

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enhertu 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 100 mg trastuzumab deruxtekan. Efter beredning innehåller en injektionsflaska med 5 ml lösning 20 mg/ml trastuzumab deruxtekan (se avsnitt 6.6).

Trastuzumab deruxtekan är ett antikropp-läkemedelskonjugat (ADC), som innehåller en humaniserad monoklonal IgG1-antikropp (mAB) riktad mot HER2. Den har samma aminosyrasekvens som trastuzumab och är producerad i däggdjursceller (ovarier från kinesisk hamster), samt att den är kovalent bunden till DXd, ett exatekanderivat och en topoisomeras I-hämmare, via tetrapeptidbaserad klyvbar bindning. Cirka 8 molekyler deruxtekan är fästa vid varje antikroppsmolekyl.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till gulvitt frystorkat pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Enhertu som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått en eller fler behandlingsregimer riktade mot HER2.

4.2 Dosering och administreringsätt

Enhertu ska ordinerars av läkare och administreras under överinseende av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av att använda cancerläkemedel. För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera märkningen på injektionsflaskorna för att säkerställa att det läkemedel som bereds och administreras är Enhertu (trastuzumab deruxtekan) och inte trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

Enhertu får inte bytas ut mot trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

Patienter som behandlas med trastuzumab deruxtekan ska ha dokumenterad HER2-positiv tumörstatus, vilket definieras som en poäng på +3 genom immunhistokemi (IHC) eller en kvot på $\geq 2,0$ genom *in situ*-hybridisering (ISH) eller *in situ*-hybridisering med fluorescens (FISH) som har bedömts med CE-märkt *in vitro*-diagnostisk (IVD) medicinteknisk utrustning. Om ingen CE-märkt IVD finns tillgänglig ska HER2-status bedömas genom ett annat godkänt test.

Dosering

Rekommenderad dos Enhertu är 5,4 mg/kg givet som intravenös infusion en gång var tredje vecka (21-dagarscykler) fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Den första dosen ska ges som intravenös infusion under 90 minuter. Om den första infusionen tolererades väl kan efterföljande doser Enhertu ges under 30 minuter.

Enhertu ska ges långsammare eller avbrytas om patienten får infusionsrelaterade symtom. Enhertu ska sättas ut permanent vid allvarliga infusionsreaktioner.

Premedicinering

Enhertu är emetogent (se avsnitt 4.8), vilket inkluderar fördröjt illamående och/eller fördröjd kräkning. Före varje dos Enhertu ska patienterna premedicineras med en kombinationsbehandling med två eller tre läkemedel (t.ex. dexametason tillsammans med antingen en 5-HT₃-receptorantagonist och/eller en NK1-receptorantagonist, samt andra läkemedel enligt indikation) för förebyggande av illamående och kräkningar inducerade av kemoterapi.

Dosjusteringar

För att hantera biverkningar kan doseringen av Enhertu behöva avbrytas tillfälligt, dosen minskas, eller behandlingen sättas ut enligt riktlinjerna i tabell 1 och 2.

Enhertu-dosen ska inte ökas igen efter en dosminskning.

Tabell 1: Schema för dosminskning

Schema för dosminskning (startdosen är 5,4 mg/kg)	Dos som ska ges
Första dosminskningen	4,4 mg/kg
Andra dosminskningen	3,2 mg/kg
Vid behov av ytterligare dosminskning	Sätt ut behandlingen

Tabell 2: Dosjusteringar p.g.a. biverkningar

Biverkning	Svårighetsgrad	Behandlingsjustering
Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit	Asymtomatisk interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit (grad 1)	Avbryt Enhertu tills tillbakagång till grad 0, varefter: <ul style="list-style-type: none">om tillbakagång skett inom 28 dagar från debuten, fortsätt med samma dos,om tillbakagång skett efter mer än 28 dagar efter debuten, minska en dosnivå (se tabell 1),överväg kortikosteroider så snart interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit misstänks (se avsnitt 4.4).
	Symtomatisk interstitiell lungsjukdom/pneumonit (grad 2 eller högre)	<ul style="list-style-type: none">Sätt ut Enhertu permanent.Sätt in kortikosteroider så snart interstitiell lungsjukdom

Biverkning	Svårighetsgrad		Behandlingsjustering
			(ILD)/pneumonit misstänks (se avsnitt 4.4).
Neutropeni	Grad 3 (färre än $1,0-0,5 \times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> Avbryt Enhertu tills tillbakagång till grad 2 eller lägre, fortsatt sedan med samma dos.
	Grad 4 (färre än $0,5 \times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> Avbryt Enhertu tills tillbakagång till grad 2 eller lägre. Minska dosen med en nivå (se tabell 1).
Febril neutropeni	Absolut neutrofilal färre än $1,0 \times 10^9/l$ och kroppstemperatur över $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ eller kvarstående kroppstemperatur på $38 \text{ }^\circ\text{C}$ eller högre i mer än en timme.		<ul style="list-style-type: none"> Avbryt Enhertu tills biverkningen avklingat. Minska dosen med en nivå (se tabell 1).
Minskad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF)	LVEF större än 45 % och absolut minskning från baslinjen med 10–20 %		<ul style="list-style-type: none"> Fortsätt behandlingen med Enhertu.
	LVEF 40 % till 45 %	Och absolut minskning från baslinjen är mindre än 10 %	<ul style="list-style-type: none"> Fortsätt behandlingen med Enhertu. Upprepa LVEF-mätningen inom 3 veckor.
		Och absolut minskning från baslinjen är 10–20 %	<ul style="list-style-type: none"> Avbryt Enhertu. Upprepa LVEF-mätningen inom 3 veckor. Om LVEF inte har återgått till inom 10 % från baslinjevärdet ska Enhertu sättas ut permanent. Om LVEF återgår till inom 10 % från baslinjevärdet, ska behandlingen återupptas med Enhertu med samma dos.
	LVEF mindre än 40 % eller absolut minskning från baslinjen är större än 20 %		<ul style="list-style-type: none"> Avbryt Enhertu. Upprepa LVEF-mätningen inom 3 veckor. Om LVEF bekräftas vara mindre än 40 % eller den absoluta minskningen från baslinjen är större än 20 %, sätt ut Enhertu permanent.
	Symtomatisk hjärtsvikt		<ul style="list-style-type: none"> Sätt ut Enhertu permanent.

Toxicitetsgrader i enlighet med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0).

Uppskjuten eller missad dos

Om en planerad dos skjuts upp eller missas ska den ges så snart som möjligt utan att vänta till nästa planerade cykel. Administreringsschemat ska justeras så att 3 veckors-intervallet mellan doserna bibehålls. Infusionen ska ges med den dos och hastighet som patienten tolererade vid den senaste infusionen.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen dosjustering av Enhertu krävs för patienter 65 år eller äldre. Tillgängliga data om patienter ≥ 75 år är begränsade.

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt (kreatininclearance [CLCr] ≥ 60 och < 90 ml/min) eller måttligt (CLCr ≥ 30 och < 60 ml/min) nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Eventuellt behov av dosjustering för patienter med svårt nedsatt njurfunktion kan inte fastställas på grund av otillräckliga data. En högre incidens av ILD/pneumonit av grad 1 och 2 som leder till ett ökat antal behandlingsutsättningar har observerats hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant avseende biverkningar inklusive ILD/pneumonit (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med ett totalt bilirubin $\leq 1,5$ gånger övre normalgränsen (ULN) oavsett aspartattransaminasvärde (ASAT). Eventuellt behov av dosjustering för patienter med ett totalt bilirubin $> 1,5$ gånger ULN oavsett ASAT-värde kan inte fastställas på grund av otillräckliga data. Dessa patienter måste därför övervakas noga (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Enhertu för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Enhertu är avsett för intravenöst bruk. Det måste beredas och spädas av hälso- och sjukvårdspersonal och administreras som intravenös infusion. Enhertu får inte administreras med intravenöst tryck eller som bolus.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera märkningen på injektionsflaskorna för att säkerställa att det läkemedel som bereds och administreras är Enhertu (trastuzumab deruxtekan) och inte trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Fall av interstitiell lungsjukdom (ILD) och/eller pneumonit har rapporterats med Enhertu (se avsnitt 4.8). Fall med dödlig utgång har observerats. Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera hosta, dyspné, feber och/eller alla nya eller förvärrade symtom från andningsvägarna. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på ILD/pneumonit. Tecken på ILD/pneumonit ska utredas omedelbart. Patienter med misstänkt ILD/pneumonit ska röntgenundersökas, företrädesvis med datortomografi (CT). Konsultation med lungspecialist ska övervägas. Vid asymtomatisk (grad 1) ILD/pneumonit ska behandling med kortikosteroider övervägas (t.ex. $\geq 0,5$ mg/kg/dag prednisolon eller motsvarande). Uppehåll ska göras i behandlingen med Enhertu tills återhämtning skett till grad 0 och kan då återupptas enligt anvisningarna i tabell 2 (se avsnitt 4.2). Vid symtomatisk ILD/pneumonit (grad 2 eller högre) ska kortikosteroider omedelbart sättas in (t.ex. ≥ 1 mg/kg/dag prednisolon eller motsvarande) och fortsätta i minst 14 dagar följt av gradvis nedtrappning i minst 4 veckor. Enhertu ska sättas ut permanent om patienten diagnostiseras med symtomatisk (grad 2 eller högre) ILD/pneumonit (se avsnitt 4.2). Patienter med ILD/pneumonit i anamnesen eller patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion kan ha ökad risk att utveckla ILD/pneumonit och ska övervakas noggrant (se avsnitt 4.2).

Neutropeni

Fall av neutropeni, inklusive febril neutropeni, har rapporterats i kliniska studier på Enhertu. Fullständig blodstatus ska övervakas före insättning av Enhertu och före varje dos och enligt vad som är kliniskt motiverat. Baserat på svårighetsgraden av neutropeni kan dosavbrott eller dossänkning av Enhertu krävas (se avsnitt 4.2).

Minskad vänsterkammarejektionsfraktion

Minskad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) har observerats vid behandling riktad mot HER2. Rutinmässiga undersökningar av hjärtfunktionen (ekokardiografi eller MUGA-skanning) ska utföras för att bedöma LVEF innan Enhertu påbörjas och med jämna mellanrum under behandlingen enligt kliniskt behov. En minskning av LVEF ska hanteras genom behandlingsavbrott. Om LVEF är mindre än 40 % av baslinjevärdet eller den absoluta minskningen från baslinjen är större än 20 % ska Enhertu sättas ut permanent. Enhertu ska sättas ut permanent om patienten har symtomatisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.2).

Embryofetal toxicitet

Enhertu kan orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. I rapporter efter godkännandet för försäljning har trastuzumab, en HER2-receptorantagonist, givet under graviditet resulterat i fall av oligohydroamnios som lett till fatal lunghypoplasi, skelettmisbildningar och neonatal död. Baserat på resultat från djurstudier och läkemedlets verkningsmekanism kan den topoisomeras I-hämmande komponenten i Enhertu, DXd, också orsaka embryofetala skador när det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 4.6).

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska fastställas innan Enhertu sätts in. Patienten ska informeras om de potentiella riskerna för fostret. Fertila kvinnor ska uppmanas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 7 månader efter den sista dosen Enhertu. Manliga patienter vars partner är en fertil kvinna ska uppmanas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen Enhertu (se avsnitt 4.6).

Patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion

Det finns begränsade data om patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och inga data om patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Eftersom metabolism och gallvägsutsöndring är de viktigaste elimineringsvägarna för topoisomeras I-hämmaren DXd ska Enhertu administreras med försiktighet till patienter med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Administrering samtidigt med ritonavir, en hämmare av OATP1B, CYP3A och P-gp, eller med itraconazol, en stark hämmare av CYP3A och P-gp, resulterade inte i någon kliniskt betydelsefull (cirka 10–20 %) ökning av exponeringen för trastuzumab deruxtekan eller den frisatta topoisomeras I-hämmaren, DXd. Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering av trastuzumab deruxtekan och läkemedel som CYP3A- eller OATP1B-hämmare eller P-gp-transportörer (se avsnitt 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska fastställas innan Enhertu sätts in.

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Enhertu och i minst 7 månader efter den sista dosen.

Män med fertil kvinnlig partner ska informeras om att använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Enhertu och i minst 4 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga tillgängliga data om användning av Enhertu till gravida kvinnor. Trastuzumab, en HER2-receptorantagonist, kan emellertid orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. I rapporter efter godkännandet för försäljning har trastuzumab, givet under graviditet resulterat i fall av oligohydroamnios som i vissa fall lett till fatal lunghypoplasi, skelettmisbildningar och neonatal död. Baserat på resultat från djurstudier och läkemedlets verkningsmekanism kan den topoisomeras I-hämmande komponenten i Enhertu, DXd, förväntas orsaka embryofetala skador när det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3).

Enhertu rekommenderas inte till gravida kvinnor. Kvinnan ska informeras om de potentiella riskerna för fostret innan hon blir gravid. Kvinnor som blir gravida måste omedelbart kontakta läkaren. Noggrann övervakning rekommenderas om en kvinna blir gravid under behandlingen med Enhertu eller inom 7 månader efter den sista dosen.

Amning

Det är okänt om trastuzumab deruxtekan utsöndras i bröstmjölk. Humant IgG utsöndras i bröstmjölk och möjligheten att det absorberas och orsakar allvarliga biverkningar hos spädbarnet är okänd. Kvinnor ska därför inte amma under behandlingen med Enhertu och i 7 månader efter den sista dosen. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och/eller fördelen med Enhertu-behandling för modern.

Fertilitet

Inga dedikerade fertilitetsstudier har utförts med trastuzumab deruxtekan. Baserat på resultat från toxicitetsstudier på djur skulle Enhertu kunna försämra reproduktionsförmågan och fertiliteten hos män. Det är okänt om trastuzumab deruxtekan eller dess metaboliter återfinns i sädesvätska. Innan behandling inleds ska manliga patienter rekommenderas att söka rådgivning om spermaförvaring. Manliga patienter får inte frysa ner eller donera sperma under behandlingsperioden och i minst 4 månader efter den sista dosen Enhertu.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Enhertu kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska rekommenderas att vara försiktiga vid framförande av fordon och användning av maskiner om de drabbas av trötthet, huvudvärk eller yrsel under behandlingen med Enhertu (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Den sammanslagna säkerhetspopulationen har utvärderats för flera olika tumörtyper i kliniska studier hos patienter som fått minst en dos av Enhertu 5,4 mg/kg (n = 573). Medianvärdet för behandlingens varaktighet i denna grupp var 11,3 månader (intervall: 0,7 till 37,9 månader).

De vanligaste biverkningarna var illamående (77,0 %), trötthet (57,2 %), kräkningar (46,8 %), alopeci (38,0 %), neutropeni (34,6 %), förstoppning (33,9 %), minskad aptit (33,7 %), anemi (32,3 %), diarré (30,7 %), muskuloskeletal smärta (27,4 %), förhöjda transaminaser (24,4 %), leukopeni (24,1 %), trombocytopeni (23,0 %) och övre luftvägsinfektion (22,7 %).

De vanligaste biverkningarna av grad ≥ 3 eller 4 enligt National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.5.0) var neutropeni (17,5 %), anemi (8,4 %), trötthet (6,3 %), illamående (6,3 %), leukopeni (5,9 %), trombocytopeni (5,8 %), lymfopeni (4,4 %), hypokalemi (4,0 %), förhöjda transaminaser (2,8 %), kräkningar (2,6 %), diarré (2,1 %), pneumoni (1,4 %), febril neutropeni (1,4 %) och minskad aptit (1,2 %). Biverkningar av grad 5 förekom hos 1,6 % av patienterna, inklusive ILD (1,4 %).

Behandlingsuppehåll på grund av biverkningar gjordes hos 33,9 % av patienterna som behandlades med Enhertu. De vanligaste biverkningarna i samband med behandlingsuppehåll var neutropeni (14,0 %), trötthet (3,8 %), leukopeni (3,7 %), trombocytopeni (3,3 %), anemi (3,3 %), övre luftvägsinfektion (3,0 %), illamående (2,6 %), ILD (2,4 %) och pneumoni (2,3 %). Dosen minskades hos 18,8 % av patienterna som behandlades med Enhertu. De vanligaste biverkningarna i samband med dosminskning var illamående (4,9 %), trötthet (3,7 %) och neutropeni (3,0 %). Hos 11,9 % av patienterna som behandlades med Enhertu sattes behandlingen ut permanent på grund av biverkning. Den vanligaste biverkningen i samband med permanent utsättning var interstitiell lungsjukdom (8,6 %).

Tabell över biverkningar

Biverkningarna hos patienter som fått minst en dos Enhertu i kliniska studier redovisas i tabell 3. Biverkningarna är indelade efter organsystem och frekvenskategori enligt MedDRA. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 3: Biverkningar för flera olika tumörtyper hos patienter som behandlats med trastuzumab deruxtekan 5,4 mg/kg

Organsystem/rekommenderad term eller grupp av termer	Frekvens
Infektioner och infestationer	
Övre luftvägsinfektion ^a	Mycket vanlig
Pneumoni	Vanlig
Blodet och lymfsystemet	
Neutropeni ^b	Mycket vanlig
Anemi ^c	Mycket vanlig
Leukopeni ^d	Mycket vanlig

Organsystem/rekommenderad term eller grupp av termer	Frekvens
Trombocytopeni ^e	Mycket vanlig
Lymfopeni ^f	Mycket vanlig
Febril neutropeni	Vanlig
Metabolism och nutrition	
Hypokalemi ^g	Mycket vanlig
Minskad aptit	Mycket vanlig
Dehydrering	Vanlig
Centrala och perifera nervsystemet	
Huvudvärk ^h	Mycket vanlig
Yrsel	Mycket vanlig
Dysgeusi	Vanlig
Ögon	
Dimsyn	Vanlig
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Interstitiell lungsjukdom ⁱ	Mycket vanlig
Dyspné	Mycket vanlig
Hosta	Mycket vanlig
Epistaxis	Mycket vanlig
Magtarmkanalen	
Illamående	Mycket vanlig
Kräkningar	Mycket vanlig
Diarré	Mycket vanlig
Buksmärta ^j	Mycket vanlig
Förstoppning	Mycket vanlig
Stomatit ^k	Mycket vanlig
Dyspepsi	Mycket vanlig
Lever och gallvägar	
Förhöjda transaminaser ^l	Mycket vanlig
Hud och subkutan vävnad	
Alopeci	Mycket vanlig
Hudutslag ^m	Vanlig
Hyperpigmentering av huden ⁿ	Vanlig
Klåda	Vanlig
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
Muskuloskeletal smärta ^o	Mycket vanlig

Organsystem/rekommenderad term eller grupp av termer	Frekvens
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
Trötthet ^p	Mycket vanlig
Pyrexia	Mycket vanlig
Perifert ödem	Vanlig
Undersökningar	
Sänkt ejektionsfraktion ^q	Mycket vanlig
Viktminskning	Mycket vanlig
Ökad alkalisk fosfat i blodet	Vanlig
Ökat bilirubin i blodet ^r	Vanlig
Ökat kreatinin i blodet	Vanlig
Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer	
Infusionsrelaterade reaktioner ^s	Vanlig

^a Omfattar influensa, influensaliknande sjukdom, nasofaryngit, faryngit, sinuit, rinit samt övre luftvägsinfektion.

^b Omfattar neutropeni och minskat antal neutrofiler.

^c Omfattar anemi, sänkt hemoglobin, minskat antal röda blodkroppar samt sänkt erytrocytvolymfraction (EVF).

^d Omfattar leukopeni och minskat antal vita blodkroppar.

^e Omfattar trombocytopeni och minskat antal trombocyter.

^f Omfattar lymfopeni och minskat antal lymfocyter.

^g Omfattar hypokalemi och minskat kalium i blodet.

^h Omfattar huvudvärk, sinushuvudvärk och migrän.

ⁱ Interstitiell lungsjukdom omfattar biverkningar som bedömts vara ILD: pneumonit (n = 34), interstitiell lungsjukdom (n = 24), organiserande pneumoni (n = 4), pneumoni (n = 1), lungmassa (n = 1), akut andningssvikt (n = 1), lunginfiltrat (n = 1), lymfangit (n = 1), lungfibros (n = 1), andningssvikt (n = 4) och alveolit (n = 2).

^j Omfattar obehag i buken, gastrointestinal smärta, buksmärta, nedre buksmärta och övre buksmärta.

^k Omfattar stomatit, aftös stomatit, munsår, oral slemhinneerosion, blåsor i oral slemhinna och oral slemhinneeruption.

^l Omfattar ökade transaminaser, ökat aspartataminotransferas, ökat alaninaminotransferas, ökat gamma-gluytamytransferas, onormala resultat i leverfunktionstest och onormal leverfunktion.

^m Omfattar utslag, pustulärt utslag och makulopapulärt utslag.

ⁿ Omfattar hyperpigmentering i huden, missfärgning i huden och pigmenteringsrubbing.

^o Omfattar ryggsmärta, myalgi, smärta i extremitet, muskuloskeletal smärta, muskelspasmer, skelettsmärta, nacksmärta, muskuloskeletal bröstsmärta och obehag i extremiteter.

^p Omfattar asteni, trötthet, allmän sjukdomskänsla och letargi.

^q Omfattar laboratorieparametrar av LVEF-minskning (n = 86) och/eller rekommenderad term för minskad ejektionsfraktion (n = 12), hjärtsvikt (n = 1), kongestiv hjärtsvikt (n = 1) och dysfunktion i vänster kammare (n = 1).

^r Omfattar ökat bilirubin i blodet, hyperbilirubinemi, ökat konjugerat bilirubin och ökat okonjugerat bilirubin i blodet.

^s Fall av infusionsreaktioner omfattar infusionsrelaterad reaktion (n = 11), överkänslighet (n = 2) och rodnad (n = 1).

Beskrivning av valda biverkningar

Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Hos patienter som behandlades med Enhertu 5,4 mg/kg i kliniska studier för flera olika tumörtyper (n = 573) fick 12,0 % av patienterna ILD. De flesta ILD-fallen var av grad 1 (2,6 %) och grad 2 (7,3 %). Fall av grad 3 inträffade hos 0,7 % och inga fall av grad 4 inträffade. Biverkningar av grad 5 inträffade hos 1,4 % av patienterna. Mediantiden till första biverkningen var 5,5 månader (1,1 till 20,8 månader) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Neutropeni

Hos patienter som behandlades med Enhertu 5,4 mg/kg i kliniska studier (n = 573) för flera olika tumörtyper rapporterades neutropeni hos 34,6 % av patienterna och händelserna var av grad 3 eller 4 hos 17,5 % av patienterna. Mediantiden till debut var 54 dagar (1 dag till 18,0 månader), och mediandurationen för den första händelsen var 22 dagar (2 dagar till 9,0 månader). Febril neutropeni rapporterades hos 1,4 % av patienterna (se avsnitt 4.2).

Minskning av ejektionsfraktion i vänster kammare

Hos patienter som behandlades med Enhertu 5,4 mg/kg i kliniska studier för flera olika tumörtyper (n = 573) rapporterades LVEF-minskning hos 15 patienter (2,6 %), av vilka 2 (0,3 %) var av grad 1, 11 (1,9 %) av grad 2 och 2 (0,3 %) av grad 3. Den observerade frekvensen av minskad LVEF baserat på laboratorieparametrar (ekokardiografi eller MUGA-skanning) var 85/539 (15,8 %) för grad 2 och 1 (0,2 %) för grad 3. Behandling med Enhertu har inte studerats hos patienter med en LVEF under 50 % före behandlingsstart (se avsnitt 4.2).

Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitet. I kliniska studier hade 2,1 % (27/1311) av de utvärderade patienterna (4/640) utvecklat antikroppar mot trastuzumab deruxtekan efter behandling med Enhertu, oavsett dos. Incidensen av neutraliserande antikroppar mot trastuzumab deruxtekan var 0,1 % (1/1 311). Det fanns inget samband mellan utveckling av antikroppar och allergilikhande reaktioner.

Pediatrik population

Säkerheten har inte fastställts i denna population.

Äldre

Hos patienter som behandlades med Enhertu 5,4 mg/kg i kliniska studier för flera olika tumörtyper (n = 573), var 25 % 65 år eller äldre och 4,2 % var 75 år eller äldre. Incidensen av biverkningar av grad 3-4 var högre hos patienter i åldern 65 år eller äldre (51,7 %) än hos patienter under 65 år (41,4 %), vilket ledde till fler avbrott till följd av biverkningar.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Maximal tolererad dos av trastuzumab deruxtekan har inte fastställts. I kliniska studier har inga engångsdoser över 8,0 mg/kg testats. Vid överdosering måste patienterna övervakas noga avseende tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sätts in.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, HER2-hämmare (human epidermal tillväxtfaktorreceptor 2), ATC-kod: L01FD04

Verkningsmekanism

Enhertu, trastuzumab deruxtekan, är ett antikropp-läkemedelskonjugat riktat mot HER2. Antikroppen är en humaniserad IgG1-antikropp riktad mot HER2 som är fäst på deruxtekan, en topoisomeras I-hämmare (DXd), bunden via en tetrapeptidbaserad klyvbar bindning. Antikropp-läkemedelskonjugatet är stabilt i plasma. Antikroppsdelens funktion är att binda till HER2 som uttrycks på ytan av vissa tumörceller. Efter bindningen internaliseras trastuzumab deruxtekan-komplexet och den intracellulära bindningen klyvs därefter av lysosomala enzymer som är uppreglerade i cancerceller. När det membranpermeabla DXd frisätts orsakar det DNA-skada och apoptos. DXd, ett exatekanderivat, är cirka 10 gånger mer potent än SN-38, irinotekans aktiva metabolit.

In vitro-studier tyder på att antikroppsdelens i trastuzumab deruxtekan, som har samma aminosyrasekvens som trastuzumab, även binder till FcγRIIIa och komplement C1q. Antikroppen medierar antikroppsberoende celltoxicitet (ADCC) i humana bröstcancerceller som överuttrycker HER2. Utöver detta hämmar antikroppen signalering genom fosfatidylinositol-3-kinas (PI3-K) i humana bröstcancerceller som överuttrycker HER2.

Klinisk effekt

DESTINY-Breast03

Effekten och säkerheten för Enhertu studerades i DESTINY-Breast03, en öppen, randomiserad multicenterstudie med aktiv kontroll i fas 3 med två behandlingsarmar, som rekryterade patienter med HER2-positiv, icke-resektabel eller metastaserad bröstcancer som tidigare hade fått trastuzumab och taxanbehandling för metastaserad sjukdom eller fått sjukdomsåterfall under eller inom 6 månader efter slutförande av adjuvant behandling.

Arkiverade bröstcancerprover krävdes för att påvisa HER2-positivitet, definierat som HER2 IHC 3+ eller IHC 2+ och ISH-positiv. I studien exkluderades patienter med anamnes påILD/pneumonit som krävde behandling med steroider eller som hadeILD/pneumonit vid screeningen, patienter med obehandlade eller symtomatiska hjärnmetastaser, patienter med anamnes på kliniskt signifikant hjärtsjukdom samt patienter som tidigare hade behandlats med ett anti-HER2 antikropps-läkemedelskonjugat för metastaser. Patienterna randomiserades 1:1 till antingen Enhertu 5,4 mg/kg (N = 261) eller trastuzumab emtansin 3,6 mg/kg (N = 263) administrerat via intravenös infusion en gång var tredje vecka. Randomiseringen stratifierades enligt hormonreceptorstatus, tidigare behandling med pertuzumab och anamnes med visceral sjukdom. Behandling administrerades fram till sjukdomsprogression, död, tillbakadraget samtycke eller oacceptabel toxicitet.

Det primära effektmåttet var progressionsfri överlevnad (PFS) bedömt genom blindad central granskning (BICR) enligt RECIST v1.1. Total överlevnad (OS) var ett viktigt sekundärt effektmått. Sekundära effektmått var PFS baserat på prövarens bedömning, bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR) samt responsduration (DOR).

Patientdemografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen fördelades jämnt mellan behandlingsgrupperna. Av de 524 patienterna som randomiserades var demografi och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen: medianålder 54 år (intervall: 20 till 83 år); 65 år eller äldre (20,2 %); kvinnor (99,6 %); asiater (59,9 %); kaukasier (27,3 %); svarta eller afroamerikaner (3,6 %); funktionsstatus 0 enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) (62,8 %) eller 1 (36,8 %); hormonreceptorstatus (positiv: 51,9 %); förekomst av visceral sjukdom (73,3 %); tidigare behandlade och stabila hjärnmetastaser (21,8 %); och 48,3 % av patienterna hade fått en linje av tidigare systemiska behandlingar av metastaser. Procentandelen patienter som inte hade behandlats för metastaser tidigare var 9,5 %. Procentandelen patienter som tidigare hade behandlats med pertuzumab var 61,1 %.

Vid den förspecificerade interimanalysen för PFS baserat på 245 händelser (73 % av totala händelser planerade för slutlig analys) visade studien en statistiskt signifikant förbättring av PFS enligt BICR

hos patienter som randomiserats till Enhertu jämfört med trastuzumab emtansin. Resultatet för total överlevnad (OS) var omoget vid tiden för analys.

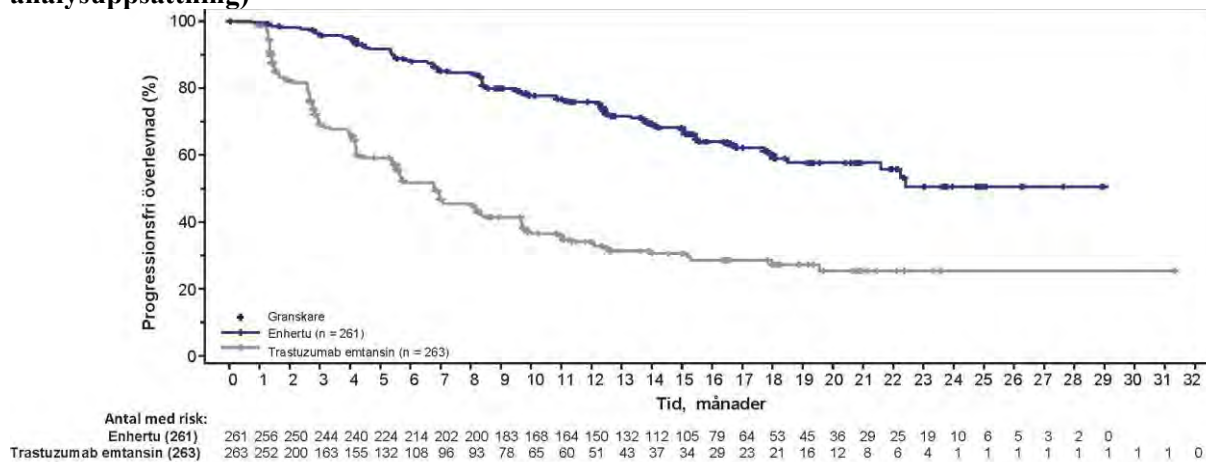
Tabell 4: Effektsresultat i DESTINY-Breast03 (intent-to-treat-analysuppsättning)

Effektparameter	Enhertu N = 261	trastuzumab emtansin N = 263
Progressionsfri överlevnad (PFS) enligt BICR		
Antal händelser (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Median, månader (95 % KI)	NR (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Risikkvot (95 % KI)	0,28 (0,22; 0,37)	
p-värde	p < 0,000001†	
Total överlevnad (OS)		
Antal händelser (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Median, månader (95 % KI)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Överlevnad vid 9 månader (95 % KI)	96,1 % (92,8; 97,9)	91,3 % (87,1; 94,2)
Risikkvot (95 % KI)	0,55 (0,36; 0,86)	
Bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR) enligt BICR		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
95 % KI	(74,3; 84,4)	(28,5; 40,3)
Komplett respons n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
Partiell respons n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)
Responsduration enligt BICR		
Median, månader (95 % KI)	NR (20,3; NE)	NR (12,6; NE)

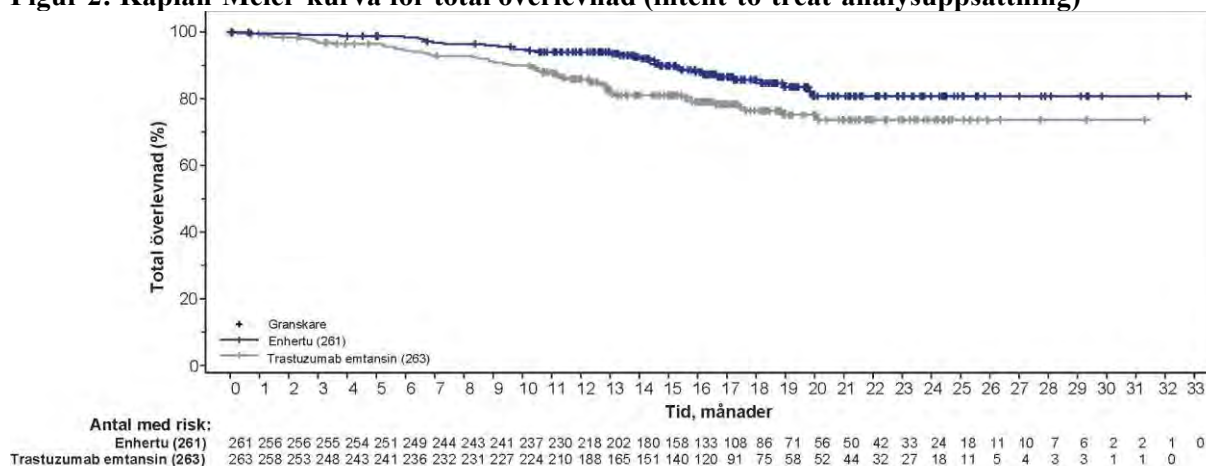
KI = konfidensintervall; NE = kan inte beräknas; NR = ej uppnådd

†redovisas som 6 decimaler

Figur 1: Kaplan-Meier-kurva för progressionsfri överlevnad enligt BICR (intent-to-treat-analysuppsättning)



Figur 2: Kaplan-Meier-kurva för total överlevnad (intent-to-treat-analysuppsättning)



Liknande PFS-resultat observerades i förspecificerade undergrupper inklusive tidigare behandling med pertuzumab, hormonreceptorstatus och förekomst av visceral sjukdom.

DESTINY-Breast01

Effekten och säkerheten för Enhertu studerades i DESTINY-Breast01, en öppen multicenterstudie i fas 2 med en behandlingsarm, som rekryterade patienter med HER2-positiv, icke-resektabel och/eller metastaserad bröstcancer som tidigare hade fått två eller fler regimer riktade mot HER2, såsom trastuzumab emtansin (100 %), trastuzumab (100 %) och pertuzumab (65,8 %). Sparade bröstcancerprover krävdes för att påvisa HER2-positivitet, definierat som HER2 IHC 3+ eller ISH-positiv. Patienter med anamnes på behandladILD eller som hadeILD vid screeningen, patienter med obehandlade eller symtomatiska hjärnmetastaser, samt patienter med anamnes på kliniskt signifikant hjärtsjukdom exkluderades från studien. De patienter som skrevs in i studien hade minst en mätbar lesion enligt RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Enhertu gavs via intravenös infusion med dosen 5,4 mg/kg en gång var tredje vecka fram till sjukdomsprogression, död, tillbakadraget samtycke eller oacceptabel toxicitet. Primärt effektmått var bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR) enligt RECIST v1.1 i intent-to-treat-populationen (ITT), bedömt genom oberoende central granskning. Sekundärt effektmått var responsduration (DOR).

Av de 184 patienter som skrevs in i DESTINY-Breast01 var följande demografiska och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen: medianålder 55 år (28 till 96 år); 65 år eller äldre (23,9 %); kvinnor (100 %); kaukasier (54,9 %); asiater (38,0 %); svarta eller afroamerikaner (2,2 %); funktionsstatus enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 (55,4 %) eller 1 (44,0 %); hormonreceptorstatus (positiv: 52,7 %); visceral sjukdom (91,8 %); tidigare behandlade och stabila hjärnmetastaser (13,0 %); medianantal av tidigare behandlingar av metastaser: 5 (2 till 17); summan av mållesionernas diameter (< 5 cm: 42,4 %, ≥ 5 cm: 50,0 %).

En tidigare analys (medianduration för uppföljningen 11,1 månader [intervall: 0,7 till 19,9 månader]) visade en bekräftad objektiv responsfrekvens på 60,9 % (95 % KI: 53,4; 68,0). 6,0 % uppvisade komplett respons och 54,9 % partiell respons; 36,4 % hade stabil sjukdom, 1,6 % hade progredierande sjukdom och 1,1 % var inte bedömningsbara. Mediandurationen för respons vid denna tid var 14,8 månader (95 % KI: 13,8; 16,9). 81,3 % av patienterna med respons hade en respons som varade ≥ 6 månader (95% KI: 71,9; 87,8). Tabell 5 visar effektresultat från ett uppdaterat cut-off-värde med en medianduration för uppföljningen på 20,5 månader (intervall: 0,7 till 31,4 månader).

Tabell 5: Effekresultat i DESTINY-Breast01 (intent-to-analysgruppen)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Bekräftad objektiv responsfrekvens (95 % KI)*†	61,4 % (54,0; 68,5)
Komplett respons (CR)* †	6,5 %
Partiell respons (PR)	54,9 %
Responsduration‡	
Median, månader (95 % KI)	20,8 (15,0; NR)
% med responsduration ≥ 6 månader (95 % KI)§	81,5 % (72,2; 88,0)

ORR 95 % KI beräknat med Clopper-Pearsons metod

KI = konfidensintervall

95% KI beräknat med Brookmeyer-Crowleys metod

*Bekräftad respons (genom blindad oberoende central granskning) definierades som en dokumenterad respons med antingen CR eller PR, bekräftad genom upprepade avbildning minst 4 veckor efter det besök då responsen först observerades.

†Av de 184 patienterna hade 35,9 % stabil sjukdom, 1,6 % hade progredierande sjukdom och 1,1 % var inte bedömningsbara.

‡Omfattar 73 patienter med censurerade data

§Baserat på Kaplan-Meier-skattning

NR = ej uppnådd

Konsekvent antitumoraktivitet observerades i förspecifierade undergrupper baserade på tidigare behandling med pertuzumab och hormonreceptorstatus.

Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Trastuzumab deruxtekan administreras intravenöst. Inga studier har utförts med andra administreringsvägar.

Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys beräknades distributionsvolymen i det centrala kompartimentet (V_c) till 2,71 l för trastuzumab deruxtekan och 27,0 l för topoisomeras I-hämmaren, DXd.

In vitro, var den genomsnittliga proteinbindningsgraden för DXd i human plasma cirka 97 %.

In vitro, var kvoten mellan blod och plasma för koncentrationen av DXd cirka 0,6.

Metabolism

Trastuzumab deruxtekan genomgår intracellulär klyvning av lysosomala enzymer varvid DXd frisätts.

Den humaniserade monoklonala IgG1-antikroppen mot HER2 förväntas brytas ner till små peptider och aminosyror genom katabolism på samma sätt som endogent IgG.

Metabolismstudier *in vitro* på humana levermikrosomer tyder på att DXd främst bryts ner av CYP3A4 genom oxidation.

Eliminering

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys beräknades clearance av trastuzumab deruxtekan efter intravenös administrering till patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer till 0,42 l/dag och clearance av DXd till 19,4 l/h. Skenbar elimineringshalveringstid i cykel 3 ($t_{1/2}$) för trastuzumab deruxtekan och frisatt DXd var cirka 7 dagar. Måttlig ackumulering (cirka 35 % i cykel 3 jämfört med cykel 1) av trastuzumab deruxtekan observerades.

Efter intravenös administrering av DXd till råttor var den främsta utsöndringsvägen via feces genom gallvägsutsöndring. DXd var den rikligast förekommande komponenten i urin, feces och galla. Efter en intravenös engångsdos trastuzumab deruxtekan (6,4 mg/kg) till apa, var oförändrat frisatt DXd den rikligast förekommande komponenten i urin och feces. DXd-utsöndring har inte studerats hos människa.

Interaktioner *in vitro*

Effekter av Enhertu på farmakokinetiken hos andra läkemedel

In vitro-studier tyder på att DXd inte hämmar de viktiga CYP450-enzymerna CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A. *In vitro*-studier tyder på att DXd inte hämmar transportörerna OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP eller BSEP-transportörer.

Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken hos Enhertu

In vitro var DXd substrat till P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 och BCRP. Inga kliniskt meningsfulla interaktioner förväntas med läkemedel som hämmar MATE2-K-, MRP1-, P-gp-, OATP1B1- eller BCRP-transportörer (se avsnitt 4.5).

Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen för trastuzumab deruxtekan och frisatt DXd som administreras intravenöst ökade proportionellt till dosen inom intervallet 3,2 mg/kg till 8,0 mg/kg (cirka 0,6 till 1,5 gånger den rekommenderade dosen) med låg till måttlig variabilitet mellan deltagarna. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var variabiliteten mellan deltagarna avseende clearance av trastuzumab deruxtekan och DXd 24 % respektive 26 % och för central distributionsvolym var den 15 % respektive 45 %. Variabiliteten mellan deltagarna avseende AUC-värdena (area under kurvan för serumkoncentration kontra tid) för trastuzumab deruxtekan och DXd var cirka 8 % respektive 14 %.

Särskilda populationer

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade ålder (20-96 år), etnicitet, kön eller kroppsvikt inte någon kliniskt meningsfull effekt på exponeringen för trastuzumab deruxtekan eller frisatt DXd.

Äldre

Populationsfarmakokinetisk analys visade att ålder (20-96 år) inte påverkade PK för trastuzumab deruxtekan.

Nedsatt njurfunktion

Inga dedikerade studier av nedsatt njurfunktion har utförts. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys av patienter med lindrigt (kreatininclearance [CLcr] ≥ 60 och < 90 ml/min) eller måttligt (CLcr ≥ 30 och < 60 ml/min) nedsatt njurfunktion (beräknat med Cockcroft-Gault), påverkades inte farmakokinetiken för frisatt DXd av lindrig eller måttlig njurfunktionsnedsättning jämfört med vid normal njurfunktion (CLcr ≥ 90 ml/min).

Nedsatt leverfunktion

Inga dedikerade studier av nedsatt leverfunktion har utförts. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys är inverkan av förändringar på farmakokinetiken för trastuzumab deruxtekan hos patienter med ett totalt bilirubin $\leq 1,5$ gånger ULN oavsett ASAT-nivå inte kliniskt betydelsefulla. Data för patienter med ett totalt bilirubin $> 1,5$ till 3 gånger ULN oavsett ASAT-nivå är inte tillräckliga för att några slutsatser ska kunna dras och det saknas tillgängliga data om patienter med ett totalt bilirubin > 3 gånger ULN oavsett ASAT-nivå (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Pediatrisk population

Inga studier för att undersöka farmakokinetiken för trastuzumab deruxtekan hos barn och ungdomar har utförts.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos djur observerades toxiciteter i lymfa och hematopoetiska organ, tarmar, njurar, lungor, testiklar och hud efter administrering av trastuzumab deruxtekan vid exponeringsnivåer för topoisomeras I-hämmaren (DXd) lägre än klinisk exponering i plasma. Hos dessa djur var exponeringsnivåerna för antikropp-läkemedelskonjugatet (ADC) motsvarande eller över klinisk exponering i plasma.

DXd var klastogent i såväl en *in vivo*-analys av mikrokärnor i benmärgen hos råttor som i en *in vitro*-analys av kromosomavvikelser i lungan hos kinesisk hamster, och var inte mutagent i en *in vitro*-analys av omvänd mutation hos bakterier.

Inga karcinogenitetsstudier har utförts med trastuzumab deruxtekan.

Inga dedikerade fertilitetsstudier har utförts med trastuzumab deruxtekan. Baserat på resultat från allmäntoxicitetsstudier på djur skulle trastuzumab deruxtekan kunna försämra reproduktionsförmågan och fertiliteten hos män.

Inga studier av reproduktions- eller utvecklingstoxicitet har utförts med trastuzumab deruxtekan. Baserat på resultat från allmäntoxicitetsstudier på djur var trastuzumab deruxtekan och DXd toxiska för celler med snabb delningshastighet (lymfatiska/hematopoetiska organ, tarmar, testiklar) och DXd var gentoxiskt, vilket tyder på att det finns en risk för embryotoxicitet och teratogenicitet.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Sackaros
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Natriumkloridlösning för infusion får inte användas för beredning eller spädning eftersom det kan leda till partikelbildning.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

4 år

Beredd lösning

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har påvisats i upp till 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förhållanden före användning, vilka i normala fall inte ska överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

Utspädd lösning

Den utspädda lösningen bör användas omedelbart. Om den inte används omedelbart kan beredd lösning som späts ut i infusionspåsar innehållande 5 % glukoslösning förvaras i rumstemperatur (≤ 30 °C) i högst 4 timmar, eller i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i högst 24 timmar, skyddat från ljus. Förvaringstiderna börjar räknas från tidpunkten för beredning.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Enhertu levereras i en gulbrun injektionsflaska av borosilkatglas på 10 ml, typ 1, förseglad med propp av fluororesinlaminerat butylgummi och ett gult snäpplock av polypropen/aluminium. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera märkningen på injektionsflaskorna för att säkerställa att det läkemedel som bereds och administreras är Enhertu (trastuzumab deruxtekan) och inte trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

Lämpliga förfaranden för beredning av kemoterapeutiska läkemedel ska användas. Lämplig aseptisk teknik ska användas vid följande berednings- och spädningsprocedurer.

Beredning

- Beredning ska utföras omedelbart före spädning.
- För full dos kan mer än en injektionsflaska behövas. Beräkna dosen (mg), total volym beredd Enhertu-lösning som krävs, och antalet injektionsflaskor med Enhertu som behövs (se avsnitt 4.2).
- Bered varje 100 mg-injektionsflaska med en steril spruta genom att långsamt injicera 5 ml vatten för injektion i varje injektionsflaska för att få en slutlig koncentration på 20 mg/ml.
- Snurra försiktigt på injektionsflaskan tills allt är upplöst. Skaka inte.

- Om den inte används omedelbart ska injektionsflaskorna med beredd Enhertu förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i högst 24 timmar från tiden för beredning, skyddad mot ljus. Får ej frysas.
- Det rekonstituerade läkemedlet innehåller inget konserveringsmedel och är endast avsett för engångsbruk.

Spädning

- Dra upp den beräknade mängden från injektionsflaskan/injektionsflaskorna med hjälp av en steril spruta. Kontrollera om den beredda lösningen innehåller partiklar eller är missfärgad. Lösningen ska vara klar och färglös till svagt gul. Använd inte lösningen om den innehåller synliga partiklar eller är grumlig eller missfärgad.
- Späd den beräknade volymen beredd Enhertu i en infusionspåse innehållande 100 ml 5 % glukoslösning. Använd inte natriumkloridlösning (se avsnitt 6.2). En infusionspåse av polyvinylklorid eller polyolefin (copolymer av etylen och polypropen) rekommenderas.
- Vänd infusionspåsen försiktigt upp och ner så att lösningen blandas väl. Skaka inte.
- Täck över infusionspåsen för att skydda den mot ljus.
- Om det inte används omedelbart ska läkemedlet förvaras i rumstemperatur i högst 4 timmar inräknat beredning och infusion, eller i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i högst 24 timmar, skyddat mot ljus. Får ej frysas.
- Kassera allt överblivet läkemedel i injektionsflaskan.

Administrering

- Om den färdiga lösningen har förvarats i kylskåp (2 °C till 8 °C) rekommenderas att den får anta rumstemperatur före administrering, skyddad mot ljus.
- Administrera endast Enhertu som intravenös infusion med ett slangfilter av polyetersulfon (PES) eller polysulfon (PS) med porstorlek 0,20 eller 0,22 mikrometer.
- Den första dosen ska ges som intravenös infusion under 90 minuter. Om den första infusionen tolererades väl kan efterföljande doser Enhertu ges under 30 minuter. Får inte administreras med intravenöst tryck eller som bolus (se avsnitt 4.2).
- Täck över infusionspåsen. Ljuskänsligt.
- Blanda inte Enhertu med andra läkemedel och administrera inte andra läkemedel genom samma intravenösa slang.

Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1508/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 18 januari 2021
Datum för den senaste förnyelsen: 12 november 2021

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

{DD månad ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSENerna AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**
- E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av den aktiva substansen av biologiskt ursprung

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Schweiz

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,

- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Ytterligare riskminimeringsåtgärder krävs för säker och effektiv användning av produkten.

Före lansering i varje medlemsstat måste innehavaren av godkännandet för försäljning komma överens med nationell behörig myndighet om utbildningsmaterialets innehåll och format, inklusive kommunikationsmedia, distributionsmetoder och andra aspekter av programmet. Innehavaren av godkännandet för försäljning ska i varje medlemsstat där ENHERTU (trastuzumab deruxtekan) marknadsförs säkerställa att all sjukvårdspersonal och alla patienter/vårdare som förväntas förskriva, administrera och behandlas med ENHERTU (trastuzumab deruxtekan) har tillgång till/föres med följande utbildningsmaterial som ska spridas genom yrkesorganisationer, bestående av följande:

I) Riktlinjer till hälso- och sjukvårdspersonal gällande ILD/pneumonit

Riktlinjerna för hälso- och sjukvårdspersonal innehåller följande huvudpunkter:

- Sammanfattning av viktiga fynd för trastuzumab deruxtekan-inducerad ILD/pneumonit (t.ex. frekvens, grad, tid till debut) som observerats i kliniska prövningar.
- Beskrivning av lämplig övervakning och bedömning av ILD/pneumonit hos patienter som får trastuzumab deruxtekan.
- Detaljerad beskrivning av hantering av ILD/pneumonit hos patienter som behandlas med trastuzumab deruxtekan, inklusive råd om läkemedelsuppehåll, -reduktion och behandlingsavbrott vid ILD/pneumonit.
- Påminnelse till hälso- och sjukvårdspersonal om att upprepa informationen om tecken och symtom på ILD/pneumonit vid varje patientbesök, inklusive när patienten uppsöker vård (t.ex. vilka symtom patienterna ska vara uppmärksamma på och vikten av att komma på inbokade besök).
- Påminnelse till hälso- och sjukvårdspersonal om att ge patienten patientkortet samt att uppmana patienten att alltid ha med sig patientkortet.

Patientkort

Patientkortet innehåller följande huvudpunkter:

- Beskrivning av de viktiga riskerna för ILD/pneumonit som förknippas med användning av trastuzumab deruxtekan.
- Beskrivning av de viktigaste tecknen och symtomen på ILD/pneumonit och råd om när vård bör uppsökas.
- Kontaktuppgifter till läkaren som har förskrivit trastuzumab deruxtekan.
- Korsreferens till bipacksedeln.

II) Riktlinjer för hälso- sjukvårdspersonal för att förebygga medicineringsfel

Riktlinjerna för hälso- och sjukvårdspersonal innehåller följande huvudpunkter:

- Varning till hälso- och sjukvårdspersonal om den potentiella risken för förväxling mellan Enhertu (trastuzumab deruxtekan) och andra produkter som innehåller trastuzumab samt det HER2-riktade antikropp-läkemedelskonjugatet Kadcyla® (trastuzumab emtansin).
- Riskminimeringsåtgärder för förskrivningsfel på grund av likartade namn på aktiva ingredienser och åtgärder för att förhindra fel under läkarnas förskrivningsfas.
- Jämförelse mellan det kommersiella utseendet på Enhertu (trastuzumab deruxtekan) och andra produkter som innehåller trastuzumab och det HER2-riktade antikropp-läkemedelskonjugatet Kadcyla® (trastuzumab emtansin).
- Potentiella riskreducerande strategier för att undvika fel under farmaceuternas beredningsfas
- Detaljerad information om dosering, administreringsätt och beredning samt instruktioner för att undvika medicineringsfel under sjuksköterskornas administreringsfas.

E. SÄRSKILD SKYLDIGHET ATT VIDTA ÅTGÄRDER EFTER GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING FÖR VILLKORAT GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Då detta är ett ”villkorat godkännande” för försäljning enligt artikel 14-a i förordning (EG) nr 726/2004, ska innehavaren av godkännandet för försäljning, inom den fastställda tidsfristen, fullgöra följande åtgärder:

Beskrivning	Förfalldatum
För att bekräfta effekten och säkerheten av Enhertu för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som har fått två eller fler tidigare anti-HER2-baserade behandlingsregimer, ska innehavaren av godkännande för försäljning inlämna interimresultat från studie DS-8201-A-U301, en multicenterbaserad, randomiserad, öppen, aktivt kontrollerad fas 3-studie av Enhertu jämfört med en behandling som prövaren väljer för patienter med HER2-positiv, icke-resektabel och/eller metastaserad bröstcancer som tidigare har fått standardmässiga HER2-behandlingar, inklusive T-DM1.	1Q 2023

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**YTTERKARTONG****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Enhertu 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
trastuzumab deruxtekan

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller: 100 mg
trastuzumab deruxtekan.
Efter beredning innehåller en injektionsflaska med 5 ml lösning 20 mg/ml trastuzumab deruxtekan

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Hjälpämnen: L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbat 80.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

1 injektionsflaska

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

För intravenös användning efter beredning och spädning.
Läs bipacksedeln före användning.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

Cytotoxiskt

Enhertu får inte bytas ut mot trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.
Får ej frysas.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/20/1508/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
ETIKETT PÅ INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Enhertu 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
trastuzumab deruxtekan
För i.v. användning efter beredning och spädning

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

100 mg

6. ÖVRIGT

Cytotoxiskt

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Enhertu 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning trastuzumab deruxtekan

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Du kan hjälpa till genom att rapportera de biverkningar du eventuellt får. Information om hur du rapporterar biverkningar finns i slutet av avsnitt 4.

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du får detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Enhertu är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du får Enhertu
3. Hur du får Enhertu
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Enhertu ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Enhertu är och vad det används för

Vad Enhertu är

Enhertu är ett cancerläkemedel som innehåller den aktiva substansen trastuzumab deruxtekan. En del av detta läkemedel är en monoklonal antikropp som särskilt fäster på celler som har proteinet HER2 på sin yta (är HER2-positiva), som vissa bröstcancer celler gör. Den andra aktiva delen av Enhertu är DXd, en substans som kan döda cancer celler. När läkemedlet har fäst på HER2-positiva cancer celler, tränger DXd in i cellerna och dödar dem.

Vad Enhertu används för

Enhertu används för att behandla vuxna som har:

- **HER2-positiv bröstcancer** som har spridit sig till andra delar av kroppen eller inte kan opereras bort, och
- prövat minst en eller flera andra behandlingar som är särskilt avsedda för HER2-positiv bröstcancer.

2. Vad du behöver veta innan du får Enhertu

Du ska inte få Enhertu

- om du är allergisk mot trastuzumab deruxtekan eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Om du inte är säker på om du är allergisk, tala med läkaren eller sjuksköterskan innan du får Enhertu.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller sjuksköterska innan du får Enhertu, eller under behandlingen, om du får:

- hosta, andnöd, feber, eller andra nya eller förvärrade andningsproblem. Detta kan vara symtom på en allvarlig och eventuellt dödlig lungsjukdom som kallas interstitiell lungsjukdom. En sjukdomshistoria med lungsjukdom eller njurproblem kan öka risken för att utveckla interstitiell lungsjukdom. Din läkare kan behöva övervaka dina lungor medan du tar detta läkemedel.
- frossa, feber, sår i munnen, buksmärta eller smärta vid urinering. Dessa kan vara symtom på en infektion orsakad av minskat antal vita blodkroppar som kallas neutrofiler.
- ny eller förvärrad andnöd, hosta, trötthet, svullna anklar eller ben, oregelbundna hjärtslag, plötslig viktökning, yrsel eller medvetlöshet. Detta kan vara symtom på ett tillstånd där hjärtat inte kan pumpa ut blodet tillräckligt (nedsatt vänsterkammarejektionsfraktion).
- leverbesvär. Läkaren kan behöva kontrollera din lever under tiden du får detta läkemedel.

Läkaren kommer att göra tester före och under behandlingen med Enhertu.

Barn och ungdomar

Enhertu rekommenderas inte till någon under 18 år. Det beror på att det inte finns några uppgifter om hur väl det fungerar i denna åldersgrupp.

Andra läkemedel och Enhertu

Tala om för läkare eller sjuksköterska om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel.

Graviditet, amning, preventivmedel och fertilitet

- **Graviditet**
Enhertu **rekommenderas inte** under graviditet eftersom detta läkemedel kan orsaka fosterskador.
Tala med läkaren omedelbart om du är gravid, tror att du kan vara gravid eller planerar att bli gravid före eller under behandlingen.
- **Amning**
Du ska inte amma under behandlingen med Enhertu och i minst 7 månader efter den sista dosen. Detta eftersom det inte är känt om Enhertu utsöndras i bröstmjölken. Tala med läkaren om detta.
- **Preventivmedel**
Använd effektiva preventivmedel för att inte bli gravid medan du behandlas med Enhertu.

Kvinnor som tar Enhertu ska fortsätta med preventivmedel i minst 7 månader efter den sista dosen Enhertu.

Män som tar Enhertu vars partner kan bli gravid ska använda effektiva preventivmedel:

- under behandlingen och
- i minst 4 månader efter den sista dosen Enhertu.

Tala med läkaren om de bästa preventivmedlen för dig. Tala också med läkaren innan du slutar med dina preventivmedel.

- **Fertilitet**
Om du är man och behandlas med Enhertu ska du inte göra en kvinna gravid under 4 månader efter behandlingen och söka rådgivning om spermakonsivering före behandlingen eftersom läkemedlet kan minska fertiliteten hos män. Tala därför med din läkare om detta innan behandlingen startar.

Körförmåga och användning av maskiner

Enhertu förväntas inte försämra din förmåga att framföra fordon eller använda maskiner. Var försiktig om du känner dig trött, yr eller har huvudvärk.

3. Hur du får Enhertu

Du får Enhertu på sjukhus eller en läkarmottagning:

- Den rekommenderade dosen Enhertu är 5,4 mg för varje kilo av din vikt, var tredje vecka.
- Din läkare eller sjuksköterska ger dig Enhertu genom infusion (dropp) i en ven.
- Den första infusionen tar cirka 90 minuter. Om det går bra kan de nästföljande infusionerna ges på 30 minuter.
- Läkaren beslutar hur många behandlingar du behöver.
- Före varje infusion med Enhertu kommer läkaren eventuellt att ge dig läkemedel som hjälper till att förebygga illamående och kräkningar.
- Om du får några symtom i samband med infusionen kan läkaren eller sjuksköterskan bromsa takten på infusionen, göra ett uppehåll eller avbryta behandlingen.
- Före och under behandlingen med Enhertu kommer läkaren att ta prover som kan omfatta:
 - blodprover för att kontrollera blodkroppar, lever och njurar
 - undersökningar för att kontrollera hjärtat och lungorna.
- Läkaren kan sänka dosen, eller tillfälligt eller permanent avbryta behandlingen beroende på biverkningarna.

Om du missar ett besök när du skulle få Enhertu

Kontakta omedelbart läkaren och boka en ny tid.

Det är mycket viktigt att du inte missar någon dos av läkemedlet.

Om du slutar att få Enhertu

Avbryt inte behandlingen med Enhertu utan att kontrollera med din läkare.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller sjuksköterska.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Tala om för läkaren om du får några biverkningar, även biverkningar som inte nämns i denna bipacksedel.

Tala omedelbart med läkaren om du får något av följande symtom. De kan vara tecken på ett allvarligt, eventuellt livshotande tillstånd. Omedelbar behandling kan förhindra att symtomen blir allvarligare.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- En lungsjukdom som kallas interstitiell lungsjukdom som kan ge symtom som hosta, andnöd, feber, eller andra nya eller förvärrade andningsbesvär.
- En infektion som orsakas av minskat antal neutrofiler (en typ av vita blodkroppar) med symtom som kan omfatta frossa, feber, sår i munnen, buksmärta eller smärta vid urinering
- Ett hjärtproblem som kallas minskad vänsterkammarejektionsfraktion och kan ge symtom som ny eller förvärrad andnöd, hosta, trötthet, svullna anklar och ben, oregelbundna hjärtslag, plötslig viktökning, yrsel eller medvetslöshet.

Andra biverkningar

Tala om för läkaren eller sjuksköterskan om du får någon av följande biverkningar:

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- illamående, kräkningar
- trötthet
- håravfall
- blodprover som visar minskat antal röda eller vita blodkroppar eller blodplättar
- förstoppning
- minskad aptit
- diarré
- smärta i muskler och skelett
- blodprover som visar förhöjda leverenzymmer i blodet såsom transaminaser
- infektion i näsan eller halsen, inklusive influensaliknande symtom
- huvudvärk
- buksmärta (ont i magen), matsmältningsproblem
- blåsor i eller runt munnen
- hosta
- blodprover som visar låg kaliumnivå i blodet
- viktminskning
- andningsproblem
- näsblod
- yrsel
- feber

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- svullnad i fotleder och fötter
- hudutslag
- blodprover som visar ökade nivåer av bilirubin, alkaliskt fosfat eller kreatinin
- infektion i lungorna
- förändrad/dålig smak i munnen
- hudmissfärgning
- klåda
- törstkänsla, muntorrhet
- dimsyn
- reaktioner i samband med infusionen av läkemedel som kan omfatta feber, frossa, rodnad, klåda eller hudutslag
- feber samtidigt med minskat antal vita blodkroppar, så kallade neutrofiler

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Enhertu ska förvaras

Enhertu förvaras av hälso-och sjukvårdspersonalen på det sjukhus eller den klinik där du får behandling. Riktlinjer för förvaring lyder som följer:

- Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.
- Används före utgångsdatum som anges på ytterkartongen och injektionsflaskan efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.
- Förvaras i kylskåp (2 °C till 8 °C). Får ej frysas.
- Den beredda infusionslösningen är stabil i upp till 24 timmar vid 2 °C – 8 °C skyddat mot ljus och måste därefter kasseras.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är trastuzumab deruxtekan.
En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 100 mg trastuzumab deruxtekan. Efter beredning innehåller en injektionsflaska med 5 ml lösning 20 mg/ml trastuzumab deruxtekan.
- Övriga innehållsämnen är L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sackaros, polysorbit 80.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Enhertu är ett vitt till gulvitt frystorkat pulver som levereras i en genomskinlig, gulbrun injektionsflaska med gummipropp, aluminiumförsegling och snäpplock av plast. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

Innehavare av godkännande för försäljning

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

Tillverkare

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast {MM/ÅÅÅÅ}

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det väntas komma fler uppgifter om läkemedlet.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna bipacksedel när så behövs.

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats:
<http://www.ema.europa.eu>.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal:

För att förhindra medicineringsfel, kontrollera märkningen på injektionsflaskorna för att säkerställa att det läkemedel som bereds och administreras är Enhertu (trastuzumab deruxtekan) och inte trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

Lämpliga förfaranden för beredning av kemoterapeutiska läkemedel ska användas. Lämplig aseptisk teknik ska användas vid följande berednings- och spädningsprocedurer

Beredning

- Beredning ska utföras omedelbart före spädning.
- För full dos kan mer än en injektionsflaska behövas. Beräkna dosen (mg), total volym beredd Enhertu-lösning som krävs, och antalet injektionsflaskor med Enhertu som behövs.
- Bered varje 100 mg-injektionsflaska med en steril spruta genom att långsamt injicera 5 ml vatten för injektion i varje injektionsflaska för att få en slutlig koncentration på 20 mg/ml.
- Snurra försiktigt på injektionsflaskan tills allt är upplöst. Skaka inte.
- Om det inte används omedelbart ska injektionsflaskorna med beredd Enhertu förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i högst 24 timmar från tiden för beredning, skyddat mot ljus. Får ej frysas.
- Det rekonstituerade läkemedlet innehåller inget konserveringsmedel och är endast avsett för engångsbruk.

Spädning

- Dra upp den beräknade mängden från injektionsflaskan/injektionsflaskorna med hjälp av en steril spruta. Kontrollera om den beredda lösningen innehåller partiklar eller är missfärgad. Lösningen ska vara klar och färglös till svagt gul. Använd inte lösningen om den innehåller synliga partiklar eller är grumlig eller missfärgad.
- Späd den beräknade volymen beredd Enhertu i en infusionspåse innehållande 100 ml 5 % glukoslösning. Använd inte natriumkloridlösning. En infusionspåse av polyvinylklorid eller polyolefin (copolymer av etylen och polypropen) rekommenderas.
- Vänd infusionspåsen försiktigt upp och ner så att lösningen blandas väl. Skaka inte.
- Täck över infusionspåsen för att skydda den mot ljus.
- Om det inte används omedelbart ska läkemedlet förvaras i rumstemperatur i högst 4 timmar inräknat beredning och infusion, eller i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i högst 24 timmar, skyddat mot ljus. Får ej frysas.
- Kassera allt överblivet läkemedel i injektionsflaskan.

Administrering

- Om den färdiga lösningen har förvarats i kylskåp (2 °C till 8 °C) rekommenderas att den får anta rumstemperatur före administrering, skyddad mot ljus.
- Administrera endast Enhertu som intravenös infusion med ett slangfilter av polyetersulfon (PES) eller polysulfon (PS) med porstorlek 0,20 eller 0,22 mikrometer.
- Den första dosen ska ges som intravenös infusion under 90 minuter. Om den första infusionen tolererades väl kan efterföljande doser Enhertu ges under 30 minuter. Får inte administreras med intravenöst tryck eller som bolus.
- Täck över infusionspåsen. Ljuskänsligt.
- Blanda inte Enhertu med andra läkemedel och administrera inte andra läkemedel genom samma intravenösa slang.

Destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.