

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

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Enhertu 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

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

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

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Liofilizowany proszek o barwie białej do żółtawobiałej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

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

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

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

Produktu leczniczego Enhertu nie należy zastępować trastuzumabem ani trastuzumabem emtanzyną.

Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek $\geq 2,0$ według hybrydyzacji *in situ* (*in situ hybridization*, ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do

diagnostyki *in vitro* (*in vitro diagnostic, IVD*) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu.

Dawkowanie

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

Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu można podawać w postaci 30-minutowych wlewów. Można podawać leki przeciwwymiotne, zgodnie z lokalną praktyką lekarską oraz tolerancją pacjenta w warunkach profilaktyki lub leczenia.

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

Modyfikacja dawki

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

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

Tabela 1. Schemat redukcji dawki

Schemat redukcji dawki (dawka początkowa wynosi 5,4 mg/kg)	Podawana dawka zmniejszona
Pierwsze zmniejszenie dawki	4,4 mg/kg
Drugie zmniejszenie dawki	3,2 mg/kg
Konieczne dalsze zmniejszenie dawki	Przerwać leczenie

Tabela 2. Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

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

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
		podejrzewa się śródmiąższową chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.4).
Neutropenia	Stopień 3 (poniżej $1,0-0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do czasu powrotu do stopnia 2 lub niższego, a następnie utrzymać dawkę.
	Stopień 4 (poniżej $0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do czasu powrotu do stopnia 2 lub niższego. Zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 1).
Gorączka neutropeniczna	Bezwzględna liczba neutrofilów poniżej $1,0 \times 10^9/l$ oraz gorączka powyżej $38,3^\circ C$ lub gorączka $38^\circ C$ lub wyższa utrzymująca się przez ponad godzinę.	<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do ustąpienia działania. Zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 1).
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF)	LVEF większa niż 45%, a bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej wynosi 10% do 20%	
	LVEF 40% do 45%	A bezwzględny spadek w stosunku do wartości wyjściowej jest mniejszy niż 10%
		A bezwzględny spadek w stosunku do wartości wyjściowej wynosi 10% do 20%
	LVEF poniżej 40% lub bezwzględny spadek w stosunku do wartości wyjściowej jest większy niż 20%	
		<ul style="list-style-type: none"> Kontynuować leczenie produktem leczniczym Enhertu.
		<ul style="list-style-type: none"> Kontynuować leczenie produktem leczniczym Enhertu. Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni.
		<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu. Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni. Jeśli LVEF nie powróci do wartości mniejszej o maksymalnie 10% w stosunku do wartości wyjściowej, należy trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu. Jeśli LVEF powróci do wartości mniejszej o maksymalnie 10% w stosunku do wartości wyjściowej, należy wznowić leczenie produktem leczniczym Enhertu w tej samej dawce.
		<ul style="list-style-type: none"> Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu. Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni. Jeśli LVEF poniżej 40% lub potwierdzony bezwzględny spadek w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20%, należy trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu.

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
	Objawowa zastoinowa niewydolność serca (CHF)	<ul style="list-style-type: none"> Trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu

Stopnie toksyczności są zgodne z kryteriami NCI-CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute*), wersja 4.03.

Opóźnienie lub pominięcie dawki

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

Szczególne populacje pacjentów

Osoby w podeszłym wieku

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

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny [CLCr] ≥ 60 i < 90 ml/min) lub umiarkowanymi (CLCr ≥ 30 i < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2). Ze względu na niewystarczające dane nie można określić potencjalnej potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano większą częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc 1 i 2 stopnia. Należy uważnie monitorować pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

Sposób podawania

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

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

4.3 Przeciwwskazania

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

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

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

Identyfikowalność

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

Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc

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

Neutropenia

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

Zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory

W trakcie stosowania terapii anty-HER2 obserwowano zmniejszenie frakcji wyrzutowej lewej komory (LVEF). U 234 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim, którzy otrzymali produkt leczniczy Enhertu w dawce 5,4 mg/kg, odnotowano trzy przypadki (1,3%) bezobjawowego zmniejszenia LVEF, z których dwa (0,9%) były stopnia 2, a jeden (0,4%) stopnia 3. Częstość występowania LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub wielobramkowa angiografia radioizotopowa [MUGA]) wynosiła 37 (16,9%); wszystkie przypadki były stopnia 2. Nie zaobserwowano spadku LVEF do poniżej 40% ani bezwzględnego zmniejszenia o ponad 20% w stosunku do wartości wyjściowej. Nie badano leczenia produktem leczniczym Enhertu u pacjentów z LVEF mniejszą niż 50% przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.8).

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

Toksyczne działanie na zarodek i płód

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

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

Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby

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

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

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

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym /antykoncepcja u kobiet i mężczyzn

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

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

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

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania produktu leczniczego Enhertu u kobiet w okresie ciąży. Trastuzumab, antagonistą receptora HER2, może jednak spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu do obrotu stosowanie trastuzumabu, antagonisty receptora HER2, w okresie ciąży powodowało przypadki małowrodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania, inhibitor topoisomerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży (patrz punkt 5.3).

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

Karmienie piersią

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

Płodność

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

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

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

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (79,9%), zmęczenie (60,3%), wymioty (48,7%), łysienie (46,2%), zaparcia (35,9%), zmniejszenie łaknienia (34,6%), niedokrwistość (33,8%), neutropenia (32,5%), biegunka (30,8%), trombocytopenia (23,1%), kaszel (21,4%), leukopenia (20,5%) i ból głowy (20,1%).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia ≥ 3 według kryteriów NCI-CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events, National Cancer Institute*), wersja 4.03, były neutropenia (18,8%), niedokrwistość (9,0%), nudności (6,8%), zmęczenie (6,4%), leukopenia (5,6%), limfopenia (5,1%), wymioty (4,3%), trombocytopenia (4,3%), hipokaliemia (3,4%), śródmiąższowa choroba płuc (3,0%), biegunka (2,6%), gorączka neutropeniczna (1,7%), duszność (1,7%), ból brzucha (1,3%),

zmniejszenie łaknienia (1,3%) i zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej (1,3%). U 2,6% pacjentów śródmiąższowa choroba płuc doprowadziła do zgonu.

Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 27% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (14,5%), niedokrwistość (3,4%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,0%), leukopenia (3,0%), śródmiąższowa choroba płuc (2,6%), trombocytopenia (2,6%) i zmęczenie (2,1%). Dawkę zmniejszono u 15% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były zmęczenie (3,8%), nudności (3,4%) i neutropenia (3,4%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 12% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (9,4%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie 234 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi HER2-dodatnim, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych. Mediana czasu trwania ekspozycji na Enhertu wynosiła 9,8 miesiąca (zakres od 0,7 do 37,1 miesiąca).

Działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu w badaniach klinicznych, przedstawiono w tabeli 3. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (SOC) i kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem

Klasyfikacja układów i narządów/termin preferowany lub termin grupowy	Częstość występowania
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Zakażenie górnych dróg oddechowych ^a	Bardzo często
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Neutropenia ^b	Bardzo często
Niedokrwistość ^c	Bardzo często
Leukopenia ^d	Bardzo często
Limfopenia ^e	Bardzo często
Trombocytopenia ^f	Bardzo często
Gorączka neutropeniczna	Często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Hipokaliemia	Bardzo często
Zmniejszenie łaknienia	Bardzo często
Zaburzenia układu nerwowego	
Ból głowy ^g	Bardzo często
Zawroty głowy	Bardzo często

Klasyfikacja układów i narządów/termin preferowany lub termin grupowy	Częstość występowania
Zaburzenia oka	
Zespół suchego oka	Bardzo często
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Śródmiąższowa choroba płuc ^h	Bardzo często
Duszność	Bardzo często
Kaszel	Bardzo często
Krwawienie z nosa	Bardzo często
Zaburzenia żołądka i jelit	
Nudności	Bardzo często
Wymioty	Bardzo często
Biegunka	Bardzo często
Ból brzucha ⁱ	Bardzo często
Zaparcie	Bardzo często
Zapalenie jamy ustnej ^j	Bardzo często
Niestrawność	Bardzo często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Łysienie	Bardzo często
Wysypka ^k	Bardzo często
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Zmęczenie ^l	Bardzo często
Badania diagnostyczne	
Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej	Bardzo często
Zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej	Bardzo często
Zmniejszenie frakcji wyrzutowej ^m	Bardzo często
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	
Reakcje związane z wlewem ⁿ	Często

^a Obejmuje grypę, choroby grypopodobne i zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b Obejmuje neutropenię i zmniejszoną liczbę neutrofilów.

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

^d Obejmuje leukopenię i zmniejszoną liczbę białych krwinek.

^e Obejmuje limfopenię i zmniejszoną liczbę limfocytów.

^f Obejmuje trombocytopenię i zmniejszoną liczbę płytek krwi.

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

^h Śródmiąższowa choroba płuc obejmuje zdarzenia, które zostały uznane za śródmiąższową chorobę płuc: nieinfekcyjne zapalenie płuc, śródmiąższową chorobę płuc, niewydolność oddechową, organizujące się zapalenie płuc, ostrą niewydolność oddechową, nacieki w płucach, zapalenie naczyń chłonnych i zapalenie pęcherzyków płucnych.

- ⁱ Obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból żołądka i jelit, ból brzucha, ból w podbrzuszu i ból w nadbrzuszu.
- ^j Obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej i pęcherze na błonie śluzowej jamy ustnej.
- ^k Obejmuje wysypkę, wysypkę krostkową i wysypkę grudkowo-plamkową.
- ^l Obejmuje zmęczenie i astenię.
- ^m Obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 37) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 3), niewydolność serca (n = 1) i zastoinową niewydolność serca (n = 1).
- ⁿ Przypadki reakcji związanych z wlewem obejmują reakcję związaną z wlewem (n = 4), nadwrażliwość (n = 1) i uderzenia gorąca (n = 1).

Opis wybranych działań niepożądanych

Śródmiąższowa choroba płuc

W badaniach klinicznych (n = 234) śródmiąższowa choroba płuc wystąpiła u 15,0% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc była stopnia 1 (3,0%), stopnia 2 (8,5%) lub stopnia 3 (0,4%). Zdarzenia stopnia 5 wystąpiły u 3,0% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: 1,2 do 20,8) (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Neutropenia

W badaniach klinicznych (n = 234) zmniejszenie liczby neutrofilii zgłoszono u 32,5% pacjentów, a u 18,8% wystąpiły zdarzenia stopnia 3 lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 53 dni (zakres od 8 dni do 18,0 miesięcy), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 22 dni (zakres od 2 dni do 9,0 miesięcy). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 1,7% pacjentów (patrz punkt 4.2).

Immunogenność

Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych, istnieje potencjał immunogenności. We wszystkich dawkach ocenianych w badaniach klinicznych u 0,6% (4/640) ocenianych pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi po leczeniu produktem leczniczym Enhertu. Nie stwierdzono związku między rozwojem przeciwciała a reakcjami typu alergicznego.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania w tej populacji.

Osoby w podeszłym wieku

Spośród 234 pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi leczonych produktem leczniczym Enhertu w dawce 5,4 mg/kg, 26% było w wieku 65 lat lub starszych, a 5% było w wieku 75 lat lub starszych. Częstsze występowanie działań niepożądanych stopnia 3-4 obserwowano u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (49%) w porównaniu z pacjentami młodszymi (39%), co prowadziło do częstszego przerwania leczenia z powodu działań niepożądanych.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

Polska

Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa
Tel.: + 48 22 49 21 301
Faks: + 48 22 49 21 309
Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

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

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe, przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC41

Mechanizm działania

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

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

Skuteczność kliniczna

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

Spośród 184 pacjentów włączonych do badania DESTINY Breast01 wyjściowe cechy demograficzne i choroby były następujące: mediana wieku 55 lat (zakres: od 28 do 96); 65 lat lub więcej (23,9%); kobiety (100%); osoby rasy białej (54,9%), osoby rasy azjatyckiej (38,0%), osoby rasy czarnej lub Afroamerykanie (2,2%); stan sprawności według ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (55,4%) lub 1 (44,0%); status receptora hormonalnego (dodatni: 52,7%); obecność choroby trzewnej (91,8%); wcześniej leczone i stabilne przerzuty do mózgu (13,0%); mediana liczby wcześniejszych terapii przypadków z przerzutami: 5 (zakres: 2 do 17); suma średnic docelowych zmian (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

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

Tabela 4. Wyniki dotyczące skuteczności w badaniu DESTINY Breast01 (analiza ITT)

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

ORR 95% CI obliczono metodą Cloppera-Pearsona

CI = przedział ufności

95% CI obliczone metodą Brookmeyera-Crowleya

*Potwierdzone odpowiedzi (przez zaślepiiony niezależny centralny zespół oceniający) zdefiniowano jako zarejestrowaną odpowiedź albo CR albo PR, potwierdzoną przez powtórne badanie obrazowe

wykonane co najmniej 4 tygodnie po wizycie, podczas której po raz pierwszy zaobserwowano odpowiedź.

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

‡ Obejmuje 73 pacjentów z ocenionymi danymi

§ Na podstawie estymacji Kaplana-Meiera

NR = nie osiągnięto

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

Dzieci i młodzież

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

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

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

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

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

Dystrybucja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacji oszacowano, że objętość dystrybucji w przedziale centralnym (V_c) trastuzumabu derukstekanu i inhibitora topoizomazy I, DXd, wynosiła odpowiednio 2,77 l i 27,4 l.

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

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

Metabolizm

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

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

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

Eliminacja

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, po dożylnym podaniu trastuzumabu derukstekanu pacjentom z HER2-dodatnim rakiem piersi z przerzutami, klirens trastuzumabu derukstekanu oszacowano na 0,42 l/dobę, a klirens DXd na 19,2 l/h. W cyklu 3 pozorny okres półtrwania w fazie eliminacji (t_{1/2}) trastuzumabu derukstekanu i uwolnionego DXd wynosił około

7 dni. Obserwowano umiarkowaną kumulację (około 35% w cyklu 3 w porównaniu z cyklem 1) trastuzumabu derukstekanu.

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

Interakcje *in vitro*

Wpływ produktu leczniczego Enhertu na farmakokinetykę innych produktów leczniczych

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

Wpływ innych produktów leczniczych na farmakokinetykę produktu leczniczego Enhertu

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

Liniowość lub nieliniowość

Ekspozycja na trastuzumab derukstekan i uwolniony DXd po podaniu dożylnym zwiększała się proporcjonalnie do dawki w zakresie dawek od 3,2 mg/kg do 8,0 mg/kg (około 0,6 do 1,5 raza zalecanej dawki) z małą do umiarkowanej zmiennością międzypersonalną. Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej, zmienność międzypersonalna klirensu eliminacji trastuzumabu derukstekanu i DXd wynosiła około 25%, a centralnej objętości dystrybucji odpowiednio około 16% i 42%. Zmienność osobnicza w wartościach AUC trastuzumabu derukstekanu i DXd (pole pod krzywą stężenia w surowicy w funkcji czasu) wynosiła odpowiednio około 8% i 14%.

Szczególne populacje pacjentów

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej stwierdzono, że wiek (23–96 lat), rasa, pochodzenie etniczne, płeć i masa ciała nie miały istotnego klinicznie wpływu na ekspozycję na trastuzumab derukstekan ani na uwolniony DXd.

Osoby w podeszłym wieku

Analiza farmakokinetyki populacyjnej wykazała, że wiek (zakres 23–96 lat) nie wpływał na farmakokinetykę trastuzumabu derukstekanu.

Zaburzenia czynności nerek

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

Zaburzenia czynności wątroby

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

Dzieci i młodzież

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

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

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

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

Nie przeprowadzono badań rakotwórczości trastuzumabu derukstekanu.

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

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

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

L-histydyna
L-histydyny chlorowodorek jednowodny
Sacharoza
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

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

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

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

3 lata.

Przygotowany roztwór

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

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

Rozcieńczony roztwór

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

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

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

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

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

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

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

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

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

Rekonstytucja

- Zrekonstruować bezpośrednio przed rozcieńczeniem.
- Do podania pełnej dawki konieczne może być użycie więcej niż jednej fiolek. Należy obliczyć dawkę (mg), całkowitą wymaganą objętość rozpuszczonego roztworu oraz liczbę potrzebnych fiolek produktu leczniczego Enhertu (patrz punkt 4.2).
- Zawartość każdej 100 mg fiolek należy zrekonstruować przy użyciu jałowej strzykawki, powoli wstrzykując 5 ml wody do wstrzykiwań do każdej fiolek, aby uzyskać końcowe stężenie 20 mg/ml.
- Delikatnie obracać fiolkę, aż do całkowitego rozpuszczenia. Nie wstrząsać.
- Ocenić zrekonstruowany roztwór wzrokowo pod kątem występowania cząstek stałych i zmiany barwy. Roztwór powinien być przejrzysty i bezbarwny do jasnożółtego. Nie stosować, jeśli widoczne są cząstki lub jeśli roztwór jest mętny albo przebarwiony.
- Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, fiolek z przygotowanym roztworem produktu leczniczego Enhertu należy przechowywać w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C do 24 godzin od momentu zrekonstruowania, chroniąc przed światłem. Nie zamrażać.

Przygotowany do podania produkt leczniczy nie zawiera środków konserwujących i jest przeznaczony wyłącznie do jednorazowego użytku.

Rozcieńczanie

- Rozcieńczyć obliczoną objętość przygotowanego roztworu produktu leczniczego Enhertu w worku infuzyjnym zawierającym 100 ml 5% roztworu glukozy. Nie używać roztworu chlorku sodu (patrz punkt 6.2). Zaleca się użycie worka infuzyjnego z polichlorku winylu lub poliolefiny (kopolimer etylenu i polipropylenu).
- Delikatnie odwrócić worek infuzyjny, aby dokładnie wymieszać roztwór. Nie wstrząsać.
- Zakryć worek infuzyjny w celu ochrony przed światłem.
- Jeśli produkt leczniczy nie zostanie zużyty natychmiast, przechowywać w temperaturze pokojowej do 4 godzin, co obejmuje przygotowanie i podanie wlewu, lub w lodówce w temperaturze od 2°C do 8°C do 24 godzin, chroniąc przed światłem. Nie zamrażać.
- Niewykorzystaną pozostałość produktu leczniczego w fiolce należy wyrzucić.

Podawanie wlewu

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

Postępowanie z odpadami

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

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Niemcy

8. NUMER POZWOLENIA/NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/20/1508/001

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

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

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

12 listopada 2021

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