

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

Enhertu 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur 100 mg af trastuzúmað deruxtekani. Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 5 ml af lausn 20 mg/ml af trastuzúmað deruxtekani (sjá kafla 6.6).

Trastuzúmað deruxtekan er mótefni samtengt við lyf (antibody-drug conjugate, ADC) sem inniheldur mannaðlagað einstofna IgG1-mótefni (monoclonal antibody, mAb) gegn HER2 sem er með sömu amínósýruröð og trastuzúmað, framleitt í spendýrafrumum (úr eggjastökkum kíverskra hamstra), tengt á samgildan hátt við DXd, sem er exatekan afleiða og tóþóísómerasa I hemill, með kljúfanlegum tengli (linker) byggðum á tetrapeptíði. Um það bil 8 sameindir af deruxtekani eru tengdar við hverja mótefnasameind.

Hjálparefni með þekkta verkun

Hvert 100 mg hettuglas inniheldur 1,5 mg af pólýsorbati 80 (E433).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvítt eða gulhvítt frostþurrkað duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Brjóstakrabbamein

HER2-jákvætt brjóstakrabbamein

Enhertu sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein sem er óskurðtækt eða með meinvörpum, sem áður hafa fengið eina eða fleiri meðferðir gegn HER2.

HER2-lágt (HER2-low) og HER2-ofurlágt (HER2-ultralow) brjóstakrabbamein

Enhertu sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar við brjóstakrabbameini sem er óskurðtækt eða með meinvörpum hjá fullorðnum sjúklingum með

- hormónaviðtakajákvætt (HR-jákvætt), HER2-lágt eða HER2-ofurlágt brjóstakrabbamein, sem hafa fengið að minnsta kosti eina innkirtlameðferð við krabbameini með meinvörpum og sem innkirtlameðferð er ekki talin henta sem næsta val á meðferð (sjá kafla 4.2 og 5.1).
- HER2-lágt brjóstakrabbamein, sem áður hafa fengið krabbameinslyfjameðferð vegna krabbameins með meinvörpum eða vegna endurkomu sjúkdóms meðan á viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum stóð eða innan 6 mánaða eftir að henni lauk (sjá kafla 4.2).

Lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (non-small cell lung cancer, NSCLC)

Enhertu sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) þar sem æxlin eru með virkjandi HER2 (ERBB2) stökkbreytingu og sem þarfnast altæktrar meðferðar í kjölfar lyfjameðferðar með platinulyfi, með eða án ónæmismeðferðar.

Magakrabbamein

Enhertu sem einlyfjameðferð er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með langt gengið HER2-jákvætt kirtilkrabbamein í maga eða maga- og vélindamótum (gastroesophageal junction), sem áður hafa fengið meðferð með trastuzúmbi.

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Enhertu skal ávísað af lækni og gefið undir eftirliti heilbrigðisstarfsmanns með reynslu af notkun krabbameinslyfja. Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að skoða merkimiða á hettuglösum til að tryggja að lyfið sem verið er að undirbúa og gefa sé Enhertu (trastuzúmbi deruxtekan) en ekki trastuzúmbi eða trastuzúmbi emtansín.

Ekki má gefa Enhertu í stað trastuzúmbis eða trastuzúmbi emtansíns.

Val á sjúklingum

HER2-jákvætt brjóstakrabbamein

Sjúklingar sem fá meðferð með trastuzúmbi deruxtekani við brjóstakrabbameini skulu hafa skjalfesta HER2-jákvæða æxlisstöðu sem skilgreind hefur verið af stigi 3 + með ónæmislitun vefja (immunohistochemistry, IHC) eða hlutfalli $\geq 2,0$ með staðbundinni þáttapörun (*in situ* hybridization, ISH) eða staðbundinni flúrljómunar þáttapörun (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) samkvæmt mati með CE-merktu *in vitro* greiningartæki (IVD). Ef CE-merkt IVD er ekki til staðar þarf að meta HER2 stöðu með öðru fullgildu prófi.

HER2-lágt (HER2-low) eða HER2-öfurlágt (HER2-ultralow) brjóstakrabbamein

Sjúklingar sem fá meðferð með trastuzúmbi deruxtekani skulu hafa skjalfesta HER2-lága æxlisstöðu sem skilgreind hefur verið af stigi IHC 1+ eða IHC 2+/ISH-, eða HER2-öfurlága æxlisstöðu, sem er lýst sem IHC 0 með himnulitun (IHC $>0 < 1+$), samkvæmt mati með CE-merktu *in vitro* greiningartæki (IVD). Ef CE-merkt *in vitro* greiningartæki er ekki til staðar þarf að meta HER2 stöðu með öðru fullgildu prófi (sjá kafla 5.1).

NSCLC

Sjúklingar sem fá meðferð með trastuzúmbi deruxtekani við langt gengnu NSCLC skulu hafa virkjandi HER2 (ERBB2) stökkbreytingu samkvæmt greiningu með CE-merktu *in vitro* greiningartæki (IVD). Ef CE-merkt greiningartæki er ekki til staðar þarf að meta HER2 stökkbreytingastöðu með öðru fullgildu prófi.

Magakrabbamein

Sjúklingar sem fá meðferð með trastuzúmbi deruxtekani við krabbameini í maga eða maga- og vélindamótum skulu hafa skjalfesta HER2-jákvæða æxlisstöðu sem skilgreind hefur verið af stigi 3 + með ónæmislitun vefja (immunohistochemistry, IHC) eða hlutfalli ≥ 2 með staðbundinni þáttapörun (*in situ* hybridization, ISH) eða staðbundinni flúrljómunar þáttapörun (fluorescence *in situ* hybridization, FISH) samkvæmt mati með CE-merktu *in vitro* greiningartæki (IVD). Ef CE-merkt *in vitro* greiningartæki er ekki til staðar þarf að meta HER2 stöðu með öðru fullgildu prófi.

Skammtar

Brjóstakrabbamein

Ráðlagður skammtur af Enhertu er 5,4 mg/kg líkamsþyngdar gefinn sem innrennsli í bláæð einu sinni á 3 vikna fresti (21 dags meðferðarlota) þar til sjúkdómurinn versnar eða eiturverkanir verða óásættanlegar.

NSCLC

Ráðlagður skammtur af Enhertu er 5,4 mg/kg líkamsþyngdar gefinn sem innrennsli í bláæð einu sinni á 3 vikna fresti (21 dags meðferðarlota) þar til sjúkdómurinn versnar eða eiturverkanir verða óásættanlegar.

Magakrabbamein

Ráðlagður skammtur af Enhertu er 6,4 mg/kg líkamsþyngdar gefinn sem innrennsli í bláæð einu sinni á 3 vikna fresti (21 dags meðferðarlota) þar til sjúkdómurinn versnar eða eiturverkanir verða óásættanlegar.

Gefa skal upphafsskammtinn sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum. Ef fyrra innrennslið þoldist vel, má gefa síðari skammta af Enhertu sem innrennsli á 30 mínútum.

Draga skal úr innrennslishraða eða stöðva innrennsli Enhertu ef innrennslistengd einkenni koma fram hjá sjúklingnum (sjá kafla 4.8). Ef veruleg innrennslistengd viðbrögð koma fram skal hætta gjöf Enhertu til frambúðar.

Lyfjaforgjöf

Enhertu er uppsöluvaldandi lyf (sjá kafla 4.8) sem felur í sér síðbúna ógleði og/eða uppköst. Fyrir hvern skammt af Enhertu á að gefa sjúklingum lyfjaforgjöf, þ.e. samsetta meðferð með tveimur eða þremur lyfjum (t.d. dexametasóni með annað hvort 5-HT3 viðtakablokka og/eða NK1 viðtakablokka, auk annarra lyfja samkvæmt ábendingum) til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst af völdum krabbameinslyfjameðferðarinnar.

Skammtabreytingar

Við meðhöndlun aukaverkana getur verið nauðsynlegt að gera tímabundið hlé á meðferð, minnka skammta eða hætta meðferð með Enhertu samkvæmt leiðbeiningum í töflum 1 og 2.

Ekki á að auka skammta af Enhertu á ný eftir að þeir hafa verið minnkaðir.

Tafla 1: Skammtaminnkunaráætlun

Skammtaminnkunaráætlun	Brjóstakrabbamein og NSCLC	Magakrabbamein
Ráðlagður upphafsskammtur	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Fyrsta skammtaminnkun	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Önnur skammtaminnkun	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Þörf fyrir frekari skammtaminnkun	Hætta skal meðferð	Hætta skal meðferð

Tafla 2: Skammtabreytingar vegna aukaverkana

Aukaverkun	Alvarleiki		Breyting á meðferð
Millivefs-lungnasjúkdómur (interstitial lung disease, ILD)/millivefslungna bólga	Einkennalaus millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga (gráða 1)		Gera skal hlé á gjöf Enhertu þar til aukaverkun hefur gengið til baka að gráðu 0 og síðan: • ef aukaverkun hefur gengið til baka innan 28 daga eða fyrr frá upphafi skal halda meðferð áfram með sama skammti • ef aukaverkun hefur gengið til baka meira en 28 dögum frá upphafi skal halda meðferð áfram á næsta skammtaþrepi fyrir neðan (sjá töflu 1). • íhuga skal barksterameðferð um leið og grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu (sjá kafla 4.4).
	Millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga með einkennum (gráða 2 eða herra)		• Hætta skal meðferð með Enhertu til frambúðar. • Hefja skal barksterameðferð um leið og grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu (sjá kafla 4.4).
Daufkyrningafæð	Gráða 3 (færri en $1,0 \cdot 10^9/l$)		• Gera skal hlé á gjöf Enhertu þar til aukaverkunin hefur gengið til baka á gráðu 2 eða lægra og síðan halda meðferð áfram með sama skammti.
	Gráða 4 (færri en $0,5 \cdot 10^9/l$)		• Gera skal hlé á gjöf Enhertu þar til aukaverkunin hefur gengið til baka á gráðu 2 eða lægra. • Halda skal meðferð áfram á næsta skammtaþrepi fyrir neðan (sjá töflu 1).
Daufkyrningafæð með hita	Heildarfjöldi daufkyrninga minni en $1,0 \cdot 10^9/l$ og hiti hærri en $38,3^\circ C$ eða viðvarandi hiti sem er $38^\circ C$ eða hærri í meira en eina klukkustund.		• Gera skal hlé á gjöf Enhertu þar til aukaverkunin hefur gengið til baka. • Halda skal meðferð áfram á næsta skammtaþrepi fyrir neðan (sjá töflu 1).
Lækkun útfallsbrots vinstri slegils (left ventricular ejection fraction, LVEF)	LVEF er herra en 45% og heildarlækkun frá upphafi meðferðar er 10% til 20%		• Halda skal áfram meðferð með Enhertu.
	LVEF er 40% til 45%	og heildarlækkun frá upphafi meðferðar er minni en 10%	• Halda skal áfram meðferð með Enhertu. • Endurmeta skal LVEF innan 3 vikna.
		og heildarlækkun frá upphafi meðferðar er 10% til 20%	• Gera skal hlé á gjöf Enhertu. • Endurmeta skal LVEF innan 3 vikna. • Ef LVEF hefur ekki gengið til baka undir 10% frá upphafi meðferðar skal hætta meðferð með Enhertu til frambúðar. • Ef LVEF hefur gengið til baka undir 10% frá upphafi meðferðar skal hefja meðferð með Enhertu að nýju með sama skammti.

Aukaverkun	Alvarleiki	Breyting á meðferð
	LVEF er lægra en 40% og heildarlækkun frá upphafi meðferðar er meiri en 20%	- Gera skal hlé á gjöf Enhertu. - Endurmeta skal LVEF innan 3 vikna. - Ef LVEF er lægra en 40% eða staðfest er að heildarlækkun frá upphafi meðferðar er meiri en 20%, skal hætta meðferð með Enhertu til frambúðar.
	Blóðfylluhjartabilun (congestive heart failure, CHF) með einkennum	Hætta skal meðferð með Enhertu til frambúðar.

Mælikvarðinn fyrir eiturvekanir er í samræmi við viðmið National Cancer Institute fyrir aukaverkanir (Common Terminology Criteria for Adverse Events) útgáfu 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0).

Ef skammti seinkar eða hann gleymist

Ef áætluðum skammti seinkar eða hann gleymist á að gefa hann eins fljótt og kostur er, en ekki bíða eftir næstu áætluðu meðferðarlötu. Aðlaga skal meðferðaráætlun til að halda 3 vikna bili á milli skammta. Innrennslið á að gefa í þeim skammti og með þeim hraða sem sjúklingurinn þoldi í síðasta innrennsli.

Sérstakir sjúklingahópar

Aldraðir

Ekki þarf að breyta skömmtum Enhertu handa sjúklingum 65 ára og eldri. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga ≥ 75 ára.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum handa sjúklingum með væga (kreatínínúthreinsun [CLcr] ≥ 60 og < 90 ml/mín.) eða miðlungsmikla (CLcr ≥ 30 og < 60 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2). Ekki er hægt að ákvarða hugsanlega þörf fyrir skammtabreytingar hjá sjúklingum með verulega skerðingu á nýrnastarfsemi eða nýrnasjúkdóm á lokastigi þar sem veruleg skerðing á nýrnastarfsemi var útilokunarviðmið í klínískum rannsóknum. Hærri tíðni millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu af gráðu 1 og 2 sem leiðir oftast til þess að meðferð er hætt, hefur komið fram hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi. Hjá sjúklingum með miðlungsmikla skerðingu á nýrnastarfsemi í upphafi rannsóknarinnar sem fengu Enhertu 6,4 mg/kg, kom fram hærri tíðni alvarlegra aukaverkana samanborið við þá sem voru með eðlilega nýrnastarfsemi. Fylgjast skal náið með sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á nýrnastarfsemi með tilliti til aukaverkana, þ.m.t. millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu (sjá kafla 4.4).

Skert lifrastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum handa sjúklingum með heildargallrauða $\leq 1,5$ -föld efri mörk eðlilegra gilda (ULN), óháð gildi aspartat transamínasa (ASAT). Þar sem gögn eru takmörkuð er ekki hægt að ákvarða hugsanlega þörf fyrir skammtabreytingar hjá sjúklingum með heildargallrauða $> 1,5$ -föld ULN, óháð gildi ASAT, og því skal fylgjast náið með þessum sjúklingum (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Enhertu hjá börnum og unglingum yngri en 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagiöf

Enhertu er til notkunar í bláæð. Lyfið verður að blanda og þynna af heilbrigðisstarfsmanni og gefa með innrennsli í bláæð. Ekki má gefa Enhertu sem inndælingu eða hleðsluskammt í bláæð.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að skoða merkimiða hettuglassins til að tryggja að lyfið sem verið er að undirbúa og gefa sé Enhertu (trastuzúmab deruxtekan) en ekki trastuzúmab eða trastuzúmab emtansín.

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga

Tilkynnt hefur verið um tilvik millivefslungnasjúkdóms og/eða millivefslungnabólgu við notkun Enhertu (sjá kafla 4.8). Sum þessara tilvika hafa leitt til dauða. Ráðleggja skal sjúklingum að tilkynna strax um hósta, mæði, hita og/eða ný eða versnandi einkenni frá öndunarfærum. Fylgjast skal með sjúklingum með tilliti til einkenna millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu. Rannsaka skal strax vísbendingar um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu. Meta skal sjúklinga þar sem grunur leikur á millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu með myndgreiningu, helst tölvusneiðmyndatöku. Íhuga skal samráð við lungnalækni. Ef um er að ræða einkennalausan millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (gráða 1) skal íhuga meðferð með barksterum (t.d. $\geq 0,5$ mg/kg/sólarhring af prednisólóni eða samsvarandi). Gera skal hlé á gjöf Enhertu þar til aukaverkanir hafa gengið til baka á gráðu 0 og síðan má halda meðferðinni áfram samkvæmt leiðbeiningum í töflu 2 (sjá kafla 4.2). Ef um er að ræða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu með einkennum (gráðu 2 eða hærra) skal strax hefja meðferð með barksterum (t.d. ≥ 1 mg/kg/sólarhring af prednisólóni eða samsvarandi) og halda áfram í að minnsta kosti 14 daga og síðan skal draga smám saman úr meðferðinni á að minnsta kosti 4 vikum. Hætta skal meðferð með Enhertu til frambúðar hjá sjúklingum sem greinast með millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu með einkennum (gráðu 2 eða hærra) (sjá kafla 4.2). Sjúklingar með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu og sjúklingar með miðlungsmikið eða verulega skerta nýrnastarfsemi geta verið í aukinni hættu á að fá millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu og hafa skal náð eftirlit með þeim (sjá kafla 4.2).

Daufkyrningafæð

Tilkynnt hefur verið um tilvik daufkyrningafæðar í klínískum rannsóknum á Enhertu, þar með talið daufkyrningafæð með hita sem reyndist banvæn. Framkvæma skal heildarblóðkornatalningu áður en meðferð með Enhertu er hafin, fyrir gjöf á hverjum skammti og ef klínísk ábending kemur fram. Hugsanlegt er að gera þurfi hlé á skömmtun eða minnka skammta af Enhertu, en það fer eftir alvarleika daufkyrningafæðarinnar (sjá kafla 4.2).

Truflun á starfsemi vinstri slegils

Lækkun útfallsbrots vinstri slegils (LVEF) hefur komið fyrir við meðferð gegn HER2. Framkvæma skal stöðluð próf á hjartastarfsemi (hjartaómun eða MUGA [multigated acquisition] - skönnun) til að meta LVEF fyrir upphaf meðferðar með Enhertu og einnig reglulega meðan á henni stendur samkvæmt klínískum ábendingum. Meðhöndla skal lækkun LVEF með því að gera hlé á meðferð. Hætta á meðferð með Enhertu til frambúðar ef LVEF minna en 40% eða heildarlækkun frá upphafi meðferðar meiri en 20% er staðfest. Hætta á meðferð með Enhertu til frambúðar hjá sjúklingum með blóðfylluhjartabilun (CHF) með einkennum (sjá töflu 2 í kafla 4.2).

Eiturverkanir á fósturvísi og fóstur

Enhertu getur valdið fósturskaða þegar það er gefið þungaðri konu. Samkvæmt tilkynningum eftir markaðssetningu leiddi notkun trastuzúmabs, HER2-viðtakablokka, á meðgöngu til tilvika legvatnsþurrðar sem kom fram sem banvænn vanvöxtur lungna, frávik í beinagrind og nýburadauði. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknunum og verkunarhætti Enhertu getur sá hluti lyfsins sem inniheldur tóþóísómerasa I hemil, DXd, einnig valdið skaða á fósturvísi og fóstri þegar það er gefið þungaðri konu (sjá kafla 4.6).

Staðfesta þarf að konur sem geta orðið þungaðar séu ekki þungaðar áður en meðferð með Enhertu er hafin. Upplýsa skal sjúklinginn um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið. Ráðleggja skal konum sem geta orðið þungaðar að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur og í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn af Enhertu. Körlum sem eiga kvenkyns maka sem getur orðið þungaður skal ráðleggja örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Enhertu stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammtinn af Enhertu (sjá kafla 4.6).

Sjúklingar með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi

Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með miðlungsmikla skerðingu á lifrarstarfsemi og engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með verulega skerðingu á lifrarstarfsemi. Þar sem umbrot og útskilnaður með galli eru helstu brotthvarfsleiðir tóþóísómerasa I hemilsins, DXd, skal gæta varúðar þegar Enhertu er gefið sjúklingum með miðlungsmikla eða verulega skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.2 og 5.2).

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Samtímisgjöf með ritonavíri, sem er hemill á OATP1B, CYP3A og P-gp eða með itrakónazóli, sem er öflugur hemill á CYP3A og P-gp, leiddi ekki til klínískt marktækrar (um það bil 10-20%) aukningar á útsetningu fyrir trastuzúmab deruxtekani eða losaða tóþóísómerasa I hemlinum, DXd. Ekki þarf að breyta skömmtum við samhliða gjöf trastuzúmab deruxtekans og lyfja sem eru hemlar á CYP3A eða OATP1B eða P-gp ferjur (sjá kafla 5.2).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstagjöf

Konur sem geta orðið þungaðar/getnaðarvarnir karla og kvenna

Staðfesta þarf að konur sem geta orðið þungaðar séu ekki þungaðar áður en meðferð með Enhertu er hafin.

Konur sem geta orðið þungaðar þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Enhertu stendur og í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Karlar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með Enhertu stendur og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammtinn.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun Enhertu á meðgöngu. Hins vegar getur trastuzúmab, sem er HER2-viðtakablokki, valdið fósturskaða þegar það er gefið þungaðri konu. Samkvæmt tilkynningum eftir markaðssetningu leiddi notkun trastuzúmabs á meðgöngu til tilvika legvatnsþurrðar sem í sumum tilvikum kom fram sem banvænn vanvöxtur lungna, frávik í beinagrind og nýburadauði. Samkvæmt niðurstöðum úr dýrarannsóknunum og verkunarhætti Enhertu má gera ráð fyrir því að sá hluti lyfsins sem inniheldur tóþóísómerasa I hemil, DXd, valdi skaða á fósturvísi og fóstri þegar það er gefið þungaðri konu (sjá kafla 5.3).

Ekki er mælt með því að gefa þunguðum konum Enhertu og upplýsa skal sjúklinga um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið áður en þungun á sér stað. Konur sem verða þungaðar þurfa tafarlaust að hafa

samband við lækinn. Ef kona verður þunguð meðan á meðferð með Enhertu stendur eða innan 7 mánaða eftir síðasta skammtinn af Enhertu er mælt með nánu eftirliti.

Brjóstagjöf

Ekki er þekkt hvort trastuzúmab deruxtekan skilst út í brjóstamjólki. IgG úr mönnum skilst út í brjóstamjólki og engar upplýsingar liggja fyrir um hugsanlegt frásog og alvarlegar aukaverkanir á ungbarnið. Því skulu konur ekki hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enhertu stendur og í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn. Vega þarf og meta kosti brjóstagjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstagjöf eða hætta meðferð með Enhertu.

Frjósemi

Engar sérstakar rannsóknir á frjósemi hafa verið gerðar með trastuzúmab deruxtekani. Samkvæmt dýrarannsóknum á eiturverkunum á æxlun getur Enhertu dregið úr æxlunarstarfsemi og frjósemi karla. Ekki er þekkt hvort trastuzúmab deruxtekan eða umbrotsefni þess finnast í sæði. Áður en meðferð er hafin skal ráðleggja karlkyns sjúklingum að leita ráðgjafar varðandi varðveislu sæðis. Karlkyns sjúklingar mega hvorki frysta né gefa sæði allan meðferðartímann og í að minnsta kosti 4 mánuði eftir lokaskammtinn af Enhertu.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Enhertu getur haft lítil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Ráðleggja skal sjúklingum að gæta varúðar við akstur og notkun véla ef þeir finna fyrir þreytu, höfuðverk eða sundli meðan á meðferð með Enhertu stendur (sjá kafla 4.8).

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Enhertu 5,4 mg/kg

Samanlagt öryggisþýði hefur verið metið með tilliti til sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn 5,4 mg/kg (n = 2335) skammt af Enhertu við mismunandi tegundum æxla í klínískum rannsóknum. Miðgildi tímalengdar meðferðar í þessum samanlagða hópi var 9,0 mánuðir (á bilinu: 0,7 til 45,1 mánuður).

Algengustu aukaverkanirnar voru ógleði (71,1%), þreyta (55,3%), uppköst (37,3%), hármisssir (36,1%), blóðleysi (35,9%), dauðkyrningafæð (35,1%), hægðatregða (31,7%), minnkuð matarlyst (30,6%), niðurgangur (30,1%), transamínasahækkunir (26,6%), stoðkerfisverkir (23,6%), blóðflagnafæð (23,1%) og hvítfrumnafæð (21,5%).

Algengustu aukaverkanirnar samkvæmt viðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) (NCI-CTCAE v.5.0) af gráðu 3 eða 4 voru dauðkyrningafæð (18,0%), blóðleysi (10,5%), þreyta (7,8%), hvítfrumnafæð (6,0%), blóðflagnafæð (5,4%), ógleði (4,9%), eitilfrumnafæð (3,9%), blóðkalíumlækkun (3,8%), transamínasahækkunir (3,5%), niðurgangur (2,5%), uppköst (2,4%), minnkuð matarlyst (1,8%), lungnabólga (1,3%) og lækun útfallsbrots (1,0%). Aukaverkanir af gráðu 5 komu fyrir hjá 1,4% sjúklinga, þar með talið millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga (1,1%).

Hlé var gert á skömmtun vegna aukaverkana hjá 32,6% sjúklinga sem fengu meðferð með Enhertu. Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við hlé á skömmtun voru dauðkyrningafæð (12,4%), þreyta (4,7%), blóðleysi (4,6%), hvítfrumnafæð (3,2%), sýking í efri hluta öndunarvegna (3,0%), millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga (2,6%), blóðflagnafæð (2,4%) og lungnabólga (2,0%). Minnka þurfti skammta hjá 20,3% sjúklinga sem fengu meðferð með Enhertu. Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við minnkun skammta voru þreyta (5,1%), ógleði (4,8%), dauðkyrningafæð (3,5%) og blóðflagnafæð (2,3%). Hætta þurfti meðferð vegna aukaverkana hjá 11,7% sjúklinga sem

fengu meðferð með Enhertu. Algengasta aukaverkunin í tengslum við stöðvun meðferðar til frambúðar var millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga (8,4%).

Enhertu 6,4 mg/kg

Samanlagt öryggisþýði hefur verið metið með tilliti til sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn 6,4 mg/kg (n = 1133) skammt af Enhertu við mismunandi tegundum æxla í klínískum rannsóknum. Miðgildi tímalengdar meðferðar í þessum samanalagða hópi var 5,1 mánuður (á bilinu: 0,4 til 41,0 mánuðir).

Algengustu aukaverkanirnar voru ógleði (64,3%), þreyta (57,3%), blóðleysi (47,9%), minnkuð matarlyst (46,8%), daufkýrningafæð (45,9%), uppköst (34,7%), niðurgangur (33,0%), blóðflagnafæð (32,9%), hvítfrumnafæð (31,2%), hármíssir (29,0%), hægðatregða (28,2%), og transamínasahækkunir (26,4%).

Algengustu aukaverkanirnar samkvæmt viðmiðum bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events) af gráðu 3 eða 4 voru daufkýrningafæð (28,4%), blóðleysi (22,8%), hvítfrumnafæð (12,3%), blóðflagnafæð (10,8%), þreyta (8,6%), blóðkalíumlækkun (5,8%), blóðfrumnafæð (5,6%), ógleði (5,6%), eitilfrumnafæð (5,5%), minnkuð matarlyst (5,3%), transamínasahækkunir (3,6%), , lungnabólga (3,0%), daufkýrningafæð með hita (2,6%), uppköst (2,6%), niðurgangur (1,9%), þyngdartap (1,7%), kviðverkur (1,5%), hækkun alkalískosfátasa í blóði (1,2%), hækkun gallrauða í blóði (1,2%), millivefslungnasjúkdómur (1,1%) og lækkun útfallsbrots (1,1%). Aukaverkanir af gráðu 5 komu fyrir hjá 2,2% sjúklinga, þar með talið millivefslungnasjúkdómur (1,6%).

Hlé var gert á skömmtun vegna aukaverkana hjá 40,7% sjúklinga sem fengu meðferð með Enhertu. Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við hlé á skömmtun voru daufkýrningafæð (14,7%), blóðleysi (8,5%), þreyta (6,0%), millivefslungnasjúkdómur (4,7%), hvítfrumnafæð (3,9%), lungnabólga (3,3%), blóðflagnafæð (3,2%), minnkuð matarlyst (2,7%), sýking í efri hluta öndunarvegna (2,6%). Minnka þurfti skammta hjá 29,1% sjúklinga sem fengu meðferð með Enhertu. Algengustu aukaverkanirnar í tengslum við minnkun skammta voru þreyta (8,4%), daufkýrningafæð (6,4%), ógleði (5,6%), minnkuð matarlyst (4,1%) og blóðflagnafæð (3,8%). Hætta þurfti meðferð vegna aukaverkana hjá 13,8% sjúklinga sem fengu meðferð með Enhertu. Algengasta aukaverkunin í tengslum við stöðvun meðferðar til frambúðar var millivefslungnasjúkdómur (10,1%).

Hjá sjúklingum með magakrabbamein sem fengu Enhertu 6,4 mg/kg (n = 546) fengu 19,2% blóðgjöf innan 28 daga frá upphafi blóðleysis eða blóðflagnafæðar. Blóðgjafir voru fyrst og fremst vegna blóðleysis.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu að minnsta kosti einn skammt af Enhertu í klínískum rannsóknum koma fram í töflu 3. Aukaverkanirnar eru skráðar eftir MedDRA flokkun eftir líffærum (SOC) og tíðni. Tíðni er skilgreind á eftirfarandi hátt: mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru aukaverkanir settar fram í röð eftir minnkandi alvarleika.

Tafla 3: Aukaverkanir hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5,4 mg/kg og 6,4 mg/kg af trastuzúmb deruxtekani við mismunandi tegundum æxla

Flokkun eftir líffærum Tíðniflokkun	5,4 mg/kg Aukaverkun	6,4 mg/kg Aukaverkun
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra		
Mjög algengar	Sýking í efri hluta öndunarvegna ^a	Sýking í efri hluta öndunarvegna ^a

Flokkun eftir líffærum Tíðniflokkun	5,4 mg/kg Aukaverkun	6,4 mg/kg Aukaverkun
Algengar	Lungnabólga	Lungnabólga
Blóð og eitlar		
Mjög algengar	Blóðleysi ^b , daufkyrningafæð ^c , blóðflagnafæð ^d , hvítfrumnafæð ^e	Blóðleysi ^b , daufkyrningafæð ^c , blóðflagnafæð ^d , hvítfrumnafæð ^e , eítílfrumnafæð ^f
Algengar	Eítílfrumnafæð ^f , daufkyrningafæð með hita, blóðfrumnafæð ^g	Daufkyrningafæð með hita, blóðfrumnafæð ^g
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar	Blóðkalíumlækkun ^h , minnkuð matarlyst	Blóðkalíumlækkun ^h , minnkuð matarlyst
Algengar	Vökvaskortur	Vökvaskortur
Taugakerfi		
Mjög algengar	Höfuðverkur ⁱ	
Algengar	Sundl, bragðskynstruflanir	Sundl, höfuðverkur ⁱ , bragðskynstruflanir
Augu		
Algengar	Augnþurrkur, þokusýn ^j	Augnþurrkur, þokusýn ^j
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar	Millivefslungnasjúkdómur ^k , hósti	Millivefslungnasjúkdómur ^k , hósti
Algengar	Mæði, blóðnasir	Mæði, blóðnasir
Meltingarfæri		
Mjög algengar	Ógleði, uppköst, hægðatregða, niðurgangur, kviðverkur ^l , munnbólga ^m , meltingartruflun	Ógleði, uppköst, niðurgangur, hægðatregða, kviðverkur ^l , munnbólga ^m
Algengar	Þaninn kviður, magabólga, vindgangur	Meltingartruflun, þaninn kviður, magabólga, vindgangur
Lifur og gall		
Mjög algengar	Transamínasahækkunir ⁿ	Transamínasahækkunir ⁿ
Húð og undirhúð		
Mjög algengar	Hármissir	Hármissir
Algengar	Útbrot ^o , kláði, oflitun húðar ^p	Útbrot ^o , kláði, oflitun húðar ^p
Stoðkerfi og bandvefur		
Mjög algengar	Stoðkerfisverkir ^q	Stoðkerfisverkir ^q
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar	Þreyta ^r , sótthiti	Þreyta ^r , sótthiti, útlímabjúgur
Algengar	Útlímabjúgur	

Flokkun eftir líffærum Tíðniflokkun	5,4 mg/kg Aukaverkun	6,4 mg/kg Aukaverkun
Rannsóknaniðurstöður		
Mjög algengar	Lækkun útfallsbrots ^s , þyngdartap	Lækkun útfallsbrots ^s , þyngdartap
Algengar	Hækkun alkalískos fosfatasa í blóði, hækkun gallrauða í blóði ⁱ , kreatínínhækkun í blóði	Hækkun alkalískos fosfatasa í blóði, hækkun gallrauða í blóði ⁱ , kreatínínhækkun í blóði
Áverkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar		
Algengar	Innrennslistengd viðbrögð ^u	
Sjaldgæfar		Innrennslistengd viðbrögð ^u

^aFelur í sér inflúensu, inflúensulík veikindi, nefkoksþólgu, kokþólgu, skútabólgu, nefslímhúðarþólgu, barkakýlisþólgu og sýkingu í efri hluta öndunarvegjar.

^bFyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg, felur í sér blóðleysi, lækkun blóðrauða, fækkun rauðra blóðkorna og lækkuð blóðkornaskil. Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg, felur í sér blóðleysi, lækkun blóðrauða, lækkuð blóðkornaskil og fækkun rauðra blóðkorna.

^cFelur í sér dauðfyrningafæð og fækkun dauðfyrninga.

^dFelur í sér blóðflagnafæð og fækkun blóðflagna.

^eFelur í sér hvítornafæð og fækkun hvítra blóðkorna.

^fFelur í sér eitilfrumnafeð og fækkun eitilfrumna.

^gBlóðfrumnafeð var skilgreind sem einstaklingur sem uppfyllti öll 3 viðmiðin um blóðrauðagildi < 100g/l og CTCAE af stigi 2 eða hærra, dauðfyrninga < 1,5x10⁹/l og CTCAE af stigi 1 eða hærra og blóðflögur < 100x10⁹/l með CTCAE-stigi byggðu á sömu sýnatökudagsetningu og/eða kjörheitinu blóðfrumnafeð.

^hFelur í sér blóðkalíumskort og blóðkalíumlækkun.

ⁱFyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg, felur í sér höfuðverk, skútahöfuðverk og mígreni. Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg, felur í sér höfuðverk og mígreni.

^jFelur í sér þokusýn og sjónskerðingu.

^kFyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg felur millivefslungnasjúkdómur í sér tilvik sem voru metin millivefslungnasjúkdómur: bráð öndunarbílun (n = 2), lungnablöðrubólga (n = 2), berkjuskúlk (n = 1), sjúkdómsversnun (n = 1), millivefslungnabólga af völdum ofnæmis (n = 1), sjálfvakinn millivefslungnabólga (n = 1), millivefslungnasjúkdómur (n = 109), sýking í neðri hluta öndunarvegjar (n = 1), lungnasjúkdómur (n = 1), lungnaíferð (n = 1), ógagnsæi lungna (n = 4), vessaæðabólga (n = 1), trefjunarlungnabólga (n = 9), lungnabólga (n = 9), lungnabólga af völdum bakteria (n = 2), lungnabólga af völdum sveppa (n = 1), millivefslungnabólga (n = 136), lungnatrefjun (n = 2), fyrirferð í lungna (n = 1), eitruverkanir á lungna (n = 3) millivefslungnabólga af völdum geislunar (n = 4) og öndunarbílun (n = 5). Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg felur millivefslungnasjúkdómur í sér tilvik sem voru metin millivefslungnasjúkdómur: lungnablöðrubólga (n = 1), millivefslungnasjúkdómur (n = 68), ógagnsæi lungna (n = 2), trefjunarlungnabólga (n = 4), lungnabólga (pneumonia) (n = 1), millivefslungnabólga (n = 98), eitruverkanir á lungna (n = 1), geislunarlungnabólga (n = 1) og öndunarbílun (n = 5).

^lFelur í sér óþægindi í kvið, verk í meltingarvegi, kviðverk, verk í neðri hluta kviðar og verk í efri hluta kviðar.

^mFyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg, felur í sér munnbólgu, munnangur, sár í munni, fleiður í munnslímhúð og útbrot í munnslímhúð. Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg, felur í sér munnbólgu, munnangur og sár í munni.

ⁿFelur í sér transamínasahækkunir, alanín amínótransferasahækkunir, aspartat amínótransferasahækkunir, gamma-glútámýltransferasahækkunir, óeðlilega lifrarstarfsemi, óeðlilegar niðurstöður lifrarprófa, hækkunir í niðurstöðum lifrarprófa og of há gildi transamínasa (hypertransaminasemia).

^oFyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg, felur í sér útbrot, graftarþóluútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot, dröfnuútbrot og útbrot með kláða. Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg, felur í sér útbrot, graftarþóluútbrot, dröfnuörðuútbrot, örðuútbrot og útbrot með kláða.

^pFyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg, felur í sér oflitun húðar, mislitun húðar og litarefnisröskun. Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg, felur í sér oflitun húðar og litarefnisröskun.

^qFelur í sér bakverki, vöðvaverki, verki í útlimum, stoðkerfisverki, sinadrætti, beinverki, hálsverki, stoðkerfisverki í brjóstakassa og óþægindi í útlimum.

^rFelur í sér þróttleysi, þreytu, lasleika og svefnhöfða.

^sFyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg felur lækkun útfallsbrots í sér rannsóknabreytur fyrir lækkun á LVEF (n = 312) og/eða kjörhugtökin lækkun útfallsbrots (n = 99), hjartabilun (n = 5), bráð hjartabilun (n = 1), langvinn hjartabilun (n = 1), blóðfylluhjartabilun (n = 1) og truflun á starfsemi vinstri slegils (n = 3). Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg felur lækkun útfallsbrots í sér rannsóknabreytur fyrir lækkun á LVEF (n = 125) og/eða kjörhugtökin lækkun útfallsbrots (n = 20), truflun á starfsemi vinstri slegils (n = 1), hjartabilun (n = 2), bráð hjartabilun (n = 1) og blóðfylluhjartabilun (n = 1).

^t Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg, felur í sér gallrauðahækkun í blóði, of háan gallrauða í blóði, hækkun tengds gallrauða og hækkun ótengds gallrauða. Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg, felur í sér gallrauðahækkun í blóði, of háan gallrauða í blóði og hækkun tengds gallrauða.

^u Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 5,4 mg/kg fela tilvik innrennslistengdra viðbragða í sér innrennslistengd viðbrögð (n = 23) og ofnæmi (n = 2). Fyrir allar tegundir æxla í skammtinum 6,4 mg/kg fela tilvik innrennslistengdra viðbragða í sér innrennslistengd viðbrögð (n = 6) og ofnæmi (n = 1). Öll tilvik innrennslistengdra viðbragða voru af gráðu 1 og gráðu 2.

Lýsing á völdum aukaverkunum

Millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 2335) tilkynnti rannsakandi um millivefslungnasjúkdóm, millivefslungnabólgu, trefjunarlungnabólgu og bráða millivefslungnabólgu hjá 13,3% sjúklinga. Millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga voru staðfest með mati hjá 12,2% sjúklinga, sem leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 8,4% sjúklinga og hlé var gert á meðferð hjá 2,6% sjúklinga. Flest tilvik millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu voru af gráðu 1 (2,9%) og gráðu 2 (7,5%). Tilvik af gráðu 3 komu fyrir hjá 0,7% og eitt tilvik af gráðu 4 kom fyrir. Tilvik af gráðu 5 (banvæn) komu fyrir hjá 1,1% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að upphafi var 5,5 mánuðir (bil: -0,3 til 31,5), þar með talið voru tveir sjúklingar sem staðfest var með mati að hefðu haft millivefslungnasjúkdóm fyrir. Ekki var greint frá bata hjá 30,8% sjúklinga með staðfestan millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu við miðgildi eftirfylgni sem var 280 dagar (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 6,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 1133) tilkynnti rannsakandi um millivefslungnasjúkdóm, millivefslungnabólgu, trefjunarlungnabólgu og bráða millivefslungnabólgu hjá 16,9% sjúklinga. Millivefslungnasjúkdómur/millivefslungnabólga voru staðfest með mati, hjá 15,4% sjúklinga, en það leiddi til þess að meðferð var hætt hjá 10,1% sjúklinga og hlé var gert á meðferð hjá 4,7% sjúklinga. Flest tilvik millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu voru af gráðu 1 (4,1%) og gráðu 2 (8,6%). Tilvik af gráðu 3 komu fyrir hjá 1,1% og eitt tilvik af gráðu 4 kom fyrir. Tilvik af gráðu 5 (banvæn) komu fyrir hjá 1,6% sjúklinga. Miðgildi tímans fram að upphafi var 4,1 mánuður (bil: -0,5 til 21,0), þar með talið voru tveir sjúklingar þar sem staðfest var með mati að hefðu haft millivefslungnasjúkdóm fyrir. Ekki var tilkynnt um bata hjá 37,4% sjúklinga sem voru með millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu staðfestan með mati, við miðgildi tímalengdar eftirfylgni sem var 251 dagur (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Daufkyrningafæð

Hjá sjúklingum sem fengu 5,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum (n = 2335) við mismunandi tegundum æxla var tilkynnt um daufkyrningafæð hjá 35,1% sjúklinga og 18,0% voru með tilvik af gráðu 3 eða 4. Miðgildi tímans fram að upphafi var 42 dagar (bil: 1 dagur til 31,9 mánuðir) og miðgildi tímalengdar fyrsta atburðarins var 21 dagur (bil: 1 dagur til 17,1 mánuður). Tilkynnt var um daufkyrningafæð með hita hjá 1,0% sjúklinga og <0,1% voru af gráðu 5 (sjá kafla 4.2).

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 6,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum (n = 1133) við mismunandi tegundum æxla var tilkynnt um daufkyrningafæð hjá 45,9% sjúklinga og 28,4% voru með tilvik af gráðu 3 eða 4. Miðgildi tímans fram að upphafi var 16 dagar (bil: 1 dagur til 24,8 mánuðir) og miðgildi tímalengdar fyrsta atburðarins var 9 dagar (bil: 1 dagur til 17,2 mánuður). Tilkynnt var um daufkyrningafæð með hita hjá 2,6% sjúklinga og 0,1% voru af gráðu 5 (sjá kafla 4.2).

Truflun á starfsemi vinstri slegils

Hjá sjúklingum sem fengu 5,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 2335) var tilkynnt um lækun útfallsbrots vinstri slegils hjá 108 sjúklingum (4,6%), þar af voru 14 (0,6%) af gráðu 1, 80 (3,4%) voru af gráðu 2, og 13 (0,6%) voru af gráðu 3 og 1 (<0,1%) var af gráðu 4. Tíðni LVEF sem fram kom lækkaði samkvæmt rannsóknarbreytum (hjartaómun eða MUGA skönnun) og var 296/2075 (14,3%) af gráðu 2 og 15/2075 (0,7%) af gráðu 3. Meðferð með Enhertu hefur ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með LVEF lægra en 50% fyrir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.2).

Truflun á starfsemi vinstri slegils leiddi til meðferðarhlés hjá 27/2335 (1,2%) sjúklingum. Miðgildi tímans fram að LVEF af verstu gráðu var 4,8 mánuðir og miðgildi tímans fram að bata ($\geq 90\%$ af upphafsgildi) frá LVEF af verstu gráðu var 6,3 mánuðir.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 6,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 1133) var tilkynnt um lækun útfallsbrots vinstri slegils hjá 23 sjúklingum (2,0%), þar af var 1 (0,1%) af gráðu 1, 16 (1,4%) voru af gráðu 2 og 6 (0,5%) voru af gráðu 3. Tíðni LVEF sem fram kom lækkaði samkvæmt rannsóknarbreytum (hjartaómun eða MUGA skönnun) og var 114/953 (12,0%) af gráðu 2 og 11/953 (1,2%) af gráðu 3.

Truflun á starfsemi vinstri slegils leiddi til meðferðarhlés hjá 6/1133 (0,5%) sjúklingum. Miðgildi tímans fram að LVEF af verstu gráðu var 5,5 mánuðir og miðgildi tímans fram að bata ($\geq 90\%$ af upphafsgildi) frá LVEF af verstu gráðu var 2,8 mánuðir.

Innrennslistengd viðbrögð

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 2335) var tilkynnt um innrennslistengd viðbrögð hjá 25 sjúklingum (1,1%) og var meirihluti þeirra af alvarleikagráðu 1 eða 2. Fimm tilvik (0,2%) innrennslistengdra viðbragða leiddu til þess að gert var hlé á skömmtun og 1 tilvik (<0,1%) leiddi til þess að hætta þurfti meðferð.

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 6,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 1133) var tilkynnt um innrennslistengd viðbrögð hjá 7 sjúklingum (0,6%), sem öll voru af alvarleikagráðu 1 eða gráðu 2. Ekki var tilkynnt um neitt atvik af gráðu 3. Eitt tilvik (0,1%) innrennslistengdra viðbragða leiddi til þess að gert var hlé á skömmtun og ekkert tilvik leiddi til þess að hætta þurfti meðferð.

Mótefnamyndun (immunogenicity)

Eins og við á um öll meðferðarprótein er mótefnamyndun möguleg. Við 5,4 mg/kg og 6,4 mg/kg skammta sem metnir voru í klínískum rannsóknum mynduðu 2,2% (70/3124) metanlegra sjúklinga mótefni gegn trastuzúmaðeruxtekani eftir meðferð með Enhertu. Tíðni meðferðartengdra hlutleysandi mótefna gegn trastuzúmaðeruxtekani var 0,1% (3/3124). Engin greinanleg áhrif voru af mótefnamyndun á lyfjahvörf, öryggi og/eða verkun Enhertu.

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi hjá þessum sjúklingahópi.

Aldraðir

Hjá sjúklingum sem fengu meðferð með 5,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla (n = 2335) voru 28,9% 65 ára eða eldri og 6,3% 75 ára eða eldri. Hærri tíðni aukaverkana af gráðu 3-4 kom fram hjá sjúklingum 65 ára eða eldri (48,4%) samanborið við sjúklinga sem voru yngri en 65 ára (43,2%) sem leiddi til þess að hætta þurfti meðferð í fleiri tilvikum vegna aukaverkana. Tíðni banvænna aukaverkana var 2,4% hjá sjúklingum á aldrinum 65 ára eða eldri og 1% hjá sjúklingum yngri en 65 ára.

Af sjúklingunum 1133 sem fengu meðferð með 6,4 mg/kg af Enhertu í klínískum rannsóknum við mismunandi tegundum æxla voru 39,6% 65 ára eða eldri og 7,9% voru 75 ára eða eldri. Tíðni aukaverkana af gráðu 3-4 sem kom fram hjá sjúklingum 65 ára eða eldri var 60,8% og 61,1% hjá yngri sjúklingum. Hærri tíðni aukaverkana af gráðu 3-4 kom fram hjá sjúklingum 75 ára eða eldri (64,4%) samanborið við sjúklinga sem voru yngri en 75 ára (60,7%). Hjá sjúklingum 75 ára eða eldri var hærri tíðni alvarlegra aukaverkana (34,4%) og banvænna tilvika (4,4%) samanborið við sjúklinga sem voru yngri en 75 ára (21,2% og 1,6%). Upplýsingar til að staðfesta öryggi hjá sjúklingum 75 ára eða eldri eru takmarkaðar.

Munur á milli kynþátta

Enginn munur sem máli skipti kom fram á útsetningu eða verkun á milli sjúklinga af mismunandi kynþáttum í klínískum rannsóknum. Asískir sjúklingar sem fengu Enhertu 6,4 mg/kg voru með hærri tíðni ($\geq 10\%$ munur) daufkynningafæðar (58,3% samanborið við 29,4%), blóðleysis (55,2% samanborið við 38,3%), hvítfrumnafæðar (46,7% samanborið við 10,5%) og blóðflagnafæðar (43,1% samanborið við 19,3%) í samanburði við sjúklinga sem ekki voru asískir. Hjá asískum sjúklingum fengu 3,4% blæðingartilvik innan 14 daga frá upphafi blóðflagnafæðar samanborið við 0,8% sjúklinga sem ekki voru asískir.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmtnun

Hámarks þolanlegur skammtur af trastuzúmað deruxtekani hefur ekki verið ákvarðaður. Í klínískum rannsóknum hafa stakir skammtar sem eru stærri en 8,0 mg/kg ekki verið prófaðir. Í tilviki ofskömmtnunar þarf að fylgjast náið með sjúklingum með tilliti til einkenna um aukaverkanir og hefja viðeigandi einkenameðferð.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefnjandi lyf, HER2-blokkar, ATC-flokkur: L01FD04

Verkunarháttur

Enhertu, trastuzúmað deruxtekan, er mótefni sem er samtengt við lyf og beinist gegn HER2-sameindinni. Mótefnið er mannaðlagað IgG1-mótefni gegn HER2 sem tengt er við deruxtekan, sem er tóþóísómerasa I hemill (DXd) sem bundinn er með kljúfanlegum tengli byggðum á tetrapeptíði. Mótefnið sem er samtengt við lyf er stöðugt í plasma. Hlutverk mótefnahlutans er að bindast HER2 sem tjáð er á yfirborði tiltekinna æxlisfrumna. Eftir bindingu gengst trastuzúmað deruxtekan-flókinn undir innhverfingu (internalisation) og klofnun tengja innan frumu með leysikornaensímum sem hafa aukna tjáningu (upregulated) í krabbameinsfrumum. Við losun veldur himnugegnðræpa DXd skemmdum á DNA og stýrðum frumudauða (apoptotic cell death). DXd, sem er exatekan afleiða, er u.þ.b. 10 sinnum öflugara en SN-38, virka umbrotsefni irinotekans.

In vitro rannsóknir sýna að mótaefnahluti trastuzúmað deruxtekans, sem hefur sömu amínósýruröð og trastuzúmað, binst einnig FcγRIIIa og komplementi C1q. Mótefnið er milliliður í mótefnaháðu frumumiðluðu drápi (antibody-dependent cellular cytotoxicity [ADCC]) í brjóstakrabbameinsfrumum

sem yfirtjá HER2 hjá mönnum. Að auki er mótefnið hemill á boð um fosfatíðýlínósítól 3-kínasa (PI3-K) boðleiðina í brjóstakrabbameinsfrumum sem yfirtjá HER2 hjá mönnum.

Verkun

HER2-jákvætt brjóstakrabbamein

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

Verkun og öryggi Enhertu var rannsakað í DESTINY-Breast03, fjölsetra, opinni, slembiraðaðri, tveggja arma 3. stigs samanburðarrannsókn með virku samanburðarlyfi sem tók til sjúklinga með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein sem var óskurðtækt eða með meinvörpum, sem höfðu áður fengið meðferð með trastuzúmabi og taxani við sjúkdómi með meinvörpum eða vegna endurkomu sjúkdóms meðan á viðbótarmeðferð stóð eða innan 6 mánaða eftir að henni lauk.

Vefjasýni úr brjóstaexlum þurftu að sýna HER2 jákvæðni sem skilgreind var sem HER2 IHC 3+ eða ISH-jákvæð sýni. Sjúklingar með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu sem þarfnadist meðferðar með sterum eða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu við skimun voru útilokaðir frá rannsókninni sem og sjúklingar með meinvörp í heila sem voru ómeðhöndluð og með einkennum, sjúklingar með sögu um klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm og sjúklingar sem höfðu fengið fyrri meðferð með mótefnatengdu lyfi gegn HER2 þegar um meinvörp var að ræða. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort 5,4 mg/kg af Enhertu (N = 261) eða 3,6 mg/kg af trastuzúmab emtansíni (N = 263) sem gefið var með innrennsli í bláæð einu sinni á þriggja vikna fresti. Slembiröðun var lagskipt eftir stöðu hormónaviðtaka, fyrri meðferð með pertuzúmabi og sögu um iðrasjúkdóma. Meðferð var gefin fram að versnun sjúkdóms, andláti, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturverkunum.

Aðalmælikvarðinn á verkun var lifun án versnunar (progression-free survival, PFS) metin með blinduðu, óháðu, miðlægu mati (blinded independent central review, BICR) samkvæmt RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Heildarlifun (overall survival, OS) var lykilaukamælikvarði á verkun. Lifun án versnunar byggð á mati rannsakanda, staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate, ORR) og tímalengd svörunar (duration of response, DOR) voru aukaendapunktur.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar voru í jafnvægi milli meðferðararmanna. Af 524 sjúklingum sem var slembiraðað voru lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar sem hér segir: miðgildi aldurs 54 ár (bil: 20 til 83); 65 ára og eldri (20,2%); konur (99,6%); asískir (59,9%), hvítir (27,3%), svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna (3,6%); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnimat 0 (62,8%) eða 1 (36,8%); hormónaviðtakastaða (jákvæð: 51,9%); tilvist iðrasjúkdóms (73,3%); tilvist meinvarpa í heila í upphafi rannsóknar (15,6%); og 48,3% sjúklinga fengu eina línu af fyrri altækri meðferð þegar meinvörp voru til staðar. Hlutfall sjúklinga sem ekki höfðu fengið fyrri meðferð við meinvörpum var 9,5%. Hlutfall sjúklinga sem höfðu fengið fyrri meðferð með pertuzúmabi var 61,1%.

Við fyrirfram tilgreinda bráðabirgðagreiningu á lifun án versnunar sem byggðist á 245 tilvikum (73% af áætluðum heildartilvikum fyrir lokagreiningu) sýndi rannsóknin fram á tölfræðilega marktæka aukningu á lifun án versnunar samkvæmt BICR hjá sjúklingum sem slembiraðað var á Enhertu samanborið við trastuzúmab emtansín. Gögn um lifun án versnunar samkvæmt BICR úr frumgreiningu (lokadagur gagna 21. maí 2021) og uppfærðar niðurstöður fyrir heildarlifun, staðfest hlutlægt svörunarhlutfall og tímalengd svörunar frá lokadegi gagna 25. júlí 2022 eru sýndar í töflu 4.

Tafla 4: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Breast03

Verkunarbreyta	Enhertu N = 261	trastuzúmað emtansín N = 263
Lifun án versnunar skv. BICR^a		
Fjöldi tilvika (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	NR (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,28 (0,22; 0,37)	
p-gildi	p < 0,000001 [†]	
Heildarlifun^b		
Fjöldi tilvika (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	NR (40,5; NE)	NR (34,0; NE)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,64 (0,47;0,87)	
p-gildi ^c	p = 0,0037	
Lifun án versnunar skv. BICR (uppfært)^b		
Fjöldi tilvika (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	28,8 (22,4;37,9)	6,8 (5,6;8,2)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,33 (0,26;0,43)	
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall skv. BICR^b		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
95% CI	(73,1;83,4)	(29,2;41,1)
Full svörun n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Hlutasvörun n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
Tímalengd svörunar skv. BICR^b		
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	36,6 (22,4; NE)	23,8 (12,6;34,7)

CI = öryggisbil (confidence interval); NE = ekki hægt að meta (not estimable); NR = náðist ekki (not reached)

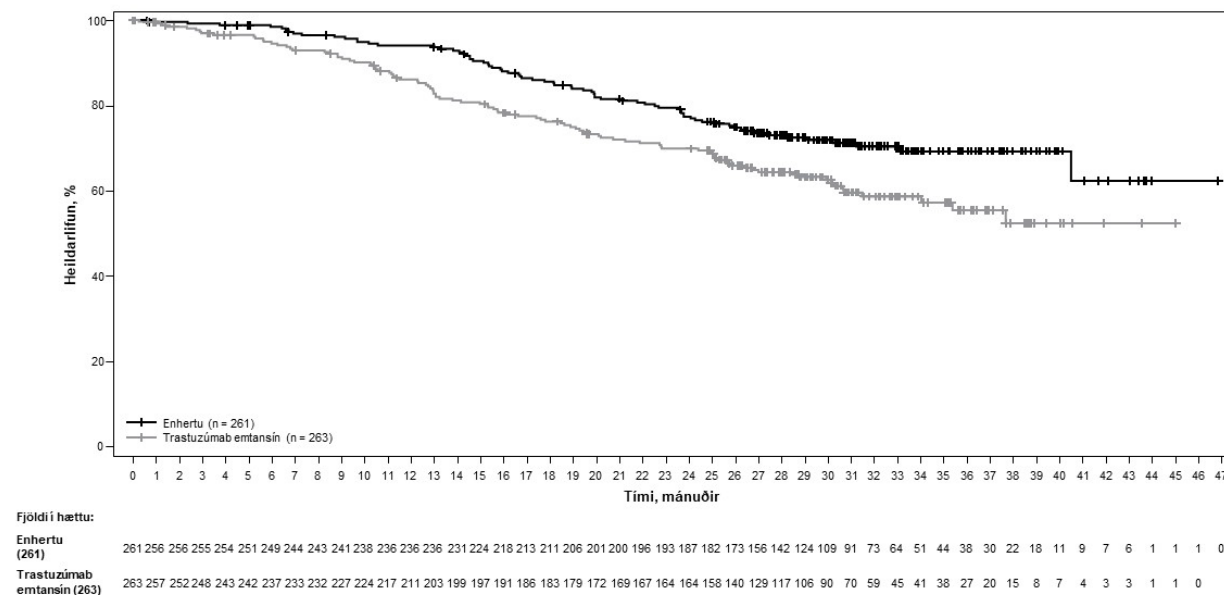
[†]Gefið upp með 6 aukastöfum

^a Lokadagur gagna 21. maí 2021

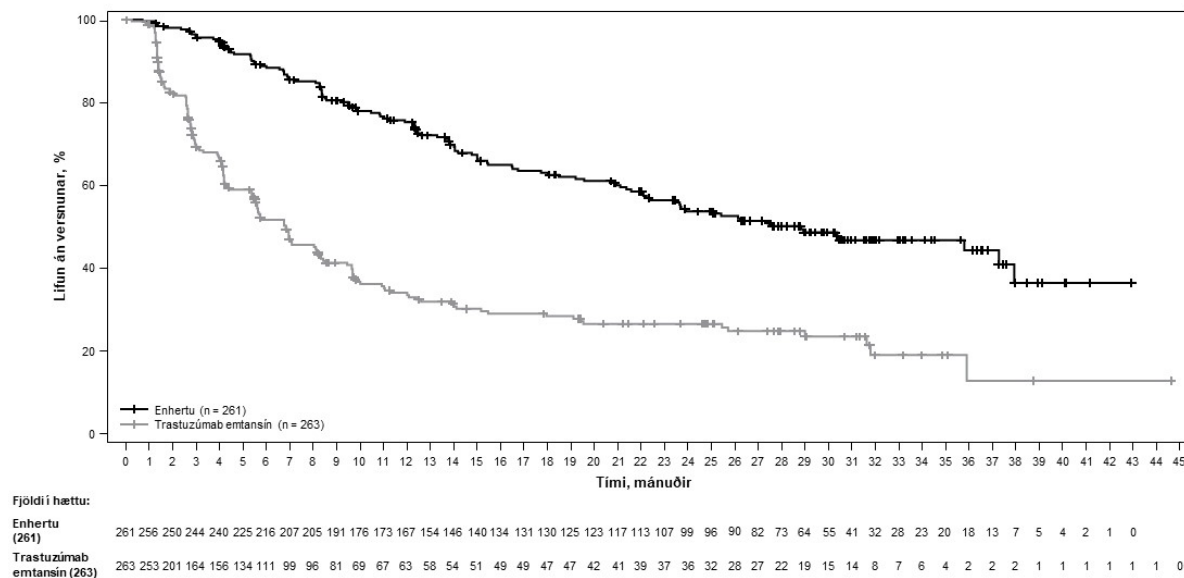
^b Lokadagur gagna 25. júlí 2022 fyrir fyrirfram skipulagða milligreiningu á heildarlifun

^cP-gildið er byggt á lagskiptu „log-rank“ prófi; fór yfir verkunarmörkin 0,013.

Mynd 1: Kaplan-Meier línurit af heildarlifun (lokadagur gagna 25. júlí 2022)



Mynd 2: Kaplan-Meier línurit af lifun án versnunar skv. BICR (lokadagur gagna 25. júlí 2022)



Svipaðar niðurstöður fyrir lifun án versnunar komu fram hjá öllum fyrirfram tilgreindum undirhópum, þ.m.t. fyrri meðferð með pertuzúmabi, hormónaviðtakastöðu og tilvist iðrasjúkdóms.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

Verkun og öryggi Enhertu var metið í DESTINY-Breast02, 3. stigs, slembiraðaðri, fjölsetra, opinni rannsókn með samanburði við virkt lyf, sem tók til sjúklinga með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein sem var óskurðtækt eða með meinvörpum, sem voru ónæmir eða svöruðu illa fyrir T-DM1 meðferð. Vefjasýni úr brjóstaexlum þurftu að sýna HER2 jákvæðni, sem skilgreind var sem HER2 IHC 3+ eða ISH-jákvæðni. Rannsóknin útlokaði sjúklinga með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (pneumonitis) sem þarfnaðist meðferðar með sterum eða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu við skimun, sjúklinga með meinvörp í heila sem voru ómeðhöndluð og með einkennum og sjúklinga með sögu um klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 til að fá annaðhvort Enhertu 5,4 mg/kg (n = 406) með innrennsli í bláæð á þriggja vikna fresti eða meðferð að vali læknis (n = 202, trastuzumab ásamt capecitabíni eða lapatiníb ásamt capecitabíni). Slembiröðun var lagskipt eftir stöðu hormónaviðtaka, fyrri meðferð með pertuzúmabi og sögu um iðrasjúkdóm. Meðferð var gefin fram að sjúkdómsversnun, andláti, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturverkunum.

Aðalmælikvarðinn á verkun var lifun án versnunar (progression-free survival, PFS) metin með blinduðu, óháðu, miðlægu mati (blinded independent central review, BICR)samkvæmt RECIST v1.1(Response Evaluation Criteria in Solid Tumours). Heildarlifun (overall survival, OS) var lykilaukamælikvarði á verkun. Lifun án versnunar á grundvelli mats rannsákanda, staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate, ORR) og tímalengd svörunar (duration of response, DOR) voru aukaendapunktur.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar voru svipuð milli meðferðararmanna. Hjá sjúklingunum 608 sem var slembiraðað var miðgildi aldurs 54 ár (bil: 22 til 88); konur (99,2%); hvítir (63,2%), asískir (29,3%), svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna (2,8%); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) færnimat 0 (57,4%) eða 1 (42,4%); hormónaviðtakastaða (jákvæð: 58,6%); tilvist iðrasjúkdóms (78,3%); tilvist meinvarpa í heila í upphafi rannsóknar (18,1%); og 4,9% sjúklinga fengu eina línu af fyrri altækri meðferð þegar meinvörp voru til staðar.

Niðurstöður verkunar eru teknar saman í töflu 5 og á myndum 3 og 4.

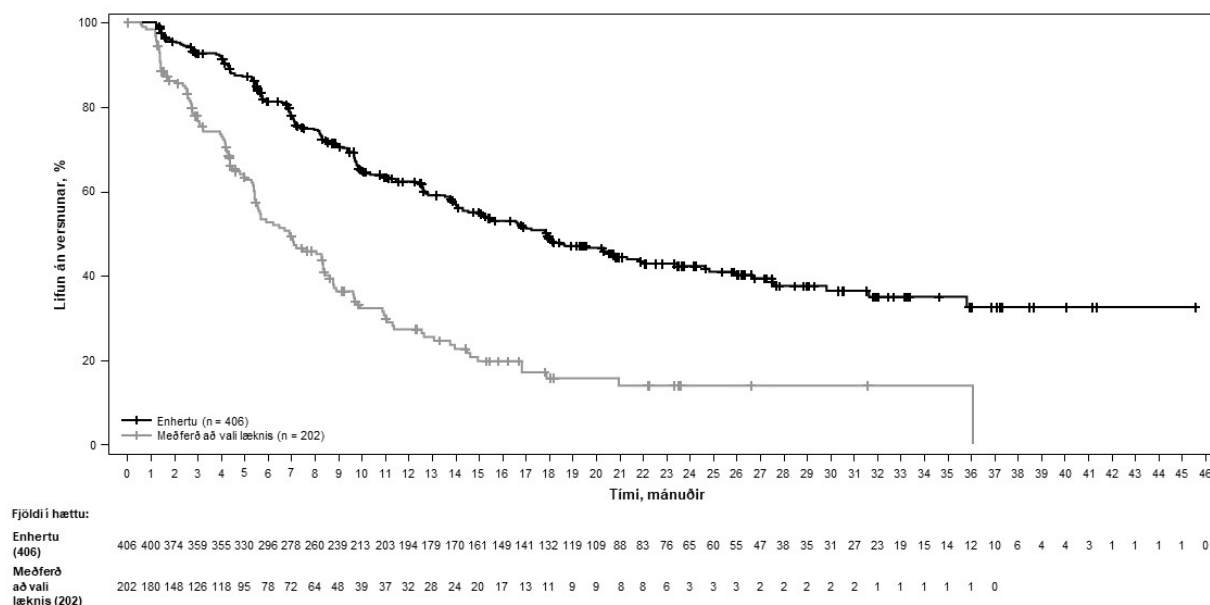
Tafla 5: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Breast02

Verkunarbreyta	Enhertu N = 406	Meðferð að vali læknis N = 202
Lifun án versnunar skv. BICR		
Fjöldi tilvika (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,36 (0,28; 0,45)	
p-gildi	p < 0,000001 [†]	
Heildarlifun		
Fjöldi tilvika (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	39,2 (32,7; NE)	26,5 (21,0; NE)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,66 (0,50; 0,86)	
p-gildi ^a	p = 0,0021	
Lifun án versnunar skv. mati rannsakanda		
Fjöldi tilvika (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	16,7 (14,3; 19,6)	5,5 (4,4; 7,0)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,28 (0,23; 0,35)	
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall skv. BICR		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
95% CI	(65,0; 74,1)	(23,0; 36,0)
Full svörun n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Hlutasvörun n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
Tímalengd svörunar skv. BICR		
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	19,6 (15,9; NE)	8,3 (5,8; 9,5)

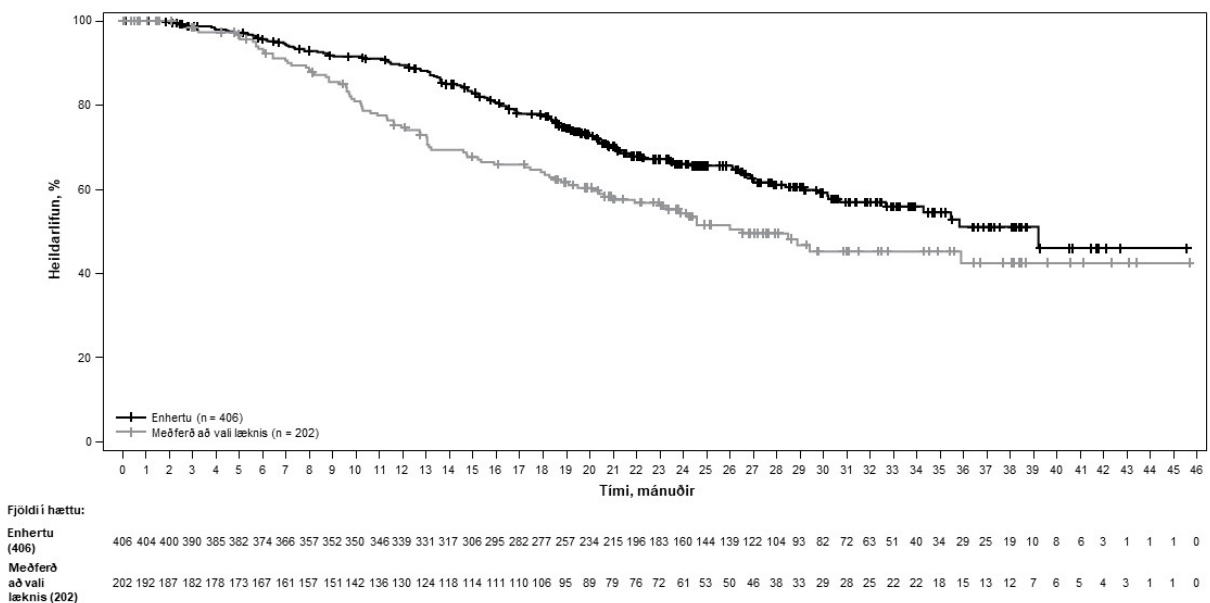
CI = öryggisbil (confidence interval); NE = ekki hægt að meta (not estimable)

[†] Gefið upp með 6 aukastöfum^a P-gildið er byggt á lagskiptu „log-rank“ prófi; fór yfir verkunarmörkin 0,004.

Mynd 3: Kaplan-Meier línurit af lifun án versunar skv. BICR



Mynd 4: Kaplan-Meier línurit af heildarlifun



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Verkun og öryggi Enhertu var rannsakað í DESTINY-Breast01, fjölsetra, opinni, 2. stigs rannsókn með stökum armi sem tók til sjúklinga með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein sem var óskurðtækt og/eða með meinvörpum, sem höfðu áður fengið tvær eða fleiri meðferðir gegn HER2, þ.m.t. með trastuzúmab emtansíni (100%), trastuzúmabi (100%) og pertuzúmabi (65,8%). Vefjasýni úr brjóstæxlum þurftu að sýna HER2 jákvæðni sem skilgreind var sem HER2 IHC 3+ eða ISH-jákvæð. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um meðhöndlaðan millivefslungnasjúkdóm eða millivefslungnasjúkdóm við skimun, sjúklinga með meinvörp í heila sem voru ómeðhöndluð eða með einkennum og sjúklinga með sögu um klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm. Sjúklingar sem skráðir voru í rannsóknina höfðu að minnsta kosti 1 mælanlega meinsemd samkvæmt viðmiðum fyrir föst æxli (RECIST v1.1). Enhertu var gefið með innrennsli í bláæð í skammtinum 5,4 mg/kg einu sinni á þriggja vikna fresti fram að sjúkdómsversnun, andláti, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturverkunum. Aðalmælikvarðinn á verkun var staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate, ORR) samkvæmt RECIST v1.1 hjá sjúklingahópnum sem ætlunin var að meðhöndla (intent-to-treat, ITT) samkvæmt óháðu miðlægu mati (ICR). Aukamælikvarðinn á verkun var tímalengd svörunar (duration of response, DOR).

Hjá sjúklingunum 184 sem skráðir voru í DESTINY-Breast01 voru lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar sem hér segir: miðgildi aldurs 55 ár (bil: 28 til 96); 65 ára eða eldri (23,9%); konur (100%); hvítir (54,9%), asískir (38,0%), svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna (2,2%); 0 stig (55,4%) eða 1 stig (44,0%) samkvæmt ECOG-færnimatinu (Eastern Cooperative Oncology Group); hormónaviðtakastaða (jákvæð: 52,7%); tilvist iðrasjúkdóms (91,8%); áður meðhöndluð og stöðug meinvörp í heila (13,0%); miðgildi fjölda fyrri meðferða þegar meinvörp voru til staðar: 5 (bil: 2 til 17); summan af þvermáli markmeinsenda (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Fyrri greining (miðgildi tímalengdar eftirfylgni 11,1 mánuðir [bil: 0,7 til 19,9 mánuðir]) sýndi staðfest hlutlægt svörunarhlutfall sem nam 60,9% (95% CI: 53,4; 68,0) þar sem 6,0% svarenda sýndu fulla svörun og 54,9% hlutasvörun; 36,4% höfðu stöðugan sjúkdóm, 1,6% höfðu framsækinn sjúkdóm og 1,1% voru ekki metanlegir. Miðgildi tímalengdar svörunar á þeim tíma var 14,8 mánuðir (95% CI: 13,8; 16,9) þar sem 81,3% svarenda höfðu svörun í ≥ 6 mánuði (95% CI: 71,9; 87,8). Verkunarniðurstöður úr uppfærðum lokadögum gagna með miðgildi tímalengdar eftirfylgni sem var 20,5 mánuðir (bil: 0,7 til 31,4 mánuðir) eru sýndar í töflu 6.

Tafla 6: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Breast01 (greiningarþýði sem ætlunin var að meðhöndla)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall(95% CI)*†	61,4% (54,0; 68,5)
Full svörun (CR)	6,5%
Hlutasvörun (PR)	54,9%
Tímalengd svörunar‡	
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	20,8 (15,0; NR)
% með tímalengd svörunar ≥ 6 mánuðir (95% CI)§	81,5% (72,2; 88,0)

ORR 95% CI reiknað með Clopper-Pearson aðferð

CI = öryggisbil

95% CI reiknuð með Brookmeyer-Crowley aðferð

*Staðfest svörun (með blinduðu, óháðu, miðlægu mati) var skilgreind sem skráð svörun, annaðhvort full svörun eða hlutasvörun, staðfest með endurtekinni myndgreiningu ekki síðar en 4 vikum eftir heimsóknina þegar svörunin kom fyrst fram.

†Af sjúklingunum 184 voru 35,9% með stöðugan sjúkdóm, 1,6% voru með framsækinn sjúkdóm og 1,1% voru ekki metanlegir.

‡Felur í sér 73 sjúklinga með skoruð gögn (censored data)

§Byggt á Kaplan-Meier mati

NR = náðist ekki (not reached)

Stöðug æxliseyðandi virkni kom fram í fyrirfram tilgreindum undirhópum byggðum á fyrri meðferð með pertuzúmabi og stöðu hormónaviðtaka.

HER2-lágt og HER2-ofurlágt brjóstakrabbamein

DESTINY-Breast06 (NCT04494425)

Verkun og öryggi Enhertu var metið í rannsókninni DESTINY-Breast06, fjölsetra, opinni 3. stigs slembirannsókn sem tók til 866 fullorðinna sjúklinga með HR+ brjóstakrabbamein sem var langt gengið eða með meinvörpum og með HER2-lága (IHC 1+ eða IHC 2+/ISH-) eða HER2-ofurlága tjáningu sem ákvörðuð var með PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) prófi sem metið var á miðlægri rannsóknarstofu. HER2-ofurlág (IHC 0 með himnulitun, sem lýst var sem IHC >0<1+ í rannsókninni) er skilgreint sem dauf og ófullkomin HER2-litun himnunnar sem kemur fram í 10% eða lægra hlutfalli af æxlisfrumum. Sjúklingar uppfylltu þátttökuskilyrðin ef sjúkdómurinn hafði versnað í (a) að minnsta kosti 2 innkirtlameðferðum við krabbameini með meinvörpum eða (b) einni innkirtlameðferð við krabbameini með meinvörpum og versnað innan 24 mánaða frá upphafi

viðbótarinnkirtlameðferðar eða innan 6 mánaða frá því að fyrsta innkirtlameðferð hófst samhliða CDK 4/6 hemli við krabbameini með meinvörpum. Sjúklingar sem höfðu áður fengið krabbameinslyf í for- eða eftirmeðferð uppfylltu þátttökuskilyrðin ef þeir voru með sjúkdómslaust tímabil sem var lengra en 12 mánuðir. Í rannsókninni voru útilokaðir sjúklingar sem höfðu áður fengið krabbameinslyfjameðferð við sjúkdómi sem var langt genginn eða með meinvörpum og sjúklingar með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu sem þarfnaðist meðferðar með sterum eða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu við skimun, hjarta- og æðasjúkdóm sem ekki hafði náðst stjórn á eða var verulegur, ómeðhöndluð meinvörp í heila með einkennum eða ECOG-færnimat >1.

Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annaðhvort Enhertu 5,4 mg/kg (N=436) með innrennsli í bláæð á þriggja vikna fresti eða krabbameinslyfjameðferð með einu lyfi að vali lækni (N=430, capecitabín 60%, nab-paklitaxel 24% eða paklitaxel 16%). Slembiröðun var lagskipt samkvæmt fyrri notkun CDK4/6 hemla (já eða nei), fyrri notkun taxana við krabbameini án meinvarpa (já eða nei) og HER2 IHC stöðu æxlissýna (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC >0<1+). Meðferð með Enhertu var gefin fram að versnun sjúkdóms, dauða, afturköllun samþykkis eða óviðunandi eiturverkunum.

Meginmælikvarði verkunar var lifun án versunar hjá sjúklingum með HER2-lágt brjóstakrabbamein sem var metið samkvæmt BICR á grundvelli RECIST v1.1. Lykilaukamælikvarðar verkunar voru lifun án versunar sem var metin samkvæmt BICR á grundvelli RECIST v1.1 í heildarþýðinu (HER2-lágt og HER2-ofurlágt), heildarlifun sjúklinga með HER2-lágt og heildarlifun í heildarþýðinu. Hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) og tímalengd svörunar (DOR) voru aukaendapunktur.

Í heildarþýðinu voru lýðfræðilegir eiginleikar og æxliseinkenni í upphafi rannsóknar svipuð milli meðferðarhópa. Af 866 sjúklingum sem var slembiraðað var miðgildi aldurs 57 ár (bil: 28 til 87); 31% var 65 ára eða eldri; 99,9% voru konur; 53% voru hvítir, 35% voru asískir og 1% voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna. Sjúklingar voru með ECOG-færnistöðuna 0 (59%) eða 1 (39%) í upphafi; 18% voru með IHC >0<1+, 55% voru með IHC 1+, 27% voru með IHC 2+/ISH-; 67% voru með meinvörp í lifur, 32% með meinvörp í lungum, 8% með meinvörp í heila og 3% voru með meinvörp eingöngu í beinum. Miðgildi fjölda fyrri innkirtlameðferða sjúklinga við krabbameini með meinvörpum var 2 (bil: 1 til 5) og var sá fjöldi 1 hjá 17% og 2 hjá 68%. Áttatíu og níu prósent sjúklinga höfðu áður fengið innkirtlameðferð í samsettri meðferð með CDK4/6i við krabbameini með meinvörpum, 47% höfðu áður notað antrasýklín og 41% hafði áður notað taxan við krabbameini án meinvarpa.

Verkunarniðurstöðurnar eru teknar saman í töflu 7 og á myndum 5 og 6.

Tafla 7: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Breast06

Verkunarbreyta	HER2-lágt		Heildarþýði (HER2-lágt og HER2-afurlágt)	
	Enhertu (N=359)	Krabbameins-lyfjameðferð (N=354)	Enhertu (N=436)	Krabbameins-lyfjameðferð (N=430)
Lifun án versnunar skv. BICR				
Fjöldi tilvika (%)	225 (62,7)	232 (65,5)	269 (61,7)	271 (63,0)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	13,2 (11,4; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)	13,2 (12,0; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,62 (0,52; 0,75)		0,64 (0,54; 0,76)	
p-gildi	<0,0001		<0,0001	
Heildarlifun*				
Fjöldi tilvika (%)	136 (37,9)	146 (41,2)	161 (36,9)	174 (40,5)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	28,9 (25,7; 33,7)	27,1 (23,5; 29,9)	28,9 (26,4; 32,7)	27,4 (23,9; 29,9)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,83 (0,66; 1,05)		0,81 (0,66; 1,01)	
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall skv. BICR†				
n (%)	203 (56,5)	114 (32,2)	250 (57,3)	134 (31,2)
95% CI	51,2; 61,7	27,4; 37,3	52,5; 62,0	26,8; 35,8
Tímalengd svörunar skv. BICR†				
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	14,1 (11,8; 15,9)	8,6 (6,7; 11,3)	14,3 (12,5; 15,9)	8,6 (6,9; 11,5)

Lokadagur gagna: 18. mars 2024

CI = öryggisbil

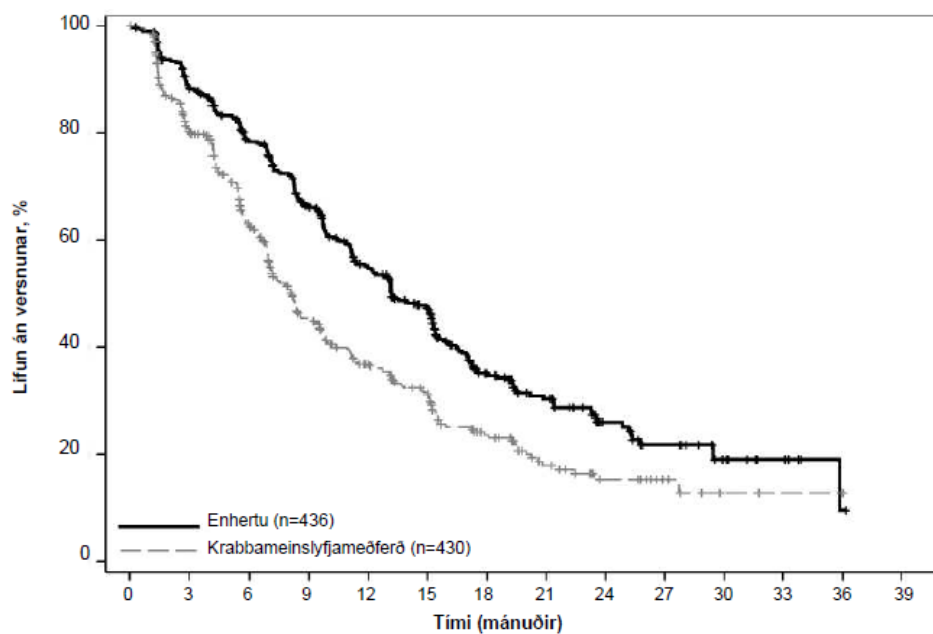
*Fyrsta fyrirhugaða milligreining

[†]Niðurstöðurnar voru ekki leiðréttaðar fyrir villu af tegund 1 og þær skal túlka á lýsandi hátt.

Ávinningur fyrir lifun án versnunar var í samræmi við það sem kom fram hjá ýmsum fyrirfram tilgreindum undirhópum, þ.m.t. fyrir HER2 tjáningu (IHC >0 <1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), fyrri notkun CDK4/6 hemla (já eða nei), fyrri notkun taxana við krabbameini án meinvarpa (já eða nei) og fjölda fyrri innkirtlameðferða við krabbameini með meinvörpum.

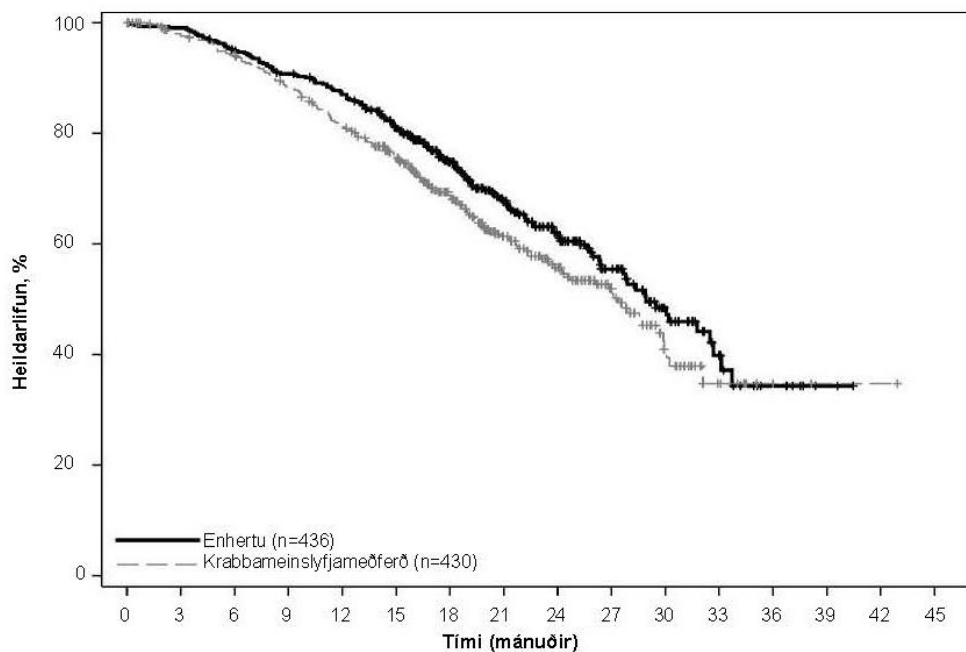
Í undirhópnum með HER2-afurlágt (n=152) var miðgildi lifunar án versnunar 13,2 mánuðir (95% CI: 9,8; 17,3) hjá sjúklingum sem var slembiraðað á Enhertu (N=76) og 8,3 mánuðir (95% CI: 5,8; 15,2) hjá sjúklingum sem var slembiraðað í krabbameinslyfjameðferð með áhættuhlutfallið 0,78 (95% CI: 0,50; 1,21). Miðgildi heildarlifunar var 29,5 mánuðir (95% CI: 27,9; ekki hægt að meta) hjá sjúklingum sem var slembiraðað á Enhertu og 27,4 mánuðir (95% CI: 19,4; ekki hægt að meta) hjá sjúklingum sem var slembiraðað í krabbameinslyfjameðferð með áhættuhlutfallið 0,75 (95% CI: 0,43; 1,29). Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall var 61,8% (95% CI: 50,0; 72,8) og 26,3% (95% CI: 16,9; 37,7) hjá sjúklingum sem var slembiraðað á Enhertu og í krabbameinslyfjameðferð, talið í sömu röð. Miðgildi tímalengdar svörunar var 14,3 mánuðir (95% CI: 9,2; 20,7) og 14,1 mánuður (95% CI: 5,9; ekki hægt að meta) hjá sjúklingum sem slembiraðað var á Enhertu og í krabbameinslyfjameðferð, talið í sömu röð.

Mynd 5: Kaplan-Meier línurit af lifun án versnunar (heildarþýði)



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

Mynd 6: Kaplan-Meier línurit af heildarlifun (heildarþýði)



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

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Verkun og öryggi Enhertu var rannsakað í DESTINY-Breast04, 3. stigs, slembiraðaðri, fjölsetra, opinni rannsókn sem tók til 557 fullorðinna sjúklinga með HER2-lágt brjóstakrabbamein sem var óskurðtækt eða með meinvörpum. Rannsóknin tók til 2 hópa: 494 hormónaviðtaka-jákvæðra (HR+) sjúklinga og 63 hormónaviðtaka-neikvæðra (HR-) sjúklinga. HER2-lág tjáning var skilgreind sem IHC 1+ (skilgreint sem dauf litun himnunnar, að hluta til, hjá meira en 10% krabbameinsfrumnanna) eða IHC 2+/ISH-, samkvæmt ákvörðun með PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) sem metið var á miðlægri rannsóknarstofu. Sjúklingar þurftu að hafa fengið krabbameinslyfjameðferð vegna krabbameins með meinvörpum eða vegna endurkomu sjúkdóms meðan á viðbótarmeðferð með krabbameinslyfjum stóð eða innan 6 mánaða eftir að henni lauk. Samkvæmt inntökuskilyrðum þurftu HR+ sjúklingar að hafa fengið að minnsta kosti eina innkirtlameðferð og vera óhæfir til að fá frekari innkirtlameðferð við slembiröðun. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 til að fá annað hvort Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) með innrennsli í bláæð á þriggja vikna fresti eða krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali læknis (N = 184, eribúlín 51,1%, kapesítabín 20,1%, gemsítabín 10,3%, nab paklítaxel 10,3% eða paklítaxel 8,2%). Slembiröðun var lagskipt samkvæmt HER2 IHC stöðu æxlissýna (IHC 1+ eða IHC 2+/ISH-), fjölda fyrri meðferðarlína með krabbameinslyfjum vegna krabbameins með meinvörpum (1 eða 2) og HR stöðu/fyrri CDK4/6i meðferðar (HR+ með fyrri meðferð með CDK4/6 hemli, HR+ án fyrri meðferðar með CDK4/6 hemli eða HR-). Meðferð var gefin fram að sjúkdómsversnun, andláti, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturveikum. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu sem þurftu meðferð með sterum eða sem höfðu millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu við skimun og klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm. Sjúklingar voru einnig útilokaðir vegna meinvarpa í heila sem voru ómeðhöndluð eða með einkennum eða ef þeir höfðu > 1 stig á ECOG-færnimatinu.

Aðalendapunktur verkunar var lifun án versnunar (progression-free survival, PFS) hjá sjúklingum með HR+ brjóstakrabbamein metin með blinduðu, óháðu, miðlægu mati (blinded independent central review, BICR) samkvæmt RECIST v1.1. Lykilaukaendapunktur verkunar voru lifun án versnunar metin með blinduðu, óháðu, miðlægu mati samkvæmt RECIST v1.1 hjá heildarþýðinu (allir slembiraðaðir HR+ og HR- sjúklingar), heildarlifun hjá HR+ sjúklingum og heildarlifun hjá heildarþýðinu. Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate, ORR), tímalengd svörunar (duration of response, DOR) og niðurstaða tilkynnt af sjúklingi (patient-reported outcomes, PRO) voru aukaendapunktur.

Lýðfræðilegir eiginleikar og æxliseinkenni í upphafi rannsóknarinnar voru svipuð milli meðferðararmanna. Hjá þeim 557 sjúklingum sem var slembiraðað var miðgildi aldurs 57 ár (bil: 28 til 81); 23,5% voru 65 ára eða eldri; 99,6% voru konur og 0,4% voru karlar; 47,9% voru hvítir, 40,0% voru asískir og 1,8% voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna. Sjúklingar voru með ECOG færnimatið 0 (54,8%) eða 1 (45,2%) í upphafi rannsóknar; 57,6% voru IHC 1+, 42,4% voru IHC 2+/ISH-; 88,7% voru HR+ og 11,3% HR-; 69,8% voru með meinvörp í lifur, 32,9% með meinvörp í lungum og 5,7% með meinvörp í heila. Hlutfall sjúklinga sem höfðu áður notað antrasýklín við undirbúnings- eða viðbótarmeðferð var 46,3% og 19,4% við krabbameini sem var staðbundið og langt gengið og/eða með meinvörpum. Sjúklingar höfðu að miðgildi fengið 3 línur af fyrri altækri meðferð þegar meinvörp voru til staðar (bil: 1 til 9) og 57,6% höfðu fengið 1 og 40,9% höfðu fengið 2 fyrri krabbameinslyfjameðferðir; 3,9% fengu snemmbúna versnun (versnun við undirbúnings- eða viðbótarmeðferð). Hjá HR+ sjúklingum var miðgildi fyrir fjölda fyrri innkirtlameðferða 2 (bil: 0 til 9) og 70% höfðu áður fengið meðferð með CDK4/6 hemli.

Verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 8 og á myndum 7 og 8.

Tafla 8: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Breast04

Verkunar- breyta	HR+ þýði		Heildarþýði (HR+ og HR- þýði)	
	Enhertu (N = 331)	Krabbameins- lyfjameðferð (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Krabbameins- lyfjameðferð (N = 184)
Heildarlifun				
Fjöldi tilvika (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
p-gildi	0,0028		0,001	
Lifun án versnunar skv. BICR				
Fjöldi tilvika (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Áhættuhlutfall (95% CI)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
p-gildi	< 0,0001		< 0,0001	
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall skv. BICR*				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95% CI	47,0; 58,0	11,0; 22,8	47,1; 57,4	11,3; 22,5
Full svörun n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Hlutasvörun n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Tímalengd svörunar skv. BICR*				
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)

CI = öryggisbil (confidence interval)

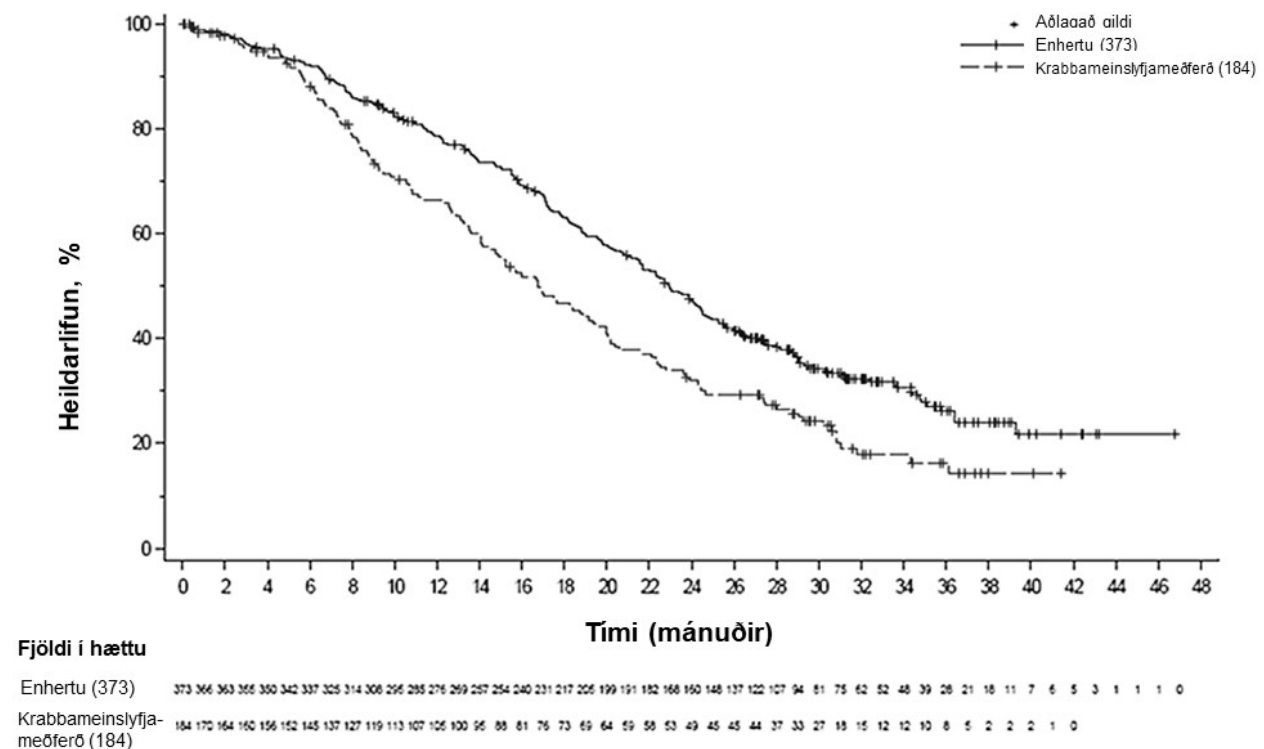
*Byggt á gögnum á rafrænu eyðublaði fyrir lýsingu á tilfelli fyrir HR+ þýðið: N = 333 fyrir Enhertu arminn og N = 166 fyrir krabbameinslyfjarminn.

Sambærilegur ávinningur hvað varðar heildarlifun og lifun án versnunar kom fram hjá fyrirfram tilgreindum undirhópum, þar á meðal fyrir HR stöðu, fyrri CDK4/6i meðferð, fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða og IHC 1+ og IHC 2+/ISH- stöðu. Í HR- undirhópnum var miðgildi heildarlifunar 18,2 mánuðir (95% CI: 13,6; ekki hægt að meta) hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá Enhertu samanborið við 8,3 mánuði (95% CI: 5,6; 20,6) hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá krabbameinslyfjameðferð. Áhættuhlutfallið var 0,48 (95% CI: 0,24; 0,95). Miðgildi lifunar án versnunar var 8,5 mánuðir (95% CI: 4,3; 11,7) hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá Enhertu og 2,9 mánuðir (95% CI: 1,4; 5,1) hjá sjúklingum sem slembiraðað var til að fá krabbameinslyfjameðferð. Áhættuhlutfallið var 0,46 (95% CI: 0,24; 0,89).

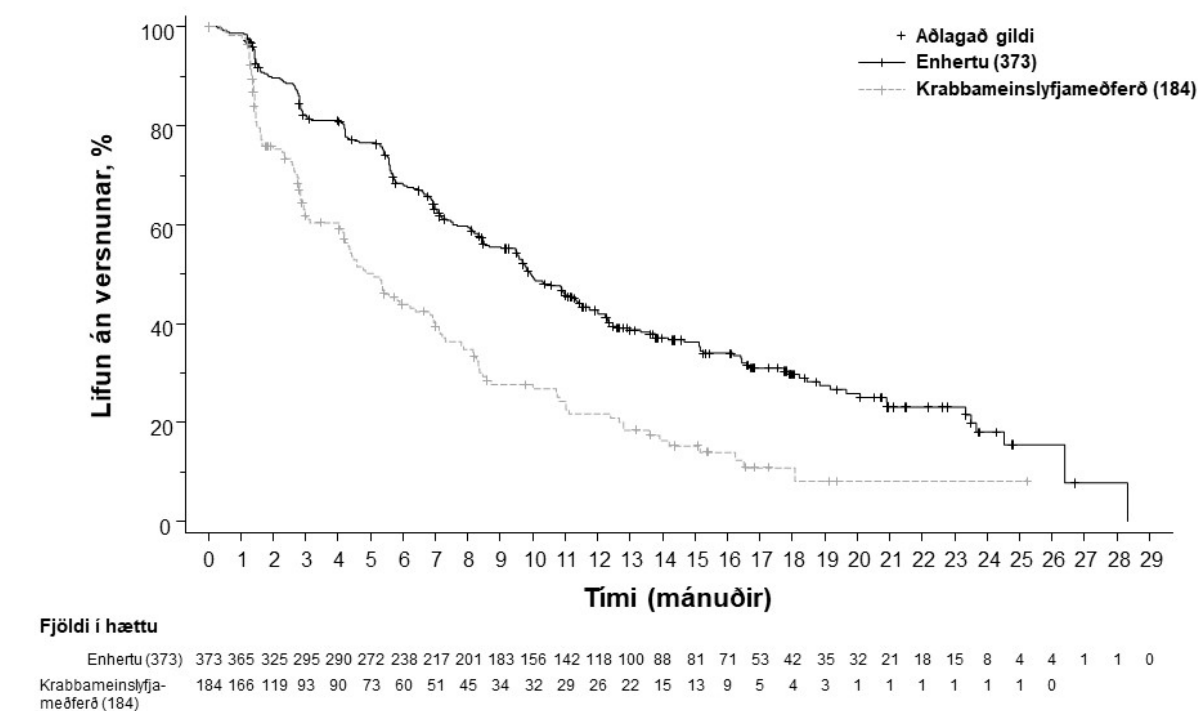
Við uppfærða lýsandi greiningu þar sem miðgildi tímalengdar eftirfylgni var 32 mánuðir, var aukning á heildarlifun í samræmi við aðalgreininguna. Áhættuhlutfall heildarþýðisins var 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86) og var miðgildi heildarlifunar 22,9 mánuðir (95% CI: 21,2; 24,5) í arminum sem fékk Enhertu

samanborið við 16,8 mánuði (95% CI: 14,1; 19,5) í arminum sem fékk krabbameinslyf. Kaplan-Meier línuritíð fyrir uppfærða greiningu á heildarlífun er sýnt á mynd 7.

Mynd 7: Kaplan-Meier línurit yfir heildarlífun (heildarþýði) (uppfærð greining)



Mynd 8: Kaplan-Meier línurit yfir lífun án versnunar skv. BICR (heildarþýði)



NSCLC

DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

Verkun og öryggi Enhertu var rannsakað í DESTINY-Lung02, 2. stigs, slembiraðaðri rannsókn þar sem tvær skammtastærðir voru metnar. Úthlutun meðferðarskammta var blinduð fyrir sjúklinga og rannsakendur. Rannsóknin tók til fullorðinna sjúklinga með HER2-stökkbreytt NSCLC með

meinvörpum sem höfðu fengið að minnsta kosti eina lyfjameðferð með platinulyfi. Auðkenning á virkjandi HER2 (ERBB2) stökkbreytingu var framvirkt ákvörðuð í æxlisvef af staðbundnum rannsóknarstofum með notkun á fullgiltu prófi eins og háhraðaraðgreiningu, keðjuverkandi fjölliðun eða massagreiningu. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 til að fá Enhertu 5,4 mg/kg eða 6,4 mg/kg á 3 vikna fresti, í sömu röð. Slembiröðun var lagskipt eftir fyrri meðferð gegn stýrðum frumudauðaviðtaka-1 (programmed cell death receptor-1, PD-1) og/eða stýrðum frumudauðabindli-1 (programmed cell death ligand 1, PD-L1) (já eða nei). Meðferð var veitt fram að sjúkdómsversnun, andláti, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturverkunum. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (pneumonitis) sem þörfuðust meðferðar með sterum eða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu við skimun og klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm. Sjúklingar voru einnig útilokaðir vegna ómeðhöndlaðra meinvarpa í heila með einkennum eða ECOG færnimats >1.

Aðalmælikvarðinn á verkun var staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) samkvæmt BICR byggðu á RECIST v1.1. Aukamælikvarði á verkun var tímalengd svörunar (DOR).

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar hjá sjúklingunum 102 sem tóku þátt í 5,4 mg/kg arminum voru: miðgildi aldurs 59,4 ár (á bilinu 31 til 84); konur (63,7%), asískir (63,7%) hvítir (22,5%) eða annað (13,7%); ECOG færnimat 0 (28,4%) eða 1 (71,6%); 97,1% voru með stökkbreytingu í ERBB2 kinasahneppinu, 2,9% í utanfrumuhneppinu; 96,1% höfðu HER2 stökkbreytingu í táknröð 19 eða táknröð 20; 34,3% voru með stöðug meinvörp í heila; 46,1% voru fyrrverandi reykingamenn, enginn reykti á þessum tíma; 21,6% höfðu gengið í gegnum lungnabrottnám. Hjá þeim sem höfðu meinvörp höfðu 32,4% áður fengið fleiri en 2 altækar meðferðir, 100% fengu meðferð með platinulyfi, 73,5% fengu meðferð gegn PD-1/PD-L1 og 50,0% höfðu áður fengið meðferð með platinulyfi og meðferð gegn PD-1/PD-L1 í samsettri meðferð.

Verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 9. Miðgildi fyrir tímalengd eftirfylgni var 11,5 mánuðir (lokadagur gagna: 23. desember 2022).

Tafla 9: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Lung02

Verkunarbreyta	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N = 102
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) skv. BICR	
n (%)	50 (49,0)
(95% CI)*	(39,0; 59,1)
Full svörun(CR) n (%)	1 (1,0)
Hlutasvörun (PR) n (%)	49 (48,0)
Tímalengd svörunar	
Miðgildi, mánuðir(95% CI) [†]	16,8 (6,4; NE)

*95% CI reiknað með Clopper-Pearson aðferð

CI = öryggisbil, NE = Ekki hægt að meta

[†]95% CI reiknað með Brookmeyer-Crowley aðferð

Magakrabbamein

DESTINY- Gastric04(NCT04704934)

Verkun og öryggi Enhertu voru metin í DESTINY-Gastric04, 3. stigs, slembiraðaðri, fjölsetra, opinni rannsókn með samanburði við virkt lyf. Rannsóknin tók til fullorðinna sjúklinga með HER2-jákvætt kirtilkrabbamein í maga eða á maga- og vélindamótum, langt gengið staðbundið, óskurðtækt eða með meinvörpum, sem hafði versnað meðan á fyrri meðferð sem innihélt trastuzúmab stóð eða eftir hana. Sjúklingum var slembiraðað 1:1 til að fá annað hvort Enhertu (N=246) eða ramucirumab plús paklitaxel (N=248). Slembiröðun var lagskipt samkvæmt HER2-stöðu (IHC 3+ eða IHC 2+/ISH-jákvæðni), landfræðilegu svæði (Asía [að undanskildu meginlandi Kína] samanborið við Vestur-

Evrópu samanborið við meginland Kína/aðra heimshluta) og tíma fram að versnun við fyrstu meðferð (<6 mánuðir eða ≥6 mánuðir). Vefjasýni úr æxlum þurftu að hafa staðbundið eða miðlægt staðfesta HER2-jákvæðni sem skilgreind var sem IHC 3+ eða IHC 2+/ISH-jákvæðni. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (pneumonitis) sem þörfuðust meðferðar með sterum eða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu við skimun, sjúklinga með sögu um klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm og sjúklinga með virk meinvörp í heila. Meðferðin var gefin fram að sjúkdómsversnun, andláti eða óásættanlegum eiturverkunum. Aðalmælikvarðinn á verkun var heildarlífur (OS). Lífur án versnunar (PFS), staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) og tímalengd svörunar (DOR) voru aukamælikvarðar.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar voru sambærileg hjá meðferðarhópunum. Hjá sjúklingunum 494 sem tóku þátt í DESTINY-Gastric04 var miðgildi aldurs 63,7 ár (á bilinu 21,1 til 87,0); 79,4% voru karlar; 49,8% voru hvítir, 40,1% voru asískir og 0,4% voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna. Sjúklingar voru með ECOG færnimat annaðhvort 0 (37,4%) eða 1 (61,9%); 61,1% voru með kirtilkrabbamein í maga og 38,9% með kirtilkrabbamein á maga- og vélindamótum; 84% voru IHC 3+ og 16% voru IHC 2+/ISH-jákvæðir, 70% sjúklinga voru með tvo eða fleiri meinvörpsstaði, 61,7 voru með meinvörp í lifur, 6,9% voru meinvörp í heila og 15,6% sjúklinga höfðu áður fengið ónæmismeðferð.

Verkunarniðurstöður eru teknar saman í töflu 10 og á mynd 9.

Tafla 10: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Gastric04

Verkunarbreyta	Enhertu N = 246	Ramucirumab plús paklitaxel N = 248
Heildarlífur (OS)		
Fjöldi tilvika (%)	124 (50,4)	142 (57,3)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	14,7 (12,1; 16,6)	11,4 (9,9; 15,5)
Áhættuhlutfall (95% CI)*	0,70 (0,55; 0,90)	
p-gildi†	P=0,0044	
Lífur án versnunar (PFS) skv. mati rannsakanda		
Fjöldi tilvika (%)	166 (67,5)	156 (62,9)
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	6,7 (5,6; 7,1)	5,6 (4,9; 5,8)
Áhættuhlutfall (95% CI)*	0,74 (0,59; 0,92)	
p-gildi†	p=0,0074	
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) skv. mati rannsakanda††		
n (%)	104 (44,3)	69 (29,1)
95% CI	(37,8; 50,9)	(23,4; 35,3)
p-gildi§	p=0,0006	
Full svörun n (%)	7 (3,0)	3 (1,3)
Hlutasvörun n (%)	97 (41,3)	66 (27,8)
Tímalengd svörunar (DOR) skv. mati rannsakanda		
Miðgildi, mánuðir (95% CI)	7,4 (5,7;10,1)	5,3(4,1; 5,7)

CI = öryggisbil

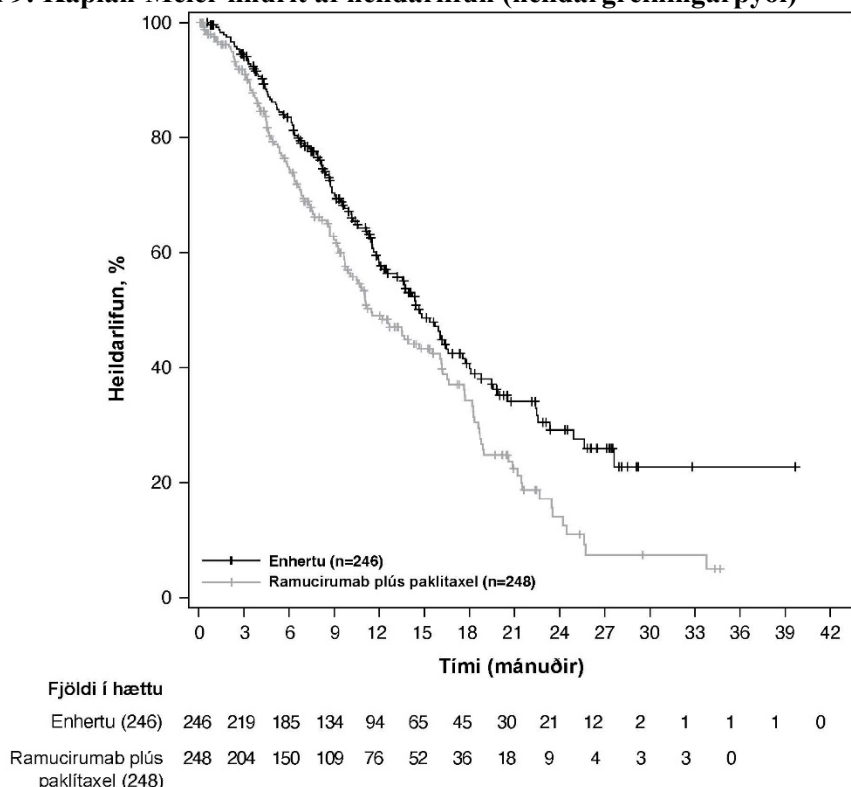
*Tvíhliða p-gildi úr lagskiptu „log-rank“ prófi og lagskiptu Cox hlutfallslegu hættulíkani leiðrétt fyrir IRT lagskiptingarþáttum: HER2-stöðu (IHC 3+ eða IHC 2+/ISH+).

†Byggt á „log-rank“ prófi sem er lagskipt samkvæmt HER2-stöðu (IHC3+ eða IHC2+/ISH+)

††Þátttakendur sem voru gjaldgengir m.t.t. hlutlægs svörunarhlutfalls voru þeir sem var slemmiraðað a.m.k. 77 dögum (þ.e. 2 × 6 vikur - 1 vika) fyrir dagsetningu lokadags gagna fyrir milligreiningu. Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall er reiknað með því að nota gjaldgenga þátttakendur sem nefnara: Enhertu = 235, ramucirumab plús paklitaxel = 237

§Fyrir p-gildi fyrir mismuninn á hlutlægu svörunarhlutfalli er notast við Cochran-Mantel-Haenszel prófið leiðrétt fyrir lagskiptingarþætti: HER2-stöðu (IHC 3+ eða IHC 2+/ISH+).

Mynd 9: Kaplan-Meier línurit af heildarlífun (heildargreiningarþýði)



DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Verkun og öryggi Enhertu voru rannsökuð í DESTINY-Gastric02, 2.stigs, fjölsetra, opinni rannsókn með einum armi, sem gerð var á rannsóknarsetrum í Evrópu og Bandaríkjunum. Rannsóknin tók til sjúklinga með langt gengið HER2-jákvætt kirtilkrabbamein í maga eða maga og vélindamótum, staðbundið eða með meinvörpum, sem hafði versnað meðan á fyrri meðferð með trastuzúmabi stóð. Sjúklingar þurftu að hafa miðlægt staðfesta HER2-jákvæðni sem skilgreind var sem IHC 3+ eða IHC 2+/ISH-jákvæðni. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (pneumonitis) sem þörfuðust meðferðar með sterum eða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu við skimun, sjúklinga með sögu um klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm og sjúklinga með virk meinvörp í heila. Enhertu var gefið með innrennsli í bláæð í skammtinum 6,4 mg/kg á þriggja vikna fresti fram að sjúkdómsversnun, andláti, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturverkunum. Aðalmælikvarðiinn á verkun var staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR).

Hjá sjúklingunum 79 sem tóku þátt í DESTINY-Gastric02 voru lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar: miðgildi aldurs 61 ár (á bilinu 20 til 78); 72% voru karlar; 87% voru hvítir, 5,0% voru asískir og 1,0% voru svartir eða Bandaríkjamenn af afrískum uppruna. Sjúklingar voru með ECOG færnimat annað hvort 0 (37%) eða 1 (63%); 34% voru með kirtilkrabbamein í maga og 66% með kirtilkrabbamein í maga- og vélindamótum; 86% voru IHC 3+ og 13% voru IHC 2+/ISH jákvæðir; og 63% voru með meinvörp í lifur.

Verkunarniðurstöður fyrir hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) og tímalengd svörunar (DOR) eru teknar saman í töflu 11.

Tafla 11: Verkunarniðurstöður í DESTINY-Gastric02 (heildargreiningarþýði*)

Verkunarbreyta	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Lokadagur gagna 8. nóvember 2021</i>	
Staðfest hlutlægt svörunarhlutfall[†] % (95% CI) [‡]	41,8 (30,8;53,4)
Full svörun n (%)	4 (5,1)
Hlutasvörun n (%)	29 (36,7)
Tímalengd svörunar Miðgildi [§] , mánuðir (95% CI) [¶]	8,1 (5,9; NE)

NE = Ekki hægt að meta

*Tekur til allra sjúklinga sem fengu að minnsta kosti einn skammt af Enhertu

[†]Metið með óháðri miðlægrri endurskoðun[‡]Reiknað með Clopper-Pearson aðferð[§]Byggt á Kaplan-Meier mati[¶]Reiknað með Brookmeyer-Crowley aðferð*DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)*

Verkun og öryggi Enhertu var rannsakað í DESTINY-Gastric01, 2. stigs, fjölsetra, opinni, slembiraðaðri rannsókn sem gerð var á rannsóknarsetrum í Japan og Suður-Kóreu. Þessi stuðningsrannsókn tók til fullorðinna sjúklinga með langt gengið, HER2-jákvætt kirtilkrabbamein í maga eða maga- og vélindamótum, staðbundið eða með meinvörpum, sem hafði versnað meðan á að minnsta kosti tveimur fyrri meðferðum stóð, þ.m.t. með trastuzúmabi, flúorópýrimídínlyfi og platinulyfi. Sjúklingum var slembiraðað 2:1 til að fá annað hvort Enhertu (N = 126) eða krabbameinslyfjameðferð samkvæmt vali læknis: annað hvort irinotekan (N = 55) eða paklitaxel (N = 7). Vefjasýni úr æxlum þurftu að hafa miðlægt staðfesta HER2-jákvæðni sem skilgreind var sem IHC 3+ eða IHC 2+/ISH-jákvæðni. Rannsóknin útilokaði sjúklinga með sögu um millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (pneumonitis) sem þörfuðust meðferðar með sterum eða millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (pneumonitis) við skimun, sjúklinga með sögu um klínískt mikilvægan hjartasjúkdóm og sjúklinga með virk meinvörp í heila. Meðferðin var gefin fram að sjúkdómsversnun, andláti, afturköllun samþykkis eða óásættanlegum eiturverkunum. Aðalmælikvarðinn á verkun var staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) samkvæmt óháðu miðlægu mati (ICR) byggðu á RECIST v1.1. Heildarlifun (OS), lifun án versnunar (PFS), tímalengd svörunar (DOR) og staðfest hlutlægt svörunarhlutfall voru einnig aukamælikvarðar á verkun.

Lýðfræðilegir eiginleikar og sjúkdómseinkenni í upphafi rannsóknarinnar voru sambærileg hjá meðferðarhópunum. Hjá sjúklingunum 188 var miðgildi aldurs 66 ár (á bilinu 28 til 82); 76% voru karlar; 100% voru asískir. Sjúklingar voru með ECOG-færnimat annaðhvort 0 (49%) eða 1 (51%); 87% voru með kirtilkrabbamein í maga og 13% voru með kirtilkrabbamein í maga- og vélindamótum; 76% voru IHC 3+ og 23% voru IHC 2+/ISH-jákvæðir; 54% voru með meinvörp í lifur; 29% voru með meinvörp í lungum; summan af þvermáli markmeinsenda var < 5 cm hjá 47%, ≥ 5 til < 10 cm hjá 30% og ≥ 10 cm hjá 17%; 55% höfðu áður fengið tvær meðferðir og 45% höfðu áður fengið þrjár eða fleiri meðferðir við staðbundnu krabbameini sem var langt gengið eða krabbameini með meinvörpum.

Verkunarniðurstöður (lokadagur gagna: 3. júní 2020) fyrir Enhertu (n = 126) samanborið við lyfjameðferð samkvæmt vali læknis (n = 62) voru staðfest hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) 39,7% (95% CI: 31,1; 48,8) samanborið við 11,3% (95% CI: 4,7; 21,9). Hlutfall fullrar svörunar var 7,9% samanborið við 0% og hlutasvörunarhlutfall var 31,7% samanborið við 11,3%. Viðbótarniðurstöður verkunar fyrir Enhertu samanborið við lyfjameðferð samkvæmt vali læknis voru fyrir miðgildi tímalengdar svörunar (DOR) 12,5 mánuðir (95% CI: 5,6; NE) samanborið við 3,9 mánuði (95% CI: 3,0; 4,9). Miðgildi lifunar án versnunar (PFS) var 5,6 mánuðir (95% CI: 4,3; 6,9) samanborið við 3,5 mánuði (95% CI: 2,0; 4,3; áhættuhlutfall (HR) = 0,47 [95% CI: 0,31; 0,71]). Greining á heildarlifun, fyrirfram tilgreindri við 133 dauðsföll, sýndi ávinning af meðferð með Enhertu hvað

varðar lifun samanborið við hópinn sem fékk lyfjameðferð samkvæmt vali læknis (áhættuhlutfall = 0,60). Miðgildi heildarlifunar var 12,5 mánuðir (95% CI: 10,3; 15,2) hjá hópnum sem fékk Enhertu og 8,9 mánuðir (95% CI: 6,4; 10,4) hjá hópnum sem fékk lyfjameðferð samkvæmt vali læknis.

Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur fallið frá kröfu um að lagðar verði fram niðurstöður úr rannsóknum hjá öllum undirhópum barna við brjóstakrabbameini, NSCLC og magakrabbameini (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Frásög

Trastuzúmað deruxtekan er gefið í bláæð. Engar rannsóknir hafa verið gerðar á öðrum íkomuleiðum.

Dreifing

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var áætlað dreifingarrúmmál miðhólfs (V_c) fyrir trastuzúmað deruxtekan 2,68 l og tóþóisómerasa I hemil, DXd, 28,0 l.

In vitro var meðaltal próteinbindingar DXd í mannaplasmu u.þ.b. 97%.

In vitro var þéttihlutfall DXd á milli blóðs og plasmu u.þ.b. 0,6.

Umbrot

Trastuzúmað deruxtekan gengst undir klofning með leysikornaensímum innan frumu til að losa DXd.

Gert er ráð fyrir að mannaðlagada HER2 IgG1 einstofna mótefnið sé brotið niður í lítil peptíð og amínósýrur í gegnum efnasundrunarbrautir á sama hátt og innrænt IgG.

In vitro rannsóknir á umbrotum í netbólum úr mannalífur benda til þess að DXd sé aðallega umbrotið af CYP3A4 í gegnum oxunarbrautir.

Brotthvarf

Reiknuð úthreinsun trastuzúmað deruxtekans eftir gjöf lyfsins í bláæð hjá sjúklingum með HER2-jákvætt, HER2-lágt brjóstakrabbamein eða HER2-stökkbreytt NSCLC með meinvörpum var 0,4 l/dag samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum og úthreinsun DXd var 18,4 l/klst. Hjá sjúklingum með langt gengið kirtilkrabbamein í maga eða maga og vélindamótum, staðbundið eða með meinvörpum, var úthreinsun trastuzúmað deruxtekans um það bil 20% hærri en hjá sjúklingum með HER2-jákvætt brjóstakrabbamein með meinvörpum. Í lotu 3 var helmingunartími brotthvarfs (t_{1/2}) trastuzúmað deruxtekans og losaðs DXd var u.þ.b. 7 dagar. Miðlungsmikil uppsöfnun trastuzúmað deruxtekans (u.þ.b. 35% í meðferðarlotu 3 samanborið við meðferðarlotu 1) kom í ljós.

Eftir að rottum var gefið DXd í bláæð var helsta útskilnaðarleiðin með hægðum um gallveg. DXd var sá þáttur sem mest var af í þvagi, hægðum og galli. Eftir að öpum var gefið trastuzúmað deruxtekan í eitt skipti í bláæð (6,4 mg/kg) var óbreytt losað DXd sá þáttur sem mest var af í þvagi og hægðum. Útskilnaður DXd var ekki rannsakaður hjá mönnum.

In vitro milliverkanir

Áhrif Enhertu á lyfjahvörf annarra lyfja

In vitro rannsóknir gefa til kynna að DXd hefur ekki hamlandi áhrif á helstu CYP450 ensímin, þar á meðal CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A. *In vitro* rannsóknir gefa til kynna að DXd hefur ekki hamlandi áhrif á OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP eða BSEP ferjur.

Áhrif annarra lyfja á lyfjahvörf Enhertu

In vitro var DXd hvarfefni P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 og BCRP.

Ekki er búist við neinum klínískt mikilvægum milliverkunum við lyf sem eru hemlar á MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B eða BCRP ferjur (sjá kafla 4.5).

Línulegt/ólínulegt samband

Útsetning fyrir trastuzúmað deruxtekani og losaðs DXd eftir gjöf í bláæð jókst í réttu hlutfalli við skammt á skammtabilinu 3,2 mg/kg til 8,0 mg/kg (u.þ.b. 0,6 til 1,5-faldan ráðlagðan skammt) með litlum eða miðlungsmiklum breytileika á milli einstaklinga. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum var breytileiki á milli einstaklinga hvað varðar brotthvarf trastuzúmað deruxtekans og DXd 24% og 28%, í sömu röð, og miðlægt dreifingarrúmmál var 16% og 55%, í sömu röð. Breytileiki á milli einstaklinga hvað varðar AUC-gildi (flatarmál undir sermispéttni-tímaferli) fyrir trastuzúmað deruxtekan og DXd var u.þ.b. 8% og 14%, í sömu röð.

Sérstakir sjúklingahópar

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hafði aldur (20-96 ára), kynþáttur, þjóðerni, kyn og líkamsþyngd ekki klínískt mikilvæg áhrif á útsetningu fyrir trastuzúmað deruxtekani eða losuðu DXd.

Aldraðir

Þýðisgreiningin á lyfjahvörfum sýndi fram á að aldur (bil: 20-96 ára) hafði ekki áhrif á lyfjahvörf trastuzúmað deruxtekans.

Skert nýrnastarfsemi

Ekki var gerð sérstök rannsókn með tilliti til skertrar nýrnastarfsemi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum sem tók til sjúklinga með væga (kreatínínúthreinsun [CLCr] ≥ 60 og < 90 ml/mín.) eða miðlungsmikla (CLCr ≥ 30 og < 60 ml/mín.) skerðingu á nýrnastarfsemi (áætluð með Cockcroft-Gault), hafði væg eða miðlungsmikil skerðing á nýrnastarfsemi ekki áhrif á lyfjahvörf losaðs DXd samanborið við eðlilega nýrnastarfsemi (CLCr ≥ 90 ml/mín.).

Skert lifrastarfsemi

Ekki var gerð sérstök rannsókn með tilliti til skertrar lifrastarfsemi. Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum eru áhrif breytinga á lyfjahvörf trastuzúmað deruxtekans hjá sjúklingum með heildargallrauða $\leq 1,5$ -föld ULN, óháð gildi ASAT, ekki klínískt mikilvæg. Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með heildargallrauða $> 1,5$ til 3-föld ULN, óháð gildi ASAT, til að draga ályktanir og engar upplýsingar liggja fyrir um sjúklinga með heildargallrauða > 3 -föld ULN, óháð gildi ASAT (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Börn

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að kanna lyfjahvörf trastuzúmað deruxtekans hjá börnum eða unglingum.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Hjá dýrum komu fram eiturvekanir í vessa- og blóðmyndandi líffærum, þörmum, nýrum, lungum, eistum og húð eftir gjöf trastuzúmað deruxtekans við útsetningu fyrir tópoísómerasa I hemli (DXd) sem er lægri en klínísk útsetning í plasma. Hjá þessum dýrum var útsetning fyrir einstofna mótefninu sem er samtengt við lyf (ADC) sambærileg eða hærri en klínísk útsetning í plasma.

DXd olli litningaskemmdum bæði í *in vivo* smákjarnaprófi á beinmerg hjá rottum og í *in vitro* prófi á litningafrávikum í lungum kínverskra hamstra og var ekki stökkbreytandi í *in vitro* prófi á víxluðum stökkbreytingum hjá bakteríum.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum með trastuzúmaðeruxtekani.

Ekki hafa verið gerðar sérstakar rannsóknir á frjósemi með trastuzúmaðeruxtekani. Samkvæmt almennum dýrarannskóknum á eiturvekunum á æxlun getur trastuzúmaðeruxtekan dregið úr æxlunarstarfsemi og frjósemi karla.

Ekki hafa verið gerðar rannsóknir á eiturvekunum á æxlun eða þroska með trastuzúmaðeruxtekani. Samkvæmt niðurstöðum úr almennum dýrarannskóknum á eiturvekunum höfðu trastuzúmaðeruxtekan og DXd eiturvekanir á frumur sem skipta sér hratt (í eitlum / blóðmyndandi líffærum, þörmum og eistum) og DXd hafði eiturvekanir á erfðæfni, sem bendir til þess að það geti haft eiturvekanir á fósturvísu og vansköpunarvaldandi áhrif.

6. Lyfjagerðarfræðilegar upplýsingar

6.1 Hjálparefni

L-histidín
L-histidín hýdróklóríðmónóhýdrat
Súkrósi
Pólýsorbit 80 (E433)

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

Ekki má nota natríumklóríð innrennslislausn til blöndunar eða þynningar þar sem hún getur valdið myndun agna.

6.3 Geymsluþol

Órofið hettuglas

4 ár.

Blönduð lausn

Sýnt hefur verið fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 48 klukkustundir við 2 °C til 8 °C.

Frá örverufræðilegu sjónarmiði á að nota lyfið tafarlaust. Ef það er ekki notað strax er geymslutími þess við notkun og geymsluskilyrði fyrir notkun á ábyrgð notandans og á yfirleitt ekki að vera lengri en 24 klukkustundir við 2 °C til 8 °C, nema þynning hafi farið fram við stýrðar og gildaðar aðstæður að viðhafðri smitgát.

Þynnt lausn

Mælt er með því að nota þynntu lausnina strax. Ef hún er ekki notuð strax má geyma blönduðu lausnina sem þynnt er í innrennslispökum sem innihalda 5% glúkósalausn við stofuhita (≤ 30 °C) í allt að 4 klukkustundir, þar skal telja með undirbúningstíma og innrennslitíma, eða í kæli við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klukkustundir, varða gegn ljósi.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C - 8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð fláts og innihald

Enhertu kemur í 10 ml gulbrúnu hettuglasi úr bórsílikatgleri af tegund 1 sem er innsiglað með lagskiptum flúoróresín bútýlgúmmítappa, og gulu pólýprópýlen/ál smelluloki. Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagjöf er mikilvægt að skoða merkimiða hettuglassins til að tryggja að lyfið sem verið er að undirbúa og gefa sé Enhertu (trastuzúmab deruxtekan) en ekki trastuzúmab eða trastuzúmab emtansín.

Nota skal viðeigandi aðferðir við undirbúning krabbameinslyfja. Nota skal viðeigandi smitgátartækni við eftirfarandi blöndunar- og þynningaraðferðir.

Blöndun

- Blandið rétt fyrir þynningu.
- Þörf getur verið á að nota fleiri en eitt hettuglas til að ná fullum skammti. Reiknið út skammtinn (mg), heildarrúmmál sem þarf af blönduðu Enhertu lausninni og þann fjölda hettuglása með Enhertu sem þarf (sjá kafla 4.2).
- Blandið hvert 100 mg hettuglas með því að nota sæfða sprautu til að sprauta 5 ml af vatni fyrir stungulyf hægt í hvert hettuglas til að ná fram lokaþéttni sem nemur 20 mg/ml.
- Þyrlið hettuglasinu varlega þangað til lyfið hefur leyst upp að fullu. Má ekki hrista.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 48 klukkustundir við 2 °C til 8 °C. Geymið hettuglösinn með blönduðu Enhertu í kæli við 2 °C til 8 °C, varin gegn ljósi. Má ekki frjósa.
- Blandaða lyfið inniheldur engin rotvarnarefni og er eingöngu ætlað til einnar notkunar.

Þynning

- Dragið reiknaða magnið úr hettuglasinu/glösunum með sæfðri sprautu. Skoðið blönduðu lausnina með tilliti til agna og mislitunar. Lausnin á að vera tær og litlaus eða ljósgul. Notið ekki ef sýnilegar agnir eru í lausninni eða ef hún er skýjuð eða mislituð.
- Þynnið reiknaða magnið af blönduðu Enhertu í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 5% glúkósalausn til innrennslis. Notið ekki natríumklóríðlausn (sjá kafla 6.2). Mælt er með því að nota innrennslispoka úr pólývínýlklóríði eða pólýólefini (samfjölliða etýlens og pólýprópýlens).
- Hvolfið innrennslispokanum varlega til að blanda lausnina vel. Má ekki hrista.
- Hyljið innrennslispokann til varnar gegn ljósi.
- Ef lausnin er ekki notuð strax má geyma hana við stofuhita (≤ 30 °C) í allt að 4 klukkustundir, að meðtöldri blöndun og innrennslis, eða í kæli við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klukkustundir, varða gegn ljósi. Má ekki frjósa.
- Fargið öllum leifum sem eftir eru í hettuglasinu.

Lyfjagjöf

- Ef tilbúna innrennslislausnin var geymd í kæli (2 °C til 8 °C) er mælt með því að lausnin fái að ná stofuhita fyrir gjöf, varin gegn ljósi.
- Enhertu má eingöngu gefa sem innrennsli í bláæð með 0,20 eða 0,22 mikrona slöngusíu úr pólýetersúlfóni (PES) eða pólýsúlfóni (PS).
- Gefa skal upphafsskammtinn sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum. Ef fyrra innrennslið þoldist vel, má gefa síðari skammta af Enhertu sem innrennsli á 30 mínútum. Má ekki gefa sem inndælingu eða hleðsluskammt í bláæð (sjá kafla 4.2).
- Hyljið innrennslispokann til varnar gegn ljósi.
- Ekki má blanda Enhertu saman við önnur lyf eða gefa önnur lyf í gegnum sömu bláæðaslöngu.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Þýskaland

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1508/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 18. janúar 2021
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 28. október 2024

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

{DD mánuður ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

A. FRAMLEIÐANDI LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐANDI SEM ER ÁBYRGUR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðanda líffræðilegra virkra efna

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Sviss

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Þýskaland

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í grein 9 í reglugerð (EB) nr. 507/2006 og í samræmi við það skal markaðsleyfishafi leggja fram samantektir um öryggi lyfsins á 6 mánaða fresti.

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

• Áætlun um áhættustjórnun

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu eru nauðsynlegar fyrir örugga og árangursríka notkun lyfsins.

Fyrir markaðssetningu trastuzúmað deruxtekans í hverju aðildarríki þarf markaðsleyfishafi að komast að samkomulagi við viðkomandi lögbært yfirvald um innihald og uppsetningu fræðsluáætlunarinnar

(leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn, sjúklingakort fyrir millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu og leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn um ranga lyfjagjöf af völdum ruglings), þar á meðal samskiptamiðla, dreifingaraðferðir og alla aðra þætti áætlunarinnar.

Fræðsluáætluninni er ætlað að:

- I) Tryggja skjóta greiningu á millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu til þess að hægt sé að hefja viðeigandi meðferð fljótt og til þess að draga úr versnun sjúkdómsins.
- II) Auka árvekni heilbrigðisstarfsmanna m.t.t. mögulegrar hættu á rangri lyfjagjöf í tengslum við rugling á lyfjum vegna aðgengis að mörgum lyfjum sem innihalda trastuzúmab og trastuzúmab emtansín.

Markaðsleyfishafi skal sjá til þess að allir heilbrigðisstarfsmenn og sjúklingar sem gert er ráð fyrir að skammti og fá trastuzúmab deruxtekan, í hverju aðildarríki þar sem trastuzúmab deruxtekan er markaðssett, fá eftirfarandi fræðsluefni afhent.

I) Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn varðandi millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Samantekt á mikilvægum upplýsingum um trastuzúmab deruxtekan-virkjaðan millivefslungnasjúkdóm/millivefslungnabólgu (t.d. tíðni, gráðu, tíma fram að upphafi) sem fram hefur komið í klínískum rannsóknum
- Lýsingu á viðeigandi eftirliti og mati á millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu hjá sjúklingum sem fá trastuzúmab deruxtekan
- Nákvæma lýsingu á meðhöndlun millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu hjá sjúklingum sem fá meðferð með trastuzúmab deruxtekani, þ.m.t. leiðbeiningar um tímabundið hlé á meðferð, minnkun skammta og stöðvun meðferðar við millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu
- Áminningu fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að þeir skuli endurtaka upplýsingarnar um einkenni millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu við hverja komu sjúklings, þ.m.t. upplýsingar um hvenær sjúklingar eigi að leita til heilbrigðisstarfsmanns (t.d. hvaða einkennum eigi að vera á verði gagnvart og mikilvægi þess að mæta í skipulagða viðtalstíma)
- Áminningu fyrir heilbrigðisstarfsmenn um að afhenda sjúklingnum sjúklingakortið og ráðleggja þeim að hafa sjúklingakortið ávallt meðferðis

II) Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn til að koma í veg fyrir ranga lyfjagjöf

Leiðbeiningar fyrir heilbrigðisstarfsmenn innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Viðvörðun til heilbrigðisstarfsmanna um mögulega hættu á ruglingi á milli Enhertu (trastuzúmab deruxtekans) og annarra lyfja sem innihalda trastuzúmab og HER2 mótefnatengda lyfsins Kadcyla (trastuzúmab emtansíns)
- Aðferðir til að minnka líkur á rangri lyfjaávisun vegna líkra nafna virkra efna og aðferðir fyrir lækna til að forðast villur við ávisun lyfsins
- Samanburð á útliti söluumbúða Enhertu (trastuzúmab deruxtekans) og annarra lyfja sem innihalda trastuzúmab og HER2 mótefnatengda lyfsins Kadcyla (trastuzúmab emtansíns)
- Mögulegar leiðir fyrir lyfjafræðinga til að forðast rugling við undirbúning lyfsins
- Nákvæmar upplýsingar um skömmtun, aðferð við lyfjagjöf og undirbúning og einnig leiðbeiningar fyrir hjúkrunarfræðinga um hvernig forðast má ranga lyfjagjöf við gjöf lyfsins

III) Sjúklingakort

Sjúklingakortið inniheldur eftirfarandi lykilatriði:

- Lýsingu á mikilvægri hættu á millivefslungnasjúkdómi/millivefslungnabólgu í tengslum við notkun trastuzúmab deruxtekans

- Lýsingu á lykileinkennum millivefslungnasjúkdóms/millivefslungnabólgu og leiðbeiningar um hvenær leita skuli til heilbrigðisstarfsmanns
- Samskiptaupplýsingar læknisins sem ávísaði trastuzúmab deruxtekani
- Tilvísun í fylgiseðil lyfsins

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14-a í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Til að sýna fram á öryggi og verkun Enhertu til meðferðar fullorðinna sjúklinga með langt gengið lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð (NSCLC) þar sem æxlin eru með virkjandi HER2 (ERBB2) stökkbreytingu og sem þarfnast altæktrar meðferðar í kjölfar lyfjameðferðar með platinulyfi, með eða án ónæmismeðferðar, skal markaðsleyfishafinn leggja fram niðurstöður úr rannsókninni DESTINY-Lung04, opinni, slembiraðaðri, fjölsetra, 3. stigs rannsókn til að meta verkun og öryggi trastuzúmab deruxtekans sem fyrstu meðferðar við óskurðtæku NSCLC, sem er langt gengið eða með meinvörpum, sem hefur HER2 stökkbreytingar í táknröð 19 eða 20.	4. ársfjórðungur 2026

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

Enhertu 100 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
trastuzúmab deruxtekan

2. VIRK(T) EFNI

Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennslisþykkni, lausn inniheldur: 100 mg af trastuzúmab deruxtekani.
Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 5 ml af lausn 20 mg/ml af trastuzúmab deruxtekani

3. HJÁLPAREFNI

Hjálparefni: L-histidín, L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat, súkrósi, pólýsorbit 80 (E433).

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu.
Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

Frumudrepandi

Ekki má gefa Enhertu í stað trastuzúmabs eða trastuzúmab emtansíns.

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Má ekki frjósa.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Þýskaland

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/20/1508/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLASI

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Enhertu 100 mg stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn
trastuzúmab deruxtekan
Til notkunar i.v. eftir blöndun og þynningu

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

100 mg

6. ANNÐ

Frumudrepandi

B. FYLGISEÐILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Enhertu 100 mg stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn trastuzúmab deruxtekan

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en þér er gefið lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Enhertu og við hverju það er notað
2. Áður en þér er gefið Enhertu
3. Hvernig þér er gefið Enhertu
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Enhertu
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Enhertu og við hverju það er notað

Upplýsingar um Enhertu

Enhertu er krabbameinslyf sem inniheldur virka efnið trastuzúmab deruxtekan. Einn hluti lyfsins er einstofna mótefni sem tengist á sértækan hátt frumum sem eru með HER2 próteinið á yfirborðinu (HER2-jákvæðar), eins og við á um sumar krabbameinsfrumur. Hinn virki hluti Enhertu er DXd, efni sem getur drepit krabbameinsfrumur. Þegar lyfið hefur tengst HER2-jákvæðu krabbameinsfrumunum fer DXd inn í frumurnar og drepur þær.

Við hverju Enhertu er notað

Enhertu er notað til meðferðar hjá fullorðnum sem:

- eru með **HER2-jákvætt brjóstakrabbamein** sem hefur breiðst út til annarra hluta líkamans (sjúkdóm með meinvörpum) eða ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð og hafa reynt eina eða fleiri aðrar meðferðir sem eru sértækar gegn HER2-jákvæðu brjóstakrabbameini.
- eru með **HER2-lágt eða HER2-ofurlágt brjóstakrabbamein** sem hefur breiðst út til annarra hluta líkamans (sjúkdóm með meinvörpum) eða ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð og hafa áður fengið meðferð. Próf verður framkvæmt til að ganga úr skugga um að Enhertu sé rétta lyfið fyrir þig.
- eru með **HER2-stökkbreytt lungnakrabbamein sem ekki er af smáfrumugerð** sem hefur breiðst út til annarra hluta líkamans eða ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð og sem hafa áður reynt meðferð. Próf verður framkvæmt til að ganga úr skugga um að Enhertu sé rétta lyfið fyrir þig.
- eru með **HER2-jákvætt magakrabbamein** sem hefur breiðst út til annarra hluta líkamans eða til svæða nálægt maganum sem ekki er hægt að fjarlægja með skurðaðgerð og hafa einnig reynt aðra meðferð sem er sértæk gegn HER2-jákvæðu magakrabbameini.

2. Áður en þér er gefið Enhertu

Ekki má gefa þér Enhertu

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir trastuzúmab deruxtekani eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

Ef þú ert ekki viss um hvort þú sért með ofnæmi, skaltu leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Enhertu.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitaðu ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingnum áður en þér er gefið Enhertu eða meðan á meðferðinni stendur ef þú ert með:

- hósta, mæði, hita eða önnur ný eða versnandi vandamál tengd öndun. Þetta geta verið einkenni alvarlegs og hugsanlega banvæns lungnasjúkdóms sem kallast millivefslungnasjúkdómur. Saga um lungnasjúkdóm eða nýrnavandamál getur aukið hættuna á því að fá millivefslungnasjúkdóm. Læknirinn gæti þurft að fylgjast með lungunum á meðan þú tekur lyfið.
- kuldahroll, hita, sár í munni, magaverki eða verki við þvaglát. Þetta geta verið einkenni sýkingar sem orsakast af fækkun hvítra blóðkorna sem kallast daufkyrningar.
- nýtilkomna eða versnandi mæði, hósta, þreytu, þrota á öklum eða fótleggjum, óreglulegan hjartslátt, skyndilega þyngdaraukningu, sundl eða meðvitundarleysi. Þetta geta verið einkenni ástands sem veldur því að hjartað getur ekki dælt blóði nægilega vel (skert útfallsbrot vinstri slegils).
- lifrарvandamál. Læknirinn gæti þurft að fylgjast með lifrinni á meðan þú tekur lyfið.

Læknirinn mun framkvæma rannsóknir áður en meðferð með Enhertu er hafin og meðan á henni stendur.

Börn og unglingar

Enhertu er ekki ætlað neinum yngri en 18 ára. Þetta er vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um hversu vel það virkar hjá þessum aldurshópi.

Notkun annarra lyfja samhliða Enhertu

Látið lækninn eða hjúkrunarfræðinginn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð.

Meðganga, brjóstagjöf, getnaðarvarnir og frjósemi

- **Meðganga**
Enhertu er **ekki ætlað til notkunar** á meðgöngu vegna þess að það getur valdið ófæddu barni skaða.
Láttu lækninn tafarlaust vita um meðgöngu, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð áður en meðferðin er hafin eða meðan á henni stendur.
- **Brjóstagjöf**
Ekki má hafa barn á brjósti meðan á meðferð með Enhertu stendur og í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn. Það er vegna þess að ekki er þekkt hvort Enhertu berst í brjóstamjólk. Leitaðu ráða hjá læknum.
- **Getnaðarvarnir**
Notaðu örugga getnaðarvörn til að forðast þungun meðan á meðferð með Enhertu stendur.

Konur sem nota Enhertu þurfa að halda áfram að nota getnaðarvörn í að minnsta kosti 7 mánuði eftir síðasta skammtinn af Enhertu.

Karlar sem nota Enhertu og eiga kvenkyns maka sem getur orðið þunguð þurfa að nota örugga getnaðarvörn:

- meðan á meðferðinni stendur og
- í að minnsta kosti 4 mánuði eftir síðasta skammtinn af Enhertu.

Leitaðu ráða hjá læknum um bestu getnaðarvörnina fyrir þig. Einnig skaltu leita ráða hjá læknum áður en þú hættir notkun getnaðarvarnar.

- **Frjósemi**

Ef þú ert karl sem færð meðferð með Enhertu skaltu ekki feðra barn í 4 mánuði eftir meðferðina heldur fá ráðgjöf varðandi varðveislu sæðis fyrir meðferð, vegna þess að lyfið getur dregið úr frjósemi þinni. Því skaltu leita ráða hjá læknum áður en meðferðin er hafin.

Akstur og notkun véla

Ólíklegt er að Enhertu hafi áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Gættu varúðar ef þú finnur fyrir þreytu, sundli eða ert með höfuðverk.

Enhertu inniheldur pólýsorbát 80

Lyfið inniheldur 1,5 mg af pólýsorbati 80 í hverju 100 mg hettuglasi.

Pólýsorbót geta valdið ofnæmisviðbrögðum. Láttu lækinn vita ef þú ert með eitthvert þekkt ofnæmi.

3. Hvernig þér er gefið Enhertu

Þér verður gefið Enhertu á sjúkrahúsi eða heilsugæslustöð:

- Ráðlagður skammtur af Enhertu til meðferðar á:
 - HER2-jákvæðu, HER2-lágu eða HER2-ófurlágu brjóstakrabbameini er 5,4 mg fyrir hvert kíló af líkamsþyngd þinni, á 3 vikna fresti.
 - HER2-stökkbreyttu lungnakrabbameini sem ekki er af smáfrumugerð er 5,4 mg fyrir hvert kíló af líkamsþyngd þinni, á 3 vikna fresti.
 - HER2-jákvæðu magakrabbameini er 6,4 mg fyrir hvert kíló af líkamsþyngd þinni, á 3 vikna fresti.
- Læknirinn eða hjúkrunarfræðingur munu gefa þér Enhertu með innrennsli (dreypi) í bláæð.
- Fyrsta innrennslið verður gefið á 90 mínútum. Ef það gengur vel, gætu innrennslin í næstu heimsóknunum verið gefin á 30 mínútum.
- Læknirinn ákveður hversu margar meðferðir þú þarft.
- Læknirinn gæti gefið þér lyf til að koma í veg fyrir ógleði og uppköst fyrir hvert Enhertu innrennsli.
- Ef þú færð innrennslistengd einkenni, gæti læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn hægt á innrennslinu eða gert hlé á eða hætt meðferðinni.
- Fyrir og meðan á meðferð með Enhertu stendur mun læknirinn framkvæma rannsóknir sem geta falið í sér:
 - blóðprufur til að athuga blóðfrumur, lifur og nýru.
 - mælingar til að athuga hjartað og lungun.
- Læknirinn gæti ákveðið að minnka skammtinn eða hætta meðferðinni tímabundið eða varanlega, en það fer eftir aukaverkunum.

Ef þú kemst ekki í tíma til að fá Enhertu

Hafðu strax samband við lækinn til að fá nýjan tíma.

Það er mjög mikilvægt að þú missir ekki af skammti af lyfinu.

Ef þú hættir að fá Enhertu

Þú mátt ekki hætta meðferð með Enhertu án þess að hafa samband við lækinn.

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Láttu lækinn vita ef þú færð aukaverkanir, einnig aukaverkanir sem ekki eru taldar upp í þessum fylgiseðli.

Láttu lækinn tafarlaust vita ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi einkennum. Þetta geta verið merki um alvarlegt, hugsanlega banvænt, ástand. Tafarlaus læknismeðferð getur hjálpað til við að koma í veg fyrir að þessi vandamál verði alvarlegri.

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá meira en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- Lungnasjúkdómur sem kallast millivefslungnasjúkdómur með einkennum sem geta m.a. verið hósti, mæði, hiti eða önnur ný eða versnandi vandamál tengd öndun
- Sýking af völdum fækkunar daufkynninga (tegund hvítra blóðkorna) með einkennum sem geta m.a. verið kuldaþrollur, hiti, sár í munni, magaverkir eða verkir við þvaglát.
- Hjartavandamál sem kallast truflun á starfsemi vinstri slegils með einkennum sem geta m.a. verið nýtilkomin eða versnandi mæði, hósti, þreyta, þroti á ökkjum eða fótleggjum, óreglulegur hjartsláttur, skyndileg þyngdaraukning, sundl eða meðvitundarleysi

Aðrar aukaverkanir

Tíðni og alvarleiki aukaverkana getur verið mismunandi eftir skammtinum sem þú fékkst. Láttu lækinn eða hjúkrunarfræðing vita ef þú tekur eftir einhverjum af eftirfarandi aukaverkunum:

Mjög algengar (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- ógleði, uppköst
- þreyta
- blóðprufur sýna fækkun rauðra eða hvítra blóðkorna, eða blóðflagna
- minnkuð matarlyst
- hármisir
- niðurgangur
- hægðatregða
- blóðprufur sýna hækkuð gildi lifrarensíma svo sem transamínasa
- verkir í vöðvum og beinum
- kviðverkir (magaverkur)
- þyngdartap
- hiti
- sýkingar í nefi og hálsi, þar með talið flensulík einkenni
- höfuðverkur
- blóðprufur sýna lágt kalíumgildi í blóði
- blöðrur í eða umhverfis munninn
- hósti
- meltingartregða
- þroti á ökkjum og fótum

Algengar (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- öndunarerfiðleikar
- sýking í lungum
- blóðprufur sýna hækkuð gildi gallrauða, alkalísks fosfatasa eða kreatíníns í blóði
- blóðnasir
- sundl
- útbrot

- blóðprufur sýna lækkuð gildi rauðra blóðkorna, hvíttra blóðkorna og blóðflagna (blóðfrumnafæð)
- breytt/vont bragð í munni
- augnþurrkur
- kláði
- uppþemba
- þokusýn
- litabreytingar á húð
- þorsti, munnþurrkur
- hiti ásamt fækkun hvíttra blóðkorna sem kallast daufkyrningar
- mikið loft í maga eða þörmum
- bólga í maga
- viðbrögð sem tengjast innrennsli lyfsins sem geta m.a. falið í sér hita, kuldahroll, andlitsroða, kláða eða útbrot

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Enhertu

Heilbrigðisstarfsmenn geyma Enhertu á sjúkrahúsinu eða heilsugæslustöðinni þar sem þú færð meðferð. Upplýsingar um geymslu eru sem hér segir:

- Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.
- Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og hettuglasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.
- Geymið í kæli (2 °C - 8 °C). Má ekki frjósa.
- Tilbúna innrennisláusnin er stöðug í allt að 24 klst. við 2 °C - 8 °C varin gegn ljósi og henni skal fargað að þeim tíma loknum.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Enhertu inniheldur

- Virka innihaldsefnið er trastuzúmað deruxtekan. Eitt hettuglas með stofni fyrir innrennislíþykni, lausn inniheldur 100 mg af trastuzúmað deruxtekani. Eftir blöndun inniheldur eitt hettuglas með 5 ml af lausn 20 mg/ml af trastuzúmað deruxtekani.
- Önnur innihaldsefni eru L-histidín, L-histidín hýdróklóríðeinhýdrat, súkrósi, pólýsorbat 80 (E433).

Lýsing á útliti Enhertu og pakkingastærðir

Enhertu er hvítt eða gulhvítt frostþurrkað duft sem kemur í glæru gulbrúnu hettuglas með gúmmítappa, álinnsigli og smelluloki úr plasti. Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Þýskaland

Framleiðandi

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Þýskaland

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <https://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum:

Til að koma í veg fyrir mistök við lyfjagið skal athuga merkimiða hettuglassins til að tryggja að lyfið sem verið er að undirbúa og gefa sé Enhertu (trastuzúmab deruxtekan) en ekki trastuzúmab eða trastuzúmab emtansín.

Nota skal viðeigandi aðferðir við undirbúning krabbameinslyfja. Nota skal viðeigandi smitgátartækni við eftirfarandi blöndunar- og þynningaraðferðir.

Blöndun

- Blandið rétt fyrir þynningu.
- Þörf getur verið á að nota fleiri en eitt hettuglas til að ná fullum skammti. Reiknið út skammtinn (mg), heildarrúmmál sem þarf af blönduðu Enhertu lausninni og þann fjölda hettuglasa með Enhertu sem þarf.
- Blandið hvert 100 mg hettuglas með því að nota sæfða sprautu til að sprauta 5 ml af vatni fyrir stungulyf hægt í hvert hettuglas til að ná fram lokaþéttni sem nemur 20 mg/ml.
- Þyrlið hettuglasinu varlega þangað til lyfið hefur leyst upp að fullu. Má ekki hrista.
- Frá örverufræðilegu sjónarmiði skal nota lyfið strax. Ef lyfið er ekki notað strax hefur verið sýnt fram á efna- og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í allt að 48 klukkustundir við 2 °C til 8 °C. Geymið hettuglösinn með blönduðu Enhertu í kæli við 2 °C til 8 °C, varin gegn ljósi. Má ekki frjósa.
- Blandaða lyfið inniheldur engin rotvarnarefni og er eingöngu ætlað til einnar notkunar.

Þynning

- Dragið reiknaða magnið úr hettuglasinu/glösunum með sæfðri sprautu. Skoðið blönduðu lausnina með tilliti til agna og mislitunar. Lausnin á að vera tær og litlaus eða ljósgul. Notið ekki ef sýnilegar agnir eru í lausninni eða ef hún er skýjuð eða mislituð.

- Þynnið reiknaða magnið af blönduðu Enhertu í innrennslispoka sem inniheldur 100 ml af 5% glúkósalausn til innrennslis. Notið ekki natríumklóríðlausn. Mælt er með því að nota innrennslispoka úr pólývínýlklóríði eða pólýólefíni (samfjölíða etýlens og pólýprópýlens).
- Hvolfið innrennslispokanum varlega til að blanda lausnina vel. Má ekki hrista.
- Hyljið innrennslispokann til varnar gegn ljósi.
- Ef lausnin er ekki notuð strax má geyma hana við stofuhita (≤ 30 °C) í allt að 4 klukkustundir, að meðtaldri blöndun og innrennsli, eða í kæli við 2 °C til 8 °C í allt að 24 klukkustundir, varða gegn ljósi. Má ekki frjósa.
- Fargið öllum leifum sem eftir eru í hettuglasinu.

Lyfjagjöf

- Ef tilbúna innrennslislausnin var geymd í kæli (2 °C til 8 °C) er mælt með því að lausnin fái að ná stofuhita fyrir gjöf, varin gegn ljósi.
- Enhertu má eingöngu gefa sem innrennsli í bláæð með 0,20 eða 0,22 míkrona slöngusíu úr pólýetersúlfóni (PES) eða pólýsúlfóni (PS).
- Gefa skal upphafsskammtinn sem innrennsli í bláæð á 90 mínútum. Ef fyrra innrennslið þoldist vel, má gefa síðari skammta af Enhertu sem innrennsli á 30 mínútum. Má ekki gefa sem inndælingu eða hleðsluskammt í bláæð.
- Hyljið innrennslispokann til varnar gegn ljósi.
- Ekki má blanda Enhertu saman við önnur lyf eða gefa önnur lyf í gegnum sömu bláæðaslöngu.

Förgun

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.