

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Enhertu 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

100 mg trastuzumab deruxtekánt tartalmaz injekciós üvegenként, por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz formában. 20 mg/ml trastuzumab deruxtekánt tartalmaz feloldást követően az 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üveg (lásd 6.6 pont).

A trastuzumab deruxtekán egy antitest–gyógyszer-konjugátum (antibody-drug conjugate, ADC), ami emlősejtek (kínaihörcsög-ovarium) által előállított, a trastuzumabéval megegyező aminosav-sorrendű, humanizált anti-HER2 IgG1 monoklonális antitestet (monoclonal antibody, mAb) tartalmaz egy tetrapeptid alapú, hasítható kötőmolekulán keresztül kovalensen a DXd nevű exatekán-származék topoizomeráz I-inhibitorhoz kötve. Mindegyik antitest-molekulához körülbelül 8 deruxtekán-molekula kapcsolódik.

Ismert hatású segédanyagok

1,5 mg poliszorbát 80-at (E433) tartalmaz 100 mg hatóanyagot tartalmazó injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy sárgásfehér liofilizált por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Emlőrák

HER2-pozitív emlőrák

Az Enhertu monoterápia formájában nem reszekálható vagy metasztatikus, HER2-pozitív emlőcarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket korábban egy vagy több anti-HER2 alapú protokollal kezeltek.

Alacsony HER2- és ultraalacsony HER2-expressziót mutató emlőrák

Az Enhertu monoterápia formájában olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akik nem reszekálható vagy metasztatikus

- hormonreceptor- (HR) pozitív, alacsony HER2- vagy ultraalacsony HER2-expressziót mutató emlőrákban szenvednek, és legalább egy endokrin terápiát kaptak metasztázis miatt, és akiket nem tartanak alkalmasnak endokrin terápiára következő kezelési vonalként (lásd 4.2 és 5.1 pont);

- alacsony HER2-expressziót mutató emlőcarcinómában szenvednek, és korábban metasztázis miatt kemoterápiában részesültek, vagy akiknél az adjuváns kemoterápia alatt vagy annak befejezése után 6 hónapon belül kiújult a betegség (lásd 4.2 pont).

Nem kissejtes tüdőrák (NSCLC)

Az Enhertu monoterápia formájában olyan előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknek a daganata aktiváló HER2- (ERBB2) mutációval rendelkezik, és akiknek szisztémás kezelésre van szükségük platinaalapú kemoterápiát követően, immunterápiával vagy anélkül.

Gyomorrák

Az Enhertu monoterápia formájában előrehaladott HER2-pozitív gyomor- vagy gastrooesophagealis junctio- (GEJ) adenocarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott, akiket megelőzően trastuzumab alapú protokollal kezeltek.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Enhertu-t kizárólag a daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában jártas orvos rendelheti, és kizárólag ilyen egészségügyi szakember felügyelete mellett adható be. A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, és megbizonyosodni arról, hogy az elkészítésre és beadásra kerülő gyógyszer az Enhertu (trastuzumab deruxtekán), és nem trastuzumab vagy trastuzumab emtanzin.

Az Enhertu nem helyettesíthető trastuzumabbal vagy trastuzumab emtanzinnal.

A betegek kiválasztása

HER2-pozitív emlőrák

A trastuzumab deruxtekánnal emlőrák miatt kezelt betegeknél dokumentált HER2-pozitív tumorstátusznak kell fennállnia, ami meghatározás szerint CE-jelöléssel rendelkező *in vitro* diagnosztikai (IVD) orvostechnikai eszközzel végzett immunhisztokémiai vizsgálattal (*immunohistochemistry*, IHC) kapott 3+ pontszámot vagy *in situ* hibridizációval (ISH) vagy fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) kapott $\geq 2,0$ arányt jelent. Amennyiben CE-jelöléssel ellátott IVD nem áll rendelkezésre, a HER2-státuszt más validált teszttel kell meghatározni.

Alacsony HER2- és ultraalacsony HER2-expressziót mutató emlőrák

A trastuzumab deruxtekánnal kezelt betegeknél dokumentált alacsony HER2-tumorstátusznak kell fennállnia, ami meghatározás szerint CE-jelöléssel rendelkező IVD eszközzel kapott IHC 1+ vagy IHC 2+/ISH- pontszámot, vagy membránfestéssel meghatározott IHC 0 HER2-ultraalacsony tumorstátuszt (IHC $>0 < 1+$) jelent. Amennyiben CE-jelöléssel ellátott IVD nem áll rendelkezésre, a HER2-státuszt más validált teszttel kell meghatározni (lásd 5.1 pont).

NSCLC

Azoknak a betegeknél, akiket előrehaladott NSCLC miatt trastuzumab deruxtekánnal kezelnek, CE-jelöléssel ellátott *in vitro* diagnosztikai (IVD) orvostechnikai eszközzel kimutatott aktiváló HER2 (ERBB2) mutációval kell rendelkezniük. Amennyiben CE-jelöléssel ellátott IVD nem áll rendelkezésre, a HER2 mutációs státuszt egy másik validált teszttel kell megállapítani.

Gyomorrák

A trastuzumab deruxtekánnal gyomorrák vagy a gastrooesophagealis junctio rákja miatt kezelt betegeknél dokumentált HER2-pozitív tumorstátusznak kell fennállnia, ami meghatározás szerint CE-jelöléssel rendelkező *in vitro* diagnosztikai (IVD) orvostechnikai eszközzel végzett immunhisztokémiai vizsgálattal (*immunohistochemistry*, IHC) kapott 3+ pontszámot vagy *in situ* hibridizációval (ISH) vagy fluoreszcens *in situ* hibridizációval (FISH) kapott ≥ 2 arányt jelent.

Amennyiben CE-jelöléssel ellátott IVD nem áll rendelkezésre, a HER2-státuszt más validált teszttel kell meghatározni.

Adagolás

Emlőrák

Az Enhertu ajánlott dózisa 5,4 mg testtömeg-kilogrammonként (ttkg), intravénás infúzióban, háromhetente (21 napos ciklusban) adva, amíg betegségprogresszió vagy elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

NSCLC

Az Enhertu ajánlott dózisa 5,4 mg/ttkg, intravénás infúzióban, háromhetente (21 napos ciklusban) adva, amíg betegségprogresszió vagy elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

Gyomorrák

Az Enhertu ajánlott dózisa 6,4 mg/ttkg, intravénás infúzióban, háromhetente (21 napos ciklusban) adva, amíg betegségprogresszió vagy elfogadhatatlan toxicitás nem jelentkezik.

A kezdő dózist 90 perces intravénás infúzióban kell beadni. Amennyiben az előző infúziót a beteg jól tolerálta, a további Enhertu dózisokat 30 perces infúzióban be lehet adni.

Ha a betegnél infúziós reakció tünetei jelentkeznek, az Enhertu infúzió sebességét csökkenteni kell, vagy az infúziót meg kell szakítani (lásd 4.8 pont). Életveszélyes infúziós reakció esetén az Enhertu alkalmazását végleg le kell állítani.

Premedikáció

Az Enhertu emetogén hatású (lásd 4.8 pont), amibe a késői hányinger és/vagy hányás is beletartozik. A betegeket a kemoterápia által előidézett hányinger és hányás megelőzése érdekében az Enhertu valamennyi dózisanak beadása előtt premedikációban kell részesíteni két vagy három gyógyszerből álló kombinációval (pl. dexametazon 5-HT3-receptorantagonistával és/vagy egy NK1-receptorantagonistával, valamint szükség szerint más gyógyszerek).

Dózismódosítások

Mellékhatások esetén a kezelés átmeneti felfüggesztése, a dózis csökkentése vagy az Enhertu-kezelés leállítása válhat szükségessé az 1. és 2. táblázatban megadott irányelvek szerint.

Dóziscsökkentést követően az Enhertu dózisát nem szabad újra emelni.

1. táblázat: A dóziscsökkentés menete

A dóziscsökkentés menete	Emlőrák és NSCLC	Gyomorrák
Ajánlott kezdő dózis	5,4 mg/ttkg	6,4 mg/ttkg
Első dóziscsökkentés	4,4 mg/ttkg	5,4 mg/ttkg
Második dóziscsökkentés	3,2 mg/ttkg	4,4 mg/ttkg
További szükséges dóziscsökkentés	A kezelés leállítása	A kezelés leállítása

2. táblázat Mellékhatások esetén javasolt dózismódosítások

Mellékhatás	Súlyosság	A kezelés módosítása
Intersticiális tüdőbetegség (interstitial lung disease, ILD)/pneumonitis	Tünetmentes ILD/pneumonitis (1. fokozat)	Fel kell függeszteni az Enhertu alkalmazását, amíg 0. fokozatúra nem rendeződik, majd: • ha a jelentkezésének dátumától számított 28 vagy kevesebb napon belül rendeződik, változatlan dózist kell alkalmazni. • ha a jelentkezésének dátumától számított 28 napon túl rendeződik, egy szinttel csökkenteni kell a dózist (lásd 1. táblázat). • amint felmerül az ILD/pneumonitis gyanúja, megfontolandó a kortikoszteroid-kezelés (lásd 4.4 pont).
	Tünetekkel járó ILD/pneumonitis (2. vagy magasabb fokozat)	• Végleg abba kell hagyni az Enhertu alkalmazását. • Amint felmerül az ILD/pneumonitis gyanúja, azonnal kortikoszteroid-kezelést kell megkezdeni (lásd 4.4 pont).
Neutropenia	3. fokozatú (kevesebb, mint $1,0-0,5 \times 10^9/l$)	• Fel kell függeszteni az Enhertu alkalmazását, amíg 2. vagy alacsonyabb fokozatúra nem rendeződik, majd változatlan dózist kell alkalmazni.
	4. fokozatú (kevesebb, mint $0,5 \times 10^9/l$)	• Fel kell függeszteni az Enhertu alkalmazását, amíg 2. vagy alacsonyabb fokozatúra nem rendeződik. • Csökkenteni kell a dózist egy szinttel (lásd 1. táblázat).
Lázás neutropenia	$1,0 \times 10^9/l$ -nél alacsonyabb abszolút neutrofilszám, és $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ -ot meghaladó testhőmérséklet vagy több mint egy órán át tartó $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ -os vagy magasabb testhőmérséklet.	• Fel kell függeszteni az Enhertu alkalmazását, amíg nem rendeződik. • Csökkenteni kell a dózist egy szinttel (lásd 1. táblázat).
Csökkent bal kamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction, LVEF)	Az LVEF nagyobb mint 45%, és a kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút csökkenés 10–20%.	• Folytatni kell az Enhertu-kezelést.
	Az LVEF 40–45% és a kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút csökkenés kevesebb mint 10%.	• Folytatni kell az Enhertu-kezelést. • Az LVEF mérését 3 héten belül meg kell ismételni.

Mellékhatás	Súlyosság	A kezelés módosítása
	és a kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút csökkenés 10–20%.	- Fel kell függeszteni az Enhertu alkalmazását. - Az LVEF mérését 3 héten belül meg kell ismételni. - Ha az LVEF nem rendeződött a kiindulási értéktől kevesebb, mint 10%-kal eltérő értékre, végleg le kell állítani az Enhertu alkalmazását. - Ha az LVEF a kiindulási értéktől kevesebb, mint 10%-kal eltérő értékre rendeződött, folytatni kell az Enhertu-kezelést változatlan dózissal.
	Az LVEF kevesebb mint 40%, vagy a kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút csökkenés nagyobb mint 20%.	- Fel kell függeszteni az Enhertu alkalmazását. - Az LVEF mérését 3 héten belül meg kell ismételni. - Ha az LVEF kevesebb, mint 40%, vagy a kiindulási értékhez képest bekövetkezett abszolút csökkenés nagyobb, mint 20%, végleg abba kell hagyni az Enhertu alkalmazását.
	Tünetekkel járó pangásos szívelégtelenség (congestive heart failure, CHF)	Végleg abba kell hagyni az Enhertu alkalmazását.

A toxicitási fokozat besorolása az NCI-CTCAE (a National Cancer Institute nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai) 5.0-ás változata szerint történt.

Későn beadott vagy kihagyott dózis

Tervezett dózis elhalasztása vagy kihagyása esetén a lehető leghamarabb be kell adni a dózist, anélkül, hogy a következő tervezett ciklust megvárják. Az adagolás ütemezését úgy kell módosítani, hogy a dózisok közötti 3 hetes intervallum megmaradjon. Az infúziót olyan dózisban és sebességgel kell beadni, amelyet a beteg a legutóbbi infúzió alkalmával tolerált.

Különleges betegcsoportok

Idősek

65 éves és idősebb betegek esetében az Enhertu dózisának módosítása nem szükséges. 75 éves és idősebb betegek vonatkozásán korlátozott adatok állnak rendelkezésre.

Vesekárosodás

Enyhe (kreatinin-clearance [CLcr] ≥ 60 és < 90 ml/perc) vagy közepesen súlyos (CLcr ≥ 30 és < 60 ml/perc) vesekárosodásban szenvedő betegeknél nincs szükség dózismódosításra (lásd 5.2 pont). Nem állapítható meg, hogy súlyos vesekárosodásban vagy végstádiumú vesebetegségben szenvedő betegeknél szükség van-e dózismódosításra, mivel a súlyos vesekárosodás a klinikai vizsgálatokban kizárási kritérium volt. Közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél az 1. és 2. fokozatú ILD/a terápia megszakításának gyakoribbá válásához vezető pneumonitis magasabb előfordulási gyakoriságát figyelték meg. A súlyos mellékhatások magasabb incidenciáját figyelték meg a kiinduláskor közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, 6,4 mg/ttkg Enhertu-val kezelt betegeknél, a normális veseműködésű betegekhez képest. A közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeket mellékhatások, többek között ILD/pneumonitis szempontjából gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

A normál tartomány felső határának (upper limit of normal, ULN) 1,5-szeresét meg nem haladó összbilirubinszintű betegeknél nincs szükség dózismódosításra, tekintet nélkül a glutamát-oxálacetát-transzamináz- [GOT/ASAT] értékre. Azoknál a betegeknél, akiknél az összbilirubinszint meghaladja az ULN 1,5-szeresét – tekintet nélkül a GOT-értékre – az esetlegesen szükséges dózismódosítás nem határozható meg, mivel nincs elegendő adat, ezért ezeket a betegeket gondosan ellenőrizni kell (lásd 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az Enhertu biztonságosságát és hatásosságát gyermekek és 18 évesnél fiatalabb serdülők esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

Az Enhertu-t intravénásan kell alkalmazni. Feloldását és hígítását kizárólag egészségügyi szakember végezheti, és a gyógyszer intravénás infúzióban kell beadni. Az Enhertu-t intravénás lökés vagy bolus formájában tilos beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, és megbizonyosodni arról, hogy az elkészítésre és beadásra kerülő gyógyszer az Enhertu (trasztuzumab deruxtekán), és nem trasztuzumab vagy trasztuzumab emtanzin.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

Interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis

Az Enhertu alkalmazása kapcsán interstitialis tüdőbetegség (interstitial lung disease, ILD) és/vagy pneumonitis eseteiről számoltak be (lásd 4.8 pont). Végzetes kimenetelű eseteket figyeltek meg. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy azonnal számoljanak be arról, ha köhögést, dyspnoét, lázat és/vagy bármilyen új keletű vagy rosszabbodó légzőrendszeri tünetet tapasztalnak. A betegeknél az ILD-re/pneumonitisre jellemző tünetek és panaszok előfordulását ellenőrizni kell. ILD/pneumonitis jelei esetén azonnal kivizsgálást kell kezdeni. ILD/pneumonitis gyanúja esetén a betegnél képalkotó vizsgálatot, lehetőleg komputertomográfias (CT) vizsgálatot kell végezni. A pulmonológussal történő konzultáció megfontolandó. Tünetmentes (1. fokozatú) ILD/pneumonitis esetén megfontolandó a kortikoszteroid-kezelés (például $\geq 0,5$ mg/ttkg/nap prednizolon vagy ezzel egyenértékű kortikoszteroid). Az Enhertu alkalmazását fel kell függeszteni, amíg az ILD/pneumonitis 0. fokozatúra nem rendeződik, majd a 2. táblázatban foglaltak szerint lehet újraindítani (lásd 4.2 pont). Tünetekkel járó ILD/pneumonitis (2. vagy magasabb fokozat) esetén azonnal kortikoszteroid-kezelést kell kezdeni (például ≥ 1 mg/ttkg/nap prednizolon vagy ezzel egyenértékű kortikoszteroid), amelyet legalább 14 napon át kell folytatni, majd fokozatosan, legalább 4 hét alatt kell leépíteni. Az Enhertu alkalmazását végleg le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknél tünetekkel járó (2. vagy magasabb fokozatú) ILD-t/pneumonitist diagnosztizálnak (lásd 4.2 pont). Magasabb lehet az ILD/pneumonitis kialakulásának kockázata azoknál a betegeknél, akiknek a kórelőzményében ILD/pneumonitis

szerepel, vagy akik közepesen súlyos vagy súlyos vesekárosodásban szenvednek, ezért ezeket a betegeket gondosan monitorozni kell (lásd 4.2 pont).

Neutropenia

Az Enhertu klinikai vizsgálataiban során neutropeniáról, ezen belül halálos kimenetelű lázas neutropeniáról számoltak be. A teljes vérképet ellenőrizni kell az Enhertu-kezelés megkezdése előtt, mindegyik dózis beadása előtt, illetve ha klinikailag indokolt. A neutropenia súlyosságától függően szükség lehet az Enhertu adagolásának felfüggesztésére vagy dózisének csökkentésére (lásd 4.2 pont).

Bal kamrai dysfunction

Anti-HER2-terápiák alkalmazásakor a bal kamrai ejekciós frakció (left ventricular ejection fraction, LVEF) csökkenését észlelték.

Az LVEF meghatározására szokásos kardiológiai kivizsgálást kell végezni (echokardiográfia vagy szívizom-szcintigráfia [MUGA, multigated acquisition] vizsgálat) az Enhertu-kezelés megkezdése előtt, valamint a kezelés alatt rendszeres időközönként, a klinikai helyzetnek megfelelően. Az LVEF csökkenését a kezelés felfüggesztésével kell kezelni. Ha az LVEF 40% alatti értéke vagy a kiindulási értékhez képest bekövetkezett több mint 20%-os abszolút csökkenése igazolódik, az Enhertu alkalmazását abba kell hagyni. Az Enhertu alkalmazását tünetekkel járó pangásos szívelégtelenségben szenvedő betegeknél végleg le kell állítani (lásd a 2. táblázatot a 4.2 pontban).

Embriofötális toxicitás

Az Enhertu terhes nőknél történő alkalmazása esetén magzatkárosodást okozhat. A forgalomba hozatalt követően a HER2-receptor-antagonista trastuzumab terhesség alatti alkalmazása kapcsán oligohydramnion eseteiről számoltak be, amely halálos kimenetelű pulmonalis hypoplasiában, skeletális rendellenességekben és újszülöttkori halálos esetek formájában nyilvánult meg. Állatkísérletek eredményei, valamint hatásmechanizmusa alapján az Enhertu topoizoméráz I-gátló összetevője, a DXd is okozhat embriofötális károsodást terhes nőknél alkalmazva (lásd 4.6 pont).

Fogamzóképes nőknél az Enhertu alkalmazásának megkezdése előtt ki kell zárni a terhesség lehetőségét. A beteget tájékoztatni kell a magzatra nézve fennálló lehetséges kockázatokról. A fogamzóképes nők figyelmét fel kell hívni arra, hogy a kezelés alatt és az Enhertu utolsó dózisének alkalmazása után még legalább 7 hónapig hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A fogamzóképes nőpartnerrel rendelkező férfibetegek figyelmét fel kell hívni arra, hogy hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az Enhertu-kezelés alatt és az Enhertu utolsó dózisének alkalmazása után még legalább 4 hónapig (lásd 4.6 pont).

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban szenvedő betegek

Közepesen súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan korlátozott adatok állnak rendelkezésre, súlyos májkárosodásban szenvedő betegekre vonatkozóan pedig nincs adat. Mivel a topoizoméráz I-gátló DXd eliminációjának fő útja a metabolizmus és az epével történő kiválasztódás, az Enhertu közepesen súlyos és súlyos májkárosodásban szenvedő betegeknél óvatosan alkalmazandó (lásd 4.2 és 5.2 pont).

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az OATP1B-, CYP3A- és P-gp-gátló ritonavirral vagy az erős CYP3A- és P-gp-gátló itraconazollal történt együttes alkalmazás nem okozta a trastuzumab deruxtekán vagy a felszabadult topoizoméráz I-gátló DXd expozíciójának klinikailag számottevő emelkedését (körülbelül 10-20%). Nincs szükség dózismódosításra a trastuzumab deruxtekán olyan gyógyszerekkel történő együttes alkalmazásakor, amelyek a CYP3A- vagy az OATP1B- vagy a P-gp-transzporterek inhibitorai (lásd 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők/Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

Fogamzóképes nőknél az Enhertu alkalmazásának megkezdése előtt ki kell zárni a terhesség lehetőségét.

Fogamzóképes korban lévő nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az Enhertu-kezelés alatt és az utolsó dózis alkalmazása után még legalább 7 hónapig.

A fogamzóképes nőpartnerrel rendelkező férfibetegeknek hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk az Enhertu-kezelés alatt és az utolsó dózis alkalmazása után még legalább 4 hónapig.

Terhesség

Az Enhertu terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. A HER2-receptor-antagonista trastuzumab azonban terhes nőknél alkalmazva magzati károsodást okozhat. A forgalomba hozatalt követően a trastuzumab terhesség alatti alkalmazása kapcsán oligohydramnion eseteiről számoltak be, amelyek közül néhány halálos kimenetelű pulmonális hypoplasiában, skeletalis rendellenességekben és újszülöttkori halálesetek formájában nyilvánult meg. Állatkísérletek eredményei, valamint hatásmechanizmusa alapján az Enhertu topoizomeráz I-gátló összetevője, a DXd terhes nőknél alkalmazva várhatóan embriófötális károsodást okoz (lásd 5.3 pont).

Az Enhertu terhes nőknél történő alkalmazása nem javasolt, és a betegeket a teherbe esés előtt tájékoztatni kell a magzatra nézve fennálló kockázatokról. Azoknak a nőknek, akik teherbe esnek, azonnal értesíteniük kell kezelőorvosukat. Ha a nőbeteg az Enhertu-kezelés alatt vagy az Enhertu utolsó dózisjától számított 7 hónapon belül teherbe esik, szoros ellenőrzés ajánlott.

Szoptatás

Nem ismert, hogy a trastuzumab deruxtekán kiválasztódik-e a humán anyatejbe. A humán IgG kiválasztódik a humán anyatejbe, és nem ismert, hogy felszívódik-e, és okozhat-e súlyos mellékhatásokat a csecsemőnél. Ezért az Enhertu-kezelés ideje alatt és az utolsó dózis alkalmazását követő 7 hónap során nem szabad szoptatni. El kell döntenie, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, és/vagy az Enhertu-terápia előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

A trastuzumab deruxtekánnal nem végeztek célzott fertilitási vizsgálatokat. Az állatkísérletes toxicitási vizsgálatok eredményei alapján az Enhertu károsan befolyásolhatja a férfiak termékenységét és nemzőképességét. Nem ismert, hogy a trastuzumab deruxtekán vagy annak metabolitjai megtalálhatók-e az ondóban. A kezelés megkezdése előtt a férfibetegeknek tanácsolni kell, hogy vegyenek részt tanácsadason a spermakonzerválást illetően. Férfibetegek számára a kezelés teljes időtartama alatt, valamint az Enhertu utolsó dózisától számított legalább 4 hónapon át tilos a spermafagyasztás, valamint a spermaadományozás.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az Enhertu kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Fel kell hívni a betegek figyelmét, hogy a gépjárművezetés és a gépek kezelése során legyenek óvatosak, amennyiben az Enhertu-kezelés alatt fáradékonytságot, fejfájást vagy szédülést tapasztalnak (lásd 4.8 pont).

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Enhertu 5,4 mg/ttkg

Az összesített biztonságossági betegcsoportot olyan betegeknél értékelték, akik legalább egy dózis, 5,4 mg/ttkg Enhertu-t kaptak (n=2335) klinikai vizsgálatok során, többféle tumortípusban. Ebben az összesítésben a kezelés medián időtartama 9,0 hónap volt (tartomány: 0,7–45,1 hónap).

A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: hányinger (71,1%), fáradékonyság (55,3%), hányás (37,3%), alopecia (36,1%), anaemia (35,9%), neutropenia (35,1%), obstipatio (31,7%), csökkent étvágy (30,6%), hasmenés (30,1%), emelkedett transzaminázszintek (26,6 %), musculoskeletális fájdalom (23,6%), thrombocytopenia (23,1 %) és leukopenia (21,5%).

Az NCI-CTCAE (a National Cancer Institute nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai) 5.0-ás változata szerinti 3. vagy 4. fokozatú leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: neutropenia (18,0%), anaemia (10,5%), fáradékonyság (7,8%), leukopenia (6,0%), thrombocytopenia (5,4%), hányinger (4,9%), lymphopenia (3,9%), hypokalaemia (3,8%), emelkedett transzaminázszintek (3,5%), hasmenés (2,5%), hányás (2,4%), csökkent étvágy (1,8%), pneumonia (1,3%) és csökkent ejekciós frakció (1,0%). 5. fokozatú mellékhatás a betegek 1,4%-ánál fordult elő, ideértve az ILD/pneumonitist (1,1%) is.

Az Enhertu-val kezelt betegek 32,6%-ánál fordult elő az adagolás mellékhatás miatti felfüggesztése. Az adagolás felfüggesztésével járó leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: neutropenia (12,4%), fáradékonyság (4,7%), anaemia (4,6%), leukopenia (3,2%), felső légúti fertőzés (3,0%) és ILD/pneumonitis (2,6%), thrombocytopenia (2,4%) és pneumonia (2,0%). Az Enhertu-val kezelt betegek 20,3%-ánál fordult elő dóziscsökkentés. A dóziscsökkentést eredményező leggyakoribb mellékhatások a fáradékonyság (5,1%), a hányinger (4,8%), a neutropenia (3,5%) és a thrombocytopenia (2,3%) voltak. Az Enhertu-val kezelt betegek 11,7%-ánál fordult elő a terápia mellékhatás miatti leállítás. Az adagolás végleges leállításával járó leggyakoribb mellékhatás az ILD/pneumonitis (8,4%) volt.

Enhertu 6,4 mg/ttkg

Az összesített biztonságossági betegcsoportot olyan betegek alkották, akik legalább egy 6,4 mg/ttkg Enhertu dózist kaptak (n=669) a klinikai vizsgálatok során, többféle tumortípusban. Ebben az összesítésben a kezelés medián időtartama 5,7 hónap volt (tartomány: 0,7–41,0 hónap).

A leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: hányinger (72,2%), fáradékonyság (58,4%), csökkent étvágy (53,5%), anaemia (44,7%), neutropenia (43,5%), hányás (40,1%), hasmenés (35,9%), alopecia (35,4%), obstipatio (32,3%), thrombocytopenia (30,8%), leukopenia (29,3%) és emelkedett transzaminázszintek (24,2%).

Az NCI-CTCAE (a National Cancer Institute nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai) 5.0-ás változata szerinti 3. vagy 4. fokozatú leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: neutropenia (28,7%), anaemia (22,6%), leukopenia (13,3%), thrombocytopenia (9,1%), fáradékonyság (8,4%), csökkent étvágy (7,8%), lymphopenia (6,9%), hányinger (5,8%), emelkedett transzaminázszintek (4,3%), hypokalaemia (4,3%), pneumonia (3,1%), lázas neutropenia (2,8%), hányás (2,4%), hasmenés (2,2%), testtömegcsökkenés (1,9%), emelkedett alkalikusfoszfatáz-vérszint (1,6%), interstitialis tüdőbetegség (ILD, 1,5%), dyspnoe (1,2%), csökkent ejekciós frakció (1,2%) és emelkedett bilirubinszint a vérben (1,2%). 5. fokozatú mellékhatás a betegek 2,7%-ánál fordult elő, ideértve az ILD-t (2,1%) is.

Az Enhertu-val kezelt betegek 40,7%-ánál fordult elő az adagolás mellékhatás miatti felfüggesztése. Az adagolás felfüggesztésével járó leggyakoribb mellékhatások a következők voltak: neutropenia (16,6%), anaemia (7,8%), fáradékonyság (5,7%), ILD (4,8%), leukopenia (4,2%), csökkent étvágy (3,7%), pneumonia (3,6%), felső légúti fertőzés (3,4%) és thrombocytopenia (3,1%). Az Enhertu-val kezelt betegek 31,1%-ánál fordult elő dóziscsökkentés. A dóziscsökkentéssel járó leggyakoribb

mellékhatások a fáradékonyság (10,6%), a neutropenia (6,6%), a hányinger (6,4%), a csökkent étvágy (5,4%) és a thrombocytopenia (3,0%) voltak. Az Enhertu-val kezelt betegek 17,6%-ánál fordult elő a terápia mellékhatás miatti leállítása. Az adagolás végleges leállításával járó leggyakoribb mellékhatás az ILD (12,9%) volt.

A gyomorrákban szenvedő és 6,4 mg/ttkg Enhertu dózissal kezelt betegek (n=229) 25,3%-a kapott vérátömlesztést anaemia vagy thrombocytopenia kialakulása után 28 napon belül. A vérátömlesztések elsődlegesen anaemia kezelésére szolgáltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A klinikai vizsgálatok során az Enhertu legalább egy dózisával kezelt betegeknél tapasztalt mellékhatásokat a 3. táblázat mutatja be. A mellékhatások felsorolása MedDRA szervrendszer és gyakorisági kategória szerint történt. A gyakorisági kategóriák meghatározása a következő: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\ 000$) és nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

3. táblázat: 5,4 mg/ttkg és 6,4 mg/ttkg trasztuzumab deruxtekánnal kezelt betegeknél tapasztalt mellékhatások többféle tumortípusban

Szervrendszer-kategória Gyakorisági kategória	5,4 mg/ttkg Mellékhatás	6,4 mg/ttkg Mellékhatás
Fertőző betegségek és parazitaferőzések		
Nagyon gyakori	Felső légúti fertőzés ^a	Pneumonia, felső légúti fertőzés ^a
Gyakori	Pneumonia	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Anaemia ^b , neutropenia ^c , thrombocytopenia ^d , leukopenia ^e	Anaemia ^b , neutropenia ^c , thrombocytopenia ^d , leukopenia ^e , lymphopenia ^f
Gyakori	Lymphopenia ^f , lázas neutropenia, pancytopenia ^g	Lázás neutropenia, pancytopenia ^g
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Hypokalaemia ^h , csökkent étvágy	Hypokalaemia ^h , csökkent étvágy
Gyakori	Dehidráció	Dehidráció
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Fejfájás ⁱ	Fejfájás ⁱ , dysgeusia
Gyakori	Szédülés, dysgeusia	Szédülés
Szembetegségek és szemészeti tünetek		
Gyakori	Szemszárazság, homályos látás ^j	Szemszárazság, homályos látás ^j
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Interstitialis tüdőbetegség ^k , köhögés	Interstitialis tüdőbetegség ^k , dyspnoe, köhögés
Gyakori	Dyspnoe, epistaxis	Epistaxis

Szervrendszer-kategória Gyakorisági kategória	5,4 mg/ttkg Mellékhatás	6,4 mg/ttkg Mellékhatás
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori	Hányinger, hányás, obstipatio, hasmenés, hasi fájdalom ^l , stomatitis ^m , dyspepsia	Hányinger, hányás, hasmenés, obstipatio, hasi fájdalom ^l , stomatitis ^m
Gyakori	Abdominalis distensio, gastritis, flatulencia	Dyspepsia, abdominalis distensio, gastritis, flatulencia
Máj- és epebetegségek, illetve -tünetek		
Nagyon gyakori	Emelkedett transzaminázértékek ⁿ	Emelkedett transzaminázértékek ⁿ
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	Alopecia	Alopecia
Gyakori	Bőrkiütés ^o , viszketés, bőr-hyperpigmentatio ^p	Bőrkiütés ^o , viszketés, bőr-hyperpigmentatio ^p
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori	Musculoskeletalis fájdalom ^q	Musculoskeletalis fájdalom ^q
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Nagyon gyakori	Fáradtságérzés ^r , láz	Fáradtságérzés ^r , láz, perifériás oedema
Gyakori	Perifériás oedema	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Nagyon gyakori	Csökkent ejekciós frakció ^s , csökkent testtömeg	Csökkent ejekciós frakció ^s , csökkent testtömeg
Gyakori	Emelkedett alkalikusfoszfátáz-vérszint, emelkedett bilirubinvérszint ^t , emelkedett kreatininvérszint	Emelkedett alkalikusfoszfátáz-vérszint, emelkedett bilirubinvérszint ^t , emelkedett kreatininvérszint
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények		
Gyakori	Infúzióval kapcsolatos reakciók ^u	Infúzióval kapcsolatos reakciók ^u

^a Beletartozik az influenza, az influenzaszerű betegség, a nasopharyngitis, a pharyngitis, a sinusitis, a rhinitis, a laryngitis és a felső légúti fertőzés.

^b 5,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan beletartozik az anaemia, a csökkent hemoglobinszint, a csökkent vörösvértestszám és a csökkent haematocrit. 6,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan beletartozik az anaemia, a csökkent hemoglobinszint és a csökkent vörösvértestszám.

^c Beletartozik a neutropenia és a csökkent neutrofilszám.

^d Beletartozik a thrombocytopenia és a csökkent trombocitaszám.

^e Beletartozik a leukopenia és a csökkent fehérvérsejtszám.

^f Beletartozik a lymphopenia és a csökkent limfocitaszám.

^g Pancytopenia definíció szerint akkor állt fenn, ha a beteg mindhárom alábbi kritériumnak megfelelt: hemoglobin-szint < 100 g/l és CTCAE 2. vagy annál magasabb fokozat, neutrofilszám < $1,5 \times 10^9/l$ és CTCAE 1. vagy annál magasabb fokozat, valamint a vérlemezkesszám < $100 \times 10^9/l$ és nem hiányzó CTCAE-fokozat, ami ugyanazon napi laboratóriumi mintavétel alapján került meghatározásra, és/vagy ha a "pancytopenia" preferált kifejezés szerepelt a leletben.

^h Beletartozik a hypokalaemia és a vér káliumszintjének csökkenése.

- ⁱ 5,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan beletartozik a fejfájás, az orrmelléküreg eredetű fejfájás és a migrén. 6,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan beletartozik a fejfájás és a migrén.
- ^j Beletartozik a homályos látás és a látáskárosodás.
- ^k 5,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan az interstitialis tüdőbetegségbe ILD-nek minősített események tartoznak bele: akut légzési elégtelenség (n=2), alveolitis (n = 2), bronchiectasis (n=1), betegségprogresszió (n = 1), túlérzékenység okozta pneumonitis (n = 1), idiopathiás interstitialis pneumonia (n = 1), interstitialis tüdőbetegség (n = 109), alsó légúti fertőzés (n=1), tüdőrendellenesség (n=1), tüdőinfiltráció (n=1), a tüdő opacitása (n=4), lymphangitis (n=1), szervülő pneumonia (n = 9), pneumonia (n = 9), bacterialis pneumonia (n = 2), gombás eredetű pneumonia (n = 1), pneumonitis (n = 136), pulmonalis fibrosis (n=2), pulmonalis térfoglaló folyamat (n=1), pulmonalis toxicitás (n=3), irradiációs pneumonitis (n=4) és légzési elégtelenség (n=5). 6,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan az interstitialis tüdőbetegségbe gyógyszerrel összefüggő ILD-nek minősített események tartoznak: pneumonitis (n=75), interstitialis tüdőbetegség (n=39), szervülő pneumonia (n=4), légzési elégtelenség (n=4), a tüdő opacitása (n=2), pneumonia (n=1) és irradiációs pneumonitis (n=1).
- ^l Beletartozik a hasi diszkomfortérzés, a gastrointestinalis fájdalom, a hasi fájdalom, az alhasi fájdalom és a felső hasi fájdalom.
- ^m 5,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan beletartozik a stomatitis, az aphthosus fekély, a szájfekély, a szájnyálkahártya erosio és a szájnyálkahártya kiütése. 6,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan csak a stomatitis tartozik bele.
- ⁿ Beletartozik az emelkedett transzaminázszint, az emelkedett glutamát-piruvát-transzaminázszint, az emelkedett glutamát-oxálacetát-transzaminázszint, az emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint, a rendellenes májfunkció, a rendellenes májfunkciós teszteredmények, az emelkedett májfunkciós teszteredmények és a hypertransaminasaemia.
- ^o 5,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan beletartozik a bőrkiütés, a pustularis bőrkiütés, a maculopapularis bőrkiütés, a papularis bőrkiütés, a macularis bőrkiütés és a viszkető bőrkiütés. 6,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan beletartozik a bőrkiütés, a pustularis bőrkiütés, a maculopapularis bőrkiütés és a viszkető bőrkiütés.
- ^p 5,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan beletartozik a bőr hyperpigmentációja, a bőr elszíneződése és a pigmentációs zavar. 6,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan beletartozik a bőr hyperpigmentációja és a pigmentációs zavar.
- ^q Beletartozik a hátfájás, a myalgia, a végtagfájdalom, a musculoskeletalis fájdalom, az izomgörcsök, a csontfájdalom, a nyakfájdalom, a musculoskeletalis mellkasi fájdalom és a kellemetlen érzés a végtagokban.
- ^r Beletartozik az asthenia, a fáradtságérzés, a rosszullét és a levertség.
- ^s 5,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan a csökkent ejekciós frakcióba beletartoznak az LVEF-csökkenés laboratóriumi paraméterei (n=312) és/vagy a következő preferált kifejezések: csökkent ejekciós frakció (n=99), szívelégtelenség (n=5), akut szívelégtelenség (n=1), krónikus szívelégtelenség (n=1), pangásos szívelégtelenség (n=1) és a bal kamrai diszfunkció (n=3). 6,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan a csökkent ejekciós frakcióba beletartoznak az LVEF-csökkenés laboratóriumi paraméterei (n=97) és/vagy a következő preferált kifejezések: csökkent ejekciós frakció (n=11) és bal kamrai dysfunctio (n=1).
- ^t 5,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan beletartozik az emelkedett bilirubinszint a vérben, a hyperbilirubinaemia, az emelkedett konjugált bilirubinszint és a nem konjugált bilirubinszint emelkedése a vérben. 6,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan beletartozik az emelkedett bilirubinszint a vérben, a hyperbilirubinaemia és az emelkedett konjugált bilirubinszint.
- ^u 5,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan az infúziós reakciók esetei közé tartozik az infúziós reakció (n=23) és a túlérzékenység (n=2). 6,4 mg/ttkg dózis esetén az összes tumortípusra vonatkozóan az infúziós reakciók esetei közé tartozik az infúziós reakció (n=6) és a túlérzékenység (n=1). Az infúziós reakciók minden előfordulása 1. és 2. fokozatú volt.

Kiválasztott mellékhatások ismertetése

Interstitialis tüdőbetegség/pneumonitis

Klinikai vizsgálatokban többféle tumortípusban 5,4 mg/ttkg Enhertu-val kezelt betegek (n=2335) 13,3%-ánál jelentett a vizsgálóorvos ILD-t, pneumonitist, szervülő pneumoniát és akut interstitialis pneumonitist. Az ILD-t/pneumonitist a betegek 12,2%-ánál igazolták, ami a betegek 8,4%-ánál a gyógyszer abbahagyásához, 2,6%-ánál pedig az adagolás megszakításához vezetett. Az ILD/pneumonitis legtöbbször 1. fokozatú (2,9%) és 2. fokozatú (7,5%) volt. 3. fokozatú ILD a betegek 0,7%-ánál fordult elő, és egy 4. fokozatú eset fordult elő. 5. fokozatú (halálos kimenetelű) esemény a betegek 1,1%-ánál fordult elő. Az első jelentkezésükig eltelt medián idő 5,5 hónap (tartomány: –0,3–31,5) volt, beleértve két olyan beteget, akikről úgy ítélték meg, hogy már meglévő ILD-ben

szenvedtek. A 280 napos medián utánkövetés mellett nem jelentettek gyógyulást a ILD-nek/pneumonitisnek minősített betegségben szenvedők 30,8%-ánál (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Klinikai vizsgálatokban, többféle tumortípusban 6,4 mg/ttkg Enhertu-val kezelt betegek (n=669) 17,9%-ánál fordult elő ILD. Az ILD legtöbbször 1. fokozatú (4,9%) és 2. fokozatú (9,4%) volt. 3. fokozatú ILD a betegek 1,3%-ánál fordult elő, 4. fokozatú pedig a betegek 0,1%-ánál. 5. fokozatú (halálos kimenetelű) esemény a betegek 2,1%-ánál fordult elő. Egy betegnél a már meglévő ILD a kezelést követően rosszabbodott, és 5. fokozatú (halálos kimenetelű) ILD alakult ki. Az első jelentkezésükig eltelt medián idő 4,2 hónap (tartomány: -0,5-től 21,0-ig) volt (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Neutropenia

Klinikai vizsgálatokban többféle tumortípusban 5,4 mg/ttkg Enhertu-val kezelt betegek (n=2335) 35,1%-ánál neutropeniáról számoltak be, amely 18,0%-uknál 3. vagy 4. súlyossági fokozatú volt. A jelentkezéséig eltelt idő mediánja 42 nap (tartomány: 1 nap–31,9 hónap), az első esemény medián időtartama pedig 21 nap (tartomány: 1 nap–17,1 hónap) volt. Lázas neutropeniát a betegek 1,0%-ánál jelentettek, amelynek <0,1%-a volt 5. fokozatú (lásd 4.2 pont).

Klinikai vizsgálatokban, többféle tumortípusban 6,4 mg/ttkg Enhertu-val kezelt betegek (n=669) 43,5%-ánál számoltak be neutropeniáról, és 28,7%-uknál fordult elő 3. vagy 4. fokozatú esemény. A kialakulásig eltelt idő mediánja 16 nap volt (tartomány: 1 naptól 24,8 hónapig), illetve az első esemény medián időtartama 9 nap volt (tartomány: 2 naptól 17,2 hónapig). Lázas neutropeniát a betegek 3,0%-ánál jelentettek, 0,1%-ban 5. fokozatú (lásd 4.2 pont).

Bal kamrai dysfunctio

Klinikai vizsgálatokban többféle tumortípusban 5,4 mg/ttkg Enhertu-val kezelt betegek (n=2335) közül 108 betegnél (4,6%) számoltak be az LVEF csökkenéséről, ebből 14 (0,6%) 1. fokozatú, 80 (3,4%) 2. fokozatú, 13 (0,6%) 3. fokozatú és 1 (<0,1%) 4. fokozatú volt. A laboratóriumi paraméterek (echokardiográfia vagy szívizom-szcintigráfia [MUGA-vizsgálat] alapján észlelt csökkent LVEF megfigyelt gyakorisága 296/2075 (14,3%) volt a 2. fokozat, és 15/2075 (0,7%) a 3. fokozat esetén. Az Enhertu alkalmazását a kezelés megkezdése előtt kevesebb mint 50%-os LVEF-val rendelkező betegek esetében nem tanulmányozták (lásd 4.2 pont).

A bal kamrai dysfunctio 27/2335 (1,2%) betegnél vezetett a kezelés megszakításához. A legrosszabb fokozatú LVEF-ig eltelt medián idő 4,8 hónap volt, és a legrosszabb fokozatú LVEF-ből való felépülésig eltelt medián idő ($\geq 90\%$ kiindulási érték) 6,3 hónap volt.

Klinikai vizsgálatokban, többféle tumortípusban 6,4 mg/ttkg Enhertu-val kezelt betegek (n=669) közül 12 betegnél (1,8%) számoltak be LVEF-csökkenésről, amelyek közül 1 eset (0,1%) volt 1. fokozatú, 8 eset (1,2%) volt 2. fokozatú, és 3 eset (0,4%) volt 3. fokozatú. A csökkent LVEF laboratóriumi paraméterek (echokardiográfia vagy MUGA-vizsgálat) alapján megfigyelt gyakorisága a 2. fokozatú eseteknél 89/597 (14,9%) volt, a 3. fokozatú eseteknél pedig 8/597 (1,3%).

Infúzióval összefüggő reakciók

Klinikai vizsgálatokban, többféle tumortípusban 5,4 mg/ttkg Enhertu-val kezelt betegek (n=2335) közül 25 betegnél (1,1%) számoltak be infúzióval összefüggő reakcióról, amelyek többsége 1. vagy 2. súlyossági fokozatú volt. Öt esetben (0,2%) az infúzióval összefüggő reakció miatt fel kellett függeszteni az adagolást, és 1 esemény (<0,1%) miatt abba kellett hagyni a kezelést.

Klinikai vizsgálatokban, többféle tumortípusban 6,4 mg/ttkg Enhertu-val kezelt betegek (n=669) közül 7 betegnél (1,0%) számoltak be infúzióval összefüggő reakcióról, amelyek közül mindegyik 1. vagy 2. súlyossági fokozatú volt. Nem számoltak be 3. fokozatú eseményről. Egy esetben (0,1%) az infúzióval összefüggő reakció miatt fel kellett függeszteni az adagolást, de egyik esemény miatt sem kellett abbahagyni a kezelést.

Immunogenitás

Mint minden terápiás protein esetében, úgy ennél is fennáll az immunogenitás lehetősége. A klinikai vizsgálatokban értékelt 5,4 mg/ttkg és 6,4 mg/ttkg dózist tekintve, az értékelhető betegek 2,2%-ánál (70/3124) alakultak ki trasztuzumab deruxtekán elleni antitestek az Enhertu-kezelést követően. A trasztuzumab deruxtekán elleni kezelésből eredő neutralizáló antitestek incidenciája 0,1% (3/3124) volt. Az antitestek kialakulása nem gyakorolt nyilvánvaló hatást az Enhertu farmakokinetikájára, biztonságosságára és/vagy hatásosságára.

Gyermekek és serdülők

A biztonságosságot ebben a betegcsoportban nem igazolták.

Idősek

Klinikai vizsgálatokban többféle tumortípusban 5,4 mg/ttkg Enhertu-val kezelt beteg (n=2335) 28,9%-a volt 65 éves vagy idősebb, és 6,3%-a volt 75 éves vagy idősebb. A 65 éves vagy idősebb betegeknek magasabb előfordulási gyakorisággal (48,4%) figyeltek meg 3–4. fokozatú mellékhatásokat, mint a 65 évesnél fiatalabb betegeknek (43,2%), ezért gyakrabban fordult elő az alkalmazás mellékhatások miatti megszakítása. A halálos kimenetelű mellékhatások előfordulási gyakorisága 2,4% volt a 65 éves vagy idősebb betegeknek, és 1% volt a 65 évesnél fiatalabb betegeknek.

Klinikai vizsgálatokban, többféle tumortípusban 6,4 mg/ttkg Enhertu-val kezelt 669 beteg 39,2%-a volt legalább 65 éves, és 7,6%-a volt legalább 75 éves. A 65 éves és annál idősebb betegeknek megfigyelt 3-4. fokozatú mellékhatások incidenciája 59,9% volt, fiatalabb betegeknek pedig 62,9%. A legalább 75 éves betegeknek megfigyelt 3-4. fokozatú mellékhatások incidenciája magasabb volt (64,7%), mint a 75 év alatti betegeknek észlelt (61,5%). A legalább 75 éves betegeknek a súlyos mellékhatások incidenciája (37,3%) és a halálos kimenetelű események incidenciája (7,8%) magasabb volt, mint a 75 évesnél fiatalabb betegeknek (20,7% és 2,3%). A biztonságosság megállapításának tekintetében az adatok 75 éves és annál idősebb betegek esetében korlátozottak.

Etnikai különbségek

Klinikai vizsgálatokban a különböző etnikai csoportokba tartozó betegek között nem figyeltek meg releváns különbségeket az expozícióban vagy a hatásosságban. A 6,4 mg/ttkg Enhertu-val kezelt ázsiai betegeknek nem ázsiai betegekkel összehasonlítva magasabb (legalább 10%-os különbség) volt a neutropenia (58,1% vs 18,6%), az anaemia (51,1% vs 32,4%), a leukopenia (42,7% vs 6,9%), a thrombocytopenia (40,5% vs 15,4%) és a lymphopenia (17,6% vs 7,3%) incidenciája. Az ázsiai betegek 4,3%-a tapasztalt vérzéses eseményt a thrombocytopenia fellépése utáni 14 napon belül, szemben a nem ázsiai betegeknek észlelt 1,6%-kal.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A trasztuzumab deruxtekán maximális tolerálható dózist nem határozták meg. Klinikai vizsgálatokban 8,0 mg/ttkg-ot meghaladó egyszeri dózisokat nem vizsgáltak. Túlادagolás esetén a betegnek szorosan monitorozni kell a mellékhatásokra utaló panaszok és tünetek előfordulását, valamint megfelelő tüneti kezelést kell megkezdni.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: daganatellenes szerek, HER2- (humán epidermalis növekedési faktor receptor 2) inhibitorok, ATC-kód: L01FD04

Hatásmechanizmus

A trastuzumab deruxtekán hatóanyagú Enhertu egy HER2-receptor elleni antitest–gyógyszer-konjugátum. Az antitest egy humanizált anti-HER2 IgG1, ami a topoizoméráz I-gátló deruxtekánhoz (DXd) kapcsolódik egy tetrapeptid alapú hasítható kötőmolekulán keresztül. Az antitest–gyógyszer-konjugátum a plazmában stabil. Az antitestrészt feladata, hogy kötődjön a bizonyos tumorsejtek felszínén expresszált HER2-receptorhoz. A kötődés után a trastuzumab deruxtekán komplex internalizálódik, majd a kötőmolekula – a daganatos sejtekben felszabályozott – lizoszomális enzimek általi hasítása következik be. Felszabadulásakor a membránon átjutó DXd DNS-károsodást és apoptotikus sejthalált okoz. Az exatekán-származék DXd körülbelül tízszer erősebb, mint az irinotekán aktív metabolitja, az SN-38.

In vitro vizsgálatok azt jelzik, hogy a trastuzumab deruxtekán antitestrésze – ami a trastuzumabéval megegyező aminosav-szekvenciával rendelkezik – az FcγRIIIa-hoz és a C1q komplementhez is kötődik. Az antitest mediálja az antitestfüggő celluláris citotoxicitást (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) a HER2-t túlexpresszálo humán emlőcarcinoma sejtekben. Az antitest a foszfatidil-inozitol 3-kináz (PI3-K) anyagcsereúton zajló jelátvitelt is gátolja a HER2-t túlexpresszálo humán emlőcarcinoma sejtekben.

Klinikai hatásosság

HER2-pozitív emlőrák

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

Az Enhertu hatásosságát és biztonságosságát a DESTINY-Breast03 nevű multicentrikus, nyílt elrendezésű, aktív kontrolllos, randomizált, kétkarú, III. fázisú vizsgálatban értékelték, amelybe HER2-pozitív, nem reszekálható vagy metasztatikus emlőcarcinomában szenvedő betegeket vontak be, akik korábban trastuzumab- és taxán-kezelést kaptak a metasztatikus betegségre, vagy akik az adjuváns terápia során vagy annak befejezésétől számított 6 hónapon belül a betegség kiújulását tapasztalták.

A HER2 IHC 3+ vagy ISH-pozitivitásként meghatározott HER2-pozitivitás igazolására archivált emlőtumormintákra volt szükség. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek kórelőzményében szteroidkezelést szükségessé tevő ILD/pneumonitis szerepelt, vagy akiknél a szűréskor ILD/pneumonitis állt fenn; azokat a betegeket, akiknél kezeletlen és tünetekkel járó agyi metasztázis állt fenn; azokat a betegeket, akiknek klinikailag jelentős szívbetegség szerepelt a kórelőzményében; valamint azokat a betegeket, akiket korábban anti-HER2 antitest–gyógyszer-konjugátummal kezeltek metasztatikus betegségre. A betegeket 1:1 arányban randomizálták vagy 5,4 mg/ttkg Enhertu (n=261) vagy 3,6 mg/ttkg trastuzumab emtanzin (n=263) adására, amelyet intravénás infúzióban adtak be háromhetente egyszer. A randomizálást hormonreceptor-státusz, pertuzumabbal végzett korábbi kezelés és a visceralis érintettség előzménye alapján stratifikálták. A kezelést a betegségprogresszióig, a halálozásig, a beleegyezés visszavonásáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig alkalmazták.

Az elsődleges hatásossági kimenetel mutatója a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt, amit a solid tumorokra vonatkozó válaszártékelési kritériumok (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors [RECIST]) 1.1 változata alapján értékelt a besorolást nem ismerő, független központi értékelő (blinded independent central review, BICR). A teljes túlélés (overall survival, OS) fő másodlagos hatásossági kimeneteli mutató volt. A vizsgáló értékelésén alapuló PFS, az igazolt objektív válaszarány (objective response rate, ORR) és a válasz időtartama (duration of response, DOR) másodlagos végpontok voltak.

A betegek demográfiai adatai és betegségjellemzői a kiinduláskor kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. Az 524 randomizált beteg kiindulási demográfiai adatai és betegségjellemzői a következők voltak: medián életkor: 54 év (tartomány: 20–83); 65 éves vagy idősebb (20,2%); nőbeteg (99,6%); ázsiai (59,9%), fehérbőrű (27,3%), feketebőrű vagy afroamerikai (3,6%); ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítménystátusz: 0 (62,8%) vagy 1 (36,8%); hormonreceptor-státusz (pozitív: 51,9%); visceralis érintettség (73,3%); agyi metasztázisok jelenléte kiinduláskor (15,6%); és a betegek 48,3%-a kapott a metasztatikus betegségére egy korábbi szisztémás terápiát. Azon betegek aránya, akik korábban nem kaptak kezelést a metasztatikus betegségre, 9,5% volt. Azon betegek aránya, akiket korábban pertuzumabbal kezeltek, 61,1% volt.

A PFS előre meghatározott időközi elemzése során, ami 245 eseményen (a végleges elemzésre tervezett összes esemény 73%-án) alapult, a vizsgálat a progressziómentes túlélés statisztikailag szignifikáns javulását mutatta a BICR szerint az Enhertu-ra randomizált betegek körében, a trastuzumab emtanzinnal kezelttekkel összehasonlítva. Az elsődleges elemzésből származó, BICR-adatok szerinti PFS (az adatbázis lezárási dátuma: 2021. május 21.) és a 2022. július 25-i adatbázis-lezárásból származó frissített OS-, ORR- és DOR-eredményei a 4. táblázatban találhatóak.

4. táblázat: A DESTINY-Breast03 vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	Enhertu n=261	trastuzumab emtanzin n=263
Progressziómentes túlélés (PFS) a BICR^a szerint		
Események száma (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Medián, hónap (95%-os CI)	NR (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,28 (0,22; 0,37)	
p-érték	p < 0,000001 [†]	
Teljes túlélés (OS)^b		
Események száma (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Medián, hónap (95%-os CI)	NR (40,5; NE)	NR (34,0; NE)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,64 (0,47; 0,87)	
p-érték ^c	p=0,0037	
PFS a BICR szerint (frissített)^b		
Események száma (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Medián, hónap (95%-os CI)	28,8 (22,4; 37,9)	6,8 (5,6; 8,2)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,33 (0,26; 0,43)	
Igazolt objektív válaszarány (ORR) a BICR^b szerint		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
95%-os CI	(73,1; 83,4)	(29,2; 41,1)
Teljes válasz n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Részleges válasz n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
A válasz időtartama a BICR^b szerint		
Medián, hónap (95%-os CI)	36,6 (22,4; NE)	23,8 (12,6; 34,7)

CI=konfidenciaintervallum; NE=nem becsülhető meg (not estimable); NR=nem érték el (not reached)

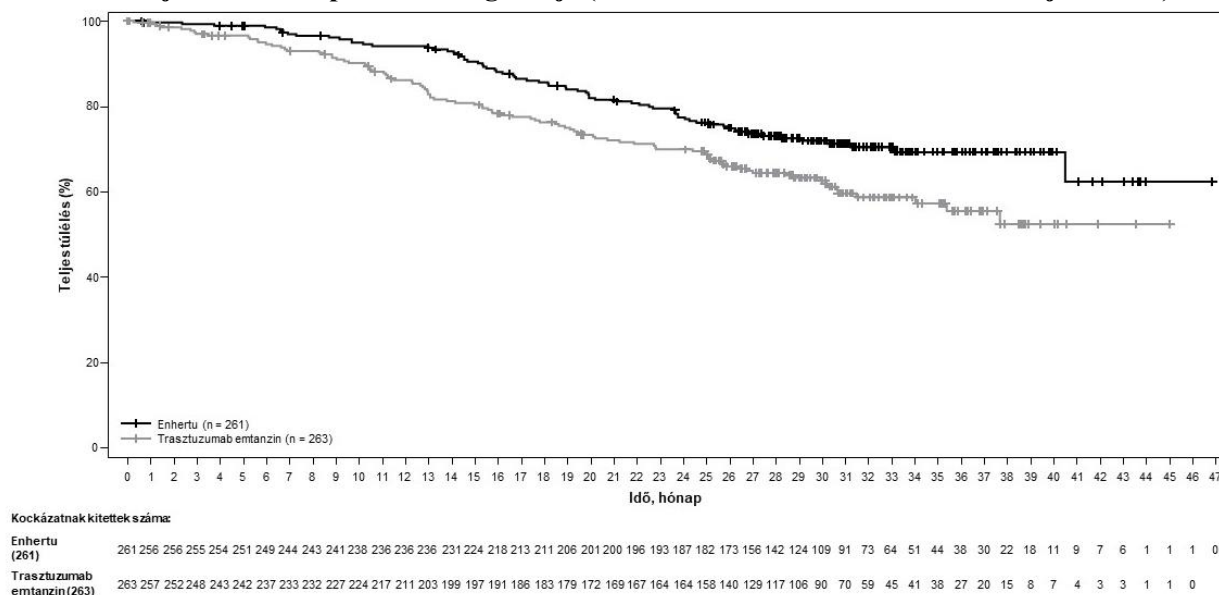
[†] 6 tizedesjegyes pontossáig bemutatva

^a Az adatbázis lezárási dátuma: 2021. május 21.

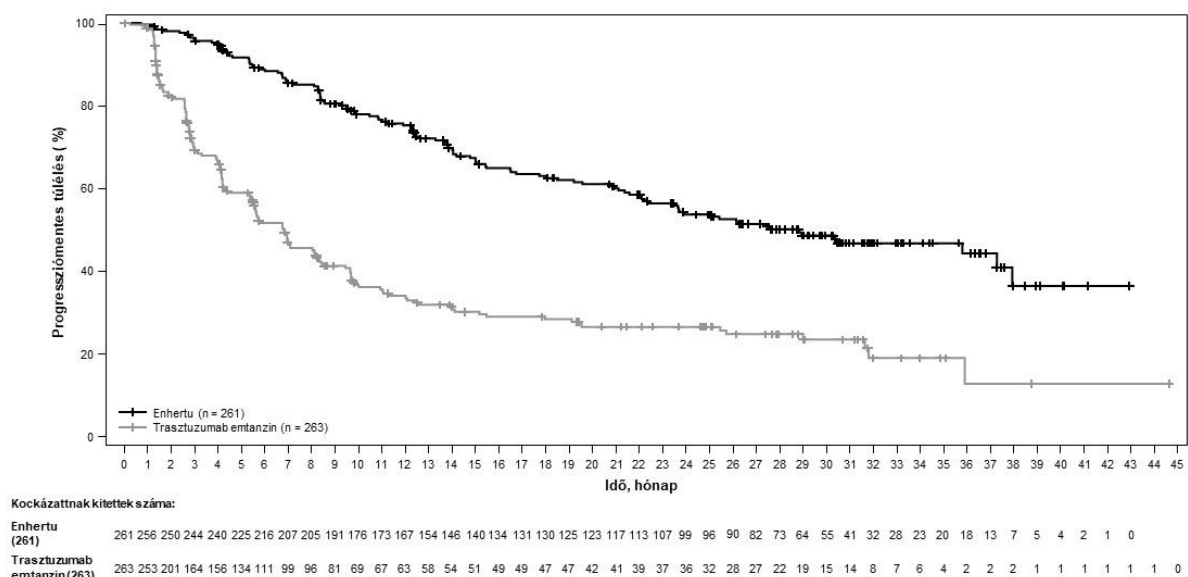
^b Az adatbázis lezárási dátuma az OS előretervezett időközi elemzéséhez: 2022. július 25.

^c A p-érték rétegzett logaritmikus rangpróbán alapul, és átlépte a 0,013-as hatásossági határt.

1. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-görbéje (az adatbázis lezárási dátuma: 2022. július 25.)



2. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje a BICR szerint (az adatbázis lezárási dátuma: 2022. július 25.)



Hasonló PFS-eredményeket figyeltek meg a korábbi pertuzumab-terápia, a hormonreceptor-státusz és a visceralis betegség jelenléte alapján előre meghatározott, valamennyi alcsoportban.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

Az Enhertu hatásosságát és biztonságosságát a DESTINY-Breast02 nevű, III. fázisú, randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű, aktív kontrolllos vizsgálatban értékelték, amelybe olyan HER2-pozitív, nem reszekálható vagy metasztatikus emlőkarcinómában szenvedő betegeket vontak be, akik rezisztensek voltak vagy nem reagáltak a korábban alkalmazott T-DM1 terápiára. A HER2-pozitivitás igazolásához – ami meghatározás szerint a HER2 immunhisztokémiai vizsgálattal kapott 3+ eredményt vagy in situ hibridizációval kapott pozitív eredményt jelentett – megőrzött emlőkarcinóma-mintákra volt szükség. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél szteroidkezelést igénylő ILD/pneumonitis szerepelt a kórelőzményben vagy ILD/pneumonitis állt fenn a szűréskor, akiknél kezeletlen vagy tünetekkel járó agyi metasztázis állt fenn, valamint azokat a betegeket, akiknek klinikailag jelentős szívbetegség szerepelt a kórelőzményében. A betegeket 2:1 arányban randomizálták vagy intravénás infúzióban, háromhetente egyszer alkalmazott 5,4 mg/ttkg Enhertu adására (n=406) vagy az orvos által választott kezelés (n=202, trastuzumab plusz kapecitabin vagy

lapatinib plusz kapecitabin) adására. A randomizálást hormonreceptor-státusz, pertuzumabbal végzett korábbi kezelés és a visceralis érintettség előzménye alapján stratifikálták. A kezelést a betegségprogresszióig, halálozásig, a beleegyezés visszavonásáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig alkalmazták.

Az elsődleges hatásossági kimenetel mutatója a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS) volt, amit a RECIST v1.1 szerint értékelt a besorolást nem ismerő, független központi értékelő (blinded independent central review, BICR). A teljes túlélés (overall survival, OS) fő másodlagos hatásossági kimeneteli mutató volt. A vizsgáló értékelésén alapuló PFS, az igazolt objektív válaszarány (objective response rate, ORR) és a válasz időtartama (duration of response, DOR) másodlagos célkitűzések voltak.

A betegek demográfiai adatai és betegségjellemzői a kiinduláskor hasonlóak voltak a kezelési karokban. A 608 randomizált beteg adatai: medián életkor 54 év (tartomány: 22–88) volt; nőbeteg (99,2%); fehérbőrű (63,2%), ázsiai (29,3%), feketebőrű vagy afroamerikai (2,8%); ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítménystátusz: 0 (57,4%) vagy 1 (42,4%); hormonreceptor-státusz (pozitív: 58,6%); visceralis érintettség (78,3%); agyi metasztázisok jelenléte kiinduláskor (18,1%); és a betegek 4,9%-a kapott metasztatikus betegségére egy korábbi szisztémás terápiát.

A hatásossági eredmények összefoglalása az 5. táblázatban, valamint a 3. és a 4. ábrán található.

5. táblázat: A DESTINY-Breast02 vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	Enhertu n=406	Az orvos által választott kezelés n=202
Progressziómentes túlélés (PFS) a BICR szerint		
Események száma (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Medián, hónap (95%-os CI)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,36 (0,28; 0,45)	
p-érték	p<0,000001 [†]	
Teljes túlélés (OS)		
Események száma (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Medián, hónap (95%-os CI)	39,2 (32,7; NE)	26,5 (21,0; NE)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,66 (0,50; 0,86)	
p-érték ^a	p=0,0021	
PFS a vizsgáló szerint		
Események száma (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Medián, hónap (95%-os CI)	16,7 (14,3; 19,6)	5,5 (4,4; 7,0)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,28 (0,23; 0,35)	
Igazolt objektív válaszarány (ORR) a BICR szerint		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
95%-os CI	(65,0; 74,1)	(23,0; 36,0)
Teljes válasz, n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Részleges válasz, n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
A válasz időtartama a BICR szerint		

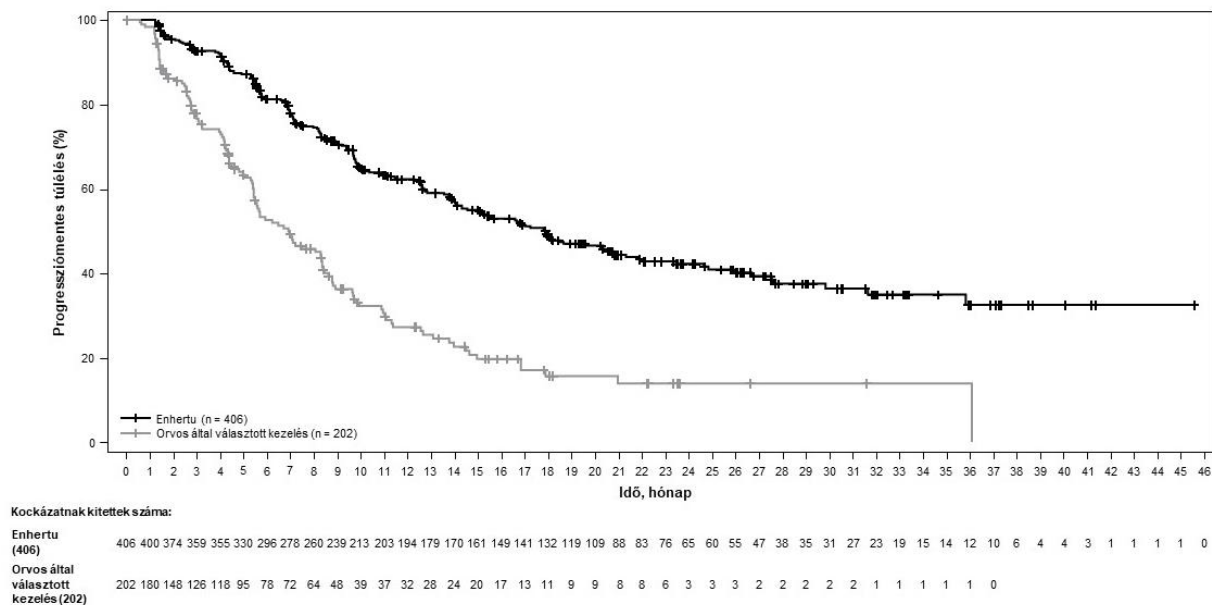
Hatásossági paraméter	Enhertu n=406	Az orvos által választott kezelés n=202
Medián, hónap (95%-os CI)	19,6 (15,9; NE)	8,3 (5,8; 9,5)

CI=konfidenciaintervallum, NE=nem becsülhető meg (not estimable)

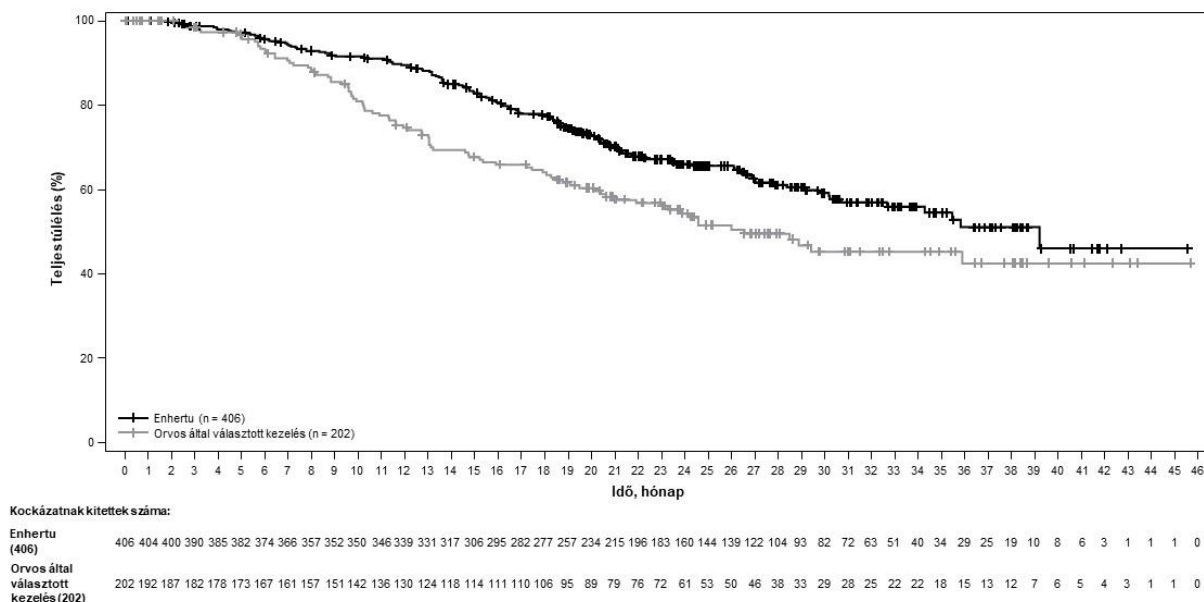
† 6 tizedesjegyes pontossáig bemutatva

^a A p-érték rétegzett logaritmikus rangpróbán alapul, és átlépte a 0,004-es hatásossági határt.

3. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje a BICR szerint



4. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Az Enhertu hatásosságát és biztonságosságát a DESTINY-Breast01 nevű multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykarú, II. fázisú vizsgálatban értékelték, amelybe HER2-pozitív, nem reszekálható és/vagy metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő betegeket vontak be, akik korábban két vagy több anti-HER2 alapú kezelést kaptak, beleértve a trastuzumab emtanzint (100%), a trastuzumabot (100%) és a pertuzumabot (65,8%). A HER2-pozitivitás igazolásához – ami meghatározás szerint a HER2 immunhisztokémiai vizsgálattal kapott 3+ eredményt vagy in situ hibridizációval kapott pozitív

eredményt jelentett – megőrzött emlőcarcinoma mintákra volt szükség. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél kezelt ILD szerepelt a kórelőzményben vagy ILD állt fenn a szűrőkor, akiknél kezeletlen vagy tünetekkel járó agyi metasztázis állt fenn, valamint azokat a betegeket, akiknek klinikailag jelentős szívbetegség szerepelt a kórelőzményében. A bevont betegeknél legalább 1 mérhető laesio állt fenn a RECIST 1.1 változata alapján. Az Enhertu-t intravénás infúzióban, háromhetente egyszer 5,4 mg/ttkg dózisban alkalmazták a betegségprogresszióig, a beteg haláláig, a beleegyező nyilatkozat visszavonásáig vagy tűrhetetlen toxicitás jelentkezéséig. Az elsődleges hatásossági kimeneteli mutató a beválasztás szerinti (intent-to-treat, ITT) populációban a RECIST v1.1 szerint, független központi értékelés (independent central review, ICR) alapján meghatározott igazolt objektív válaszarány (objective response rate, ORR) volt. A másodlagos hatásossági kimeneteli mutató a válasz időtartama (duration of response, DOR) volt.

A DESTINY-Breast01 vizsgálatba bevont 184 beteg kiindulási demográfiai adatai és betegségjellemzői a következők voltak: medián életkor: 55 év (tartomány: 28–96); 65 éves vagy idősebb (23,9%); nőbeteg (100%); fehérbőrű (54,9%), ázsiai (38,0%), feketebőrű vagy afroamerikai (2,2%); ECOG- (Eastern Cooperative Oncology Group) teljesítménystátusz: 0 (55,4%) vagy 1 (44,0%); hormonreceptor státusz (pozitív: 52,7%); visceralis érintettség (91,8%); korábban kezelt és stabil agyi metasztázisok (13,0%); a metasztatikus betegségekre alkalmazott korábbi terápiák medián száma: 5 (tartomány: 2-17); a target laesiók átmérőinek összege (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Egy korábbi elemzés (utánkövetés medián időtartama 11,1 hónap [tartomány: 0,7–19,9 hónap]) 60,9%-os igazolt objektív válaszarányt mutatott (95%-os CI: 53,4; 68,0); 6,0% esetben tapasztaltak teljes választ és 54,9% esetben részleges választ; 36,4%-nál állt fenn stabil betegség, 1,6%-nál progresszív betegség és 1,1% nem volt értékelhető. Ebben az időpontban a terápiás válasz medián időtartama 14,8 hónap volt (95%-os CI: 13,8; 16,9), és a terápiás válasz a választ mutatók 81,3%-ánál tartott 6 hónapig vagy hosszabb ideig (95%-os CI: 71,9; 87,8). A 6. táblázat mutatja be a 20,5 hónapos (tartomány: 0,7–31,4 hónap) medián utánkövetési idővel végzett újabb adatbázis-lezárási dátummal kapott hatásossági eredményeket.

6. táblázat: A DESTINY-Breast01 vizsgálat hatásossági eredményei (kezelésbe bevont [intent-to-treat] elemzési csoport)

	DESTINY-Breast01 n=184
Igazolt objektív válaszarány (95%-os CI)*†	61,4% (54,0; 68,5)‡
Teljes válasz (complete response, CR)	6,5%
Részleges válasz (partial response, PR)	54,9%
A válasz időtartama‡	
Medián, hónap (95%-os CI)	20,8 (15,0; NR)
A legalább 6 hónap időtartamú választ mutatók%-os aránya (95%-os CI)§	81,5% (72,2; 88,0)

ORR 95%-os CI a Clopper–Pearson-módszerrel számítva
CI=konfidenciaintervallum

95%-os konfidenciaintervallumok a Brookmeyer–Crowley-módszerrel számítva

*Az igazolt válasz (maszkolt adatokkal végzett független központi értékelés alapján) meghatározás szerint CR/PR típusú regisztrált terápiás választ jelentette, amelyet a vizit (a terápiás válasz első megfigyelése) után legalább 4 héttel ismételt képalkotó vizsgálatokkal megerősítettek.

†A 184 beteg közül 35,9%-nak volt stabil betegsége, 1,6%-nak volt progresszív betegsége, és 1,1% nem volt értékelhető.

‡Beletartozik 73, részleges adatokkal rendelkező beteg

§Kaplan–Meier-becslés alapján

NR=nem érték el (not reached)

Következetes tumorelles hatást figyeltek meg a korábbi pertuzumab-terápia és a hormonreceptor-státusz alapján előre meghatározott alcsoportokban.

DESTINY-Breast06 (NCT04494425)

Az Enhertu hatásosságát és biztonságosságát a DESTINY-Breast06 nevű, III. fázisú, randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték, amelybe 866 előrehaladott vagy metasztatikus, HR+ emlőcarcinomában szenvedő, a PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) vizsgálattal központi laboratóriumban meghatározott alacsony HER2- (IHC 1+ vagy IHC 2+/ISH-) vagy ultraalacsony HER2-expressziót mutató felnőtt beteget vontak be. Az ultraalacsony HER2 (IHC 0 membránfestéssel, a vizsgálatban IHC >0<1+) meghatározása: halvány és hiányos membrán-HER2-festés, ami 10% vagy annál kevesebb tumorsejtben látható. A betegek akkor voltak alkalmasak a vizsgálatban való részvételre, ha (a) metasztázis miatt kapott legalább 2 vonalbeli endokrin-terápia mellett progressziót mutattak, vagy (b) metasztázis miatt egy vonalbeli endokrin-terápiában részesültek, és az adjuváns endokrin-terápia megkezdésétől számított 24 hónapon belül, vagy a metasztázis miatt CDK 4/6 inhibitorral kombinált első vonalbeli endokrin-terápia megkezdésétől számított 6 hónapon belül progressziót mutattak. Azok a betegek, akik korábban neoadjuváns vagy adjuváns kemoterápiában részesültek, akkor voltak alkalmasak, ha a betegségmentes időszakuk meghaladta a 12 hónapot. A vizsgálatból kizárták az előrehaladott vagy metasztatikus betegség miatt korábban kemoterápiában részesült betegeket, azokat a betegeket, akiknek kórelőzményében a szűrőkor szteroidkezelést szükségessé tevő ILD/pneumonitis szerepelt, vagy akiknél a szűrőkor ILD/pneumonitis állt fenn, illetve azokat, akik nem kontrollált vagy jelentős szívbetegségben szenvedtek. Azokat a betegeket is kizárták a vizsgálatból, akiknél kezeletlen, tünetekkel járó agyi metasztázis állt fenn, vagy ECOG-teljesítményszámuk > 1 volt.

A betegeket 1:1 arányban randomizálták intravénás infúzióban háromhetente alkalmazott 5,4 mg/ttkg Enhertu-kezelésre (n=436) vagy a kezelőorvos választása szerinti monokemoterápiára (n=430, kapecitabin 60%, nab-paclitaxel 24% vagy paclitaxel 16%). A randomizációt a korábbi CDK4/6 inhibitor-kezelés (igen vagy nem), a nem metasztázis miatti taxánkezelés (igen vagy nem) és a tumorminták HER2 IHC-státusza (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC >0 <1+) alapján stratifikálták. Az Enhertu-kezelést a betegségprogresszióig, a halálozásig, a beleegyezés visszavonásáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig alkalmazták.

Az elsődleges hatásossági végpont az alacsony HER2-emlőrákban szenvedő betegeknél a RECIST v1.1 kritériumok alapján a BICR által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A fő másodlagos hatásossági végpontok a teljes populációban (alacsony HER2 és ultraalacsony HER2) a RECIST v1.1 kritériumok alapján a BICR által értékelt PFS, az alacsony HER2-betegeknél észlelt teljes túlélés (OS) és a teljes populációban észlelt teljes túlélés voltak. Az ORR és a DOR másodlagos végpontok voltak.

A betegek demográfiai adatai és kiindulási betegségjellemzői kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. A 866 randomizált beteg körében a medián életkor 57 év volt (tartomány: 28–87), 31% volt legalább 65 éves, 99,9% volt nő, 53% volt fehérbőrű, 35% volt ázsiai és 1% volt feketebőrű vagy afroamerikai. A betegek ECOG-teljesítményszámuk a kiinduláskor 0 (59%) vagy 1 (39%) volt, 18% volt IHC >0<1+, 55% IHC 1+, 27% IHC 2+/ISH-, 67% szenvedett májmetasztázisban, 32% tüdőmetasztázisban, 8% agyi metasztázisban és 3% csak csontmetasztázisban. Metasztázis miatt a betegek korábban medián 2 endokrin kezelést kaptak (tartomány: 1–5), 17%-uk kapott előzőleg 1 endokrin kezelést, 68%-uk pedig 2 endokrin kezelést. A betegek 89%-a részesült korábban endokrin terápiában CDK4/6i kezeléssel kombinálva metasztázis miatt, míg korábban nem metasztázis miatt 47%-uk antraciklint és 41%-uk taxánt kapott.

A hatásossági eredmények összefoglalása a 7. táblázatban, valamint az 5. és a 6. ábrán található.

7. táblázat: A DESTINY-Breast06 vizsgálat hatásossági eredményei

Hatásossági paraméter	Alacsony HER2		Teljes populáció (alacsony HER2 és ultraalacsony HER2)	
	Enhertu (n=359)	Kemoterápia (n=354)	Enhertu (n=436)	Kemoterápia (n=430)
Progressziómentes túlélés (PFS) a BICR szerint				
Események száma (%)	225 (62,7)	232 (65,5)	269 (61,7)	271 (63,0)
Medián, hónap (95%-os 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)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,62 (0,52; 0,75)		0,64 (0,54; 0,76)	
p-érték	<0,0001		<0,0001	
Teljes túlélés*				
Események száma (%)	136 (37,9)	146 (41,2)	161 (36,9)	174 (40,5)
Medián, hónap (95%-os 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)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,83 (0,66; 1,05)		0,81 (0,66; 1,01)	
Igazolt objektív válaszarány a BICR szerint†				
n (%)	203 (56,5)	114 (32,2)	250 (57,3)	134 (31,2)
95%-os CI	51,2; 61,7	27,4; 37,3	52,5; 62,0	26,8; 35,8
A válasz időtartama a BICR szerint†				
Medián, hónap (95%-os 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)

Adatbázis-zárás: 2024. március 18.

CI = konfidenciaintervallum

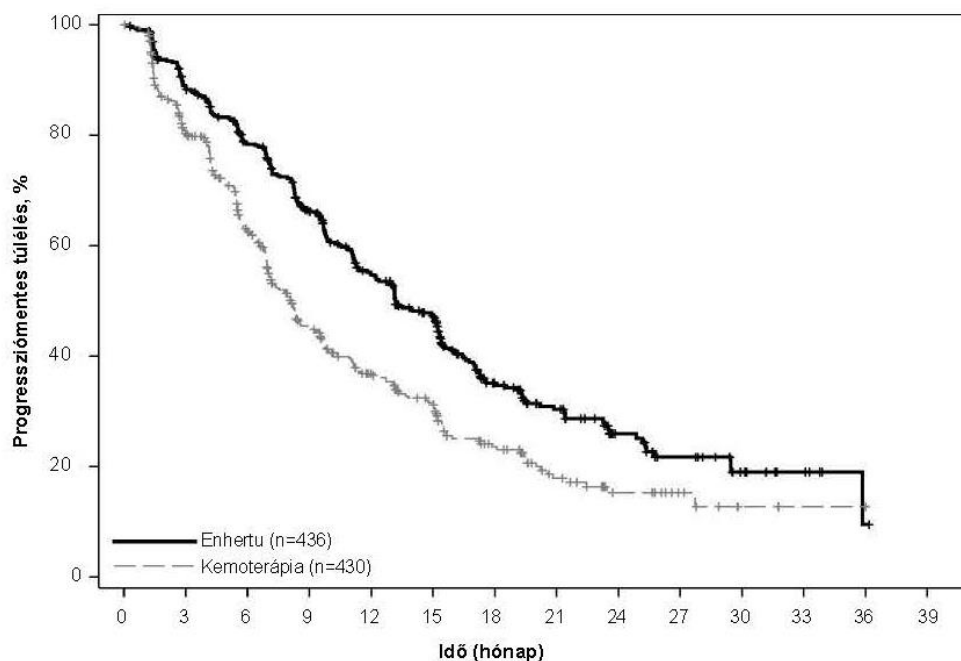
*Első tervezett időközi elemzés

†Az eredményeket nem ellenőrizték az 1. típusú hibára, és azokat leíróan kell értelmezni.

Számos előre meghatározott alcsoportban konzisztens OS- és PFS-előnyt figyeltek meg; az alcsoportok meghatározási kritériumai magukba foglalták a HER2-expressziót (IHC >0 <1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH–), a korábbi CDK4/6 inhibitor-kezelést (igen vagy nem), a nem metasztázis miatti korábbi taxánkezelést (igen vagy nem) és a metasztázis miatti korábbi endokrin terápiaák számát.

Az ultraalacsony HER2 alcsoportban (n=152) a medián PFS 13,2 hónap volt (95%-os CI: 9,8; 17,3) az Enhertu-kezelésre randomizált betegeknél (n=76), szemben a kemoterápiára randomizált betegeknél észlelt 8,3 hónappal (95%-os CI: 5,8; 15,2), 0,78 relatív hazard mellett (95%-os CI: 0,50; 1,21). A medián OS 29,5 hónap volt (95%-os CI: 27,9; nem becsülhető meg) az Enhertu-kezelésre randomizált betegeknél és 27,4 hónap (95%-os CI: 19,4; nem becsülhető meg) a kemoterápiára randomizáltaknál 0,75 relatív hazard mellett (95%-os CI: 0,43; 1,29). Az igazolt objektív válaszarány sorrendben 61,8% (95%-os CI: 50,0; 72,8) és 26,3% (95%-os CI: 16,9; 37,7) volt az Enhertu-ra és a kemoterápiára randomizált betegeknél. A válasz medián időtartama 14,3 hónap (95%-os CI: 9,2; 20,7) és 14,1 hónap (95%-os CI: 5,9; nem becsülhető meg) volt az Enhertu-ra és a kemoterápiára randomizált betegeknél.

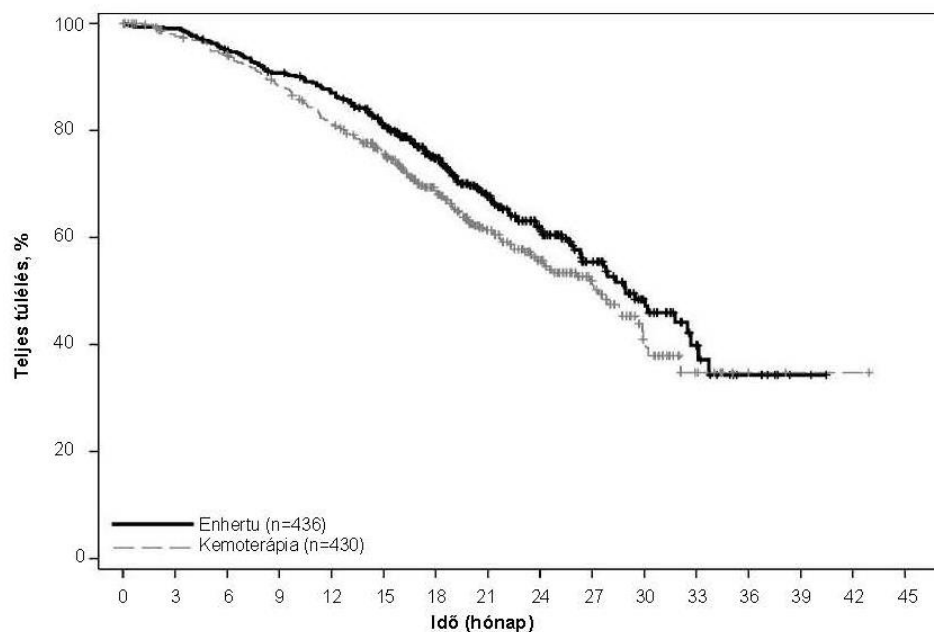
5. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (teljes populáció)



Kockázatnak kitett betegek száma

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

6. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (teljes populáció)



Kockázatnak kitett betegek száma

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

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Az Enhertu hatásosságát és biztonságosságát a DESTINY-Breast04 nevű, III. fázisú, randomizált, multicentrikus, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték, amelybe 557 alacsony HER2-expressziót mutató, nem reszekálható vagy metasztatikus emlőcarcinómában szenvedő beteget vontak be. A vizsgálat két kohorszt tartalmazott: 494 hormonreceptor-pozitív (HR+) beteget és 63

hormonreceptor-negatív (HR-) beteget. Az alacsony HER-expressziót definíció szerint az IHC 1+ (definíció szerint halvány, részleges membránfestődés a tumorsejtek több mint 10%-ánál) vagy az IHC 2+/ISH- jelentette a PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) meghatározás alapján, központi laboratórium által értékelve. Olyan betegeket kellett bevonni, akik korábban metasztázis miatti kemoterápiát kaptak, vagy akik betegsége adjuváns kemoterápia alatt vagy annak befejezése után 6 hónapon belül kiújult. A beválasztási kritériumok szerint a HR+ betegeknél legalább egy endokrin terápiát kellett kapniuk, és a randomizáció időpontjában az újabb endokrin terápiára alkalmatlannak kellett lenniük. A betegeket 2:1 arányban randomizálták intravénás infúzióban háromhetente alkalmazott 5,4 mg/ttkg Enhertu-kezelésre (n=373) vagy a kezelőorvos választása szerinti kemoterápiára (n=184, eribulin 51,1%, capecitabin 20,1%, gemcitabin 10,3%, nab-paclitaxel 10,3% vagy paclitaxel 8,2%). A randomizációt a tumorminták HER2 IHC-státusza (IHC 1+ vagy IHC 2+/ISH-), a korábbi, metasztázis miatt alkalmazott kemoterápiás kezelések száma (1 vagy 2) és a HR-státusz/korábbi CDK4/6i-kezelés (HR+ korábbi CDK4/6-inhibitorkezeléssel, HR+ korábbi CDK4/6-inhibitorkezelés nélkül vagy HR-) alapján stratifikálták. A kezelést a betegségprogresszióig, a halálozásig, a beleegyezés visszavonásáig vagy elfogadhatatlan toxicitás jelentkezéséig alkalmazták. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akik kórelőzményében szteroidkezelést szükségessé tevő ILD/pneumonitis szerepelt, vagy akiknél a szűréskor ILD/pneumonitis állt fenn, illetve azokat, akik klinikailag jelentős szívbetegségben szenvedtek. Azokat a betegeket is kizárták a vizsgálatból, akiknél kezeletlen, tünetekkel járó agyi metasztázis állt fenn vagy ECOG-teljesítményszámuk > 1 volt.

Az elsődleges hatásossági végpont a HR+ emlőrákban szenvedő betegeknél a RECIST v1.1 kritériumok alapján a BICR által értékelt progressziómentes túlélés (PFS) volt. A fő másodlagos hatásossági végpontok a teljes populációban (összes randomizált HR+ és HR- beteg) a RECIST v1.1 kritériumok alapján a BICR által értékelt PFS, a HR+ betegeknél észlelt teljes túlélés (OS) és a teljes populációban észlelt teljes túlélés voltak. Az ORR, a DOR és a betegek által jelentett kimenetelek (patient-reported outcomes, PRO) másodlagos végpontok voltak.

A betegek demográfiai adatai és betegségjellemzői a kiinduláskor kiegyensúlyozottak voltak a kezelési karok között. Az 557 randomizált beteg körében a medián életkor 57 év volt (tartomány: 28–81), 23,5% volt legalább 65 éves, 99,6% volt nő és 0,4% volt férfi, 47,9% volt fehérbőrű, 40% volt ázsiai és 1,8% volt feketebőrű vagy afroamerikai. A betegek ECOG-teljesítményszámuk a kiinduláskor 0 (54,8%) vagy 1 (45,2%) volt, 57,6% volt IHC 1+, 42,4% IHC 2+/ISH-, 88,7% volt HR+ és 11,3% HR-, 69,8% szenvedett májmetasztázisban, 32,9% tüdőmetasztázisban és 5,7% agyi metasztázisban. A korábban (neo)adjuváns kezelésként antraciklint kapott betegek aránya 46,3% volt, a lokálisan előrehaladott és/vagy metasztázis miatt antraciklinnel kezelt betegek aránya pedig 19,4% volt. Metasztázis miatt a betegek medián 3 szisztémás kezelést kaptak (tartomány: 1–9), 57,6%-uk kapott előzőleg 1 kemoterápiás kezelést, 40,9%-uk pedig 2 kemoterápiás kezelést, 3,9% korai progrediáló volt (neo/adjuváns kezelés melletti progresszió). A HR+ betegeknél a korábbi endokrin kezelések medián száma 2 volt (tartomány: 0–9), és 70%-uk kapott korábban CDK4/6-inhibitorkezelést.

A hatásossági eredmények összefoglalása a 8. táblázatban, valamint a 7. és a 8. ábrán található.

8. táblázat: Hatásossági eredmények a DESTINY-Breast04 vizsgálatban

Hatásossági paraméter	HR+ kohorsz		Teljes populáció (HR+ és HR– kohorsz)	
	Enhertu (n=331)	Kemoterápia (n=163)	Enhertu (n=373)	Kemoterápia (n=184)
Teljes túlélés				
Események száma (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Medián, hónap (95%-os 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)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
p-érték	0,0028		0,001	
Progressziómentes túlélés (PFS) a BICR szerint				
Események száma (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Medián, hónap (95%-os 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)
Relatív hazard (95%-os CI)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
p-érték	<0,0001		<0,0001	
Igazolt objektív válaszarány (ORR) a BICR szerint*				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95%-os CI	47,0; 58,0	11,0; 22,8	47,1; 57,4	11,3; 22,5
Teljes válasz, n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Részleges válasz, n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
A válasz időtartama a BICR szerint*				
Medián, hónap (95%-os 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)

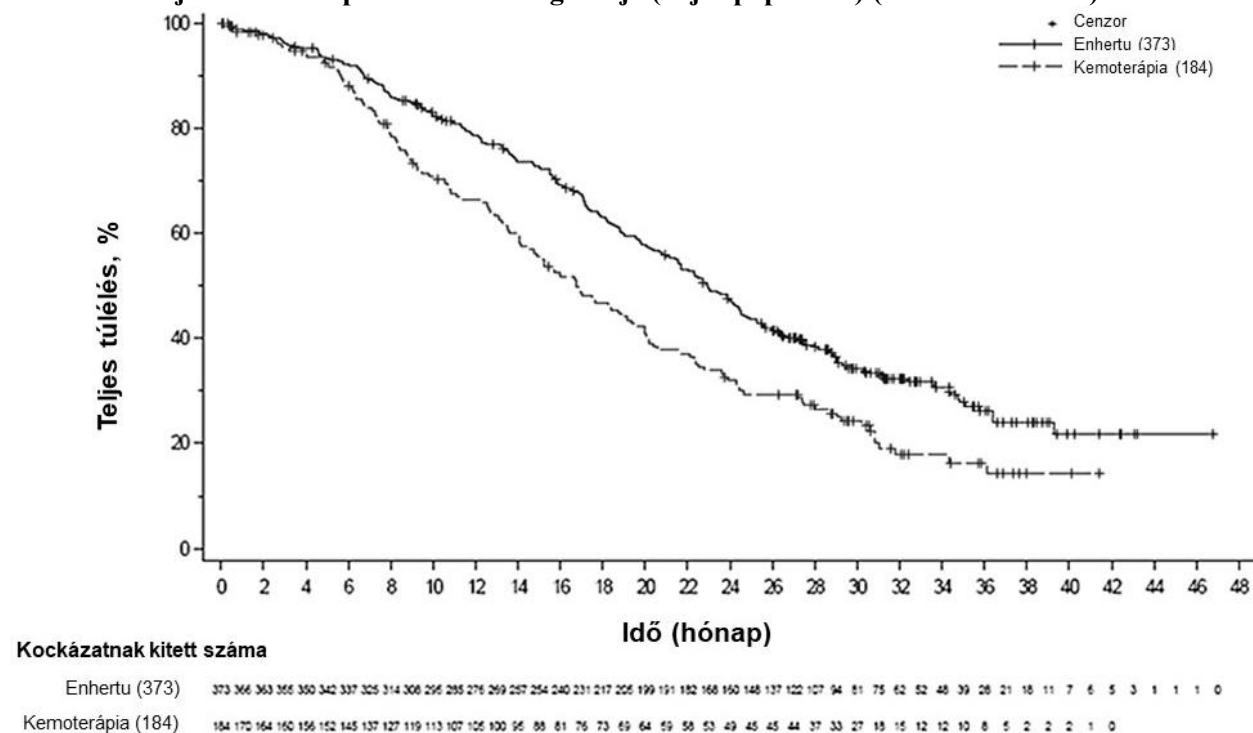
CI=konfidenciaintervallum

*Elektronikus esetjelentési nyomtatványból származó adatok alapján, a HR+ kohorsz esetében: n=333 az Enhertu-karon és n=166 a kemoterápiás karon.

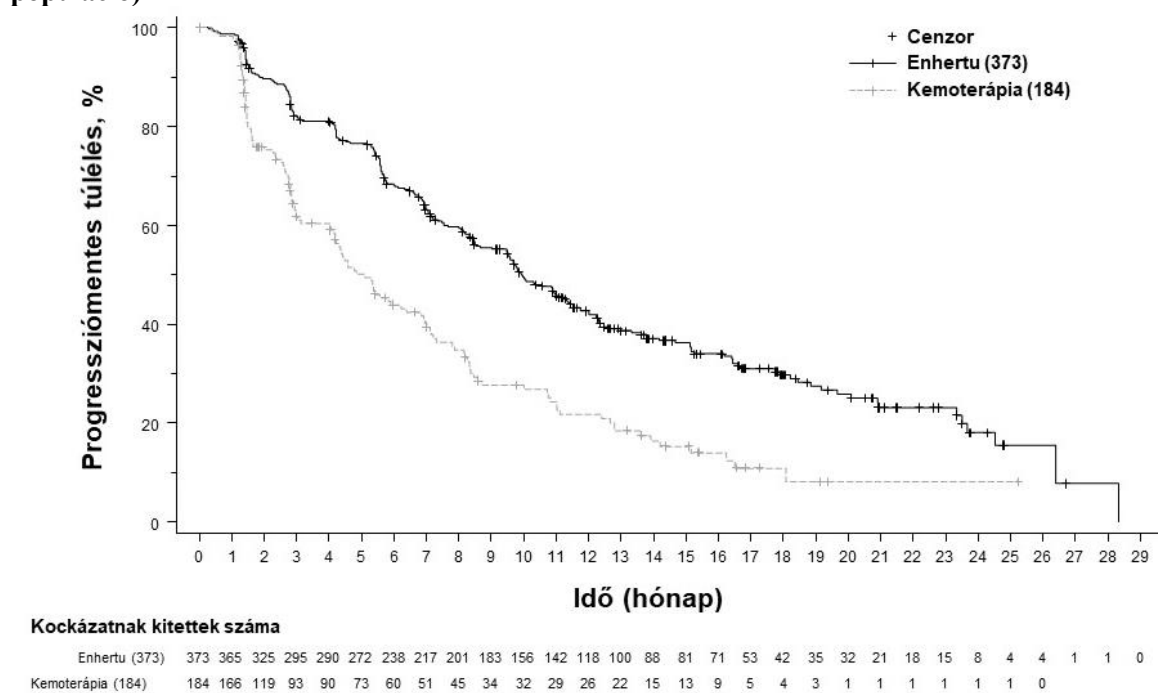
Az előre meghatározott alcsoportokban konzisztens OS- és PFS-előnyt figyeltek meg, beleértve a HR-státuszt, a korábbi CDK4/6i-kezelést, a korábbi kemoterápiás kezelések számát és az IHC 1+ és IHC 2+/ISH– státuszt. A HR-alcsoportban a medián OS 18,2 hónap volt (95%-os CI: 13,6; nem becsülhető) az Enhertu-kezelésre randomizált betegeknél, szemben a kemoterápiára randomizált betegeknél észlelt 8,3 hónappal (95%-os CI: 5,6; 20,6), 0,48 relatív hazard mellett (95%-os CI: 0,24; 0,95). A medián PFS 8,5 hónap volt (95%-os CI: 4,3; 11,7) az Enhertu-kezelésre randomizált betegeknél és 2,9 hónap (95%-os CI: 1,4; 5,1) a kemoterápiára randomizáltaknál 0,46 relatív hazard mellett (95%-os CI: 0,24; 0,89).

Egy 32 hónapos medián utánkövetéssel végzett frissített deskriptív elemzéskor az OS javulása összhangban volt az elsődleges elemzéssel. A teljes populációban a HR 0,69 volt (95%-os CI: 0,55; 0,86), 22,9 hónapos medián OS-sel (95%-os CI: 21,2; 24,5) az Enhertu-karon, szemben a kemoterápiás karon észlelt 16,8 hónappal (95%-os CI: 14,1; 19,5). A frissített OS-elemzés Kaplan–Meier-féle görbéje a 7. ábrán látható.

7. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje (teljes populáció) (frissített elemzés)



8. ábra: A progressziómentes túlélés Kaplan–Meier-féle görbéje a BICR szerint (teljes populáció)



NSCLC

DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

Az Enhertu hatásosságát és biztonságosságát a DESTINY-Lung02 nevű II. fázisú, randomizált vizsgálatban értékelték, amelyben két dózist vizsgáltak. A kezelési dózisok kiosztása maszkolt volt a betegek és a vizsgálók számára. A vizsgálatba olyan HER2-mutáns, metasztatikus NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegeket vontak be, akiket korábban legalább egy platinaalapú kemoterápiát tartalmazó protokoll szerint kezeltek. Az aktiváló HER2- (ERBB2) mutáció azonosítását a helyi laboratóriumok prospektív módon végezték el a tumorszövetben, validált teszt, például szekvenálás,

polimeráz láncreakció vagy tömegspektrometria segítségével. A betegeket 2:1 arányban randomizálták háromhetente egyszer alkalmazott 5,4 mg/ttkg vagy 6,4 mg/ttkg Enhertu adására. A randomizálást a programozott sejthalál receptor-1 (PD-1) és/vagy programozott sejthalál ligandum 1 (PD-L1) elleni korábbi kezelés (igen vagy nem) alapján rétegezték. A kezelést a betegségprogresszióig, halálozásig, a beleegyezés visszavonásáig vagy elfogadhatatlan toxicitásig alkalmazták. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknél szteroidkezelést igénylő ILD/pneumonitis szerepelt a kórelőzményben vagy ILD/pneumonitis állt fenn a szűréskor, valamint azokat, akiknek klinikailag jelentős szívbetegségük volt. Kizárták továbbá a kezeletlen és tünetet okozó agyi metasztázissal rendelkező, valamint azokat a betegeket, akiknél az ECOG-teljesítményszám >1 volt.

Az elsődleges hatásossági kimenetel mutatója a RECIST v1.1 kritériumok szerint a BICR által értékelt, igazolt ORR volt. A másodlagos hatásossági mutató a DOR volt.

Az 5,4 mg/ttkg dózisu karba bevont 102 beteg demográfiai és kiindulási betegségjellemzői a következők voltak: medián életkor 59,4 év (tartomány: 31–84 év); nő (63,7%); ázsiai (63,7%), fehér (22,5%) vagy egyéb (13,7%); ECOG-teljesítményszám: 0 (28,4%) vagy 1 (71,6%); 97,1%-nak volt mutációja az ERBB2-kinázdoménben, 2,9%-nak az extracelluláris doménben; 96,1%-nak volt HER2-mutációja a 19. vagy 20. exonban; 34,3%-nak voltak stabil agyi metasztázisai; 46,1% korábban dohányzott, aktuálisan senki nem dohányzott; 21,6%-nak volt korábban tüdőreszekciója. A metasztázis miatt kezelt betegek 32,4%-ának több mint 2 korábbi szisztémás terápiája volt, 100%-uk platinaalapú kezelést kapott, 73,5%-uk anti-PD-1/PD-L1 terápiában részesült, és 50,0%-uk kapott korábban kombinált platina- és anti-PD-1/PD-L1 kezelést.

A hatásossági eredmények összefoglalása a 9. táblázatban található. Az utánkövetés medián időtartama 11,5 hónap volt (az adatbázis lezárási dátuma: 2022. december 23.)

9. táblázat: Hatásossági eredmények a DESTINY-Lung02 vizsgálatban

Hatásossági paraméter	DESTINY-Lung02 5,4 mg/ttkg n=102
Igazolt objektív válaszarány (ORR) a BICR szerint	
n (%)	50 (49,0)
(95%-os CI)*	(39,0; 59,1)
Teljes válasz (CR) n (%)	1 (1,0)
Részleges válasz (PR) n (%)	49 (48,0)
A terápiás válasz időtartama	
Medián, hónap (95%-os CI) †	16,8 (6,4; NE)

*95%-os CI a Clopper–Pearson-módszerrel számítva

CI = konfidenciaintervallum, NE = nem becsülhető meg (not estimable)

† 95%-os CI a Brookmeyer–Crowley-módszerrel számítva

Gyomorrák

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Az Enhertu hatásosságát és biztonságosságát a II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, egykaros, európai és egyesült államokbeli vizsgálóhelyeken végzett DESTINY-Gastric02 vizsgálatban tanulmányozták. Ebbe a vizsgálatba olyan betegeket vontak be, akik lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, HER2-pozitív gyomor- vagy GEJ-adenocarcinómában szenvedtek, és akik előző trastuzumab alapú kezelési rend mellett progrediáltak. A betegeknél az IHC 3+ vagy IHC 2+/ISH-pozitivásként meghatározott HER2-pozitivitást kötelező volt központilag igazolni. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek kórelőzményében szteroidkezelést szükségessé tevő ILD/pneumonitis szerepelt, vagy akiknél a szűréskor ILD/pneumonitis állt fenn, azokat a betegeket, akiknek klinikailag jelentős szívbetegség szerepelt a kórelőzményében, valamint azokat a betegeket, akiknél aktív agyi metasztázis állt fenn. Az Enhertu-kezelést a betegségprogresszióig, a beteg haláláig, a beleegyező nyilatkozat visszavonásáig vagy tűrhetetlen toxicitás jelentkezéséig 6,4 mg/ttkg dózisu

intravénás infúzióban háromhetente alkalmazták. Az elsődleges hatásossági kimenetel mutatója a RECIST v1.1 kritériumok szerint az ICR által értékelt, igazolt ORR volt. A DOR és az OS másodlagos végpontok voltak.

A DESTINY-Gastric02 vizsgálatba bevont 79 betegnél a demográfiai adatok és kiindulási betegségjellemzők az alábbiak voltak: a medián életkor 61 év volt (tartomány: 20–78), a betegek 72%-a volt férfi, 87%-a volt kaukázusi, 5,0%-a volt ázsiai és 1,0% volt feketebőrű vagy afroamerikai. A betegek ECOG-teljesítménystátusza vagy 0 (37%) vagy 1 (63%) volt, 34%-uk szenvedett gyomor-adenocarcinómában és 66%-uk GEJ-adenocarcinómában, 86%-uk volt IHC 3+ és 13%-uk volt IHC 2+/ISH-pozitív, 63%-uknál volt jelen májmetasztázis.

Az ORR-t és DOR-t illető hatásossági eredmények összefoglalása a 10. táblázatban található.

10. táblázat: A DESTINY-Gastric02 vizsgálat hatásossági eredményei (teljes analízis-csoport*)

Hatásossági paraméter	DESTINY-Gastric02 n=79
<i>Az adatbázis lezárási dátuma 2021. november 8.</i>	
Igazolt objektív válaszarány[†] % (95%-os CI) [‡]	41,8 (30,8; 53,4)
Teljes válasz, n (%)	4 (5,1)
Részleges válasz, n (%)	29 (36,7)
A válasz időtartama Medián [§] , hónap (95%-os CI) [¶]	8,1 (5,9; NE)

NE=nem becsülhető meg (not estimable)

*Minden olyan beteg beletartozik, aki legalább egy dózis Enhertu-t kapott.

[†]Független központi értékelő által értékelve

[‡]Clopper–Pearson-módszerrel számítva

[§]Kaplan–Meier-becslés alapján

[¶]A Brookmeyer és Crowley módszerrel számítva

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Az Enhertu hatásosságát és biztonságosságát a II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, randomizált, japán és dél-koreai vizsgálóhelyeken végzett DESTINY-Gastric01 vizsgálatban tanulmányozták. Ebbe a szupportív vizsgálatba olyan felnőtt betegeket vontak be, akik lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus, HER2-pozitív gyomor- vagy GEJ-adenocarcinómában szenvedtek, és akik legalább két előző kezelési rend (beleértve a trasztuzumabot, egy fluoropirimidin hatóanyagot és egy platina hatóanyagot) mellett progrediáltak. A betegeket 2:1 arányban randomizálták vagy Enhertu-terápiára (n=126) vagy a kezelőorvos választása szerinti kemoterápiára: vagy irinotecan- (n=55) vagy paclitaxel- (n=7) terápiára. A tumorminták HER2-pozitivitását központilag kellett igazolni IHC 3+ vagy IHC 2+/ISH-pozitívként. A vizsgálatból kizárták azokat a betegeket, akiknek kórelőzményében szteroidkezelést szükségessé tevő ILD/pneumonitis szerepelt, vagy akiknél a szűrőskor ILD/pneumonitis állt fenn, azokat a betegeket, akiknek klinikailag jelentős szívbetegség szerepelt a kórelőzményében, valamint azokat a betegeket, akiknél aktív agyi metasztázis állt fenn. A kezelést a betegségprogresszióig, a beteg haláláig, a beleegyező nyilatkozat visszavonásáig vagy türelhetetlen toxicitás jelentkezéséig alkalmazták. Az elsődleges hatásossági kimenetel mutatója az ICR által a RECIST v1.1 kritériumok szerint értékelt, nem igazolt ORR volt. A teljes túlélés (overall survival, OS), a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS), a DOR és az igazolt ORR másodlagos kimeneteli mutatók voltak.

A betegek demográfiai adatai és betegségjellemzői a kiinduláskor hasonlóak voltak a kezelési karok között. A 188 beteg medián életkora 66 év volt (tartomány: 28–82), 76%-uk volt férfi, és mindannyian ázsiaiak voltak. A betegek ECOG-teljesítménystátusza vagy 0 (49%) vagy 1 (51%) volt, 87%-uk szenvedett gyomor-adenocarcinómában és 13%-uk GEJ-adenocarcinómában, 76%-uk volt IHC 3+ és 23%-uk volt IHC 2+/ISH-pozitív, 54%-uknál volt jelen májmetasztázis, 29%-uknál tüdőmetasztázis,

és a target laesiók átmérőinek összege 47%-uknál <5 cm, 30%-uknál $\geq 5 - <10$ cm, és 17%-uknál ≥ 10 cm volt. A betegek 55%-a kapott kettő, 45%-a három vagy több korábbi kezelést lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus betegségre.

Az Enhertu (n=126) vs a kezelőorvos választása szerinti kemoterápia (n=62) hatásossági eredményeit (az adatbázis lezárási időpontja: 2020. június 3.) tekintve az igazolt ORR 39,7% (95%-os CI: 31,1; 48,8) vs 11,3% (95%-os CI: 4,7; 21,9) volt. A teljes válaszarány 7,9% vs 0%, a részleges válaszarány pedig 31,7% vs 11,3% volt. Az Enhertu vs a kezelőorvos választása szerinti kemoterápia további hatásossági eredményeit tekintve a medián DOR 12,5 hónap (95%-os CI: 5,6; NE) vs 3,9 hónap (95%-os CI: 3,0; 4,9) volt. A medián PFS 5,6 hónap (95%-os CI: 4,3; 6,9) vs 3,5 hónap (95%-os CI: 2,0; 4,3; relatív hazard=0,47 [95%-os CI: 0,31; 0,71]) volt. Egy 133 halálesetre előre meghatározott OS-analízis túlélési előnyt igazolt Enhertu-kezelés esetén a kezelőorvos által választott csoporttal összehasonlítva (relatív hazard=0,60). A medián OS 12,5 hónap volt (95%-os CI: 10,3; 15,2) az Enhertu-csoportban és 8,9 hónap (95%-os CI: 6,4; 10,4) a kezelőorvos választása szerinti csoportban.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál eltekint a vizsgálati eredmények benyújtási kötelezettségétől emlőcarcinomában, NSCLC-ben és gyomorrákban (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Ezt a gyógyszert „feltételes jóváhagyással” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja az erre a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez az alkalmazási előírás is módosul.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás

A trastuzumab deruxtekánt intravénásan kell beadni. Más alkalmazási módokkal nem végeztek vizsgálatokat.

Eloszlás

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján a trastuzumab deruxtekán centrális kompartmentjének becsült eloszlási térfogata (V_c) 2,68 l, a DXd topoizoméráz I-gátlóé pedig 28,0 l.

In vitro a DXd átlagos humán plazmafehérje-kötődése körülbelül 97% volt.

In vitro a DXd vérkoncentráció–plazmakoncentráció aránya körülbelül 0,6 volt.

Biotranszformáció

A trastuzumab deruxtekánt intracellulárisan lizoszomális enzimek hasítják, DXd-t felszabadítva.

A humanizált HER2 IgG1 monoklonális antitest várhatóan az endogén IgG-vel megegyező módon kisméretű peptidekké és aminosavakká bomlik le a katabolikus anyagcsereutakon.

Humán májmikroszómákon végzett *in vitro* metabolizmusvizsgálatok azt jelzik, hogy a DXd főként a CYP3A4 által, oxidatív anyagcsereutakon metabolizálódik.

Elimináció

A trastuzumab deruxtekán intravénás alkalmazását követően metasztatikus HER2-pozitív, alacsony HER2-expressziót mutató emlőcarcinomában vagy HER2-mutáns NSCLC-ben a populációs farmakokinetikai elemzés alapján számított clearance 0,4 l/nap volt, és a DXd clearance-e 18,4 l/óra

volt. Lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus gyomor- vagy GEJ-adenocarcinómában szenvedő betegeknek a trastuzumab deruxtekán clearance-e 20%-kal magasabb volt, mint metasztatikus, HER2-pozitív emlőcarcinómában szenvedő betegeknek. A 3. ciklusban a trastuzumab deruxtekán és a felszabadult DXd látszólagos eliminációs felezési ideje ($t_{1/2}$) körülbelül 7 nap volt. A trastuzumab deruxtekán közepes mértékű akkumulációját (körülbelül 35% a 3. ciklusban az 1. ciklushoz képest) figyelték meg.

A DXd patkányoknak történt intravénás beadása után a kiválasztás fő útja az epeutakon keresztül, a széklettel történő ürülés volt. A DXd legnagyobb mennyiségben a vizeletben, a székletben és az epében volt jelen. Majmoknál a trastuzumab deruxtekán egyszeri dózisának (6,4 mg/ttkg) intravénás beadását követően a változatlan formájú felszabadult DXd volt jelen legnagyobb mennyiségben a vizeletben és a székletben. A DXd kiválasztódását embereknél nem vizsgálták.

In vitro interakciók

Az Enhertu hatásai más gyógyszerek farmakokinetikájára

In vitro vizsgálatok azt jelzik, hogy a DXd nem gátolja a főbb CYP450-enzimeket, köztük a CYP1A2-t, 2B6-t, 2C8-t, 2C9-t, 2C19-t, 2D6-t és 3A-t. *In vitro* vizsgálatok azt jelzik, hogy a DXd nem gátolja az OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, MATE1-, MATE2-K-, P-gp-, BCRP- vagy BSEP-transzportereket.

Más gyógyszerek hatásai az Enhertu farmakokinetikájára

A DXd *in vitro* a P-gp, az OATP1B1, az OATP1B3, az MATE2-K, az MRP1, és a BCRP szubsztrátjaként viselkedett.

Nem várható klinikailag számottevő gyógyszerkölsönhatás olyan gyógyszerekkel, amelyek az MATE2-K-, az MRP1-, a P-gp-, az OATP1B- vagy a BCRP-transzporterek inhibitorai (lásd 4.5 pont).

Linearitás/nonlinearitás

Az intravénásan alkalmazott trastuzumab deruxtekán és a felszabadult DXd expozíciója a 3,2–8,0 mg/ttkg-os dózistartományban (az ajánlott dózis körülbelül 0,6–1,5-szerese) dózisarányosan növekedett, kismértékű-közepes egyéni belüli variabilitást mutatva. Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az egyének közötti variabilitás az eliminációs clearance tekintetében körülbelül 24% volt a trastuzumab deruxtekán és 28% a DXd esetében, a centrális eloszlási térfogat tekintetében pedig 16% a trastuzumab deruxtekán és 55% a DXd esetében. Az AUC (szérumkoncentráció-idő görbe alatti terület) értékekben az egyének közötti variabilitás körülbelül 8% volt a trastuzumab deruxtekán, és körülbelül 14% a DXd esetében.

Különleges betegcsoportok

Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor (20–96 év), a rassz, az etnikai hovatartozás, a nem, valamint a testtömeg nem gyakorol klinikailag számottevő hatást a trastuzumab deruxtekán, illetve a felszabadult DXd expozíciójára.

Idősek

A populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy az életkor (tartomány: 20–96 év) nem befolyásolja a trastuzumab deruxtekán farmakokinetikáját.

Vesekárosodás

A vesekárosodás hatását értékelő célzott vizsgálatot nem végeztek. Enyhe (kreatinin-clearance [CLCr] ≥ 60 és < 90 ml/perc) vagy közepesen súlyos (CLCr ≥ 30 és < 60 ml/perc) vesekárosodásban (a Cockcroft–Gault-képlet alapján meghatározva) szenvedő betegek bevonásával végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján a felszabadult DXd farmakokinetikáját nem befolyásolta az enyhe vagy közepesen súlyos vesekárosodás a normál veseműködésűekhez (CLCr ≥ 90 ml/perc) képest.

Májkárosodás

A májkárosodás hatását értékelő célzott vizsgálatot nem végeztek. Populációs farmakokinetikai elemzés alapján az ULN 1,5-szeresét meg nem haladó összbilirubinszinttel rendelkező betegeknek a trasztuzumab deruxtekán farmakokinetikájában bekövetkező változások hatása – tekintet nélkül a GOT-értékre – klinikailag nem számottevő. Az ULN 1,5–3-szorosa közötti összbilirubinszinttel rendelkező betegeknek – tekintet nélkül a GOT-értékre – nincs elegendő adat ahhoz, hogy következtetéseket lehessen levonni, az ULN 3-szorosát meghaladó összbilirubinszinttel rendelkező betegeknek – tekintet nélkül a GOT-értékre – pedig nem állnak rendelkezésre adatok (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Gyermekek és serdülők

Gyermekeknek és serdülőknek nem végeztek vizsgálatokat a trasztuzumab deruxtekán farmakokinetikájának meghatározására.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Állatoknál toxicitást figyeltek meg a nyirokszervekben és a vérképzőszervekben, a belekben, a vesékben, a tüdőkben, a herékben és a bőrön, miután a trasztuzumab deruxtekánt a topoizomeráz I-gátló (DXd) klinikai plazmaexpozíciója alatti expozíciós szinteken alkalmazták. Ezeknél az állatoknál az antitest–gyógyszer-konjugátum (antibody-drug conjugate, ADC) expozíciós szintje a klinikai plazmaexpozícióhoz hasonló vagy a feletti volt.

A DXd klasztogén hatású volt egy *in vivo* patkány csontvelő mikronukleusz tesztben, valamint egy *in vitro* kínai hörcsög tüdő kromoszóma-aberrációs tesztben egyaránt, és nem volt mutagén hatású egy *in vitro* bakteriális reverz mutációs tesztben.

A trasztuzumab deruxtekánnal nem végeztek karcinogenitási vizsgálatokat.

A trasztuzumab deruxtekánnal nem végeztek célzott fertilitási vizsgálatokat. Az általános állatkísérletes toxicitási vizsgálatok eredményei alapján a trasztuzumab deruxtekán károsan befolyásolhatja a férfiak szaporodási funkcióját és nemzőképességét.

A trasztuzumab deruxtekánnal reprodukcióra és fejlődésre kifejtett toxicitási vizsgálatokat állatoknál nem végeztek. Az általános állatkísérletes toxicitási vizsgálatok eredményei alapján a trasztuzumab deruxtekán és a DXd toxikus hatást fejtett ki a gyorsan osztódó sejtekre (lymphaticus/haematopoieticus szervek, bél, here), a DXd pedig genotoxikus volt, ami potenciális embriotoxikus és teratogén hatásra utal.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

L-hisztidin
L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát
Szacharóz
Poliszorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

Nátriumklorid-oldatos infúziót tilos használni a feloldáshoz és a hígításhoz, mivel részecskeképződést idézhet elő.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

4 év.

Elkészített oldat

Az elkészített oldat 2 °C–8 °C-on tárolva 48 órán keresztül őrzi meg kémiai és fizikai stabilitását.

Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, a felhasználás előtti tárolási időért és körülményekért a felhasználó felelős, és ez 2 °C–8 °C-on általában nem haladhatja meg a 24 órát, kivéve, ha a feloldás kontrollált és validált aszeptikus körülmények között történt.

Hígított oldat

A hígított oldatot javasolt azonnal felhasználni. Ha nem használják fel azonnal, az elkészített, és 5% glükózt tartalmazó infúziós zsákban hígított oldat szobahőmérsékleten (≤ 30 °C) legfeljebb 4 órán át (az elkészítést és az infúziót is beleszámítva), vagy 2 °C–8 °C-on legfeljebb 24 órán át tárolható, fénytől védve.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Az Enhertu 10 ml-es, 1-es típusú, borostyánszínű boroszilikát üvegből készült, fluorgyanta bevonattal ellátott butil dugóval, rollnizott alumíniumkupakkal és sárga, lepattintható polipropilén védőlappal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba.

1 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében fontos ellenőrizni az injekciós üveg címkéjét, és megbizonyosodni arról, hogy az elkészítésre és beadásra kerülő gyógyszer az Enhertu (trasztuzumab deruxtekán), és nem trasztuzumab vagy trasztuzumab emtanzin.

A kemoterápiás gyógyszerek elkészítésére vonatkozó megfelelő eljárásokat kell alkalmazni. A következő feloldási és hígítási eljáráshoz megfelelő aszeptikus technikát kell alkalmazni.

Feloldás

- A feloldást közvetlenül a hígítás előtt kell végezni.
- A teljes dózis biztosításához több injekciós üvegre is szükség lehet. Számítsa ki a dózist (mg), az elkészített Enhertu oldatból szükséges összterfogatot, valamint a szükséges Enhertu injekciós üvegek számát (lásd 4.2 pont).
- Oldja fel mindegyik 100 mg hatóanyagot tartalmazó injekciós üveg tartalmát steril fecskendő segítségével oly módon, hogy lassan 5 ml injekcióhoz való vizet fecskendez mindegyik injekciós üvegbe, hogy a végleges koncentráció 20 mg/ml legyen.
- Óvatosan forgassa az injekciós üvegeket, amíg a tartalmuk teljesen fel nem oldódik. Ne rázza!

- Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, felhasználás előtt a fizikai és kémiai stabilitás 2 °C–8 °C-on legfeljebb 48 óráig igazolt. Feloldást követően az Enhertu injekciós üvegek hűtőszekrényben 2 °C–8 °C-on fénytől védve tárolhatók. Nem fagyasztható!
- A feloldott készítmény nem tartalmaz tartósítószert, és kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Hígítás

- Egy steril fecskendő segítségével szívja fel az injekciós üveg(ek)ből a kiszámított mennyiséget. Vegye szemügyre az elkészített oldatot, és ellenőrizze, hogy láthatók-e benne részecskék vagy elszíneződés. Az oldatnak tisztának és színtelennek vagy halványsárgának kell lennie. Ne használja fel, ha látható részecskék figyelhetők meg, vagy ha az oldat zavaros vagy elszíneződött.
- Hígítsa a feloldott Enhertu kiszámított térfogatát 100 ml 5%-os glükóz-oldatos infúziót tartalmazó infúziós zsákban. Ne használjon nátriumklorid-oldatot (lásd 6.2 pont). Poli(vinil-klorid)-ból vagy poliolefinből (etilén és polipropilén kopolimerje) készült infúziós zsák használata javasolt.
- Óvatosan forgassa át az infúziós zsákot, hogy az oldat alaposan összekeveredjen. Ne rázza!
- A fénytől való védelem érdekében fedje le az infúziós zsákot.
- Ha nem használják fel azonnal, szobahőmérsékleten ($\leq 30\text{ °C}$) legfeljebb 4 órán át (az elkészítést és az infúziót is beleszámítva) vagy hűtőszekrényben 2 °C–8 °C-on legfeljebb 24 órán át tárolható, fénytől védve. Nem fagyasztható!
- Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Beadás

- Ha az elkészített oldatos infúziót hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolták, beadás előtt javasolt megvárni, amíg szobahőmérsékletűre melegszik, ez alatt fénytől védve tárolandó.
- Az Enhertu-t intravénás infúzióként, kizárólag 0,20 vagy 0,22 mikron pórusméretű in-line poliéter-szulfon (PES) vagy poliszulfon (PS) szűrő használatával szabad beadni.
- A kezdő dózist 90 perces intravénás infúzióban kell beadni. Amennyiben az előző infúziót a beteg jól tolerálta, a további Enhertu dózisokat 30 perces infúzióban be lehet adni. Nem szabad intravénás injekció vagy bolus formájában beadni (lásd 4.2 pont).
- A fénytől való védelem érdekében takarja le az infúziós zsákot.
- Az Enhertu más gyógyszerekkel nem keverhető, és nem adható be más gyógyszer az Enhertu infúziós szerelékén keresztül.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/20/1508/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2021. január 18.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2024. október 28.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

{ÉÉÉÉ. hónap NN.}

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján
(<https://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svájc

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Németország

B. A KIADÁSRA ÉS FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. melléklet: alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

• **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-ok benyújtására vonatkozó követelményeket az 507/2006/EK rendelet 9. cikke határozza meg, és ennek megfelelően a forgalombahozatali engedély jogosultjának hathavonta kell benyújtania a PSUR-okat.

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD-lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

• **Kockázatkezelési terv**

A forgalombahozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat-profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázatminimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

Kockázatminimalizálásra irányuló további intézkedések szükségesek a készítmény biztonságos és hatékony alkalmazása érdekében

A trasztuzumab deruxtekán egyes tagállamokban történő forgalomba hozatala előtt a forgalombahozatali engedély jogosultjának egyeztetnie kell az illetékes nemzeti hatósággal az oktatási program tartalmát és formáját illetően (az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató, az ILD-vel/pneumonitisszel kapcsolatos betegkártya, és az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató a termék összetévesztésével kapcsolatos gyógyszerelési hibákhoz), beleértve a kommunikációs eszközöket, a terjesztés módjait és a program egyéb aspektusait.

Az oktatási anyag célkitűzései a következők:

- I.) az interstitialis tüdőbetegség (ILD)/pneumonitis korai felismerésének biztosítása a megfelelő kezelés mielőbbi megkezdése és a betegség súlyosbodásának mérséklése érdekében;
- II.) az egészségügyi szakemberek tudatosságának növelése a készítmények összetévesztésével kapcsolatos gyógyszerelési hibák előfordulásának lehetséges kockázatát illetően, a többféle, trasztuzumabot tartalmazó készítmény és a trasztuzumab emtanzin elérhetőségéből kifolyólag.

A forgalombahozatali engedély jogosultja biztosítja, hogy az összes tagállamban, ahol a trasztuzumab deruxtekán forgalomba kerül, minden olyan egészségügyi szakember, aki várhatóan alkalmazni fogja, illetve minden olyan beteg, akinek várhatóan beadják a trasztuzumab deruxtekánt, megkapja az alábbi oktatási anyagokat.

I) Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató az ILD-vel/pneumonitisszel kapcsolatban

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató a következő fő elemeket tartalmazza:

- A trasztuzumab deruxtekán által kiváltott ILD-vel/pneumonitisszel kapcsolatban klinikai vizsgálatok során megfigyelt fontos adatok (például gyakoriság, súlyossági fokozat, kialakulásig eltelt idő) összefoglalása
- Az ILD/pneumonitis megfelelő monitorozásának és kivizsgálásának ismertetése trasztuzumab deruxtekánnal kezelt betegeknél
- Az ILD/pneumonitis kezelésének részletes ismertetése trasztuzumab deruxtekánnal kezelt betegeknél, beleértve a gyógyszer alkalmazásának megszakítására, dózisának csökkentésére, illetve a kezelés leállítására vonatkozó iránymutatást ILD/pneumonitis esetén
- Emlékeztető az egészségügyi szakembereknek, hogy valamennyi betegvizit során meg kell ismételniük az ILD-re/pneumonitisre jellemző panaszokra és tünetekre vonatkozó tájékoztatást, beleértve, hogy a betegnek mikor kell egészségügyi szakemberhez fordulnia (pl. milyen tünetekre kell odafigyelni; az előjegyzett időpontok betartásának fontossága)
- Emlékeztető az egészségügyi szakembereknek, hogy a betegnek adják ki a Betegkártyát, és tájékoztassák őt arról, hogy a Betegkártyát mindig magánál kell hordania

II) Egészségügyi szakembereknek szóló útmutató a gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében

Az egészségügyi szakembereknek szóló útmutató a következő fő elemeket tartalmazza:

- Az egészségügyi szakemberek figyelmének felhívása az Enhertu (trasztuzumab deruxtekán) és az egyéb trasztuzumab tartalmú készítmények, illetve a Kadcyła nevű, HER2 elleni antitest-gyógyszer-konjugátum (trasztuzumab emtanzin) összetévesztésének potenciális kockázatára
- A hatóanyagnevek hasonlóságából eredő gyógyszerfelírási hibák csökkentésére tett intézkedések, valamint a gyógyszer orvos általi felírása során bekövetkező hibák elkerülésére tett intézkedések
- A kereskedelmi forgalomban lévő Enhertu (trasztuzumab deruxtekán) és egyéb trasztuzumab tartalmú készítmények, illetve a Kadcyła nevű, HER2 elleni antitest-gyógyszer konjugátum (trasztuzumab emtanzin) küllemének összehasonlítása

- A gyógyszerészek általi előkészítés fázisában előforduló hibák elkerülését célzó potenciális kockázatsökkentő stratégiák
- Részletes információk az adagolásról, az alkalmazás és az előkészítés módjáról, valamint az ápolók által a beadás fázisában elkövetett gyógyszerelési hibák elkerülését célzó utasítások

III) Betegkártya

A betegkártya a következő fő elemeket tartalmazza:

- a trastuzumab deruxtekán alkalmazásához társuló ILD/pneumonitis jelentős kockázatainak ismertetése;
- az ILD-re/pneumonitisre jellemző panaszok és tünetek ismertetése, valamint útmutató azzal kapcsolatban, hogy mikor kell egészségügyi szakembert felkeresni;
- a trastuzumab deruxtekánt felíró orvos elérhetőségi adatai;
- kereszthivatkozás a betegtájékoztatóra.

E. KÜLÖNLEGES KÖTELEZETTSÉGVÁLLALÁS FORGALOMBA HOZATALT KÖVETŐ INTÉZKEDÉSEK TELJESÍTÉSÉRE FELTÉTELES FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ESETÉN

Miután a forgalombahozatali engedély feltételes, a 726/2004/EK rendelet 14-a. cikke szerint a forgalombahozatali engedély jogosultjának a megadott határidőn belül végre kell hajtania az alábbi intézkedéseket:

Leírás	Lejárat napja
A forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a DS-8201-A-U306 nevű vizsgálat (az Enhertu III. fázisú, multicentrikus, kétkaros, randomizált, nyílt elrendezésű vizsgálata olyan metasztatikus és/vagy nem reszekálható, HER2-pozitív gyomor- vagy gastrooesophagealis junctio- (GEJ) adenocarcinómában szenvedő betegek esetében, akik egy korábbi, trastuzumabot tartalmazó kezelési rend mellett vagy után progrediáltak) végleges eredményeit az Enhertu hatásosságának és biztonságosságának igazolására olyan előrehaladott, HER2-pozitív gyomor- vagy GEJ-adenocarcinómában szenvedő felnőtt betegek kezelésében, akik korábban trastuzumab-alapú kezelést kaptak.	2025. negyedik negyedéve
A forgalombahozatali engedély jogosultjának be kell nyújtania a DESTINY-Lung04 nevű vizsgálat (nyílt, randomizált, multicentrikus, III. fázisú vizsgálat a HER2 exon 19 vagy 20 mutációt hordozó, nem reszekálható, lokálisan előrehaladott vagy metasztatikus NSCLC első vonalbeli kezelésére alkalmazott trastuzumab deruxtekán hatásosságának és biztonságosságának értékelésére) eredményeit az Enhertu hatásosságának és biztonságosságának igazolására olyan előrehaladott NSCLC-ben szenvedő felnőtt betegek kezelésében, akiknek a daganata aktiváló HER2- (ERBB2) mutációval rendelkezik, és akiknek szisztémás kezelésre van szükségük a platinaalapú kemoterápiát követően, immunterápiával vagy anélkül.	2025. negyedik negyedéve

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

Enhertu 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab deruxtekán

2. A HATÓANYAG MEGNEVEZÉSE

100 mg trasztuzumab deruxtekánt tartalmaz injekciós üvegenként (por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz formában)

20 mg/ml trasztuzumab deruxtekánt tartalmaz feloldás után, 5 ml oldatot tartalmazó injekciós üvegenként.

3. A SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80 (E433).

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Intravénás alkalmazásra feloldás és hígítás után.
Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉSEK, AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

Citotoxikus

Az Enhertu nem helyettesíthető trasztuzumabbal vagy trasztuzumab emtanzinnal.

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.
Nem fagyasztható!

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Németország

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/20/1508/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. AZ EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

Enhertu 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
trasztuzumab deruxtekán
Iv. alkalmazásra feloldás és hígítás után

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

100 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

Citotoxikus

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a beteg számára

Enhertu 100 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz trasztuzumab deruxtekán

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt beadják Önnek ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Enhertu, és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók, mielőtt beadnák Önnek az Enhertu-t
3. Hogyan adják be az Enhertu-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Enhertu-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Enhertu, és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Milyen típusú gyógyszer az Enhertu?

Az Enhertu daganatellenes gyógyszer, amely a trasztuzumab deruxtekán nevű hatóanyagot tartalmazza. A gyógyszer egyik része egy monoklonális antitest, amely specifikusan kötődik olyan sejtekhez, amelyek a felületükön HER2-fehérjét hordoznak (HER2-pozitívak), mint például bizonyos daganatsejtek. Az Enhertu másik aktív része a DXd, amely daganatsejtek elpusztítására képes anyag. Miután a gyógyszer kötődött a HER2-pozitív daganatsejtekhez, a DXd bejut a sejtekbe, és elpusztítja azokat.

Milyen betegségek esetén alkalmazható az Enhertu?

Az Enhertu olyan felnőttek kezelésére alkalmazható, akiknél:

- **a HER2-pozitív emlőrák** a szervezet egyéb részeire is áttért (metasztatikus betegség), vagy nem távolítható el műtéttel, és kipróbáltak egy vagy több másik, kifejezetten HER2-pozitív emlőrák kezelésére szolgáló terápiát.
- olyan **alacsony HER2 tartalmú emlőrák vagy ultraalacsony HER2 tartalmú emlőrák** áll fenn, ami a szervezet egyéb részeire is áttért (metasztatikus betegség), vagy nem távolítható el műtéttel, és korábban kezelték. Vizsgálatot fognak elvégezni, hogy megállapítsák, hogy az Enhertu megfelelő-e az Ön számára.
- **a HER2-mutáns, nem kissejtes tüdőrák** a szervezet egyéb részeire is áttért, vagy nem távolítható el műtéttel, és korábban kipróbáltak egy másik terápiát. Vizsgálatot fognak elvégezni, hogy megállapítsák, megfelelő-e az Enhertu az Ön számára.
- **a HER2-pozitív gyomorrák** a szervezet egyéb részeire vagy a gyomor melletti területekre is áttért és nem távolítható el műtéttel, és kipróbáltak egy másik, kifejezetten HER2-pozitív gyomorrák kezelésére szolgáló terápiát.

2. Tudnivalók, mielőtt beadnák Önnek az Enhertu-t

Nem kaphatja az Enhertu-t

- ha allergiás a trasztuzumab deruxtekánra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.

Amennyiben nem biztos benne, hogy allergiás-e, beszéljen erről kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, mielőtt beadnák Önnek az Enhertu-t.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Enhertu alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha a következők fordulnak elő Önnél:

- köhögés, légszomj, láz vagy egyéb új keletű vagy rosszabbodó légzési problémák. Ezek egy súlyos, és potenciálisan végzetes kimenetelű tüdőbetegség, az úgynevezett intersticiális tüdőbetegség tünetei lehetnek. Korábbi tüdőbetegség vagy veseproblémák fokozhatják az intersticiális tüdőbetegség kialakulásának kockázatát. Előfordulhat, hogy kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön tüdejét a gyógyszer szedése alatt.
- hidegrázás, láz, szájüregi sebek, gyomortáji fájdalom vagy vizeléskor jelentkező fájdalom. Ezek fertőzés tünetei lehetnek, amelynek hátterében a fehérvérsejtek egyik típusának, az úgynevezett neutrofil sejteknek a számbeli csökkenése állhat.
- új keletű vagy rosszabbodó légszomj, köhögés, fáradtság, a bokák vagy lábak dagadása, szabálytalan szívverés, hirtelen testsúlygyarapodás, szédülés vagy eszméletvesztés. Ezek olyan állapot tünetei lehetnek, amikor a szív nem képes megfelelően pumpálni a vért (csökkent bal kamrai ejekciós frakció).
- májproblémák. Lehetséges, hogy kezelőorvosának ellenőriznie kell az Ön májának állapotát, mialatt ezt a gyógyszert szedi.

A kezelés megkezdése előtt, valamint az Enhertu-kezelés ideje alatt kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni.

Gyermekek és serdülők

Az Enhertu 18 éves életkor alatt senkinek sem ajánlott, mivel nincs arra vonatkozó információ, hogy a gyógyszer mennyire hatásos ebben a korcsoportban.

Egyéb gyógyszerek és az Enhertu

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről.

Terhesség, szoptatás, fogamzásgátlás és termékenység

- **Terhesség**
Az Enhertu alkalmazása terhesség alatt **nem javasolt**, mert a gyógyszer károsíthatja a magzatot. Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha Ön terhes, ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége, vagy gyermeket szeretne a kezelés előtt vagy alatt.
- **Szoptatás**
Az Enhertu-kezelés időtartama alatt, valamint az utolsó adag beadása után még legalább 7 hónapig **nem szabad szoptatnia**, mivel nem ismert, hogy az Enhertu átjut-e az anyatejbe. Beszéljen erről kezelőorvosával.

- **Fogamzásgátlás**

Az Enhertu-val végzett kezelés alatt hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazni a teherbeesés elkerülésére.

Enhertu-t alkalmazó nőbetegeknek az Enhertu utolsó adagjának alkalmazásától számítva legalább 7 hónapon át kell folytatniuk a fogamzásgátlást.

Enhertu-t alkalmazó férfibetegeknek, akiknek fogamzóképes nőpartnerük van, hatékony fogamzásgátlást kell alkalmazniuk:

- a kezelés alatt és
- az Enhertu utolsó adagjától számítva még legalább 4 hónapig.

Beszéljen kezelőorvosával, hogy melyik az Ön számára legmegfelelőbb fogamzásgátlási módszer. Szintén beszéljen kezelőorvosával, mielőtt abbahagyná a fogamzásgátlást.

- **Termékenység**

Az Enhertu-kezelésben részesülő férfiaknak a kezelés után még 4 hónapon át nem szabad gyermeket nemzeniük. A kezelés előtt kérjen tanácsot a spermakonzerválást illetően, mivel a gyógyszer csökkentheti a nemzőképességét. Ezért a kezelés megkezdése előtt beszéljen erről kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Nem valószínű, hogy az Enhertu károsan befolyásolná a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Legyen óvatos, ha fáradtnak érzi magát, szédül, vagy fejfájást tapasztal.

Az Enhertu poliszorbát 80-at tartalmaz

Ez a gyógyszer 1,5 mg poliszorbát 80-at tartalmaz 100 mg hatóanyagot tartalmazó injekciós üvegenként.

A poliszorbátok allergiás reakciókat okozhatnak. Mondja el kezelőorvosának, ha bármilyen ismert allergiája van.

3. Hogyan adják be az Enhertu-t?

Az Enhertu-t kórházban vagy szakrendelőben fogják beadni Önnek:

- Az Enhertu ajánlott adagja:
 - HER2-pozitív, alacsony HER2 tartalmú vagy ultraalacsony HER2 tartalmú emlőrák kezelésére 5,4 mg testtömeg-kilogrammonként, háromhetente alkalmazva;
 - HER2-mutáns, nem kissejtes tüdőrák kezelésére 5,4 mg testtömeg-kilogrammonként, háromhetente alkalmazva;
 - HER2-pozitív gyomorrák kezelésére 6,4 mg testtömeg-kilogrammonként, háromhetente alkalmazva.
- Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember infúzió formájában, egy vénába fogja beadni Önnek az Enhertu-t.
- Az első infúziót 90 perc alatt fogják beadni. Ha ez problémamentesen zajlik, akkor a következő látogatásai során az infúzió 30 perc alatt is beadható.
- Kezelőorvosa eldönti, hogy hány kezelés szükséges.
- Kezelőorvosa minden Enhertu infúzió előtt gyógyszereket adhat Önnek a hányinger és a hányás megelőzésére.
- Ha az infúzióval összefüggő tünetek jelentkeznek Önnél, kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember lelassíthatja az infúzió sebességét, illetve megszakíthatja vagy leállíthatja az Ön kezelését.
- Az Enhertu-kezelés előtt és a kezelés ideje alatt kezelőorvosa vizsgálatokat fog végezni, melyekbe beletartozhatnak a következők:
 - vérvizsgálat a vörsejtszámok, valamint a máj- és a veseműködés ellenőrzésére;

- a szív és a tüdő működésének ellenőrzésére végzett vizsgálatok.
- Kezelőorvosa az Önnél jelentkező mellékhatásoktól függően dönthet úgy, hogy csökkenti az Ön adagját, illetve átmenetileg vagy végleg leállítja a kezelését.

Ha kihagy egy előjegyzett Enhertu infúziót

Azonnal lépjen kapcsolatba kezelőorvosával, hogy új időpontot adjon Önnek.

Nagyon fontos, hogy ne hagyjon ki gyógyszeradagot.

Ha idő előtt abbahagyja az Enhertu infúziókat

Ne hagyja abba az Enhertu-kezelést anélkül, hogy kezelőorvosával egyeztetne erről.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Tájékoztassa kezelőorvosát, ha bármilyen mellékhatás jelentkezik Önnél, ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt mellékhatásokra is vonatkozik.

Azonnal beszéljen kezelőorvosával, ha a következő tünetek bármelyikét észleli. Ezek súlyos, esetlegesen végzetes kimenetelű betegség tünetei lehetnek. Az azonnali orvosi kezelés segíthet abban, hogy ezek a problémák ne váljanak súlyosabbá.

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet)

- Az úgynevezett intersticiális tüdőbetegség, melynek tünetei lehetnek a köhögés, a légszomj, a láz vagy egyéb új keletű vagy rosszabbodó légzési problémák.
- A fehérvérsejtek egyik típusának (neutrofilek) csökkent száma miatt kialakuló fertőzés, melynek tünetei lehetnek a hidegrázás, láz, szájüregi sebek, gyomortáji fájdalom vagy vizeléskor jelentkező fájdalom.
- A bal kamrai diszfunkció nevű szívprobléma, melynek tünetei lehetnek az új keletű vagy rosszabbodó légszomj, a köhögés, a fáradtság, a bokák és lábak megdagadása, a szabálytalan szív működés, a hirtelen súlygyarapodás, a szédülés vagy az eszméletvesztés.

Egyéb mellékhatások

A mellékhatások gyakorisága és súlyossága a kapott adagtól függően változhat. Tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a következő mellékhatások bármelyikét észleli:

Nagyon gyakori (10 beteg közül több mint 1 beteget érinthet):

- hányinger, hányás;
- fáradtság;
- csökkent étvágy;
- csökkent vörösvértestszámot, fehérvérsejtszámot vagy vérlemezkesszámot mutató vérvizsgálati eredmény;
- hajhullás;
- hasmenés;
- székrekedés;
- emelkedett májenzimsszinteket, például emelkedett transzaminázszinteket mutató vérvizsgálati eredmény;
- izom- és csontfájdalom;
- hasi fájdalom;
- láz;

- testtömegcsökkenés;
- tüdőfertőzés;
- orr- és torokfertőzések, az influenzaszerű tüneteket is beleértve;
- fejfájás;
- a szájból vagy a száj körül jelentkező fekélyek;
- köhögés;
- alacsony káliumszintet mutató vérvizsgálati eredmény;
- boka- és lábduzzanat;
- emésztési zavar;
- légzési nehézség;
- megváltozott/kellemetlen szájíz.

Gyakori (10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet):

- orrvérzés;
- szédülés;
- bőrkkiütés;
- emelkedett bilirubin-, alkalikus foszfatáz- vagy kreatininszintet mutató vérvizsgálati eredmény;
- csökkent vörösvértest-, fehérvérsejt- és vérlemezkeszámot (páncitopénia) mutató vérvizsgálati eredmény;
- viszketés;
- szemszárazság;
- a bőr elszíneződése;
- homályos látás;
- szomjúság érzése, szájszárazság;
- puffadás;
- láz, ami együtt jelentkezik a fehérvérsejtek egyik típusának (neutrofilek) csökkent számával;
- gyomorgyulladás;
- túlzott gázképződés a gyomorban vagy a belekben;
- az infúzióban beadott gyógyszerrel kapcsolatos reakciók, köztük láz, hidegrázás, kipirulás, viszketés vagy bőrkkiütés.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül. A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Enhertu-t tárolni?

Az Enhertu-t egészségügyi szakember tárolja abban a kórházban vagy klinikán, ahol Ön a kezelést kapja. A tárolásra vonatkozó részletes tudnivalók az alábbiak:

- A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!
- A dobozon és az injekciós üvegen feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.
- Hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható!
- Az elkészített infúziós oldat 2 °C–8 °C-on, fénytől védve tárolva legfeljebb 24 órán át őrzi meg stabilitását, ezt követően meg kell semmisíteni.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Enhertu?

- A készítmény hatóanyaga a trasztuzumab deruxtekán.
A por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz készítmény 100 mg trasztuzumab deruxtekánt tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldást követően egy injekciós üveg 5 ml, 20 mg/ml koncentrációjú trasztuzumab deruxtekán oldatot tartalmaz.
- Egyéb összetevők az L-hisztidin, L-hisztidin-hidroklorid-monohidrát, szacharóz, poliszorbát 80.

Milyen az Enhertu külleme, és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Enhertu fehér vagy sárgásfehér liofilizált por, amely borostyánszínű üvegből készült, gumidugóval, alumíniumkupakkal és lepattintható műanyag védőlappal lezárt injekciós üvegben kerül forgalomba. 1 db injekciós üveget tartalmaz dobozonként.

A forgalombahozatali engedély jogosultja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Németország

A gyártó

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Németország

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

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

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +354 5357000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma: {ÉÉÉÉ. hónap}

Ezt a gyógyszert „feltételesen” engedélyezték, ami azt jelenti, hogy a gyógyszerre vonatkozóan további adatokat kell benyújtani.

Az Európai Gyógyszerügynökség legalább évente felülvizsgálja a gyógyszerre vonatkozó új információkat, és szükség esetén ez a betegtájékoztató is módosul.

Egyéb információforrások

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján <https://www.ema.europa.eu> található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

A gyógyszerelési hibák megelőzése érdekében ellenőrizni kell az injekciós üveg címkéjét, és meg kell bizonyosodni arról, hogy az elkészítésre és beadásra kerülő gyógyszer az Enhertu (trasztuzumab deruxtekán), és nem trasztuzumab vagy trasztuzumab emtanzin.

A kemoterápiás gyógyszerek elkészítésére vonatkozó megfelelő eljárásokat kell alkalmazni. A következő feloldási és hígítási eljáráshoz megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni.

Feloldás

- A feloldást közvetlenül a hígítás előtt kell végezni.
- A teljes adag biztosításához több injekciós üvegre is szükség lehet. Számítsa ki az adagot (mg), az elkészített Enhertu oldatból szükséges összterfogatot, valamint a szükséges Enhertu injekciós üvegek számát.
- Oldja fel mindegyik 100 mg hatóanyagot tartalmazó injekciós üveg tartalmát steril fecskendő segítségével oly módon, hogy lassan 5 ml injekcióhoz való vizet fecskendez mindegyik injekciós üvegbe, hogy a végleges koncentráció 20 mg/ml legyen.
- Óvatosan forgassa az injekciós üvegeket, amíg a tartalmuk teljesen fel nem oldódik. Ne rázza!
- Mikrobiológiai szempontok miatt a készítményt azonnal fel kell használni. Ha nem használják fel azonnal, felhasználás előtt a fizikai és kémiai stabilitás 2 °C–8 °C-on legfeljebb 48 óráig igazolt. Feloldást követően az Enhertu injekciós üvegek hűtőszekrényben 2 °C–8 °C-on fénytől védve tárolhatók. Nem fagyasztható!
- A feloldott készítmény nem tartalmaz tartósítószeret, és kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

Hígítás

- Egy steril fecskendő segítségével szívja fel az injekciós üveg(ek)ből a kiszámított mennyiséget. Vegye szemügyre az elkészített oldatot, és ellenőrizze, hogy láthatók-e benne részecskék vagy elszíneződés. Az oldatnak tisztának és színtelennek vagy halványsárgának kell lennie. Ne használja fel, ha látható részecskék figyelhetők meg, vagy ha az oldat zavaros vagy elszíneződött.
- Hígítsa a feloldott Enhertu kiszámított térfogatát 100 ml 5%-os glükóz-oldatos infúziót tartalmazó infúziós zsákban. Ne használjon nátriumklorid oldatot. Poli(vinil-klorid)-ból vagy poliolefinből (etilén és polipropilén kopolimerje) készült infúziós zsák használata javasolt.
- Óvatosan forgassa át az infúziós zsákot, hogy az oldat alaposan összekeveredjen. Ne rázza!
- A fénytől való védelem érdekében fedje le az infúziós zsákot.
- Ha nem használják fel azonnal, szobahőmérsékleten ($\leq 30\text{ °C}$) legfeljebb 4 órán át (az elkészítést és az infúziót is beleszámítva) vagy hűtőszekrényben 2 °C–8 °C-on legfeljebb 24 órán át tárolható, fénytől védve. Nem fagyasztható!
- Az injekciós üvegben maradt, fel nem használt mennyiséget meg kell semmisíteni.

Beadás

- Ha az elkészített oldatos infúziót hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolták, beadás előtt javasolt megvárni, amíg szobahőmérsékletűre melegszik, ez alatt fénytől védve tárolandó.
- Az Enhertu-t intravénás infúzióként, kizárólag 0,20 vagy 0,22 mikron pórusméretű in-line poliéter-szulfon (PES) vagy poliszulfon (PS) szűrő használatával szabad beadni.
- A kezdő adagot 90 perces intravénás infúzióban kell beadni. Amennyiben az előző infúziót a beteg jól tolerálta, a további Enhertu-adagokat 30 perces infúzióban be lehet adni. Nem szabad intravénás injekció vagy bolus formájában beadni.
- A fénytől való védelem érdekében takarja le az infúziós zsákot.
- Az Enhertu más gyógyszerekkel nem keverhető, és nem adható be más gyógyszer az Enhertu infúziós szerelékén keresztül.

Megsemmisítés

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.