fram sem banvænn vanvöxtur lungna, frávik í beinagrind og nýburadauði. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknum og verkunarhætti Enhertu getur sá hluti lyfsins sem inniheldur tópoísómerasa I hemil, DXd, einnig valdið skaða á fósturvísi og fóstri þegar það er gefið þungaðri konu (sjá kafla 4.6).

Staðfesta þarf að konur á barneignaraldri séu ekki þungaðar áður en meðferð með Enhertu er hafin. Upplýsa skal sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið. Ráðleggja skal konum á barneignaraldri að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn af Enhertu. Körlum sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri skal ráðleggja örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Enhertu stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammtinn (sjá kafla 4.6).

Sjúklingar með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Þar sem umbrot og útskilnaður með galli eru helstu brotthvarfsleiðir tópoísómerasa I hemilsins, DXd, skal gæta varúðar þegar Enhertu er gefið sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímisgjöf með ritonavíri, sem er hemill á OATP1B, CYP3A og P-gp eða með itrakónazóli, sem er öflugur hemill á CYP3A og P-gp, leiddi ekki til klínískt marktækrar (um það bil 10-20%) aukningar á útsetningu fyrir trastuzúmab deruxtekani eða losaða tópoísómerasa I hemlinum, DXd. Ekki þarf að breyta skömmtum við samhliða gjöf trastuzúmab deruxtekans og lyfja sem eru hemlar á CYP3A eða OATP1B eða P-gp ferjur (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Staðfesta þarf að konur á barneignaraldri séu ekki þungaðar áður en meðferð með Enhertu er hafin.

Konur á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Enhertu stendur og í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Karlar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Enhertu stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Enhertu á meðgöngu. Hins vegar getur trastuzúmb, sem er HER2-viðtakablokki, valdið fósturskaða þegar það er gefið þungaðri konu. Samkvæmt tilkynningum eftir markaðssetningu leiddi notkun trastuzúmb á meðgöngu til legvatnsþurrðar sem kom fram sem banvænn vanvöxtur lungna, frávik í beinagrind og nýburadauði. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknunum og verkunarhætti Enhertu má gera ráð fyrir því að sá hluti lyfsins sem inniheldur tóþóísómerasa I hemil, DXd, valdi skaða á fósturvísi og fóstri þegar það er gefið þungaðri konu (sjá kafla 5.3).

Ekki er mælt með því að gefa þunguðum konum Enhertu og upplýsa skal sjúklinga um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið áður en þungun á sér stað. Konur sem verða þungaðar þurfa tafarlaust að hafa samband við lækinn. Ef kona verður þunguð meðan á meðferð með Enhertu stendur eða innan 7 mánaða eftir síðasta skammtinn af Enhertu er mælt með nánu eftirliti.

Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort trastuzúmb deruxtekan skilst út í brjóstamjólki. IgG úr mönnum skilst út í brjóstamjólki og engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanlegt frásog og alvarlegar aukaverkanir á ungbarnið. Því skulu konur ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enhertu stendur og í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn. Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta meðferð með Enhertu.

Frjósemi

Engar sérstakar rannsóknir á frjósemi hafa verið gerðar með trastuzúmb deruxtekani. Samkvæmt dýrarannsóknunum á eiturvekunum á æxlun getur Enhertu dregið úr æxlunarstarfsemi og frjósemi karla. Ekki er þekkt hvort trastuzúmb deruxtekan eða umbrotsefni þess finnast í sæði. Áður en meðferð er hafin skal ráðleggja karlkyns sjúklingum að leita ráðgjafar varðandi varðveislu sæðis. Karlkyns sjúklingar mega hvorki frysta né gefa sæði allan meðferðartímann og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir lokaskammtinn af Enhertu.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enhertu getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir þreytu, höfuðverk eða sundli meðan á meðferð með Enhertu stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Enhertu 5,4 mg/kg

Samanlagt öryggisþýði hefur verið metið með tilliti til sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn 5,4 mg/kg (n = 1449) skammt af Enhertu við mismunandi tegundum æxla í klínískum rannsóknum. Miðgildi tímalengdar meðferðar í þessum samanlagða hópi var 9,6 mánuðir (á bilinu: 0,2 til 45,1 mánuður).

Algengustu aukaverkanirnar voru ógleði (74,6%), þreyta (56,5%), uppköst (41,6%), hármisur (37,5%), daufkyrningafæð (34,6%), hægðatregða (34,6%), blóðleysi (34,2%), minnkuð matarlyst (32,4%), niðurgangur (28,5%), transamínasahækkunar (26,1%), stoðkerfisverkir (25,7%), blóðflagnafæð (24,0%) og hvítfrumnafæð (23,5%).

Algengustu aukaverkanirnar samkvæmt viðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) (NCI-CTCAE v.5.0) af stigi 3 eða 4 voru daufkyrningafæð (16,5%), blóðleysi (9,4%), þreyta (8,1%), hvítfrumnafæð (6,3%), ógleði

(5,8%), blóðflagnafæð (5,0%), eítílfrumnafeð (4,8%), transamínasahækkarir (3,6%), blóðkalíumlækkun (3,5%), uppköst (2,6%), niðurgangur (2,0%), minnkuð matarlyst (1,7%), lungnabólga (1,4%) og lækkun útfallsbrots (1,1%). Aukaverkarir af stigi 5 komu fyrir hjá 1,3% sjúklinga, þar með talið millivefslungnasjúkdómur (1,0%).

Hlé var gert á skömmtun vegna aukaverkana hjá 33,4% sjúklinga sem fengu meðferð með Enhertu. Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við hlé á skömmtun voru daufkyrningafæð (13,0%), þreyta (4,8%), blóðleysi (4,6%), hvítfrumnafeð (3,7%), blóðflagnafæð (3,0%), sýking í efri hluta öndunarvegjar (2,6%) og millivefslungnasjúkdómur (2,4%). Minnka þurfti skammta hjá 20,1% sjúklinga sem fengu meðferð með Enhertu. Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við minnkun skammta voru ógleði (4,8%), þreyta (4,8%), daufkyrningafæð (3,2%) og blóðflagnafæð (2,1%). Hætta þurfti meðferð vegna aukaverkana hjá 12,6% sjúklinga sem fengu meðferð með Enhertu. Algengasta aukaverkunin í tengslum við stöðvun meðferðar til frambúðar var millivefslungnasjúkdómur (8,8%).

Enhertu 6,4 mg/kg

Samanlagt öryggisþýði hefur verið metið með tilliti til sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn 6,4 mg/kg (n = 619) skammt af Enhertu við mismunandi tegundum æsla í klínískum rannsóknum. Miðgildi tímalengdar meðferðar í þessum samanlagða hópi var 5,6 mánuðir (á bilinu: 0,7 til 41,0 mánuðir).

Algengustu aukaverkanirnar voru ógleði (71,1%), þreyta (58,8%), minnkuð matarlyst (53,8%), blóðleysi (43,5%), daufkyrningafæð (42,2%), uppköst (39,1%), niðurgangur (35,5%), hármíssir (35,5%), hægðatregða (31,8%), blóðflagnafæð (30,5%), hvítfrumnafeð (28,3%) og transamínasahækkarir (23,7%).

Algengustu aukaverkanirnar samkvæmt viðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI-CTCAE v.5.0) af stigi 3 eða 4 voru daufkyrningafæð (27,9%), blóðleysi (23,1%), hvítfrumnafeð (12,9%), blóðflagnafæð (9,0%), þreyta (8,2%), minnkuð matarlyst (8,1%), eítílfrumnafeð (7,4%), ógleði (5,8%), transamínasahækkarir (4,7%), blóðkalíumlækkun (4,2%), lungnabólga (2,9%), daufkyrningafæð með hita (2,9%), uppköst (2,4%), niðurgangur (2,1%), þyngdartap (2,1%), hækkun alkalískos fosfatasa í blóði (1,8%), millivefslungnasjúkdómur (1,6%), mæði (1,3%) og lækkun útfallsbrots (1,1%). Aukaverkarir af stigi 5 komu fyrir hjá 2,6% sjúklinga, þar með talið millivefslungnasjúkdómur (1,9%).

Hlé var gert á skömmtun vegna aukaverkana hjá 39,1% sjúklinga sem fengu meðferð með Enhertu. Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við hlé á skömmtun voru daufkyrningafæð (16,0%), blóðleysi (7,8%), þreyta (5,5%), hvítfrumnafeð (4,0%), minnkuð matarlyst (4,0%), millivefslungnasjúkdómur (3,9%), lungnabólga (3,6%), sýking í efri hluta öndunarvegjar (3,6%) og blóðflagnafæð (2,7%). Minnka þurfti skammta hjá 30,7% sjúklinga sem fengu meðferð með Enhertu. Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við minnkun skammta voru þreyta (10,7%), ógleði (6,5%), daufkyrningafæð (6,1%), minnkuð matarlyst (5,7%) og blóðflagnafæð (2,9%). Hætta þurfti meðferð vegna aukaverkana hjá 17,0% sjúklinga sem fengu meðferð með Enhertu. Algengasta aukaverkunin í tengslum við stöðvun meðferðar til frambúðar var millivefslungnasjúkdómur (12,4%).

Hjá sjúklingum með magakrabbamein sem fengu Enhertu 6,4 mg/kg (n = 229) fengu 25,3% blóðgjöf innan 28 daga frá upphafi blóðleysis eða blóðflagnafæðar. Blóðgjafir voru fyrst og fremst vegna blóðleysis.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkarir hjá sjúklingum sem fengu að minnsta kosti einn skammt af Enhertu í klínískum rannsóknum koma fram í töflu 3. Aukaverkanirnar eru skráðar eftir MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC) og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 3: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5,4 mg/kg og 6,4 mg/kg af trastuzúmb deruxtekani við mismunandi tegundum æsla

Flokkun eftir líffærum Tíðniflokkun	5,4 mg/kg Aukaverkun	6,4 mg/kg Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra		
Mjög algengar	Sýking í efri hluta öndunarvegara ^a	Sýking í efri hluta öndunarvegara ^a , lungnabólga
Algengar	Lungnabólga	
Blóð og eitlar		
Mjög algengar	Blóðleysi ^b , daufkyrningafæð ^c , blóðflagnafæð ^d , hvítfrumnafæð ^e , eítílfrumnafæð ^f	Blóðleysi ^b , daufkyrningafæð ^c , blóðflagnafæð ^d , hvítfrumnafæð ^e , eítílfrumnafæð ^f
Algengar		Daufkyrningafæð með hita
Sjaldgæfar	Daufkyrningafæð með hita	
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar	Minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun ^g	Minnkuð matarlyst, blóðkalíumlækkun ^g
Algengar	Vökvaskortur	Vökvaskortur
Taugakerfi		
Mjög algengar	Höfuðverkur ^h	Höfuðverkur ^h , bragðskynstruflanir
Algengar	Sundl, bragðskynstruflanir	Sundl
Augu		
Algengar	Augnþurrkur, þokusýni ⁱ	Þokusýni ⁱ
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar	Millivefslungnasjúkdómur ^j , hósti, mæði, blóðnasir	Millivefslungnasjúkdómur ^j , hósti
Algengar		Mæði, blóðnasir
Meltingarfæri		
Mjög algengar	Ógleði, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, kviðverkur ^k , munnbólga ^l , meltingartruflun	Ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða, kviðverkur ^k , munnbólga ^l
Algengar	Þaninn kviður, magabólga, vindgangur	Meltingartruflun
Lifur og gall		
Mjög algengar	Transamínasahækkunir ^m	Transamínasahækkunir ^m
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	Hármissir	Hármissir
Algengar	Útbrot ⁿ , kláði, oflitun húðar ^o	Útbrot ⁿ , kláði, oflitun húðar ^o

Flokkun eftir líffærum Tíðniflokkun	5,4 mg/kg Aukaverkun	6,4 mg/kg Aukaverkun
Stoðkerfi og bandvefur		
Mjög algengar	Stoðkerfisverkir ^p	Stoðkerfisverkir ^p
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar	Þreyta ^q , sótthiti	Þreyta ^q , sótthiti, útlímabjúgur
Algengar	Útlímabjúgur	
Rannsóknaniðurstöður		
Mjög algengar	Þyngdartap, lækkun útfallsbrots ^r	Þyngdartap, lækkun útfallsbrots ^r
Algengar	Hækkun alkalískos fosfatasa í blóði, hækkun gallrauða í blóði ^s , kreatínínhækkun í blóði	Hækkun alkalískos fosfatasa í blóði, hækkun gallrauða í blóði ^s , kreatínínhækkun í blóði
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		
Algengar	Innrennslistengd viðbrögð ^t	Innrennslistengd viðbrögð ^t

^a Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg, felur í sér influensu, influensulík veikindi, nefkoksbólgu, kokbólgu, skútábólgu, nefslímhúðarbólgu, barkakýlibólgu og sýkingu í efri hluta öndunarvegjar. Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg, felur í sér influensu, influensulík veikindi, nefkoksbólgu, kokbólgu, skútábólgu, nefslímhúðarbólgu og sýkingu í efri hluta öndunarvegjar.

^b Felur í sér blóðleysi, lækkun blóðrauða, fækkun rauðra blóðkorna og lækkuð blóðkornaskil.

^c Felur í sér daufkýrningafæð og fækkun daufkýrninga.

^d Felur í sér blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna.

^e Felur í sér hvítornafæð og fækkun hvítra blóðkorna.

^f Felur í sér eitilfrumnafæð og fækkun eitilfrumna.

^g Felur í sér blóðkalíumskort og blóðkalíumlækkun.

^h Felur í sér höfuðverk, skútahöfuðverk og mígreni.

ⁱ Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg, felur í sér þokusýn og sjónskerðingu. Fyrir allar tegundir æxla, í skammtinum 6,4 mg/kg, felur eingöngu í sér þokusýn.

^j Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg felur millivefslungnasjúkdómur í sér tilvik sem voru metin sem millivefslungnasjúkdómur: millivefslungnabólga (pneumonitis) (n = 84), millivefslungnasjúkdómur (n = 69), trefjunarlungnabólga (n = 6), lungnabólga (pneumonia) (n = 4), lungnabólga af völdum sveppa (n = 1), fyrirferð í lungna (n = 1), bráð öndunarbílun (n = 1), lungnaíferð (n = 1), vessaæðabólga (n = 1), lungnatrefjun (n = 1), öndunarbílun (n = 5), geislunarlungnabólga (radiation pneumonitis) (n = 2), lungnablöðrubólga (n = 2), millivefslungnabólga af óþekktum orsökum (n = 1), lungnasjúkdómur (n = 1), eiturverkanir á lungu (n = 2), ofnæmislungnabólga (n = 1) og ógagnsæi lungna (n = 1). Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg felur millivefslungnasjúkdómur í sér millivefslungnasjúkdóm (n = 32), ógagnsæi lungna (n = 1), trefjunarlungnabólgu (n = 4), lungnabólgu (pneumonia) (n = 1), millivefslungnabólgu (pneumonitis) (n = 65), geislunarlungnabólgu (n = 1) og öndunarbílun (n = 4).

^k Felur í sér óþægindi í kvið, verk í meltingarvegi, kviðverk, verk í neðri hluta kviðar og verk í efri hluta kviðar.

^l Felur í sér munnbólgu, munnangur, sár í munn, fleiður í munnslímhúð og útbrot í munnslímhúð.

^m Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg, felur í sér transamínasahækkunir, alanín amínótransferasahækkunir, aspartat amínótransferasahækkunir, gamma-glútamýltransferasahækkunir, óeðlilega lifrarstarfsemi, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, hækkunir í niðurstöðum lifrarprófa og of há gildi transamínasa (hypertransaminasemia). Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg, felur í sér transamínasahækkunir, aspartat amínótransferasahækkunir, alanín amínótransferasahækkunir, gamma-glútamýltransferasahækkunir, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa og óeðlilega lifrarstarfsemi.

ⁿ Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg, felur í sér útbrot, graftarbólguútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, dröfnuútbrot og útbrot með kláða. Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg, felur í sér útbrot, graftarbólguútbrot og dröfnuörðuútbrot.

^o Felur í sér oflitun húðar, mislitun húðar og litarefnisröskun.

^p Felur í sér bakverki, vöðvaverki, verki í útlímum, stoðkerfisverki, sinadrætti, beinverki, hálsverki, stoðkerfisverki í brjóstakassa og óþægindi í útlímum.

^q Felur í sér þróttleysi, þreytu, lasleika og svefnhöfga.

- ^r Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg felur lækun útfallsbrots í sér rannsóknabreytur fyrir lækun á LVEF (n = 210) og/eða kjörhugtökin lækun útfallsbrots (n = 52), hjartabilun (n = 3), blóðfylluhjartabilun (n = 1) og truflun á starfsemi vinstri slegils (n = 2). Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg felur lækun útfallsbrots í sér rannsóknabreytur fyrir lækun á LVEF (n = 88) og/eða kjörhugtökin lækun útfallsbrots (n = 10) og truflun á starfsemi vinstri slegils (n = 1).
- ^s Felur í sér gallrauðahækkun í blóði, of háan gallrauða í blóði, hækkun tengds gallrauða og hækkun ótengds gallrauða.
- ^t Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg fela tilvik innrennslistengdra viðbragða í sér innrennslistengd viðbrögð (n = 16) og ofnæmi (n = 2). Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg fela tilvik innrennslistengdra viðbragða í sér innrennslistengd viðbrögð (n = 6), ofnæmi (n = 1), andlitsroða (n = 2), lágþrýsting (n = 1), utanæðablæðingu á innrennslistað (n = 1), útbrot (n = 1) og öngljóð (n = 1). Öll tilvik innrennslistengdra viðbragða voru af stigi 1 og stigi 2.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 1449) kom millivefslungnasjúkdómur fyrir hjá 12,0% sjúklinga. Flest tilvik millivefslungnasjúkdóms voru af stigi 1 (3,2%) og stigi 2 (7,0%). Tilvik af stigi 3 komu fyrir hjá 0,8% og engin tilvik af stigi 4 komu fyrir. Tilvik af stigi 5 (banvæn) komu fyrir hjá 1,0% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að upphafi var 5,5 mánuðir (bil: 26 dagar til 31,5 mánuðir) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 6,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 619) kom millivefslungnasjúkdómur fyrir hjá 16,6% sjúklinga. Flest tilvik millivefslungnasjúkdóms voru af stigi 1 (4,7%) og stigi 2 (8,4%). Tilvik af stigi 3 komu fyrir hjá 1,5% og tilvik af stigi 4 komu fyrir hjá 0,2% sjúklinga. Tilvik af stigi 5 (banvæn) komu fyrir hjá 1,9% sjúklinga. Einn sjúklingur var fyrir með millivefslungnasjúkdóm sem versnaði eftir meðferð og leiddi til millivefslungnasjúkdóms af stigi 5 (banvænn). Miðgildi tímans fram að upphafi var 4,2 mánuðir (bil: -0,5 til 21,0) (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Daufkyrningafæð

Hjá sjúklingum sem fengu 5,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum (n = 1449) við mismunandi tegundum æxla var tilkynnt um fækkun daufkyrninga hjá 34,6% sjúklinga og 16,5% voru með tilvik af stigi 3 eða 4. Miðgildi tímans fram að upphafi var 43 dagar (bil: 1 dagur til 31,9 mánuðir) og miðgildi tímalengdar fyrsta atburðarins var 22 dagar (bil: 1 dagur til 17,0 mánuðir). Tilkynnt var um daufkyrningafæð með hita hjá 0,9% sjúklinga og 0,1% voru af stigi 5 (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 6,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum (n = 619) við mismunandi tegundum æxla var tilkynnt um fækkun daufkyrninga hjá 42,2% sjúklinga og 27,9% voru með tilvik af stigi 3 eða 4. Miðgildi tímans fram að upphafi var 16 dagar (bil: 1 dagur til 24,8 mánuðir) og miðgildi tímalengdar fyrsta atburðarins var 9 dagar (bil: 2 dagar til 17,2 mánuðir). Tilkynnt var um daufkyrningafæð með hita hjá 3,1% sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Lækkun útfallsbrots vinstri slegils (LVEF)

Hjá sjúklingum sem fengu 5,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 1449) var tilkynnt um lækun útfallsbrots vinstri slegils hjá 57 sjúklingum (3,9%), þar af voru 10 (0,7%) af stigi 1, 40 (2,8%) voru af stigi 2 og 7 (0,5%) voru af stigi 3. Tíðni LVEF sem fram kom lækkaði samkvæmt rannsóknarbreytum (hjartaómun eða MUGA skönnun) og var 198/1321 (15,0%) af stigi 2 og 12/1321 (0,9%) af stigi 3. Meðferð með Enhertu hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með LVEF lægra en 50% fyrir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 6,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 619) var tilkynnt um lækun útfallsbrots vinstri slegils hjá 11 sjúklingum (1,8%), þar af var 1 (0,2%) af stigi 1, 7 (1,1%) voru af stigi 2 og 3 (0,5%) voru af stigi 3. Tíðni LVEF sem fram kom lækkaði samkvæmt rannsóknarbreytum (hjartaómun eða MUGA skönnun) og var 81/557 (14,5%) af stigi 2 og 7/557 (1,3%) af stigi 3.

Innrennslistengd viðbrögð

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 1449) var tilkynnt um innrennslistengd viðbrögð hjá 18 sjúklingum (1,2%), sem öll voru af alvarleikastigi 1 eða 2. Ekki var tilkynnt um neitt atvik af stigi 3. Þrjú tilvik (0,2%) innrennslistengdra viðbragða leiddu til þess að gert var hlé á skömmtun og ekkert tilvik leiddi til þess að hætta þurfti meðferð.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 6,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 619) var tilkynnt um innrennslistengd viðbrögð hjá 13 sjúklingum (2,1%), sem öll voru af alvarleikastigi 1 eða 2. Ekki var tilkynnt um neitt atvik af stigi 3. Eitt tilvik (0,2%) innrennslistengdra viðbragða leiddi til þess að gert var hlé á skömmtun og ekkert tilvik leiddi til þess að hætta þurfti meðferð.

Mótefnamyndun (immunogenicity)

Eins og við á um öll meðferðarprótein er mótefnamyndun möguleg. Í öllum skömmtum sem metnir voru í klínískum rannsóknum mynduðu 2,1% (47/2213) metanlegra sjúklinga mótefni gegn trastuzúmab deruxtekani eftir meðferð með Enhertu. Tíðni meðferðartengdra hlutleysandi mótefna gegn trastuzúmab deruxtekani var 0,1% (2/2213). Engin tengsl voru milli mótefnamyndunar og ofnæmisviðbragða.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi hjá þessum sjúklingahópi.

Aldraðir

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 1449) voru 24,2% 65 ára eða eldri og 4,3% 75 ára eða eldri. Hærri tíðni aukaverkana af stigi 3-4 kom fram hjá sjúklingum 65 ára eða eldri (48,9%) samanborið við sjúklinga sem voru yngri en 65 ára (42,3%) sem leiddi til þess að hætta þurfti meðferð í fleiri tilvikum vegna aukaverkana.

Af sjúklingunum 619 sem fengu meðferð með 6,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla voru 39,9% 65 ára eða eldri og 7,4% voru 75 ára eða eldri. Tíðni aukaverkana af stigi 3-4 sem kom fram hjá sjúklingum 65 ára eða eldri var 59,9% og 62,4% hjá yngri sjúklingum. Hærri tíðni aukaverkana af stigi 3-4 kom fram hjá sjúklingum 75 ára eða eldri (67,4%) samanborið við sjúklinga sem voru yngri en 75 ára (60,9%). Hjá sjúklingum 75 ára eða eldri var hærri tíðni alvarlegra aukaverkana (32,6%) og banvænna tilvika (6,5%) samanborið við sjúklinga sem voru yngri en 75 ára (20,6% og 2,3%). Upplýsingar til að staðfesta öryggi hjá sjúklingum 75 ára eða eldri eru takmarkaðar.

Munur á milli kynþátta

Enginn munur sem máli skipti kom fram á útsetningu eða verkun á milli sjúklinga af mismunandi kynþáttum í klínískum rannsóknum. Asískir sjúklingar sem fengu Enhertu 6,4 mg/kg voru með hærri tíðni ($\geq 10\%$ munur) daufkyrningafæðar (58,1% samanborið við 18,6%), blóðleysis (51,1% samanborið við 32,4%), hvítfrumnafæðar (42,7% samanborið við 6,9%), blóðflagnafæðar (40,5% samanborið við 15,4%) og eitilfrumnafæðar (17,6% samanborið við 7,3%) í samanburði við sjúklinga sem ekki voru asískir. Hjá asískum sjúklingum fengu 4,3% blæðingartilvik innan 14 daga frá upphafi blóðflagnafæðar samanborið við 1,6% sjúklinga sem ekki voru asískir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun

lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Hámarks þolanlegur skammtur af trastuzúmab deruxtekani hefur ekki verið ákvarðaður. Í klínískum rannsóknum hafa stakir skammtar sem eru stærri en 8,0 mg/kg ekki verið prófaðir. Í tilviki ofskömmunar þarf að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til einkenna um aukaverkanir og hefja viðeigandi einkenameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, HER2-blokkar, ATC-flokkur: L01FD04

Verkunarháttur

Enhertu, trastuzúmab deruxtekan, er mótefni sem er samtengt við lyf og beinist gegn HER2-sameindinni. Mótefnið er mannaðlagað IgG1-mótefni gegn HER2 sem tengt er við deruxtekan, sem er tóþóísómerasa I hemill (DXd) sem bundinn er með kljúfanlegum tengli byggðum á tetrapeptíði. Mótefnið sem er samtengt við lyf er stöðugt í plasma. Hlutverk mótefnahlutans er að bindast HER2 sem tjáð er á yfirborði tiltekinna æxlisfrumna. Eftir bindingu gengst trastuzúmab deruxtekan-flókinn undir innhverfingu (internalisation) og klofnun tengja innan frumu með leysikornaensímum sem hafa aukna tjáningu (upregulated) í krabbameinsfrumum. Við losun veldur himnugegndræpa DXd skemmdum á DNA og stýrðum frumudauða (apoptotic cell death). DXd, sem er exatekan afleiða, er u.þ.b. 10 sinnum öflugara en SN-38, virka umbrotsefni irinotekans.

In vitro rannsóknir sýna að mótaefnahluti trastuzúmab deruxtekans, sem hefur sömu aminosýruröð og trastuzúmab, binst einnig FcγRIIIa og komplementi C1q. Mótefnið er milliliður í mótefnaháðu frumumiðluðu drápi (antibody-dependent cellular cytotoxicity [ADCC]) í brjóstakrabbameinsfrumum sem yfirtjá HER2 hjá mönnum. Að auki er mótefnið hemill á boð um fosfatíðýlínósítól 3-kínasa (PI3-K) boðleiðina í brjóstakrabbameinsfrumum sem yfirtjá HER2 hjá mönnum.

Verkun

HER2-jákvætt brjóstakrabbamein

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

Verkun og öryggi Enhertu var rannsakað í DESTINY-Breast03, fjölsetra, opinni, slembiraðaðri, tveggja arma 3. stigs samanburðarrannsókn með virku samanburðarlyfi sem tók til sjúklinga með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein sem var óskurðtækt eða með meinvörpum, sem höfðu áður fengið meðferð með trastuzúmabi og taxani við sjúkdómi með meinvörpum eða vegna endurkomu sjúkdóms meðan á viðbótarmeðferð stóð eða innan 6 mánaða eftir að henni lauk.

Vefjasýni úr brjóstaexlum þurftu að sýna HER2 jákvæðni sem skilgreind var sem HER2 IHC 3+ eða ISH-jákvæð sýni. Sjúklingar með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu sem þarfnaðist meðferðar með sterum eða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu við skimun voru útilokaðir frá rannsókninni sem og sjúklingar með meinvörp í heila sem voru ómeðhöndluð og með einkennum, sjúklingar með sögu um klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm og sjúklingar sem höfðu fengið fyrri meðferð með mótefnatengdu lyfi gegn HER2 þegar um meinvörp var að ræða. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort 5,4 mg/kg af Enhertu (N = 261) eða 3,6 mg/kg af trastuzúmab emtansíni (N = 263) sem gefið var með innrennsli í bláæð einu sinni á þriggja vikna fresti. Slembiröðun var lagskipt eftir stöðu hormónaviðtaka, fyrri meðferð með pertuzúmabi og sögu um iðrasjúkdóma. Meðferð var gefin fram að versnun sjúkdóms, andláti, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturverkunum.

Aðalmælikvarðinn á verkun var lifun án versnunar (progression-free survival, PFS) metin með blinduðu, óháðu, miðlægu mati (blinded independent central review, BICR) samkvæmt RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Heildarlifun (overall survival, OS) var lykilaukumælikvarði á verkun. Lifun án versnunar byggð á mati rannsakanda, staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate, ORR) og tímalengd svörunar (duration of response, DOR) voru aukaendapunktur.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar voru í jafnvægi milli meðferðararmanna. Af 524 sjúklingum sem var slembiraðað voru lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar sem hér segir: miðgildi aldurs 54 ár (bil: 20 til 83); 65 ára og eldri (20,2%); konur (99,6%); asískir (59,9%), hvítir (27,3%), svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna (3,6%); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnimat 0 (62,8%) eða 1 (36,8%); hormónviðtakastaða (jákvæð: 51,9%); tilvist iðrasjúkdóms (73,3%); tilvist meinvarpa í heila í upphafi rannsóknar (15,6%); og 48,3% sjúklinga fengu eina línu af fyrri altækri meðferð þegar meinvörp voru til staðar. Hlutfall sjúklinga sem ekki höfðu fengið fyrri meðferð við meinvörpum var 9,5%. Hlutfall sjúklinga sem höfðu fengið fyrri meðferð með pertuzúmabi var 61,1%.

Við fyrirfram tilgreinda bráðabirgðagreiningu á lifun án versnunar sem byggðist á 245 tilvikum (73% af áætluðum heildartilvikum fyrir lokagreiningu) sýndi rannsóknin fram á tölfræðilega marktæka aukningu á lifun án versnunar samkvæmt BICR hjá sjúklingum sem slembiraðað var á Enhertu samanborið við trastuzúmab emtansín. Gögn um lifun án versnunar samkvæmt BICR úr frumgreiningu (lokadagur gagna 21. maí 2021) og uppfærðar niðurstöður fyrir heildarlifun, staðfest hlutlægt svörunarhlutfall og tímalengd svörunar án versnunar eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Breast03

Verkunarbreyta	Enhertu N = 261	trastuzúmab emtansín N = 263
Lifun án versnunar skv. BICR^a		
Fjöldi tilvika (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	NR (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,28 (0,22; 0,37)	
p-gildi	p < 0,000001 [†]	
Heildarlifun^b		
Fjöldi tilvika (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	NR (40,5; NE)	NR (34,0; NE)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,64 (0,47; 0,87)	
p-gildi ^c	p = 0,0037	
Lifun án versnunar skv. BICR (uppfært)^b		
Fjöldi tilvika (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	28,8 (22,4; 37,9)	6,8 (5,6; 8,2)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,33 (0,26; 0,43)	
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall skv. BICR^b		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
95% CI	(73,1; 83,4)	(29,2; 41,1)
Full svörun n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Hlutasvörun n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
Tímalengd svörunar skv. BICR^b		
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	36,6 (22,4; NE)	23,8 (12,6; 34,7)

CI = öryggisbil (confidence interval); NE = ekki hægt að meta (not estimable); NR = náðist ekki (not reached)

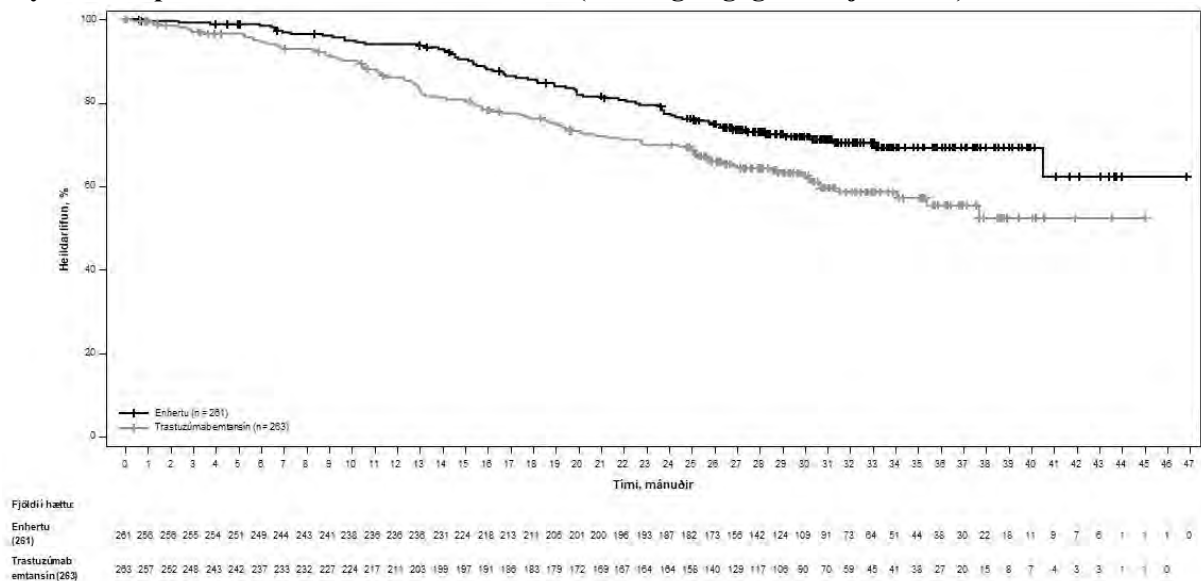
[†] gefið upp með 6 aukastöfum

^a Lokadagur gagna 21. maí 2021

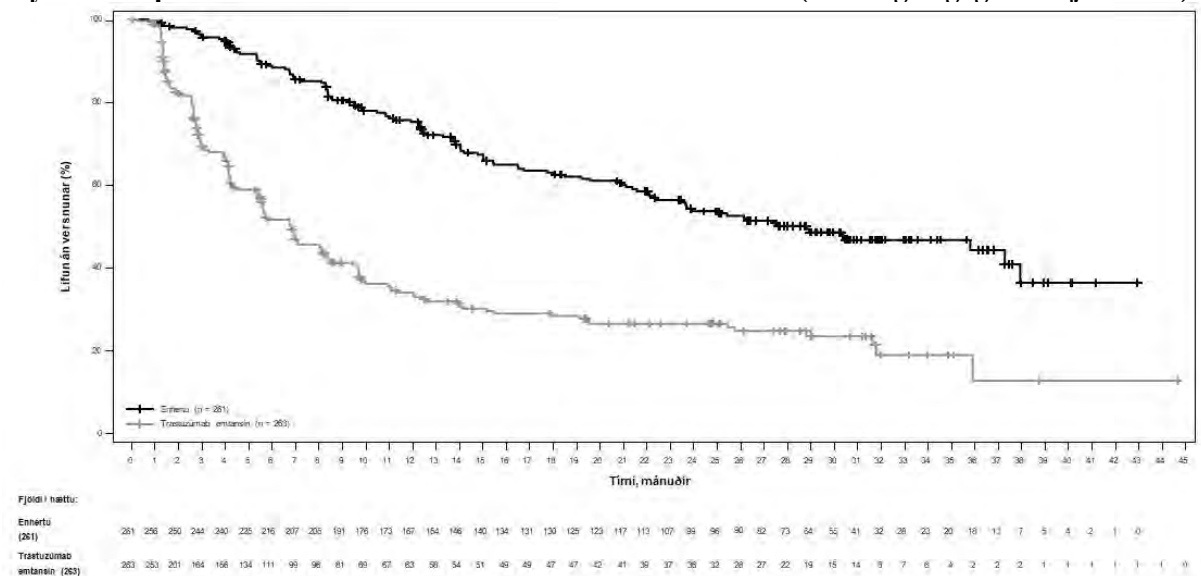
^b Lokadagur gagna 25. júlí 2022 fyrir fyrirfram skipulagða milligreiningu á heildarlifun

^c P-gildið er byggt á lagskiptu „log-rank“ prófi; fór yfir verkunarmörkin 0,013.

Mynd 1: Kaplan-Meier línurit af heildarlifun (lokadagur gagna 25. júlí 2022)



Mynd 2: Kaplan-Meier línurit af lifun án versnunar skv. BICR (lokadagur gagna 25. júlí 2022)



Svipaðar niðurstöður fyrir lifun án versnunar komu fram hjá öllum fyrirfram tilgreindum undirhópum, þ.m.t. fyrri meðferð með pertuzúmabi, hormónaviðtakastöðu og tilvist iðrasjúkdóms.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

Verkun og öryggi Enhertu var metið í DESTINY-Breast02, 3. stigs, slembiraðaðri, fjölsetra, opinni rannsókn með samanburði við virkt lyf, sem tók til sjúklinga með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein sem var óskurðtækt eða með meinvörpum, sem voru ónæmir eða svöruðu illa fyrri T-DM1 meðferð. Vefjasýni úr brjóstaexlum þurftu að sýna HER2 jákvæðni, sem skilgreind var sem HER2 IHC 3+ eða ISH-jákvæðni. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (pneumonitis) sem þarfnaðist meðferðar með sterum eða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu við skimun, sjúklinga með meinvörp í heila sem voru ómeðhöndluð og með einkennum og sjúklinga með sögu um klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 til að fá annaðhvort Enhertu 5,4 mg/kg (n = 406) með innrennsli í bláæð á þriggja vikna fresti eða meðferð að vali læknis (n = 202, trastuzúmab ásamt capecitabini eða lapatiníb ásamt capecitabini). Slembiröðun var lagskipt eftir stöðu hormónaviðtaka, fyrri meðferð með pertuzúmabi og sögu um iðrasjúkdóm. Meðferð var gefin fram að sjúkdómsversnun, dauða, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturverkunum.

Aðalmælikvarðinn á verkun var lifun án versnunar (progression-free survival, PFS) metin með blinduðu, óháðu, miðlægu mati (blinded independent central review, BICR) samkvæmt RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Heildarlifun (overall survival, OS) var lykilaukumælikvarði á verkun. Lifun án versnunar á grundvelli mats rannsakanda, staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate, ORR) og tímalengd svörunar (duration of response, DOR) voru aukaendapunktur.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar voru svipuð milli meðferðararmanna. Hjá sjúklingunum 608 sem var slembraðað var miðgildi aldurs 54 ár (bil: 22 til 88); konur (99,2%); hvítir (63,2%), asískir (29,3%), svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna (2,8%); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnimat 0 (57,4%) eða 1 (42,4%); hormónviðtakastaða (jákvæð: 58,6%); tilvist iðrasjúkdóms (78,3%); tilvist meinvarpa í heila í upphafi rannsóknar (18,1%); og 4,9% sjúklinga fengu eina línu af fyrri altækri meðferð þegar meinvörp voru til staðar.

Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 5 og á myndum 3 og 4.

Tafla 5: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Breast02

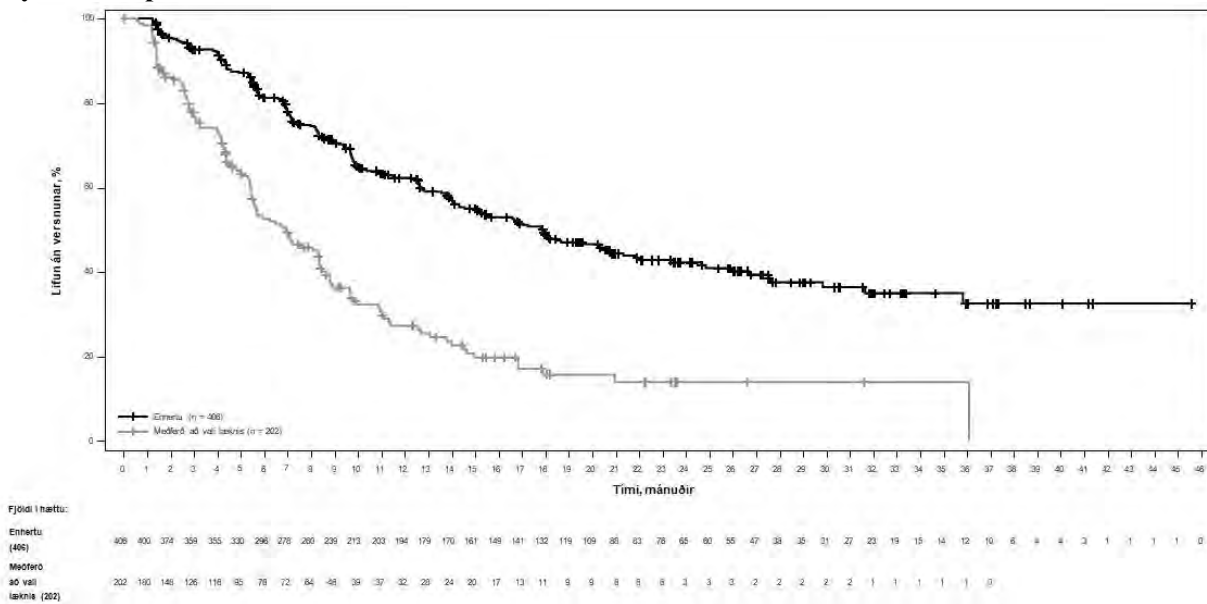
Verkunarbreyta	Enhertu N = 406	Meðferð að vali læknis N = 202
Lifun án versnunar skv. BICR		
Fjöldi tilvika (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,36 (0,28; 0,45)	
p-gildi	p < 0,000001 [†]	
Heildarlifun		
Fjöldi tilvika (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	39,2 (32,7; NE)	26,5 (21,0; NE)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,66 (0,50; 0,86)	
p-gildi ^a	p = 0,0021	
Lifun án versnunar skv. mati rannsakanda		
Fjöldi tilvika (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	16,7 (14,3; 19,6)	5,5 (4,4; 7,0)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,28 (0,23; 0,35)	
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall skv. BICR		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
95% CI	(65,0; 74,1)	(23,0; 36,0)
Full svörun n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Hlutasvörun n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
Tímalengd svörunar skv. BICR		
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	19,6 (15,9; NE)	8,3 (5,8; 9,5)

CI = öryggisbil (confidence interval); NE = ekki hægt að meta (not estimable)

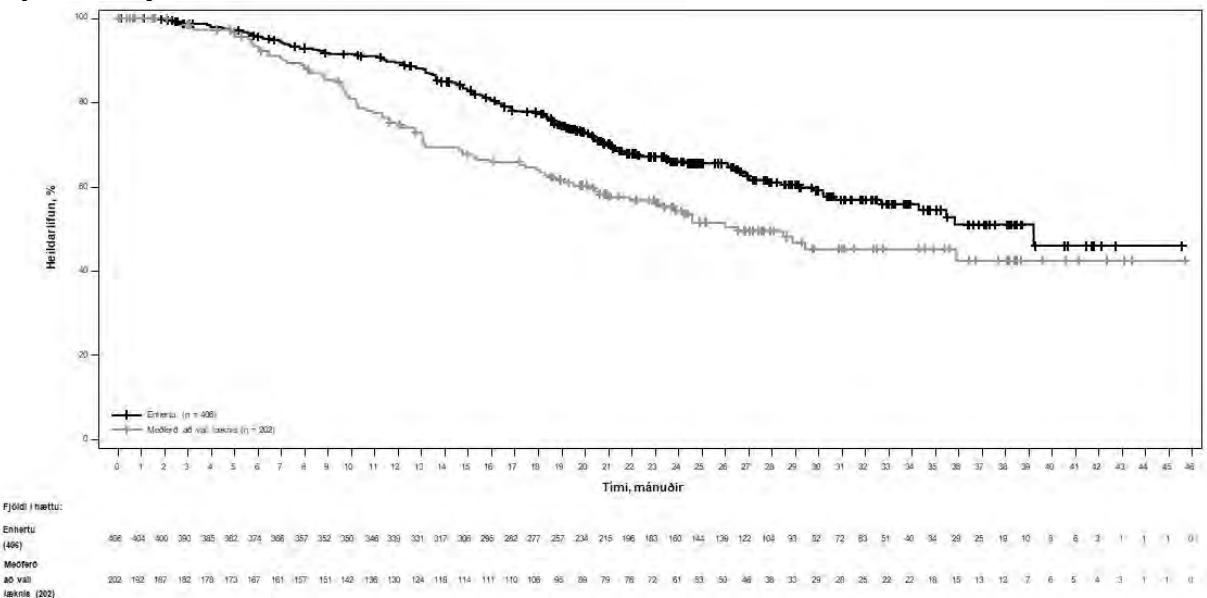
[†] gefið upp með 6 aukastöfum

^a P-gildið er byggt á lagskiptu „log-rank“ prófi; fór yfir verkunarmörkin 0,004.

Mynd 3: Kaplan-Meier línurit af lifun án versunar skv. BICR



Mynd 4: Kaplan-Meier línurit af heildarlifun



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Verkun og öryggi Enhertu var rannsakað í DESTINY-Breast01, fjölsetra, opinni, 2. stigs rannsókn með stökum armi sem tók til sjúklinga með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein sem var óskurðtækt og/eða með meinvörpum, sem höfðu áður fengið tvær eða fleiri meðferðir gegn HER2, þ.m.t. með trastuzúmab emtansíni (100%), trastuzúmabi (100%) og pertuzúmabi (65,8%). Vefjasýni úr brjóstaexlum þurftu að sýna HER2 jákvæðni sem skilgreind var sem HER2 IHC 3+ eða ISH-jákvæð. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um meðhöndlaðan millivefslungnasjúkdóm eða millivefslungnasjúkdóm við skimun, sjúklinga með meinvörp í heila sem voru ómeðhöndluð eða með einkennum og sjúklinga með sögu um klínískt marktækan hjartasjúkdóm. Sjúklingar sem skráðir voru í rannsóknina höfðu að minnsta kosti 1 mælanlega meinsemd samkvæmt viðmiðum fyrir föst æxli (RECIST v1.1). Enhertu var gefið með innrennsli í bláæð í skammtinum 5,4 mg/kg einu sinni á þriggja vikna fresti fram að sjúkdómsversnun, dauða, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturverkunum. Aðalmælikvarðinn á verkun var staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate, ORR) samkvæmt RECIST v1.1 hjá sjúklingahópnum sem ætlunin var að meðhöndla (intent-to-treat, ITT) samkvæmt óháðu miðlægu mati (ICR). Aukamælikvarðinn á verkun var tímalengd svörunar (duration of response, DOR).

Hjá sjúklingunum 184 sem skráðir voru í DESTINY-Breast01 voru lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar sem hér segir: miðgildi aldurs 55 ár (bil: 28 til 96); 65 ára eða eldri (23,9%); konur (100%); hvítir (54,9%), asískir (38,0%), svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna (2,2%); 0 stig (55,4%) eða 1 stig (44,0%) samkvæmt ECOG-færnimatinu (Eastern Cooperative Oncology Group); hormónviðtakastaða (jákvæð: 52,7%); tilvist iðrasjúkdóms (91,8%); áður meðhöndluð og stöðug meinvörp í heila (13,0%); miðgildi fjölda fyrri meðferða þegar meinvörp voru til staðar: 5 (bil: 2 til 17); summan af þvermáli markmeinsenda (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Fyrri greining (miðgildi tímalengdar eftirfylgni 11,1 mánuðir [bil: 0,7 til 19,9 mánuðir]) sýndi staðfest hlutlægt svörunarhlutfall sem nam 60,9% (95% CI: 53,4; 68,0) þar sem 6,0% svarenda sýndu fulla svörun og 54,9% hlutasvörun; 36,4% höfðu stöðugan sjúkdóm, 1,6% höfðu framsækinn sjúkdóm og 1,1% voru ekki metanlegir. Miðgildi tímalengdar svörunar á þeim tíma var 14,8 mánuðir (95% CI: 13,8; 16,9) þar sem 81,3% svarenda höfðu svörun í ≥ 6 mánuði (95% CI: 71,9; 87,8).

Verkunarniðurstöður úr uppfærðum lokadögum gagna með miðgildi tímalengdar eftirfylgni sem var 20,5 mánuðir (bil: 0,7 til 31,4 mánuðir) eru sýndar í töflu 6.

Tafla 6: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Breast01 (greiningarþýði sem ætlunin var að meðhöndla)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (95% CI)*†	61,4% (54,0; 68,5)
Full svörun (CR)	6,5%
Hlutasvörun (PR)	54,9%
Tímalengd svörunar‡	
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	20,8 (15,0; NR)
% með tímalengd svörunar ≥ 6 mánuðir (95% CI)§	81,5% (72,2; 88,0)

ORR 95% CI reiknuð með Clopper-Pearson aðferð

CI = öryggisbil

95% CI reiknuð með Brookmeyer-Crowley aðferð

*Staðfest svörun (með blinduðu, óháðu, miðlægu mati) var skilgreind sem skráð svörun, annaðhvort full svörun eða hlutasvörun, staðfest með endurtekinni myndgreiningu ekki síðar en 4 vikum eftir heimsóknina þegar svörunin kom fyrst fram.

†Af sjúklingunum 184 voru 35,9% stöðugan sjúkdóm, 1,6% voru með framsækinn sjúkdóm og 1,1% voru ekki metanlegir.

‡Felur í sér 73 sjúklinga með skoruð gögn (censored data)

§Byggt á Kaplan-Meier mati

NR = náðist ekki (not reached)

Stöðug æxliseyðandi virkni kom fram í fyrirfram tilgreindum undirhópum byggt á fyrri meðferð með pertuzúmabi og stöðu hormónaviðtaka.

HER2-lágt brjóstakrabbamein

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Verkun og öryggi Enhertu var rannsakað í DESTINY-Breast04, 3. stigs, slembiraðaðri, fjölsetra, opinni rannsókn sem tók til 557 fullorðinna sjúklinga með HER2-lágt brjóstakrabbamein sem var óskurðtækt eða með meinvörpum. Rannsóknin tók til 2 hópa: 494 hormónaviðtaka-jákvæðra (HR+) sjúklinga og 63 hormónaviðtaka-neikvæðra (HR-) sjúklinga. HER2-lág tjáning var skilgreind sem IHC 1+ (skilgreint sem dauf litun himnunnar, að hluta til, hjá meira en 10% krabbameinsfrumnanna) eða IHC 2+/ISH-, samkvæmt ákvörðun með PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) sem metið var á miðlægni rannsóknarstofu. Sjúklingar þurftu að hafa fengið krabbameinslyfjameðferð vegna krabbameins með meinvörpum eða vegna endurkomu sjúkdóms meðan á viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum stóð eða innan 6 mánaða eftir að henni lauk. Samkvæmt inntökuskilyrðum þurftu HR+ sjúklingar að hafa fengið að minnsta kosti eina innkirtlameðferð og vera óhæfir til að fá frekari

innkirtlameðferð við slembiröðun. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 til að fá annað hvort Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) með innrennsli í bláæð á þriggja vikna fresti eða krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali læknis (N = 184, eribúlín 51,1%, kapesítabín 20,1%, gemsítabín 10,3%, nab paklítaxel 10,3% eða paklítaxel 8,2%). Slembiröðun var lagskipt samkvæmt HER2 IHC stöðu æxlissýna (IHC 1+ eða IHC 2+/ISH-), fjölda fyrri meðferðarlína með krabbameinslyfjum vegna krabbameins með meinvörpum (1 eða 2) og HR stöðu/fyrri CDK4/6i meðferðar (HR+ með fyrri meðferð með CDK4/6 hemli, HR+ án fyrri meðferðar með CDK4/6 hemli eða HR-). Meðferð var gefin fram að sjúkdómsversnun, dauða, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturverkunum. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu sem þurftu meðferð með sterum eða sem höfðu millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu við skimun og klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm. Sjúklingar voru einnig útilokaðir vegna meinvarpa í heila sem voru ómeðhöndluð eða með einkennum eða ef þeir höfðu > 1 stig á ECOG-færnimatinu.

Aðalendapunktur verkunar var lifun án versunar (progression-free survival, PFS) hjá sjúklingum með HR+ brjóstakrabbamein metin með blinduðu, óháðu, miðlægu mati (blinded independent central review, BICR) samkvæmt RECIST v1.1. Lykilaukaendapunktur verkunar voru lifun án versunar metin með blinduðu, óháðu, miðlægu mati samkvæmt RECIST v1.1 hjá heildarþýðinu (allir slembiraðaðir HR+ og HR- sjúklingar), heildarlifun hjá HR+ sjúklingum og heildarlifun hjá heildarþýðinu. Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate, ORR), tímalengd svörunar (duration of response, DOR) og niðurstaða tilkynnt af sjúklingi (patient-reported outcomes, PRO) voru aukaendapunktur.

Lýðfræðilegir eiginleikar og æxliseinkenni í upphafi rannsóknarinnar voru svipuð milli meðferðararmanna. Hjá þeim 557 sjúklingum sem var slembiraðað var miðgildi aldurs 57 ár (bil: 28 til 81); 23,5% voru 65 ára eða eldri; 99,6% voru konur og 0,4% voru karlar; 47,9% voru hvítir, 40,0% voru asískir og 1,8% voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna. Sjúklingar voru með ECOG færnimatið 0 (54,8%) eða 1 (45,2%) í upphafi rannsóknar; 57,6% voru IHC 1+, 42,4% voru IHC 2+/ISH-; 88,7% voru HR+ og 11,3% HR-; 69,8% voru með meinvörp í lifur, 32,9% með meinvörp í lungum og 5,7% með meinvörp í heila. Hlutfall sjúklinga sem höfðu áður notað antrasýklín við undirbúnings- eða viðbótarmeðferð var 46,3% og 19,4% við krabbameini sem var staðbundið og langt gengið og/eða með meinvörpum. Sjúklingar höfðu að miðgildi fengið 3 línur af fyrri altækri meðferð þegar meinvörp voru til staðar (bil: 1 til 9) og 57,6% höfðu fengið 1 og 40,9% höfðu fengið 2 fyrri krabbameinslyfjameðferðir; 3,9% fengu snemmbúna versnun (versnun við undirbúnings- eða viðbótarmeðferð). Hjá HR+ sjúklingum var miðgildi fyrir fjölda fyrri innkirtlameðferða 2 (bil: 0 til 9) og 70% höfðu áður fengið meðferð með CDK4/6 hemli.

Verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 7 og myndum 5 og 6.

Tafla 7: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Breast04

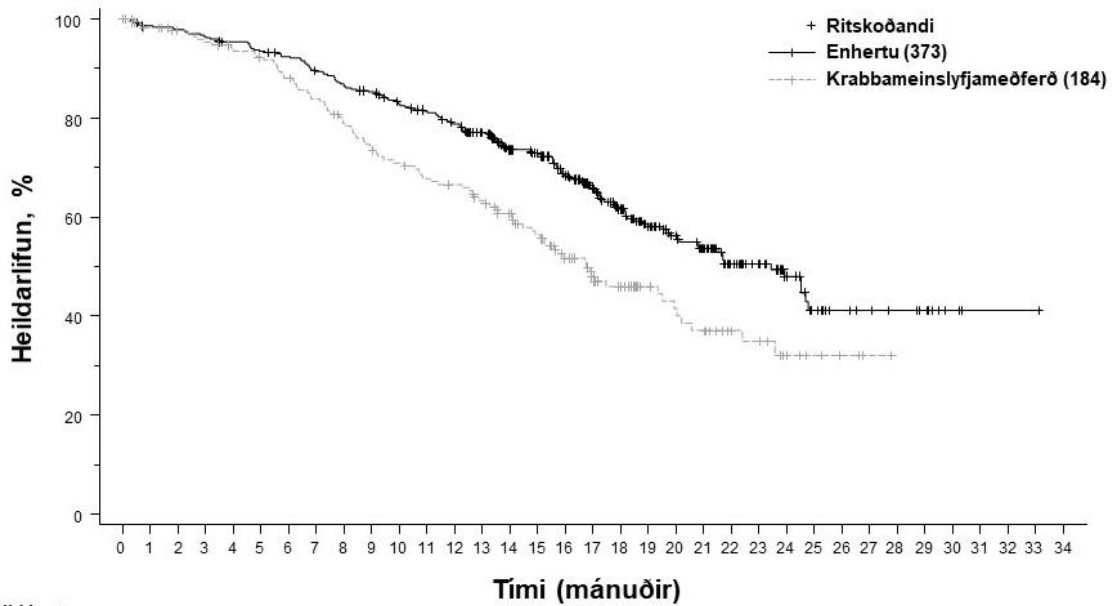
Verkunar breyta	HR+ þýði		Heildarþýði (HR+ og HR- þýði)	
	Enhertu (N = 331)	Krabbameinslyfjameðferð (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Krabbameinslyfjameðferð (N = 184)
Heildarlifun				
Fjöldi tilvika (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
p-gildi	0,0028		0,001	
Lifun án versnunar skv. BICR				
Fjöldi tilvika (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Miðgildi, mánuðir (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)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	
Staðfest hlutlæg svörunartíðni skv. 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
Full svörun n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Hlutasvörun n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Tímalengd svörunar skv. BICR*				
Miðgildi, mánuðir (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 = öryggisbil (confidence interval)

*Byggt á gögnum á rafrænu eyðublaði fyrir lýsingu á tilfelli fyrir HR+ þýðið: N = 333 fyrir Enhertu arminn og N = 166 fyrir krabbameinslyfjaarminn.

Sambærilegur ávinningur hvað varðar heildarlifun og lifun án versnunar kom fram hjá fyrirfram tilgreindum undirhópum, þar á meðal fyrir HR stöðu, fyrri CDK4/6i meðferð, fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða og IHC 1+ og IHC 2+ /ISH- stöðu. Í HR- undirhópnum var miðgildi heildarlifunar 18,2 mánuðir (95% CI: 13,6; ekki metanlegt) hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá Enhertu samanborið við 8,3 mánuði (95% CI: 5,6; 20,6) hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá krabbameinslyfjameðferð. Áhættuhlutfallið var 0,48 (95% CI: 0,24; 0,95). Miðgildi lifunar án versnunar var 8,5 mánuðir (95% CI: 4,3; 11,7) hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá Enhertu og 2,9 mánuðir (95% CI: 1,4; 5,1) hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá krabbameinslyfjameðferð. Áhættuhlutfallið var 0,46 (95% CI: 0,24; 0,89).

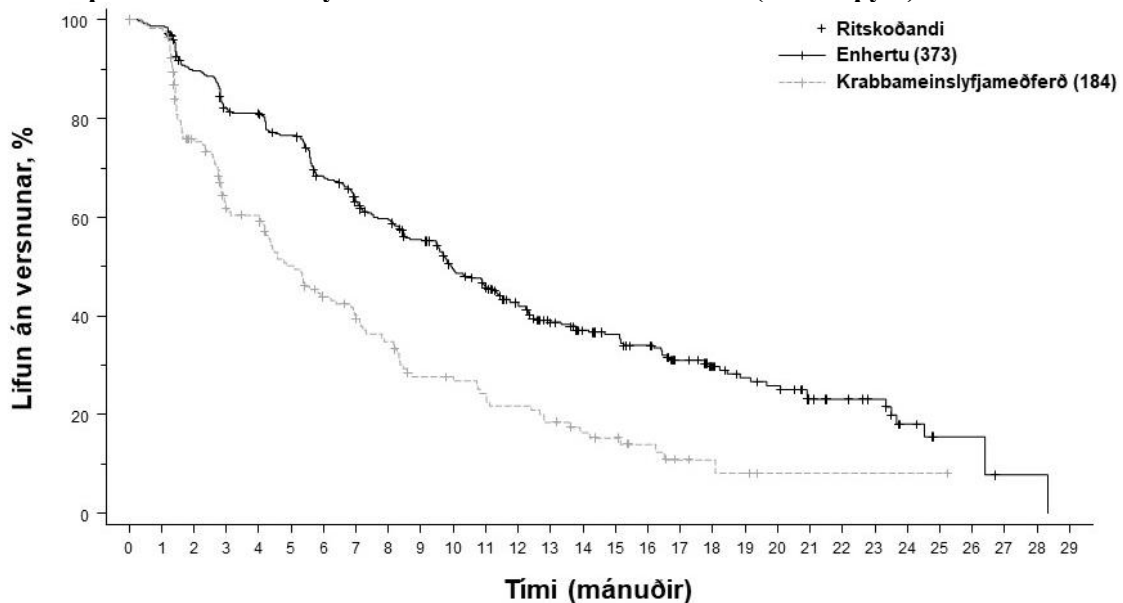
Mynd 5: Kaplan-Meier línurit yfir heildarlifun (heildarþýði)



Fjöldi í hættu

Enhertu (373)	373	366	363	357	351	344	338	326	315	309	296	287	276	254	223	214	188	158	129	104	90	78	59	48	32	20	14	12	10	8	3	1	1	1	0			
Krabbameinslyfjameðferð (184)	184	171	165	161	157	153	146	138	128	120	114	108	105	97	88	77	61	50	42	32	28	25	18	16	7	5	3	1	0									

Mynd 6: Kaplan-Meier línurit yfir lifun án versunar skv. BICR (heildarþýði)



Fjöldi í hættu

Enhertu (373)	373	365	325	295	290	272	238	217	201	183	156	142	118	100	88	81	71	53	42	35	32	21	18	15	8	4	4	1	1	0											
Krabbameinslyfjameðferð (184)	184	166	119	93	90	73	60	51	45	34	32	29	26	22	15	13	9	5	4	3	1	1	1	1	1	1	1	1	0												

Magakrabbamein

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Verkun og öryggi Enhertu voru rannsökuð í DESTINY-Gastric02, 2. stigs, fjölsetra, opinni rannsókn með einum armi, sem gerð var á rannsóknarsetrum í Evrópu og Bandaríkjunum. Rannsóknin tók til sjúklinga með langt gengið HER2-jákvætt kirtilkrabbamein í maga eða maga og vélindamótum, staðbundið eða með meinvörpum, sem hafði versnað meðan á fyrri meðferð með trastuzúmabi stóð. Sjúklingar þurftu að hafa miðlægt staðfesta HER2-jákvæðni sem skilgreind var sem IHC 3+ eða IHC 2+/ISH-jákvæðni. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (pneumonitis) sem þörfuðust meðferðar með sterum eða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu við skimun, sjúklinga með sögu um klínískt

mikilvægan hjartasjúkdóm og sjúklinga með virk meinvörp í heila. Enhertu var gefið með innrennsli í bláæð í skammtinum 6,4 mg/kg á þriggja vikna fresti fram að sjúkdómsversnun, dauða, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturverkunum. Aðalmælikvarðinn á verkun var staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) samkvæmt óháðu miðlægu mati (ICR) byggðu á RECIST v1.1. Tímalengd svörunar (DOR) og heildarlifun (OS) voru aukaendapunktur.

Hjá sjúklingunum 79 sem tóku þátt í DESTINY-Gastric02 voru lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar: miðgildi aldurs 61 ár (á bilinu 20 til 78); 72% voru karlar; 87% voru hvítir, 5,0% voru asískir og 1,0% voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna. Sjúklingar voru með ECOG færnimat annað hvort 0 (37%) eða 1 (63%); 34% voru með kirtilkrabbamein í maga og 66% með kirtilkrabbamein í maga- og vélindamótum; 86% voru IHC 3+ og 13% voru IHC 2+/ISH jákvæðir; og 63% voru með meinvörp í lifur.

Verkunarniðurstöður fyrir hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) og tímalengd svörunar (DOR) eru teknar saman í töflu 8.

Tafla 8: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Gastric02 (heildargreiningarþýði*)

Verkunarbreyta	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Lokadagur gagna 8. nóvember 2021</i>	
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall[†] % (95% CI) [‡]	41,8 (30,8; 53,4)
Heildarsvörun n (%)	4 (5,1)
Hlutasvörun n (%)	29 (36,7)
Tímalengd svörunar Miðgildi [§] , mánuðir (95% CI) [¶]	8,1 (5,9; NE)

NE = Ekki hægt að meta

*Tekur til allra sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn skammt af Enhertu

[†]Metið með óháðri miðlægrri endurskoðun

[‡]Reiknað með Clopper-Pearson aðferð

[§]Byggt á Kaplan-Meier mati

[¶]Reiknað með Brookmeyer-Crowley aðferð

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Verkun og öryggi Enhertu var rannsakað í DESTINY-Gastric01, 2. stigs, fjölsetra, opinni, slembiraðaðri rannsókn sem gerð var á rannsóknarsetrum í Japan og Suður-Kóreu. Þessi stuðningsrannsókn tók til fullorðinna sjúklinga með langt gengið, HER2-jákvætt kirtilkrabbamein í maga eða maga- og vélindamótum, staðbundið eða með meinvörpum, sem hafði versnað meðan á að minnsta kosti tveimur fyrri meðferðum stöð, þ.m.t. með trastuzúmabi, flúorópýrimidínlyfi og platinulyfi. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 til að fá annað hvort Enhertu (N = 126) eða krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali læknis: annað hvort irinotekan (N = 55) eða paklitaxel (N = 7). Vefjasýni úr æxlum þurftu að hafa miðlægt staðfesta HER2-jákvæðni sem skilgreind var sem IHC 3+ eða IHC 2+/ISH-jákvæðni. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (pneumonitis) sem þörfnuðust meðferðar með sterum eða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (pneumonitis) við skimun, sjúklinga með sögu um klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm og sjúklinga með virk meinvörp í heila. Meðferðin var gefin fram að sjúkdómsversnun, dauða, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturverkunum. Aðalmælikvarðinn á verkun var staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) samkvæmt óháðu miðlægu mati (ICR) byggðu á RECIST v1.1. Heildarlifun (OS), lifun án versnunar (PFS), tímalengd svörunar (DOR) og staðfest hlutlægt svörunarhlutfall voru einnig aukamælikvarðar á verkun.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar voru sambærileg hjá meðferðarhópunum. Hjá sjúklingunum 188 var miðgildi aldurs 66 ár (á bilinu 28 til 82); 76% voru karlar; 100% voru asískir. Sjúklingar voru með ECOG-færnimat annaðhvort 0 (49%) eða 1 (51%);

87% voru með kirtilkrabbamein í maga og 13% voru með kirtilkrabbamein í maga- og vélindamótum; 76% voru IHC 3+ og 23% voru IHC 2+/ISH-jákvæðir; 54% voru með meinvörp í lifur; 29% voru með meinvörp í lungum; summan af þvermáli markmeinsenda var < 5 cm hjá 47%, ≥ 5 til < 10 cm hjá 30% og ≥ 10 cm hjá 17%; 55% höfðu áður fengið tvær meðferðir og 45% höfðu áður fengið þrjár eða fleiri meðferðir við staðbundnu krabbameini sem var langt gengið eða krabbameini með meinvörpum.

Verkunarniðurstöður (lokadagur gagna: 3. júní 2020) fyrir Enhertu (n = 126) samanborið við lyfjameðferð samkvæmt vali læknis (n = 62) voru staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) 39,7% (95% CI: 31,1; 48,8) samanborið við 11,3% (95% CI: 4,7; 21,9). Heildarsvörunarhlutfall var 7,9% samanborið við 0% og hlutasvörunarhlutfall var 31,7% samanborið við 11,3%. Viðbótarniðurstöður verkunar fyrir Enhertu samanborið við lyfjameðferð samkvæmt vali læknis voru fyrir miðgildi tímalengdar svörunar (DOR) 12,5 mánuðir (95% CI: 5,6; NE) samanborið við 3,9 mánuði (95% CI: 3,0; 4,9). Miðgildi lifunar án versunar (PFS) var 5,6 mánuðir (95% CI: 4,3; 6,9) samanborið við 3,5 mánuði (95% CI: 2,0; 4,3; áhættuhlutfall (HR) = 0,47 [95% CI: 0,31; 0,71]). Greining á heildarlifun, fyrirfram tilgreindri við 133 dauðsföll, sýndi ávinning af meðferð með Enhertu hvað varðar lifun samanborið við hópinn sem fékk lyfjameðferð samkvæmt vali læknis (áhættuhlutfall = 0,60). Miðgildi heildarlifunar var 12,5 mánuðir (95% CI: 10,3; 15,2) hjá hópnum sem fékk Enhertu og 8,9 mánuðir (95% CI: 6,4; 10,4) hjá hópnum sem fékk lyfjameðferð samkvæmt vali læknis.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini og magakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásog

Trastuzúmab deruxtekan er gefið í bláæð. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öðrum íkomuleiðum.

Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var áætlað dreifingarrúmmál miðhólfs (Vc) fyrir trastuzúmab deruxtekan 2,68 l og tóþóísómerasa I hemil, DXd, 28,0 l.

In vitro var meðaltal próteinbindingar DXd í mannplasma u.þ.b. 97%.

In vitro var þéttihlutfall DXd á milli blóðs og plasma u.þ.b. 0,6.

Umbrot

Trastuzúmab deruxtekan gengst undir klofning með leysikornaensímum innan frumu til að losa DXd.

Gert er ráð fyrir að mannaðlagaða HER2 IgG1 einstofna mótefnið sé brotið niður í lítil peptíð og amínósýrur í gegnum efnasundrunarbrautir á sama hátt og innrænt IgG.

In vitro rannsóknir á umbrotum í netbólum úr mannalífur benda til þess að DXd sé aðallega umbrotið af CYP3A4 í gegnum oxunarbrautir.

Brotthvarf

Reiknuð úthreinsun trastuzúmba deruxtekans eftir gjöf lyfsins í bláæð hjá sjúklingum með HER2-jákvætt eða HER2-lágt brjóstakrabbamein með meinvörpum var 0,4 l/dag samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og úthreinsun DXd var 18,4 l/klst. Hjá sjúklingum með langt gengið kirtilkrabbamein í maga eða maga og vélindamótum, staðbundið eða með meinvörpum, var úthreinsun trastuzúmba deruxtekans 20% hærrí en hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum. Í lotu 3 var helmingunartími brotthvarfs ($t_{1/2}$) trastuzúmba deruxtekans og losaðs DXd var u.þ.b. 7 dagar. Miðlungsmikil uppsöfnun trastuzúmba deruxtekans (u.þ.b. 35% í meðferðarlotu 3 samanborið við meðferðarlotu 1) kom í ljós.

Eftir að rottum var gefið DXd í bláæð var helsta útskilnaðarleiðin með hægðum um gallveg. DXd var sá þáttur sem mest var af í þvagi, hægðum og galli. Eftir að öpum var gefið trastuzúmba deruxtekan í eitt skipti í bláæð (6,4 mg/kg) var óbreytt losað DXd sá þáttur sem mest var af í þvagi og hægðum. Útskilnaður DXd var ekki rannsakaður hjá mönnum.

In vitro milliverkanir

Áhrif Enhertu á lyfjahvörf annarra lyfja

In vitro rannsóknir gefa til kynna að DXd hefur ekki hamlandi áhrif á helstu CYP450 ensímin, þar á meðal CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að DXd hefur ekki hamlandi áhrif á OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP eða BSEP ferjur.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf Enhertu

In vitro var DXd hvarfefni P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 og BCRP. Ekki er búist við neinum klínískt mikilvægum milliverkunum við lyf sem eru hemlar á MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B eða BCRP ferjur (sjá kafla 4.5).

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir trastuzúmba deruxtekani og losaðs DXd eftir gjöf í bláæð jókst í réttu hlutfalli við skammt á skammtabilinu 3,2 mg/kg til 8,0 mg/kg (u.þ.b. 0,6 til 1,5-faldan ráðlagðan skammt) með litlum eða miðlungsmiklum breytileika á milli einstaklinga. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var breytileiki á milli einstaklinga hvað varðar brotthvarf trastuzúmba deruxtekans og DXd 24% og 28%, í sömu röð, og miðlægt dreifingarrúmmál var 16% og 55%, í sömu röð. Breytileiki á milli einstaklinga hvað varðar AUC-gildi (flatarmál undir sermispéttni-tímaferli) fyrir trastuzúmba deruxtekan og DXd var u.þ.b. 8% og 14%, í sömu röð.

Sérstakir sjúklingahópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði aldur (20-96 ára), kynþáttur, þjóðerni, kyn og líkamsþyngd ekki klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir trastuzúmba deruxtekani eða losuðu DXd.

Aldraðir

Þýðisgreiningin á lyfjahvörfum sýndi fram á að aldur (bil: 20-96 ára) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf trastuzúmba deruxtekans.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki var gerð sérstök rannsókn með tilliti til skertrar nýrnastarfsemi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sem tók til sjúklinga með væga (kreatínínúthreinsun [CLCr] ≥ 60 og < 90 ml/mín.) eða miðlungsmikla (CLCr ≥ 30 og < 60 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi (áætluð með Cockcroft-Gault), hafði væg eða miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi ekki áhrif á lyfjahvörf losaðs DXd samanborið við eðlilega nýrnastarfsemi (CLCr ≥ 90 ml/mín.).

Skert lifrarstarfsemi

Ekki var gerð sérstök rannsókn með tilliti til skertrar lifrarstarfsemi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum eru áhrif breytinga á lyfjahvörf trastuzúmab deruxtekans hjá sjúklingum með heildargallrauða $\leq 1,5$ -föld ULN, óháð gildi ASAT, ekki klínískt mikilvæg. Ófullnægjandi upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með heildargallrauða $> 1,5$ til 3-föld ULN, óháð gildi ASAT, til að draga ályktanir, og engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með heildargallrauða > 3 -föld ULN, óháð gildi ASAT (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna lyfjahvörf trastuzúmab deruxtekans hjá börnum eða unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hjá dýrum komu fram eiturvekanir í vessa- og blóðmyndandi líffærum, þörmum, nýrum, lungum, eistum og húð eftir gjöf trastuzúmab deruxtekans við útsetningu fyrir tóþóísómerasa I hemli (DXd) sem er lægri en klínísk útsetning í plasma. Hjá þessum dýrum var útsetning fyrir einstofna mótefninu sem er samtengt við lyf (ADC) sambærileg eða hærri en klínísk útsetning í plasma.

DXd olli litningabrenslun bæði í *in vivo* smákjarnaprófi á beinmerg hjá rottum og í *in vitro* prófi á litningafrávikum í lungum kínverskra hamstra og var ekki stökkbreytandi í *in vitro* prófi á víxluðum stökkbreytingum hjá bakteríum.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum með trastuzúmab deruxtekani.

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á frjósemi með trastuzúmab deruxtekani. Samkvæmt almennum dýrarrannsóknum á eiturvekunum á æxlun getur trastuzúmab deruxtekan dregið úr æxlunarstarfsemi og frjósemi karla.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eiturvekunum á æxlun eða þroska með trastuzúmab deruxtekani. Samkvæmt niðurstöðum úr almennum dýrarrannsóknum á eiturvekunum höfðu trastuzúmab deruxtekan og DXd eiturvekanir á frumur sem skipta sér hratt (í eitlum / blóðmyndandi líffærum, þörmum og eistum) og DXd hafði eiturvekanir á erfðaeefni, sem bendir til þess að það geti haft eiturvekanir á fósturvísu og vansköpunarvaldandi áhrif.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

L-histidín
L-histidín hýdróklóríðmónóhýdrat
Súkrósi
Pólýsorbit 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Ekki má nota natríumklóríð innrennslislausn til blöndunar eða þynningar þar sem hún getur valdið myndun agna.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

4 ár.

Blönduð lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað strax er geymslutími þess við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og á yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

Þynnt lausn

Mælt er með því að nota þynntu lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax má geyma blönduðu lausnina sem þynnt er í innrennslispokum sem innihalda 5% glúkósalausn við stofuhita (≤ 30 °C) í allt að 4 klukkustundir eða í kæli við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klukkustundir, varða gegn ljósi. Geymslutímarnir miðast við blöndunartíma lausnarinnar.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Enhertu kemur í 10 ml gulbrúnu hettuglasi úr bórsílikatgleri af tegund 1 sem er innsiglað með lagskiptum flúoróresín bútýlgúmmittappa, og gulu pólýprópýlen/ál smelluloki. Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að skoða merkimiða hettuglassins til að tryggja að lyfið sem verið er að undirbúa og gefa sé Enhertu (trastuzúmab deruxtekan) en ekki trastuzúmab eða trastuzúmab emtansín.

Nota skal viðeigandi aðferðir við undirbúning krabbameinslyfja. Nota skal viðeigandi smitgátartækni við eftirfarandi blöndunar- og þynningaraðferðir.

Blöndun

- Blandið rétt fyrir þynningu.
- Þörf getur verið á að nota fleiri en eitt hettuglas til að ná fullum skammti. Reiknið út skammtinn (mg), heildarrúmmál sem þarf af blönduðu Enhertu lausninni og þann fjölda hettuglása með Enhertu sem þarf (sjá kafla 4.2).
- Blandið hvert 100 mg hettuglas með því að nota sæfða sprautu til að sprauta 5 ml af vatni fyrir stungulyf hægt í hvert hettuglas til að ná fram lokapéttni sem nemur 20 mg/ml.
- Þyrlið hettuglasinu varlega þangað til lyfið hefur leyst upp að fullu. Má ekki hrísta.
- Ef hettuglösinn með blönduðu Enhertu eru ekki notuð strax skal geyma þau í kæli við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klukkustundir frá blöndun, varin gegn ljósi. Má ekki frjósa.

- Blandaða lyfið inniheldur engin rotvarnarefni og er eingöngu ætlað til einnar notkunar.

Þynning

- Dragið reiknaða magnið úr hettuglasinu/glösunum með sæfðri sprautu. Skoðið blönduðu lausnina með tilliti til agna og mislitunar. Lausnin á að vera tær og litlaus eða ljósgul. Notið ekki ef sýnilegar agnir eru í lausninni eða ef hún er skýjuð eða mislituð.
- Þynnið reiknaða magnið af blönduðu Enhertu í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 5% glúkósalausn. Notið ekki natríumklóríðlausn (sjá kafla 6.2). Mælt er með því að nota innrennslispoka úr pólývínýlklóríði eða pólýólefíni (samfjölíða etýlens og pólýprópýlens).
- Hvolfið innrennslispokanum varlega til að blanda lausnina vel. Má ekki hrista.
- Hyljið innrennslispokann til varnar gegn ljósi.
- Ef lausnin er ekki notuð strax má geyma hana við stofuhita í allt að 4 klukkustundir, að meðtaldri blöndun og innrennsli, eða í kæli við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klukkustundir, varða gegn ljósi. Má ekki frjósa.
- Fargið öllum leifum sem eftir eru í hettuglasinu.

Lyfjagjöf

- Ef tilbúna innrennslislausnin var geymd í kæli (2 °C til 8 °C) er mælt með því að lausnin fái að ná stofuhita fyrir gjöf, varin gegn ljósi.
- Enhertu má eingöngu gefa sem innrennsli í bláæð með 0,20 eða 0,22 míkrona slöngusíu úr pólýetersúlfóni (PES) eða pólýsúlfóni (PS).
- Gefa skal upphafsskammtinn sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum. Ef fyrra innrennslið þoldist vel, má gefa síðari skammta af Enhertu sem innrennsli á 30 mínútum. Má ekki gefa sem inndælingu eða hleðsluskammt í bláæð (sjá kafla 4.2).
- Hyljið innrennslispokann til varnar gegn ljósi.
- Ekki má blanda Enhertu saman við önnur lyf eða gefa önnur lyf í gegnum sömu bláæðaslöngu.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1508/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. janúar 2021
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. október 2022

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{DD mánuður ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á,
AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI
OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR
ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Sviss

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.

- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu eru nauðsynlegar fyrir örugga og árangursríka notkun lyfsins.

Fyrir markaðssetningu í hverju aðildarríki þarf markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við viðkomandi lögbært yfirvald um innihald og uppsetningu fræðsluefnisins, þar á meðal samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og alla aðra þætti áætlunarinnar. Markaðsleyfishafi skal sjá til þess að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar/umönnunaraðilar sem gert er ráð fyrir að ávísi, skammti og fái ENHERTU (trastuzúmab deruxtekan), í hverju aðildarríki þar sem ENHERTU (trastuzúmab deruxtekan) er markaðssett, hafi aðgang að/fái afhent eftirfarandi fræðsluefni sem dreift verður af fagaðilum og inniheldur eftirfarandi:

I) Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn varðandi millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn munu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Samantekt á mikilvægum upplýsingum um trastuzúmab deruxtekan-virkjaðan millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (t.d. tíðni, stig, tíma fram að upphafi) sem fram hefur komið í klínískum rannsóknum.
- Lýsingu á viðeigandi eftirliti og mati á millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu hjá sjúklingum sem fá trastuzúmab deruxtekan.
- Nákvæma lýsingu á meðhöndlun millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu hjá sjúklingum sem fá meðferð með trastuzúmab deruxtekani, þ.m.t. leiðbeiningar um tímabundið hlé á meðferð, minnkun skammta og stöðvun meðferðar við millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu.
- Áminningu fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að þeir skuli endurtaka upplýsingarnar um einkenni millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu við hverja komu sjúklings, þ.m.t. upplýsingar um hvenær sjúklingar eigi að leita til heilbrigðisstarfsmanns (t.d. hvað einkennum eigi að vera á verði gagnvart og mikilvægi þess að mæta í skipulagða viðtalstíma).
- Áminningu fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að afhenda sjúklingnum sjúklingakortið og ráðleggja þeim að hafa sjúklingakortið ávallt meðferðis.

Sjúklingakort

Sjúklingakortið mun innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Lýsingu á mikilvægri hættu á millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu í tengslum við notkun trastuzúmab deruxtekans.
- Lýsingu á lykileinkennum millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu og leiðbeiningar um hvenær leita skuli til heilbrigðisstarfsmanns.
- Samskiptaupplýsingar læknisins sem ávísaði trastuzúmab deruxtekani.
- Tilvísun í fylgiseðil lyfsins.

II) Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn til að koma í veg fyrir ranga lyfjagjöf

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn munu innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Viðvörðun til heilbrigðisstarfsmanna um mögulega hættu á ruglingi á milli Enhertu (trastuzúmab deruxtekans) og annarra lyfja sem innihalda trastuzúmab og HER2 mótefnatengda lyfsins Kadcyla® (trastuzúmab emtansíns).
- Aðferðir til að minnka líkur á rangri lyfjaávísun vegna líkra nafna virkra efna og aðferðir fyrir lækna til að forðast villur við ávísun lyfsins.
- Samanburð á útliti söluumbúða Enhertu (trastuzúmab deruxtekans) og annarra lyfja sem innihalda trastuzúmab og HER2 mótefnatengda lyfsins Kadcyla® (trastuzúmab emtansíns).
- Mögulegar leiðir fyrir lyfjafræðinga til að forðast rugling við undirbúning lyfsins.

- Nákvæmar upplýsingar um skömmtun, aðferð við lyfjagjöf og undirbúning og einnig leiðbeiningar fyrir hjúkrunarfræðinga um hvernig forðast má ranga lyfjagjöf við gjöf lyfsins.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að sýna fram á öryggi og verkun Enhertu til meðferðar fullorðinna sjúklinga með langt gengið HER2-jákvætt kirtilkrabbamein í maga eða maga- og vélindamótum sem hafa áður fengið meðferð með trastuzúmabi skal markaðsleyfishafinn leggja fram lokaniðurstöður úr rannsókn DS-8201-A-U306, fjölsetra, 3. stigs, slembiraðaðri, opinni, 2-arma rannsókn á Enhertu hjá þátttakendum með HER2-jákvætt kirtilkrabbamein í maga eða maga- og vélindamótum sem er óskurðtækt og/eða með meinvörpum, sem hafði versnað meðan á fyrri meðferð með trastuzúmabi stóð eða að henni lokinni.	4Q 2025

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEÐILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Enhertu 100 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn
trastuzúmab deruxtekan

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykki, lausn inniheldur: 100 mg af trastuzúmab deruxtekani.
Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 5 ml af lausn 20 mg/ml af trastuzúmab deruxtekani

3. HJÁLPAEFNI

Hjálparefni: L-histidín, L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat, súkrósi, pólýsorbit 80.

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepandi

Ekki má gefa Enhertu í stað trastuzúmabs eða trastuzúmab emtansíns.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EDA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1508/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EINGA

MÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Enhertu 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
trastuzúmab deruxtekan
Til notkunar i.v. eftir blöndun og þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EINGA

100 mg

6. ANNAD

Frumudrepandi

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Enhertu 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn trastuzúmab deruxtekan

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Enhertu og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Enhertu
3. Hvernig þér er gefið Enhertu
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enhertu
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Enhertu og við hverju það er notað

Upplýsingar um Enhertu

Enhertu er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið trastuzúmab deruxtekan. Einn hluti lyfsins er einstofna mótefni sem tengist á sértækan hátt frumum sem eru með HER2 próteinið á yfirborðinu (HER2-jákvæðar), eins og við á um sumar krabbameinsfrumur. Hinn virki hluti Enhertu er DXd, efni sem getur drepit krabbameinsfrumur. Þegar lyfið hefur tengst HER2-jákvæðu krabbameinsfrumunum fer DXd inn í frumurnar og drepur þær.

Við hverju Enhertu er notað

Enhertu er notað til meðferðar hjá fullorðnum sem:

- eru með **HER2-jákvætt brjóstakrabbamein** sem hefur breiðst út til annarra hluta líkamans (sjúkdóm með meinvörpum) eða ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð, og hafa reynt eina eða fleiri aðrar meðferðir sem eru sértækar gegn HER2-jákvæðu brjóstakrabbameini.
- eru með **HER2-lágt brjóstakrabbamein** sem hefur breiðst út til annarra hluta líkamans (sjúkdóm með meinvörpum) eða ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð og hafa fengið fyrri meðferð við sjúkdómi með meinvörpum, eða sjúkdómurinn hefur komið upp á ný meðan á viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum stóð eða innan 6 mánaða eftir að henni lauk (eftir skurðaðgerð). Próf verður framkvæmt til að ganga úr skugga um að Enhertu sé rétta lyfið fyrir þig.
- eru með **HER2-jákvætt magakrabbamein** sem hefur breiðst út til annarra hluta líkamans eða til svæða nálægt maganum sem ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð og hafa einnig reynt aðra meðferð sem er sértæk gegn HER2-jákvæðu magakrabbameini.

2. Áður en þér er gefið Enhertu

Ekki má gefa þér Enhertu

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir trastuzúmab deruxtekani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss um hvort þú sért með ofnæmi, skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Enhertu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Enhertu eða meðan á meðferðinni stendur ef þú ert með:

- hósta, mæði, hita eða önnur ný eða versnandi vandamál tengd öndun. Þetta geta verið einkenni alvarlegs og hugsanlega banvæns lungnasjúkdóms sem kallast millivefslungnasjúkdómur. Saga um lungnasjúkdóm eða nýrnavandamál getur aukið hættuna á því að fá millivefslungnasjúkdóm. Læknirinn gæti þurft að fylgjast með lungunum á meðan þú tekur lyfið.
- kuldahroll, hita, sár í munni, magaverki eða verki við þvaglát. Þetta geta verið einkenni sýkingar sem orsakast af fækkun hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar.
- nýtilkomna eða versnandi mæði, hósta, þreytu, þrota á ökkulum eða fótleggjum, óreglulegan hjartslátt, skyndilega þyngdaraukningu, sundl eða meðvitundarleysi. Þetta geta verið einkenni ástands sem veldur því að hjartað getur ekki dælt blóði nægilega vel (skert útfallsbrot vinstri slegils).
- lifrarástandamál. Læknirinn gæti þurft að fylgjast með lifrinni á meðan þú tekur lyfið.

Læknirinn mun framkvæma rannsóknir áður en meðferð með Enhertu er hafin og meðan á henni stendur.

Börn og unglingar

Enhertu er ekki ætlað neinum yngri en 18 ára. Þetta er vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um hversu vel það virkar hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Enhertu

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstgjöf, getnaðarvarnir og frjósemi

- **Meðganga**
Enhertu er **ekki ætlað til notkunar** á meðgöngu vegna þess að það getur valdið ófæddu barni skaða.
Láttu lækninn tafarlaust vita um meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð áður en meðferðin er hafin eða meðan á henni stendur.
- **Brjóstgjöf**
Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enhertu stendur og í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn. Það er vegna þess að ekki er þekkt hvort Enhertu berst í brjóstamjólk. Leitaðu ráða hjá læknum.
- **Getnaðarvarnir**
Notaðu örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Enhertu stendur.

Konur sem nota Enhertu þurfa að halda áfram að nota getnaðarvörn í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn af Enhertu.

Karlar sem nota Enhertu og eiga kvenkyns maka sem getur orðið þunguð þurfa að nota örugga getnaðarvörn:

- meðan á meðferðinni stendur og
- í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammtinn af Enhertu.

Leitaðu ráða hjá læknum um bestu getnaðarvörnina fyrir þig. Einnig skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú hættir notkun getnaðarvarnar.

- **Frjósemi**

Ef þú ert karl sem færð meðferð með Enhertu skaltu ekki feðra barn í 4 mánuði eftir meðferðina heldur fá ráðgjöf varðandi varðveislu sæðis fyrir meðferð, vegna þess að lyfið getur dregið úr frjósemi þinni. Því skaltu leita ráða hjá læknum áður en meðferðin er hafin.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Enhertu hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Gættu varúðar ef þú finnur fyrir þreytu, sundli eða ert með höfuðverk.

3. Hvernig þér er gefið Enhertu

Þér verður gefið Enhertu á sjúkrahúsi eða heilsugæslustöð:

- Ráðlagður skammtur af Enhertu til meðferðar á:
 - HER2-jákvæðu eða HER2-lágu brjóstakrabbameini er 5,4 mg fyrir hvert kíló af líkamsþyngd þinni, á 3 vikna fresti.
 - HER2-jákvæðu magakrabbameini er 6,4 mg fyrir hvert kíló af líkamsþyngd þinni, á 3 vikna fresti.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu gefa þér Enhertu með innrennsli (dreypi) í bláæð.
- Fyrsta innrennslið verður gefið á 90 mínútum. Ef það gengur vel, gætu innrennslin í næstu heimsóknum verið gefin á 30 mínútum.
- Læknirinn ákveður hversu margar meðferðir þú þarft.
- Læknirinn gæti gefið þér lyf til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst fyrir hvert Enhertu innrennsli.
- Ef þú færð innrennslistengd einkenni, gæti læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn hægt á innrennslinu eða gert hlé á eða hætt meðferðinni.
- Fyrir og meðan á meðferð með Enhertu stendur mun læknirinn framkvæma rannsóknir sem geta falið í sér:
 - blóðprufur til að athuga blóðfrumur, lifur og nýru
 - mælingar til að athuga hjartað og lungun.
- Læknirinn gæti ákveðið að minnka skammtinn eða hætta meðferðinni tímabundið eða varanlega, en það fer eftir aukaverkunum.

Ef þú kemst ekki í tíma til að fá Enhertu

Hafðu strax samband við lækinn til að fá nýjan tíma.

Það er mjög mikilvægt að þú missir ekki af skammti af lyfinu.

Ef þú hættir að fá Enhertu

Þú mátt ekki hætta meðferð með Enhertu án þess að hafa samband við lækinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Láttu lækninn vita ef þú færð aukaverkanir, einnig aukaverkanir sem ekki eru taldar upp í þessum fylgiseðli.

Láttu lækninn tafarlaust vita ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi einkennum. Þetta geta verið merki um alvarlegt, hugsanlega banvænt, ástand. Tafarlaus læknismeðferð getur hjálpað til við að koma í veg fyrir að þessi vandamál verði alvarlegri.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lungnasjúkdómur sem kallast millivefslungnasjúkdómur með einkennum sem geta m.a. verið hósti, mæði, hiti eða önnur ný eða versnandi vandamál tengd öndun
- Sýking af völdum fækkunar daufkyrninga (tegund hvítra blóðkorna) með einkennum sem geta m.a. verið kuldaþrollur, hiti, sár í munni, magaverkir eða verkir við þvaglát.
- Hjartavandamál sem kallast skert útfallsbrot vinstri slegils með einkennum sem geta m.a. verið nýtilkomin eða versnandi mæði, hósti, þreyta, þroti á ökkulum eða fótleggjum, óreglulegur hjartsláttur, skyndileg þyngdaraukning, sundl eða meðvitundarleysi

Aðrar aukaverkanir

Tíðni og alvarleiki aukaverkana getur verið mismunandi eftir skammtinum sem þú fékkst. Láttu lækninn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði, uppköst
- þreyta
- minnkuð matarlyst
- blóðprufur sýna fækkun rauðra eða hvítra blóðkorna, eða blóðflagna
- hármisur
- niðurgangur
- hægðatregða
- blóðprufur sýna hækkuð gildi lifrarensíma svo sem transamínasa
- verkir í vöðvum og beinum
- þyngdartap
- hiti
- kviðverkir (magaverkur)
- sýkingar í nefi og hálsi, þar með talið flensulík einkenni
- höfuðverkur
- blöðrur í eða umhverfis munninn
- hósti
- blóðprufur sýna lágt kalíumgildi í blóði
- meltingartregða
- öndunarerfiðleikar
- þroti á ökkulum og fótum
- blóðnasir
- breytt/vont bragð í munni
- sýking í lungum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sundl
- útbrot
- blóðprufur sýna hækkuð gildi gallrauða, alkalísks fosfatasa eða kreatíníns í blóði
- kláði
- augnþurrkur
- litabreytingar á húð
- þokusýn
- þorsti, munnþurrkur

- uppþemba
- hiti ásamt fækkun hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar
- viðbrögð sem tengjast innrennsli lyfsins sem geta m.a. falið í sér hita, kuldaþroll, andlitsroða, kláða eða útbrot
- bólga í maga
- mikið loft í maga eða þörmum

Tilkynning aukaverkana

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enhertu

Heilbrigðisstarfsmenn geyma Enhertu á sjúkrahúsinu eða heilsugæslustöðinni þar sem þú færð meðferð. Upplýsingar um geymslu eru sem hér segir:

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2 °C - 8 °C). Má ekki frjósa.
- Tilbúna innrennisláusnin er stöðug í allt að 24 klst. við 2 °C - 8 °C varin gegn ljósi og henni skal fargað að þeim tíma loknum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enhertu inniheldur

- Virka innihaldsefnið er trastuzúmab deruxtekan
Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennislýþykkni, lausn inniheldur 100 mg af trastuzúmab deruxtekani. Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 5 ml af lausn 20 mg/ml af trastuzúmab deruxtekani.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat, súkrósi, pólýsorbat 80.

Lýsing á útliti Enhertu og pakkningastærðir

Enhertu er hvítt eða gulhvítt frostþurrkað duft sem kemur í glæru gulbrúnu hettuglasi með gúmmítappa, álinnsigli og smelluloki úr plasti.
Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Þýskaland

Framleiðandi

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf skal athuga merkimiða hettuglassins til að tryggja að lyfið sem verið er að undirbúa og gefa sé Enhertu (trastuzúmab deruxtekan) en ekki trastuzúmab eða trastuzúmab emtansín.

Nota skal viðeigandi aðferðir við undirbúning krabbameinslyfja. Nota skal viðeigandi smitgátartækni við eftirfarandi blöndunar- og þynningaraðferðir.

Blöndun

- Blandið rétt fyrir þynningu.
- Þörf getur verið á að nota fleiri en eitt hettuglas til að ná fullum skammti. Reiknið út skammtinn (mg), heildarrúmmál sem þarf af blönduðu Enhertu lausninni og þann fjölda hettuglasa með Enhertu sem þarf.
- Blandið hvert 100 mg hettuglas með því að nota sæfða sprautu til að sprauta 5 ml af vatni fyrir stungulyf hægt í hvert hettuglas til að ná fram lokaþéttni sem nemur 20 mg/ml.
- Þyrlíð hettuglasinu varlega þangað til lyfið hefur leyst upp að fullu. Má ekki hrista.
- Ef hettuglösin með blönduðu Enhertu eru ekki notuð strax skal geyma þau í kæli við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klukkustundir frá blöndun, varin gegn ljósi. Má ekki frjósa.
- Blandaða lyfið inniheldur engin rotvarnarefni og er eingöngu ætlað til einnar notkunar.

Þynning

- Dragið reiknaða magnið úr hettuglasinu/glösunum með sæfðri sprautu. Skoðið blönduðu lausnina með tilliti til agna og mislitunar. Lausnin á að vera tær og litlaus eða ljósgul. Notið ekki ef sýnilegar agnir eru í lausninni eða ef hún er skýjuð eða mislituð.
- Þynnið reiknaða magnið af blönduðu Enhertu í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 5% glúkósalausn. Notið ekki natríumklóríðlausn. Mælt er með því að nota innrennslispoka úr pólývínýlklóríði eða pólýólefíni (samfjöllíða etýlens og pólýprópýlens).
- Hvolfið innrennslispokanum varlega til að blanda lausnina vel. Má ekki hrista.
- Hyljið innrennslispokann til varnar gegn ljósi.

- Ef lausnin er ekki notuð strax má geyma hana við stofuhita í allt að 4 klukkustundir, að meðtaldri blöndun og innrennsli, eða í kæli við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klukkustundir, varða gegn ljósi. Má ekki frjósa.
- Fargið öllum leifum sem eftir eru í hettuglasinu.

Lyfjagjöf

- Ef tilbúna innrennisluslausnin var geymd í kæli (2 °C til 8 °C) er mælt með því að lausnin fái að ná stofuhita fyrir gjöf, varin gegn ljósi.
- Enhertu má eingöngu gefa sem innrennsli í bláæð með 0,20 eða 0,22 míkrona slöngusíu úr pólýetersúlfóni (PES) eða pólýsúlfóni (PS).
- Gefa skal upphafsskammtinn sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum. Ef fyrra innrennslið þoldist vel, má gefa síðari skammta af Enhertu sem innrennsli á 30 mínútum. Má ekki gefa sem inndælingu eða hleðsluskammt í bláæð.
- Hyljið innrennislispokann til varnar gegn ljósi.
- Ekki má blanda Enhertu saman við önnur lyf eða gefa önnur lyf í gegnum sömu bláæðaslöngu.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.