

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Enhertu 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg trastuzumab derukstekana. Nakon rekonstitucije, jedna bočica s 5 ml otopine sadrži 20 mg/ml trastuzumab derukstekana (vidjeti dio 6.6).

Trastuzumab derukstekan konjugat je protutijela i lijeka koji sadrži humanizirano anti-HER2 IgG1 monoklonsko protutijelo istog slijeda aminokiselina kao trastuzumab, koje je proizvedeno u stanicama sisavaca (jajnika kineskog hrčka) i kovalentno vezano za DXd, derivat eksatekana i inhibitor topoizomerase I, preko tetrapeptidne poveznice koja se cijepa. Za svaku molekulu protutijela spojeno je približno 8 molekula derukstekana.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna bočica od 100 mg sadrži 1,5 mg polisorbata 80 (E433).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do žućkasto bijeli liofilizirani prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Rak dojke

HER2-pozitivan rak dojke

Enhertu je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojke koji su prethodno primili jedan ili više protokola temeljena na anti-HER2 terapiji.

Rak dojke slabo i ultraslabo pozitivnog HER2 statusa

Enhertu je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim rakom dojke

- pozitivnim na hormonske receptore (HR) i slabo ili ultraslabo pozitivnim HER2 statusom koji su primili najmanje jednu endokrinu terapiju za metastatsku bolest i koji se ne smatraju pogodnima za endokrinu terapiju kao sljedeću liniju liječenja (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1)
- slabo pozitivnog HER2 statusa koji su prethodno primili kemoterapiju za metastatsku bolest ili se u njih bolest vratila tijekom ili unutar 6 mjeseci od završene adjuvantne kemoterapije (vidjeti dio 4.2).

Rak pluća nemalih stanica (NSCLC)

Enhertu je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim rakom pluća nemalih stanica (engl. *non-small cell lung cancer*, NSCLC) u kojih tumor ima aktivirajuću mutaciju u HER2 (ERBB2) i kojima je potrebna sistemska terapija nakon kemoterapije temeljene na platini s imunoterapijom ili bez nje.

Rak želuca

Enhertu je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s uznapredovalim HER2-pozitivnim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja koji su prethodno primili protokol temeljen na trastuzumabu.

Drugi neresektabilni ili metastatski solidni tumori

Enhertu je indiciran kao monoterapija za liječenje odraslih bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim HER2-pozitivnim (IHK 3+) solidnim tumorima koji su prethodno liječeni i nemaju druge mogućnosti zadovoljavajućeg liječenja (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1; za odabir bolesnika na temelju biomarkera vidjeti dio 4.2).

4.2 Doziranje i način primjene

Enhertu mora propisati liječnik i taj se lijek mora primjenjivati pod nadzorom zdravstvenog radnika s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova. Da bi se spriječile medikacijske pogreške, važno je provjeriti naljepnice na bočicama radi sigurnosti da je lijek koji se priprema i primjenjuje Enhertu (trastuzumab derukstekan), a ne trastuzumab ili trastuzumab emtanzin.

Enhertu se ne smije zamijeniti trastuzumabom ili trastuzumab emtanzinom.

Odabir bolesnika

HER2 pozitivan rak dojke

Bolesnici liječeni trastuzumab derukstekanom za rak dojke moraju imati dokumentiran HER2-pozitivan tumor, definiran kao imunohistokemijski nalaz (IHK) od 3+ ili omjer $\geq 2,0$ na *in situ* hibridizaciji (ISH) ili fluorescentnoj *in situ* hibridizaciji procijenjen pomoću *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda s oznakom CE. Ako *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod s oznakom CE nije dostupan, status HER2 treba odrediti drugim validiranim testom.

Slabo ili ultraslabo pozitivan HER2 status raka dojke

Bolesnici liječeni trastuzumab derukstekanom moraju imati dokumentiran tumor slabo pozitivnog HER2 statusa, definiranog kao imunohistokemijski nalaz IHK 1+ ili IHK 2+/ISH-, ili tumor ultraslabo pozitivnog HER2 statusa, definiranog kao IHK nalaz 0 s bojenjem membrane (IHK $> 0 < 1+$), procijenjen pomoću *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda s oznakom CE. Ako *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod s oznakom CE nije dostupan, status HER2 treba odrediti drugim validiranim testom (vidjeti dio 5.1).

NSCLC

Bolesnici liječeni trastuzumab derukstekanom zbog uznapredovalog NSCLC-a moraju imati aktivirajuću mutaciju u HER2 (ERBB2) otkrivenu pomoću *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda s oznakom CE. Ako *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod s oznakom CE nije dostupan, status mutacije HER2 treba odrediti drugim validiranim testom.

Rak želuca

Bolesnici s rakom želuca ili gastroezofagealnog spoja liječeni trastuzumab derukstekanom moraju imati dokumentiran HER2-pozitivan tumor, definiran kao imunohistokemijski (IHK) nalaz od 3+ ili omjer ≥ 2 na *in situ* hibridizaciji (ISH) ili fluorescentnoj *in situ* hibridizaciji (FISH) procijenjen pomoću *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda s oznakom CE. Ako *in vitro* dijagnostički

medicinski proizvod s oznakom CE nije dostupan, HER2 status mora se odrediti drugim validiranim testom.

Drugi neresektabilni ili metastatski solidni tumori

Bolesnici sa solidnim tumorima liječeni trastuzumab derukstekanom moraju imati dokumentiran HER2-pozitivan tumor (IHK 3+) procijenjen pomoću *in vitro* dijagnostičkog medicinskog proizvoda s oznakom CE. Ako *in vitro* dijagnostički medicinski proizvod s oznakom CE nije dostupan, HER2 status treba odrediti drugim validiranim testom

Doziranje

Rak dojke, NSCLC i drugi neresektabilni ili metastatski solidni tumori

Preporučena doza lijeka Enhertu iznosi 5,4 mg/kg tjelesne težine, a daje se kao intravenska infuzija jednom svaka 3 tjedna (21-dnevni ciklus) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Rak želuca

Preporučena doza lijeka Enhertu iznosi 6,4 mg/kg tjelesne težine, a daje se kao intravenska infuzija jednom svaka 3 tjedna (21-dnevni ciklus) do progresije bolesti ili pojave neprihvatljive toksičnosti.

Početnu dozu treba primijeniti kao 90-minutnu intravensku infuziju. Ako je bolesnik dobro podnio prethodnu infuziju, sljedeće doze lijeka Enhertu mogu se primijeniti kao 30-minutne infuzije.

Ako bolesnik razvije simptome povezane s infuzijom (vidjeti dio 4.8), infuziju lijeka Enhertu treba usporiti ili privremeno prekinuti. U slučaju teških reakcija na infuziju potrebno je trajno prekinuti primjenu lijeka Enhertu.

Premedikacija

Enhertu je emetogen (vidjeti dio 4.8), što uključuje odgođenu mučninu i/ili povraćanje. Radi sprječavanja mučnine i povraćanja koje izaziva kemoterapija, bolesniku je prije svake doze lijeka Enhertu potrebno primijeniti kombinaciju dva ili tri lijeka za premedikaciju (npr. deksametazon s antagonistom receptora 5-HT₃ i/ili antagonistom receptora NK1, kao i druge lijekove kako je indicirano).

Prilagodbe doze

Zbog liječenja nuspojava može biti potrebno privremeno prekinuti primjenu, smanjiti dozu ili potpuno prekinuti liječenje lijekom Enhertu prema smjernicama opisanim u tablicama 1 i 2.

Doza lijeka Enhertu ne smije se ponovno povećati nakon što je bila smanjena.

Tablica 1: Raspored smanjenja doze

Raspored smanjenja doze	Rak dojke, NSCLC i drugi solidni tumori	Rak želuca
Preporučena početna doza	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Prvo smanjenje doze	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Drugo smanjenje doze	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Potrebno je dodatno smanjenje doze	trajno prekinuti liječenje	trajno prekinuti liječenje

Tablica 2: Prilagodba doze zbog nuspojava

Nuspojava	Težina		Prilagodba liječenja
Intersticijska bolest pluća (IBP) / pneumonitis	Asimptomatski IBP/pneumonitis (1. stupnja)		Prekinuti primjenu lijeka Enhertu do smanjenja težine na 0. stupanj, a onda: - ako se povuče u roku od 28 dana od pojave, zadržati dozu - ako se povuče nakon više od 28 dana od pojave, smanjiti dozu za jednu razinu (vidjeti tablicu 1) - čim se posumnja na IBP/pneumonitis, razmotriti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.4).
	Simptomatski IBP/pneumonitis (2. ili višeg stupnja)		- Trajno prekinuti primjenu lijeka Enhertu. - Čim se posumnja na IBP/pneumonitis, odmah započeti liječenje kortikosteroidima (vidjeti dio 4.4).
Neutropenija	3. stupnja (manje od $1,0 - 0,5 \times 10^9/l$)		Prekinuti primjenu lijeka Enhertu do smanjenja težine na 2. ili niži stupanj, a zatim zadržati dozu.
	4. stupnja (manje od $0,5 \times 10^9/l$)		- Prekinuti primjenu lijeka Enhertu do smanjenja težine na 2. ili niži stupanj. - Smanjiti dozu za jednu razinu (vidjeti tablicu 1).
Febrilna neutropenija	Apsolutni broj neutrofila manji od $1,0 \times 10^9/l$ i tjelesna temperatura viša od $38,3^\circ C$ ili temperatura koja je neprekidno $38^\circ C$ ili viša dulje od jednog sata.		- Prekinuti primjenu lijeka Enhertu do povlačenja nuspojave. - Smanjiti dozu za jednu razinu (vidjeti tablicu 1).
Disfunkcija lijeve klijetke (engl. <i>left ventricular dysfunction</i> , LVD)	Ejekcijska frakcija lijeve klijetke (engl. <i>left ventricular ejection fraction</i> , LVEF) veća od 45 % i apsolutno smanjenje od početne vrijednosti 10 % do 20 %		Nastaviti liječenje lijekom Enhertu.
	LVEF 40 % do 45 %	apsolutno smanjenje od početne vrijednosti manje je od 10 %	- Nastaviti liječenje lijekom Enhertu. - Ponoviti procjenu LVEF-a unutar 3 tjedna.
		apsolutno smanjenje od početne vrijednosti iznosi 10 % do 20 %	- Prekinuti primjenu lijeka Enhertu. - Ponoviti procjenu LVEF-a unutar 3 tjedna. - Ako se LVEF ne vrati na vrijednosti unutar 10 % od početne vrijednosti, trajno prekinuti primjenu lijeka Enhertu. - Ako se LVEF vrati na vrijednosti unutar 10 % od početne vrijednosti, nastaviti liječenje lijekom Enhertu u istoj dozi.

Nuspojava	Težina	Prilagodba liječenja
	LVEF manji od 40 % ili je apsolutno smanjenje od početne vrijednosti veće od 20 %	- Prekinuti primjenu lijeka Enhertu. - Ponoviti procjenu LVEF-a unutar 3 tjedna. - Ako se potvrdi LVEF manji od 40 % ili apsolutno smanjenje od početne vrijednosti za više od 20 %, trajno prekinuti primjenu lijeka Enhertu.
	Simptomatsko kongestivno zatajenje srca	Trajno prekinuti primjenu lijeka Enhertu.

Stupnjevi toksičnosti odgovaraju Zajedničkim terminološkim kriterijima za štetne događaje Nacionalnog instituta za rak, verzija 5.0 (engl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0*, NCI-CTCAE v.5.0).

Propuštena ili odgođena primjena doze

Ako je primjena planirane doze odgođena ili propuštena, potrebno ju je primijeniti što prije, bez čekanja do sljedećeg planiranog ciklusa. Raspored primjene potrebno je prilagoditi tako da se zadrži 3-tjedni razmak između doza. Infuziju treba primijeniti u dozi i brzinom koje je bolesnik dobro podnio kod prethodne infuzije.

Posebne populacije

Starije osobe

Nije potrebna prilagodba doze lijeka Enhertu u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih. Za bolesnike u dobi od ≥ 75 godina dostupni su ograničeni podaci.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s blagim (klirens kreatinina [CLcr] ≥ 60 i < 90 ml/min) ili umjerenim (CLcr ≥ 30 i < 60 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dio 5.2). Moguća potreba za prilagodbom doze u bolesnika s teškim oštećenjem bubrežne funkcije ili završnim stadijem bubrežne bolesti ne može se utvrditi jer je teško oštećenje bubrežne funkcije bio kriterij isključenja iz kliničkih ispitivanja. U bolesnika s umjerenim oštećenjem bubrežne funkcije opažena je veća incidencija IBP-a/pneumonitisa 1. i 2. stupnja što je dovelo do učestalijih prekida terapije. U bolesnika koji su na početku ispitivanja imali umjereno oštećenje bubrežne funkcije i primali su Enhertu u dozi od 6,4 mg/kg zabilježena je veća incidencija ozbiljnih nuspojava u usporedbi s bolesnicima s normalnom bubrežnom funkcijom. Bolesnike s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije treba pažljivo pratiti zbog mogućih nuspojava, uključujući IBP/pneumonitis (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetrene funkcije

Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s ukupnim bilirubinom $\leq 1,5$ puta gornje granice normale (GGN) neovisno o vrijednosti aspartat transaminaze (AST). Moguća potreba za prilagodbom doze u bolesnika s ukupnim bilirubinom $> 1,5$ puta GGN neovisno o vrijednosti AST-a ne može se utvrditi jer su podaci ograničeni; stoga je ove bolesnike potrebno pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka Enhertu u djece i adolescenata mlađih od 18 godina nisu ustanovljene. Nema dostupnih podataka.

Način primjene

Enhertu je namijenjen za intravensku primjenu. Lijek mora rekonstituirati i razrijediti zdravstveni radnik i primijeniti ga kao intravensku infuziju. Enhertu se ne smije primijeniti kao brza intravenska ili bolus injekcija.

Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Da bi se spriječile medikacijske pogreške, važno je provjeriti naljepnice na bočicama radi sigurnosti da je lijek koji se priprema i primjenjuje Enhertu (trastuzumab derukstekan), a ne trastuzumab emtanzin.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Intersticijska bolest pluća / pneumonitis

Uz lijek Enhertu zabilježeni su slučajevi intersticijske bolesti pluća (IBP) i/ili pneumonitisa (vidjeti dio 4.8). Opaženi su smrtni ishodi. Bolesnicima treba savjetovati da odmah prijave kašalj, dispneju, vrućicu i/ili svaki respiratorni simptom koji je nov ili se pogoršava. Bolesnike je potrebno pratiti zbog moguće pojave znakova i simptoma IBP-a/pneumonitisa. Znakovi IBP-a/pneumonitisa moraju se odmah istražiti. U bolesnika sa sumnjom na IBP/pneumonitis treba provesti radiografsku pretragu, po mogućnosti snimanje kompjutoriziranom tomografijom (CT). Treba razmotriti savjetovanje s pulmologom. Za asimptomatski (1. stupnja) IBP/pneumonitis, razmotrite liječenje kortikosteroidima (npr. $\geq 0,5$ mg/kg na dan prednizolona ili ekvivalentom). Primjenu lijeka Enhertu treba prekinuti do poboljšanja na 0. stupanj, a zatim se može nastaviti s primjenom prema uputama u tablici 2 (vidjeti dio 4.2). Za simptomatski IBP/pneumonitis (2. ili višeg stupnja), potrebno je odmah započeti liječenje kortikosteroidima (npr. ≥ 1 mg/kg na dan prednizolona ili ekvivalentom) i nastaviti tijekom najmanje 14 dana, a nakon toga postupno smanjivati dozu tijekom najmanje 4 tjedna. Primjenu lijeka Enhertu treba trajno prekinuti u bolesnika kojima je dijagnosticiran simptomatski (2. ili višeg stupnja) IBP/pneumonitis (vidjeti dio 4.2). Bolesnici koji su preboljeli IBP/pneumonitis ili bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem bubrežne funkcije mogu imati povećan rizik od razvoja IBP-a/pneumonitisa pa ih je potrebno pažljivo pratiti (vidjeti dio 4.2).

Neutropenija

U kliničkim ispitivanjima lijeka Enhertu zabilježeni su slučajevi neutropenije, među kojima i febrilne neutropenije sa smrtnim ishodom. Potrebno je odrediti kompletnu krvnu sliku prije početka liječenja lijekom Enhertu i prije svake doze, kao i kad je to klinički indicirano. Ovisno o težini neutropenije, možda bude potrebno privremeno prekinuti ili smanjiti dozu lijeka Enhertu (vidjeti dio 4.2).

Disfunkcija lijeve klijetke

Uz anti-HER2 terapiju opažena je disfunkcija lijeve klijetke (LVD).

Prije početka primjene lijeka Enhertu te u redovitim vremenskim razmacima tijekom liječenja prema kliničkoj indikaciji, potrebno je provoditi standardne pretrage srčane funkcije (ehokardiogram ili ekvilibrijsku radionuklidnu ventrikulografiju [engl. *multigated acquisition*, MUGA]) radi procjene LVEF-a. LVD treba liječiti privremenim prekidima u liječenju. Primjena lijeka Enhertu mora se trajno prekinuti ako se potvrdi LVEF manji od 40 % ili apsolutno smanjenje od početne vrijednosti za više od 20 %. Primjena lijeka Enhertu mora se trajno prekinuti u bolesnika sa simptomatskim kongestivnim zatajenjem srca (vidjeti tablicu 2 u dijelu 4.2).

Embriofetalna toksičnost

Enhertu može uzrokovati fetalna oštećenja kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Prema izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet, primjena antagonista receptora HER2, trastuzumaba, tijekom trudnoće rezultirala je slučajevima oligohidramniona koji se manifestirao kao smrtonosna hipoplazija pluća, abnormalnosti skeleta i neonatalna smrt. Na temelju nalaza u životinja i njegovog mehanizma djelovanja, i inhibitor topoizomeraze I DXd, koji je sastojak lijeka Enhertu, može uzrokovati embriofetalna oštećenja kad se primjenjuje tijekom trudnoće (vidjeti dio 4.6).

Prije početka primjene lijeka Enhertu u žena reproduktivne dobi potrebno je isključiti trudnoću. Bolesnicu treba upoznati s mogućim rizicima za fetus. Ženama reproduktivne dobi treba savjetovati da primjenjuju učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja i najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Enhertu. Muškim bolesnicima čije su partnerice žene reproduktivne dobi treba savjetovati da primjenjuju učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Enhertu i najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze lijeka Enhertu (vidjeti dio 4.6).

Bolesnici s umjerenim ili teškim oštećenjem jetrene funkcije

Za bolesnike s umjerenim oštećenjem jetrene funkcije podaci su ograničeni, dok za bolesnike s teškim oštećenjem jetrene funkcije podataka nema. Budući da su metabolizam i izlučivanje putem žuči glavni putevi eliminacije inhibitora topoizomeraze I, DXd-a, Enhertu se mora primjenjivati s oprezom u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem jetrene funkcije (vidjeti dijelove 4.2 i 5.2).

Djelotvornost kod drugih neresekabilnih ili metastatskih solidnih tumora

Djelotvornost lijeka Enhertu u liječenju drugih neresekabilnih ili metastatskih HER2-pozitivnih (IHK 3+) solidnih tumora ustanovljena je u ispitivanjima koja su obuhvaćala odrasle bolesnike (N = 192). Povoljni učinci lijeka Enhertu u ovoj indikaciji pokazali su se na temelju stope objektivnih odgovora i trajanja odgovora u svim vrstama tumora. Učinak se može brojčano razlikovati ovisno o vrsti tumora (vidjeti dio 5.1). Zbog toga se Enhertu smije primjenjivati samo ako nema drugih mogućnosti liječenja za koje je ustanovljena klinička korist ili kad su te mogućnosti liječenja već iscrpljene (tj. nema zadovoljavajućih mogućnosti liječenja).

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Istodobna primjena s ritonaviro, inhibitorom prijenosnika OATP1B, CYP3A i P-gp-a, ili s itraconazolom, jakim inhibitorom CYP3A i P-gp-a, nije izazvala klinički značajno (približno 10 – 20 %) povećanje izloženosti trastuzumab derukstekanu ili oslobođenom inhibitoru topoizomeraze I, DXd-u. Nije potrebna prilagodba doze kod istodobne primjene trastuzumab derukstekana s lijekovima koji inhibiraju CYP3A ili prijenosnike OATP1B ili P-gp (vidjeti dio 5.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi / kontracepcija u muškaraca i žena

Prije početka primjene lijeka Enhertu u žena reproduktivne dobi potrebno je isključiti trudnoću.

Žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom Enhertu i najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze.

Muškarci čije su partnerice žene reproduktivne dobi moraju primjenjivati učinkovitu kontracepciju tijekom terapije lijekom Enhertu i najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze.

Trudnoća

Nema dostupnih podataka o primjeni lijeka Enhertu u trudnica. Međutim, trastuzumab, antagonist receptora HER2, može uzrokovati oštećenja fetusa kad se primjenjuje tijekom trudnoće. Prema

izvješćima nakon stavljanja lijeka u promet, primjena trastuzumaba tijekom trudnoće rezultirala je slučajevima oligohidramniona koji se katkad manifestirao kao smrtonosna hipoplazija pluća, abnormalnosti skeleta i neonatalna smrt. Na temelju nalaza u životinja i njegovog mehanizma djelovanja, od inhibitora topoizomerase I DXd-a, sastojka lijeka Enhertu, može se očekivati da će uzrokovati embriofetalna oštećenja kad se primjenjuje tijekom trudnoće (vidjeti dio 5.3).

Ne preporučuje se primjena lijeka Enhertu u trudnica, a bolesnice moraju biti upoznate s mogućim rizicima za fetus prije nego što zatrudne. Žene koje zatrudne moraju se odmah obratiti svom liječniku. Ako žena zatrudni tijekom liječenja lijekom Enhertu ili unutar 7 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Enhertu, preporučuje se pažljivo praćenje.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se trastuzumab derukstekan u majčino mlijeko. Ljudski IgG izlučuje se u majčino mlijeko, može li se apsorbirati i izazvati ozbiljne nuspojave u dojenčeta nije poznato. Stoga žene ne smiju dojititi tijekom liječenja lijekom Enhertu i 7 mjeseci nakon zadnje doze. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i/ili korist liječenja lijekom Enhertu za majku.

Plodnost

Nisu provedena ispitivanja usmjerena na učinak trastuzumab derukstekana na plodnost. Na temelju rezultata ispitivanja toksičnosti na životinjama, Enhertu može oštetiti mušku reproduktivnu funkciju i plodnost. Nije poznato nalaze li se trastuzumab derukstekan ili njegovi metaboliti u sjemenoj tekućini. Prije početka liječenja, muške bolesnike treba uputiti da potraže savjet o pohrani sjemena. Muški bolesnici ne smiju zamrzavati ili donirati sjeme tijekom razdoblja liječenja i najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze lijeka Enhertu.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Enhertu malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnicima treba savjetovati oprez za vrijeme upravljanja vozilima ili strojevima u slučaju da tijekom liječenja lijekom Enhertu osjećaju umor, glavobolju ili omaglicu (vidjeti dio 4.8).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Enhertu 5,4 mg/kg

U objedinjenoj populaciji za ocjenu sigurnosti procijenjeni su bolesnici koji su u kliničkim ispitivanjima različitih tipova tumora primili najmanje jednu dozu lijeka Enhertu od 5,4 mg/kg (n = 3057). Medijan trajanja liječenja u toj populaciji bio je 9,9 mjeseci (raspon: od 0,2 do 76,0 mjeseci).

Najčešće nuspojave bile su mučnina (70,3 %), umor (56,9 %), povraćanje (36,5 %), neutropenija (35,9 %), anemija (35,4 %), alopecija (34,4 %), konstipacija (33,0 %), proljev (30,3 %), smanjeni apetit (29,3 %), povišene transaminaze (27,2 %), mišićno-koštana bol (24,0 %), trombocitopenija (23,3 %) i leukopenija (20,7 %).

Najčešće nuspojave 3. ili 4. stupnja prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (NCI-CTCAE v.5.0) bile su neutropenija (18,5 %), anemija (9,9 %), umor (8,2 %), leukopenija (5,8 %), trombocitopenija (5,2 %), mučnina (4,8 %), limfopenija (4,2 %), hipokalijemija (3,6 %), povišene transaminaze (3,6 %), proljev (2,5 %), povraćanje (2,4 %), smanjeni apetit (1,6 %), pneumonija (1,4 %) i smanjena ejakcijska frakcija (1,0 %). Nuspojave 5. stupnja zabilježene su u 1,1 % bolesnika, uključujući IBP/pneumonitis (1,0 %).

Privremeni prekid primjene doza zbog nuspojava dogodio se u 34,2 % bolesnika liječenih lijekom Enhertu. Najčešće nuspojave povezane s privremenim prekidom primjene doza bile su neutropenija (12,7 %), umor (4,4 %), anemija (4,3 %), infekcija gornjih dišnih puteva (3,8 %), leukopenija (3,1 %), IBP/pneumonitis (3,0 %), trombocitopenija (2,8 %) i pneumonija (2,5 %). Doza je bila smanjena u 21,1 % bolesnika liječenih lijekom Enhertu. Najčešće nuspojave povezane sa smanjenjem doze bile su umor (5,9 %), mučnina (4,9 %), neutropenija (3,3 %) i trombocitopenija (2,2 %). Terapija je prekinuta zbog nuspojave u 10,8 % bolesnika liječenih lijekom Enhertu. Najčešća nuspojava povezana s trajnim prestankom primjene bio je IBP/pneumonitis (8,7 %).

Enhertu 6,4 mg/kg

U objedinjenoj populaciji za ocjenu sigurnosti procijenjeni su bolesnici koji su u kliničkim ispitivanjima različitih tipova tumora primili najmanje jednu dozu lijeka Enhertu od 6,4 mg/kg (n = 1133). Medijan trajanja liječenja u toj populaciji bio je 5,1 mjesec (raspon: od 0,4 do 41,0 mjeseci).

Najčešće nuspojave bile su mučnina (64,3 %), umor (57,3 %), anemija (47,9 %), smanjeni apetit (46,8 %), neutropenija (45,9 %), povraćanje (34,7 %), proljev (33,0 %), trombocitopenija (32,9 %), leukopenija (31,2 %), alopecija (29,0 %), konstipacija (28,2 %) i povišene transaminaze (26,4 %).

Najčešće nuspojave 3. ili 4. stupnja prema Zajedničkim terminološkim kriterijima za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (NCI-CTCAE v.5.0) bile su neutropenija (28,4 %), anemija (22,8 %), leukopenija (12,3 %), trombocitopenija (10,8 %), umor (8,6 %), hipokalijemija (5,8 %), pancitopenija (5,6 %), mučnina (5,6 %), limfopenija (5,5 %), smanjeni apetit (5,3 %), povišene transaminaze (3,6 %), pneumonija (3,0 %), febrilna neutropenija (2,6 %), povraćanje (2,6 %), proljev (1,9 %), smanjena tjelesna težina (1,7 %), bol u abdomenu (1,5 %), povišena razina alkalne fosfataze u krvi (1,2 %), povišen bilirubin u krvi (1,2 %), intersticijska bolest pluća (IBP, 1,1 %) i smanjena ejakcijska frakcija (1,1 %). Nuspojave 5. stupnja zabilježene su u 2,2 % bolesnika, uključujući IBP (1,6 %).

Privremeni prekid primjene zbog nuspojave dogodio se u 40,7 % bolesnika liječenih lijekom Enhertu. Najčešće nuspojave povezane s privremenim prekidom primjene bile su neutropenija (14,7 %), anemija (8,5 %), umor (6,0 %), IBP (4,7 %), leukopenija (3,9 %), pneumonija (3,3 %), trombocitopenija (3,2 %), smanjeni apetit (2,7 %) i infekcija gornjih dišnih puteva (2,6 %). Doza je bila smanjena u 29,1 % bolesnika liječenih lijekom Enhertu. Najčešće nuspojave povezane sa smanjenjem doze bile su umor (8,4 %), neutropenija (6,4 %), mučnina (5,6 %), smanjeni apetit (4,1 %) i trombocitopenija (3,8 %). Do prestanka primjene zbog nuspojave došlo je u 13,8 % bolesnika liječenih lijekom Enhertu. Najčešća nuspojava povezana s trajnim prestankom primjene bio je IBP (10,1 %).

Među bolesnicima s rakom želuca liječenih lijekom Enhertu 6,4 mg/kg (n = 546), njih 19,2 % primilo je transfuziju unutar 28 dana od početka anemije ili trombocitopenije. Transfuzije su bile prvenstveno zbog anemije.

Tablični popis nuspojava

U tablici 3 prikazane su nuspojave u bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima primili najmanje jednu dozu lijeka Enhertu. Nuspojave su navedene prema MedDRA-inoj klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti. Kategorije učestalosti definirane su na sljedeći način: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\,000$) i nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine po učestalosti, nuspojave su navedene slijedom prema sve manjoj ozbiljnosti.

Tablica 3: Nuspojave u bolesnika s različitim tipovima tumora liječenih trastuzumab derukstekanom u dozi od 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg

Klasifikacija organskih sustava Kategorija učestalosti	5,4 mg/kg Nuspojava	6,4 mg/kg Nuspojava
Infekcije i infestacije		
vrlo često	infekcija gornjih dišnih puteva ^a	infekcija gornjih dišnih puteva ^a
često	pneumonija	pneumonija
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
vrlo često	anemija ^b , trombocitopenija ^d , neutropenija ^c , leukopenija ^e	anemija ^b , neutropenija ^c , trombocitopenija ^d , leukopenija ^e , limfopenija ^f
često	limfopenija ^f , pancitopenija ^g	febrilna neutropenija, pancitopenija ^g
manje često	febrilna neutropenija	
Poremećaji metabolizma i prehrane		
vrlo često	hipokalijemija ^h , smanjeni apetit	hipokalijemija ^h , smanjeni apetit
često	dehidracija	dehidracija
Poremećaji živčanog sustava		
vrlo često	glavobolja ⁱ	
često	omaglica, disgeuzija	omaglica, glavobolja ⁱ , disgeuzija
Poremećaji oka		
često	suho oko, zamagljen vid ^j	suho oko, zamagljen vid ^j
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja		
vrlo često	intersticijska bolest pluća ^k , kašalj	intersticijska bolest pluća ^k , kašalj
često	dispneja, epistaksa	dispneja, epistaksa
Poremećaji probavnog sustava		
vrlo često	povraćanje, mučnina, proljev, bol u abdomenu ^l , konstipacija, stomatitis ^m , dispepsija	mučnina, povraćanje, proljev, konstipacija, bol u abdomenu ^l , stomatitis ^m
često	gastritis, distenzija abdomena, flatulencija	dispepsija, distenzija abdomena, gastritis, flatulencija
Poremećaji jetre i žuči		
vrlo često	povišene transaminaze ⁿ	povišene transaminaze ⁿ
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
vrlo često	alopecija	alopecija
često	osip ^o , hiperpigmentacija kože ^p , pruritus	osip ^o , pruritus, hiperpigmentacija kože ^p

Klasifikacija organskih sustava Kategorija učestalosti	5,4 mg/kg Nuspojava	6,4 mg/kg Nuspojava
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
vrlo često	mišićno-koštana bol ^a	mišićno-koštana bol ^a
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
vrlo često	umor ^r , pireksija	umor ^r , pireksija, periferni edem
često	periferni edem	
Pretrage		
vrlo često	smanjena ejakcijska frakcija ^s , smanjena tjelesna težina	smanjena ejakcijska frakcija ^s , smanjena tjelesna težina
često	povišen bilirubin u krvi ^t , povišen kreatinin u krvi, povišena alkalna fosfataza u krvi	povišena alkalna fosfataza u krvi, povišen bilirubin u krvi ^t , povišen kreatinin u krvi
Ozljeđe, trovanja i proceduralne komplikacije		
manje često	reakcije povezane s infuzijom ^u	reakcije povezane s infuzijom ^u

^a Uključuje gripu, bolest nalik na gripu, nazofaringitis, faringitis, sinusitis, rinitis, laringitis i infekciju gornjih dišnih puteva.

^b Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 5,4 mg/kg uključuje anemiju, sniženi hemoglobin, smanjeni broj crvenih krvnih stanica i sniženi hematokrit. Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 6,4 mg/kg uključuje anemiju, sniženi hemoglobin, sniženi hematokrit i smanjeni broj crvenih krvnih stanica.

^c Uključuje neutropeniju i smanjen broj neutrofila.

^d Uključuje trombocitopeniju i smanjen broj trombocita.

^e Uključuje leukopeniju i smanjen broj leukocita.

^f Uključuje limfopeniju i smanjen broj limfocita.

^g Pancitopenija je definirana u ispitanika koji je ispunio sva 3 kriterija koja su obuhvaćala razinu hemoglobina < 100 g/l, broj neutrofila < 1,5 x 10⁹/l i broj trombocita < 100 x 10⁹/l na temelju laboratorijskog uzorka prikupljenog istoga dana i/ili preporučenog pojma „pancitopenija“.

^h Uključuje hipokalijemiju i snižene razine kalija u krvi.

ⁱ Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 5,4 mg/kg uključuje glavobolju, sinusnu glavobolju i migrenu. Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 6,4 mg/kg uključuje glavobolju i migrenu.

^j Uključuje zamagljen vid i oštećenje vida.

^k Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 5,4 mg/kg, intersticijska bolest pluća uključuje događaje koji su procijenjeni kao IBP: akutno respiratorno zatajenje (n = 2), alveolitis (n = 2), atipična pneumonija (n = 1), bronhiektazija (n = 1), bronhitis (n = 1), napredovanje bolesti (n = 1), hipersenzitivni pneumonitis (n = 1), idiopatska intersticijska pneumonija (n = 1), intersticijska bolest pluća (n = 121), infekcija donjih dišnih puteva (n = 1), plućni poremećaj (n = 1), infiltracija pluća (n = 1), zasjenjenje na plućima (n = 4), limfangitis (n = 1), organizirajuća pneumonija (n = 13), pneumonija (n = 9), bakterijska pneumonija (n = 2), gljivična pneumonija (n = 1), pneumonitis (n = 160), plućna fibroza (n = 2), tvorba u plućima (n = 1), plućna toksičnost (n = 4), radijacijski pneumonitis (n = 6) i respiratorno zatajenje (n = 5). Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 6,4 mg/kg, intersticijska bolest pluća uključuje događaje koji su procijenjeni kao IBP: alveolitis (n = 1), intersticijska bolest pluća (n = 68), zasjenjenje na plućima (n = 2), organizirajuća pneumonija (n = 4), pneumonija (n = 1), pneumonitis (n = 98), plućna toksičnost (n = 1), radijacijski pneumonitis (n = 1) i respiratorno zatajenje (n = 5).

^l Uključuje nelagodu u abdomenu, gastrointestinalni bol, bol u abdomenu, bol u donjem dijelu abdomena i bol u gornjem dijelu abdomenu.

^m Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 5,4 mg/kg uključuje stomatitis, aftozni ulkus, ulceraciju u ustima, eroziju oralne sluznice i erupcije na oralnoj sluznici. Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 6,4 mg/kg uključuje stomatitis, aftozni ulkus i ulceraciju u ustima.

ⁿ Uključuje povišene transaminaze, povišenu alanin aminotransferazu, povišenu aspartat aminotransferazu, povišenu gama glutamiltransferazu, poremećenu funkciju jetre, odstupanja u testovima funkcije jetre, povišene vrijednosti u pretragama funkcije jetre i hipertransaminazemiju.

- ^o Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 5,4 mg/kg, uključuje osip, pustulozni osip, makulopapularni osip, papularni osip, makularni osip i pruritički osip. Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 6,4 mg/kg, uključuje osip, pustulozni osip, makulopapularni osip, papularni osip i pruritički osip.
- ^p Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 5,4 mg/kg uključuje hiperpigmentaciju kože, promjenu boje kože i poremećaj pigmentacije. Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 6,4 mg/kg uključuje hiperpigmentaciju kože i poremećaj pigmentacije.
- ^q Uključuje bol u leđima, mialgiju, bol u udovima, mišićno-koštana bol, spazme mišića, bol u kostima, bol u vratu, mišićno-koštana bol prsnog koša i nelagodu u udovima.
- ^r Uključuje asteniju, umor, malaksalost i letargiju.
- ^s Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 5,4 mg/kg, smanjena ejekcijska frakcija uključuje laboratorijske parametre smanjenja LVEF-a (n = 434) i/ili preporučene pojmove: smanjenje ejekcijske frakcije (n = 170), zatajenje srca (n = 5), akutno zatajenje srca (n = 1), kronično zatajenje srca (n = 2), kongestivno zatajenje srca (n = 1) i disfunkcija lijeve klijetke (n = 4). Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 6,4 mg/kg, smanjena ejekcijska frakcija uključuje laboratorijske parametre smanjenja LVEF-a (n = 125) i/ili preporučene pojmove: smanjena ejekcijska frakcija (n = 20), disfunkcija lijeve klijetke (n = 1), zatajenje srca (n = 2), akutno zatajenje srca (n = 1) i kongestivno zatajenje srca (n = 1).
- ^t Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 5,4 mg/kg uključuje povišen bilirubin u krvi, hiperbilirubinemiju, povišen konjugirani bilirubin i povišen nekonjugirani bilirubin u krvi. Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 6,4 mg/kg uključuje povišen bilirubin u krvi, hiperbilirubinemiju i povišen konjugirani bilirubin u krvi.
- ^u Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 5,4 mg/kg, slučajevi reakcija povezanih s infuzijom uključuju reakciju povezanu s infuzijom (n = 26) i preosjetljivost (n = 3). Za sve vrste tumora, uz primjenu doze od 6,4 mg/kg, slučajevi reakcija povezanih s infuzijom uključuju reakciju povezanu s infuzijom (n = 6) i preosjetljivost (n = 1). Svi slučajevi reakcija povezanih s infuzijom bili su 1. i 2. stupnja.

Opis odabranih nuspojava

Intersticijska bolest pluća / pneumonitis

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima različitih tipova tumora liječeni lijekom Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg (n = 2553), prema izvješću ispitivača, IBP, pneumonitis, organizirajuću pneumoniju i akutni intersticijski pneumonitis imalo je 13,8 % bolesnika. IBP/pneumonitis potvrđen je procjenom u 12,9 % bolesnika, što je dovelo do prestanka primjene lijeka u 8,7 % bolesnika i privremenog prekida primjene lijeka u 3,0 % bolesnika. Slučajevi IBP-a/pneumonitisa većinom su bili 1. stupnja (3,0 %) i 2. stupnja (8,1 %). Slučajevi 3. stupnja zabilježeni su u 0,7 % bolesnika, dok je 4. stupnja bio samo jedan slučaj. Događaji 5. stupnja (sa smrtnim ishodom) zabilježeni su u 1,0 % bolesnika. Medijan vremena do prvog nastupa ove nuspojave iznosio je 5,5 mjeseci (raspon: od -0,3 do 40,2), uključujući dva bolesnika za koje je procijenjeno da otprije imaju IBP. Za medijan trajanja praćenja od 279,5 dana, u 26,8 % bolesnika za koje je procijenjeno da imaju IBP/pneumonitis oporavak nije zabilježen (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima različitih tipova tumora liječeni lijekom Enhertu u dozi od 6,4 mg/kg (n = 1133), IBP, pneumonitis, organizirajuću pneumoniju i akutni intersticijski pneumonitis imalo je prema izvješću ispitivača 16,9 % bolesnika. IBP/pneumonitis potvrđen je prema prosudbi u 15,4 % bolesnika i doveo je do prestanka primjene lijeka u 10,1 % bolesnika, a do prekida primjene lijeka u 4,7 % bolesnika. Slučajevi IBP-a/pneumonitisa većinom su bili 1. stupnja (4,1 %) i 2. stupnja (8,6 %). Slučajevi 3. stupnja zabilježeni su u 1,1 % bolesnika, a zabilježen je jedan slučaj 4. stupnja. Događaji 5. stupnja (sa smrtnim ishodom) zabilježeni su u 1,6 % bolesnika. Medijan vremena do prvog nastupa ove nuspojave iznosio je 4,1 mjesec (raspon: od -0,5 do 21,0) uključujući dva bolesnika za koje je procijenjeno da su otprije imali IBP. U 37,4 % bolesnika za koje je procijenjeno da imaju IBP/pneumonitis s medijanom trajanja praćenja do 251 dan, oporavak nije zabilježen (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Neutropenija

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima različitih tipova tumora liječeni lijekom Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg (n = 3057), neutropenija je zabilježena u 35,9 % bolesnika, dok je njih 18,5 % imalo događaje 3. ili 4. stupnja. Medijan vremena do nastupa ove nuspojave iznosio je 43 dana (raspon: od 0 dana do 51,5 mjeseci), dok je medijan trajanja prvog događaja iznosio 22 dana (raspon: od 1 dana do 30,9 mjeseci). Febrilna neutropenija zabilježena je u 0,9 % bolesnika, a od toga je u < 0,1 % bolesnika bila 5. stupnja (vidjeti dio 4.2).

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima različitih tipova tumora liječeni lijekom Enhertu u dozi od 6,4 mg/kg (n = 1133), neutropenija je zabilježena u 45,9 % bolesnika, dok je njih 28,4 % imalo događaje 3. ili 4. stupnja. Medijan vremena do nastupa ove nuspojave iznosio je 16 dana (raspon: od 1 dana do 24,8 mjeseci), dok je medijan trajanja prvog događaja iznosio 9 dana (raspon: od 1 dana do 17,2 mjeseca). Febrilna neutropenija zabilježena je u 2,6 % bolesnika, u 0,1 % bolesnika bila je 5. stupnja (vidjeti dio 4.2).

Disfunkcija lijeve klijetke

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima različitih tipova tumora liječeni lijekom Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg (n = 3057), disfunkcija lijeve klijetke zabilježena je u 181 bolesnika (5,9 %), od kojih je 17 slučajeva (0,6 %) bilo 1. stupnja, 147 (4,8 %) 2. stupnja, 16 (0,5 %) 3. stupnja, a 1 (< 0,1 %) 4. stupnja. Opažena učestalost smanjenja LVEF-a na temelju laboratorijskih parametara (ehokardiogram ili snimanje MUGA) iznosila je 411/2740 (15,0 %) za slučajeve 2. stupnja i 22/2740 (0,8 %) za slučajeve 3. stupnja. Liječenje lijekom Enhertu nije se ispitivalo u bolesnika s vrijednošću LVEF manjom od 50 % prije početka liječenja (vidjeti dio 4.2).

Disfunkcija lijeve klijetke dovela je do prekida liječenja u 31/3057 (1,0 %) bolesnika. Medijan vremena do LVEF-a najgoreg stupnja iznosio je 6,9 mjeseci, a medijan vremena do oporavka od LVEF-a najgoreg stupnja (≥ 90 % početnog stanja) iznosio je 2,8 mjeseci.

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima različitih tipova tumora liječeni lijekom Enhertu u dozi od 6,4 mg/kg (n = 1133), smanjenje LVEF-a zabilježeno je u 23 bolesnika (2,0 %), od kojih je 1 slučaj (0,1 %) bio 1. stupnja, 16 slučajeva (1,4 %) bilo je 2. stupnja, a 6 slučajeva (0,5 %) 3. stupnja. Opažena učestalost smanjenja LVEF-a na temelju laboratorijskih parametara (ehokardiogram ili snimanje MUGA) iznosila je 114/953 (12,0 %) za slučajeve 2. stupnja i 11/953 (1,2 %) za slučajeve 3. stupnja.

Disfunkcija lijeve klijetke dovela je do prekida liječenja u 6/1133 (0,5 %) bolesnika. Medijan vremena do LVEF-a najgoreg stupnja iznosio je 5,5 mjeseci, a medijan vremena do oporavka (≥ 90 % početnog stanja) od LVEF-a najgoreg stupnja iznosio je 2,8 mjeseci.

Reakcije povezane s infuzijom

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima različitih tipova tumora liječeni lijekom Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg (n = 3057), reakcije povezane s infuzijom zabilježene su u 29 bolesnika (0,9 %) i većinom su bile 1. ili 2. stupnja težine. Šest događaja (0,2 %) reakcija povezanih s infuzijom dovela su do privremenog prekida primjene, a 1 događaj (< 0,1 %) doveo je do prestanka primjene.

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima različitih tipova tumora liječeni lijekom Enhertu u dozi od 6,4 mg/kg (n = 1133), reakcije povezane s infuzijom zabilježene su u 7 bolesnika (0,6 %) i sve su bile 1. ili 2. stupnja težine. Događaji 3. stupnja nisu zabilježeni. Jedan događaj (0,1 %) reakcije povezane s infuzijom doveo je do privremenog prekida primjene, ali nijedan događaj nije doveo do prestanka primjene.

Imunogeničnost

Kao i sa svim terapijskim proteinima, postoji mogućnost imunogeničnosti. Pri dozama od 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg procijenjenima u kliničkim ispitivanjima, 2,2 % (70/3124) bolesnika koje se moglo procijeniti razvilo je protutijela na trastuzumab derukstekan nakon liječenja lijekom Enhertu. Incidencija neutralizirajućih protutijela na trastuzumab derukstekan nastalih tijekom liječenja bila je 0,1 % (3/3124). Nije bilo vidljivog učinka razvoja protutijela na farmakokinetiku, sigurnost i/ili učinkovitost lijeka Enhertu.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost primjene u ovoj populaciji nije ustanovljena.

Starije osobe

U bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima različitih tipova tumora liječeni lijekom Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg (n = 3057), 27,1 % bilo je u dobi od 65 godina ili starije, a 5,8 % bilo je u dobi od 75 godina ili starije. U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih opažena incidencija nuspojava 3. – 4. stupnja bila je viša (48,2 %) nego u bolesnika mlađih od 65 godina (44,3 %), što je dovelo do učestalijeg prestanka liječenja zbog nuspojava. Incidencija nuspojava sa smrtnim ishodom iznosila je 2,2 % u bolesnika u dobi od 65 godina i starijih i 0,8 % u bolesnika mlađih od 65 godina.

Od 1133 bolesnika koji su u kliničkim ispitivanjima različitih tipova tumora liječeni lijekom Enhertu u dozi od 6,4 mg/kg, 39,6 % bolesnika bilo je u dobi od 65 godina ili starije, a 7,9 % u dobi od 75 godina ili starije. U bolesnika u dobi od 65 godina i starijih opažena incidencija nuspojava 3. – 4. stupnja bila je 60,8 %, a u bolesnika mlađih od 65 godina 61,1 %. U bolesnika u dobi od 75 godina i starijih opažena incidencija nuspojava 3. – 4. stupnja (64,4 %) bila je viša nego u bolesnika mlađih od 75 godina (60,7 %). U bolesnika u dobi od 75 godina i starijih zabilježena je viša incidencija ozbiljnih nuspojava (34,4 %) i događaja sa smrtnim ishodom (4,4 %) u usporedbi s bolesnicima mlađim od 75 godina (21,2 % odnosno 1,6 %). Zbog ograničenih podataka nije moguće odrediti sigurnost primjene u bolesnika u dobi od 75 godina ili starijih.

Etničke razlike

U kliničkim ispitivanjima nisu opažene relevantne razlike u izloženosti ili djelotvornosti između bolesnika različitih etničkih skupina. U usporedbi s bolesnicima koji nisu bili Azijci, u bolesnika Azijaca koji su primali Enhertu u dozi od 6,4 mg/kg zabilježena je viša incidencija (razlika ≥ 10 %) neutropenije (58,3 % naspram 29,4 %), anemije (55,2 % naspram 38,3 %), leukopenije (46,7 % naspram 10,5 %) i trombocitopenije (43,1 % naspram 19,3 %). U 3,4 % bolesnika azijskog podrijetla dogodilo se krvarenje unutar 14 dana nakon početka trombocitopenije u usporedbi s 0,8 % bolesnika koji nisu Azijci.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: [navedenog u Dodatku V](#).

4.9 Predoziranje

Najviša podnošljiva doza trastuzumab derukstekana nije utvrđena. U kliničkim ispitivanjima nisu provjerene jednokratne doze više od 8,0 mg/kg. U slučaju predoziranja bolesnike se mora pažljivo pratiti radi mogućih znakova i simptoma nuspojava i započinjanja odgovarajućeg simptomatskog liječenja.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastični lijekovi, inhibitori HER2 (receptora 2 za ljudski epidermalni faktor rasta), ATK oznaka: L01FD04

Mehanizam djelovanja

Enhertu, trastuzumab derukstekan, konjugat je protutijela usmjerenog na HER2 i lijeka. Protutijelo je humanizirani anti-HER2 IgG1 spojen na derukstekan, inhibitor topoizomerase I (DXd) vezan tetrapeptidnom poveznicom koja se cijepa. Konjugat protutijelo-lijek stabilan je u plazmi. Funkcija protutijela u lijeku jest da se veže na HER2 izražen na površini određenih tumorskih stanica. Nakon što se veže, kompleks trastuzumab derukstekan se internalizira, a lizosomski enzimi unutar stanice,

koji su pojačano prisutni u stanicama raka, cijepaju poveznicu. Nakon što bude oslobođen, DXd koji može proći kroz membranu uzrokuje oštećenje DNA i apoptozu (programiranu smrt stanice). DXd, derivat eksatekana, otprilike je deseterostruko potentniji od SN-38, aktivnog metabolita irinotekana.

In vitro ispitivanja pokazuju da se protutijelo u trastuzumab derukstekanu, koje ima isti slijed aminokiselina kao i trastuzumab, također veže za FcγRIIIa i komplement C1q. Protutijelo posreduje u staničnoj citotoksičnosti ovisnoj o protutijelima (engl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) u ljudskim stanicama raka dojke s prekomjernom ekspresijom HER2. Osim toga, protutijelo inhibira signale putem fosfatidilinozitol 3-kinaze (PI3-K) u ljudskim stanicama raka dojke s prekomjernom ekspresijom HER2.

Klinička djelotvornost

HER2-pozitivan rak dojke

Ispitivanje DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Enhertu ispitane su u ispitivanju DESTINY-Breast03, multicentričnom, otvorenom, aktivnim lijekom kontroliranom, randomiziranom ispitivanju faze 3 provedenom u dvije skupine bolesnika s HER2-pozitivnim, neresektabilnim ili metastatskim rakom dojke, koji su prethodno primili terapiju trastuzumabom i taksanom zbog metastatske bolesti ili im se bolest vratila tijekom ili unutar 6 mjeseci od završene adjuvantne terapije.

Za utvrđivanje HER2 pozitivnosti definirane kao HER2 IHK 3+ ili pozitivan ISH test upotrijebljeni su pohranjeni uzorci tumora dojke. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s anamnezom IBP-a/pneumonitisa kojima je bilo potrebno liječenje steroidima ili s IBP-om/pneumonitisom na probiru, bolesnici s neliječenim i simptomatskim metastazama na mozgu, bolesnici s anamnezom klinički značajne srčane bolesti i bolesnici prethodno liječeni konjugatom protutijela i lijeka anti-HER2 u metastatskoj fazi. Bolesnici su randomizirani 1:1 kako bi primali ili lijek Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg (N = 261) ili trastuzumab emtanzin u dozi od 3,6 mg/kg (N = 263) primjenjivan intravenskom infuzijom jednom svaka tri tjedna. Randomizacija je stratificirana na temelju statusa hormonskih receptora, prethodnog liječenja pertuzumabom i visceralne bolesti u anamnezi. Liječenje je primjenjivano do progresije bolesti, smrti, povlačenja pristanka ili neprihvatljive toksičnosti.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS) prema procjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *blinded independent central review*, BICR) na temelju kriterija za procjenu odgovora solidnih tumora (engl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1). Ključna sekundarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Sekundarne mjere ishoda bile su preživljenje bez progresije bolesti na temelju procjene ispitivača, stopa potvrđenih objektivnih odgovora (engl. *objective response rate*, ORR) i trajanje odgovora (engl. *duration of response*, DOR).

Demografske značajke bolesnika i početne značajke bolesti bile su slično raspodijeljene u obje skupine bolesnika. U 524 randomizirana bolesnika, početne demografske značajke i značajke bolesti bile su: medijan dobi 54 godine (raspon: od 20 do 83); 65 godina ili stariji (20,2 %); žene (99,6 %); Azijci (59,9 %), bijelci (27,3 %), crnci ili Afroamerikanci (3,6 %); funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj skupini za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 (62,8 %) ili 1 (36,8 %); status hormonskih receptora (pozitivan: 51,9 %); prisutna visceralna bolest (73,3 %); prisutnost metastaza na mozgu na početku ispitivanja (15,6 %); 48,3 % bolesnika prethodno je primilo jednu liniju sistemske terapije za metastatsku bolest. Postotak bolesnika koji prethodno nisu primili terapiju za liječenje metastatske bolesti iznosio je 9,5 %. Postotak bolesnika koji su prethodno liječeni pertuzumabom iznosio je 61,1 %.

Na unaprijed određenoj interim analizi za PFS na temelju 245 događaja (73 % ukupnih događaja planiranih za konačnu analizu), ispitivanje je pokazalo statistički značajno poboljšanje PFS-a prema BICR-u u bolesnika randomiziranih na Enhertu u usporedbi s trastuzumab emtanzinom. Podaci PFS-a prema BICR-u, dobiveni primarnom analizom podataka (prikupljenih do 21. svibnja 2021.), i ažurirani

rezultati za OS, ORR i DOR na temelju podataka prikupljenih do 25. srpnja 2022. prikazani su u tablici 4.

Tablica 4: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju DESTINY-Breast03

Parametar djelotvornosti	Enhertu N = 261	Trastuzumab emtanzin N = 263
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema BICR-u^a		
Broj događaja (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	ND (18,5; NP)	6,8 (5,6; 8,2)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,28 (0,22; 0,37)	
p-vrijednost	p < 0,000001 [†]	
Ukupno preživljenje (OS)^b		
Broj događaja (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	ND (40,5; NP)	ND (34,0; NP)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,64 (0,47; 0,87)	
p-vrijednost ^c	p = 0,0037	
PFS prema BICR-u (ažurirano)^b		
Broj događaja (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	28,8 (22,4; 37,9)	6,8 (5,6; 8,2)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,33 (0,26; 0,43)	
Stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR) prema BICR-u^b		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
95 % CI	(73,1; 83,4)	(29,2; 41,1)
Potpuni odgovor n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Djelomični odgovor n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
Trajanje odgovora prema BICR-u^b		
Medijan, mjeseci (95 % CI)	36,6 (22,4; NP)	23,8 (12,6; 34,7)

CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti; ND = nije dosegnuto

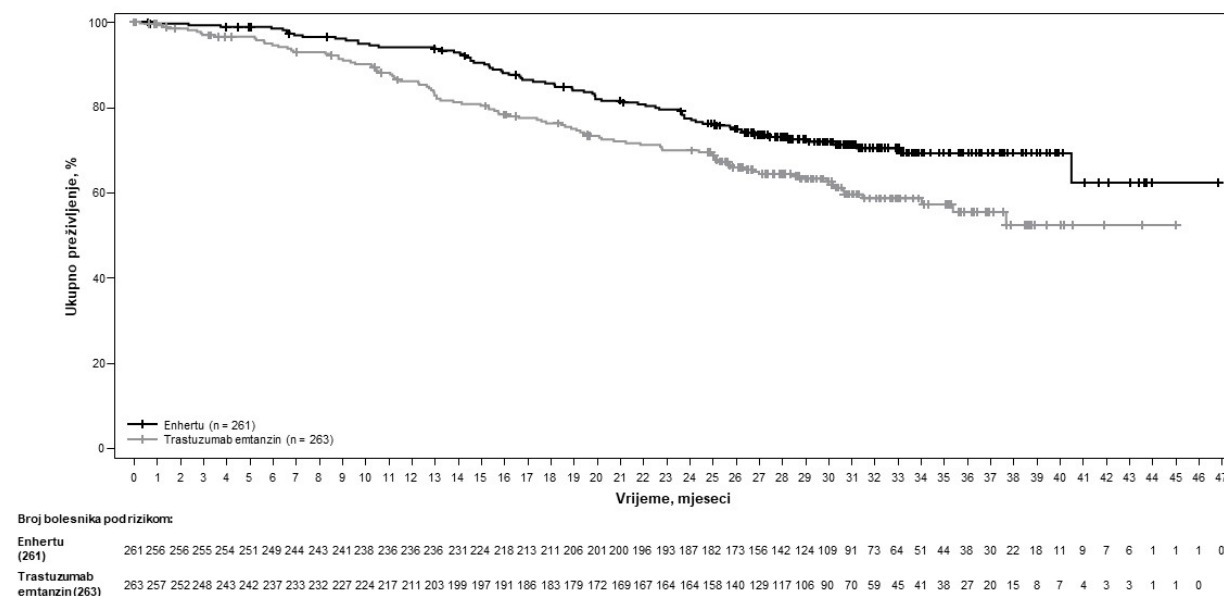
[†] Prikazano sa 6 decimalnih mjesta

^a Datum prestanka prikupljanja podataka: 21. svibnja 2021.

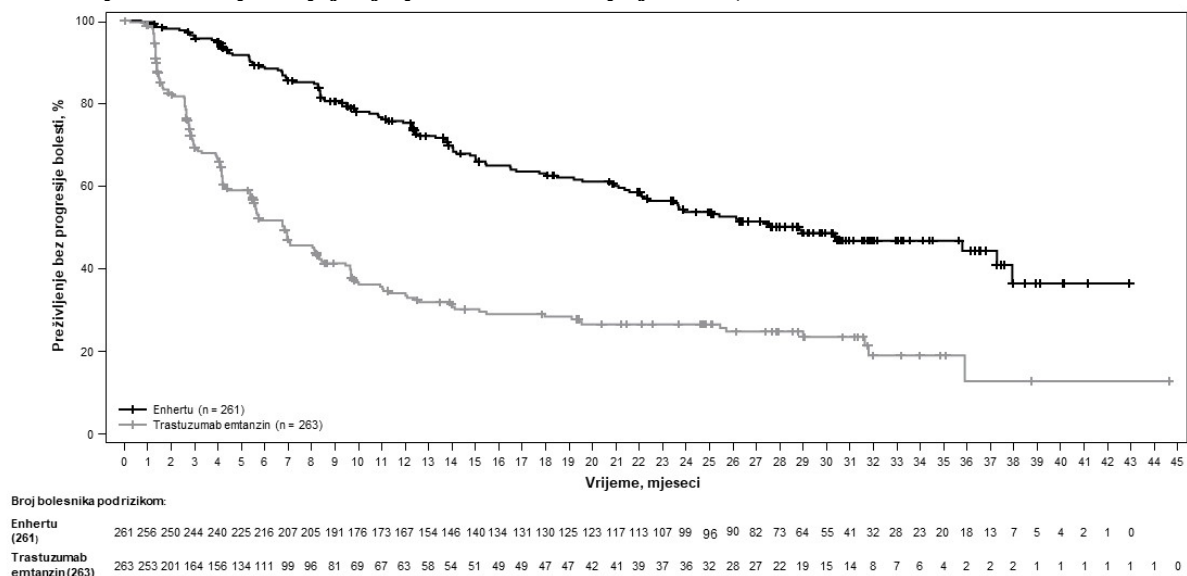
^b Datum prestanka prikupljanja podataka za unaprijed planiranu interim analizu OS-a: 25. srpnja 2022.

^c P-vrijednost temelji se na stratificiranom log-rang testu; premašena je granica djelotvornosti od 0,013.

Slika 1: Kaplan-Meierov dijagram ukupnog preživljenja (datum prestanka prikupljanja podataka: 25. srpnja 2022.)



Slika 2: Kaplan-Meierov dijagram preživljenja bez progresije bolesti prema BICR-u (datum prestanka prikupljanja podataka: 25. srpnja 2022.)



Slični rezultati za PFS opaženi su u podskupinama unaprijed definiranim prema prethodnoj terapiji pertuzumabom, statusu hormonskih receptora i prisutnosti visceralne bolesti.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Enhertu procijenjene su u ispitivanju DESTINY-Breast02, randomiziranom, multicentričnom, otvorenom, aktivnim lijekom kontroliranom ispitivanju faze 3 u koje su bili uključeni bolesnici s neresektibilnim ili metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojke, rezistentnim ili refraktornim na prethodnu T-DM1 terapiju. Za utvrđivanje HER2 pozitivnosti definirane kao HER2 IHK 3+ ili pozitivan ISH test, upotrijebljeni su pohranjeni uzorci tumora dojke. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s anamnezom IBP-a/pneumonitisa kojima je bilo potrebno liječenje steroidima ili s IBP-om/pneumonitisom na probiru, bolesnici s neliječenim i simptomatskim metastazama na mozgu i bolesnici s anamnezom klinički značajne srčane bolesti. Bolesnici su randomizirani u omjeru 2:1 kako bi primali ili lijek Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg (n = 406) intravenskom infuzijom svaka tri tjedna ili terapiju prema izboru liječnika (n = 202, trastuzumab plus kapecitabin ili lapatinib plus kapecitabin). Randomizacija je stratificirana na temelju statusa hormonskih receptora, prethodnog liječenja pertuzumabom i visceralne bolesti u anamnezi. Terapija je primjenjivana do progresije bolesti, smrti, povlačenja pristanka ili neprihvatljive toksičnosti.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) prema procjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (BICR) na temelju kriterija za procjenu odgovora solidnih tumora RECIST v1.1. Ključna sekundarna mjera ishoda za djelotvornost bila je ukupno preživljenje (OS). Sekundarni ciljevi bili su PFS na temelju procjene ispitivača, stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DOR).

Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su slične u obje liječene skupine. U 608 randomiziranih bolesnika medijan dobi iznosio je 54 godine (raspon: od 22 do 88); žene (99,2 %); bijelci (63,2 %), Azijci (29,3 %), crnci ili Afroamerikanci (2,8 %); funkcionalni status prema Istočnoj kooperativnoj skupini za onkologiju (engl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 (57,4 %) ili 1 (42,4 %); status hormonskih receptora (pozitivan: 58,6 %); prisutna visceralna bolest (78,3 %); prisutnost metastaza na mozgu na početku ispitivanja (18,1 %) i 4,9 % bolesnika prethodno je primilo jednu liniju sistemske terapije za metastatsku bolest.

Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 5 i slikama 3 i 4.

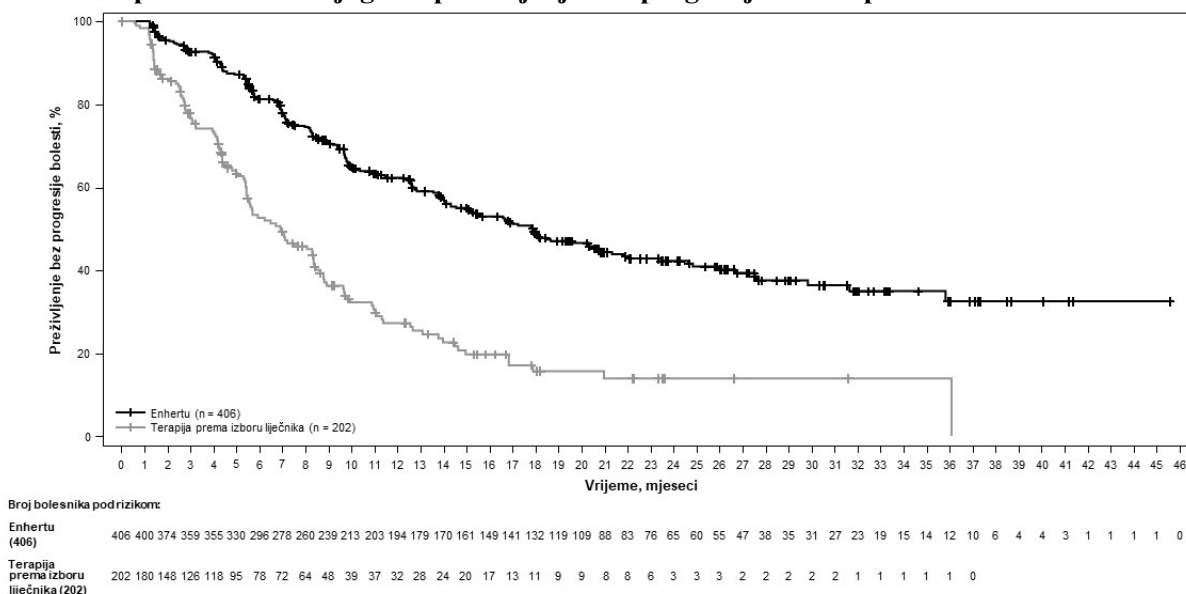
Tablica 5: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju DESTINY-Breast02

Parametar djelotvornosti	Enhertu N = 406	Liječenje prema izboru liječnika N = 202
PFS prema BICR-u		
Broj događaja (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,36 (0,28; 0,45)	
p-vrijednost	p < 0,000001 [†]	
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj događaja (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	39,2 (32,7; NP)	26,5 (21,0; NP)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,66 (0,50; 0,86)	
p-vrijednost ^a	p = 0,0021	
PFS prema procjeni ispitivača		
Broj događaja (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	16,7 (14,3; 19,6)	5,5 (4,4; 7,0)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,28 (0,23; 0,35)	
Stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR) prema BICR-u		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
95 % CI	(65,0; 74,1)	(23,0; 36,0)
Potpuni odgovor n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Djelomičan odgovor n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
Trajanje odgovora prema BICR-u		
Medijan, mjeseci (95 % CI)	19,6 (15,9; NP)	8,3 (5,8; 9,5)

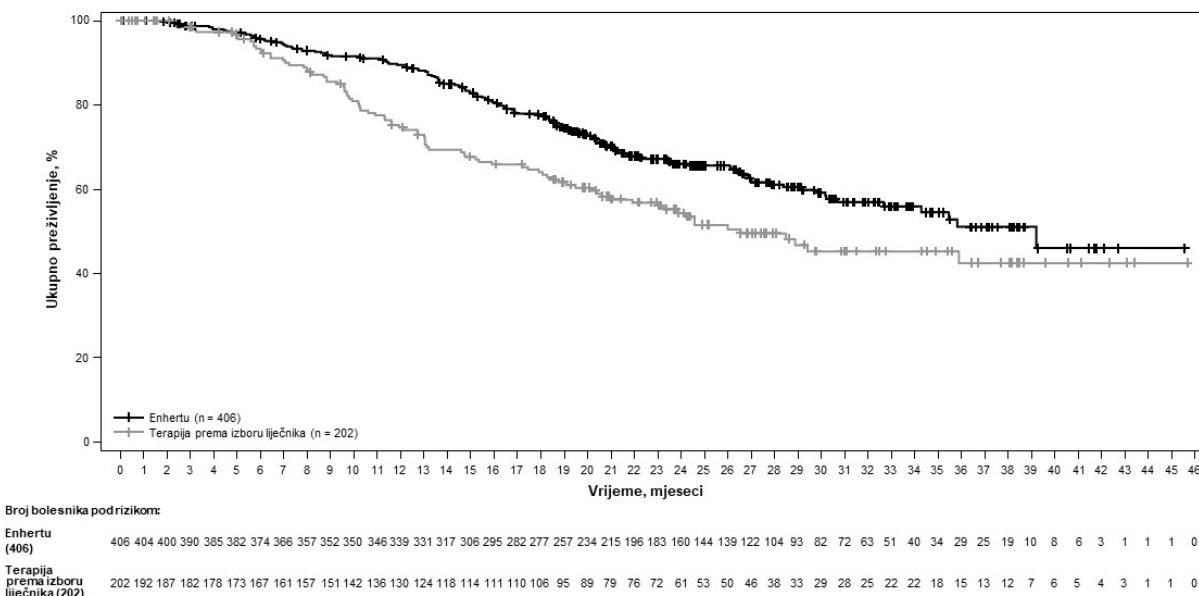
CI = interval pouzdanosti; NP = ne može se procijeniti

[†] Prikazano sa 6 decimalnih mjesta^a P-vrijednost temelji se na stratificiranom log-rang testu; premašena je granica djelotvornosti od 0,004.

Slika 3: Kaplan-Meierov dijagram preživljenja bez progresije bolesti prema BICR-u



Slika 4: Kaplan-Meierov dijagram ukupnog preživljenja



Ispitivanje DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Enhertu ispitane su u ispitivanju DESTINY-Breast01, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 2, s jednom skupinom u koju su bile uključene bolesnice s HER2-pozitivnim, neresektibilnim i/ili metastatskim rakom dojke koje su prethodno primile dva ili više protokola na temelju anti-HER2 terapije, koji su uključivali trastuzumab emtanzin (100 %), trastuzumab (100 %) i pertuzumab (65,8 %). Kako bi se pokazala HER2 pozitivnost, definirana kao HER2 IHK 3+ ili ISH-pozitivnost, upotrijebljeni su pohranjeni uzorci tumora dojke. Iz ispitivanja su isključene bolesnice s već liječenim IBP-om ili s IBP-om na probiru, bolesnice s neliječenim ili simptomatskim metastazama na mozgu i bolesnice koje su u anamnezi imale klinički značajnu srčanu bolest. Uključene bolesnice imale su najmanje 1 mjerljivu leziju prema kriterijima RECIST v1.1. Enhertu je primijenjen intravenskom infuzijom u dozi od 5,4 mg/kg jednom svaka tri tjedna do progresije bolesti, smrti, povlačenja pristanka ili neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR) prema kriterijima RECIST v1.1 u populaciji predviđenoj za liječenje (engl. *intent-to-treat*) na temelju procjene neovisnog središnjeg povjerenstva (engl. *independent central review*, ICR). Sekundarna mjera ishoda za djelotvornost bila je trajanje odgovora (DOR).

Početne demografske značajke i značajke bolesti u 184 bolesnice uključene u ispitivanje DESTINY-Breast01 bile su: medijan dobi 55 godina (raspon: od 28 do 96); 65 godina ili starije (23,9 %); žene (100 %); bjelkinje (54,9 %), Azijke (38,0 %), crkinje ili Afroamerikanke (2,2 %); procjena funkcionalnog statusa ECOG 0 (55,4 %) ili 1 (44,0 %); status hormonskih receptora (pozitivan: 52,7 %); prisutna visceralna bolest (91,8 %); prethodno liječene i stabilne metastaze na mozgu (13,0 %); medijan broja prethodnih terapija u metastatskoj fazi: 5 (raspon: od 2 do 17); zbroj promjera ciljanih lezija (< 5 cm: 42,4 %, ≥ 5 cm: 50,0 %).

Ranija analiza (medijan trajanja praćenja od 11,1 mjeseci [raspon: od 0,7 do 19,9 mjeseci]) pokazala je stopu potvrđenih objektivnih odgovora od 60,9 % (95 % CI: 53,4; 68,0), od čega je bilo 6,0 % potpunih odgovora i 54,9 % djelomičnih odgovora; 36,4 % bolesnica imalo je stabilnu bolest, 1,6 % imalo je progresivnu bolest, a 1,1 % nije se mogao procijeniti. Medijan trajanja odgovora u to vrijeme bio je 14,8 mjeseci (95 % CI: 13,8; 16,9), a odgovor je u 81,3 % bolesnica s odgovorom trajao ≥ 6 mjeseci (95 % CI: 71,9; 87,8). Rezultati analize podataka prikupljenih do novijeg datuma prestanka njihovog prikupljanja, s medijanom trajanja praćenja od 20,5 mjeseci (raspon: od 0,7 do 31,4 mjeseca), prikazani su u tablici 6.

Tablica 6: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju DESTINY-Breast01 (analiza skupa podataka bolesnica predviđenih za liječenje)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Stopa potvrđenih objektivnih odgovora (95 % CI)*†	61,4 % (54,0; 68,5)
Potpuni odgovor (CR)	6,5 %
Djelomični odgovor (PR)	54,9 %
Trajanje odgovora‡	
Medijan, mjeseci (95 % CI)	20,8 (15,0; ND)
% s trajanjem odgovora ≥ 6 mjeseci (95 % CI)§	81,5 % (72,2; 88,0)

ORR 95 % CI izračunan Clopper-Pearsonovom metodom

CI = interval pouzdanosti

95 % CI izračunani Brookmeyer-Crowleyevom metodom

*Potvrđeni odgovori (zaslijepljeno neovisno središnje povjerenstvo) definirani su kao zabilježeni odgovor bilo CR ili PR, potvrđen ponovljenom slikovnom pretragom najmanje 4 tjedna nakon kontrolnog pregleda kad je prvi put opažen odgovor.

†Od 184 bolesnice, 35,9 % imalo je stabilnu bolest, 1,6 % imalo je progresivnu bolest, a 1,1 % nije se mogao procijeniti.

‡Uključuje 73 bolesnice s cenzuriranim podacima.

§Na temelju Kaplan-Meierove procjene

ND = nije dosegnuto

Dosljedno antitumorsko djelovanje opaženo je u svim podskupinama unaprijed definiranim na temelju prethodne terapije pertuzumabom i statusa hormonskih receptora.

Rak dojke slabo i ultraslabo pozitivnog HER2 statusa

Ispitivanje DESTINY-Breast06 (NCT04494425)

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Enhertu ispitane su u ispitivanju DESTINY-Breast06, randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 provedenom u 866 odraslih bolesnika s uznapredovalim ili metastatskim HR+ rakom dojke sa slabom ekspresijom HER2 (IHK 1+ ili IHK 2+/ISH-) ili ultraslabom ekspresijom HER2, što je bilo određeno testom PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) provedenim u središnjem laboratoriju. Ultraslaba ekspresija HER2 (IHK 0 s bojenjem membrane, u ispitivanju opisano kao IHK > 0 < 1+) definirana je kao slabo i nepotpuno bojenje membrane na HER2 vidljivo u 10 % ili manje tumorskih stanica. Bolesnici su bili pogodni za uključivanje ako su imali progresiju bolesti uz (a) najmanje 2 linije endokrine terapije za metastatsku bolest ili (b) jednu liniju endokrine terapije za metastatsku bolest i dokazanu progresiju bolesti u roku

od 24 mjeseca od početka adjuvantne endokrine terapije, ili u roku od 6 mjeseci od početka primjene prve linije endokrine terapije u kombinaciji s inhibitorom CDK 4/6 za metastatsku bolest. Bolesnici koji su ranije primali kemoterapiju kao dio neoadjuvantne ili adjuvantne terapije bili su pogodni za uključanje ako im je interval bez bolesti trajao dulje od 12 mjeseci. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici koji su prethodno primali kemoterapiju zbog uznapredovale ili metastatske bolesti, bolesnici s anamnezom IBP-a/pneumonitisa kojima je bilo potrebno liječenje steroidima ili IBP-om/pneumonitisom pri probiru, nekontroliranom ili značajnom kardiovaskularnom bolešću, neliječenim i simptomatskim metastazama na mozgu ili funkcionalnim ECOG statusom > 1.

Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 1:1 ili u skupinu koja je primala lijek Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg (N = 436) intravenskom infuzijom svaka tri tjedna ili u skupinu koja je primala kemoterapiju jednim lijekom prema izboru liječnika (N = 430, kapecitabin 60 %, nab-paklitaksel 24 % ili paklitaksel 16 %). Randomizacija je bila stratificirana prema prethodnoj primjeni inhibitora CDK4/6 (da ili ne), prethodnoj primjeni taksana kod nemetastatske bolesti (da ili ne) i HER2 IHC statusu tumorskih uzoraka (IHK 2+/ISH-, IHK 1+, IHK > 0 < 1+). Liječenje lijekom Enhertu provodilo se do progresije bolesti, smrti, povlačenja pristanka ili neprihvatljive toksičnosti.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u bolesnika s rakom dojke slabo pozitivnog HER2 statusa prema procjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (BICR) na temelju kriterija za procjenu odgovora solidnih tumora RECIST v1.1. Ključne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su PFS prema procjeni BICR-a na temelju RECIST v1.1 kriterija u ukupnoj populaciji (slabo i ultraslabo pozitivan HER2 status), OS u bolesnika sa slabo pozitivnim HER2 i OS u ukupnoj populaciji. ORR i DOR bili su sekundarne mjere ishoda.

U ukupnoj populaciji, demografske značajke i početne značajke tumora nisu se razlikovale između liječenih skupina. Od 866 randomiziranih bolesnika, čiji je medijan dobi bio 57 godina (raspon: od 28 do 87), 31 % bilo je u dobi od 65 godina ili starije; 99,9 % bile su žene; 53 % bili su bijelci, 35 % Azijci, a 1 % crnci ili Afroamerikanci. Funkcionalni ECOG status bolesnika bio je 0 (59 %) ili 1 (39 %) na početku ispitivanja; 18 % imalo je IHK tumora > 0 < 1+, 55 % imalo je IHK 1+, 27 % imalo je IHK 2+/ISH-; 67 % imalo je metastaze na jetri, 32 % metastaze na plućima, 8 % metastaze na mozgu, a 3 % metastaze samo na kostima. Bolesnici su primili medijan od 2 prethodne linije endokrine terapije za metastatsku bolest (raspon: od 1 do 5) s time da ih je 17 % primilo jednu, a 68 % 2 terapije. Osamdeset devet posto bolesnika prethodno je primilo endokrinu terapiju u kombinaciji s inhibitorom CDK4/6 za metastatsku bolest, 47 % prethodno je primilo antraciklin, a 41 % prethodno je primalo taksane za nemetastatsku bolest.

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u tablici 7 i slikama 5 i 6.

Tablica 7: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju DESTINY-Breast06

Parametar djelotvornosti	Slabo pozitivan HER2		Ukupna populacija (slabo i ultraslabo pozitivan HER2)	
	Enhertu (N = 359)	kemoterapija (N = 354)	Enhertu (N = 436)	kemoterapija (N = 430)
Preživljenje bez progresije bolesti prema BICR-u				
Broj događaja (%)	225 (62,7)	232 (65,5)	269 (61,7)	271 (63,0)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	13,2 (11,4; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)	13,2 (12,0; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,62 (0,52; 0,75)		0,64 (0,54; 0,76)	
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
Ukupno preživljenje*				
Broj događaja (%)	136 (37,9)	146 (41,2)	161 (36,9)	174 (40,5)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	28,9 (25,7; 33,7)	27,1 (23,5; 29,9)	28,9 (26,4; 32,7)	27,4 (23,9; 29,9)

Parametar djelotvornosti	Slabo pozitivan HER2		Ukupna populacija (slabo i ultraslabo pozitivan HER2)	
	Enhertu (N = 359)	kemoterapija (N = 354)	Enhertu (N = 436)	kemoterapija (N = 430)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,83 (0,66; 1,05)		0,81 (0,66; 1,01)	
Stopa potvrđenih objektivnih odgovora prema BICR-u [†]				
n (%)	203 (56,5)	114 (32,2)	250 (57,3)	134 (31,2)
95 % CI	51,2; 61,7	27,4; 37,3	52,5; 62,0	26,8; 35,8
Trajanje odgovora prema BICR-u [†]				
Medijan, mjeseci (95 % CI)	14,1 (11,8; 15,9)	8,6 (6,7; 11,3)	14,3 (12,5; 15,9)	8,6 (6,9; 11,5)

Datum prestanka prikupljanja podataka: 18. ožujka 2024.

CI = interval pouzdanosti

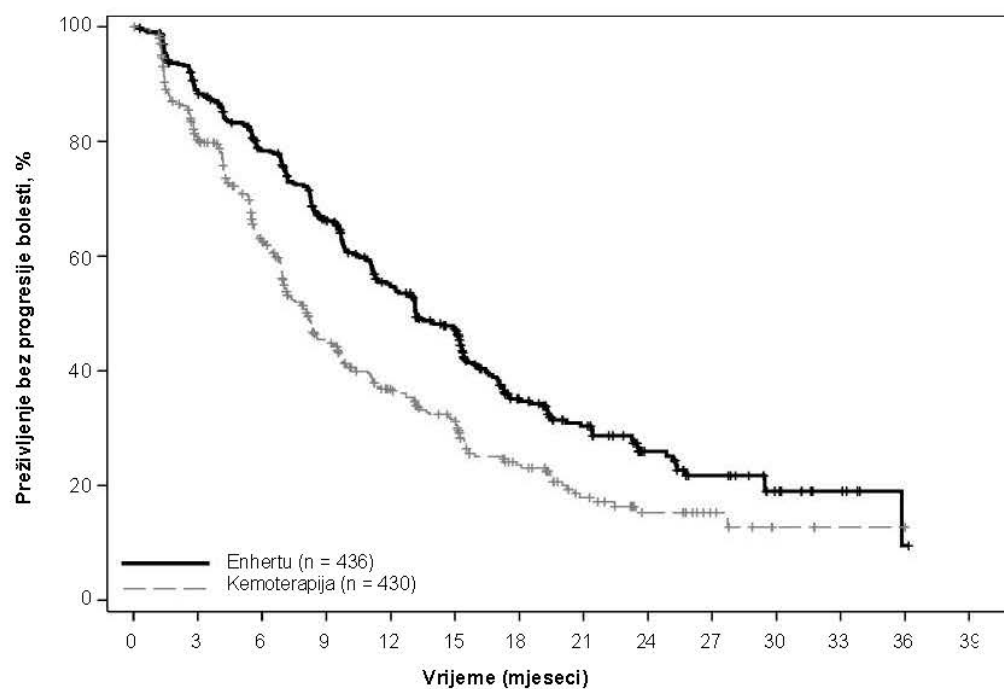
*Prva planirana interim analiza.

[†]Rezultati nisu bili kontrolirani na pogrešku tipa 1 pa ih je potrebno tumačiti deskriptivno.

Dosljedno koristan učinak na PFS opažen je u više unaprijed definiranih podskupina, uključujući podskupine definirane prema ekspresiji HER2 (IHK > 0 < 1+, IHK 1+, IHK 2+/ISH-), prethodnoj primjeni inhibitora CDK4/6 (da ili ne), prethodnoj primjeni taksana kod nemetastatske bolesti (da ili ne) i broju prethodnih linija endokrine terapije za metastatsku bolest.

U podskupini s ultraslabo pozitivnim HER2 statusom (n = 152), medijan PFS-a iznosio je 13,2 mjeseca (95 % CI: 9,8; 17,3) u bolesnika randomiziranih da primaju lijek Enhertu (N = 76) i 8,3 mjeseca (95 % CI: 5,8; 15,2) u bolesnika randomiziranih da primaju kemoterapiju uz omjer hazarda od 0,78 (95 % CI: 0,50; 1,21). Medijan OS-a iznosio je 29,5 mjeseci (95 % CI: 27,9; NP) u bolesnika randomiziranih da primaju lijek Enhertu, a 27,4 mjeseca (95 % CI: 19,4; NP) u bolesnika randomiziranih da primaju kemoterapiju uz omjer hazarda od 0,75 (95 % CI: 0,43; 1,29). Stopa potvrđenih objektivnih odgovora bila je 61,8 % (95 % CI: 50,0; 72,8) i 26,3 % (95 % CI: 16,9; 37,7) u bolesnika randomiziranih da primaju lijek Enhertu odnosno kemoterapiju. Medijan trajanja odgovora iznosio je 14,3 mjeseca (95 % CI: 9,2; 20,7) i 14,1 mjesec (95 % CI: 5,9; nije se moglo procijeniti) u bolesnika randomiziranih da primaju lijek Enhertu odnosno kemoterapiju.

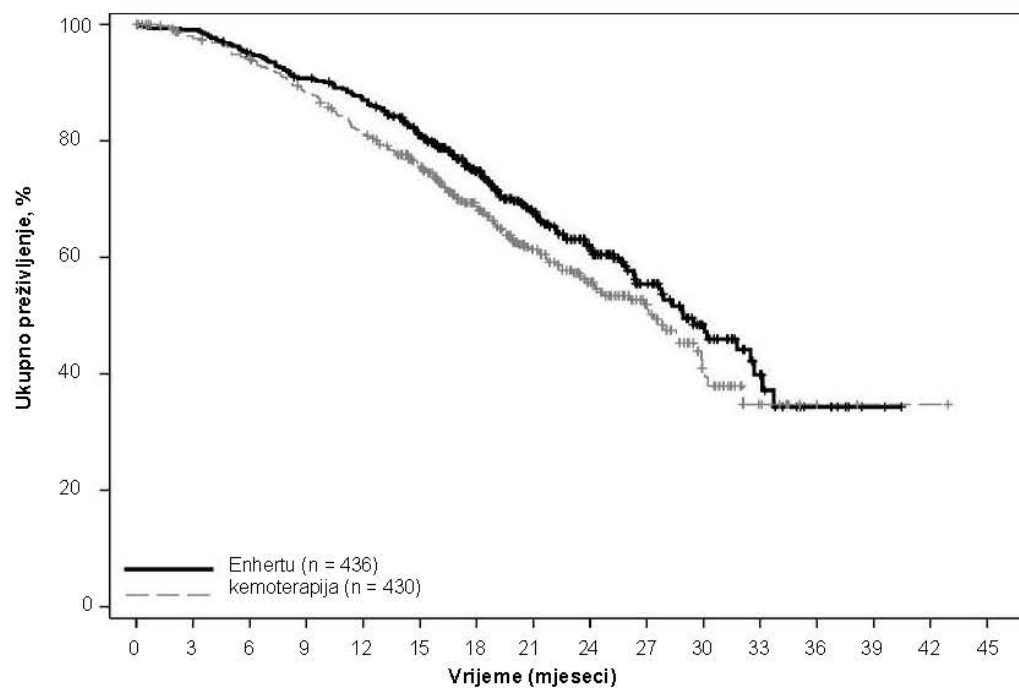
Slika 5: Kaplan-Meierova krivulja preživljenja bez progresije bolesti (ukupna populacija)



Broj pod rizikom

Enhertu	436	375	319	258	199	156	82	56	32	21	11	6	1	0
Kemoterapija	430	306	224	142	103	79	44	25	13	7	2	1	1	0

Slika 6: Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja (ukupna populacija)



Broj pod rizikom

Enhertu	436	431	412	391	373	329	235	169	120	69	39	16	7	2	0	0
Kemoterapija	430	402	387	360	328	292	210	143	101	62	27	9	3	1	1	0

Ispitivanje DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Enhertu ispitane su u ispitivanju DESTINY-Breast04, randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 provedenom u 557 odraslih bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim rakom dojke slabo pozitivnog HER2 statusa. Ispitivanje je obuhvaćalo 2 kohorte: 494 bolesnika s pozitivnim hormonskim receptorom (HR+) i 63 bolesnika s negativnim hormonskim receptorom (HR-). Niska razina ekspresije hormonskih receptora, tj. slabo pozitivan HER2 status, definirana je kao IHK 1+ (definirano kao slabo vidljivo, djelomično bojenje membrane u više od 10 % tumorskih stanica) ili IHK 2+/ISH-, što je određeno testom PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) provedenim u središnjem laboratoriju. Bolesnici su morali primiti kemoterapiju zbog metastaza ili imati recidiv bolesti tijekom ili unutar 6 mjeseci od završene adjuvantne kemoterapije. Prema kriterijima uključenja, bolesnici koji su bili HR+ morali su primiti najmanje jednu endokrinu terapiju i biti neprikladni za daljnju endokrinu terapiju u vrijeme randomizacije. Bolesnici su randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala lijek Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg (N = 373) intravenskom infuzijom svaka tri tjedna ili u skupinu koja je primala kemoterapiju prema izboru liječnika (N = 184, eribulin 51,1 %, kapecitabin 20,1 %, gemcitabin 10,3 %, nab-paklitaksel 10,3 % ili paklitaksel 8,2 %). Randomizacija je stratificirana na temelju imunohistokemijskog HER2 statusa uzoraka tumora (IHK 1+ ili IHK 2+/ISH-), broja prethodno primljenih kemoterapija zbog metastaza (1 ili 2) i statusa HR / prethodnog liječenja inhibitorom CDK4/6 (HR+ uz prethodno liječenje inhibitorom CDK4/6, HR+ bez prethodnog liječenja inhibitorom CDK4/6 ili HR-). Liječenje je primjenjivano do progresije bolesti, smrti, povlačenja pristanka ili neprihvatljive toksičnosti. Iz ispitivanja su isključeni bolesnici s anamnezom IBP-a/pneumonitisa kojima je bilo potrebno liječenje steroidima ili s IBP-om/pneumonitisom na probiru i klinički značajnom srčanom bolesti. Isključeni su bili i bolesnici s neliječenim ili simptomatskim metastazama u mozgu ili s procjenom funkcionalnog statusa ECOG > 1.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je preživljenje bez progresije bolesti (PFS) u bolesnika s HR+ rakom dojke prema procjeni zaslijepljenog neovisnog središnjeg povjerenstva (BICR) na temelju kriterija za procjenu odgovora solidnih tumora RECIST v1.1. Ključne sekundarne mjere ishoda bile su preživljenje bez progresije bolesti prema procjeni BICR-a na temelju RECIST v1.1 u ukupnoj populaciji (svi randomizirani bolesnici HR+ i HR-), ukupno preživljenje (OS) u HR+ bolesnika i OS u ukupnoj populaciji. Stopa objektivnog odgovora (ORR), trajanje odgovora (DOR) i ishodi prema samoprocjeni bolesnika (engl. *patient-reported outcomes*, PRO) bile su sekundarne mjere ishoda.

Demografske značajke i početne značajke tumora bile su slične u obje liječene skupine. U 557 randomiziranih bolesnika medijan dobi iznosio je 57 godina (raspon: od 28 do 81); 23,5 % bilo je u dobi od 65 godina ili starije; 99,6 % bile su žene, a 0,4 % muškarci; 47,9 % bolesnika bili su bijelci, 40,0 % Azijci, a 1,8 % crnci ili Afroamerikanci. Bolesnici su na početku imali funkcionalni status ECOG 0 (54,8 %) ili 1 (45,2 %); 57,6 % imalo je status IHK 1+, 42,4 % IHK 2+/ISH-; 88,7 % HR+ i 11,3 % HR-; 69,8 % bolesnika imalo je metastaze u jetri, 32,9 % metastaze u plućima, a 5,7 % metastaze u mozgu. Postotak bolesnika koji su u (neo)adjuvantnoj terapiji primili antraciklin zbog lokalno uznapredovalih i/ili metastaziranih tumora iznosio je 46,3 % odnosno 19,4 %. U slučaju metastaza, bolesnici su primili medijan od 3 prethodne linije sistemske terapije (raspon: od 1 do 9) pri čemu je 57,6 % prethodno primilo 1, a 40,9 % bolesnika 2 protokola kemoterapije; 3,9 % bili su bolesnici u kojih je bolest rano napredovala (progresija bolesti uz neo/adjuvantnu terapiju). U HR+ bolesnika medijan broja prethodnih linija endokrine terapije iznosio je 2 (raspon: od 0 do 9), a 70 % bolesnika prethodno je liječeno inhibitorom CDK4/6.

Rezultati za djelotvornost sažeto su prikazani u tablici 8 i na slikama 7 i 8.

Tablica 8: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju DESTINY-Breast04

Parametar djelotvornosti	Kohorta HR+		Ukupna populacija (kohorte HR+ i HR-)	
	Enhertu (N = 331)	Kemoterapija (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Kemoterapija (N = 184)
Ukupno preživljenje				
Broj događaja (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
p-vrijednost	0,0028		0,001	
Preživljenje bez progresije bolesti prema BICR-u				
Broj događaja (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Omjer hazarda (95 % CI)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
p-vrijednost	< 0,0001		< 0,0001	
Stopa potvrđenih objektivnih odgovora prema BICR-u*				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95 % CI	47,0; 58,0	11,0; 22,8	47,1; 57,4	11,3; 22,5
Potpuni odgovor n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Djelomični odgovor n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Trajanje odgovora prema BICR-u*				
Medijan, mjeseci (95 % CI)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)

CI = interval pouzdanosti

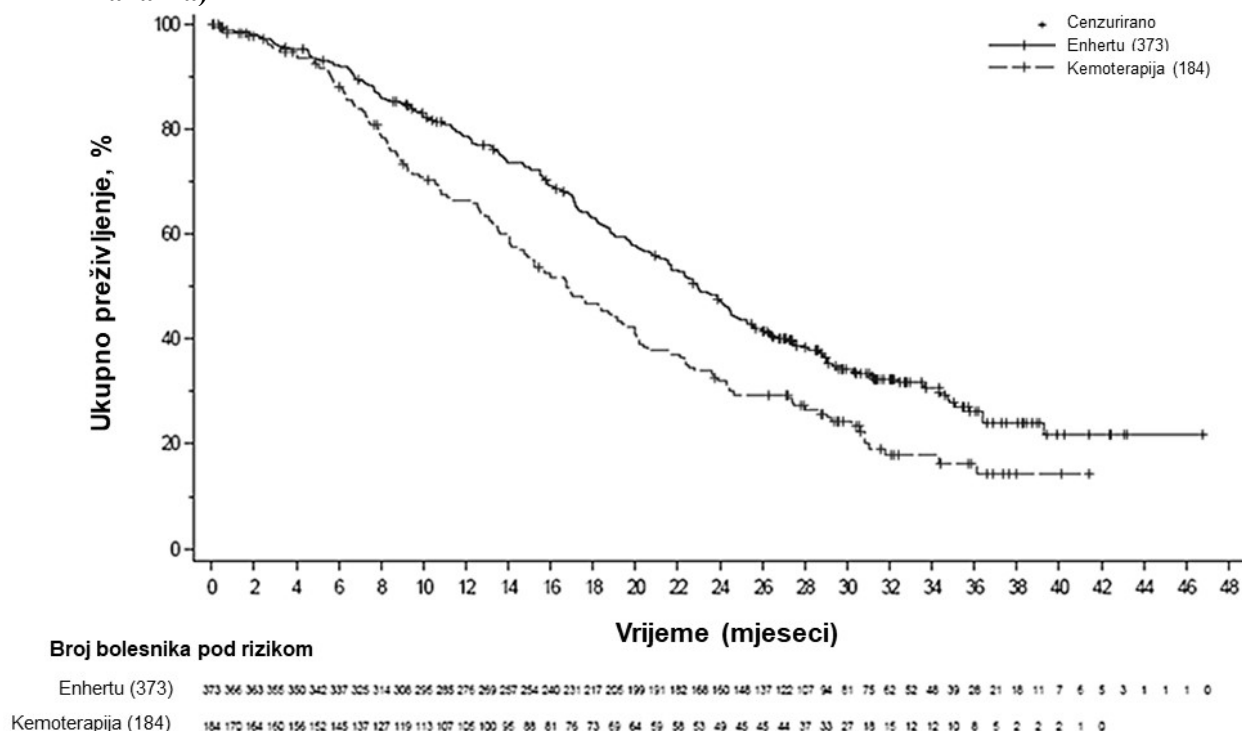
*Na temelju elektroničke test-liste ispitanika iz kohorte HR+: N = 333 u skupini koja je primala Enhertu i N = 166 u skupini na kemoterapiji.

U svim unaprijed definiranim podskupinama bolesnika opažena je postojana korist u pogledu ukupnog preživljenja i preživljenja bez progresije bolesti, uključujući podskupine prema HR statusu, prethodnom liječenju inhibitorom CDK4/6, broju prethodnih kemoterapija i statusu IHK 1+ i IHK 2+/ISH-. U podskupini HR-, u bolesnika randomiziranih na Enhertu, medijan ukupnog preživljenja iznosio je 18,2 mjeseci (95 % CI: 13,6; nije se moglo procijeniti) u usporedbi s 8,3 mjeseci (95 % CI: 5,6; 20,6) u bolesnika randomiziranih na kemoterapiju s omjerom hazarda od 0,48 (95 % CI: 0,24; 0,95). U bolesnika randomiziranih na Enhertu, medijan preživljenja bez progresije bolesti iznosio je 8,5 mjeseci (95 % CI: 4,3; 11,7), a u bolesnika randomiziranih na kemoterapiju 2,9 mjeseci (95 % CI: 1,4; 5,1) s omjerom hazarda od 0,46 (95 % CI: 0,24; 0,89).

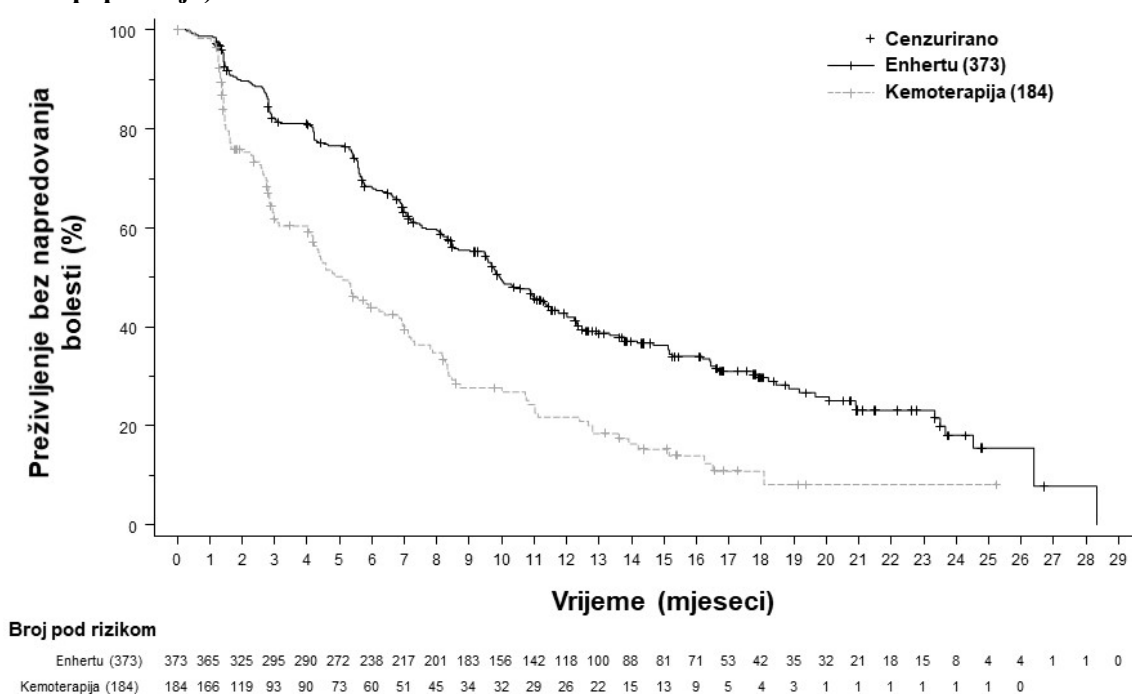
U ažuriranoj deskriptivnoj analizi s medijanom praćenja od 32 mjeseci, poboljšanje u ukupnom preživljenju bilo je sukladno onom u primarnoj analizi. Omjer hazarda u ukupnoj populaciji iznosio je 0,69 (95 % CI: 0,55; 0,86), s medijanom ukupnog preživljenja od 22,9 mjeseci (95 % CI: 21,2; 24,5) u

skupini koja je primala Enhertu naspram 16,8 mjeseci (95 % CI: 14,1; 19,5) u skupini na kemoterapiji. Kaplan-Meierova krivulja ukupnog preživljenja na temelju ažurirane analize prikazana je na slici 7.

Slika 7: Kaplan-Meierov dijagram ukupnog preživljenja (ukupna populacija) (ažurirana analiza)



Slika 8: Kaplan-Meierov dijagram preživljenja bez progresije bolesti prema BICR-u (ukupna populacija)



NSCLC

Ispitivanje DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Enhertu ispitane su u randomiziranom ispitivanju faze 2, DESTINY-Lung02, u kojemu su ocijenjene dvije razine doze. Ni bolesnici ni ispitivači nisu znali koja se

terapijska doza primjenjuje. U ispitivanje su bili uključeni odrasli bolesnici s metastatskim NSCLC-om s mutacijom HER2 koji su primili najmanje jedan kemoterapijski protokol na temelju platine. Aktivirajuću mutaciju HER2 (ERBB2) prospektivno su u tumorskom tkivu utvrdili lokalni laboratoriji primjenom validiranog testa kao što je sekvenciranje sljedeće generacije, lančana reakcija polimerazom ili masena spektrometrija. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg odnosno 6,4 mg/kg svaka 3 tjedna. Randomizacija je stratificirana na temelju prethodnog liječenja protutijelima na receptor programirane stanične smrti 1 (PD-1) i/ili ligand receptora programirane stanične smrti 1 (PD-L1) („da“ naspram „ne“). Liječenje se provodilo do progresije bolesti, smrti, povlačenja pristanka ili neprihvatljive toksičnosti. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s anamnezom IBP-a/pneumonitisa kojima je bilo potrebno liječenje steroidima ili s IBP-om/pneumonitisom na probiru i s klinički značajnom srčanom bolešću. Isključeni su i bolesnici s neliječenim simptomatskim metastazama u mozgu ili s funkcionalnim statusom ECOG > 1.

Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR) prema procjeni BICR-a na temelju kriterija RECIST v1.1. Sekundarna mjera ishoda za djelotvornost bila je trajanje odgovora (DOR).

Demografske značajke i početne značajke bolesti u 102 uključena bolesnika u skupini koja je primala 5,4 mg/kg bile su sljedeće: medijan dobi 59,4 godine (raspon: od 31 do 84); žene (63,7 %); Azijci (63,7 %), bijelci (22,5 %) ili ostali (13,7 %); funkcionalni status ECOG 0 (28,4 %) ili 1 (71,6 %); 97,1 % imalo je mutaciju u domeni kinaze ERBB2, 2,9 % u izvanstaničnoj domeni; 96,1 % imalo je HER2 mutaciju u eksonu 19 ili eksonu 20; 34,3 % imalo je stabilne metastaze u mozgu; 46,1 % bili su bivši pušači, nijedan nije bio aktivan pušač; 21,6 % bolesnika imalo je prethodnu resekciju pluća. Uz prisutnu metastatsku bolest, 32,4 % primilo je prethodno više od 2 sistemske terapije, 100 % primalo je terapiju temeljenu na platini, 73,5 % primalo je anti-PD-1/PD-L1 terapiju, a 50,0 % bolesnika bilo je prethodno liječeno kombinacijom terapije temeljene na platini i anti-PD-1/PD-L1 terapije.

Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani u tablici 9. Medijan trajanja praćenja iznosio je 11,5 mjeseci (datum prestanka prikupljanja podataka: 23. prosinca 2022.).

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju DESTINY-Lung02

Parametri djelotvornosti	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N = 102
Stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR) prema BICR-u	
n (%)	50 (49,0)
(95 % CI)*	(39,0; 59,1)
Potpuni odgovor (CR) n (%)	1 (1,0)
Djelomični odgovor (PR) n (%)	49 (48,0)
Trajanje odgovora	
Medijan, mjeseci (95 % CI)†	16,8 (6,4; NP)

*Vrijednost 95 % CI izračunana Clopper-Pearsonovom metodom.

CI = interval pouzdanosti, NP = ne može se procijeniti

†Vrijednost 95 % CI izračunana Brookmeyer-Crowleyevom metodom.

Rak želuca

DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Enhertu procijenjene su u ispitivanju DESTINY-Gastric04, randomiziranom, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 3 s aktivnom kontrolom. U ispitivanje su bili uključeni odrasli bolesnici s HER2-pozitivnim, lokalno uznapredovalim, neresektabilnim ili metastatskim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja u kojih je došlo do progresije tijekom ili nakon protokola s trastuzumabom. Bolesnici su bili randomizirani 1 : 1 na Enhertu (N = 246) ili ramucirumab plus paklitaksel (N = 248). Randomizacija je stratificirana prema statusu

HER2 (IHK 3+ ili IHK 2+/ISH-pozitivan), geografskoj regiji (Azija [isključujući kontinentalnu Kinu] naspram Zapadne Europe, naspram kontinentalne Kine / ostatka svijeta) i vrijeme do progresije uz prvu liniju terapije (< 6 mjeseci ili ≥ 6 mjeseci). Uzorci tumora morali su imati HER2 pozitivan status definiran kao IHK 3+ ili IHK 2+/ISH-pozitivan status potvrđen u lokalnom ili centralnom laboratoriju. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s anamnezom IBP-a/pneumonitisa kojima je bilo potrebno liječenje steroidima ili s IBP-om/pneumonitisom na probiru, bolesnici s anamnezom klinički značajne srčane bolesti i bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu. Terapija je primjenjivana do progresije bolesti, smrti ili neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je ukupno preživljenje (OS). Sekundarne mjere ishoda bile su preživljenje bez progresije bolesti (PFS), stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DOR).

Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su slične u obje skupine. U 494 bolesnika uključena u ispitivanje DESTINY-Gastric04 medijan dobi bio je 63,7 godina (raspon: od 21,1 do 87,0), 79,4 % bolesnika bili su muškarci, 49,8 % bili su bijelci, 40,1 % bili su Azijci, a 0,4 % crnci ili Afroamerikanci. Bolesnici su imali funkcionalni status ECOG ili 0 (37,4 %) ili 1 (61,9 %); 61,1 % bolesnika imalo je adenokarcinom želuca, a 38,9 % adenokarcinom gastroezofagealnog spoja; 84 % bolesnika imalo je IHK 3+, a 16 % IHK 2+/ISH-pozitivan tumor; 70 % bolesnika imalo je dva ili više metastatskih sjela, 61,7 % imalo je jetrene metastaze, 6,9 % metastaze na mozgu, 15,6 % bolesnika prethodno je primalo imunoterapiju.

Rezultati djelotvornosti sažeto su prikazani na tablici 10 i slici 9.

Tablica 10: Rezultati djelotvornosti u ispitivanju DESTINY-Gastric04

Parametar djelotvornosti	Enhertu N = 246	Ramucirumab plus paklitaksel N = 248
Ukupno preživljenje (OS)		
Broj događaja (%)	124 (50,4)	142 (57,3)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	14,7 (12,1; 16,6)	11,4 (9,9; 15,5)
Omjer hazarda (95 % CI)*	0,70 (0,55; 0,90)	
p-vrijednost†	p = 0,0044	
Preživljenje bez progresije bolesti prema procjeni ispitivača		
Broj događaja (%)	166 (67,5)	156 (62,9)
Medijan, mjeseci (95 % CI)	6,7 (5,6; 7,1)	5,6 (4,9; 5,8)
Omjer hazarda (95 % CI)*	0,74 (0,59; 0,92)	
p-vrijednost	p = 0,0074	
Stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR) prema ocjeni ispitivača††		
n (%)	104 (44,3)	69 (29,1)
95 % CI	(37,8; 50,9)	(23,4; 35,3)
p-vrijednost§	p = 0,0006	
Potpuni odgovor n (%)	7 (3,0)	3 (1,3)
Djelomični odgovor n (%)	97 (41,3)	66 (27,8)
Trajanje odgovora (DOR) prema ocjeni ispitivača		
Medijan, mjeseci (95 % CI)	7,4 (5,7; 10,1)	5,3 (4,1; 5,7)

CI = interval pouzdanosti

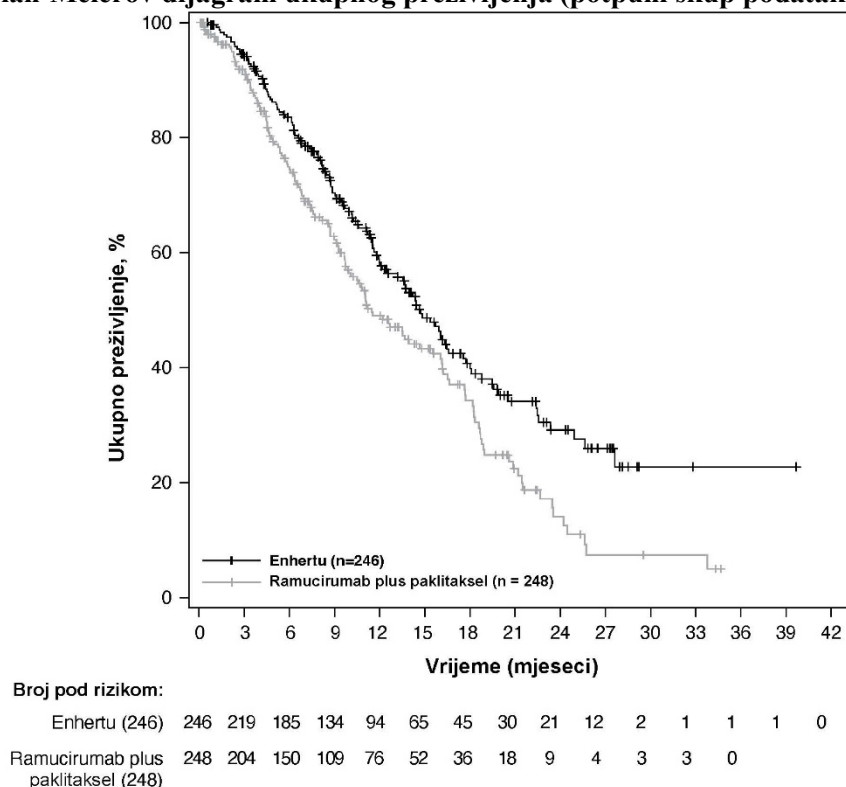
*Dvostrana p-vrijednost iz stratificiranog log-rang testa i stratificiranog Coxovog modela proporcionalnih hazarda prilagođenog za stratifikacijske faktore na temelju interaktivne tehnologije (engl. *Interactive Response Technology*, IRT): HER2 status (IHK 3+ ili IHK 2+/ISH+).

†Na temelju log-rang testa stratificiranog prema HER2 statusu (IHK 3+ ili IHK 2+/ISH+).

††Ispitanici prikladni s obzirom na ORR jesu oni koji su bili randomizirani najmanje 77 dana (tj. 2 × 6 tjedana - 1 tjedan) prije datuma prestanka prikupljanja podataka (engl. *data cut-off date*, DCO) za interim analizu. Potvrđena vrijednost ORR-a izračunana je na temelju prikladnih ispitanika kao denominator: Enhertu = 235, ramucirumab plus paklitaksel = 237.

§P-vrijednost za razliku u ORR-u na temelju Cochran-Mantel-Haenszelovog testa prilagođenog za stratifikacijski faktor: HER2 status (IHK 3+ ili IHK 2+/ISH+).

Slika 9: Kaplan-Meierov dijagram ukupnog preživljenja (potpuni skup podataka za analizu)



Ispitivanje DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Enhertu ispitane su u ispitivanju DESTINY-Gastric02, multicentričnom, otvorenom ispitivanju faze 2 s jednom skupinom ispitanika, provedenom u ispitivačkim centrima u Europi i Sjedinjenim Američkim Državama. U ispitivanje su bili uključeni bolesnici s HER2-pozitivnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja u kojih je zabilježena progresija uz prethodnu terapiju protokolom temeljenim na trastuzumabu. Bolesnici su morali imati HER2-pozitivan status tumora definiran kao IHK 3+ ili IHK 2+/ISH-pozitivnost, potvrđen u centralnom laboratoriju. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s anamnezom IBP-a/pneumonitisa kojima je bilo potrebno liječenje steroidima ili s IBP-om/pneumonitisom na probiru, bolesnici s anamnezom klinički značajne srčane bolesti i bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu. Enhertu je primjenjivan intravenskom infuzijom u dozi od 6,4 mg/kg jednom svaka tri tjedna do progresije bolesti, smrti, povlačenja pristanka ili neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR) prema procjeni ICR-a na temelju kriterija RECIST v1.1. Sekundarne mjere ishoda bile su trajanje odgovora (DOR) i ukupno preživljenje (OS).

U 79 bolesnika uključenih u ispitivanje DESTINY-Gastric02, demografske značajke i početne značajke bolesti bile su: medijan dobi 61 godina (raspon: od 20 do 78); 72 % bolesnika bili su muškarci; 87 % bili su bijelci, 5,0 % Azijci, a 1,0 % crnci ili Afroamerikanci. Bolesnici su imali funkcionalni status ECOG 0 (37 %) ili 1 (63 %); 34 % bolesnika imalo je adenokarcinom želuca, a 66 % adenokarcinom gastroezofagealnog spoja; 86 % bilo je IHK 3+, 13 % IHK 2+/ISH-pozitivno, a 63 % bolesnika imalo je metastaze u jetri.

Rezultati djelotvornosti za stopu objektivnih odgovora (ORR) i trajanje odgovora (DOR) sažeto su prikazani u tablici 11.

Tablica 11: Rezultati za djelotvornost u ispitivanju DESTINY-Gastric02 (potpuni skup podataka za analizu*)

Parametar djelotvornosti	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Datum prestanka prikupljanja podataka: 8. studenoga 2021.</i>	
Stopa potvrđenih objektivnih odgovora[†] % (95 % CI) [‡]	41,8 (30,8; 53,4)
Potpuni odgovor n (%)	4 (5,1)
Djelomičan odgovor n (%)	29 (36,7)
Trajanje odgovora medijan [§] , mjeseci (95 % CI) [¶]	8,1 (5,9; NP)

NP = ne može se procijeniti

*Uključuje sve bolesnike koji su primili najmanje jednu dozu lijeka Enhertu

[†]Prema procjeni neovisnog središnjeg povjerenstva

[‡]Izračunano Clopper-Pearsonovom metodom

[§] Na temelju Kaplan-Meierove procjene

[¶]Izračunano Brookmeyer-Crowleyevom metodom

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Djelotvornost i sigurnost lijeka Enhertu ispitane su u ispitivanju DESTINY- Gastric01, multicentričnom, otvorenom, randomiziranom ispitivanju faze 2, provedenom u ispitivačkim centrima u Japanu i Južnoj Koreji. U ovo potporno ispitivanje bili su uključeni odrasli bolesnici s HER2-pozitivnim, lokalno uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja u kojih je zabilježena progresija uz najmanje dva ili više prethodnih protokola koji su uključivali trastuzumab, fluoropirimidin i platinu. Bolesnici su bili randomizirani u omjeru 2:1 u skupinu koja je primala Enhertu (N = 126) i skupinu koja je primala kemoterapiju prema izboru liječnika: ili irinotekan (N = 55) ili paklitaksel (N = 7). Uzorci tumora morali su imati HER2-pozitivan status definiran kao IHK 3+ ili IHK 2+/ISH-pozitivnost, potvrđen u centralnom laboratoriju. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s IBP-om/pneumonitisom u anamnezi kojima je bilo potrebno liječenje steroidima ili s IBP-om/pneumonitisom na probiru, bolesnici s klinički značajnom srčanom bolešću u anamnezi i bolesnici s aktivnim metastazama u mozgu. Liječenje je primjenjivano do progresije bolesti, smrti, povlačenja pristanka ili neprihvatljive toksičnosti. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa nepotvrđenih objektivnih odgovora (ORR) prema procjeni neovisnog središnjeg povjerenstva (ICR) na temelju kriterija RECIST v1.1. Sekundarne mjere ishoda bile su ukupno preživljenje (OS), preživljenje bez progresije bolesti (PFS), trajanje odgovora (DOR) i stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR).

Demografske značajke i početne značajke bolesti bile su slične u obje skupine. Od 188 bolesnika s medijanom dobi 66 godina (raspon: od 28 do 82), 76 % bolesnika bili su muškarci, 100 % bolesnika bili su Azijci. Bolesnici su imali funkcionalni status ECOG 0 (49 %) ili 1 (51 %); 87 % bolesnika imalo je adenokarcinom želuca, a 13 % adenokarcinom gastroezofagealnog spoja; 76 % bolesnika imalo je IHK 3+, a 23 % IHK 2+/ISH-pozitivnost; 54 % bolesnika imalo je jetrene metastaze, 29 % plućne metastaze; zbroj promjera ciljnih lezija bio je < 5 cm u 47 %, ≥ 5 do < 10 cm u 30 %, ≥ 10 cm u 17 %; 55 % bolesnika primilo je prethodno dva, a 45 % tri ili više protokola za liječenje lokalno uznapredovalog ili metastatskog raka.

Rezultati djelotvornosti (datum prestanka prikupljanja podataka: 3. lipnja 2020.) za Enhertu (n = 126) naspram kemoterapije prema izboru liječnika (n = 62) bile su stope potvrđenih objektivnih odgovora (ORR) 39,7 % (95 % CI: 31,1; 48,8) naspram 11,3 % (95 % CI: 4,7; 21,9). Stopa potpunih odgovora iznosila je 7,9 % naspram 0 %, a stopa djelomičnih odgovora iznosila je 31,7 % naspram 11,3 %. Dodatni rezultati djelotvornosti za Enhertu naspram kemoterapije prema izboru liječnika bili su medijan trajanja odgovora (DOR) od 12,5 mjeseci (95 % CI: 5,6; NP) naspram 3,9 mjeseci (95 % CI: 3,0; 4,9). Medijan preživljenja bez progresije bolesti (PFS) iznosio je 5,6 mjeseci (95 % CI: 4,3; 6,9) naspram 3,5 mjeseci (95 % CI: 2,0; 4,3; omjer hazarda = 0,47 [95 % CI: 0,31; 0,71]). Analiza ukupnog

preživljenja (OS), za koju je unaprijed određeno da će se provesti kad broj smrtnih slučajeva bude 133, pokazala je porast preživljenja uz liječenje lijekom Enhertu u usporedbi sa skupinom liječenom prema izboru liječnika (omjer hazarda = 0,60). Medijan ukupnog preživljenja (OS) iznosio je 12,5 mjeseci (95 % CI: 10,3; 15,2) u skupini koja je primala Enhertu i 8,9 mjeseci (95 % CI: 6,4; 10,4) u skupini liječenoj prema izboru liječnika.

Ostali neresektabilni ili metastatski solidni tumori

Djelotvornost i sigurnost lijeka Enhertu procijenjene su u odraslih bolesnika s prethodno liječenim neresektabilnim ili metastatskim HER2-pozitivnim solidnim tumorima koji su bili uključeni u jedno od tri multicentrična ispitivanja faze 2, a to su: DESTINY-PanTumor02 i potporna ispitivanja DESTINY-Lung01 i DESTINY-CRC02.

DESTINY-PanTumor02

Ispitivanje DESTINY-PanTumor02 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 2 u kojemu je liječeno 267 odraslih bolesnika s lokalno uznapredovalim, neresektabilnim ili metastatskim solidnim tumorima s ekspresijom HER2 (IHK 3+, IHK 2+) koji su napredovali nakon najmanje jednog prethodnog sistemskog protokola ili za koje nije bilo druge zadovoljavajuće mogućnosti liječenja. Bolesnici su primali Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg intravenskom infuzijom svaka tri tjedna. Liječenje se provodilo do napredovanja bolesti, smrti, povlačenja pristanka ili neprihvatljive toksičnosti. Iz ispitivanja su bili isključeni bolesnici s IBP-om/pneumonitisom u anamnezi kojima je bilo potrebno liječenje steroidima ili s IBP-om/pneumonitisom na probiru i klinički značajnom srčanom bolešću. Isključeni su i bolesnici s neliječenim i simptomatskim metastazama u mozgu ili funkcionalnim statusom ECOG > 1.

Djelotvornost je procijenjena *post hoc* u podskupini bolesnika (N = 111) s HER2-pozitivnim (IHK 3+ prema lokalnoj ili središnjoj procjeni) solidnim tumorima. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je potvrđena stopa objektivnih odgovora (ORR) prema procjeni ispitivača, a sekundarna mjera ishoda za djelotvornost bilo je trajanje odgovora (DOR). Procjena neovisnog središnjeg povjerenstva (ICR) na temelju kriterija RECIST v1.1 provedena je retrospektivno u ispitivanju.

U 111 bolesnika demografske značajke i početne značajke bolesti bile su: medijan dobi 64 godine (raspon: od 23 do 85); 59,5 % bile su žene, 57,7 % bili su bijelci, 34,2 % Azijci, a 3,6 % crnci ili Afroamerikanci. Bolesnici su na početku imali funkcionalni status ECOG 0 (48,6 %) ili 1 (51,4 %). Medijan broja prethodnih terapija bio je 2 (raspon: od 0 do 9).

Rezultati djelotvornosti za HER2-pozitivne (IHK 3+) solidne tumore sažeto su prikazani u tablici 12 i tablici 13.

Tablica 12: Rezultati djelotvornosti u HER2-pozitivnih (IHK 3+) bolesnika u ispitivanju DESTINY-PanTumor02

Parametar djelotvornosti	DESTINY-PanTumor02 N = 111
Stopa potvrđenih objektivnih odgovora[†]	
n (%)	58 (52,3)
95 % CI [‡]	(42,6; 61,8)
Potpuni odgovor, n (%)	12 (10,8)
Djelomičan odgovor, n (%)	46 (41,4)
Trajanje odgovora[†]	
Medijan [§] , mjeseci (95 % CI) [¶]	21,1 (10,6; 25,0)

CI = interval pouzdanosti

[†]Procjena ispitivača

[‡]CI dobiven Clopper-Pearsonovom metodom

§Izračunano Kaplan-Meierovom tehnikom

*CI dobiven Brookmeyer-Crowleyevom metodom

Table 13: Rezultati djelotvornosti u HER2-pozitivnih (IHK 3+) bolesnika prema vrsti tumora u ispitivanju DESTINY-PanTumor02

Vrsta tumora	Bolesnici N	Potvrđeni ORR [†] % (95 % CI) [‡]	DOR Medijan [§] , mjeseci (95 % CI) [‡]
Rak mokraćnog mjehura	27	44,4 (25,5; 64,7)	8,7 (4,1; 10,6)
Rak žučnog sustava	22	40,9 (20,7; 63,6)	8,6 (2,1; NP)
Rak endometrija	16	62,5 (35,4; 84,8)	28,8 (4,2; NP)
Rak jajnika	15	73,3 (44,9; 92,2)	22,1 (2,8; NP)
Rak vrata maternice	10	80,0 (44,4; 97,5)	NP (9,3; NP)
Rak žlijezda slinovnica	9	55,6 (21,2; 86,3)	10,9 (4,1; NP)
Rak gušterače	5	0,0 (0,0; 52,2)	NP
Ekstramamarna Pagetova bolest dojke	1	100,0 (2,5; 100,0)	23,6 (NP; NP)
Glava i vrat	1	100,0 (2,5; 100,0)	NP
Rak usana i/ili usne šupljine	1	0,0 (0; 97,5)	NP
Ezofagealni adenokarcinom	1	100 (2,5; 100)	NP
Ezofagealni karcinom skvamoznih stanica	1	0,0 (0; 97,5)	NP
Orofaringealna neoplazma	1	100,0 (2,5; 100,0)	21,1 (NP; NP)
Rak vulve	1	100,0 (2,5; 100,0)	NP

CI = interval pouzdanosti, NP = ne može se procijeniti

[†]Procjena ispitivača

[‡]CI dobiven na temelju Clopper-Pearsonove metode

[§]Izračunano Kaplan-Meierovom tehnikom

Potporna ispitivanja

Ispitivanje DESTINY-Lung01 bilo je multicentrično, otvoreno ispitivanje faze 2 provedeno s 2 kohorte u koje je bio uključen i liječen 181 bolesnik s prethodno liječenim, neresektibilnim ili metastatskim rakom pluća nemalih stanica (NSCLC) s ekspresijom HER2 (IHK 3+ ili IHK 2+) ili s mutacijom u HER2. Bolesnici su primali Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg intravenskom infuzijom svaka tri tjedna. Djelotvornost je procijenjena u podskupini bolesnika (N = 17) sa središnje potvrđenim HER2-pozitivnim (IHK 3+) rakom pluća nemalih stanica. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR) od 52,9 % (95 % CI 27,8; 77,0), a ključna sekundarna mjera ishoda djelotvornosti, trajanje odgovora (DOR), iznosila je 6,9 mjeseci (95 % CI 4,0; 9,8). Sve mjere ishoda procijenilo je neovisno središnje povjerenstvo (ICR) na temelju kriterija RECIST v1.1.

Ispitivanje DESTINY-CRC02 bilo je multicentrično, randomizirano ispitivanje faze 2 provedeno s 2 skupine u koje su bila uključena i liječena 122 bolesnika s prethodno liječenim, neresektibilnim ili metastatskim HER2-ekspimirajućim (IHK 3+ ili IHK 2+/ISH+) rakom debelog crijeva. Bolesnici su primali Enhertu u dozi od 5,4 mg/kg intravenskom infuzijom svaka tri tjedna. Djelotvornost je procijenjena u podskupini bolesnika (N = 64) sa središnje potvrđenim HER2-pozitivnim (IHK 3+) rakom debelog crijeva. Primarna mjera ishoda za djelotvornost bila je stopa potvrđenih objektivnih odgovora (ORR) od 46,9 % (95 % CI 34,3; 59,8), a ključna sekundarna mjera ishoda djelotvornosti, trajanje odgovora (DOR), iznosila je 5,5 mjeseci (95 % CI 4,2; 8,1). Sve mjere ishoda procijenilo je neovisno središnje povjerenstvo (ICR) na temelju kriterija RECIST v1.1.

Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove izuzela je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja u svim podskupinama pedijatrijske populacije za rak dojke, NSCLC i rak želuca (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog „uvjetnog odobrenja”. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Primjenom preporučene doze lijeka Enhertu bolesnicima s metastatskim rakom dojke, NSCLC-om i HER2-pozitivnim (IHK 3+) solidnim tumorima (5,4 mg/kg), geometrijska srednja vrijednost (koeficijent varijacije [CV]%) C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže trastuzumab derukstekana i inhibitora topoizomeraze I, DXd, bila je 131 µg/ml (22 %) odnosno 5,1 ng/ml (47 %), a AUC u stanju dinamičke ravnoteže trastuzumab derukstekana i DXd-a iznosio je 739 µg/ml na dan (34 %) odnosno 30,7 ng/ml na dan (49 %).

Primjenom preporučene doze lijeka Enhertu bolesnicima s HER2-pozitivnim rakom želuca (6,4 mg/kg), geometrijska srednja vrijednost C_{max} u stanju dinamičke ravnoteže trastuzumab derukstekana i DXd-a bila je 131 µg/ml (21 %) odnosno 5,2 ng/ml (42 %), a AUC u stanju dinamičke ravnoteže trastuzumab derukstekana i DXd-a iznosio je 762 µg/ml na dan (29 %) odnosno 32,1 ng/ml na dan (44,1 %).

Apsorpcija

Trastuzumab derukstekan primjenjuje se intravenski. Nisu provedena ispitivanja s drugim putevima primjene.

Distribucija

Procjena volumena distribucije središnjeg odjeljka (V_c) trastuzumab derukstekana na temelju analize populacijske farmakokinetike iznosila je 2,8 l, a DXd-a 28,0 l. Procjena volumena distribucije perifernog odjeljka (V_p) trastuzumab derukstekana iznosila je 6,0 l.

In vitro, srednja vrijednost vezanja DXd-a za proteine ljudske plazme iznosila je otprilike 97 %.

In vitro, omjer koncentracije DXd-a u krvi i plazmi iznosio je otprilike 0,6.

Biotransformacija

Lizosomski enzimi u stanici cijepaju trastuzumab derukstekan i oslobađa se DXd.

Očekuje se da će humanizirano monoklonsko protutijelo HER2 IgG1 biti razgrađeno u male peptide i aminokiseline kataboličkim putevima na isti način kao i endogeni IgG.

In vitro ispitivanja metabolizma u mikrosomima ljudske jetre pokazuju da se DXd metabolizira oksidativnim putevima uglavnom putem CYP3A4 i da ne podliježe značajnom metabolizmu putem uridin difosfat-glukuronoziltransferaza (UGT) ni drugih CYP enzima.

Eliminacija

Nakon intravenske primjene trastuzumab derukstekana u bolesnika s metastatskim HER2-pozitivnim, HER2 slabo pozitivnim rakom dojke ili NSCLC-om s mutacijom HER2, klirens trastuzumab derukstekana na temelju analize populacijske farmakokinetike iznosio je 0,4 l na dan, a klirens DXd-a

18,4 l/h. U bolesnika s lokalno uznapredovalim ili metastatskim adenokarcinomom želuca ili gastroezofagealnog spoja, klirens trastuzumab derukstekana bio je približno 20 % viši nego u bolesnika s metastatskim HER2-pozitivnim rakom dojke. U 3. ciklusu, prividni poluvijek eliminacije ($t_{1/2}$) trastuzumab derukstekana i oslobođenog DXd-a bio je približno 7 dana. Opažena je umjerena akumulacija trastuzumab derukstekana (približno 35 % u 3. ciklusu u odnosu na 1. ciklus).

Nakon intravenske primjene DXd-a štakorima, glavni put izlučivanja bio je fecesom putem žuči. DXd je bio najzastupljenija komponenta u mokraći, fecesu i žuči. Nakon jedne intravenske primjene trastuzumab derukstekana (6,4 mg/kg) majmunima, oslobođeni DXd u neizmijenjenom obliku bio je najzastupljenija komponenta u mokraći i fecesu. Izlučivanje DXd-a nije ispitano u ljudi.

In vitro interakcije

Učinci lijeka Enhertu na farmakokinetiku drugih lijekova

In vitro ispitivanja pokazuju da DXd ne inhibira glavne enzime CYP450 uključujući CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 i 3A. *In vitro* ispitivanja pokazuju da DXd ne inhibira prijenosnike OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP ili BSEP.

Učinci drugih lijekova na farmakokinetiku lijeka Enhertu

In vitro je DXd bio supstrat prijenosnika P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 i BCRP. Ne očekuje se klinički značajna interakcija s lijekovima koji su inhibitori prijenosnika MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B ili BCRP (vidjeti dio 4.5).

Linearnost/nelinearnost

Izloženost trastuzumab derukstekanu i oslobođenom DXd-u nakon intravenske primjene povećala se proporcionalno dozi u rasponu doza od 3,2 mg/kg do 8,0 mg/kg (približno 0,6 do 1,5 puta preporučena doza) uz malu do umjerenu varijabilnost među ispitanicima. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, varijabilnost eliminacijskog klirensa trastuzumab derukstekana i DXd-a među ispitanicima iznosila je približno 24 % odnosno 28 %, dok je za središnji volumen distribucije iznosila 16 % odnosno 55 %. U pojedinog bolesnika varijabilnost AUC vrijednosti (površina ispod krivulje odnosa koncentracije u serumu i vremena) trastuzumab derukstekana i DXd-a iznosila je približno 8 % odnosno 14 %.

Posebne populacije

Na temelju analize populacijske farmakokinetike, dob (20 – 96 godina), rasa, etnicitet, spol i tjelesna težina nisu imali klinički značajan učinak na izloženost trastuzumab derukstekanu ili oslobođenom DXd-u.

Starije osobe

Populacijska farmakokinetička analiza pokazala je da dob (raspon: od 20 do 96 godina) nije utjecala na farmakokinetiku trastuzumab derukstekana.

Oštećenje bubrežne funkcije

Nisu provedena ispitivanja usmjerena na utjecaj oštećenja bubrežne funkcije. Na temelju analize populacijske farmakokinetike koja je uključila bolesnike s blagim (klirens kreatinina [CL_{Cr}] ≥ 60 i < 90 ml/min) ili umjerenim ($CL_{Cr} \geq 30$ i < 60 ml/min) oštećenjem bubrežne funkcije (procijenjene pomoću Cockcroft-Gaultove formule), blago ili umjereno oštećenje bubrežne funkcije nije utjecalo na farmakokinetiku oslobođenog DXd-a u usporedbi s normalnom bubrežnom funkcijom ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min).

Oštećenje jetrene funkcije

Nisu provedena ispitivanja usmjerena na utjecaj oštećenja jetrene funkcije. Na temelju analize populacijske farmakokinetike, utjecaj promjena na farmakokinetiku trastuzumab derukstekana u bolesnika s ukupnim bilirubinom $\leq 1,5$ puta GGN, neovisno o razini AST-a, nije klinički značajan. Za bolesnike s ukupnim bilirubinom $> 1,5$ do 3 puta GGN, neovisno o razini AST-a, podaci su ograničeni

i ne mogu se izvesti zaključci, a za bolesnike s ukupnim bilirubinom > 3 puta GGN, neovisno o razini AST-a, nema dostupnih podataka (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Pedijatrijska populacija

Nisu provedena ispitivanja kojima bi se istražila farmakokinetika trastuzumab derukstekana u djece i adolescenata.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nakon primjene trastuzumab derukstekana kod životinja su opaženi toksični učinci na limfnim i krvotvornim organima, crijevima, bubrezima, plućima, testisima i koži pri razini izloženosti inhibitoru topoizomerase I (DXd) nižoj od kliničke izloženosti u plazmi. U tih je životinja razina izloženosti konjugatu protutijela i lijeka bila slična razini ili viša od razine kliničke izloženosti u plazmi.

DXd je bio klastogeničan i u *in vivo* mikronukleusnom testu na koštanoj srži štakora i u *in vitro* testu kromosomskih aberacija na plućima kineskog hrčka, a nije bio mutagen u *in vitro* testu povratnih mutacija bakterija.

Nisu provedena ispitivanja kancerogenosti trastuzumab derukstekana.

Nisu provedena ispitivanja usmjerena na utjecaj trastuzumab derukstekana na plodnost. Na temelju rezultata ispitivanja opće toksičnosti u životinja, trastuzumab derukstekan može oštetiti mušku reproduktivnu funkciju i plodnost.

Nisu bila provedena ispitivanja reproduktivne i razvojne toksičnosti trastuzumab derukstekana u životinja. Na temelju rezultata ispitivanja opće toksičnosti u životinja, trastuzumab derukstekan i DXd bili su toksični za stanice koje se brzo dijele (limfatički/krvotvorni organi, crijeva ili testisi), a DXd je bio genotoksičan, što upućuje na to da ima embriotoksični i teratogeni potencijal.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

L-histidin
L-histidinklorid hidrat
saharoza
polisorbat 80 (E433)

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

Za rekonstituciju ili razrjeđivanje ne smije se upotrijebiti otopina natrijeva klorida za infuziju zato što može uzrokovati stvaranje čestica.

6.3 Rok valjanosti

Neotvorena bočica

4 godine

Rekonstituirana otopina

Dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost otopine u primjeni u razdoblju do 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, vrijeme i uvjeti čuvanja lijeka u primjeni odgovornost su korisnika i normalno se lijek ne bi smio čuvati dulje od 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C, osim ako je rekonstitucija provedena u kontroliranim i validiranim aseptičnim uvjetima.

Razrijeđena otopina

Preporučuje se odmah primijeniti razrijeđenu otopinu. Ako se ne primijeni odmah, rekonstituirana otopina razrijeđena u infuzijskoj vrećici koja sadrži 5 %-tnu otopinu glukoze može se čuvati na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ °C}$) do 4 sata, uključujući vrijeme pripreme i trajanje infuzije, ili u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C do 24 sata, zaštićena od svjetlosti.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Enhertu se isporučuje u bočici od smeđeg borosilikatnog stakla tipa 1 volumena 10 ml koja je nepropusno zatvorena čepom od butilne gume laminirane fluornom smolom i žutim poklopcem od polipropilena s aluminijskim prstenom.

Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Da bi se spriječile medikacijske pogreške, važno je provjeriti naljepnice na bočicama radi sigurnosti da je lijek koji se priprema i primjenjuje Enhertu (trastuzumab derukstekan), a ne trastuzumab emtanzin.

Treba primjenjivati odgovarajuće postupke za pripremu kemoterapijskih lijekova. U sljedećim postupcima rekonstitucije i razrjeđivanja treba primijeniti aseptične tehnike.

Rekonstitucija

- Rekonstituirajte lijek neposredno prije razrjeđivanja.
- Za punu dozu može biti potrebno više od jedne bočice. Izračunajte dozu (mg), ukupni potrebni volumen rekonstituirane otopine lijeka Enhertu i potreban broj bočica lijeka Enhertu (vidjeti dio 4.2).
- Rekonstituirajte svaku bočicu od 100 mg tako što ćete u bočicu pomoću sterilne štrcaljke polako uštrcati 5 ml vode za injekciju kako biste dobili konačnu koncentraciju od 20 mg/ml.
- Lagano vrtite bočicu kružnim pokretima dok se sadržaj potpuno ne otopi. Nemojte tresti bočicu.
- S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, kemijska i fizikalna stabilnost otopine u primjeni dokazana je u razdoblju do 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Bočice s rekonstituiranim lijekom Enhertu čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićene od svjetlosti. Ne zamrzavati.
- Rekonstituirani lijek ne sadrži konzervanse i namijenjen je samo za jednokratnu primjenu.

Razrjeđivanje

- Iz bočice(a) izvucite izračunanu količinu lijeka pomoću sterilne štrcaljke. Provjerite da rekonstituirana otopina ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Otopina mora biti bistra i bezbojna do svijetlo žuta. Nemojte je primijeniti ako sadrži vidljive čestice, ako je zamućena ili je promijenila boju.
- Razrijedite izračunani volumen rekonstituiranog lijeka Enhertu u infuzijskoj vrećici koja sadrži 100 ml 5 %-tne otopine glukoze za infuziju. Nemojte upotrijebiti otopinu natrijeva klorida (vidjeti dio 6.2). Preporučuje se infuzijska vrećica od poli(vinilklorida) ili poliolefina (kopolimer etilena i polipropilena).
- Pažljivim preokretanjem infuzijske vrećice temeljito promiješajte otopinu. Nemojte tresti vrećicu.
- Pokrijte infuzijsku vrećicu radi zaštite od svjetlosti.
- Ako ne primijenite odmah, čuvajte na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) do 4 sata uključujući vrijeme pripreme i trajanje infuzije ili u hladnjaku na temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 sata, zaštićeno od svjetlosti. Ne zamrzavati.
- Bacite lijek koji je nakon primjene preostao u bočici.

Primjena

- Ako se pripremljenu infuzijsku otopinu čuvalo u hladnjaku (od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$), preporučuje se pustiti da se temperatura otopine izjednači sa sobnom temperaturom prije primjene, zaštićena od svjetlosti.
- Primijenite Enhertu kao intravensku infuziju samo kroz infuzijsku liniju s ugrađenim filtrom od poli(etersulfona) (PES) ili polisulfona (PS) veličine pora od 0,20 ili 0,22 mikrona.
- Početnu dozu treba primijeniti kao 90-minutnu intravensku infuziju. Ako je bolesnik dobro podnio prethodnu infuziju, sljedeće doze lijeka Enhertu mogu se primijeniti kao 30-minutne infuzije. Nemojte primijeniti lijek kao brzu intravensku ili bolus injekciju (vidjeti dio 4.2).
- Pokrijte infuzijsku vrećicu radi zaštite od svjetlosti.
- Nemojte miješati Enhertu s drugim lijekovima ili primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju.

Zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Njemačka

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1508/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 18. siječnja 2021.

Datum posljednje obnove odobrenja: 21. studenoga 2025.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

{DD mjesec GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <https://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČ BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv i adresa proizvođača biološke djelatne tvari

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švicarska

Naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje serije lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u članku 9. Uredbe (EZ) br. 507/2006 i u skladu s time, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet će dostavljati PSUR-eve svakih 6 mjeseci.

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

Za sigurnu i učinkovitu primjenu lijeka neophodne su dodatne mjere minimizacije rizika.

Prije stavljanja trastuzumab derukstekana u promet u pojedinoj državi članici, nositelj odobrenja mora s nadležnim nacionalnim tijelom dogovoriti sadržaj i oblik edukacijskog programa (vodič za zdravstvene radnike, kartica za bolesnike za IBP/pneumonitis i vodič za zdravstvene radnike vezano

za pogreške zbog zamjene lijekova), uključujući načine priopćavanja, oblike distribucije i sve druge vidove programa.

Svrha edukacijskog programa je sljedeća:

- I) da se osigura rano prepoznavanje intersticijske bolesti pluća (IBP)/pneumonitisa kako bi se omogućilo brzo uvođenje odgovarajućeg liječenja i i ublažilo pogoršavanje stanja
- II) da zdravstveni radnici postanu svjesniji mogućeg rizika od medikacijskih pogrešaka zbog zamjene lijekova s obzirom na dostupnost većeg broja lijekova koji sadrže trastuzumab i trastuzumab emtanzin.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet osigurat će da u svakoj državi članici u kojoj je trastuzumab derukstekan stavljen u promet, svi zdravstveni radnici za koje se očekuje da će primjenjivati trastuzumab derukstekan i bolesnici koji će ga primati dobiju sljedeće edukacijske materijale.

I) Vodič za zdravstvene radnike o IBP-u/pneumonitisu

Vodič za zdravstvene radnike sadrži sljedeće ključne informacije:

- Sažetak važnih saznanja o IBP-u/pneumonitisu izazvanom trastuzumab derukstekanom (npr. učestalost, stupanj, vrijeme do pojave bolesti) opaženih u okviru kliničkih ispitivanja.
- Opis odgovarajućeg praćenja i procjene IBP-a/pneumonitisa u bolesnika koji primaju trastuzumab derukstekan.
- Detaljni opis liječenja IBP-a/pneumonitisa u bolesnika liječenih trastuzumab derukstekanom, uključujući i smjernice za privremeni prekid ili smanjenje doze lijeka te prestanak liječenja zbog IBP-a/pneumonitisa.
- Podsjetnik zdravstvenim radnicima da bolesnicima ponove informacije o znakovima i simptomima IBP-a/pneumonitisa prilikom svakog kontrolnog pregleda, što uključuje i informaciju kada bolesnik mora potražiti pomoć zdravstvenog radnika (npr. na koje simptome mora paziti; važnost dolaska na svaki dogovoreni kontrolni pregled).
- Podsjetnik zdravstvenim radnicima da bolesniku uruče Karticu za bolesnika i savjetuju mu da Karticu uvijek nosi sa sobom.

II) Vodič za zdravstvene radnike radi sprječavanja medikacijskih pogrešaka

Vodič za liječnike sadrži sljedeće ključne informacije:

- Upozorenje liječnicima o mogućem riziku od zamjene lijeka Enhertu (trastuzumab derukstekan) i drugih lijekova koji sadrže trastuzumab i konjugata protutijela i lijeka usmjerenog na HER2 pod nazivom Kadcyla (trastuzumab emtanzin).
- Mjere za smanjenje rizika od pogrešaka u propisivanju lijeka zbog sličnosti u nazivu djelatne tvari i mjere za izbjegavanje liječničkih pogrešaka u fazi propisivanja lijeka.
- Usporedba izgleda pakiranja lijeka Enhertu (trastuzumab derukstekan) i drugih lijekova koji sadrže trastuzumab i konjugata protutijela i lijeka usmjerenog na HER2 pod nazivom Kadcyla (trastuzumab emtanzin).
- Moguće strategije smanjenja i izbjegavanja pogrešaka ljekarnika u fazi pripreme lijeka.
- Detaljne informacije o dozi, načinu primjene i pripremi, kao i upute medicinskim sestrama o tome kako izbjeći medikacijske pogreške u fazi primjene lijeka.

III) Kartica za bolesnika

Kartica za bolesnika sadrži sljedeće ključne informacije:

- Opis važnih rizika za IBP/pneumonitis povezan s primjenom trastuzumab derukstekana.
- Opis glavnih znakova i simptoma IBP-a/pneumonitisa i smjernice kada da potraže liječničku pomoć.
- Kontakt-podaci liječnika koji im propisuje trastuzumab derukstekan.
- Upućivanje na uputu o lijeku.

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeće mjere:

Opis	Do datuma
Da bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Enhertu u liječenju odraslih bolesnika s uznapredovalim NSCLC-om u kojih tumori imaju aktivirajuću mutaciju HER2 (ERBB2) i kojima je potrebna sistemska terapija nakon kemoterapije temeljene na platini s imunoterapijom ili bez nje, nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet mora dostaviti rezultate ispitivanja DESTINY-Lung04, otvorenog, randomiziranog, multicentričnog ispitivanja faze 3 radi procjene djelotvornosti i sigurnosti trastuzumab derukstekana kao prve linije terapije neresektabilnog, lokalno uznapredovalog ili metastatskog NSCLC-a koji sadrži mutacije HER2 u eksonu 19 ili 20.	31. prosinca 2026.
Da bi se potvrdile djelotvornost i sigurnost primjene lijeka Enhertu u liječenju odraslih bolesnika s neresektabilnim ili metastatskim HER2-pozitivnim (IHK 3+) solidnim tumorima koji su prethodno bili liječeni i nemaju druge mogućnosti zadovoljavajućeg liječenja, nositelj odobrenja dostavit će rezultate 2. dijela, kohorta A, ispitivanja DESTINY-PanTumor02, multicentričnog otvorenog ispitivanja faze 2 provedenog radi procjene djelotvornosti i sigurnosti trastuzumab derukstekana (T-DXd, DS-8201a) za liječenje odabranih tumora s ekspresijom HER2.	30. lipnja 2027.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Enhertu 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trastuzumab derukstekan

2. NAVOĐENJE DJELATNE TVARI

Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži: 100 mg trastuzumab derukstekana.
Nakon rekonstitucije, jedna bočica od 5 ml otopine sadrži 20 mg/ml trastuzumab derukstekana.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbat 80 (E433).

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

1 bočica

5. NAČIN I PUT PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.
Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGA POSEBNA UPOZORENJA, AKO JE POTREBNO

citotoksično

Enhertu se ne smije zamijeniti trastuzumabom ili trastuzumab emtanzinom.

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti.

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO****11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Njemačka

12. BROJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/20/1508/001

13. BROJ SERIJE

Broj serije

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA**15. UPUTE ZA UPORABU****16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE NALJEPNICA BOČICE
--

1. NAZIV LIJEKA I PUT PRIMJENE LIJEKA
--

Enhertu 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
trastuzumab derukstekan
Za i.v. primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja.

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA
--

100 mg

6. DRUGO

Citotoksično

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Enhertu 100 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju trastuzumab derukstekan

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Enhertu i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Enhertu
3. Kako se daje Enhertu
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Enhertu
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Enhertu i za što se koristi

Što je Enhertu

Enhertu je antitumorski lijek koji sadrži djelatnu tvar trastuzumab derukstekan. Dio lijeka čini monoklonsko protutijelo koje se veže specifično za stanice s proteinom HER2 na svojoj površini (HER2-pozitivne), kao što su neke stanice raka. Drugi djelatni dio lijeka Enhertu je DXd, tvar koja može ubiti stanice raka. Nakon što se lijek veže za HER2-pozitivne stanice raka, DXd ulazi u stanice i ubija ih.

Za što se Enhertu koristi

Enhertu se koristi za liječenje odraslih:

- s **HER2-pozitivnim rakom dojke** koji se proširio na druge dijelove tijela (metastatska bolest) ili se ne može kirurški odstraniti, a već su pokušali liječenje jednom ili više drugih terapija namijenjenih specifično za HER2-pozitivan rak dojke
- s **rakom dojke slabo ili ultraslabo pozitivnog HER2 statusa** koji se proširio na druge dijelove tijela (metastatska bolest) ili se ne može kirurški ukloniti, a već su prije primili terapiju. Pretragom će se utvrditi je li Enhertu za Vas odgovarajući lijek.
- s **rakom pluća nemalih stanica s mutacijom HER2** koji se proširio na druge dijelove tijela ili se ne može kirurški ukloniti, a već su prije pokušali liječenje. Pretragom će se utvrditi je li Enhertu za Vas odgovarajući lijek.
- s **HER2-pozitivnim rakom želuca** koji se proširio na druge dijelove tijela ili na područja blizu želuca i ne može se kirurški odstraniti, a također su pokušali liječenje nekom drugom terapijom namijenjenom specifično za HER2-pozitivan rak želuca
- s **drugim HER2-pozitivnim solidnim tumorima** koji su se proširili na druge dijelove tijela (metastatska bolest) ili se ne mogu kirurški odstraniti, a već su prije liječeni i nemaju drugu mogućnost liječenja. Pretragom će se utvrditi je li Enhertu za Vas odgovarajući lijek.

2. Što morate znati prije nego počnete primati Enhertu

Ne smijete primiti Enhertu

- ako ste alergični na trastuzumab derukstekan ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Ako niste sigurni jeste li alergični, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri prije nego počnete primati Enhertu.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri prije nego počnete primati Enhertu, ili tijekom liječenja, ako imate:

- kašalj, nedostatak zraka, vrućicu ili druge probleme s disanjem koji su novi ili se pogoršavaju. To mogu biti simptomi ozbiljne i potencijalno smrtonosne bolesti pluća koja se naziva intersticijska bolest pluća. Prethodna bolest pluća ili tegobe s bubrezima mogu povećati rizik od razvoja intersticijske plućne bolesti. Liječnik će Vam možda morati kontrolirati pluća dok uzimate ovaj lijek.
- zimicu, vrućicu, ranice u ustima, bol u trbuhu ili pri mokrenju. To mogu biti simptomi infekcije prouzročene smanjenim brojem bijelih krvnih stanica koje se nazivaju neutrofili.
- novu pojavu ili pogoršanje nedostatka zraka, kašlja, umora, oticanja gležnjeva ili nogu, nepravilnog rada srca, iznenadnog povećanja tjelesne težine, omaglice ili gubitka svijesti. To mogu biti simptomi stanja u kojem srce ne može dovoljno dobro pumpati krv (disfunkcija lijeve klijetke).
- tegobe s jetrom. Liječnik će Vam možda morati pratiti stanje jetre dokimate ovaj lijek.

Liječnik će provesti pretrage prije i tijekom liječenja lijekom Enhertu.

Djeca i adolescenti

Enhertu se ne preporučuje osobama mlađim od 18 godina. To je zato što nema informacija o tome koliko dobro djeluje u toj dobnoj skupini.

Drugi lijekovi i Enhertu

Obavijestite svog liječnika ili medicinsku sestru ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove.

Trudnoća, dojenje, kontracepcija i plodnost

- **Trudnoća**
Enhertu se **ne preporučuje** tijekom trudnoće zato što taj lijek može uzrokovati oštećenja u nerođenog djeteta.
Odmah se obratite liječniku ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete prije ili tijekom liječenja.
- **Dojenje**
Ne smijete dojiti tijekom liječenja lijekom Enhertu i najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze. To je zato što nije poznato prelazi li Enhertu u majčino mlijeko. Razgovarajte o tome sa svojim liječnikom.
- **Kontracepcija**
Primjenjujte učinkovitu kontracepciju (zaštitu od trudnoće) kako biste izbjegli trudnoću dok se liječite lijekom Enhertu.

Žene koje primaju lijek Enhertu moraju nastaviti koristiti kontracepciju još najmanje 7 mjeseci nakon zadnje doze lijeka Enhertu.

Muškarci koji primaju lijek Enhertu, a čije partnerice mogu zatrudnjeti, moraju upotrebljavati učinkovitu kontracepciju:

- tijekom liječenja i

- još najmanje 4 mjeseca nakon zadnje doze lijeka Enhertu.

Razgovarajte sa svojim liječnikom o najboljem izboru kontracepcije za Vas. Također, razgovarajte s liječnikom prije nego što prestanete primjenjivati kontracepciju.

- **Plodnost**

Ako ste muškarac koji se liječi lijekom Enhertu, ne smijete začeti dijete 4 mjeseca nakon liječenja i potražite savjet o pohrani sjemena prije liječenja zato što Vam ovaj lijek može smanjiti plodnost. Stoga, razgovarajte o tome sa svojim liječnikom prije početka liječenja.

Upravljanje vozilima i strojevima

Nije vjerojatno da će Vam Enhertu smanjiti sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima. Budite oprezni ako se osjećate umorno ili imate omaglicu ili glavobolju.

Enhertu sadrži polisorbat 80

Ovaj lijek sadrži 1,5 mg polisorbata 80 u jednoj bočici od 100 mg.

Polisorbati mogu uzrokovati alergijske reakcije. Obavijestite svog liječnika ako imate bilo koju alergiju za koju znate.

3. Kako se daje Enhertu

Enhertu će Vam davati u bolnici ili na klinici:

- Preporučena doza lijeka Enhertu za liječenje:
 - HER2-pozitivnog raka dojke ili raka dojke slabo ili ultraslabo pozitivnog HER2 statusa, raka pluća nemalih stanica s mutacijom HER2 ili drugih HER2-pozitivnih solidnih tumora iznosi 5,4 mg po kilogramu tjelesne težine, svaka 3 tjedna
 - HER2-pozitivnog raka želuca iznosi 6,4 mg po kilogramu tjelesne težine, svaka 3 tjedna
- Liječnik ili medicinska sestra dat će Vam Enhertu infuzijom (dripom) u venu.
- Prva infuzija koju ćete primiti trajat će 90 minuta. Ako sve bude u redu, prilikom sljedećih dolazaka moći će Vam dati infuziju u trajanju od 30 minuta.
- Liječnik će odlučiti koliko Vam je terapija potrebno.
- Prije svake infuzije lijeka Enhertu liječnik Vam može dati lijekove koji sprječavaju mučninu i povraćanje.
- Ako razvijete simptome povezane s infuzijom, liječnik ili medicinska sestra mogu usporiti infuziju ili prekinuti ili potpuno obustaviti Vaše liječenje.
- Prije i tijekom liječenja lijekom Enhertu, liječnik će Vam provesti pretrage među kojima mogu biti:
 - krvne pretrage radi provjere krvnih stanica, jetre i bubrega
 - pretrage za provjeru srca i pluća.
- Liječnik Vam može smanjiti dozu ili privremeno ili trajno prekinuti liječenje ovisno o nuspojavama.

Ako propustite termin za primanje lijeka Enhertu

Odmah se javite liječniku i dogovorite novi termin.

Izrazito je važno da ne propustite dozu ovog lijeka.

Ako prestanete primati lijek Enhertu

Nemojte prekinuti liječenje lijekom Enhertu ako prethodno za to niste pitali liječnika.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili medicinskoj sestri.

4. **Moguće nuspojave**

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Obavijestite liječnika ako razvijete bilo koju nuspojavu, uključujući one koje nisu navedene u ovoj uputi.

Odmah se obratite liječniku ako opazite bilo koji od sljedećih simptoma. To mogu biti znakovi ozbiljnog, moguće smrtonosnog stanja. Hitno liječenje može pomoći da te tegobe ne postanu ozbiljnije.

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- Plućna bolest pod nazivom intersticijska plućna bolest čiji simptomi mogu uključivati kašalj, nedostatak zraka, vrućicu i druge probleme s disanjem koji su novi ili se pogoršavaju.
- Infekcija prouzročena smanjenim brojem neutrofila (vrsta bijelih krvnih stanica) popraćena simptomima koji uključuju zimicu, vrućicu, ranice u ustima, bol u trbuhu ili pri mokrenju.
- Srčana tegoba pod nazivom disfunkcija lijeve klijetke, čiji simptomi mogu uključivati pojavu ili pogoršanje nedostatka zraka, kašalj, umor, oticanje gležnjeva ili nogu, nepravilan rad srca, iznenadno povećanje tjelesne težine, omaglicu ili nesvjesticu.

Druge nuspojave

Učestalost i težina nuspojava mogu se razlikovati ovisno o dozi koju primате. Obavijestite liječnika ili medicinsku sestru ako opazite neku od sljedećih nuspojava:

Vrlo često (mogu se pojaviti u više od 1 na 10 osoba)

- mučnina, povraćanje
- osjećaj umora (umor)
- smanjen apetit
- smanjen broj crvenih ili bijelih krvnih stanica ili krvnih pločica na krvnim pretragama
- gubitak kose (alopecija)
- proljev
- zatvor
- povišene razine jetrenih enzima kao što su transaminaze na krvnim pretragama
- bol u mišićima i kostima
- bol u trbuhu
- vrućica (pireksija)
- gubitak tjelesne težine
- infekcije nosa i grla, uključujući simptome nalik na gripu
- glavobolja
- mjehurići u ustima ili oko usta (stomatitis)
- kašalj
- niska razina kalija u krvi na krvnim pretragama
- problemi s plućima (intersticijska bolest pluća)
- oslabljen rad srca

Često (mogu se pojaviti u do 1 na 10 osoba)

- kašljanje s iskašljavanjem sluzi, vrućica, zimica (upala pluća)
- probavne smetnje (dispepsija)
- otežano disanje (dispneja)
- oticanje gležnjeva i stopala (periferni edem)
- krvarenje iz nosa (epistaksa)
- promijenjen/loš okus u ustima (disgeuzija)
- omaglica
- osip
- povišene razine bilirubina, alkalne fosfataze ili kreatinina na krvnim pretragama
- smanjen broj crvenih krvnih stanica, bijelih krvnih stanica i krvnih pločica (pancitopenija) na krvnim pretragama
- svrbež (pruritus)

- suho oko
- tamna boje kože (hiperpigmentacija kože)
- zamagljen vid
- osjećaj žeđi, suha usta (dehidracija)
- upala sluznice želuca (gastritis)
- prekomjerna količina plinova u želucu ili crijevima, nadutost (rastezanje trbuha)
- reakcije povezane s infuzijom lijeka među kojima mogu biti vrućica, zimica, navale crvenila, svrbež ili osip
- vrućica praćena smanjenjem broja bijelih krvnih stanica koje se zovu neutrofili.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili medicinsku sestru. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Enhertu

Enhertu će čuvati zdravstveni radnici u bolnici ili na klinici gdje primате terapiju. Upute za čuvanje su sljedeće:

- Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.
- Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i bočici iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.
- Čuvati u hladnjaku (2 °C – 8 °C). Čuvati u originalnoj kutiji radi zaštite od svjetlosti. Ne zamrzavati.
- Pripremljena otopina za infuziju stabilna je do 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićena od svjetlosti, a nakon toga se mora baciti.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Enhertu sadrži

- Djelatna tvar je trastuzumab derukstekan.
Jedna bočica praška za koncentrat za otopinu za infuziju sadrži 100 mg trastuzumab derukstekana. Nakon rekonstitucije, jedna bočica s 5 ml otopine sadrži 20 mg/ml trastuzumab derukstekana.
- Drugi sastojci su L-histidin, L-histidinklorid hidrat, saharoza, polisorbit 80 (E433).

Kako Enhertu izgleda i sadržaj pakiranja

Enhertu je bijeli do žućkasto bijeli liofilizirani prašak koji se nalazi u prozirnoj smeđoj bočici s gumenim čepom, aluminijskim prstenom i plastičnim poklopcem. Jedna kutija sadrži 1 bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Njemačka

Proizvođač

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Njemačka

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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 80 83 12 11

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

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

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: +45 80 83 12 11

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Italia

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

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +45 80 83 12 11

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +45 80 83 12 11

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Ovom lijeku izdano je „uvjetno odobrenje”. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa ažurirati prema potrebi.

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <https://www.ema.europa.eu>.

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Da bi se spriječile medikacijske pogreške, važno je provjeriti naljepnice na bočicama radi sigurnosti da je lijek koji se priprema i primjenjuje Enhertu (trastuzumab derukstekan), a ne trastuzumab emtanzin.

Treba se koristiti odgovarajućim postupcima za pripremu kemoterapijskih lijekova. U sljedećim postupcima rekonstitucije i razrjeđivanja treba primijeniti aseptične tehnike.

Rekonstitucija

- Rekonstituirajte lijek neposredno prije razrjeđivanja.
- Za punu dozu može biti potrebno više od jedne bočice. Izračunajte dozu (mg), ukupni potrebni volumen rekonstituirane otopine lijeka Enhertu i potreban broj bočica lijeka Enhertu (vidjeti dio 4.2).
- Rekonstituirajte svaku bočicu od 100 mg tako što ćete u bočicu pomoću sterilne štrcaljke polako uštrcati 5 ml vode za injekciju kako biste dobili konačnu koncentraciju od 20 mg/ml.
- Lagano vrtite bočicu kružnim pokretima dok se sadržaj potpuno ne otopi. Nemojte tresti bočicu.
- S mikrobiološkog gledišta, lijek se mora odmah primijeniti. Ako se ne primijeni odmah, kemijska i fizikalna stabilnost otopine u primjeni dokazana je u razdoblju do 48 sati na temperaturi od 2 °C do 8 °C. Bočice s rekonstituiranim lijekom Enhertu čuvajte u hladnjaku na temperaturi od 2 °C do 8 °C zaštićene od svjetlosti. Ne zamrzavati.
- Rekonstituirani lijek ne sadrži konzervanse i namijenjen je samo za jednokratnu primjenu.

Razrjeđivanje

- Iz bočice(a) izvucite izračunanu količinu lijeka pomoću sterilne štrcaljke. Provjerite da rekonstituirana otopina ne sadrži čestice i da nije promijenila boju. Otopina mora biti bistra i bezbojna do svijetlo žuta. Nemojte je primijeniti ako sadrži vidljive čestice, ako je zamućena ili je promijenila boju.
- Razrijedite izračunani volumen rekonstituiranog lijeka Enhertu u infuzijskoj vrećici koja sadrži 100 ml 5 %-tne otopine glukoze za infuziju. Nemojte upotrijebiti otopinu natrijeva klorida.

Preporučuje se infuzijska vrećica od poli(vinilklorida) ili poliolefina (kopolimer etilena i polipropilena).

- Pažljivim preokretanjem infuzijske vrećice temeljito promiješajte otopinu. Nemojte tresti vrećicu.
- Pokrijte infuzijsku vrećicu radi zaštite od svjetlosti.
- Ako ne primijenite odmah, čuvajte na sobnoj temperaturi ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) do 4 sata uključujući vrijeme pripreme i trajanje infuzije ili u hladnjaku na temperaturi od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ do 24 sata, zaštićeno od svjetlosti. Ne zamrzavati.
- Bacite lijek koji je nakon primjene preostao u bočici.

Primjena

- Ako se pripremljenu infuzijsku otopinu čuvalo u hladnjaku (od $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ do $8\text{ }^{\circ}\text{C}$), preporučuje se pustiti da se temperatura otopine izjednači sa sobnom temperaturom prije primjene, zaštićena od svjetlosti.
- Primijenite Enhertu kao intravensku infuziju samo kroz infuzijsku liniju s ugrađenim filtrom od poli(etersulfona) (PES) ili polisulfona (PS) veličine pora od 0,20 ili 0,22 mikrona.
- Početnu dozu treba primijeniti kao 90-minutnu intravensku infuziju. Ako je bolesnik dobro podnio prethodnu infuziju, sljedeće doze lijeka Enhertu mogu se primijeniti kao 30-minutne infuzije. Nemojte primijeniti lijek kao brzu intravensku ili bolus injekciju.
- Pokrijte infuzijsku vrećicu radi zaštite od svjetlosti.
- Nemojte miješati Enhertu s drugim lijekovima ili primjenjivati druge lijekove kroz istu intravensku liniju.

Odlaganje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.