

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Enhertu 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di trastuzumab deruxtecan. Dopo la ricostituzione, un flaconcino da 5 mL di soluzione contiene 20 mg/mL di trastuzumab deruxtecan (vedere paragrafo 6.6).

Trastuzumab deruxtecan è un anticorpo farmaco-coniugato (*Antibody-Drug Conjugate*, ADC) che contiene un anticorpo monoclonale (*Monoclonal Antibody*, mAb) IgG1 umanizzato anti-HER2 con la stessa sequenza di aminoacidi di trastuzumab, prodotto da cellule di mammifero (ovaio di criceto cinese), legato in modo covalente a DXd, un derivato di exatecan e un inibitore della topoisomerasi I, tramite un linker scindibile tetrapeptidico. A ciascuna molecola di anticorpo si legano circa 8 molecole di deruxtecan.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere liofilizzata di colore da bianco a bianco-giallastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Cancro della mammella

Cancro della mammella HER2-positivo

Enhertu in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-positivo non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto uno o più precedenti regimi a base di anti-HER2.

Cancro della mammella HER2-low

Enhertu in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella HER2-low non resecabile o metastatico, che hanno ricevuto precedente chemioterapia per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante (vedere paragrafo 4.2).

Cancro dello stomaco

Enhertu in monoterapia è indicato per il trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) avanzato HER2-positivo, che hanno ricevuto un precedente regime a base di trastuzumab.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Enhertu deve essere prescritto da un medico e somministrato sotto la supervisione di un operatore sanitario esperto nell'uso di medicinali antitumorali. Al fine di evitare errori con il medicinale, è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Enhertu (trastuzumab deruxtecan) e non trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Enhertu non deve essere sostituito con trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Selezione dei pazienti

Cancro della mammella HER2-positivo

I pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan per cancro della mammella devono avere stato tumorale HER2-positivo documentato, definito come punteggio di 3+ mediante esame immunohistochimico (IHC) o rapporto $\geq 2,0$ mediante ibridazione *in situ* (ISH) o ibridazione *in situ* fluorescente (FISH), valutato con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE. Qualora non fosse disponibile un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE, lo stato HER2 deve essere valutato con un test validato alternativo.

Cancro della mammella HER2-low

I pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan devono avere stato tumorale HER2-low documentato, definito come punteggio di IHC 1+ o IHC 2+/ISH-, valutato con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE. Qualora non fosse disponibile un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE, lo stato HER2 deve essere valutato con un test validato alternativo (vedere paragrafo 5.1).

Cancro dello stomaco

I pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan per il cancro dello stomaco o della giunzione gastroesofagea devono avere uno stato tumorale HER2-positivo documentato, definito come punteggio di 3+ mediante esame immunohistochimico (IHC) o rapporto ≥ 2 mediante ibridazione *in situ* (ISH) o ibridazione *in situ* fluorescente (FISH), valutato con un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE. Qualora non fosse disponibile un dispositivo medico-diagnostico *in vitro* dotato di marcatura CE, lo stato HER2 deve essere valutato con un test validato alternativo.

Posologia

Cancro della mammella

La dose raccomandata di Enhertu è di 5,4 mg/kg somministrata come infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane (ciclo di 21 giorni) fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

Cancro dello stomaco

La dose raccomandata di Enhertu è di 6,4 mg/kg somministrata come infusione endovenosa una volta ogni 3 settimane (ciclo di 21 giorni) fino alla progressione della malattia o alla comparsa di tossicità inaccettabile.

La dose iniziale deve essere somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti. Se l'infusione precedente è stata ben tollerata, le dosi successive di Enhertu possono essere somministrate come infusioni della durata di 30 minuti.

Se il paziente sviluppa sintomi correlati all'infusione, la velocità di infusione di Enhertu deve essere diminuita o l'infusione deve essere sospesa (vedere paragrafo 4.8). Enhertu deve essere interrotto definitivamente in caso di reazioni severe legate all'infusione.

Premedicazione

Enhertu è emetogeno (vedere paragrafo 4.8), che comprende nausea e/o vomito ritardati. Prima di ogni dose di Enhertu, i pazienti devono essere sottoposti a terapia preventiva con un regime di associazione basato su due o tre medicinali (ad es. desametasone con un antagonista del recettore 5-HT3 e/o un antagonista del recettore NK1, nonché altri medicinali come indicato) per la prevenzione di nausea e vomito indotti da chemioterapia.

Modifiche della dose

La gestione delle reazioni avverse può richiedere la sospensione temporanea, la riduzione della dose o l'interruzione definitiva del trattamento con Enhertu, secondo le linee guida riportate nelle Tabelle 1 e 2.

La dose di Enhertu non deve essere nuovamente aumentata dopo una precedente riduzione.

Tabella 1. Schema di riduzione della dose

Schema di riduzione della dose	Cancro della mammella	Cancro dello stomaco
Dose iniziale raccomandata	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Prima riduzione della dose	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Seconda riduzione della dose	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Necessità di un'ulteriore riduzione della dose	Interrompere definitivamente il trattamento	Interrompere definitivamente il trattamento

Tabella 2. Modifiche della dose per reazioni avverse

Reazione avversa	Severità	Modifica del trattamento
Malattia polmonare interstiziale (<i>Interstitial Lung Disease</i> , ILD)/polmonite	ILD/polmonite asintomatiche (grado 1)	Sospendere Enhertu fino a risoluzione a grado 0, poi: <ul style="list-style-type: none">• in caso di risoluzione entro 28 giorni dalla data di insorgenza, mantenere la dose;• in caso di risoluzione dopo più di 28 giorni dalla data di insorgenza, ridurre la dose di un livello (vedere Tabella 1);• considerare la possibilità di trattamento con corticosteroidi non appena si sospetta ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.4).
	ILD/polmonite sintomatiche (grado 2 o superiore)	<ul style="list-style-type: none">• Interrompere definitivamente Enhertu.• Avviare prontamente un trattamento con corticosteroidi non appena si sospetta ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.4).
Neutropenia	Grado 3 (meno di $1,0-0,5 \times 10^9/L$)	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere Enhertu fino a risoluzione a grado 2 o inferiore, poi mantenere la dose.
	Grado 4 (meno di $0,5 \times 10^9/L$)	<ul style="list-style-type: none">• Sospendere Enhertu fino a risoluzione a grado 2 o inferiore.• Ridurre la dose di un livello (vedere Tabella 1).

Reazione avversa	Severità		Modifica del trattamento
Neutropenia febbrile	Conta assoluta dei neutrofilii inferiore a $1,0 \times 10^9/L$ e temperatura superiore a $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$, o temperatura di $38 \text{ }^\circ\text{C}$ o superiore che persiste per più di un'ora.		<ul style="list-style-type: none"> Sospendere Enhertu fino a risoluzione. Ridurre la dose di un livello (vedere Tabella 1).
Frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta (LVEF)	LVEF superiore al 45% e diminuzione assoluta rispetto al basale compresa tra il 10% e il 20%		<ul style="list-style-type: none"> Continuare il trattamento con Enhertu.
	LVEF dal 40% al 45%	E diminuzione assoluta rispetto al basale inferiore al 10%	<ul style="list-style-type: none"> Continuare il trattamento con Enhertu. Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane.
		E diminuzione assoluta rispetto al basale compresa tra il 10% e il 20%	<ul style="list-style-type: none"> Sospendere Enhertu. Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane. In caso di mancato ritorno della LVEF entro il 10% rispetto al basale, interrompere definitivamente Enhertu. In caso di ritorno della LVEF entro il 10% rispetto al basale, riprendere il trattamento con Enhertu alla stessa dose.
	LVEF inferiore al 40% o diminuzione assoluta rispetto al basale superiore al 20%		<ul style="list-style-type: none"> Sospendere Enhertu. Ripetere la valutazione della LVEF entro 3 settimane. In caso di conferma di LVEF inferiore al 40% o di diminuzione assoluta rispetto al basale superiore al 20%, interrompere definitivamente Enhertu.
	Insufficienza cardiaca congestizia (CHF) sintomatica		<ul style="list-style-type: none"> Interrompere definitivamente Enhertu.

I gradi di tossicità sono conformi ai criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute versione 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0).

Dose dimenticata o assunta in ritardo

Se si dimentica o si assume in ritardo una dose programmata, la dose deve essere somministrata non appena possibile senza attendere il ciclo successivo previsto. Lo schema di somministrazione deve essere aggiustato per mantenere un intervallo di 3 settimane tra le dosi. L'infusione deve essere somministrata alla dose e alla velocità tollerate dal paziente nell'infusione più recente.

Popolazioni speciali

Anziani

Non è richiesto un aggiustamento della dose di Enhertu nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni. Sono disponibili dati limitati nei pazienti di età ≥ 75 anni.

Compromissione renale

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con compromissione renale lieve (clearance della creatinina $[CLcr] \geq 60$ e < 90 mL/min) o moderata ($CLcr \geq 30$ e < 60 mL/min) (vedere paragrafo 5.2). Non è possibile determinare la potenziale necessità di un aggiustamento della dose nei

pazienti con compromissione renale severa o nefropatia in stadio terminale, poiché la compromissione renale severa era un criterio di esclusione negli studi clinici. Nei pazienti con compromissione renale moderata è stata osservata un'incidenza più elevata di ILD/polmonite di grado 1 e 2 che ha comportato un aumento di interruzioni definitive della terapia. Nei pazienti con compromissione renale moderata al basale che hanno ricevuto Enhertu 6,4 mg/kg è stata osservata un'incidenza più elevata di reazioni avverse severe rispetto ai pazienti con funzione renale normale. I pazienti con compromissione renale moderata o severa devono essere attentamente monitorati per reazioni avverse comprese ILD/polmonite (vedere paragrafo 4.4).

Compromissione epatica

Non è richiesto un aggiustamento della dose nei pazienti con bilirubina totale $\leq 1,5$ volte il limite superiore della norma (ULN), indipendentemente dal livello di aspartato transaminasi (AST). Non è possibile determinare la potenziale necessità di un aggiustamento della dose nei pazienti con bilirubina totale $> 1,5$ volte l'ULN, indipendentemente dal livello di AST, a causa di dati insufficienti; pertanto, tali pazienti devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di Enhertu nei bambini e negli adolescenti di età inferiore a 18 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

Enhertu è per uso endovenoso. Deve essere ricostituito e diluito da un operatore sanitario e somministrato come infusione endovenosa. Enhertu non deve essere somministrato come iniezione endovenosa rapida o in bolo.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e sulla diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Al fine di evitare errori con il medicinale, è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Enhertu (trastuzumab deruxtecan) e non trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente registrati.

Malattia polmonare interstiziale/polmonite

Con Enhertu sono stati segnalati casi di malattia polmonare interstiziale (ILD) e/o polmonite (vedere paragrafo 4.8). Sono stati osservati casi con esito fatale. I pazienti devono essere avvisati di segnalare immediatamente tosse, dispnea, febbre e/o l'insorgenza o il peggioramento di sintomi respiratori. I pazienti devono essere monitorati per rilevare segni e sintomi di ILD/polmonite. Evidenze di ILD/polmonite devono essere oggetto di accertamenti immediati. I pazienti con sospetta ILD/polmonite devono essere valutati mediante esame radiografico, preferibilmente con tomografia computerizzata (TC). Si deve considerare la possibilità di consultare uno pneumologo. Per ILD/polmonite asintomatiche (grado 1), considerare il trattamento con corticosteroidi (ad es. $\geq 0,5$ mg/kg/die di prednisolone o equivalente). Enhertu deve essere sospeso fino al recupero a grado 0 e può essere ripreso secondo le istruzioni contenute nella Tabella 2 (vedere paragrafo 4.2). Per ILD/polmonite sintomatiche (grado 2 o superiore), iniziare prontamente il trattamento con

corticosteroidi (ad es. ≥ 1 mg/kg/die di prednisolone o equivalente) e continuare per almeno 14 giorni, quindi procedere alla riduzione graduale per almeno 4 settimane. Enhertu deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con diagnosi di ILD/polmonite sintomatiche (grado 2 o superiore) (vedere paragrafo 4.2). I pazienti con anamnesi positiva per ILD/polmonite o i pazienti con compromissione renale moderata o severa possono essere a maggior rischio di sviluppare ILD/polmonite e devono essere attentamente monitorati (vedere paragrafo 4.2).

Neutropenia

Negli studi clinici condotti con Enhertu sono stati segnalati casi di neutropenia con esito fatale, inclusa neutropenia febbrile. Deve essere monitorata la conta ematica prima di iniziare il trattamento con Enhertu, prima di ogni dose e quando clinicamente indicato. In base alla severità della neutropenia, può essere necessario interrompere il trattamento o ridurre la dose di Enhertu (vedere paragrafo 4.2).

Frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta

Con le terapie anti-HER2 è stata osservata una riduzione della frazione di eiezione ventricolare sinistra (LVEF).

Prima di iniziare Enhertu e a intervalli regolari durante il trattamento, come clinicamente indicato, devono essere eseguiti i test standard della funzionalità cardiaca (ecocardiogramma o angiocardioscintigrafia all'equilibrio [*multigated acquisition scanning*], MUGA) per la valutazione della LVEF. La riduzione della LVEF deve essere gestita mediante sospensione del trattamento. In caso di LVEF inferiore al 40% o diminuzione assoluta rispetto al basale superiore al 20%, Enhertu deve essere interrotto definitivamente. Enhertu deve essere interrotto definitivamente nei pazienti con insufficienza cardiaca congestizia (CHF) sintomatica (vedere Tabella 2 al paragrafo 4.2).

Tossicità embriofetale

Enhertu può causare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Nelle segnalazioni post-marketing, l'uso di trastuzumab, un antagonista del recettore HER2, durante la gravidanza ha provocato casi di oligoidramnios, manifestatisi come ipoplasia polmonare fatale, anomalie scheletriche e morte neonatale. Sulla base delle evidenze negli animali e del suo meccanismo d'azione, anche il componente inibitore della topoisomerasi I di Enhertu, DXd, può causare danno embriofetale in caso di somministrazione a donne in gravidanza (vedere paragrafo 4.6).

Nelle donne in età fertile deve essere verificato lo stato di gravidanza prima di iniziare il trattamento con Enhertu. La paziente deve essere informata del potenziale rischio per il feto. Le donne in età fertile devono essere avvisate di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento e per almeno 7 mesi dopo l'ultima dose di Enhertu. I pazienti con partner femminili in età fertile devono essere avvisati di usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Enhertu e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Enhertu (vedere paragrafo 4.6).

Pazienti con compromissione epatica moderata o severa

I dati sono limitati nei pazienti con compromissione epatica moderata e sono assenti nei pazienti con compromissione epatica severa. Poiché le principali vie di eliminazione dell'inibitore della topoisomerasi I, DXd, sono il metabolismo e l'escrezione biliare, Enhertu deve essere somministrato con cautela nei pazienti con compromissione epatica moderata e severa (vedere paragrafi 4.2 e 5.2).

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

La somministrazione concomitante con ritonavir, un inibitore di OATP1B, CYP3A e P-gp, o con itraconazolo, un forte inibitore del CYP3A e della P-gp, non ha determinato un aumento clinicamente significativo (circa 10-20%) delle esposizioni a trastuzumab deruxtecan o all'inibitore della topoisomerasi I, DXd, rilasciato. Non è richiesto un aggiustamento della dose durante la somministrazione concomitante di trastuzumab deruxtecan con medicinali che sono inibitori del CYP3A o dei trasportatori OATP1B o P-gp (vedere paragrafo 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/contraccezione negli uomini e nelle donne

Lo stato di gravidanza delle donne in età fertile deve essere verificato prima di iniziare il trattamento con Enhertu.

Le donne in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Enhertu e per almeno 7 mesi dopo l'ultima dose.

Gli uomini con partner femminili in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci durante il trattamento con Enhertu e per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di Enhertu in donne in gravidanza non esistono. Tuttavia, trastuzumab, un antagonista del recettore HER2, può causare danno fetale se somministrato a donne in gravidanza. Nelle segnalazioni post-marketing, l'uso di trastuzumab durante la gravidanza ha provocato casi di oligoidramnios, alcuni dei quali manifestatisi come ipoplasia polmonare fatale, anomalie scheletriche e morte neonatale. Sulla base delle evidenze negli animali e del suo meccanismo d'azione, è prevedibile che il componente inibitore della topoisomerasi I di Enhertu, DXd, causi danno embriofetale in caso di somministrazione a donne in gravidanza (vedere paragrafo 5.3).

La somministrazione di Enhertu in donne in gravidanza non è raccomandata e le pazienti devono essere informate dei potenziali rischi per il feto prima di iniziare una gravidanza. Le donne che iniziano una gravidanza devono contattare immediatamente il medico. Se una donna inizia una gravidanza durante il trattamento con Enhertu o nei 7 mesi successivi all'ultima dose di Enhertu, si raccomanda un attento monitoraggio.

Allattamento

Non è noto se trastuzumab deruxtecan sia escreto nel latte materno. L'IgG umana è secreta nel latte materno e il potenziale di assorbimento e di reazioni avverse severe per il lattante è sconosciuto. Pertanto, le donne non devono allattare con latte materno durante il trattamento con Enhertu o per 7 mesi dopo l'ultima dose. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e/o il beneficio della terapia con Enhertu per la donna.

Fertilità

Non sono stati condotti studi dedicati sulla fertilità con trastuzumab deruxtecan. Sulla base dei risultati derivati dagli studi di tossicità negli animali, Enhertu può compromettere la funzione riproduttiva e la fertilità nei maschi. Non è noto se trastuzumab deruxtecan o suoi metaboliti si rilevino nel liquido seminale. Prima di iniziare il trattamento, i pazienti di sesso maschile devono essere avvisati di richiedere una consulenza sulla conservazione dello sperma. I pazienti di sesso maschile non devono congelare o donare lo sperma per il tutto il periodo di trattamento e per almeno 4 mesi dopo la dose finale di Enhertu.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Enhertu può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti devono essere avvisati di usare cautela nella guida di veicoli o nell'uso di macchinari nel caso in cui si manifestino stanchezza, cefalea o capogiro durante il trattamento con Enhertu (vedere paragrafo 4.8).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Enhertu 5,4 mg/kg

La popolazione di sicurezza aggregata è stata valutata in relazione ai pazienti che negli studi clinici hanno ricevuto almeno una dose di Enhertu 5,4 mg/kg (n = 944) in diversi tipi di tumore. La durata mediana del trattamento in questa popolazione aggregata è stata di 9,6 mesi (intervallo: da 0,2 a 37,9 mesi).

Le reazioni avverse più comuni sono state nausea (76,8%), stanchezza (56,1%), vomito (44,6%), alopecia (39,1%), anemia (35,1%), neutropenia (34,4%), stipsi (34,3%), appetito ridotto (33,1%), diarrea (29,3%), transaminasi aumentate (27,6%), dolore muscoloscheletrico (26,5%), leucopenia (24,3%) e trombocitopenia (24,2%).

Le reazioni avverse di grado 3 o 4 più comuni secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE v.5.0) sono state neutropenia (16,3%), anemia (9,2%), stanchezza (7,5%), leucopenia (6,3%), trombocitopenia (5,9%), nausea (5,6%), linfopenia (4,8%), transaminasi aumentate (3,9%), ipokaliemia (3,5%), vomito (2,2%), infezione polmonare (1,9%), diarrea (1,8%), appetito ridotto (1,7%), neutropenia febbrile (1,2%), dispnea (1,2%), bilirubina ematica aumentata (1,1%) frazione di eiezione ridotta (1,1%) e dolore muscoloscheletrico (1,1%). Reazioni avverse di grado 5 si sono verificate nell'1,5% dei pazienti, tra queste è compresa l'ILD (1,2%).

Sospensioni della dose a causa di reazioni avverse si sono verificate nel 32,2% dei pazienti trattati con Enhertu. Le reazioni avverse più frequenti associate a sospensione della dose sono state neutropenia (12,2%), stanchezza (4,6%), anemia (3,9%), leucopenia (3,6%), ILD (2,8%), trombocitopenia (2,8%), infezione delle vie respiratorie superiori (2,3%), nausea (2,1%) e infezione polmonare (2,1%). Riduzioni della dose si sono verificate nel 19,7% dei pazienti trattati con Enhertu. Le reazioni avverse più frequenti associate a riduzione della dose sono state nausea (4,8%), stanchezza (4,0%), neutropenia (3,0%) e trombocitopenia (2,3%). L'interruzione definitiva della terapia a causa di una reazione avversa si è verificata nel 12,1% dei pazienti trattati con Enhertu. La reazione avversa più frequente associata a interruzione definitiva del trattamento è stata l'ILD (8,5%).

Enhertu 6,4 mg/kg

La popolazione di sicurezza aggregata è stata valutata in relazione ai pazienti che negli studi clinici hanno ricevuto almeno una dose di Enhertu 6,4 mg/kg (n = 619) in diversi tipi di tumore. La durata mediana del trattamento in questa popolazione aggregata è stata di 5,6 mesi (intervallo: da 0,7 a 41,0 mesi).

Le reazioni avverse più comuni sono state nausea (71,1%), stanchezza (58,8%), appetito ridotto (53,8%), anemia (43,5%), neutropenia (42,2%), vomito (39,1%), diarrea (35,5%), alopecia (35,5%), stipsi (31,8%), trombocitopenia (30,5%), leucopenia (28,3%) e transaminasi aumentate (23,7%).

Le reazioni avverse di grado 3 o 4 più comuni secondo i criteri comuni di terminologia per gli eventi avversi del National Cancer Institute (NCI-CTCAE v.5.0) sono state neutropenia (27,9%), anemia (23,1%), leucopenia (12,9%), trombocitopenia (9,0%), stanchezza (8,2%), appetito ridotto (8,1%), linfopenia (7,4%), nausea (5,8%), transaminasi aumentate (4,7%), ipokaliemia (4,2%), infezione polmonare (2,9%), neutropenia febbrile (2,9%), vomito (2,4%), diarrea (2,1%), peso diminuito (2,1%), fosfatasi alcalina ematica aumentata (1,8%), malattia polmonare interstiziale (ILD, 1,6%), dispnea (1,3%) e frazione di eiezione ridotta (1,1%). Reazioni avverse di grado 5 si sono verificate nel 2,6% dei pazienti, tra queste è compresa l'ILD (1,9%).

Sospensioni della dose a causa di reazioni avverse si sono verificate nel 39,1% dei pazienti trattati con Enhertu. Le reazioni avverse più frequenti associate a sospensione della dose sono state neutropenia (16,0%), anemia (7,8%), stanchezza (5,5%), leucopenia (4,0%), appetito ridotto (4,0%), ILD (3,9%), infezione polmonare (3,6%), infezione delle vie respiratorie superiori (3,6%) e trombocitopenia

(2,7%). Riduzioni della dose si sono verificate nel 30,7% dei pazienti trattati con Enhertu. Le reazioni avverse più frequenti associate a riduzione della dose sono state stanchezza (10,7%), nausea (6,5%), neutropenia (6,1%), appetito ridotto (5,7%) e trombocitopenia (2,9%). L'interruzione definitiva della terapia a causa di una reazione avversa si è verificata nell'17,0% dei pazienti trattati con Enhertu. La reazione avversa più frequente associata a interruzione definitiva del trattamento è stata l'ILD (12,4%).

Nei pazienti con cancro dello stomaco trattati con Enhertu 6,4 mg/kg (n = 229), il 22,7% ha ricevuto una trasfusione entro 28 giorni dall'insorgenza dell'anemia o della trombocitopenia. Le trasfusioni sono state effettuate principalmente per anemia.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse nei pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di Enhertu in studi clinici sono riportate nella Tabella 3. Le reazioni avverse sono elencate in base alla classificazione per sistemi e organi (SOC) secondo MedDRA e alle categorie di frequenza. Le categorie di frequenza sono definite come: molto comune ($\geq 1/10$), comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), molto raro ($< 1/10.000$) e non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 3. Reazioni avverse in pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg e 6,4 mg/kg per diversi tipi di tumore

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito o termine raggruppato	Frequenza 5,4 mg/kg	Frequenza 6,4 mg/kg
Infezioni ed infestazioni		
Infezione delle vie respiratorie superiori ^a	Molto comune	Molto comune
Infezione polmonare	Comune	Molto comune
Patologie del sistema emolinfopoietico		
Anemia ^b	Molto comune	Molto comune
Neutropenia ^c	Molto comune	Molto comune
Trombocitopenia ^d	Molto comune	Molto comune
Leucopenia ^e	Molto comune	Molto comune
Linfopenia ^f	Comune	Molto comune
Neutropenia febbrile	Comune	Comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione		
Appetito ridotto	Molto comune	Molto comune
Ipokaliemia ^g	Molto comune	Molto comune
Disidratazione	Comune	Comune
Patologie del sistema nervoso		
Cefalea ^h	Molto comune	Molto comune
Capogiro	Molto comune	Comune
Disgeusia	Comune	Molto comune
Patologie dell'occhio		
Visione offuscata ⁱ	Comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito o termine raggruppato	Frequenza 5,4 mg/kg	Frequenza 6,4 mg/kg
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche		
Malattia polmonare interstiziale ^j	Molto comune	Molto comune
Tosse	Molto comune	Molto comune
Dispnea	Molto comune	Comune
Epistassi	Molto comune	Comune
Patologie gastrointestinali		
Nausea	Molto comune	Molto comune
Vomito	Molto comune	Molto comune
Diarrea	Molto comune	Molto comune
Stipsi	Molto comune	Molto comune
Dolore addominale ^k	Molto comune	Molto comune
Stomatite ^l	Molto comune	Molto comune
Dispepsia	Molto comune	Comune
Distensione dell'addome	Comune	
Flatulenza	Comune	
Gastrite	Comune	
Patologie epatobiliari		
Transaminasi aumentate ^m	Molto comune	Molto comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		
Alopecia	Molto comune	Molto comune
Eruzione cutanea ⁿ	Molto comune	Comune
Prurito	Comune	Comune
Iperpigmentazione cutanea ^o	Comune	Comune
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo		
Dolore muscoloscheletrico ^p	Molto comune	Molto comune
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione		
Stanchezza ^q	Molto comune	Molto comune
Piressia	Molto comune	Molto comune
Edema periferico	Comune	Molto comune
Esami diagnostici		
Peso diminuito	Molto comune	Molto comune
Frazione di eiezione ridotta ^r	Molto comune	Molto comune
Fosfatasi alcalina ematica aumentata	Comune	Comune
Bilirubina ematica aumentata ^s	Comune	Comune
Creatinina ematica aumentata	Comune	Comune

Classificazione per sistemi e organi/termine preferito o termine raggruppato	Frequenza 5,4 mg/kg	Frequenza 6,4 mg/kg
Traumatismi, intossicazioni e complicazioni da procedura		
Reazioni correlate a infusione ^f	Comune	Comune

- ^a Comprende influenza, malattia simil-influenzale, nasofaringite, faringite, sinusite, rinite e infezione delle vie respiratorie superiori.
- ^b Comprende anemia, emoglobina ridotta, conta eritrocitaria diminuita ed ematocrito diminuito.
- ^c Comprende neutropenia e conta dei neutrofili diminuita.
- ^d Comprende trombocitopenia e conta delle piastrine diminuita.
- ^e Comprende leucopenia e conta dei leucociti diminuita.
- ^f Comprende linfopenia e conta linfocitaria diminuita.
- ^g Comprende ipokaliemia e potassio ematico diminuito.
- ^h Comprende cefalea, cefalea sinusale ed emicrania.
- ⁱ Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, comprende visione offuscata e compromissione della visione. Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, comprende soltanto visione offuscata.
- ^j Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, la malattia polmonare interstiziale comprende eventi confermati come ILD: polmonite (n = 56), malattia polmonare interstiziale (n = 46), polmonite in via di organizzazione (n = 5), infezione polmonare (n = 3), massa polmonare (n = 1), insufficienza respiratoria acuta (n = 1), infiltrazione polmonare (n = 1), linfangite (n = 1), fibrosi polmonare (n = 1), insufficienza respiratoria (n = 4), polmonite da radiazioni (n = 1) e alveolite (n = 2). Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, la malattia polmonare interstiziale comprende malattia polmonare interstiziale (n = 32), opacità polmonare (n = 1), polmonite in via di organizzazione (n = 4), infezione polmonare (n = 1), polmonite (n = 65), polmonite da radiazioni (n = 1) e insufficienza respiratoria (n = 4).
- ^k Comprende fastidio addominale, dolore gastrointestinale, dolore addominale, dolore addominale inferiore e dolore addominale superiore.
- ^l Comprende stomatite, ulcera aftosa, ulcerazione della bocca, erosione della mucosa orale, eruzione vescicolare della mucosa orale ed eruzione della mucosa orale.
- ^m Comprende transaminasi aumentate, aspartato aminotransferasi aumentata, alanina aminotransferasi aumentata, gamma-glutamilttransferasi aumentata, prova di funzionalità epatica anormale e funzione epatica anormale.
- ⁿ Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, comprende eruzione cutanea, esantema pustoloso, eruzione cutanea papulare, eruzione cutanea maculare, eruzione cutanea pruriginosa ed eruzione maculo-papulare. Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg comprende eruzione cutanea, esantema pustoloso ed eruzione maculo-papulare.
- ^o Comprende iperpigmentazione cutanea, alterazione del colore della pelle e disturbo della pigmentazione.
- ^p Comprende dolore dorsale, mialgia, dolore a un arto, dolore muscoloscheletrico, spasmi muscolari, dolore osseo, dolore al collo, dolore toracico muscolo-scheletrico e fastidio agli arti.
- ^q Comprende astenia, stanchezza, malessere e letargia.
- ^r Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, la frazione di eiezione ridotta comprende parametri di laboratorio di LVEF ridotta (n = 146) e/o i termini preferiti di frazione di eiezione ridotta (n = 32), insufficienza cardiaca (n = 3), insufficienza cardiaca congestizia (n = 1) e disfunzione del ventricolo sinistro (n = 1). Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, la frazione di eiezione ridotta comprende parametri di laboratorio di LVEF ridotta (n = 88), e/o i termini preferiti di frazione di eiezione ridotta (n = 10) e disfunzione del ventricolo sinistro (n = 1).
- ^s Comprende bilirubina ematica aumentata, iperbilirubinemia, bilirubina coniugata aumentata e bilirubina ematica non coniugata aumentata.
- ^t Per tutti i tipi di tumore alla dose di 5,4 mg/kg, casi di reazioni correlate a infusione comprendono brividi (n = 1), reazione correlata a infusione (n = 11), ipersensibilità (n = 2), rossore (n = 1) e reazione in sede di iniezione (n = 1). Per tutti i tipi di tumore alla dose di 6,4 mg/kg, casi di reazioni correlate a infusione comprendono reazione correlata a infusione (n = 6), ipersensibilità (n = 1), rossore (n = 2), ipotensione (n = 1), stravasamento in sede di infusione (n = 1), eruzione cutanea (n = 1) e respiro sibilante (n = 1). Tutti i casi di reazioni correlate a infusione erano di grado 1 e 2.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Malattia polmonare interstiziale/polmonite

Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 944), ILD si è verificata nel 12,2% dei pazienti. La maggior parte dei casi di ILD era di grado 1 (3,0%) e di

grado 2 (7,1%). I casi di grado 3 si sono verificati nell'1,0% e non si sono verificati casi di grado 4. Eventi di grado 5 (fatali) si sono verificati nell'1,2% dei pazienti. Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 5,5 mesi (intervallo: da 26 giorni a 23,3 mesi) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Nei pazienti trattati con Enhertu 6,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 619), ILD si è verificata nel 16,6% dei pazienti. La maggior parte dei casi di ILD era di grado 1 (4,7%) e di grado 2 (8,4%). I casi di grado 3 si sono verificati nell'1,5% e di grado 4 nello 0,2% dei pazienti. Eventi di grado 5 (fatali) si sono verificati nell'1,9% dei pazienti. Un paziente presentava ILD preesistente che è peggiorata dopo il trattamento e che ha portato a ILD di grado 5 (fatale). Il tempo mediano alla prima insorgenza è stato di 4,2 mesi (intervallo: da -0,5 a 21,0) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Neutropenia

Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg negli studi clinici (n = 944) per diversi tipi di tumore, la neutropenia è stata segnalata nel 34,4% dei pazienti e il 16,3% ha manifestato eventi di grado 3 o 4. Il tempo mediano all'insorgenza è stato di 43 giorni (intervallo: da 1 giorno a 24,8 mesi) e la durata mediana del primo evento è stata di 22 giorni (intervallo: da 1 giorno a 14,7 mesi). Neutropenia febbrile è stata segnalata nell'1,3% dei pazienti e lo 0,1% dei casi era di grado 5 (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti trattati con Enhertu 6,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 619), la neutropenia è stata segnalata nel 42,2% dei pazienti e il 27,9% ha manifestato eventi di grado 3 o 4. Il tempo mediano di insorgenza è stato di 16 giorni (intervallo: da 1 giorno a 24,8 mesi) e la durata mediana del primo evento è stata di 9 giorni (range: da 2 giorni a 17,2 mesi). Neutropenia febbrile è stata segnalata nel 3,1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta

Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 944), la riduzione della LVEF è stata segnalata in 36 pazienti (3,8%), di cui 4 (0,4%) casi erano di grado 1, 27 (2,9%) di grado 2 e 5 (0,5%) di grado 3. La frequenza osservata di LVEF ridotta, sulla base dei parametri di laboratorio (ecocardiogramma o MUGA), è stata di 139/874 (15,9%) per i casi di grado 2 e 7 (0,8%) per i casi di grado 3. Il trattamento con Enhertu non è stato studiato in pazienti con LVEF inferiore al 50% prima dell'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Nei pazienti trattati con Enhertu 6,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 619), la riduzione della LVEF è stata segnalata in 11 pazienti (1,8%), di cui 1 (0,2%) caso era di grado 1, 7 (1,1%) erano di grado 2 e 3 (0,5%) di grado 3. La frequenza osservata di LVEF ridotta, sulla base dei parametri di laboratorio (ecocardiogramma o MUGA), è stata di 81/557 (14,5%) per i casi di grado 2 e 7/557 (1,3%) per i casi di grado 3.

Reazioni correlate all'infusione

Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 944), le reazioni correlate all'infusione sono state segnalate in 16 pazienti (1,7%), di cui tutte avevano una severità di grado 1 o 2. Non sono stati segnalati eventi di grado 3. Tre eventi (0,3%) di reazioni correlate all'infusione hanno portato a sospensioni della dose e nessun evento ha determinato l'interruzione definitiva della terapia.

Nei pazienti trattati con Enhertu 6,4 mg/kg negli studi clinici per diversi tipi di tumore (n = 619), le reazioni correlate all'infusione sono state segnalate in 13 pazienti (2,1%), di cui tutte avevano una severità di grado 1 o 2. Non sono stati segnalati eventi di grado 3. Un evento (0,2%) di reazione correlata all'infusione ha portato alla sospensione della dose e nessun evento ha determinato l'interruzione definitiva della terapia.

Immunogenicità

Come per tutte le proteine terapeutiche, esiste un potenziale di immunogenicità. Tra tutte le dosi valutate negli studi clinici, il 2,0% (34/1 668) dei pazienti valutabili ha sviluppato anticorpi verso trastuzumab deruxtecan dopo il trattamento con Enhertu. L'incidenza degli anticorpi neutralizzanti contro trastuzumab deruxtecan emergenti dal trattamento è stata dello 0,1% (1/1 688). Non vi è stata alcuna associazione tra lo sviluppo di anticorpi e le reazioni di tipo allergico.

Popolazione pediatrica

La sicurezza non è stata stabilita in questa popolazione.

Anziani

Nei pazienti trattati con Enhertu 5,4 mg/kg negli studi clinici in diversi tipi di tumore (n = 944), il 23,8% aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 4% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. È stata osservata un'incidenza più elevata di reazioni avverse di grado 3-4 nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni (51%), rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni (42%), con conseguente maggior numero di interruzioni definitive dovute a reazioni avverse.

Dei 619 pazienti trattati con Enhertu 6,4 mg/kg negli studi clinici in diversi tipi di tumore, il 39,9% aveva un'età pari o superiore a 65 anni e il 7,4% aveva un'età pari o superiore a 75 anni. L'incidenza di reazioni avverse di grado 3-4 nei pazienti di età pari o superiore a 65 anni è stata del 59,9% e del 62,4% nei pazienti di età inferiore. È stata osservata un'incidenza più elevata di reazioni avverse di grado 3-4 nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni (67,4%), rispetto ai pazienti di età inferiore a 75 anni (60,9%). Nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni, è stata osservata un'incidenza più elevata di reazioni avverse serie (32,6%) ed eventi fatali (6,5%), rispetto ai pazienti di età inferiore a 75 anni (20,6% e 2,3%). I dati sono limitati per stabilire la sicurezza nei pazienti di età pari o superiore a 75 anni.

Differenze etniche

Negli studi clinici non sono state osservate differenze rilevanti nell'esposizione o nell'efficacia tra i pazienti appartenenti a gruppi etnici diversi. La popolazione asiatica trattata con Enhertu 6,4 mg/kg aveva un'incidenza più elevata (differenza $\geq 10\%$) di neutropenia (58,1% vs. 18,6%), anemia (51,1% vs. 32,4%), leucopenia (42,7% vs. 6,9%), trombocitopenia (40,5% vs. 15,4%) e linfopenia (17,6% vs. 7,3%) rispetto alla popolazione non asiatica. Nella popolazione asiatica, il 4,3% ha manifestato un evento di sanguinamento entro 14 giorni dall'insorgenza della trombocitopenia rispetto all'1,6% della popolazione non asiatica.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

La dose massima tollerata di trastuzumab deruxtecan non è stata determinata. Negli studi clinici non sono state valutate dosi singole maggiori di 8,0 mg/kg. In caso di sovradosaggio, i pazienti devono essere attentamente monitorati per rilevare segni o sintomi di reazioni avverse e deve essere istituito un trattamento sintomatico adeguato.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: agenti antineoplastici, inibitori di HER2 (recettore 2 del fattore di crescita epiteliale umano), codice ATC: L01FD04

Meccanismo d'azione

Enhertu, trastuzumab deruxtecan, è un anticorpo farmaco-coniugato mirato contro HER2. L'anticorpo è una IgG1 umanizzata anti-HER2 coniugata a deruxtecan, un inibitore della topoisomerasi I (DXd), mediante un linker scindibile tetrapeptidico. L'anticorpo farmaco-coniugato è stabile nel plasma. La funzione della porzione di anticorpo è legarsi a HER2 espressa sulla superficie di determinate cellule tumorali. Dopo il legame, il complesso trastuzumab deruxtecan subisce internalizzazione e clivaggio del linker a livello intracellulare da parte degli enzimi lisosomiali che sono iper-espressi nelle cellule tumorali. Successivamente al suo rilascio, DXd, al quale le membrane sono permeabili, causa danno del DNA e morte delle cellule per apoptosi. DXd, un derivato di exatecan, è circa 10 volte più potente di SN-38, il metabolita attivo di irinotecan.

Gli studi *in vitro* indicano che la porzione di anticorpo di trastuzumab deruxtecan, che ha la stessa sequenza di aminoacidi di trastuzumab, si lega anche all'FcγRIIIa e al complemento C1q. L'anticorpo media la citotossicità cellulo-mediata anticorpo-dipendente (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*, ADCC) nelle cellule del cancro della mammella umano che iper-esprimono HER2. L'anticorpo inibisce inoltre la segnalazione tramite la via della fosfatidilinositolo-3 chinasi (PI3-K) nelle cellule del cancro della mammella umano che iper-esprimono HER2.

Efficacia clinica

Cancro della mammella HER2-positivo

Studio DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state studiate nello studio DESTINY-Breast03, uno studio di fase 3 multicentrico, in aperto, con controllo attivo, randomizzato, a due bracci, che ha arruolato pazienti con cancro della mammella non resecabile o metastatico HER2-positivo, che hanno ricevuto una precedente terapia con trastuzumab e un taxano per malattia metastatica o che hanno sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della terapia adiuvante.

Campioni di tumore mammario di archivio erano richiesti per dimostrare la positività a HER2, definita come HER2 IHC 3+ o ISH-positiva. Lo studio ha escluso pazienti con anamnesi di ILD/polmonite necessitante di trattamento con steroidi o ILD/polmonite allo screening, pazienti con metastasi cerebrali non trattate o sintomatiche, pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa e pazienti trattate in precedenza con un anticorpo farmaco-coniugato anti-HER2 nel contesto metastatico. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 1:1 al trattamento con Enhertu 5,4 mg/kg (N = 261) o trastuzumab emtansine 3,6 mg/kg (N = 263) somministrato mediante infusione endovenosa una volta ogni tre settimane. La randomizzazione è stata stratificata in base a stato dei recettori ormonali, precedente terapia con pertuzumab e anamnesi di patologia viscerale. Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-free Survival*, PFS) valutata mediante revisione centralizzata indipendente in cieco (*Blinded Independent Central Review*, BICR) secondo RECIST v1.1. La sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) era un importante endpoint secondario di efficacia. Gli endpoint secondari erano la PFS basata sulla valutazione dello sperimentatore, il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) confermata e la durata della risposta (*Duration of Response*, DOR).

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale risultavano bilanciate tra i bracci di trattamento. Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale delle 524 pazienti randomizzate erano: età mediana 54 anni (intervallo: da 20 a 83); 65 anni di età o oltre (20,2%); donne (99,6%); popolazione asiatica (59,9%), bianca (27,3%); nera o afroamericana (3,6%); performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0 (62,8%) o 1 (36,8%); stato dei recettori ormonali (positivo: 51,9%); presenza di malattia viscerale (73,3%); metastasi cerebrali precedentemente trattate e stabili (21,8%) e il 48,3% delle pazienti aveva ricevuto una linea di precedente terapia sistemica nel contesto metastatico. La percentuale di pazienti che non aveva ricevuto un precedente trattamento per malattia metastatica era pari al 9,5%. La percentuale di pazienti che erano state precedentemente trattate con pertuzumab era pari a 61,1%.

All'analisi *ad interim* prespecificata per la PFS basata su 245 eventi (73% del totale degli eventi pianificati per l'analisi finale), lo studio ha mostrato un miglioramento statisticamente significativo della PFS secondo BICR nei pazienti randomizzati a Enhertu rispetto a trastuzumab emtansine. I dati di sopravvivenza globale (OS) al tempo dell'analisi non erano maturi.

Tabella 4: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Breast03 (set per l'analisi intent-to-treat)

Parametro di efficacia	Enhertu N = 261	trastuzumab emtansine N = 263
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo BICR		
Numero di eventi (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NR (18,5; NS)	6,8 (5,6; 8,2)
Rapporto di rischio (Hazard ratio) (IC al 95%)	0,28 (0,22, 0,37)	
Valore p	p < 0,000001 [†]	
Sopravvivenza globale (OS)		
Numero di eventi (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Mediana, mesi (IC al 95%)	NR (NS; NS)	NR (NS; NS)
Sopravvivenza a 9 mesi (IC al 95%)	96,1% (92,8; 97,9)	91,3% (87,1; 94,2)
Rapporto di rischio (Hazard ratio) (IC al 95%)	0,55 (0,36, 0,86)	
Tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata secondo BICR		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
IC al 95%	(74,3; 84,4)	(28,5; 40,3)
Risposta completa n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
Risposta parziale n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)
Durata della risposta secondo BICR		
Mediana, mesi (IC al 95%)	NR (20,3; NS)	NR (12,6; NS)

IC = intervallo di confidenza; NS = non stimabile; NR = non raggiunta

[†]presentato come 6 cifre decimali

Figura 1: Curve di Kaplan-Meier per la sopravvivenza libera da progressione secondo BICR (set di analisi intent-to-treat)

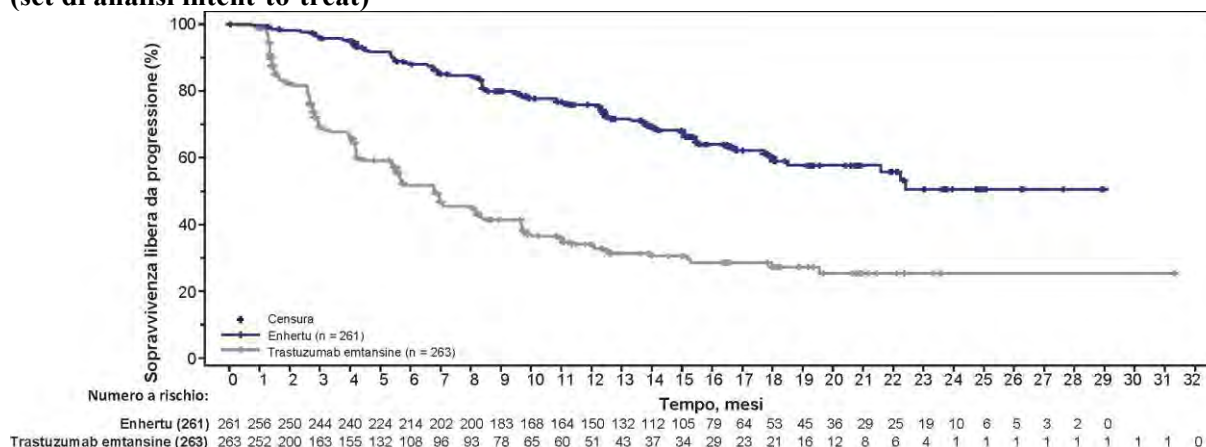
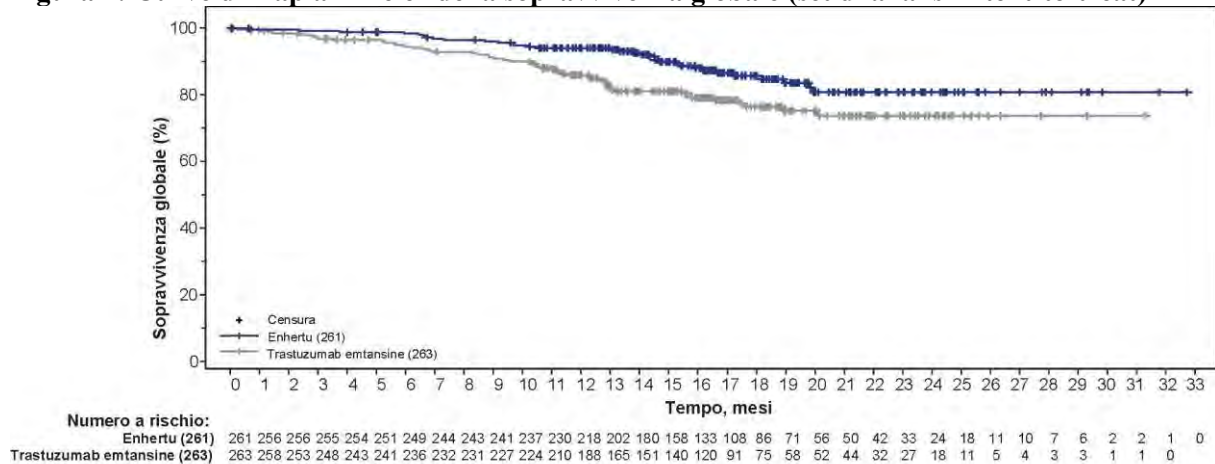


Figura 2: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (set di analisi intent-to-treat)



Simili risultati di PFS sono stati osservati tra i sottogruppi prespecificati, che comprendevano precedente terapia con pertuzumab, stato dei recettori ormonali e presenza di malattia viscerale.

DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state studiate nello studio DESTINY-Breast01, uno studio di fase 2 multicentrico, in aperto, a braccio singolo, che ha arruolato pazienti con cancro della mammella non resecabile e/o metastatico HER2-positivo già sottoposte a due o più regimi a base di anti-HER2, inclusi trastuzumab emtansine (100%), trastuzumab (100%) e pertuzumab (65,8%). Campioni di tumore mammario di archivio erano richiesti per dimostrare la positività a HER2, definita come HER2 IHC 3+ o ISH-positiva. Lo studio ha escluso le pazienti con anamnesi di ILD trattata o ILD allo screening, le pazienti con metastasi cerebrali non trattate o sintomatiche e le pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa. Le pazienti arruolate avevano almeno 1 lesione misurabile secondo i criteri di valutazione della risposta nei tumori solidi (RECIST v1.1). Enhertu è stato somministrato mediante infusione endovenosa a una dose di 5,4 mg/kg ogni tre settimane fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) confermato secondo RECIST v1.1 nella popolazione intent-to-treat (ITT), valutato mediante revisione centrale indipendente. L'endpoint secondario era la durata della risposta (*Duration of Response*, DOR).

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale delle 184 pazienti arruolate nello studio DESTINY-Breast01 erano: età mediana 55 anni (intervallo: da 28 a 96); 65 anni di età e oltre (23,9%); donne (100%); popolazione bianca (54,9%); asiatica (38,0%); nera o afroamericana (2,2%); performance status secondo l'Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) pari a 0 (55,4%) o 1 (44,0%); stato dei recettori ormonali (positivo: 52,7%); presenza di patologia viscerale (91,8%); metastasi cerebrali precedentemente trattate e stabili (13,0%); numero mediano di terapie precedenti nel contesto metastatico: 5 (intervallo: da 2 a 17); somma dei diametri delle lesioni target (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Un'analisi precedente (durata mediana del follow-up 11,1 mesi [intervallo: da 0,7 a 19,9 mesi]) ha evidenziato un tasso di risposta obiettiva confermata del 60,9% (IC al 95%: 53,4; 68,0), dove il 6,0% ha avuto una risposta completa e il 54,9% una risposta parziale; il 36,4% aveva malattia stabile, l'1,6% malattia progressiva e l'1,1% non era valutabile. La durata mediana della risposta in tale momento era di 14,8 mesi (IC al 95%: 13,8; 16,9), dove l'81,3% dei pazienti in risposta ha avuto una risposta ≥ 6 mesi (IC al 95%: 71,9; 87,8). I risultati di efficacia derivati da un cut-off dei dati aggiornato con durata mediana del follow-up di 20,5 mesi (intervallo: da 0,7 a 31,4 mesi) sono riportati nella Tabella 5.

Tabella 5: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Breast01 (set per l'analisi intent-to-treat)

	DESTINY-Breast01 n = 184
Tasso di risposta obiettiva confermata (IC al 95%)*†	61,4% (54,0; 68,5)
Risposta completa (CR)	6,5%
Risposta parziale (PR)	54,9%
Durata della risposta‡	
Mediana, mesi (IC al 95%)	20,8 (15,0; NR)
% con durata della risposta ≥ 6 mesi (IC al 95%)§	81,5% (72,2; 88,0)

IC al 95% della ORR calcolato con il metodo di Clopper-Pearson

IC = intervallo di confidenza

Gli IC al 95% sono calcolati con il metodo di Brookmeyer-Crowley

*Le risposte confermate (mediante revisione centrale indipendente in cieco) sono state definite come risposta registrata di CR/PR, confermata da imaging ripetuto non meno di 4 settimane dopo la visita in cui la risposta è stata osservata per la prima volta

†Dei 184 pazienti, il 35,9% aveva malattia stabile, l'1,6% malattia progressiva e l'1,1% non era valutabile

‡Comprende 73 pazienti con dati censurati

§Basata sulla stima di Kaplan-Meier

NR = non raggiunta

L'attività antitumorale è risultata consistente tra i sottogruppi prespecificati sulla base della precedente terapia con pertuzumab e dello stato dei recettori ormonali.

Cancro della mammella HER2-low

DESTINY-Breast04

L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state studiate nello studio DESTINY-Breast04, uno studio di fase 3 randomizzato, multicentrico, in aperto, che ha arruolato 557 pazienti adulti con cancro della mammella non resecabile o metastatico HER2-low. Lo studio includeva 2 coorti: 494 pazienti positivi ai recettori ormonali (HR+) e 63 pazienti negativi ai recettori ormonali (HR-). L'espressione HER2 low era definita come IHC 1+ (definito come colorazione di membrana lieve, parziale in più del 10% delle cellule tumorali) o IHC 2+/ISH-, come determinato dal test PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) valutato presso un laboratorio centrale. I pazienti dovevano aver ricevuto precedente chemioterapia nel contesto metastatico o aver sviluppato recidiva della malattia durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante. Secondo i criteri di inclusione, i pazienti che erano HR+ dovevano aver ricevuto almeno una terapia endocrina e non essere eleggibili a ulteriore terapia endocrina al momento della randomizzazione. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 a ricevere Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) mediante infusione endovenosa ogni tre settimane o chemioterapia a scelta dal medico (N = 184, eribulina 51,1%, capecitabina 20,1%, gemcitabina 10,3%, nab-paclitaxel 10,3% o paclitaxel 8,2%). La randomizzazione è stata stratificata in base allo stato HER2 definito tramite IHC dei campioni tumorali (IHC 1+ o IHC 2+/ISH-), numero di precedenti linee di chemioterapia nel contesto metastatico (1 o 2) e stato HR/precedente trattamento con inibitori di CDK4/6 (HR+ con precedente trattamento a base di inibitori di CDK4/6, HR+ senza precedente trattamento a base di inibitori di CDK4/6, o HR-). Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile. Lo studio ha escluso pazienti con anamnesi diILD/polmonite che richiedeva trattamento con steroidi oILD/polmonite allo screening e pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa. Sono stati esclusi anche pazienti con metastasi cerebrali non trattate o sintomatiche o con performance status ECOG > 1.

L'endpoint primario di efficacia era la sopravvivenza libera da progressione (*Progression-Free Survival*, PFS) nei pazienti con cancro della mammella HR+ valutata mediante BICR secondo RECIST v1.1. Gli endpoint secondari chiave di efficacia erano la PFS valutata mediante BICR secondo RECIST v1.1 nella popolazione complessiva (tutti i pazienti randomizzati HR+ e HR-), la sopravvivenza globale (*Overall Survival*, OS) nei pazienti HR+ e la OS nella popolazione

complessiva. Gli endpoint secondari erano ORR, DOR e gli esiti riferiti dal paziente (*Patient-Reported Outcomes*, PRO).

Le caratteristiche demografiche e tumorali al basale risultavano bilanciate tra i bracci di trattamento. Le caratteristiche dei 557 pazienti randomizzati erano: età mediana 57 anni (intervallo da 28 a 81); il 23,5% aveva un'età di 65 anni o oltre, il 99,6% era di sesso femminile e lo 0,4% era di sesso maschile; il 47,9% era di etnia bianca, il 40,0% asiatica e l'1,8% nera o afroamericana. I pazienti avevano un performance status ECOG pari a 0 (54,8%) o 1 (45,2%) al basale; il 57,6% era IHC 1+, il 42,4% era IHC 2+/ISH-; l'88,7% era HR+ e l'11,3% HR-; il 69,8% presentava metastasi epatiche, il 32,9% metastasi polmonari e il 5,7% metastasi cerebrali. La percentuale di pazienti trattata in precedenza con antracicline nel contesto (neo)adiuvante era pari al 46,3% e, nel contesto localmente avanzato e/o metastatico, pari al 19,4%. Nel contesto metastatico, i pazienti avevano ricevuto una mediana di 3 precedenti linee di terapia sistemica (intervallo: da 1 a 9), di cui il 57,6% aveva ricevuto 1 e il 40,9% 2 precedenti regimi di chemioterapia; il 3,9% presentava una progressione precoce (i cosiddetti *early-progressor*, progressione nel contesto neo/adiuvante). Nei pazienti HR+, il numero mediano di precedenti linee di terapia endocrina era 2 (intervallo: da 0 a 9) e il 70% aveva ricevuto un precedente trattamento con inibitori di CDK4/6.

I risultati di efficacia sono riepilogati nella Tabella 6 e nelle Figure 3 e 4.

Tabella 6: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Breast04

Parametro di efficacia	Coorte HR+		Popolazione complessiva (coorte HR+ e HR-)	
	Enhertu N = 331	Chemioterapia N = 163	Enhertu N = 373	Chemioterapia N = 184
Sopravvivenza globale (OS)				
Numero di eventi (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Mediana, mesi (IC al 95%)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Rapporto di rischio (Hazard ratio) (IC al 95%)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
Valore p	0,0028		0,001	
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) secondo BICR				
Numero di eventi (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Mediana, mesi (IC al 95%)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Rapporto di rischio (Hazard ratio) (IC al 95%)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
Valore p	< 0,0001		< 0,0001	
Tasso di risposta obiettiva (ORR) confermata secondo BICR*				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
IC al 95%	47,0; 58,0	11,0; 22,8	47,1; 57,4	11,3; 22,5
Risposta completa n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Risposta parziale n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Durata della risposta secondo BICR*				
Mediana, mesi (IC al 95%)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)

IC = intervallo di confidenza

*Secondo i dati ricavati dalla scheda raccolta dati della coorte HR+: N = 333 per il braccio Enhertu e N = 166 per il braccio chemioterapia.

Il beneficio in termini di OS e PFS è risultato consistente tra i sottogruppi prespecificati, compresi stato HR, precedente trattamento con inibitori di CDK4/6, numero di precedenti regimi chemioterapici e stato IHC 1+ e IHC 2+/ISH-. Nel sottogruppo HR-, l'OS mediana è risultata pari a 18,2 mesi (IC al 95%: 13,6; non stimabile) nei pazienti randomizzati a Enhertu rispetto a 8,3 mesi (IC al 95%: 5,6; 20,6) nei pazienti randomizzati alla chemioterapia con un rapporto di rischio (Hazard Ratio) di 0,48 (IC al 95%: 0,24; 0,95). La PFS mediana è stata pari a 8,5 mesi (IC al 95%: 4,3; 11,7) nei pazienti randomizzati a Enhertu rispetto a 2,9 mesi (IC al 95%: 1,4; 5,1) nei pazienti randomizzati alla chemioterapia con un rapporto di rischio (Hazard Ratio) di 0,46 (IC al 95%: 0,24; 0,89).

Figura 3: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza globale (popolazione complessiva)

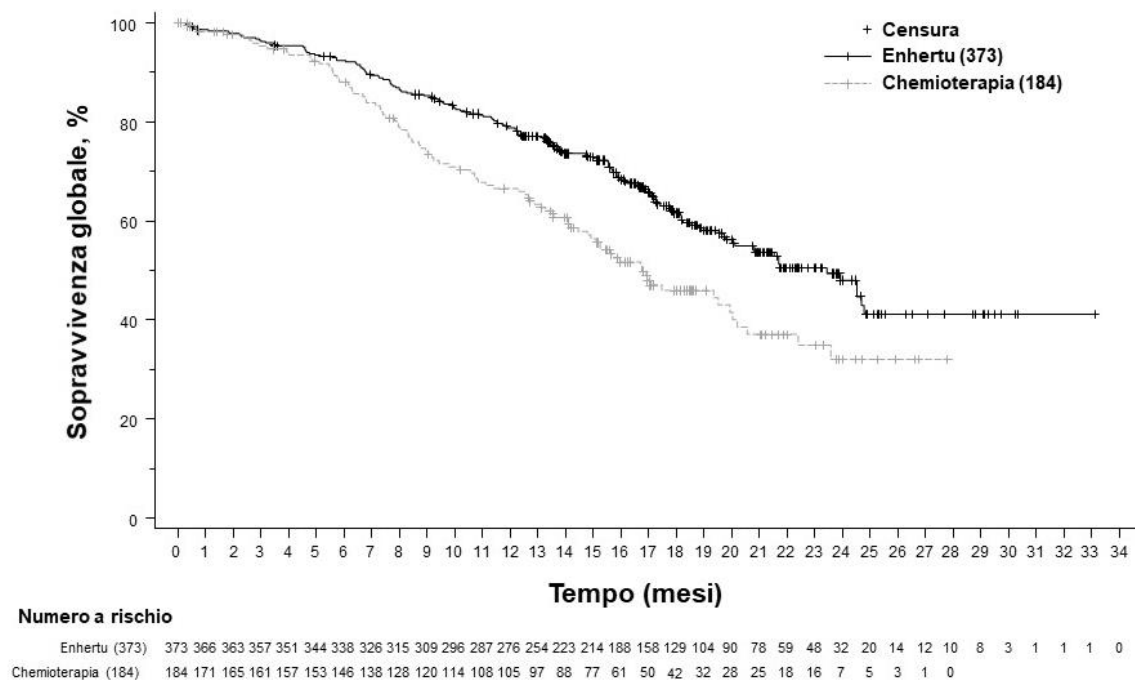
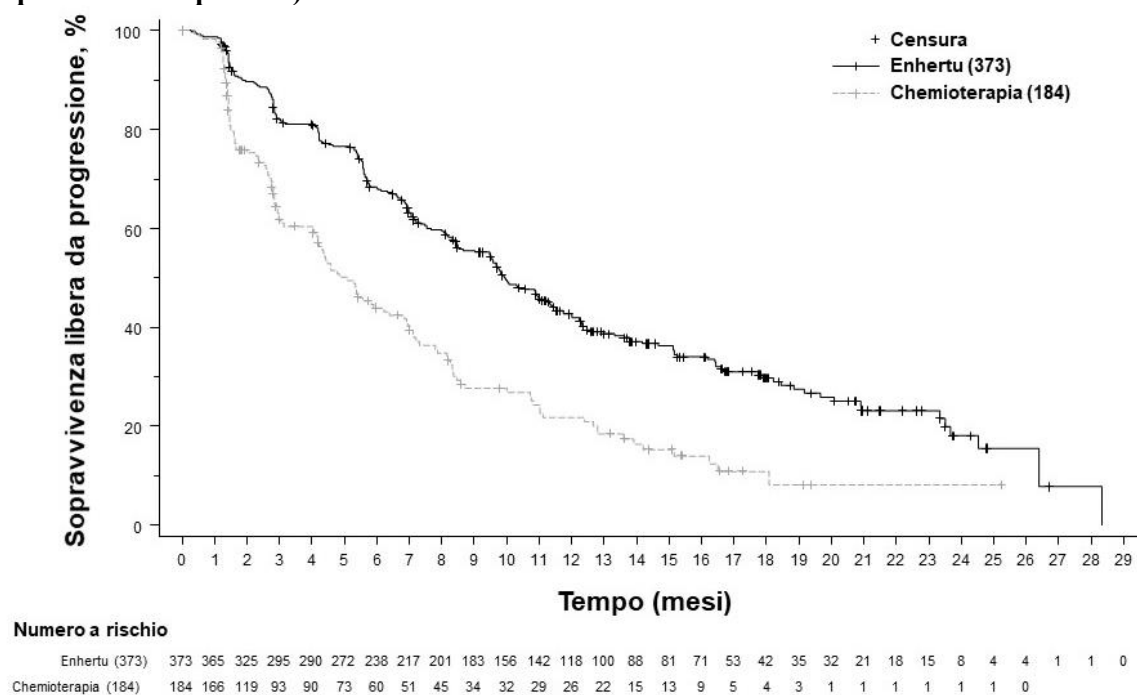


Figura 4: Curve di Kaplan-Meier della sopravvivenza libera da progressione secondo BICR (popolazione complessiva)



Cancro dello stomaco

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state studiate nello studio DESTINY-Gastric02, uno studio di fase 2 multicentrico, in aperto, a braccio singolo, condotto presso centri in Europa e negli Stati Uniti. Lo studio ha arruolato pazienti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) localmente avanzato o metastatico HER2-positivo, che hanno avuto una progressione a un precedente trattamento con regime a base di trastuzumab. La positività a HER2 dei pazienti, definita come HER2 IHC 3+ o IHC 2+/ISH-positiva, doveva essere confermata a livello centrale. Lo studio ha escluso i pazienti con anamnesi di ILD/polmonite che richiedeva il trattamento

con steroidi o di ILD/polmonite allo screening, pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa e pazienti con metastasi cerebrali attive. Enhertu è stato somministrato mediante infusione endovenosa a una dose di 6,4 mg/kg ogni tre settimane fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) confermato secondo RECIST v1.1. Gli endpoint secondari erano DOR e OS.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale dei 79 pazienti arruolati nello studio DESTINY-Gastric02, erano: età mediana 61 anni (intervallo: da 20 a 78); il 72% era di sesso maschile; l'87% era di etnia bianca, il 5,0% asiatica e l'1,0% nera o afro-americana. I pazienti presentavano un performance status ECOG pari a 0 (37%) o 1 (63%); il 34% aveva adenocarcinoma dello stomaco e il 66% adenocarcinoma della GEJ; l'86% era IHC 3+ e il 13% IHC 2+/ISH-positivo; il 63% presentava metastasi epatiche.

I risultati di efficacia per ORR e DOR sono riepilogati nella Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di efficacia nello studio DESTINY-Gastric02 (set per l'analisi completa*)

Parametro di efficacia	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Data di cut-off dei dati 8 novembre 2021</i>	
Tasso di risposta obiettiva confermata[†] % (IC al 95%) [‡]	41,8 (30,8; 53,4)
Risposta completa n (%)	4 (5,1)
Risposta parziale n (%)	29 (36,7)
Durata della risposta Mediana [§] , mesi (IC al 95%) [¶]	8,1 (5,9; NS)

NS = non stimabile

*Comprende tutti i pazienti che hanno ricevuto almeno una dose di Enhertu

[†]Parametro valutato mediante revisione centrale indipendente

[‡]Calcolato con il metodo di Clopper-Pearson

[§]Basata sulla stima di Kaplan-Meier

[¶]Calcolato con il metodo di Brookmeyer e Crowley

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

L'efficacia e la sicurezza di Enhertu sono state studiate nello studio DESTINY-Gastric01, uno studio di fase 2 multicentrico, in aperto, randomizzato, condotto presso centri in Giappone e nella Corea del Sud. Questo studio di supporto ha incluso pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) localmente avanzato o metastatico HER2-positivo, che hanno avuto una progressione ad un trattamento con almeno due precedenti regimi, che includevano trastuzumab, un agente a base di fluoropirimidine e un agente a base di platino. I pazienti sono stati randomizzati in un rapporto 2:1 al trattamento con Enhertu (N = 126) o chemioterapia scelta dal medico: irinotecan (N = 55) o paclitaxel (N = 7). Campioni di tumore erano richiesti per dimostrare la positività a HER2 a livello centrale, definita come HER2 IHC 3+ o IHC 2+/ISH-positiva. Lo studio ha escluso i pazienti con anamnesi di ILD/polmonite che richiedeva il trattamento con steroidi o di ILD/polmonite allo screening, pazienti con anamnesi di cardiopatia clinicamente significativa e pazienti con metastasi cerebrali attive. Il trattamento è stato somministrato fino a progressione della malattia, morte, revoca del consenso o tossicità inaccettabile. L'endpoint primario di efficacia era il tasso di risposta obiettiva (*Objective Response Rate*, ORR) non confermato, valutato mediante revisione centrale indipendente sulla base di RECIST v1.1. La sopravvivenza globale (OS), la sopravvivenza libera da progressione (PFS), la DOR e la ORR confermata erano endpoint secondari.

Le caratteristiche demografiche e della malattia al basale risultavano simili tra i bracci di trattamento. L'età mediana dei 188 pazienti era di 66 anni (intervallo: da 28 a 82); il 76% era di sesso maschile; il 100% era di etnia asiatica. I pazienti presentavano un performance status ECOG pari a 0 (49%) o 1

(51%); l'87% aveva adenocarcinoma dello stomaco e il 13% adenocarcinoma della GEJ; il 76% era IHC 3+ e il 23% IHC 2+/ISH-positivo; il 54% presentava metastasi epatiche; il 29% aveva metastasi polmonari; la somma dei diametri delle lesioni target era < 5 cm nel 47%, da ≥ 5 a < 10 cm nel 30% e ≥ 10 cm nel 17%; il 55% era stato trattato con due e il 45% con tre o più regimi precedenti nel contesto localmente avanzato o metastatico.

I risultati di efficacia per Enhertu (n = 126) rispetto alla chemioterapia scelta dal medico (n = 62) erano una ORR confermata 40,5% (IC al 95%: 31,8; 49,6) vs. 11,3% (IC al 95%: 4,7; 21,9) (valore p < 0,0001). Il tasso di risposta completa era 7,9% vs. 0% e il tasso di risposta parziale era 32,5% vs. 11,3%. Risultati di efficacia aggiuntivi per Enhertu rispetto alla chemioterapia scelta dal medico erano una DOR mediana di 11,3 mesi (IC al 95%: 5,6; NS) vs. 3,9 mesi (IC al 95%: 3,0; 4,9); la OS mediana era 12,5 mesi (IC al 95%: 9,6; 14,3) vs. 8,4 mesi (IC al 95%: 6,9; 10,7; HR = 0,59 [IC al 95%: 0,39; 0,88], valore p = 0,0097); la PFS era 5,6 mesi (IC al 95%: 4,3; 6,9) vs. 3,5 mesi (IC al 95%: 2,0; 4,3; HR = 0,47 [IC al 95%: 0,31; 0,71]).

Un'analisi aggiornata della OS, prespecificata a 133 decessi, ha continuato a mostrare un beneficio di sopravvivenza con il trattamento con Enhertu rispetto al gruppo trattato con la chemioterapia scelta dal medico (hazard ratio = 0,60). L'OS mediana era pari a 12,5 mesi (IC al 95%: 10,3; 15,2) nel gruppo Enhertu e 8,9 mesi (IC al 95%: 6,4; 10,4) nel gruppo chemioterapia scelta dal medico.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea per i medicinali ha previsto l'esonero dall'obbligo di presentare i risultati degli studi in tutti i sottogruppi della popolazione pediatrica per il cancro della mammella e dello stomaco (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Trastuzumab deruxtecan è somministrato per via endovenosa. Non sono stati condotti studi con altre vie di somministrazione.

Distribuzione

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, il volume di distribuzione del compartimento centrale (Vc) di trastuzumab deruxtecan e dell'inibitore della topoisomerasi I, DXd, era stimato rispettivamente in 2,68 L e 27,0 L.

In vitro, il legame medio alle proteine plasmatiche umane di DXd era di circa il 97%.

In vitro, il rapporto di concentrazione sangue/plasma di DXd era di circa 0,6.

Biotrasformazione

Trastuzumab deruxtecan subisce clivaggio intracellulare da parte degli enzimi lisosomiali per il rilascio di DXd.

L'anticorpo monoclonale IgG1 HER2 umanizzato si degrada prevedibilmente in piccoli peptidi e aminoacidi attraverso vie cataboliche, analogamente a quanto avviene per le IgG endogene.

Studi del metabolismo condotti *in vitro* in microsomi epatici umani indicano che DXd viene metabolizzato principalmente dal CYP3A4 tramite vie ossidative.

Eliminazione

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione dopo somministrazione endovenosa di trastuzumab deruxtecan in pazienti con cancro della mammella metastatico HER2-positivo o HER2-low, la clearance di trastuzumab deruxtecan era calcolata in 0,41 L/giorno e la clearance di DXd era 19,6 L/ora. Nei pazienti con adenocarcinoma dello stomaco e della GEJ localmente avanzato o metastatico, la clearance di trastuzumab deruxtecan era superiore del 16% rispetto ai pazienti con cancro della mammella metastatico HER2-positivo. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, la clearance di DXd era stimata in 446 L/giorno e 401 L/giorno rispettivamente nei pazienti con cancro della mammella metastatico HER2-positivo e adenocarcinoma dello stomaco o della GEJ localmente avanzato o metastatico. Nel 3° ciclo, l'emivita di eliminazione ($t_{1/2}$) apparente di trastuzumab deruxtecan e di DXd rilasciato era di circa 7 giorni. È stato osservato un moderato accumulo di trastuzumab deruxtecan (circa il 35% nel 3° ciclo, rispetto al 1° ciclo).

Dopo somministrazione endovenosa di DXd ai ratti, la via di escrezione principale era costituita dalle feci attraverso la via biliare. DXd è risultato il componente più abbondante nelle urine, nelle feci e nella bile. Dopo somministrazione endovenosa singola di trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg) alle scimmie, DXd rilasciato immodificato era il componente più abbondante nelle urine e nelle feci. L'escrezione di DXd non è stata studiata nell'uomo.

Interazioni *in vitro*

Effetti di Enhertu sulla farmacocinetica di altri medicinali

Gli studi *in vitro* indicano che DXd non inibisce i principali enzimi del CYP450, inclusi CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A. Gli studi *in vitro* indicano che DXd non inibisce i trasportatori OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP o BSEP.

Effetti di altri medicinali sulla farmacocinetica di Enhertu

In vitro, DXd è risultato un substrato di P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 e BCRP. Non si prevedono interazioni clinicamente significative con medicinali che sono inibitori dei trasportatori MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1 o BCRP (vedere paragrafo 4.5).

Linearità/Non linearità

L'esposizione a trastuzumab deruxtecan e a DXd rilasciato, con somministrazione per via endovenosa, è aumentata in proporzione alla dose nell'intervallo da 3,2 mg/kg a 8,0 mg/kg (circa da 0,6 a 1,5 volte la dose raccomandata) con variabilità interindividuale da bassa a moderata. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, la variabilità interindividuale nella clearance di eliminazione di trastuzumab deruxtecan e DXd è stata rispettivamente del 24% e del 30%, mentre per il volume di distribuzione centrale è stata rispettivamente del 15% e del 47%. La variabilità intraindividuale nei valori di AUC (area sotto la curva concentrazione sierica/tempo) di trastuzumab deruxtecan e DXd è stata rispettivamente dell'8% e del 14%.

Popolazioni speciali

Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'età (20-96 anni), la razza, l'origine etnica, il sesso e il peso corporeo non hanno avuto un effetto clinicamente significativo sull'esposizione a trastuzumab deruxtecan o a DXd rilasciato.

Anziani

L'analisi farmacocinetica di popolazione ha dimostrato che l'età (intervallo: 20-96 anni) non ha influito sulla farmacocinetica di trastuzumab deruxtecan.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi dedicati sulla compromissione renale. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione comprendente pazienti con compromissione renale lieve (clearance

della creatinina [CLcr] ≥ 60 e < 90 mL/min) o moderata (CLcr ≥ 30 e < 60 mL/min) (stimata con il metodo di Cockcroft-Gault), la farmacocinetica di DXd rilasciato non è stata influenzata da una compromissione renale lieve o moderata, rispetto a una funzionalità renale normale (CLcr ≥ 90 mL/min).

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi dedicati sulla compromissione epatica. Sulla base di un'analisi farmacocinetica di popolazione, l'impatto delle variazioni sulla farmacocinetica di trastuzumab deruxtecan nei pazienti con bilirubina totale $\leq 1,5$ volte l'ULN, indipendentemente dal livello di AST, non è clinicamente significativo. I dati per i pazienti con bilirubina totale da $> 1,5$ a 3 volte l'ULN, indipendentemente dal livello di AST, non sono sufficienti per trarre conclusioni e non sono disponibili dati per i pazienti con bilirubina totale > 3 volte l'ULN, indipendentemente dal livello di AST (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Popolazione pediatrica

Non sono stati condotti studi per valutare la farmacocinetica di trastuzumab deruxtecan in bambini o adolescenti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Negli animali sono state osservate tossicità negli organi linfatici ed emopoietici, nell'intestino, nei reni, nei polmoni, nei testicoli e nella cute, dopo la somministrazione di trastuzumab deruxtecan a livelli di esposizione all'inibitore della topoisomerasi I (DXd) al di sotto dell'esposizione plasmatica clinica. In questi animali, i livelli di esposizione dell'anticorpo farmaco-coniugato (ADC) erano simili o superiori all'esposizione plasmatica clinica.

DXd è risultato clastogenico sia in un test *in vivo* del micronucleo del midollo osseo di ratto sia in un test *in vitro* di aberrazione cromosomica nel polmone di criceto cinese e non è risultato mutageno in un test *in vitro* di retromutazione batterica.

Non sono stati condotti studi di cancerogenicità con trastuzumab deruxtecan.

Non sono stati condotti studi dedicati sulla fertilità con trastuzumab deruxtecan. Sulla base dei risultati derivati da studi di tossicità generale negli animali, trastuzumab deruxtecan può compromettere la funzione riproduttiva e la fertilità nei maschi.

Non sono stati condotti studi di tossicità della riproduzione o dello sviluppo negli animali con trastuzumab deruxtecan. Sulla base degli studi di tossicità generale negli animali, trastuzumab deruxtecan e DXd sono risultati tossici per le cellule a divisione rapida (organi linfatici/emopoietici, intestino o testicoli), e DXd è risultato genotossico, suggerendo un potenziale di embriotossicità e teratogenicità.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

L-istidina
L-istidina cloridrato monoidrato
Saccarosio
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

Per la ricostituzione o la diluizione, non deve essere utilizzata una soluzione per infusione di sodio cloruro poiché può causare la formazione di particolato.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

4 anni.

Soluzione ricostituita

La stabilità chimica e fisica in uso è stata dimostrata per un periodo fino a 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C.

Dal punto di vista microbiologico, il medicinale deve essere usato immediatamente. Se non viene utilizzato immediatamente, i tempi di conservazione durante l'uso e le condizioni di conservazione prima dell'uso sono di responsabilità dell'utilizzatore e di norma non devono superare le 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C, a meno che la ricostituzione non sia avvenuta in condizioni asettiche controllate e validate.

Soluzione diluita

Si raccomanda di utilizzare la soluzione diluita immediatamente. Se non viene utilizzata immediatamente, la soluzione ricostituita diluita in sacche per infusione contenenti soluzione di glucosio al 5% può essere conservata a temperatura ambiente (≤ 30 °C) per un massimo di 4 ore, o in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 24 ore, protetta dalla luce. Questi tempi di conservazione si calcolano a partire dal momento della ricostituzione.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

Non congelare.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Enhertu è fornito in un flaconcino di vetro borosilicato ambrato di tipo 1 da 10 mL, chiuso da un tappo di gomma butilica rivestita in resina fluorata e con capsula di chiusura con ghiera a strappo gialla in polipropilene/alluminio.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Al fine di evitare errori con il medicinale, è importante verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Enhertu (trastuzumab deruxtecán) e non trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Devono essere utilizzate procedure adeguate per la preparazione di medicinali chemioterapici. Deve essere utilizzata una tecnica asettica adeguata per le seguenti procedure di ricostituzione e diluizione.

Ricostituzione

- Ricostituire immediatamente prima della diluizione.

- È possibile che sia necessario più di un flaconcino per una dose completa. Calcolare la dose (mg), il volume totale richiesto di soluzione di Enhertu ricostituita e il numero di flaconcini di Enhertu necessari (vedere paragrafo 4.2).
- Ricostituire ogni flaconcino da 100 mg utilizzando una siringa sterile per iniettare lentamente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili in ciascun flaconcino, al fine di ottenere una concentrazione finale di 20 mg/mL.
- Fare roteare delicatamente il flaconcino fino alla completa dissoluzione. Non agitare.
- Se non vengono utilizzati immediatamente, conservare i flaconcini di Enhertu ricostituito in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 24 ore dal momento della ricostituzione, protetti dalla luce. Non congelare.
- Il prodotto ricostituito non contiene conservanti ed è esclusivamente monouso.

Diluizione

- Prelevare la quantità calcolata dal flaconcino (o flaconcini) usando una siringa sterile. Ispezionare la soluzione ricostituita per rilevare l'eventuale presenza di particolato o alterazione del colore. La soluzione deve essere limpida e da incolore a giallo chiaro. Non utilizzare se si osservano particelle visibili o se la soluzione è torbida o presenta alterazioni di colore.
- Diluire il volume calcolato di Enhertu ricostituito in una sacca per infusione contenente 100 mL di soluzione di glucosio al 5%. Non usare una soluzione di sodio cloruro (vedere paragrafo 6.2). Si raccomanda una sacca per infusione di polivinilcloruro o poliolefina (copolimero di etilene e polipropilene).
- Capovolgere delicatamente la sacca per infusione per miscelare completamente la soluzione. Non agitare.
- Coprire la sacca per infusione per proteggerla dalla luce.
- Se non viene utilizzata immediatamente, conservare a temperatura ambiente per un massimo di 4 ore incluso il tempo di preparazione e infusione, o in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 24 ore, protetta dalla luce. Non congelare.
- Eliminare la parte inutilizzata eventualmente rimasta nel flaconcino.

Somministrazione

- Se la soluzione per infusione è stata conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C), si raccomanda di lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione, protetta dalla luce.
- Somministrare Enhertu come infusione endovenosa esclusivamente con un filtro in linea in polietereolfone (PES) o polisolfone (PS) da 0,20 o 0,22 micron.
- La dose iniziale deve essere somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti. Se l'infusione precedente è stata ben tollerata, le dosi successive di Enhertu possono essere somministrate come infusioni della durata di 30 minuti. Non somministrare come iniezione endovenosa rapida o in bolo (vedere paragrafo 4.2).
- Coprire la sacca per infusione per proteggerla dalla luce.
- Non miscelare Enhertu con altri medicinali e non somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea infusoriale.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germania

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1508/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 18 gennaio 2021
Data del rinnovo più recente: 28 ottobre 2022

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

{GG mese AAAA}

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI
LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E
UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ
POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE
ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A
CONDIZIONI**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svizzera

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti all'articolo 9 del regolamento (CE) n. 507/2006 e, di conseguenza, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare gli PSUR ogni 6 mesi.

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio sono necessarie per l'uso sicuro ed efficace del medicinale.

Prima del lancio in ogni Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità nazionale competente il contenuto e il formato dei materiali educazionali, inclusi mezzi di comunicazione, modalità di distribuzione e qualsiasi altro aspetto del programma. Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che, in ogni Stato membro in cui ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) è in commercio, tutti gli operatori sanitari e i pazienti/le persone che assistono i pazienti, destinati a prescrivere, dispensare e ricevere ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) abbiano accesso a/ricevano i seguenti materiali educazionali, distribuiti attraverso gli organismi professionali e così composti:

I) Guida per gli operatori sanitari riguardo a ILD/polmonite

La Guida per gli operatori sanitari conterrà i seguenti elementi essenziali:

- riassunto dei risultati importanti riguardo a ILD/polmonite indotta da trastuzumab deruxtecan (ad es. frequenza, grado, tempo all'insorgenza) osservati nel contesto delle sperimentazioni cliniche
- descrizione del monitoraggio e della valutazione appropriati di ILD/polmonite nei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan
- descrizione dettagliata della gestione di ILD/polmonite nei pazienti trattati con trastuzumab deruxtecan, incluse le linee guida sulla sospensione e riduzione del farmaco e sull'interruzione definitiva del trattamento per ILD/polmonite
- promemoria all'operatore sanitario della necessità di ripetere le informazioni in merito ai segni e sintomi di ILD/polmonite in occasione di ogni visita del paziente, compresi i casi in cui il paziente deve rivolgersi a un operatore sanitario (ad es. sintomi a cui prestare attenzione, importanza di rispettare gli appuntamenti programmati)
- promemoria all'operatore sanitario della necessità di fornire al paziente la Scheda per il paziente, inclusa la raccomandazione di portarla sempre con sé.

Scheda per il paziente

La Scheda per il paziente conterrà i seguenti elementi essenziali:

- descrizione dei rischi importanti di ILD/polmonite associati all'uso di trastuzumab deruxtecan
- descrizione dei segni e sintomi essenziali di ILD/polmonite e indicazione di quando rivolgersi a un operatore sanitario
- recapiti del medico prescrittore di trastuzumab deruxtecan
- rimando al foglio illustrativo.

II) Guida per gli operatori sanitari riguardo alla prevenzione di errori terapeutici

La Guida per gli operatori sanitari conterrà i seguenti elementi essenziali:

- avviso agli operatori sanitari riguardo al potenziale rischio di confusione tra Enhertu (trastuzumab deruxtecan) e altri medicinali contenenti trastuzumab e l'anticorpo farmaco-coniugato mirato a HER2 Kadcyła® (trastuzumab emtansine)
- misure di mitigazione per gli errori di prescrizione dovuti alle somiglianze nei nomi dei principi attivi e misure per evitare errori da parte dei medici durante la fase di prescrizione

- confronto dell'aspetto commerciale tra Enhertu (trastuzumab deruxtecan) e altri medicinali contenenti trastuzumab e l'anticorpo farmaco-coniugato mirato a HER2 Kadcyla® (trastuzumab emtansine)
- potenziali strategie di mitigazione per evitare errori da parte dei farmacisti durante la fase di preparazione
- informazioni dettagliate riguardo alla posologia, al modo di somministrazione e alla preparazione, oltre a istruzioni per evitare errori terapeutici da parte degli infermieri durante la fase di somministrazione.

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE ATTIVITÀ POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO SUBORDINATA A CONDIZIONI

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni; pertanto ai sensi dell'articolo 14-*bis* del regolamento 726/2004/CE e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Tempistica
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Enhertu nel trattamento di pazienti adulti con cancro della mammella non resecabile e/o metastatico HER2-positivo che hanno ricevuto due o più regimi precedenti basati su anti-HER2, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati ad interim dello studio DS-8201-A-U301, uno studio di fase 3 multicentrico, randomizzato, in aperto, con controllo attivo, di Enhertu, rispetto al trattamento scelto dallo sperimentatore, per soggetti con cancro della mammella non resecabile e/o metastatico HER2-positivo precedentemente trattati con terapie anti-HER2 standard di cura, incluso T-DM1.	1° trimestre 2023
Al fine di confermare l'efficacia e la sicurezza di Enhertu nel trattamento di pazienti adulti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) avanzato HER2-positivo che hanno ricevuto un regime di trattamento precedente basato su trastuzumab, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare i risultati finali dello studio DS-8201-A-U306, uno studio di fase 3 multicentrico, a due bracci, randomizzato, in aperto, di Enhertu in soggetti con adenocarcinoma dello stomaco o della giunzione gastroesofagea (GEJ) metastatico e/o non resecabile HER2-positivo che hanno avuto una progressione con un precedente trattamento con un regime a base di trastuzumab.	4 trimestre 2025

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**CONFEZIONE ESTERNA DI CARTONE****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Enhertu 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
trastuzumab deruxtecan

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene: 100 mg di trastuzumab deruxtecan.

Dopo la ricostituzione, un flaconcino da 5 mL di soluzione contiene 20 mg/mL di trastuzumab deruxtecan

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione.

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

Citotossico

Enhertu non deve essere sostituito con trastuzumab o trastuzumab emtansine.

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero.
Non congelare.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germania

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/20/1508/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata.

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Enhertu 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
trastuzumab deruxtecan
Per uso e.v. dopo ricostituzione e diluizione

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

3. DATA DI SCADENZA

EXP

4. NUMERO DI LOTTO

Lot

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

100 mg

6. ALTRO

Citotossico

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Enhertu 100 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione trastuzumab deruxtecan

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di ricevere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o all'infermiere.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Enhertu e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di ricevere Enhertu
3. Come viene somministrato Enhertu
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Enhertu
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Enhertu e a cosa serve

Cos'è Enhertu

Enhertu è un medicinale antitumorale che contiene il principio attivo trastuzumab deruxtecan. Una parte del medicinale è un anticorpo monoclonale che si lega in modo specifico alle cellule che presentano la proteina HER2 sulla loro superficie (HER2-positivo), come avviene per alcune cellule tumorali. L'altra parte attiva di Enhertu è DXd, una sostanza che uccide le cellule tumorali. Quando il medicinale si lega alle cellule tumorali HER2-positivo, DXd entra nelle cellule e le uccide.

A cosa serve Enhertu

Enhertu è usato per il trattamento di adulti che:

- hanno un **tumore della mammella HER2-positivo** che si è diffuso ad altre parti del corpo (malattia metastatica) o che non può essere rimosso mediante intervento chirurgico e hanno ricevuto in precedenza uno o più altri trattamenti specificamente per il tumore della mammella HER2-positivo
- hanno un **tumore della mammella con bassi livelli di espressione di HER2 (HER2 low)** che si è diffuso ad altre parti del corpo (malattia metastatica) o che non può essere rimosso mediante intervento chirurgico e hanno ricevuto precedente terapia per malattia metastatica, o la cui malattia è ricomparsa durante o entro 6 mesi dal completamento della chemioterapia adiuvante (dopo l'intervento chirurgico). Verrà effettuato un esame per verificare che Enhertu sia la terapia idonea a lei.
- hanno un **tumore dello stomaco HER2-positivo** che si è diffuso in altre parti del corpo o aree vicino allo stomaco che non può essere rimosso mediante intervento chirurgico e hanno ricevuto in precedenza anche un altro trattamento specificamente per il tumore dello stomaco HER2-positivo.

2. Cosa deve sapere prima di ricevere Enhertu

Non deve ricevere Enhertu

- se è allergico a trastuzumab deruxtecan o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Se non è sicuro di essere allergico, consulti il medico o l'infermiere prima di ricevere Enhertu.

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o all'infermiere prima di ricevere Enhertu, o durante il trattamento, se si manifestano:

- tosse, respiro affannoso, febbre o in caso di nuova insorgenza o peggioramento di problemi respiratori. Questi possono essere sintomi di una malattia polmonare grave e potenzialmente fatale chiamata malattia polmonare interstiziale. Una storia di malattia polmonare o problemi ai reni possono aumentare il rischio di sviluppare malattia polmonare interstiziale. È possibile che il medico debba monitorare i polmoni durante il trattamento con questo medicinale;
- brividi, febbre, ulcere in bocca, dolore allo stomaco o dolore quando si urina. Questi possono essere sintomi di un'infezione causata da un ridotto numero di globuli bianchi chiamati neutrofili;
- nuova insorgenza o peggioramento di respiro affannoso, tosse, stanchezza, gonfiore delle caviglie o delle gambe, battito cardiaco irregolare, aumento di peso improvviso, capogiro o perdita di coscienza. Questi possono essere sintomi di una malattia in cui il cuore non riesce a pompare sangue a sufficienza (frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta);
- problemi al fegato. È possibile che il medico debba monitorare il fegato durante il trattamento con questo medicinale.

Il medico eseguirà dei test prima e durante il trattamento con Enhertu.

Bambini e adolescenti

Enhertu non è raccomandato al di sotto dei 18 anni di età, poiché non vi sono informazioni sulla sua efficacia in questa fascia d'età.

Altri medicinali e Enhertu

Informi il medico o l'infermiere se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Gravidanza, allattamento, contraccezione e fertilità

- **Gravidanza**
Enhertu **non è raccomandato** durante la gravidanza perché questo medicinale può danneggiare il nascituro.
Consulti immediatamente il medico se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza prima o durante il trattamento.
- **Allattamento**
Non deve allattare con latte materno durante il trattamento con Enhertu e per almeno 7 mesi dopo l'ultima dose, perché non è noto se Enhertu passi nel latte materno. Ne parli con il medico.
- **Contraccezione**
Usi misure contraccettive (anticoncezionali) efficaci per evitare di iniziare una gravidanza durante il trattamento con Enhertu.

Le donne che assumono Enhertu devono continuare a usare misure contraccettive per almeno 7 mesi dopo l'ultima dose di Enhertu.

Gli uomini che assumono Enhertu con una partner in età fertile devono usare misure contraccettive efficaci:

- durante il trattamento e
- per almeno 4 mesi dopo l'ultima dose di Enhertu.

Consulti il medico riguardo alla misura contraccettiva migliore per lei. Consulti il medico anche prima di interrompere la contraccezione.

- **Fertilità**

Gli uomini trattati con Enhertu non devono avere rapporti sessuali finalizzati alla procreazione per 4 mesi dal termine del trattamento e devono ricevere consulenza sulla conservazione dello sperma prima del trattamento, perché il medicinale può ridurre la fertilità. Pertanto, ne parli con il medico prima di iniziare il trattamento.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

È improbabile che Enhertu riduca la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari. Presti attenzione se avverte stanchezza, capogiro o se ha mal di testa.

3. Come viene somministrato Enhertu

Enhertu le sarà somministrato in ospedale o in clinica.

- La dose raccomandata di Enhertu per il trattamento di:
 - tumore della mammella HER2-positivo o HER2-low è di 5,4 mg per ogni chilogrammo di peso, ogni 3 settimane;
 - tumore dello stomaco HER2-positivo è di 6,4 mg per ogni chilogrammo di peso, ogni 3 settimane.
- Il medico o l'infermiere le somministrerà Enhertu con un'infusione (flebo) in una vena.
- La prima infusione sarà somministrata nell'arco di 90 minuti. Se questa procede bene, l'infusione alle visite successive potrà essere somministrata nell'arco di 30 minuti.
- Il medico deciderà il numero di trattamenti necessari per lei.
- Prima di ogni infusione di Enhertu, il medico potrà somministrarle medicinali che aiutano a prevenire nausea e vomito.
- Se si manifestano sintomi legati all'infusione, il medico o l'infermiere può rallentare l'infusione oppure sospendere o interrompere il trattamento.
- Prima e durante il trattamento con Enhertu il medico eseguirà dei test, che possono comprendere:
 - esami del sangue per controllare le cellule del sangue, il fegato e i reni;
 - esami per controllare il cuore e i polmoni.
- Il medico può ridurre la dose o interrompere, temporaneamente o definitivamente, il trattamento a seconda degli effetti indesiderati.

Se salta un appuntamento per la somministrazione di Enhertu

Contatti immediatamente il medico per riprogrammare l'appuntamento.

È molto importante non saltare una dose di questo medicinale.

Se interrompe il trattamento con Enhertu

Non interrompa il trattamento con Enhertu senza consultare il medico.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico.

Consulti immediatamente il medico se nota uno qualsiasi dei seguenti sintomi, che possono essere segni di una condizione grave, potenzialmente fatale. Ricevere un trattamento medico immediato può aiutare a evitare che questi problemi diventino più gravi.

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- Una malattia polmonare chiamata malattia polmonare interstiziale, con sintomi che possono comprendere tosse, respiro affannoso, febbre o nuova insorgenza o peggioramento di altri problemi respiratori.
- Un'infezione causata da un ridotto numero di neutrofili (un tipo di globuli bianchi), con sintomi che possono comprendere brividi, febbre, ulcere in bocca, dolore allo stomaco o dolore quando urina.
- Un problema al cuore chiamato frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta, con sintomi che possono includere nuova insorgenza o peggioramento di respiro affannoso, tosse, stanchezza, gonfiore delle caviglie o delle gambe, battito cardiaco irregolare, aumento di peso improvviso, capogiro o perdita di coscienza.

Altri effetti indesiderati

La frequenza e la severità degli effetti indesiderati possono variare in base alla dose ricevuta. Informi il medico o l'infermiere se nota uno dei seguenti effetti indesiderati:

Molto comune (può riguardare più di 1 persona su 10)

- nausea (sensazione di malessere), vomito
- stanchezza
- appetito ridotto
- esami del sangue che mostrano una diminuzione dei globuli rossi o globuli bianchi o delle piastrine
- perdita di capelli
- diarrea
- esami del sangue che mostrano un aumento dei livelli degli enzimi del fegato come le transaminasi
- stitichezza
- dolore ai muscoli e alle ossa
- infezioni del naso e della gola, inclusi sintomi simil-influenzali
- dolore addominale (alla pancia), indigestione
- mal di testa
- vescicole all'interno della bocca o intorno alla bocca
- tosse
- perdita di peso
- esami del sangue che mostrano bassi livelli di potassio
- febbre
- difficoltà respiratorie
- sanguinamento nasale
- capogiro
- eruzione cutanea
- gonfiore delle caviglie e dei piedi
- infezione ai polmoni
- gusto sgradevole/alterato in bocca

Comune (può riguardare fino a 1 persona su 10)

- esami del sangue che mostrano un aumento dei livelli di bilirubina, fosfatasi alcalina o creatinina

- prurito
- alterazione del colore della pelle
- visione offuscata
- gas in eccesso nello stomaco o nell'intestino, stomaco gonfio
- sensazione di sete, bocca secca
- infiammazione dello stomaco
- febbre accompagnata da una riduzione del numero di globuli bianchi denominati neutrofili
- reazioni legate all'infusione del medicinale, che possono comprendere febbre, brividi, rossore, prurito o eruzione cutanea

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o all'infermiere. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Enhertu

Enhertu sarà conservato da operatori sanitari presso l'ospedale o la clinica in cui lei riceverà il trattamento. I dettagli della conservazione sono i seguenti:

- conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini
- non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola esterna e sul flaconcino dopo Scad./EXP. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese
- conservare in frigorifero (2 °C - 8 °C). Non congelare
- la soluzione per infusione preparata è stabile per un periodo fino a 24 ore a una temperatura compresa tra 2 °C - 8 °C, protetta dalla luce, e successivamente deve essere eliminata.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Enhertu

- Il principio attivo è trastuzumab deruxtecan.
Un flaconcino di polvere per concentrato per soluzione per infusione contiene 100 mg di trastuzumab deruxtecan. Dopo la ricostituzione, un flaconcino da 5 mL di soluzione contiene 20 mg/mL di trastuzumab deruxtecan.
- Gli altri componenti sono L-istidina, L-istidina cloridrato monoidrato, saccarosio, polisorbato 80.

Descrizione dell'aspetto di Enhertu e contenuto della confezione

Enhertu è una polvere liofilizzata di colore da bianco a bianco giallastro, fornita in un flaconcino di vetro ambrato trasparente, con tappo di gomma, sigillo di alluminio e una capsula di chiusura a strappo di plastica.

Ogni confezione contiene 1 flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Germania

Produttore

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato {MM/AAAA}

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea per i medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Al fine di evitare errori con il medicinale, verificare le etichette dei flaconcini per assicurarsi che il medicinale che si sta preparando e somministrando sia Enhertu (trastuzumab deruxtecan) e non trastuzumab o trastuzumab emtansine.

Devono essere utilizzate procedure adeguate per la preparazione di medicinali chemioterapici. Deve essere utilizzata una tecnica asettica adeguata per le seguenti procedure di ricostituzione e diluizione.

Ricostituzione

- Ricostituire immediatamente prima della diluizione.
- È possibile che sia necessario più di un flaconcino per una dose completa. Calcolare la dose (mg), il volume totale richiesto di soluzione di Enhertu ricostituita e il numero di flaconcini di Enhertu necessari.
- Ricostituire ogni flaconcino da 100 mg utilizzando una siringa sterile per iniettare lentamente 5 mL di acqua per preparazioni iniettabili in ciascun flaconcino, al fine di ottenere una concentrazione finale di 20 mg/mL.
- Fare roteare delicatamente il flaconcino fino alla completa dissoluzione. Non agitare.
- Se non vengono utilizzati immediatamente, conservare i flaconcini di Enhertu ricostituito in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 24 ore dal momento della ricostituzione, protetti dalla luce. Non congelare.
- Il prodotto ricostituito non contiene conservanti ed è esclusivamente monouso.

Diluizione

- Prelevare la quantità calcolata dal flaconcino (o flaconcini) usando una siringa sterile. Ispezionare la soluzione ricostituita per rilevare l'eventuale presenza di particolato o alterazione del colore. La soluzione deve essere limpida e da incolore a giallo chiaro. Non utilizzare se si osservano particelle visibili o se la soluzione è torbida o presenta alterazioni di colore.
- Diluire il volume calcolato di Enhertu ricostituito in una sacca per infusione contenente 100 mL di soluzione di glucosio al 5%. Non usare una soluzione di sodio cloruro. Si raccomanda una sacca per infusione di polivinilcloruro o poliolefina (copolimero di etilene e polipropilene).

- Capovolgere delicatamente la sacca per infusione per miscelare completamente la soluzione. Non agitare.
- Coprire la sacca per infusione per proteggerla dalla luce.
- Se non viene utilizzata immediatamente, conservare a temperatura ambiente per un massimo di 4 ore incluso il tempo di preparazione e infusione, o in frigorifero a una temperatura compresa tra 2 °C e 8 °C per un massimo di 24 ore, protetta dalla luce. Non congelare.
- Eliminare la parte inutilizzata eventualmente rimasta nel flaconcino.

Somministrazione

- Se la soluzione per infusione è stata conservata in frigorifero (2 °C - 8 °C), si raccomanda di lasciare che raggiunga la temperatura ambiente prima della somministrazione, protetta dalla luce.
- Somministrare Enhertu come infusione endovenosa esclusivamente con un filtro in linea in polietereolfone (PES) o polisolfone (PS) da 0,20 o 0,22 micron.
- La dose iniziale deve essere somministrata mediante infusione endovenosa della durata di 90 minuti. Se l'infusione precedente è stata ben tollerata, le dosi successive di Enhertu possono essere somministrate come infusioni della durata di 30 minuti. Non somministrare come iniezione endovenosa rapida o in bolo.
- Coprire la sacca per infusione per proteggerla dalla luce.
- Non miscelare Enhertu con altri medicinali e non somministrare altri medicinali attraverso la stessa linea infusoriale.

Smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.