

ANNESS I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIČI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversa.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Enhertu 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kunnett wiehed ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih 100 mg ta' trastuzumab deruxtecan. Wara r-rikostituzzjoni, kunnett wiehed ta' soluzzjoni ta' 5 mL fih 20 mg/mL ta' trastuzumab deruxtecan (ara sezzjoni 6.6).

Trastuzumab deruxtecan huwa konjugat ta' mediċina u antikorp (ADC - *antibody-drug conjugate*) li fih antikorp monoklonali (mAb - *monoclonal antibody*) IgG1 umanizzat kontra l-HER2 bl-istess sekwenza ta' amino acids bħal trastuzumab, magħmul minn ċelluli mammiferi (tal-Ovarju tal-Hamster Ċiniż), marbut ma' DXd b'mod kovalenti, derivattiv ta' exatecan u inibitur ta' topoisomerase I, permezz ta' cleavable linker ibbażat fuq tetrapeptide. Madwar 8 molekuli ta' deruxtecan huma mwahħla ma' kull molekula ta' antikorp.

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunnett ta' 100 mg fih 1.5 mg ta' polysorbate 80 (E433).

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab lajofilizzat ta' lewn abjad għal abjad jagħti fl-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Kanċer tas-sider

Kanċer tas-sider pożittiv għall-HER2

Enhertu bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'kanċer tas-sider li ma jistax jitneħħa jew metastatiku pożittiv għall-HER2 u li rċevew kors wiehed jew aktar preċedenti bbażati kontra l-HER2.

Kanċer tas-sider b'HER2 baxx u b'HER2 baxx hafna

Enhertu bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti

- b'kanċer tas-sider b'HER2 baxx jew HER2 baxx hafna, li ma jistax jitneħħa jew metastatiku, pożittiv għar-riċettur tal-ormoni (HR - *hormone receptor*) li jkunu rċevew mill-inqas terapija endokrinali waħda fl-ambjent metastatiku, u li mhumiex meqjusa adatti għal terapija endokrinali bħala l-kors ta' trattament li jmiss (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

- b'kanċer tas-sider b'HER2 baxx li ma jistax jitneħħa jew metastatiku li jkunu rċewew kimoterapija fil-passat fl-ambjent metastatiku jew żviluppaw rikorrenza tal-marda matul jew fi żmien 6 xhur mit-tlestija tal-kimoterapija awżiljarja (ara sezzjoni 4.2).

Kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar (NSCLC - *Non-small cell lung cancer*)

Enhertu bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'NSCLC avvanzat li t-tumuri tagħhom ikollhom mutazzjoni li tattiva HER2 (ERBB2) u li jeħtieġu terapija sistemika wara kimoterapija abbażi ta' platinum b'immunoterapija jew mingħajrha.

Kanċer gastriku

Enhertu bħala monoterapija huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'adenokarċinoma gastrika jew tal-parti fejn l-istonku jagħqad mal-esofagu (GEJ - *gastroesophageal junction*) pożittiva għall-HER2 avvanzata li rċewew kors preċedenti bbażat fuq trastuzumab.

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Enhertu irid jiġi preskritt minn tabib u jingħata taħt superviżjoni ta' professjonist tal-kura tas-saħħa b'esperjenza fl-użu ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer. Sabiex jiġu evitati żbalji tal-prodott mediċinali, huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-prodott mediċinali li qed jiġi jingħata huwa Enhertu (trastuzumab deruxtecán) u mhux trastuzumab jew trastuzumab emtansine.

Enhertu m'għandux jiġi sostitwit b'trastuzumab jew trastuzumab emtansine.

L-għażla tal-pazjenti

Kanċer tas-sider pożittiv għall-HER2

Pazjenti li jingħataw trattament b'trastuzumab deruxtecán għall-kanċer tas-sider irid ikollhom status ta' tumor pożittiv għall-HER2 iddokumentat, iddefinit bħala punteġġ ta' 3 + permezz tal-immunoistokimika (IHC - *immunohistochemistry*) jew proporzjon ta' ≥ 2.0 b'ibridizzazzjoni *in situ* (ISH - *in situ hybridization*) jew b'ibridizzazzjoni fluworexxenti *in situ* (FISH - *fluorescence in situ hybridization*) evalwat b'apparat mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD - *in vitro diagnostic*) bil-marka CE. Jekk IVD bil-marka CE ma jkunx disponibbli, l-istatus HER2 għandu jiġi evalwat b'test ivvalidat alternattiv.

Kanċer tas-sider b'HER2 baxx jew b'HER2 baxx hafna

Pazjenti li jingħataw trattament b'trastuzumab deruxtecán irid ikollhom status ta' tumor b'HER2 baxx iddokumentat, iddefinit bħala punteġġ ta' IHC 1+ jew IHC 2+/ISH-, jew status ta' tumor b'HER2 baxx hafna, deskritt bħala IHC 0 b'titbiġ tal-membrana (IHC $>0 < 1+$), kif evalwat b'apparat mediku IVD bil-marka CE. Jekk IVD bil-marka CE ma jkunx disponibbli, l-istatus HER2 għandu jiġi evalwat b'test ivvalidat alternattiv (ara sezzjoni 5.1).

NSCLC

Pazjenti li jingħataw trattament b'trastuzumab deruxtecán għal NSCLC avvanzat għandu jkollhom mutazzjoni li tattiva HER2 (ERBB2) misjuba permezz ta' apparat mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD - *in vitro diagnostic*) bil-marka CE. Jekk ma jkunx disponibbli IVD bil-marka CE, l-istat ta' mutazzjoni ta' HER2 għandu jiġi evalwat permezz ta' test alternattiv validat.

Kanċer gastriku

Pazjenti li jingħataw trattament b'trastuzumab deruxtecán għall-kanċer gastriku jew tal-parti fejn l-istonku jagħqad mal-esofagu irid ikollhom status ta' tumor pożittiv għall-HER2 iddokumentat, iddefinit bħala punteġġ ta' 3 + permezz tal-immunoistokimika (IHC) jew proporzjon ta' ≥ 2 b'ibridizzazzjoni *in situ* (ISH) jew b'ibridizzazzjoni fluworexxenti *in situ* (FISH), evalwat b'apparat mediku dijanjostiku *in vitro* (IVD) bil-marka CE. Jekk IVD bil-marka CE ma jkunx disponibbli, l-istatus HER2 għandu jiġi evalwat b'test ivvalidat alternattiv.

Požoloġġja

Kanċer tas-sider

Id-doża rakkomandata ta' Enhertu hija ta' 5.4 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija bħala infużjoni ġol-vini darba kull 3 ġimgħat (ċiklu ta' 21 ġurnata) sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

NSCLC

Id-doża rakkomandata ta' Enhertu hija ta' 5.4 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija bħala infużjoni ġol-vini darba kull 3 ġimgħat (ċiklu ta' 21 ġurnata) sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Kanċer gastriku

Id-doża rakkomandata ta' Enhertu hija ta' 6.4 mg/kg ta' piż tal-ġisem mogħtija bħala infużjoni ġol-vini darba kull 3 ġimgħat (ċiklu ta' 21 ġurnata) sal-progressjoni tal-marda jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Id-doża tal-bidu għandha tingħata bħala infużjoni ta' 90 minuta ġol-vini. Jekk l-infużjoni preċedenti kienet tollerata tajjeb, doži sussegwenti ta' Enhertu jistgħu jingħataw bħala infużjonijiet ta' 30 minuta.

Ir-rata ta' infużjoni ta' Enhertu għandha titnaqqas jew tiġi interrotta jekk il-pazjent jiżviluppa sintomi relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8). Enhertu għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'każ ta' reazzjonijiet severi minhabba l-infużjoni.

Tehid ta' mediċina minn qabel

Enhertu huwa emetogeniku (ara sezzjoni 4.8), li jinkludi nawsja u/jew rimettar li jfegġu aktar tard. Qabel kull doża ta' Enhertu, il-pazjenti għandhom jingħataw mediċini oħra minn qabel b'kors ikkombinat ta' żewġ jew tliet prodotti mediċinali (eż., dexamethasone jew b'antagonist tar-riċettur 5-HT₃ u/jew antagonist tar-riċettur NK1, kif ukoll prodotti mediċinali oħra kif indikat) għall-prevenzjoni tan-nawsja u tar-rimettar ikkawżati mill-kimoterapija.

Modifikazzjonijiet fid-doża

L-immanigġjar ta' reazzjonijiet avversi jista' jkun jehtieg l-interruzzjoni temporanja, it-tnaqqis tad-doża, jew it-twaqqif għalkollox tat-trattament b'Enhertu skont il-linji gwida pprovduti f'Tabelli 1 u 2.

Id-doża ta' Enhertu m'għandhiex terġa' tiżdied wara li jsir tnaqqis fid-doża.

Tabella 1: Skeda tat-tnaqqis tad-doża

Skeda tat-tnaqqis tad-doża	Kanċer tas-sider u NSCLC	Kanċer gastriku
Id-doża tal-bidu rakkomandata	5.4 mg/kg	6.4 mg/kg
L-ewwel tnaqqis fid-doża	4.4 mg/kg	5.4 mg/kg
It-tieni tnaqqis fid-doża	3.2 mg/kg	4.4 mg/kg
Rekwiżit biex tkompli titnaqqas id-doża	Waqqaf it-trattament	Waqqaf it-trattament

Tabella 2: Modifiki fid-doża għal reazzjonijiet avversi

Reazzjoni avversa	Severità		Modifika tat-trattament
Mard interstizjali tal-pulmun (ILD - <i>interstitial lung disease</i>)/pnewmonite	ILD/pnewmonite mingħajr sintomi (Grad 1)		Interrompi Enhertu sakemm jerga' jonqos għal Grad 0, imbagħad: • jekk il-mard jgħaddi fi żmien 28 ġurnata jew inqas mid-data tal-bidu, ibqa' bl-istess doża. • jekk il-mard jgħaddi f'iktar minn 28 ġurnata mid-data tal-bidu, naqqas id-doża b'livell wiehed (ara Tabella 1). • ikkunsidra t-trattament bil-kortikosteroidi malli jkun hemm suspett ta' ILD/pnewmonite (ara sezzjoni 4.4).
	ILD/pnewmonite bis-sintomi (Grad 2 jew aktar)		• Waqqaf Enhertu b'mod permanenti. • Ibda t-trattament bil-kortikosteroidi minnufih malli jkun hemm suspett ta' ILD/pnewmonite (ara sezzjoni 4.4).
Newtropenija	Grad 3 (inqas minn $1.0 \times 10^9/L$)		• Interrompi Enhertu sakemm il-mard jonqos għal Grad 2 jew grad aktar baxx, imbagħad ibqa' bl-istess doża.
	Grad 4 (inqas minn $0.5 \times 10^9/L$)		• Interrompi Enhertu sakemm il-mard jonqos għal Grad 2 jew grad inqas. • Naqqas id-doża b'livell wiehed (ara Tabella 1).
Newtropenija bid-deni	Għadd assolut tan-newtrofili li jkun inqas minn $1.0 \times 10^9/L$ u temperatura oġhla minn $38.3^\circ C$ jew temperatura sostnuta ta' $38^\circ C$ jew aktar għal aktar minn siegħa.		• Interrompi Enhertu sakemm il-mard jgħaddi. • Naqqas id-doża b'livell wiehed (ara Tabella 1).
Tnaqqis fil-porzjon ta' tfiġh 'il barra ventrikulari tax-xellug (LVEF - <i>left ventricular ejection fraction</i>)	LVEF ikbar minn 45% u tnaqqis assolut mil-linja bażi li jkun bejn 10% u 20%		• Kompli t-trattament b'Enhertu.
	LVEF 40% sa 45%	U t-tnaqqis assolut mil-linja bażi huwa inqas minn 10%	• Kompli t-trattament b'Enhertu. • Irrepeti l-valutazzjoni tal-LVEF fi żmien 3 ġimgħat.
		U t-tnaqqis assolut mil-linja bażi huwa bejn 10% u 20%	• Waqqaf Enhertu. • Irrepeti l-valutazzjoni tal-LVEF fi żmien 3 ġimgħat. • Jekk l-LVEF ma jkunx irkupra sa 10% mil-linja bażi, waqqaf Enhertu b'mod permanenti. • Jekk l-LVEF jirkupra sa 10% mil-linja bażi, erga' ibda t-trattament b'Enhertu bl-istess doża.

Reazzjoni avversa	Severità	Modifika tat-trattament
	LVEF ta' inqas minn 40% jew tnaqqis assolut mil-linja bażi li jkun akbar minn 20%	• Interrompi Enhertu. • Irrepeti l-valutazzjoni tal-LVEF fi żmien 3 ġimgħat. • Jekk jiġi kkonfermat LVEF ta' inqas minn 40% jew tnaqqis assolut mil-linja bażi li jkun akbar minn 20%, waqqaf Enhertu b'mod permanenti.
	Insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF - <i>congestive heart failure</i>) sintomatika	• Waqqaf Enhertu b'mod permanenti.

Il-grad ta' tossiċità huma skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version), Verżjoni 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0).

Doża li tittiehed tard jew li tinqabeż

Jekk doża ppjanata tittiehed tard jew tinqabeż, għandha tingħata malajr kemm jista' jkun mingħajr ma tistenna għaċ-ċiklu ppjanat li jmiss. L-iskeda tal-ġhota għandha tiġi aġġustata biex jinżamm intervall ta' 3 ġimgħat bejn id-doži. L-infużjoni għandha tingħata fid-doża u r-rata li l-pazjent kien ittollera fl-infużjoni l-aktar reċenti.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

L-ebda aġġustament fid-doża ta' Enhertu mhuwa meħtieġ f'pazjenti li għandhom 65 sena jew aktar. Ma hemm l-ebda *data* disponibbli f'pazjenti li għandhom ≥ 75 sena.

Indeboliment tal-kliwi

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'indeboliment hafif (tneħħija tal-kreatinina [CLcr] ≥ 60 u < 90 mL/min) jew moderat ($\text{CLcr} \geq 30$ u < 60 mL/min) tal-kliwi (ara sezzjoni 5.2). Il-ħtieġa potenzjali ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi sever jew mard tal-kliwi fl-aħħar stadju ma tistax tiġi determinata peress li indeboliment tal-kliwi sever kien kriterju ta' esklużjoni fi studji kliniċi. Ġiet osservata inċidenza oġġla ta' ILD ta' Grad 1 u 2/pnewmonite li twassal għal żieda fit-twaqqif tat-terapija f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat. F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat fil-linja bażi li rċevew Enhertu 6.4 mg/kg, ġiet osservata inċidenza oġġla ta' reazzjonijiet avversi serji meta mqabbla ma' daww b'funzjoni tal-kliwi normali. Pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat jew sever għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa għal reazzjonijiet avversi inkluż ILD/pnewmonite (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-fwied

L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ f'pazjenti b'bilirubina totali ≤ 1.5 darbiet il-limitu ta' fuq tan-normal (ULN), irrispettivament mill-valur tal-aspartate transaminase (AST). Il-ħtieġa potenzjali ta' aġġustament fid-doża f'pazjenti b'bilirubina totali > 1.5 darbiet tal-ULN, irrispettivament mill-valur tal-AST, ma tistax tiġi determinata minhabba *data* limitata; għalhekk, dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Enhertu fit-tfal u fl-adolexxenti li għandhom inqas minn 18-il sena għadhom ma ġewx determinati. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Enhertu huwa għall-użu għal ġol-vini. Għandu jiġi rikostitwit u dilwit minn professjonist tal-kura tas-saħħa u jingħata bħala infużjoni ġol-vini. Enhertu m'għandux jingħata bħala push jew bolus ġol-vini.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzzjonijiet għall-użu

Sabiex jiġu evitati żbalji tal-prodott mediċinali, huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-prodott mediċinali li qed jithejja u jingħata huwa Enhertu (trastuzumab deruxtecán) u mhux trastuzumab jew trastuzumab emtansine.

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati b'mod ċar.

Mard interstizjali tal-pulmun/pnewmonite

Ġew irrappurtati każijiet ta' mard interstizjali tal-pulmun (ILD), u/jew pnewmonite b'Enhertu (ara sezzjoni 4.8). Ġew osservati riżultati fatali. Il-pazjenti għandhom jiġu avżati biex jirrappurtaw minnufih jekk ikollhom soġġha, dispnea, deni u/jew kwalunkwe sintomi respiratorji godda jew li jmorru għall-aġġar. Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' ILD/pnewmonite. Evidenza ta' ILD/pnewmonite għandha tiġi investigata minnufih. Pazjenti b'ILD/pnewmonite issuspettata għandhom jiġu evalwati b'immaġni radjografika, preferibbilment b'computed tomography (CT) scan. Għandha tiġi kkunsidrata konsultazzjoni ma' pulmonologista. Għal ILD/pnewmonite mingħajr sintomi (Grad 1), ikkunsidra trattament bil-kortikosteroidi (eż., ≥ 0.5 mg/kg/jum prednisolone jew ekwivalenti). Enhertu għandu jitwaqqaf sakemm ikun hemm irkupru għal Grad 0 u jista' jerga' jinbada skont l-istruzzjonijiet f'Tabella 2 (ara sezzjoni 4.2). Għal ILD/pnewmonite bis-sintomi (Grad 2 jew aktar), ibda trattament bil-kortikosteroidi immedjatament (eż., ≥ 1 mg/kg/jum prednisolone jew ekwivalenti) u kompli għal mill-inqas 14-il gurnata segwit bi tnaqqis gradwali bil-mod il-mod fuq medda ta' mill-inqas 4 ġimgħat. Enhertu għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'dijanjożi ta' ILD/pnewmonite bis-sintomi (Grad 2 jew aktar) (ara sezzjoni 4.2). Pazjenti bi storja medika ta' ILD/pnewmonite jew pazjenti b'indeboliment tal-kliwi moderat jew sever jista' jkollhom riskju ogħla li jiżviluppaw ILD/pnewmonite u għandhom jiġu mmonitorjati bir-reqqa (ara sezzjoni 4.2).

Newtropsenja

Ġew irrappurtati każijiet ta' newtropsenja, inkluża newtropsenja bid-deni b'riżultat fatali, fi studji kliniċi ta' Enhertu. L-għadd shih tad-demem għandu jiġi mmonitorjat qabel ma jinbada Enhertu u qabel kull doża, u kif indikat klinikament. Skont is-severità tan-newtropsenja, tista' tkun meħtieġa l-interruzzjoni jew it-tnaqqis tad-doża ta' Enhertu (ara sezzjoni 4.2).

Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

Ġie osservat tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra ventrikulari tax-xellug (LVEF) b'terapiji kontra l-HER2.

Għandu jsir ittestjar tal-funzjoni standard tal-qalb (ekokardjogramma jew skennjar MUGA [*multigated acquisition*, akkwizizzjoni minn bosta fethiet]) biex jiġi evalwat l-LVEF qabel ma jinbada Enhertu u f'intervalli regolari waqt it-trattament kif indikat klinikament. It-tnaqqis fl-LVEF għandu jiġi mmaniġġjat bl-interruzzjoni tat-trattament. Enhertu għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk ikun ikkonfermat LVEF ta' inqas minn 40% jew ikun ikkonfermat tnaqqis assolut mil-linja bażi li jkun akbar minn 20%. Enhertu għandu jitwaqqaf b'mod permanenti f'pazjenti b'insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (CHF - *congestive heart failure*) (ara Tabella 2 f'sezzjoni 4.2).

Tossiċità embrijufetali

Enhertu jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jinghata lil nisa tqal. F'rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq, l-użu ta' trastuzumab, antagonist ta' riċettur tal-HER2, waqt it-tqala rriżulta f'każijiet ta' oligohydramnios li dehru b'ħala ipoplasija pulmonari fatali, anormalitajiet skeletriċi u mewt ta' trabi tat-twelid. Abbażi tas-sejbiet fl-annimali u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, il-komponent tal-inibitur ta' topoisomerase I ta' Enhertu, DXd, ukoll jista' jikkawża ħsara embrijufetali meta jinghata lil nisa tqal (ara sezzjoni 4.6).

L-istatus tat-tqala ta' pazjenti nisa b'potenzjal riproduttiv għandu jiġi vverifikat qabel ma jinbeda Enhertu. Il-pazjenta għandha tiġi infurmata bir-riskji potenzjali lill-fetu. Nisa b'potenzjal riproduttiv għandhom jinghataw parir biex jużaw kontraċettivi effettivi dejjem waqt it-trattament u għal mill-inqas 7 xhur wara l-aħħar doża ta' Enhertu. Pazjenti rġiel b'sieħba b'potenzjal riproduttiv għandhom jinghataw parir biex jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'Enhertu u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Enhertu (ara sezzjoni 4.6).

Pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat jew sever

Hemm *data* limitata f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat, u m'hemm l-ebda *data* f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied sever. Minhabba li l-metaboliżmu u t-tneħħija biljari huma r-rotot ewlenin ta' tneħħija tal-inibitur ta' topoisomerase I, DXd, Enhertu għandu jinghata b'kawtela f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied moderat u sever (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.2).

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

L-għoti flimkien ma' ritonavir, inibitur ta' OATP1B, CYP3A u P-gp, jew ma' itraconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A u P-gp, ma rriżulta fl-ebda żieda klinikament sinifikanti (madwar 10-20%) fl-esponimenti ta' trastuzumab deruxtecan jew l-inibitur ta' topoisomerase I merħi, DXd. L-ebda aġġustament fid-doża mhu meħtieġ matul l-għoti ta' trastuzumab deruxtecan flimkien ma' prodotti mediċinali li huma inibituri ta' CYP3A jew trasportaturi ta' OATP1B jew P-gp (ara sezzjoni 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorġu tqal/Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

L-istatus ta' tqala ta' nisa li jistgħu joħorġu tqal għandu jiġi vverifikat qabel ma jinbeda Enhertu.

Nisa li jistgħu joħorġu tqal għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'Enhertu u għal mill-inqas 7 xhur wara l-aħħar doża.

Irġiel b'sieħba li tista' toħroġ tqila għandhom jużaw kontraċettivi effettivi waqt it-trattament b'Enhertu u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' Enhertu f'nisa tqal. Minkejja dan, trastuzumab, antagonist ta' riċettur ta' HER2, jista' jikkawża ħsara lill-fetu meta jinghata lil mara tqila. F'rapporti ta' wara t-tqeghid fis-suq, l-użu ta' trastuzumab waqt it-tqala rriżulta f'każijiet ta' oligohydramnios li f'xi każijiet dehru b'ħala ipoplasija pulmonari fatali, anormalitajiet skeletriċi u mewt tat-trabi. Abbażi tas-sejbiet fl-annimali u l-mekkaniżmu ta' azzjoni tiegħu, il-komponent tal-inibitur ta' topoisomerase I ta' Enhertu, DXd, jista' jkun mistenni li jikkawża ħsara embrijufetali meta jinghata lil mara tqila (ara sezzjoni 5.3).

L-għoti ta' Enhertu lil nisa tqal mhuwiex rakkomandat, u l-pazjenti għandhom jiġu infurmati bir-riskji potenzjali lill-fetu qabel ma joħorġu tqal. Nisa li joħorġu tqal għandhom jikkuntattjaw lit-tabib tagħhom immedjatement. Jekk mara toħroġ tqila waqt it-trattament b'Enhertu jew fi żmien 7 xhur mill-aħħar doża ta' Enhertu, huwa rakkomandat li jsir monitoraġġ mill-qrib.

Treddigh

Mhux maghruf jekk trastuzumab deruxtecan jgħix eliminat fil-halib tas-sider tal-bniedem. L-IgG uman jitnehha fil-halib tas-sider tal-bniedem, u l-potenzjal tal-assorbiment u reazzjonijiet avversi serji fit-trabi mhuwiex maghruf. Għalhekk, in-nisa m'għandhomx ireddgħu trabi matul it-trattament b'Enhertu jew sa 7 xhur wara l-aħħar doża. Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx it-trattament wara li jiġi kkunsidrat il-benefiċċju ta' treddigh għat-tarbija u/jew il-benefiċċju tat-trattament b'Enhertu għall-mara.

Fertilità

Ma saru l-ebda studji speċifiċi dwar il-fertilità b'trastuzumab deruxtecan. Abbażi tar-riżultati minn studji dwar it-tossiċità fl-annimali, Enhertu jista' jindeboli l-funzjoni riproduttiva u l-fertilità tal-irġiel. Mhux maghruf jekk trastuzumab deruxtecan jew il-metaboliti tiegħu jinstabux fil-fluwidu seminali. Qabel jinbeda t-trattament, il-pazjenti rġiel għandhom jingħataw parir biex ifittxu parir fuq il-hażna tal-isperma. Pazjenti rġiel m'għandhomx jiffriżaw jew jagħtu donazzjoni ta' sperma fil-perjodu tat-trattament, u għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Enhertu.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Enhertu jista' jkollu effett żgħir fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex joqogħdu attenti meta jsuqu jew iħaddmu magni f'każ li jkollhom għeja, uġiġh ta' ras jew sturdament waqt it-trattament b'Enhertu (ara sezzjoni 4.8).

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Enhertu 5.4 mg/kg

Id-data miġbura dwar is-sigurtà f'popolazzjoni ta' pazjenti ġiet evalwata għal pazjenti li rċewew mill-inqas doża waħda ta' Enhertu 5.4 mg/kg (n = 2335) f'diversi tipi ta' tumuri fi studji kliniċi. It-tul medjan tat-trattament f'din il-ġabra kien ta' 9.0 xhur (medda: 0.7 sa 45.1 xhur).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni kienu nawsja (71.1%), għeja (55.3%), rimettar (37.3%), alopeċja (36.1%), anemija (35.9%), newtropenija (35.1%), stitikezza (31.7%), tnaqqis fl-aptit (30.6%), dijarea (30.1%), żieda fit-transaminases (26.6%), uġiġh muskoluskelettriku (23.6%), u tromboċitopenija (23.1%) u lewkopenija (21.5%).

Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4 tal-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI-CTCAE v.5.0 - *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*) l-aktar komuni kienu newtropenija (18.0%), anemija (10.5%), għeja (7.8%), lewkopenija (6.0%), tromboċitopenija (5.4%), nawsja (4.9%), limfopenija (3.9%), ipokalemija (3.8%), żieda fit-transaminases (3.5%), dijarea (2.5%), rimettar (2.4%), tnaqqis fl-aptit (1.8%), pnemonja (1.3%) u tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra (1.0%). Reazzjonijiet avversi ta' Grad 5 sehhew f'1.4% tal-pazjenti, inkluż ILD/pnemonite (1.1%).

Interruzzjonijiet fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi sehhew f'32.6% tal-pazjenti li ġew ittrattati b'Enhertu. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti li kienu assoċjati mal-interruzzjoni fid-doża kienu newtropenija (12.4%), għeja (4.7%), anemija (4.6%), lewkopenija (3.2%), infezzjoni fin-naha ta' fuq tal-apparat respiratorju (3.0%), ILD/pnemonite (2.6%), tromboċitopenija (2.4%), u pnemonja (2.0%). Tnaqqis fid-doża sehh f'20.3% tal-pazjenti li ġew ittrattati b'Enhertu. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti marbutin mat-tnaqqis fid-doża kienu għeja (5.1%), nawsja (4.8%), newtropenija (3.5%) u tromboċitopenija (2.3%). Twaqqif tat-terapija minhabba reazzjoni avversa sehh fi 11.7% tal-pazjenti li ġew ittrattati b'Enhertu. L-iktar reazzjoni avversa frekwenti li wasslet għat-twaqqif b'mod permanenti kienet l-ILD/pnemonite (8.4%).

Enhertu 6.4 mg/kg

Id-data miġbura dwar is-sigurtà f'popolazzjoni ta' pazjenti ġiet evalwata għal pazjenti li rċewew mill-inqas doża waħda ta' Enhertu 6.4 mg/kg (n = 1133), f'diversi tipi ta' tumuri fi studji kliniċi. It-tul medjan tat-trattament f'din il-ġabra kien ta' 5.1 xhur (medda: 0.4 sa 41.0 xhur).

Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar komuni kienu nawsja (64.3%), għeja (57.3%), anemija (47.9%), tnaqqis fl-aptit (46.8%), newtropenija (45.9%), rimettar (34.7%), dijarea (33.0%), tromboċitopenija (32.9%), lewkopenija (31.2%), alopeċja (29.0%), stitikezza (28.2%), u żieda fit-transaminases (26.4%).

Ir-reazzjonijiet avversi ta' Grad 3 jew 4 tal-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer l-aktar komuni kienu newtropenija (28.4%), anemija (22.8%), lewkopenija (12.3%), tromboċitopenija (10.8%), għeja (8.6%), ipokalemija (5.8%), panċitopenija (5.6%), nawsja (5.6%), limfopenija (5.5%), tnaqqis fl-aptit (5.3%), żieda fit-transaminases (3.6%), pnemonja (3.0%), newtropenija bid-deni (2.6%), rimettar (2.6%), dijarea (1.9%), tnaqqis fil-piż (1.7%), uġiġh addominali (1.5%), żieda f'alkaline phosphatase fid-demm (1.2%), żieda fil-bilirubina fid-demm (1.2%), mard interstizjali tal-pulmun (ILD, 1.1%), u tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra (1.1%). Reazzjonijiet avversi ta' Grad 5 seħħew f'2.2% tal-pazjenti, inkluż ILD (1.6%).

Interruzzjonijiet fid-doża minhabba reazzjonijiet avversi seħħew f'40.7% tal-pazjenti li ġew ittrattati b'Enhertu. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti li kienu assoċjati mal-interruzzjoni fid-doża kienu newtropenija (14.7%), anemija (8.5%), għeja (6.0%), ILD (4.7%), lewkopenija (3.9%), pnemonja (3.3%), tromboċitopenija (3.2%), tnaqqis fl-aptit (2.7%), infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju (2.6%). Tnaqqis fid-doża seħħ f'29.1% tal-pazjenti li ġew ittrattati b'Enhertu. Ir-reazzjonijiet avversi l-aktar frekwenti marbutin mat-tnaqqis fid-doża kienu għeja (8.4%), newtropenija (6.4%), nawsja (5.6%), tnaqqis fl-aptit (4.1%), u tromboċitopenija (3.8%). Twaqqif tat-terapija minhabba reazzjoni avversa seħħ fi 13.8% tal-pazjenti li ġew ittrattati b'Enhertu. L-aktar reazzjoni avversa frekwenti li wasslet għat-twaqqif b'mod permanenti kienet l-ILD (10.1%).

F'pazjenti b'kanċer gastriku ttrattati b'Enhertu 6.4 mg/kg (n = 546), 19.2% irċewew trasfużjoni fi żmien 28 jum wara li bdiet l-anemija jew tromboċitopenija. It-trasfużjonijiet kienu primarjament għall-anemija.

Tabella b'lista ta' reazzjonijiet avversi

Ir-reazzjonijiet avversi f'pazjenti li rċewew mill-inqas doża waħda ta' Enhertu fi studji kliniċi qed jintwerew f'Tabella 3. Ir-reazzjonijiet avversi huma elenkati skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC - *system organ class*) MedDRA u l-kategoriji tal-frekwenza. Il-kategoriji ta' frekwenza huma definiti bħala: komuni ħafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari ħafna ($< 1/10,000$), u mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull sezzjoni ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 3: Reazzjonijiet avversi f'pazjenti li ngħataw trattament b'trastuzumab deruxtecán 5.4 mg/kg u 6.4 mg/kg f'diversi tipi ta' tumuri

Sistema tal-klassifika tal-organi Kategorija tal-frekwenza	5.4 mg/kg Reazzjoni avversa	6.4 mg/kg Reazzjoni avversa
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Komuni ħafna	infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^a	infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju ^a
Komuni	pnemonja	pnemonja

Sistema tal-klassifika tal-organi Kategorija tal-frekwenza	5.4 mg/kg Reazzjoni avversa	6.4 mg/kg Reazzjoni avversa
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Komuni ħafna	anemija ^b , newtrogenija ^c , tromboċitopenija ^d , lewkopenija ^e ,	anemija ^b , newtrogenija ^c , tromboċitopenija ^d , lewkopenija ^e , limfopenija ^f
Komuni	limfopenija ^f , newtrogenija bid- deni, panċitopenija ^g	newtrogenija bid-deni, panċitopenija ^g
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni		
Komuni ħafna	ipokalemija ^h , tnaqqis fl-aptit	ipokalemija ^h , tnaqqis fl-aptit
Komuni	deidratazzjoni	deidratazzjoni
Disturbi fis-sistema nervuża		
Komuni ħafna	uġiġħ ta' ras ⁱ	
Komuni	sturdament, disgewżja	sturdament, uġiġħ ta' ras ⁱ , disgewżja
Disturbi fl-ġhajnejn		
Komuni	ġhajnejn xotti, vista mċajpra ^j	ġhajnejn xotti, vista mċajpra ^j
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Komuni ħafna	mard interstizjali tal-pulmun ^k , sogħla	mard interstizjali tal-pulmun ^k , sogħla
Komuni	qtuġħ ta' nifs, epistassi	qtuġħ ta' nifs, epistassi
Disturbi gastro-intestinali		
Komuni ħafna	nawsja, rimettar, stitikezza, dijarea, uġiġħ addominali ^l , stomatite ^m , dispepsija	nawsja, rimettar, dijarea, stitikezza, uġiġħ addominali ^l , stomatite ^m
Komuni	nefħa addominali, gastrite, gass	dispepsija, nefħa addominali, gastrite, gass
Disturbi fil-fwied u fil-marrara		
Komuni ħafna	żieda fit-transaminases ⁿ	żieda fit-transaminases ⁿ
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Komuni ħafna	alopecċja	alopecċja
Komuni	raxx ^o , ħakk, iperpigmentazzjoni tal-ġilda ^p	raxx ^o , ħakk, iperpigmentazzjoni tal-ġilda ^p
Disturbi muskolu-skelettriċi u tat-tessuti konnettivi		
Komuni ħafna	uġiġħ muskoluskelettriku ^q	uġiġħ muskoluskelettriku ^q
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata		
Komuni ħafna	għeja ^r , deni	għeja ^r , deni, edema periferali
Komuni	edema periferali	

Sistema tal-klassifika tal-organi Kategorija tal-frekwenza	5.4 mg/kg Reazzjoni avversa	6.4 mg/kg Reazzjoni avversa
Investigazzjonijiet		
Komuni ħafna	tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra ^s , tnaqqis fil-piż	tnaqqis fil-porzjon ta' tfigh 'il barra ^s , tnaqqis fil-piż
Komuni	żieda f'alkaline phosphatase fid-demm, żieda fil-bilirubina fid-demm ^t , żieda fil-kreatinina fid-demm	żieda f'alkaline phosphatase fid-demm, żieda fil-bilirubina fid-demm ^t , żieda fil-kreatinina fid-demm
Korriment, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura		
Komuni	reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ^u	
Mhux komuni		reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ^u

^a Tinkludi influwenza, mard bħall-influwenza, nażofaringite, faringite, sinusite, rinite, laringite u infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju.

^b Għat-tipi kollha ta' tumur b'5.4 mg/kg, tinkludi anemija, tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm u tnaqqis fl-ematokrit. Għat-tipi kollha ta' tumur b'6.4 mg/kg, tinkludi anemija, tnaqqis fl-emoglobina, tnaqqis fl-ematokrit u tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor tad-demm.

^c Tinkludi newtopenija u tnaqqis fl-għadd tan-newtrofili.

^d Tinkludi trombocitopenija u tnaqqis fl-għadd tal-plejtlits.

^e Tinkludi lewkopenija u tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod tad-demm.

^f Tinkludi limfopenija u tnaqqis fl-għadd ta' limfoċiti.

^g Il-pancitolopenija kienet definita bħala sugġett li ssodisfa t-tliet kriterji kollha tal-livell tal-Emoglobina < 100 g/L u CTCAE grad 2 jew oghla, Newtrofili < $1.5 \times 10^9/L$ u CTCAE grad 1 jew oghla, u Plejtlits < $100 \times 10^9/L$ u grad CTCAE mhux nieqes ibbażat fuq l-istess data tal-ġbir tal-kampjun mil-laboratorju u/jew il-pancitolopenija tat-terminu ppreferut

^h..Tinkludi ipokalemija u tnaqqis fil-potassium fid-demm.

ⁱ Għat-tipi kollha ta' tumur b'5.4 mg/kg, tinkludi wġigh ta' ras, uġigh ta' ras minhabba s-sinus, u emigranja. Għat-tipi kollha ta' tumur b'6.4 mg/kg, tinkludi wġigh ta' ras u emigranja.

^j Tinkludi vista mċajpra u indeboliment tal-vista.

^k Għat-tipi kollha ta' tumur b'5.4 mg/kg, il-mard interstizjali tal-pulmun jinkludi avvenimenti li ġew aġġudikati bħala ILD: insuffiċjenza respiratorja akuta (n = 2), alveolite (n = 2), bronkiektasi (n = 1), progressjoni tal-marda (n = 1), pnemonite ta' sensittività eċċessiva (n = 1), pnemonite interstizjali idjopatika (n = 1), mard interstizjali tal-pulmun (n = 109), infezzjoni fil-parti ta' isfel tal-apparat respiratorju (n = 1), disturb tal-pulmun (n = 1), infiltrazzjoni fil-pulmun (n = 1), opaċità tal-pulmun (n = 4), limfangite (n = 1), *organising pneumonia* (n = 9), pnemonja (n = 9), pnemonja batterjali (n = 2), pnemonja fungali (n = 1), pnemonite (n = 136), fibrozi pulmonari (n = 2), massa fil-pulmun (n = 1), tossiċità pulmonari (n = 3), pnemonite kkawżata mir-radjażzjoni (n = 4), nuqqas respiratorju (n = 5). Għat-tipi kollha ta' tumur b'6.4 mg/kg, il-mard interstizjali tal-pulmun jinkludi avvenimenti li ġew aġġudikati bħala ILD: alveolite (n = 1), mard interstizjali tal-pulmun (n = 68), opaċità tal-pulmun (n = 2), *organising pneumonia* (n = 4), pnemonja (n = 1), pnemonite (n = 98), tossiċità pulmonari (n = 1), pnemonite bir-radjażzjoni (n = 1), u insuffiċjenza respiratorja (n = 5).

^l Jinkludi skonfort fl-addome, uġigh gastrointestinali, uġigh addominali, uġigh addominali fil-parti t'isfel, u wġigh addominali fil-parti ta' fuq.

^m Għat-tipi kollha ta' tumur b'5.4 mg/kg, tinkludi stomatite, ulċera bi dbabar, ulċerazzjoni tal-halq, erożjoni tal-mukuża orali u eruzzjoni tal-mukuża orali. Għat-tipi kollha ta' tumur b'6.4 mg/kg, tinkludi stomatite, ulċera bi dbabar, u ulċerazzjoni tal-halq.

ⁿ Tinkludi żieda fit-transaminases, żieda f'alanine aminotransferase, żieda f'aspartate aminotransferase, żieda f'gamma-glutamyltransferase, funzjoni epatika anormali, test tal-funzjoni tal-fwied anormali, židiet fit-test tal-funzjoni tal-fwied u ipertransaminasemija.

^o Għat-tipi kollha ta' tumur b'5.4 mg/kg, jinkludi raxx, raxx bl-infafet, raxx makulopapulari, raxx papulari, raxx makulari u raxx bil-hakk. Għat-tipi kollha ta' tumur b'6.4 mg/kg, jinkludi raxx, raxx bl-infafet, raxx makulopapulari, raxx papulari, u raxx bil-hakk.

- ^p Għat-tipi kollha ta' tumur b'5.4 mg/kg, tinkludi iperpigmentazzjoni tal-ġilda, tibdil fil-kulur tal-ġilda, u disturb fil-pigmentazzjoni. Għat-tipi kollha ta' tumur b'6.4 mg/kg, tinkludi iperpigmentazzjoni tal-ġilda u disturb fil-pigmentazzjoni.
- ^q Jinkludi wġiġh fid-dahar, majalġja, uġiġh fl-estremità, uġiġh muskuloskelettriku, spażmi fil-muskoli, uġiġh fl-ghadam, uġiġh fl-ghonq, uġiġh fis-sider muskuloskelettriku, u skumdità fir-riglejn.
- ^r Tinkludi astenja, gheja, telqa u letarġija.
- ^s Għat-tipi kollha ta' tumur b'5.4 mg/kg, it-tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra jinkludi parametri tal-laboratorju ta' tnaqqis fl-LVEF (n = 312) u/jew it-termini ppreferuti ta' tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra (n = 99), insuffiċjenza tal-qalb (n = 5), insuffiċjenza kardijaka akuta (n = 1), insuffiċjenza kardijaka kronika (n = 1), insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (n = 1) u disfunzjoni ventrikulari tax-xellug (n = 3). Għat-tipi kollha ta' tumuri b'6.4 mg/kg, it-tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra jinkludi parametri tal-laboratorju ta' tnaqqis fl-LVEF (n = 125) u/jew it-termini ppreferuti ta' tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra (n = 20), disfunzjoni ventrikulari tax-xellug (n = 1), insuffiċjenza tal-qalb (n = 2), insuffiċjenza akuta tal-qalb (n = 1), u insuffiċjenza kongestiva tal-qalb (n = 1).
- ^t Għat-tipi kollha ta' tumuri b'5.4 mg/kg, tinkludi żieda fil-bilirubina fid-demm, iperbilirubinemija, żieda fil-bilirubina konjugata u żieda fil-bilirubina mhux konjugata fid-demm. Għat-tipi kollha ta' tumuri b'6.4 mg/kg, tinkludi żieda fil-bilirubina fid-demm, iperbilirubinemija u żieda fil-bilirubina konjugata.
- ^u Għat-tipi kollha ta' tumuri b'5.4 mg/kg, każijiet ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni jinkludu reazzjoni relatata mal-infużjoni (n = 23) u sensitività eċċessiva (n = 2). Għat-tipi kollha ta' tumuri b'6.4 mg/kg, każijiet ta' reazzjonijiet assoċjati mal-infużjoni jinkludu reazzjoni assoċjata mal-infużjoni (n = 6) u sensitività eċċessiva (n = 1). Il-każijiet kollha ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni kienu ta' Grad 1 u Grad 2.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Mard interstizjali tal-pulmun/pnewmonite

F'pazjenti ttattati b'Enhertu 5.4 mg/kg fi studji kliniċi fuq diversi tipi ta' tumuri (n = 2335), ILD, pnewmonite, *organising pneumonia*, u pnewmonite interstizjali akuta ġew irrappurtati mill-investigatur fi 13.3% tal-pazjenti. ILD/pnewmonite ġew ikkonfermati b'aġġudikazzjoni fi 12.2% tal-pazjenti, li wassal għat-twaqqif tal-medicina fi 8.4% tal-pazjenti u interuzzjoni tal-medicina fi 2.6% tal-pazjenti. Il-parti l-kbira tal-każijiet tal-ILD/pnewmonite kienu ta' Grad 1 (2.9%) u Grad 2 (7.5%). Każijiet ta' Grad 3 sehhew f'0.7% u sehhew każ wiehed ta' Grad 4. Avvenimenti (fatali) ta' Grad 5 sehhew f'1.1% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 5.5 xhur (medda: -0.3 sa 31.5), inkluż żewġ pazjenti aġġudikati bħala li kellhom ILD preeżistenti. L-irkupru ma ġiex irrappurtat għal 30.8% tal-pazjenti b'ILD/pnewmonite aġġudikata f'segwitu medjan ta' 280 jum (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

F'pazjenti ttattati b'Enhertu 6.4 mg/kg fi studji kliniċi fuq diversi tipi ta' tumuri (n = 1133), ILD, pnewmonite, pnewmonja sistematizzata, u pnewmonite interstizjali akuta ġew irrappurtati mill-investigatur f'16.9% tal-pazjenti. ILD/pnewmonite ġiet ikkonfermata b'aġġudikazzjoni fi 15.4% tal-pazjenti, u wasslet għat-twaqqif tal-medicina f'10.1% tal-pazjenti u interuzzjoni tal-medicina f'4.7% tal-pazjenti. Il-parti l-kbira tal-każijiet tal-ILD/pnewmonite kienu ta' Grad 1 (4.1%), u Grad 2 (8.6%). Każijiet ta' Grad 3 sehhew f'1.1% u każ wiehed ta' Grad 4 sehhew. Avvenimenti ta' Grad 5 (fatali) sehhew f'1.6% tal-pazjenti. Iż-żmien medjan għall-bidu kien ta' 4.1 xhur (medda: -0.5 sa 21.0), inkluż żewġ pazjenti aġġudikati bħala li kellhom ILD preeżistenti. L-irkupru ma ġiex irrappurtat għal 37.4% tal-pazjenti b'ILD/pnewmonite aġġudikata f'segwitu medjan ta' 251 jum (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Newtropsenja

F'pazjenti ttattati b'Enhertu 5.4 mg/kg fi studji kliniċi (n = 2335) fuq diversi tipi ta' tumuri, newtropsenja ġiet irrappurtata f'35.1% tal-pazjenti u 18.0% kellhom avvenimenti ta' Grad 3 jew 4. Iż-żmien medjan sa meta beda dan kien ta' 42 ġurnata (medda: bejn jum 1 u 31.9 xhur), u t-tul ta' żmien medjan tal-ewwel avveniment kien ta' 21 ġurnata (medda: bejn jum 1 u 17.1 xhur). Ġiet irrappurtata newtropsenja bid-deni f'1.0% tal-pazjenti u <0.1% kienu ta' Grad 5 (ara sezzjoni 4.2).

F'pazjenti ttattati b'Enhertu 6.4 mg/kg fi studji kliniċi fuq diversi tipi ta' tumuri (n = 1133), newtropsenja ġiet irrappurtata f'45.9% tal-pazjenti u 28.4% kellhom avvenimenti ta' Grad 3 jew 4. Iż-żmien medjan minn meta beda dan kien ta' 16-il ġurnata (medda: 1 sa 24.8 xahar) u t-tul ta' żmien medjan tal-ewwel avveniment kien ta' 9 ijiem (medda: jum sa 17.2-il xahar). Ġiet irrappurtata newtropsenja bid-deni f'2.6% tal-pazjenti u 0.1% kienu ta' Grad 5 (ara sezzjoni 4.2).

Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug

F'pazjenti ttrattati b'Enhertu 5.4 mg/kg fi studji kliniċi fuq diversi tipi ta' tumuri (n = 2335), kien irrappurtat tnaqqis tal-LVEF f'108 pazjent (4.6%), li minnhom 14 (0.6%) kienu ta' Grad 1, 80 (3.4%) kienu ta' Grad 2, 13 (0.6%) kienu ta' Grad 3 u 1 (<0.1%) kienu ta' Grad 4. It-tnaqqis osservat fil-frekwenza ta' LVEF abbażi ta' parametri tal-laboratorju (ekokardjogramma jew skennjar MUGA) kien 296/2075 (14.3%) għall-Grad 2 u 15/2075 (0.7%) għall-Grad 3. It-trattament b'Enhertu ma ġiex studjat f'pazjenti b'LVEF ta' inqas minn 50% qabel ma nbeda t-trattament (ara sezzjoni 4.2).

Disfunzjoni ventrikulari tax-xellug wasslet għal interruzzjoni fit-trattament f'27/2335 (1.2%) pazjent. Iż-żmien medjan għal LVEF tal-aġġar grad kien 4.8 xhur, u ż-żmien medjan għall-irkupru ($\geq 90\%$ mil-linja bażi) minn LVEF tal-aġġar grad kien 6.3 xhur.

F'pazjenti ttrattati b'Enhertu 6.4 mg/kg fi studji kliniċi fuq diversi tipi ta' tumuri (n = 1133), kien irrappurtat tnaqqis tal-LVEF fi 23 pazjent (2.0%), li minnhom 1 (0.1%) kien ta' Grad 1, 16 (1.4%) kienu ta' Grad 2, u 6 (0.5%) kienu ta' Grad 3. It-tnaqqis osservat fil-frekwenza ta' LVEF abbażi ta' parametri tal-laboratorju (ekokardjogramma jew skennjar MUGA) kien 114/953 (12.0%) għall-Grad 2, u 11/953 (1.2%) għall-Grad 3.

Id-disfunzjoni ventrikulari tax-xellug wasslet għal interruzzjoni fit-trattament f'6/1133 (0.5%) pazjenti. Iż-żmien medjan għal LVEF tal-aġġar grad kien 5.5 xhur, u ż-żmien medjan għall-irkupru ($\geq 90\%$ mil-linja bażi) minn LVEF tal-aġġar grad kien 2.8 xhur.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

F'pazjenti ttrattati b'Enhertu 5.4 mg/kg fi studji kliniċi (n = 2335) f'diversi tipi ta' tumuri, ġew irrappurtati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni f'25 pazjent (1.1%), li l-maġġoranza tagħhom kienu ta' severità ta' Grad 1 jew Grad 2. Hames avvenimenti (0.2%) ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni wasslu għal interruzzjonijiet tad-doża, u avveniment 1 (<0.1%) wassal għal waqfien.

F'pazjenti ttrattati b'Enhertu 6.4 mg/kg fi studji kliniċi (n = 1133) f'diversi tipi ta' tumuri, ġew irrappurtati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni f'7 pazjenti (0.6%), li kollha kienu ta' severità ta' Grad 1 jew Grad 2. Ma ġie rrappurtat l-ebda avveniment ta' Grad 3. Avveniment wiehed (0.1%) ta' reazzjoni relatata mal-infużjoni wassal għal interruzzjoni tad-doża, u l-ebda avveniment ma wassal għal waqfien.

Immunogeniċità

Bhal fil-każ tal-proteini terapewtiċi kollha, hemm il-potenzjal għal immunogeniċità. Fid-dożi ta' 5.4 mg/kg u 6.4 mg/kg li ġew evalwati fl-istudji kliniċi, 2.2% (70/3124) tal-pazjenti li setgħu jiġu evalwati żviluppaw antikorpi kontra trastuzumab deruxtecán wara t-trattament b'Enhertu. L-inċidenza ta' antikorpi newtralizzanti kontra trastuzumab deruxtecán li jirriżultaw mit-trattament kienet 0.1% (3/3124). Ma kien hemm l-ebda effett apparenti bejn l-iżvilupp tal-antikorpi fuq il-farmakokinetika, is-sigurtà u/jew l-effettività ta' Enhertu.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ma ġietx stabbilita f'din il-popolazzjoni.

Anzjani

F'pazjenti li ngħataw trattament b'Enhertu ta' 5.4 mg/kg fi studji kliniċi fuq diversi tipi ta' tumuri (n = 2335), 28.9% kellhom 65 sena jew aktar u 6.3% kellhom 75 sena jew aktar. Ġiet osservata inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3-4 f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar (48.4%) meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom inqas minn 65 sena (43.2%), li wasslet għal aktar twaqqif minhabba r-reazzjonijiet avversi. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi fatali kienet 2.4% f'pazjenti bl-età ta' 65 jew ikbar u 1% f'pazjenti iżgħar mill-età ta' 65 sena.

Mill-1133 pazjent b'diversi tipi ta' tumuri fi studji kliniċi li ngħataw trattament b'Enhertu ta' 6.4 mg/kg, 39.6% kellhom 65 sena jew aktar u 7.9% kellhom 75 sena jew aktar. L-inċidenza ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3-4 osservati f'pazjenti li kellhom 65 sena jew aktar kienet ta' 60.8% u 61.1% f'pazjenti iżgħar. Ġiet osservata inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi ta' Grad 3-4 f'pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar (64.4%) meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom inqas minn 75 sena (60.7%). F'pazjenti li kellhom 75 sena jew aktar, kien hemm inċidenza oghla ta' reazzjonijiet avversi serji (34.4%) u avvenimenti fatali (4.4%) meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom inqas minn 75 sena (21.2% u 1.6%). Id-data hija limitata biex tiġi stabbilita s-sigurtà f'pazjenti ta' 75 sena jew aktar.

Differenzi etniċi

Fi studji kliniċi, ma ġew osservati l-ebda differenzi rilevanti fl-esponiment jew fl-effikaċja bejn pazjenti ta' gruppi etniċi differenti. Pazjenti Asjatiċi li kienu qed jirċievu Enhertu 6.4 mg/kg kellhom inċidenza oghla (differenza ta' $\geq 10\%$) ta' newtopenija (58.3% kontra 29.4%), anemija (55.2% kontra 38.3%), lewkopenija (46.7% kontra 10.5%), u tromboċitopenija (43.1% kontra 19.3%) meta mqabbla ma' pazjenti mhux Asjatiċi. F'pazjenti Asjatiċi, 3.4% esperjenzaw avveniment ta' hrug ta' demm fi żmien 14-il jum mill-bidu tat-tromboċitopenja mqabbla ma' 0.8% tal-pazjenti mhux Asjatiċi.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Id-doża massima ttollerata ta' trastuzumab deruxtecán ma ġietx stabbilita. Fi studji kliniċi, doži uniċi oghla minn 8.0 mg/kg ma ġewx ittestjati. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal sinjali jew sintomi ta' reazzjonijiet avversi, u għandu jinbeda trattament sintomatiku adattat.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, inibituri ta' HER2 (Riċettur 2 tal-Fattur tat-Tkabbir Epidermali tal-Bniedem), Kodiċi ATC: L01FD04

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Enhertu, trastuzumab deruxtecán, huwa konjugat ta' mediċina u antikorp immirat kontra l-HER2. L-antikorp huwa IgG1 umanizzat kontra l-HER2 imwaħħal ma' deruxtecán, inibitur ta' topoisomerase I (DXd) marbut bi cleavable linker ibbażat fuq tetrapeptide. Il-konjugat ta' mediċina u antikorp huwa stabbli fil-plażma. Il-funzjoni tal-parti bl-antikorp hija li jeħel mal-HER2 espressa fis-superfiċje ta' ċerti ċelluli tat-tumur. Wara t-twaħħil, il-kumpless ta' trastuzumab deruxtecán imbagħad jgħaddi minn internalizzazzjoni u linker cleavage intracellulari permezz tal-enzimi lisosomali li huma upregulated fiċ-ċelluli tal-kanċer. Meta jintreha, id-DXd li jista' jgħaddi fil-membrana jikkawża ħsara fid-DNA u l-mewt apoptotika taċ-ċellula. DXd, derivattiv ta' exatecan, hu madwar 10 darbiet aktar b'saħħtu minn SN-38, il-metabolit attiv ta' irinotecan.

Studji *in vitro* jindikaw li l-parti bl-antikorp ta' trastuzumab deruxtecán, li għandha l-istess sekwenza ta' amino acids bħal trastuzumab, teħel ukoll ma' FcγRIIIa u l-komplement C1q. L-antikorp jimmedja ċ-ċitotossicità taċ-ċelluli li tiddependi fuq l-antikorpi (ADCC - *antibody-dependent cellular cytotoxicity*) fiċ-ċelluli tal-kanċer tas-sider tal-bniedem li jesprimu HER2 b'mod eċċessiv. Barra minn

hekk, l-antikorp jinibixxi l-għoti ta' sinjal permezz tal-mogħdija phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K) fiċ-ċelluli tal-kanċer tas-sider tal-bniedem li jesprimu HER2 b'mod eċċessiv.

Effikaċja klinika

Kanċer tas-sider pożittiv għall-HER2

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Enhertu ġew studjati f' DESTINY-Breast03, studju multicentriku, open-label, b'żewġ gruppi, ta' Fażi 3 kkontrollat b'mod attiv, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li rreġistra pazjenti b'kanċer tas-sider li ma jistax jitneħħa jew metastatiku, pożittiv għall-HER2, li preċedement kienu rċewew terapija ta' trastuzumab u taxane għal mard metastatiku jew li żviluppaw rikorrenza tal-marda matul jew fi żmien 6 xhur minn meta tlestiet it-terapija aġġuvanti.

Il-kampjuni arkivjati ta' tumuri tas-sider kienu meħtieġa li juru pożittività għal HER2, definita bħala tumuri pożittivi għal HER2 IHC 3+ jew pożittivi għal ISH. L-istudju eskluda pazjenti bi storja medika ta'ILD/pnewmonite li kienu jeħtieġu trattament bi sterojdi jewILD/pnewmonite waqt l-iskrining, pazjenti b'metastasi fil-moħħ mhux ittrattati u sintomatiċi, pazjenti bi storja medika ta' mard kardijaku klinikament sinifikanti u pazjenti bi trattament preċedenti b'konjugat ta' medikina u antikorp kontra l-HER2 fl-ambjent metastatiku. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu Enhertu 5.4 mg/kg (N = 261) jew trastuzumab emtansine 3.6 mg/kg (N = 263) mogħtija b'infużjoni ġol-vini darba kull tliet ġimgħat. L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata skont l-istatus tar-riċettur tal-ormoni, trattament preċedenti b'pertuzumab, u storja medika ta' mard vixxerali. It-trattament ingħata sal-progressjoni tal-marda, mewt, irtirar tal-kunsens, jew tossiċità inaċċettabbli.

Il-miżura primarja tar-riżultat tal-effikaċja kienet is-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS - *progression-free survival*) kif evalwata minn reviżjoni ċentrali indipendenti blinded (BICR - *blinded independent central review*) skont il-Kriterji ta' Evalwazzjoni tar-Rispons f'Tumuri Solidi (RECIST v1.1 - *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*). Is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) kienet kejl prinċipali tar-riżultat tal-effikaċja sekondarja. Il-PFS ibbażat fuq valutazzjoni tal-investigatur, ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR - *objective response rate*) ikkonfermat, u t-tul tar-rispons (DOR - *duration of response*) kienu punti ta' tmiem sekondarji.

Id-demografija tal-pazjenti u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu bilanċjati bejn il-gruppi tat-trattament. Mill-524 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali, il-karatteristiċi demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 54 sena (medda: 20 sa 83); 65 sena jew aktar (20.2%); nisa (99.6%); Asjatiċi (59.9%), Bojod (27.3%), Suwed jew Amerikani Afrikani (3.6%); status tal-prestazzjoni skont il-Grupp Koperattiv tal-Onkoloġija tal-Lvant (ECOG - *Eastern Cooperative Oncology Group*) ta' 0 (62.8%) jew 1 (36.8%); status tar-riċettur tal-ormoni (pożittiv: 51.9%); il-preżenza ta' mard vixxerali (73.3%); il-preżenza ta' metastasi fil-moħħ fil-linja bażi (15.6%); u 48.3% tal-pazjenti rċewew linja wahda ta' terapija sistemika preċedenti fl-ambjent metastatiku. Il-perċentwal ta' pazjenti li ma kinux irċewew trattament preċedenti għal mard metastatiku kien ta' 9.5%. Il-perċentwal ta' pazjenti li kienu ttrattati qabel b'pertuzumab kien ta' 61.1%.

Fl-analiżi interim speċifikata minn qabel għal PFS abbażi ta' 245 avveniment (73% tal-avvenimenti totali ppjanati għall-analiżi finali), l-istudju wera titjib statistikament sinifikanti fil-PFS skont BICR f'pazjenti li ntgħażlu b'mod każwali għal Enhertu meta mqabbel ma' trastuzumab emtansine. PFS skont id-data tal-BICR mill-analiżi primarja (data meta twaqqfet tingabar id-data 21 ta' Mejju 2021) u r-riżultati aġġornati ta' OS, ORR u DOR mid-data meta twaqqfet tingabar id-data 25 ta' Lulju 2022 huma ppreżentati f'Tabella 4.

Tabella 4: Rizultati tal-effikaċja f'DESTINY-Breast03

Parametru tal-effikaċja	Enhertu N = 261	trastuzumab emtansine N = 263
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS) skont BICR^a		
Numru ta' avvenimenti (%)	87 (33.3)	158 (60.1)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	NR (18.5, NE)	6.8 (5.6, 8.2)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.28 (0.22, 0.37)	
valur-p	p < 0.000001 [†]	
Sopravivenza globali (OS)^b		
Numru ta' avvenimenti (%)	72 (27.6)	97 (36.9)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	NR (40.5, NE)	NR (34.0, NE)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.64 (0.47, 0.87)	
valur p ^c	p = 0.0037	
PFS skont BICR (aġġornata)^b		
Numru ta' avvenimenti (%)	117 (44.8)	171 (65.0)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	28.8 (22.4, 37.9)	6.8 (5.6, 8.2)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.33 (0.26, 0.43)	
Rata ta' rispons oġġettiv ikkonfermat (ORR) skont BICR^b		
n (%)	205 (78.5)	92 (35.0)
CI ta' 95%	(73.1, 83.4)	(29.2, 41.1)
Rispons komplet n (%)	55 (21.1)	25 (9.5)
Rispons parzjali n (%)	150 (57.5)	67 (25.5)
Tul tar-rispons skont BICR^b		
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	36.6 (22.4, NE)	23.8 (12.6, 34.7)

CI = intervall ta' kunfidenza; NE = mhux estimabbli; NR = ma ntlahaqx

[†]Ippreżentat bħala 6 postijiet deċimali

^a Data meta twaqqfet tingabar id-data 21 ta' Mejju 2021

^b Data meta twaqqfet tingabar id-data 25 ta' Lulju 2022 għal analiżi interim tal-OS ippjanata minn qabel

^c Il-valur p huwa bbażat fuq test log-rank stratifikat; qasam il-limitu tal-effikaċja ta' 0.013.

Figura 1: Plott Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali (Data meta twaqqfet tingabar id-data 25 ta' Lulju 2022)

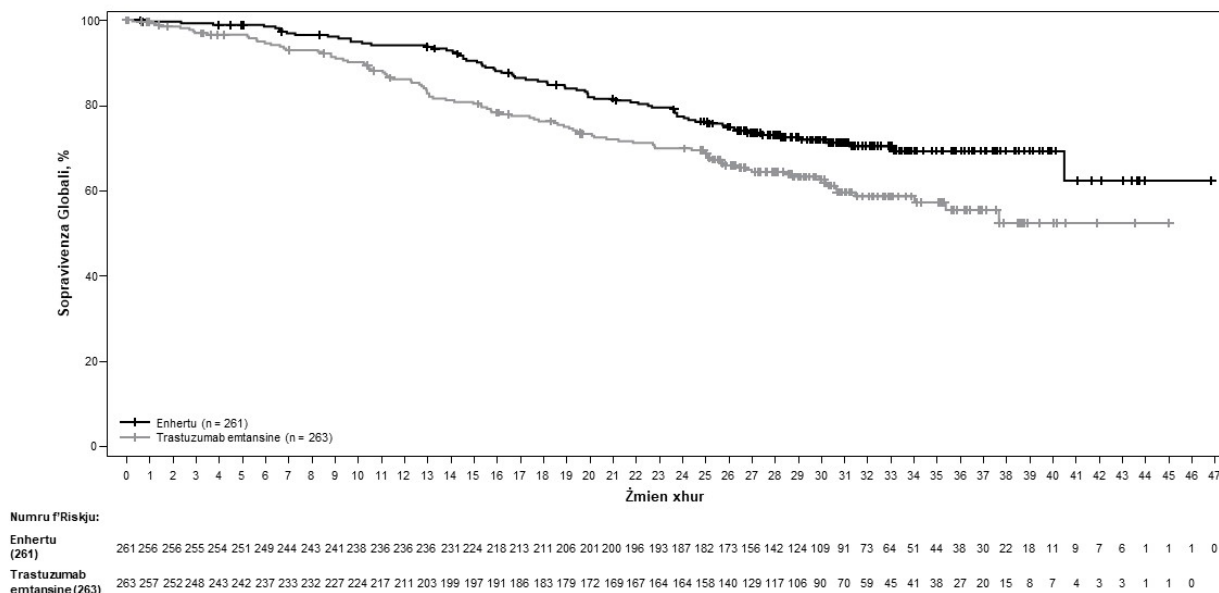
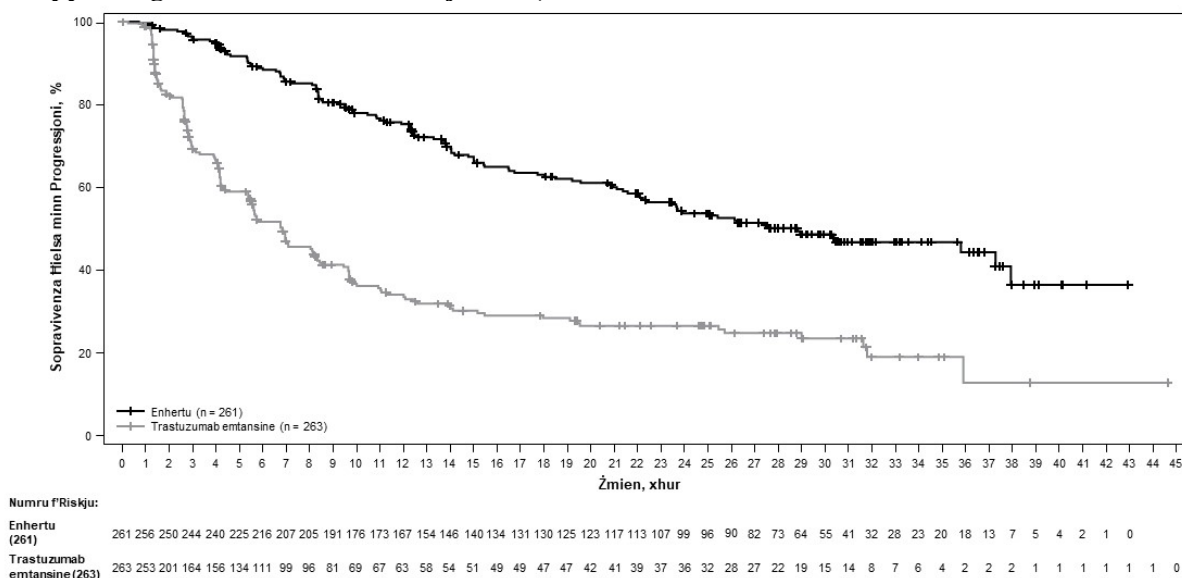


Figura 2: Plott Kaplan-Meier tas-sopravivenza hielsa mill-progressjoni skont BICR (Data meta twaqfiet tingabar id-data 25 ta' Lulju 2022)



Riżultati simili ta' PFS ġew osservati f' sottogruppi speċifikati minn qabel inkluż terapija preċedenti b'pertuzumab, l-istatus tar-riċettur tal-ormoni, u l-preżenza ta' mard vixxerali.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Enhertu kienu evalwati fl-istudju DESTINY-Breast02, studju multiċentriku, open-label, ta' Fażi 3 kkontrollat b'mod attiv, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li rreġistra pazjenti b'kanċer tas-sider li ma jistax jitneħħa jew metastatiku, pożittiv għall-HER2, li kienu reżistenti jew refrattarji għal terapija preċedenti b'T-DM1. Il-kampjuni arkivjati ta' tumuri tas-sider kienu meħtieġa li juru pożittività għal HER2, definita bħala tumuri pożittivi għal HER2 IHC 3+ jew pożittivi għal ISH. L-istudju eskluđa pazjenti bi storja medika ta' ILD/pnewmonite li kienu jeħtieġu trattament bi steroidi jew ILD/pnewmonite waqt l-iskrining, pazjenti b'metastasi fil-moħħ mhux ittrattati u sintomatiċi u pazjenti bi storja medika ta' mard kardijaku klinikament sinifikanti. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu Enhertu 5.4 mg/kg (n = 406) permezz ta' infużjoni ġol-vini kull tliet ġimgħat, jew trattament tal-għażla tat-tabib (n = 202, trastuzumab flimkien ma' capecitabine jew lapatinib flimkien ma' capecitabine). L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata skont l-istatus tar-riċettur tal-ormoni, trattament preċedenti b'pertuzumab u storja medika ta' mard vixxerali. It-trattament ingħata sal-progressjoni tal-marda, mewt, irtirar tal-kunsens jew tossiċità inaċċettabbli.

Il-miżura primarja tar-riżultat tal-effikaċja kienet is-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS) kif evalwata minn reviżjoni ċentrali indipendenti blinded (BICR) skont RECIST v1.1. Is-sopravivenza globali (OS) kienet kejl prinċipali tar-riżultat tal-effikaċja sekondarja. Il-PFS ibbażat fuq valutazzjoni tal-investigatur, ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) ikkonfermat, u t-tul tar-rispons (DOR) kienu punti ta' tmien sekondarji.

Il-karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn iż-żewġ gruppi ta' trattament. Mis-608 pazjenti magħżula b'mod każwali, l-età medjana kienet ta' 54 sena (medda ta' 22 sa 88); nisa (99.2%); Bojod (63.2%), Asjatiċi (29.3%), Suwed jew Amerikani Afrikani (2.8%); status tal-prestazzjoni skont il-Grupp Koperattiv tal-Onkoloġija tal-Lvant (ECOG) ta' 0 (57.4%) jew 1 (42.4%); status tar-riċettur tal-ormoni (pożittiv: 58.6%); preżenza ta' mard vixxerali (78.3%); preżenza ta' metastasi fil-moħħ fil-linja bażi (18.1%) u 4.9% tal-pazjenti rċewew linja waħda ta' terapija sistemika preċedenti fl-ambjent metastatiku.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f'Tabella 5 u Figuri 3 u 4.

Tabella 5: Rizultati tal-effikaċja f' DESTINY-Breast02

Parametru tal-effikaċja	Enhertu N = 406	Trattament tal-ghażla tat-tabib N = 202
PFS skont BICR		
Numru ta' avvenimenti (%)	200 (49.3)	125 (61.9)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	17.8 (14.3, 20.8)	6.9 (5.5, 8.4)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.36 (0.28, 0.45)	
Valur p	p < 0.000001 [†]	
Sopravivenza globali (OS)		
Numru ta' avvenimenti (%)	143 (35.2)	86 (42.6)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	39.2 (32.7, NE)	26.5 (21.0, NE)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.66 (0.50, 0.86)	
Valur p ^a	p = 0.0021	
PFS skont il-valutazzjoni tal-investigatur		
Numru ta' avvenimenti (%)	206 (50.7)	152 (75.2)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	16.7 (14.3, 19.6)	5.5 (4.4, 7.0)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.28 (0.23, 0.35)	
Rata ta' rispons objettiv konfermat (ORR) skont BICR		
n (%)	283 (69.7)	59 (29.2)
95% CI	(65.0, 74.1)	(23.0, 36.0)
Rispons shiħ n (%)	57 (14.0)	10 (5.0)
Rispons parzjali n (%)	226 (55.7)	49 (24.3)
Dewmien tar-rispons skont BICR		
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	19.6 (15.9, NE)	8.3 (5.8, 9.5)

CI = intervall ta' kunfidenza (*confidence intervall*); NE = ma tistax tittiehed stima (*not estimable*)

[†] Ippreżentat bhala 6 punti decimali

^a Il-valur p huwa bbażat fuq test log-rank stratifikat; qasam il-limitu tal-effikaċja ta' 0.004.

Figura 3: Plot Kaplan-Meier tas-sopravivenza hielsa mill-progressjoni skont BICR

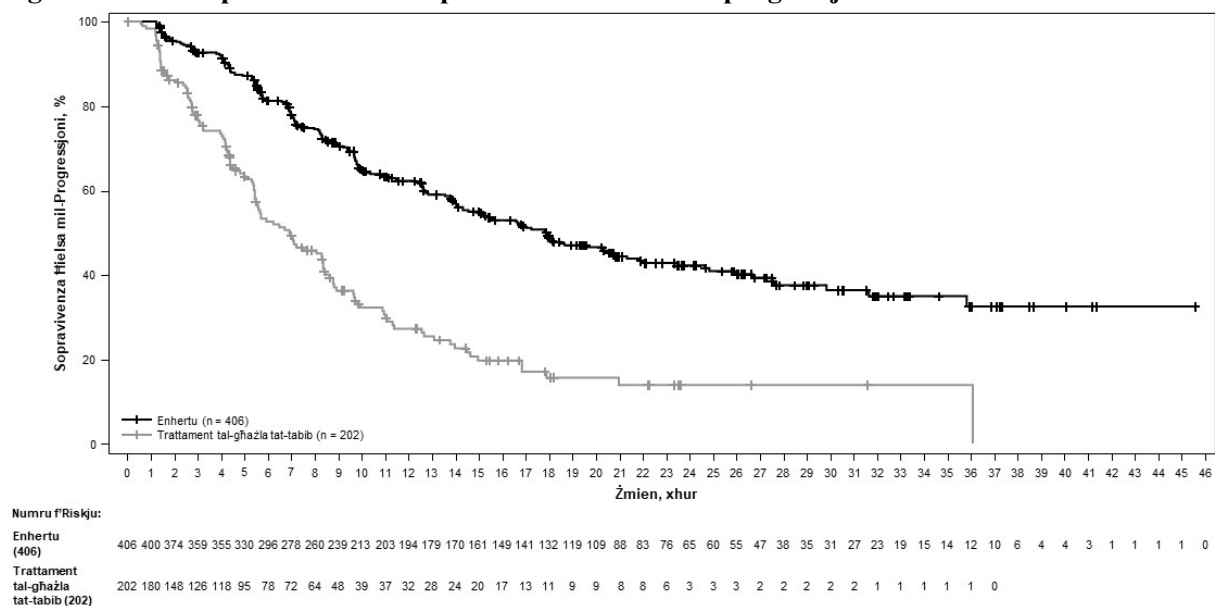
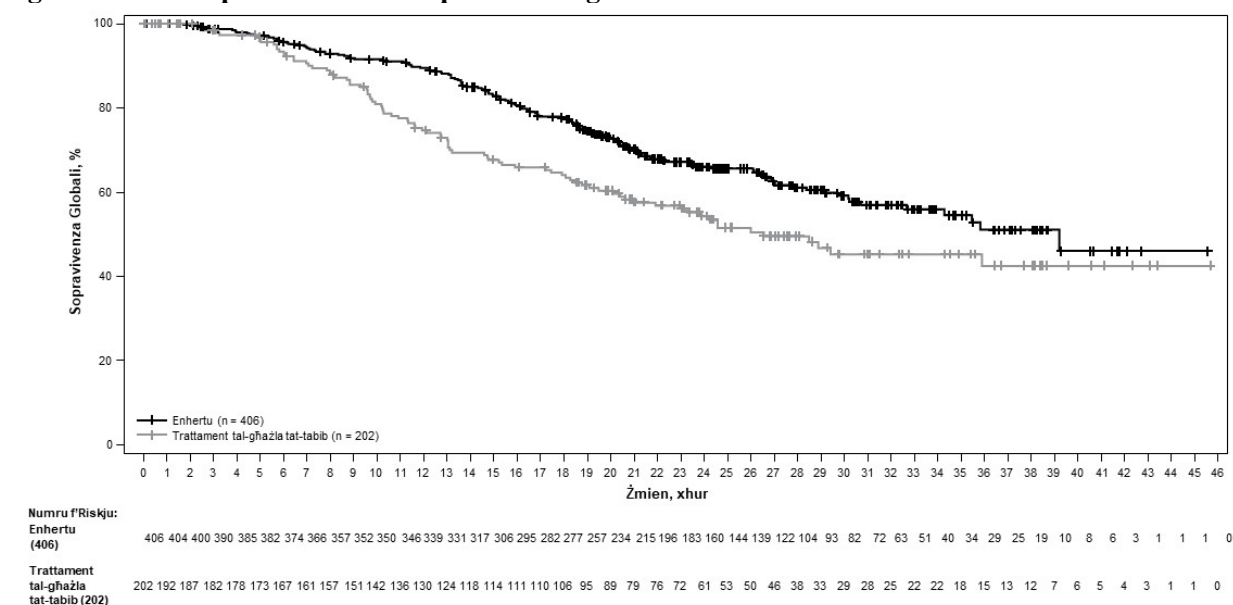


Figura 4: Plot Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Enhertu ġew studjati f' DESTINY-Breast01, studju multiċentriku, open-label, bi grupp wiehed ta' Fażi 2 li rreġistra pazjenti b'kanċer tas-sider li ma jistax jitlehha jew metastatiku pożittiv għall-HER2 li preċedement kienu rċevew żewġ korsijiet ta' kontra l-HER2 jew aktar, inkluż trastuzumab emtansine (100%), trastuzumab (100%) u pertuzumab (65.8%). Il-kampjuni arkivjati ta' tumuri tas-sider kienu meħtieġa li juru pożittività għal HER2, definita bħala tumuri pożittivi għal HER2 IHC 3+ jew pożittivi għal ISH. L-istudju eskluda pazjenti bi storja medika ta' ILD ittrattata jew li nstabu bl-ILD fl-iskrining, pazjenti b'metastasi tal-moħħ bis-sintomi jew mhux ittrattata, u pazjenti bi storja medika ta' mard tal-qalb klinikament sinifikanti. Il-pazjenti li ġew irreġistrati kellhom minn tal-inqas leżjoni waħda li setgħet titkejjel skont RECIST v1.1. Enhertu ġie mogħti b'infużjoni gol-vini ta' 5.4 mg/kg darba kull tliet ġimgħat sal-progressjoni tal-marda, mewt, irtirar tal-kunsens, jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja primarja kien ir-rata ta' rispons ogġettiv (ORR - *objective response rate*) ikkonfermata skont RECIST v1.1 fil-popolazzjoni bl-intenzjoni li tiġi ttrattata (ITT - *intent-to-treat*) kif evalwata minn evalwazzjoni ċentrali indipendenti (ICR - *independent central review*). Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja sekondarja kien it-tul tar-rispons (DOR - *duration of response*).

Mill-184 pazjent li ġew irregistrati f'DESTINY-Breast01, karatteristiċi demografiċi u tal-marda fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 55 sena (medda: 28 sa 96); 65 sena jew aktar (23.9%); nisa (100%); Bojod (54.9%), Asjatiċi (38.0%), Suwed jew Amerikani Afrikani (2.2%); status ta' prestazzjoni ta' 0 (55.4%) jew 1 (44.0%) skont il-Grupp Koperattiv tal-Onkoloġija tal-Lvant (ECOG); status tar-riċettur tal-ormon (pożittiv: 52.7%); preżenza ta' mard vixxerali (91.8%); metastasi tal-moħħ li ġew ittrattati preċedentement u li huma stabbli (13.0%); għadd medjan ta' terapiji preċedenti fl-ambjent metastatiku: 5 (medda: 2 sa 17); total tad-dijametri tal-leżjonijiet fil-mira (< 5 cm: 42.4%, ≥ 5 cm: 50.0%).

Analizi preċedenti (tul ta' żmien medjan tas-segwitu ta' 11.1-il xahar [medda: 0.7 sa 19.9 xhur]) uriet rata ta' rispons oġġettiv ikkonfermat ta' 60.9% (CI ta' 95%: 53.4, 68.0) b'6.0% li rrispondew b'mod shiħ u 54.9% li kellhom rispons parzjali; 36.4% kellhom mard stabbli, 1.6% kellhom marda progressiva u 1.1% ma kinux evalwabbli. It-tul ta' żmien medjan tar-rispons dak iż-żmien kien ta' 14.8 xhur (CI ta' 95%: 13.8, 16.9) b'81.3% ta' dawk li rrispondew li kellhom rispons ta' ≥ 6 xhur (CI ta' 95%: 71.9, 87.8). Ir-riżultati tal-effikaċja minn data aġġornata ta' meta waqfet tingabar id-*data*, bit-tul ta' żmien medjan tas-segwitu ta' 20.5 xhur (medda: 0.7 sa 31.4 xhur) qed jintwerew f'Tabella 6.

Tabella 6: Riżultati tal-effikaċja f'DESTINY-Breast01 (sett ta' analizi bl-intenzjoni li jiġu ttrattati)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Rata ta' rispons oġġettiv ikkonfermata (CI ta' 95%)*†	61.4% (54.0, 68.5)
Rispons shiħ (CR)	6.5%
Rispons parzjali (PR)	54.9%
Tul tar-rispons‡	
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	20.8 (15.0, NR)
% b'tul tar-rispons ≥ 6 xhur (CI ta' 95%)§	81.5% (72.2, 88.0)

ORR CI ta' 95% ikkalkulat bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson

CI = intervall ta' kunfidenza

CI ta' 95% ikkalkulati bl-użu tal-metodu Brookmeyer-Crowley

*Risponsi kkonfermati (minn evalwazzjoni ċentrali indipendenti blinded) kienu definiti bħala rispons irregistrat ta' CR/PR, ikkonfermat bit-teħid ripetut tal-immaġni mhux inqas minn 4 ġimghat wara ż-żjara meta r-rispons ġie osservat għall-ewwel darba.

†Mill-184 pazjent, 35.9% kellhom mard stabbli, 1.6% kellhom marda progressiva u 1.1% ma kinux evalwabbli.

‡Jinkludi 73 pazjent b'*data* ċensurata

§Ibbażat fuq stima Kaplan-Meier

NR = ma ntlahaqx

Ġiet osservata attività konsistenti kontra t-tumur fis-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel ibbażat fuq terapija minn qabel ta' pertuzumab u l-istatus tar-riċettur tal-ormoni.

Kanċer tas-sider b'HER2 baxx u b'HER2 baxx hafna

DESTINY-Breast06 (NCT04494425)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Enhertu ġew evalwati fl-istudju DESTINY-Breast06, studju open-label ta' Fazi 3 multicentriku, b'għażla każwali ta' 866 pazjent adult b'kanċer tas-sider avvanzat jew metastatiku HR+ b'espressjoni ta' HER2 baxx (IHC 1+ jew IHC 2+/ISH-) jew ta' HER2 baxx hafna, kif determinat minn PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) evalwat f'laboratorju ċentrali. HER2 baxx hafna (IHC 0 b'titbigh tal-membrana, deskritt bħala IHC >0<1+ fl-istudju) huwa definit bħala titbigh HER2 ċar u mhux komplet tal-membrana li jidher f'10% jew inqas taċ-ċelluli tat-tumur. Il-pazjenti kienu eliġibbli jekk kellhom progressjoni tal-marda fuq (a) mill-inqas 2 linji ta' terapija endokrinali fl-ambjent metastatiku jew (b) linja wahda ta' terapija endokrinali fl-ambjent metastatiku u wrew progressjoni fi żmien 24 xahar mill-bidu tat-terapija endokrinali bl-aġġuvant, jew fi żmien

6 xhur mill-bidu tat-terapija endokrinali tal-ewwel linja, flimkien ma' inibitur CDK 4/6 fl-ambjent metastatiku. Pazjenti li rċewew kimoterapija fil-passat fl-ambjent bin-neoaġġuvant jew bl-aġġuvant kienu eliġibbli jekk kellhom intervall hieles mill-marda ta' iktar minn 12-il xahar. L-istudju eskluđa pazjenti li rċewew kimoterapija fil-passat għal mard avvanzat jew metastatiku, pazjenti bi storja ta' ILD/pnewmonite li jeħtieġu trattament bi sterojdi jew ILD/pnewmonite fl-iskrinjar, mard kardjovaskulari mhux ikkontrollat jew sinifikanti, metastasi tal-moħħ mhux trattati u sintomatiċi, jew status tal-prestazzjoni ECOG >1.

Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew Enhertu 5.4 mg/kg (N=436) permezz ta' infużjoni fil-vini kull tliet ġimgħat jew l-għażla tat-tabib ta' kimoterapija b'sustanza waħda (N=430, capecitabine 60%, nab-paclitaxel 24%, jew paclitaxel 16%). L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata permezz ta' użu tal-inibitur CDK4/6 (iva jew le), taxane użat qabel fl-ambjent mhux metastatiku (iva jew le), u status IHC ta' HER2 ta' kampjuni ta' tumuri (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC >0 <1+). It-trattament b'Enhertu ngħata sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, mewt, iritar tal-kunsens, jew tossiċità mhux aċċettabbli.

Il-miżura primarja tal-eżitu tal-effikaċja kienet PFS f'pazjenti b'kanċer tas-sider HER2 baxx kif evalwat minn BICR skont RECIST v1.1. Il-miżuri sekondarji ewlenin tal-eżitu tal-effikaċja kienu PFS kif evalwata minn BICR skont RECIST v1.1 fil-popolazzjoni globali (HER2 baxx u HER2 baxx hafna), l-OS f'pazjenti HER2 baxx u l-OS fil-popolazzjoni globali. L-ORR u d-DOR kienu punti ta' tmiem sekondarji.

Fil-popolazzjoni globali, id-demografija u l-karatteristiċi tat-tumur fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi tat-trattament. Mit-866 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali, l-età medjana kienet 57 sena (medda: 28 sa 87); 31% kellhom l-età ta' 65 jew ikbar; 99.9% kienu nisa, 53% kienu Bojod, 35% kienu Asjatiċi, u 1% kienu Suwed jew Amerikani Afrikani. Il-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni skont l-ECOG ta' 0 (59%) jew 1 (39%) fil-linja bażi; 18% kienu IHC >0<1+, 55% kienu IHC 1+; 27% kienu IHC 2+/ISH-, 67% kellhom metastasi fil-fwied, 32% kellhom metastasi fil-pulmun, 8% kellhom metastasi fil-moħħ, u 3% kellhom metastasi fl-għadam biss. Il-pazjenti kellhom medjan ta' 2 linji ta' terapija endokrinali preċedenti fl-ambjent metastatiku (medda: 1 sa 5) bi 17% li kellhom linja waħda u 68% li kellhom żewġ linji. Disgħa u tmenin fil-mija tal-pazjenti rċewew terapija endokrinali fil-passat flimkien ma' trattament CDK4/6i fl-ambjent metastatiku. 47% użaw anthracycline fil-passat, u 41% użaw taxane fil-passat fl-ambjent metastatiku.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 7 u l-Figuri 5 u 6.

Tabella 7: Riżultati tal-Effikaċja f'DESTINY-Breast06

Parametru tal-Effikaċja	HER2 baxx		Popolazzjoni Globali (HER2 baxx u HER2 baxx hafna)	
	Enhertu (N=359)	Kimoterapija (N=354)	Enhertu (N=436)	Kimoterapija (N=430)
Sopravivenza Hielsa mill-Progressjoni skont il-BICR				
Numru ta' avvenimenti (%)	225 (62.7)	232 (65.5)	269 (61.7)	271 (63.0)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	13.2 (11.4, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)	13.2 (12.0, 15.2)	8.1 (7.0, 9.0)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.62 (0.52, 0.75)		0.64 (0.54, 0.76)	
valur-p	<0.0001		<0.0001	
Sopravivenza Globali*				
Numru ta' avvenimenti (%)	136 (37.9)	146 (41.2)	161 (36.9)	174 (40.5)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	28.9 (25.7, 33.7)	27.1 (23.5, 29.9)	28.9 (26.4, 32.7)	27.4 (23.9, 29.9)

Parametru tal-Effikaċja	HER2 baxx		Popolazzjoni Globali (HER2 baxx u HER2 baxx hafna)	
	Enhertu (N=359)	Kimoterapija (N=354)	Enhertu (N=436)	Kimoterapija (N=430)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.83 (0.66, 1.05)		0.81 (0.66, 1.01)	
Rata ta' Rispons Ogġettiv Ikkonfermata skont il-BICR†				
n (%)	203 (56.5)	114 (32.2)	250 (57.3)	134 (31.2)
CI ta' 95%	51.2, 61.7	27.4, 37.3	52.5, 62.0	26.8, 35.8
Tul tar-Rispons skont il-BICR†				
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	14.1 (11.8, 15.9)	8.6 (6.7, 11.3)	14.3 (12.5, 15.9)	8.6 (6.9, 11.5)

Data ta' meta waqfet tingabar id-data: 18 ta' Marzu 2024

CI = intervall ta' kunfidenza

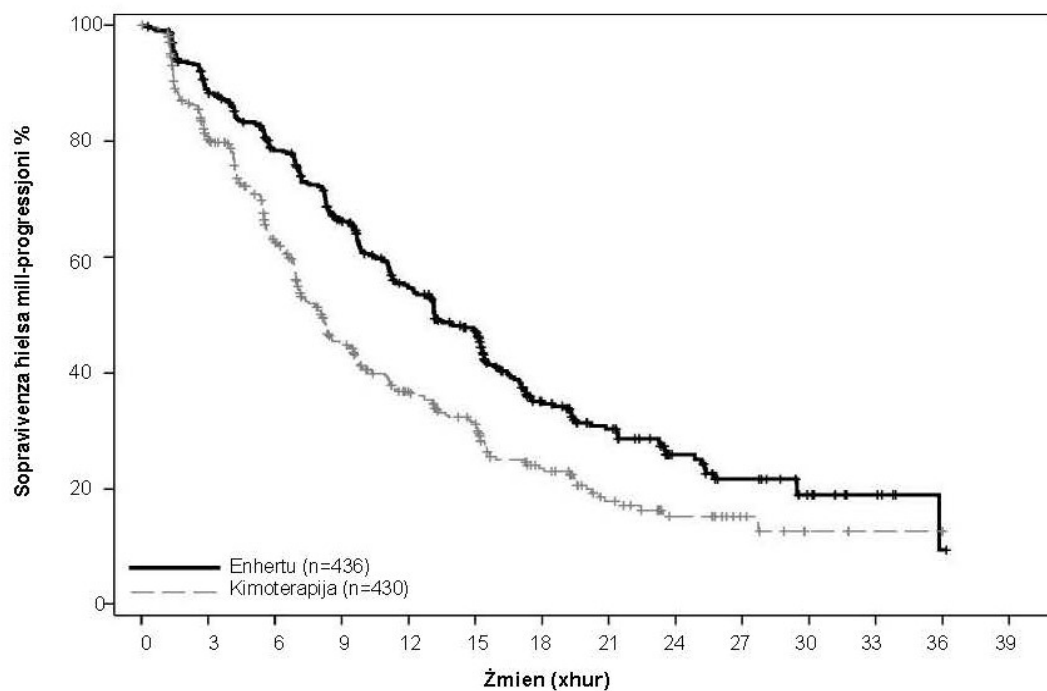
*L-ewwel analiżi interim ipplanata

[†]Ir-risultati ma kinux ikkontrollati għall-iżball tat-tip 1 u għandhom jiġu interpretati b'mod deskrittiv

Kien osservat benefiċċju tal-PFS konsistenti fost bosta sottogruppi prespeċifikati, inkluż l-espressjoni ta' HER2 (IHC >0 <1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), użu tal-inibitur CDK4/6 fil-passat (iva jew le), użu ta' taxane fil-passat fl-ambjent mhux metastatiku (iva jew le), u għadd ta' linji ta' terapija endokrinali fil-passat fl-ambjent metastatiku.

Fis-sottogrupp ta' HER2 baxx hafna (n=152), il-PFS medjana kienet ta' 13.2-il xahar (CI ta' 95%: 9.8, 17.3) f'pazjenti magħżula b'mod każwali biex jiehdu Enhertu (N=76) u ta' 8.3 xhur (CI ta' 95%: 5.8, 15.2) f'pazjenti magħżula b'mod każwali biex jiehdu kimoterapija bi proporzjon ta' periklu ta' 0.78 (CI ta' 95%: 0.50, 1.21). L-OS medjana kienet ta' 29.5 xhur (CI ta' 95%: 27.9, NE) f'pazjenti magħżula b'mod każwali biex jiehdu Enhertu u ta' 27.4 xhur (CI ta' 95%: 19.4, NE) f'pazjenti magħżula b'mod każwali biex jiehdu kimoterapija bi proporzjon ta' periklu ta' 0.75 (CI ta' 95%: 0.43, 1.29). Ir-rata ta' rispons ogġettiv ikkonfermata kienet 61.8% (95% CI: 50.0, 72.8) u 26.3% (CI ta' 95%: 16.9, 37.7) f'pazjenti magħżula b'mod każwali biex jiehdu Enhertu u kimoterapija, rispettivament. It-tul medjan tar-rispons kien ta' 14.3-il xahar (CI ta' 95%: 9.2, 20.7) u 14.1-il xahar (CI ta' 95%: 5.9, mhux estimabbli) f'pazjenti magħżula b'mod każwali biex jiehdu Enhertu u kimoterapija, rispettivament.

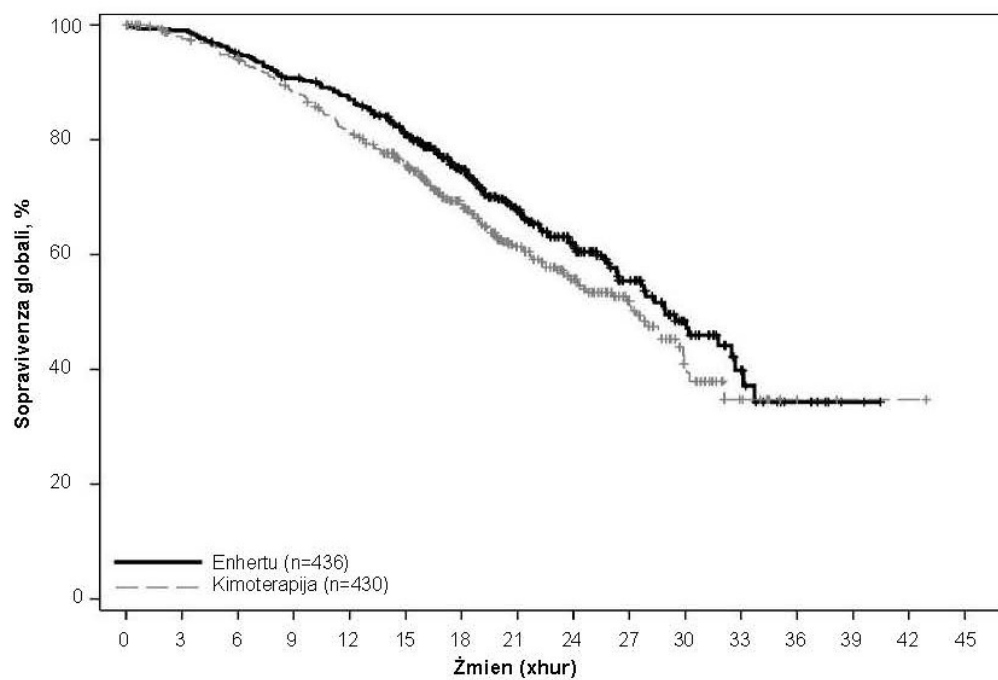
Figura 5: Plott Kaplan Meier tas-Sopravivenza Hielsa mill-Progressjoni (Popolazzjoni Globali)



Numru f'riskju

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

Figura 6: Plott Kaplan Meier tas-Sopravivenza Globali (Popolazzjoni Globali)



Numru f'riskju

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

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Enhertu ġew studjati f' DESTINY-Breast04, studju multiċentriku, open-label ta' fażi 3 u fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li rreġistra 557 pazjent adult b'kanċer tas-sider b'HER2 baxx li ma jistax jitneħħa jew metastatiku. L-istudju kien jinkludi 2 gruppi: 494 pazjent pożittivi għar-riċettur tal-ormoni (HR+) u 63 pazjent negattivi għar-riċettur tal-ormoni (HR-). Espressjoni baxxa ta' HER2 kienet iddefinita bħala IHC 1+ (definita bħala titbiġħ haġif u parzjali tal-membrana f'aktar minn 10% taċ-ċelluli tal-kanċer) jew IHC 2+/ISH-, kif iddeterminati mill-PATHWAY/VENTANA kontra l-HER-2/neu (4B5) evalwat f'laboratorju ċentrali. Il-pazjenti riedu jkunu rċevew kimoterapija fl-ambjent metastatiku jew żviluppaw rikorrenza tal-marda matul jew fi żmien 6 xhur mit-tlestija tal-kimoterapija awżiljarja. Skont il-kriterji tal-inklużjoni, pazjenti li kienu HR+ riedu jkunu rċevew mill-inqas terapija endokrinali waħda u ma kinux eliġibbli għal terapija endokrinali ulterjuri fil-mument tal-għażla każwali. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu jew Enhertu 5.4 mg/kg (N = 373) permezz ta' infużjoni ġol-vini kull tliet ġimgħat jew l-għażla tat-tabib ta' kimoterapija (N = 184, eribulin 51.1%, capecitabine 20.1%, gemcitabine 10.3%, nab paclitaxel 10.3%, jew paclitaxel 8.2%). L-għażla każwali kienet stratifikata skont l-istatus IHC tal-HER2 tal-kampjuni tat-tumuri (IHC 1+ jew IHC 2+/ISH-), l-għadd ta' linji ta' kimoterapiji preċedenti fl-ambjent metastatiku (1 jew 2) u l-istatus tal-HR/trattament preċedenti b'CDK4/6i (HR+ b'trattament preċedenti b'inibitur ta' CDK4/6, HR+ mingħajr trattament preċedenti b'inibitur ta' CDK4/6, jew HR-). It-trattament ingħata sal-progressjoni tal-marda, mewt, irtirar tal-kunsens, jew tossiċità inaċċettabbli. L-istudju eskluđa pazjenti bi storja medika ta'ILD/pnewmonite li kienu jeħtieġu trattament bi sterojdi jewILD/pnewmonite waqt l-iskrining u mard kardijaku klinikament sinifikanti. Il-pazjenti kienu esklużi wkoll għal metastasi fil-moħħ mhux ittrattati jew sintomatiċi jew status tal-prestazzjoni skont l-ECOG ta' > 1.

Il-punt ta' tmiem primarju tal-effikaċja kien is-sopravivenza hielsa mill-progressjoni (PFS - *progression-free survival*) f'pazjenti b'kanċer tas-sider HR+ kif evalwata minn BICR skont RECIST v1.1. Il-punti ta' tmiem sekondarji ewlenin tal-effikaċja kienu PFS kif evalwata minn BICR skont RECIST v1.1 fil-popolazzjoni globali (il-pazjenti kollha HR+ u HR- li ntgħażlu b'mod każwali), is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*) fil-pazjenti HR+ u l-OS fil-popolazzjoni globali. L-ORR, id-DOR u l-eżiti rrappurtati mill-pazjenti (PROs - *patient-reported outcomes*) kienu punti ta' tmiem sekondarji.

Id-demografija u l-karatteristiċi tat-tumur fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi tat-trattament. Mill-557 pazjent magħżula b'mod każwali, l-età medjana kienet ta' 57 sena (medda 28 sa 81); 23.5% kellhom età ta' 65 sena jew aktar; 99.6% kienu nisa u 0.4% kienu rġiel; 47.9% kienu Bojod, 40.0% kienu Asjatiċi u 1.8% kienu Suwed jew Afrikani Amerikani. Il-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni skont l-ECOG ta' 0 (54.8%) jew 1 (45.2%) fil-linja bażi; 57.6% kienu IHC 1+, 42.4% kienu IHC 2+/ISH-; 88.7% kienu HR+ u 11.3% HR-; 69.8% kellhom metastasi fil-fwied, 32.9% kellhom metastasi fil-pulmun, u 5.7% kellhom metastasi fil-moħħ. Il-perċentwal ta' pazjenti li kellhom użu minn qabel ta' anthracycline fl-ambjent (neo)aġġuvanti kien ta' 46.3% u 19.4% fl-ambjent lokalment avanzat u/jew metastatiku. Fl-ambjent metastatiku, il-pazjenti kellhom medjan ta' 3 linji preċedenti ta' terapija sistemika (medda: 1 sa 9) fejn 57.6% kellhom 1 u 40.9% kellhom 2 korsijiet ta' kimoterapija preċedenti; 3.9% kienu progressors bikrija (progressjoni fl-ambjent neo/aġġuvanti). Fil-pazjenti HR+, l-għadd medjan ta' linji preċedenti ta' terapija endokrinali kien 2 (medda: 0 sa 9) u 70% kellhom trattament preċedenti b'inibitur ta' CDK4/6.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor fit-Tabella 8 u l-Figuri 7 u 8.

Tabella 8: Rizultati tal-effikaċja f'DESTINY-Breast04

Parametru tal-effikaċja	Grupp HR+		Popolazzjoni globali (Grupp HR+ u HR-)	
	Enhertu (N = 331)	Kimoterapija (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Kimoterapija (N = 184)
Sopravivenza totali				
Numru ta' avvenimenti (%)	126 (38.1)	73 (44.8)	149 (39.9)	90 (48.9)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	23.9 (20.8, 24.8)	17.5 (15.2, 22.4)	23.4 (20.0, 24.8)	16.8 (14.5, 20.0)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.64 (0.48, 0.86)		0.64 (0.49, 0.84)	
Valur p	0.0028		0.001	
Sopravivenza hielsa mill-progressjoni skont BICR				
Numru ta' avvenimenti (%)	211 (63.7)	110 (67.5)	243 (65.1)	127 (69.0)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	10.1 (9.5, 11.5)	5.4 (4.4, 7.1)	9.9 (9.0, 11.3)	5.1 (4.2, 6.8)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)	0.51 (0.40, 0.64)		0.50 (0.40, 0.63)	
Valur p	< 0.0001		< 0.0001	
Rata ta' rispons oggettiv ikkonfermat skont BICR*				
n (%)	175 (52.6)	27 (16.3)	195 (52.3)	30 (16.3)
CI ta' 95%	47.0, 58.0	11.0, 22.8	47.1, 57.4	11.3, 22.5
Rispons Komplet n (%)	12 (3.6)	1 (0.6)	13 (3.5)	2 (1.1)
Rispons Parzjali n (%)	164 (49.2)	26 (15.7)	183 (49.1)	28 (15.2)
Tul tar-rispons skont BICR*				
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	10.7 (8.5, 13.7)	6.8 (6.5, 9.9)	10.7 (8.5, 13.2)	6.8 (6.0, 9.9)

CI = intervall ta' kunfidenza

*Abbażi ta' data mill-formola elettronika tar-rapport tal-każ għall-grupp HR+: N = 333 għall-grupp ta' Enhertu u N = 166 għall-grupp tal-kimoterapija.

Gie osservat benefiċċju konsistenti f'termini ta' OS u PFS fis-sottogruppi kollha speċifikati minn qabel, inkluż l-istatus tal-HR, it-trattament preċedenti b'CDK4/6i, l-għadd ta' kimoterapiji preċedenti u l-istatus IHC 1+ u IHC 2+/ISH-. Fis-sottogrupp HR-, l-OS medjana kienet ta' 18.2 xhur (CI ta' 95%: 13.6, mhux estimabbli) f'pazjenti magħżula b'mod każwali biex jiehdu Enhertu meta mqabbla ma' 8.3 xhur (CI ta' 95%: 5.6, 20.6) f'pazjenti magħżula b'mod każwali biex jiehdu kimoterapija bi proporzjon ta' periklu ta' 0.48 (CI ta' 95%: 0.24, 0.95). Il-PFS medjana kienet ta' 8.5 xhur (CI ta' 95%: 4.3, 11.7) f'pazjenti magħżula b'mod każwali biex jiehdu Enhertu u ta' 2.9 xhur (CI ta' 95%: 1.4, 5.1) f'pazjenti magħżula b'mod każwali biex jiehdu kimoterapija bi proporzjon ta' periklu ta' 0.46 (CI ta' 95%: 0.24, 0.89).

F'analizi agġornata deskrittiva b'segwitu medjan ta' 32 xahar, it-titjib f'OS kien konsistenti mal-analizi primarja. L-HR fil-popolazzjoni globali kien 0.69 (95% CI: 0.55, 0.86) b'OS medjana ta' 22.9 xhur (95% CI: 21.2, 24.5) fil-grupp ta' Enhertu versus 16.8 xhur (95% CI: 14.1, 19.5) fil-grupp tal-kimoterapija. Il-kurva Kaplan-Meier għall-analizi agġornata ta' OS qed tintwera fil-Figura 7.

Figura 7: Plott Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali (popolazzjoni globali) (analizi aġġornata)

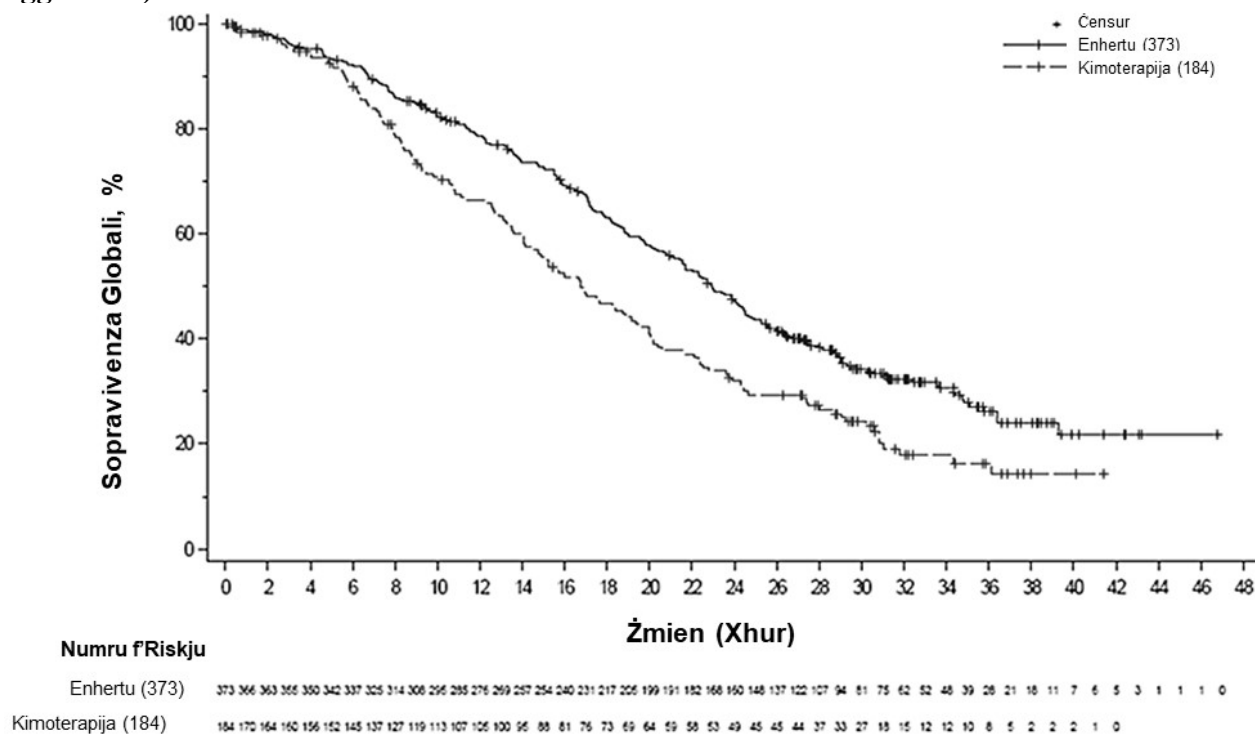
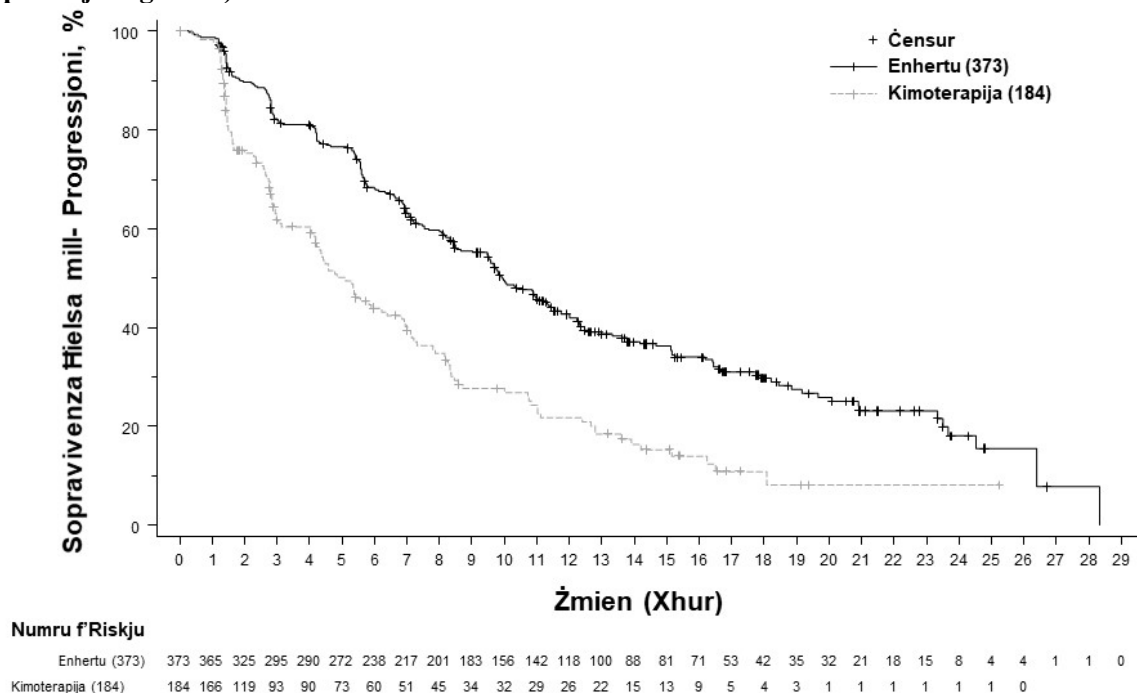


Figura 8: Plott Kaplan-Meier tas-sopravivenza hielsa mill-progressjoni skont BICR (popolazzjoni globali)



NSCLC

DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Enheru ġew studjati f' DESTINY-Lung02, studju fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ta' fażi 2, li evalwa żewġ livelli tad-doża. Id-doża tat-trattament ġiet assenjata b'mod li la l-pazjenti u lanqas l-investigaturi ma kienu jafu liema waħda kienet qed tintuża. L-istudju inkluda pazjenti adulti b'NSCLC metastatiku b'mutazzjoni f'HER2 li kienu rċivew tal-anqas kors wieħed ta' kimoterapija abbażi tal-platinum. L-identifikazzjoni tal-mutazzjoni li tattiva HER2 (ERBB2) ġiet

determinata b'mod prospettiv fit-tessut tat-tumur minn laboratorji lokali bl-użu ta' test validat bhal sekwenzar bl-aħħar teknoloġija, reazzjoni tal-katina tal-polymerase jew spektroskopija tal-massa. Il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali 2:1 biex jirċievu Enhertu 5.4 mg/kg jew 6.4 mg/kg kull 3 ġimgħat, rispettivament. L-għażla arbitrarja giet stratifikata permezz ta' trattament preċedenti kontra r-riċettur 1 ta' mewt programmat taċ-ċellula (PD-1) u/jew kontra l-ligand 1 ta' mewt programmat taċ-ċellula (PD-L1) (iva versus le). Il-trattament ingħata sakemm kien hemm progressjoni tal-marda, mewt, irtirar tal-kunsens, jew tossiċità mhux aċċettabbli. L-istudju eskluda pazjenti bi storja medika ta' ILN/pnewmonite li kienet teħtieġ trattament bl-isterojdi jew ILN/pnewmonite meta sarilhom l-eżami u mard tal-qalb sinifikanti b'mod kliniku. Pazjenti ġew esklużi wkoll għal metastasi mhux trattata u bis-sintomi fil-moħħ jew stat tal-prestazzjoni skont l-ECOG >1.

Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja primarja kien ORR ikkonfermata kif evalwat permezz ta' BICR bl-użu ta' RECIST v1.1. Il-kejl tar-riżultat ta' effikaċja sekondarja kien DOR.

Id-demografija u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi mill-102 pazjenti rreġistrati fil-grupp ta' 5.4 mg/kg kienu: medjan tal-età 59.4 sena (firxa 31 sa 84); nisa (63.7%); Asjatiċi (63.7%), Bojod (22.5%), jew Oħrajn (13.7%); stat tal-prestazzjoni skont l-ECOG ta' 0 (28.4%) jew 1 (71.6%); 97.1% kellhom mutazzjoni fil-parti ERBB2 kinase, 2.9% fil-parti ekstraċċellulari; 96.1% kellhom mutazzjoni ta' HER2 f'exon 19 jew exon 20; 34.3% kellhom metastasi stabbli fil-moħħ; 46.1% kienu jpejpu qabel, hadd ma kien attwalment qed ipejje; 21.6% kien tneħħielhom parti mill-pulmun qabel. Fl-ambjent metastatiku, 32.4% kienu ħadu aktar minn 2 terapiji sistemiċi qabel, 100% kienu ħadu terapija abbażi tal-platinum, 73.5% kienu ħadu terapija kontra PD-1/PD-L1, u 50.0% kienu ħadu trattament qabel b'terapija tal-platinum fl-istess waqt ma' terapija kontra PD-1/PD-L1.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma mqassra f'Tabella 9. Il-medjan tat-tul ta' żmien ta' segwitu kien 11.5 xhur (data meta waqfet tingabar id-data: 23 ta' Diċembru 2022).

Tabella 9: Riżultati ta' effikaċja f'DESTINY-Lung02

Parametru ta' effikaċja	DESTINY-Lung02 5.4 mg/kg N = 102
Rata ta' rispons oġġettiv ikkonfermata (ORR) għal BICR	
n (%)	50 (49.0)
(CI ta' 95%)*	(39.0, 59.1)
Rispons sħiħ (CR) n (%)	1 (1.0)
Rispons parzjali (PR) n (%)	49 (48.0)
Tul ta' żmien tar-rispons	
Medjan, xhur (95% CI) †	16.8 (6.4, NE)

*CI ta' 95% ikkalkulat permezz tal-metodu Clopper-Pearson

CI = intervall ta' kunfidenza, NE = ma jistax jiġi stmat

†CI ta' 95% ikkalkulat bl-użu tal-metodu Brookmeyer-Crowley

Kanċer gastriku

DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Enhertu ġew evalwati f'DESTINY-Gastric04, studju multiċentriku, open-label, fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, ta' Fażi 3 u kkontrollat b'sustanza attiva. L-istudju kien jinkludi pazjenti adulti b'adenokarcinoma gastrika jew GEJ pożittiva għall-HER2 lokalment avanzata, metastatika, jew li ma tistax titneħħa li kienu għamli progress b'kors li fih trastuzumab jew warajh. Il-pazjenti ġew magħżula b'mod każwali 1:1 biex jirċievu jew Enhertu (N=246) jew ramucirumab flimkien ma' paclitaxel (N=248). L-għażla b'mod każwali kienet stratifikata skont l-istatus HER2 (pożittiv għal IHC 3+ jew IHC 2+/ISH), ir-regjun ġeografiku (l-Asja [li ma tinkludix iċ-Ċina kontinentali] kontra l-Ewropa tal-Punent kontra ċ-Ċina kontinentali/il-bqija tad-dinja), u ż-żmien sal-progressjoni fuq terapija tal-ewwel linja (< 6 xhur jew ≥ 6 xhur). Il-kampjuni tat-tumur kienu meħtieġa li juru pożittività għal HER2 ikkonfermata lokalment jew ċentralment, definita bħala tumuri

pożittivi għal IHC 3+ jew pożittivi għal IHC 2+/ISH. L-istudju eskluda pazjenti bi storja ta' ILD/pnewmonite li kienu jehtieġu trattament bi steroidi jew ILD/pnewmonite waqt l-iskrining, pazjenti bi storja ta' mard kardijaku klinikament sinifikanti, u pazjenti b' metastasi attivi fil-moħħ. It-trattament ingħata sal-progressjoni tal-marda, il-mewt, jew tossiċità inaċċettabbli. Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja primarju kien is-sopravivenza globali (OS - *overall survival*). Il-PFS, l-ORR ikkonfermata, u d-DOR kienu miżuri ta' kejl tar-riżultat sekondarji.

Il-karatteristiċi demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi tat-trattament. Mill-494 pazjent irreġistrati f' DESTINY-Gastric04, l-età medjana kienet 63.7 sena (medda 21.1 sa 87.0); 79.4% kienu rġiel; 49.8% kienu Bojod, 40.1% kienu Asjatiċi u 0.4% kienu Suwed jew Afrikani Amerikani. Il-pazjenti kellhom status tal-prestazzjoni ECOG ta' 0 (37.4%) jew 1 (61.9%); 61.1% kellhom adenokarcinoma gastrika u 38.9% kellhom adenokarcinoma GEJ; 84% kienu pożittivi għal IHC 3+ u 16% kienu pożittivi għal IHC 2+/ISH; 70% tal-pazjenti kellhom żewġ siti metastatiċi jew aktar, 61.7% kellhom metastasi fil-fwied, 6.9% kellhom metastasi fil-moħħ; 15.6% tal-pazjenti kienu rċevew immunoterapija qabel.

Ir-riżultati tal-effikaċja huma miġbura fil-qosor f' Tabella 10 u Figura 9.

Tabella 10: Riżultati tal-effikaċja f' DESTINY-Gastric04

Tabella 10: Risultati tal-Effikaċja PFS u OS		
Parametru tal-Effikaċja	Enhertu N=246	Ramucirumab flimkien ma' paclitaxel N=248
Sopravivenza ġenerali (OS)		
Numru ta' avvenimenti (%)	124 (50.4)	142 (57.3)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	14.7 (12.1, 16.6)	11.4 (9.9, 15.5)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)*	0.70 (0.55, 0.90)	
Valur p‡	P=0.0044	
Sopravivenza bla Progressjoni (PFS, Progression-free Survival) mill-Valutazzjoni tal-Investigatur		
Numru ta' avvenimenti (%)	166 (67.5)	156 (62.9)
Medjan, xhur (CI ta' 95%)	6.7 (5.6, 7.1)	5.6 (4.9, 5.8)
Proporzjon ta' periklu (CI ta' 95%)*	0.74 (0.59, 0.92)	
Valur p‡	p=0.0074	
Rata ta' Rispons Ogġettiv (ORR) Ikkonfermata mill-Valutazzjoni tal-Investigatur††		
n (%)	104 (44.3)	69 (29.1)
CI ta' 95%	(37.8, 50.9)	(23.4, 35.3)
Valur p§	p=0.0006	
Rispons Shiħ n (%)	7 (3.0)	3 (1.3)
Rispons Parzjali n (%)	97 (41.3)	66 (27.8)
Tul tar-Rispons (DOR) mill-Valutazzjoni tal-Investigatur		
Median, xhur (CI ta' 95%)	7.4 (5.7, 10.1)	5.3 (4.1, 5.7)

CI=intervall ta' kunfidenza

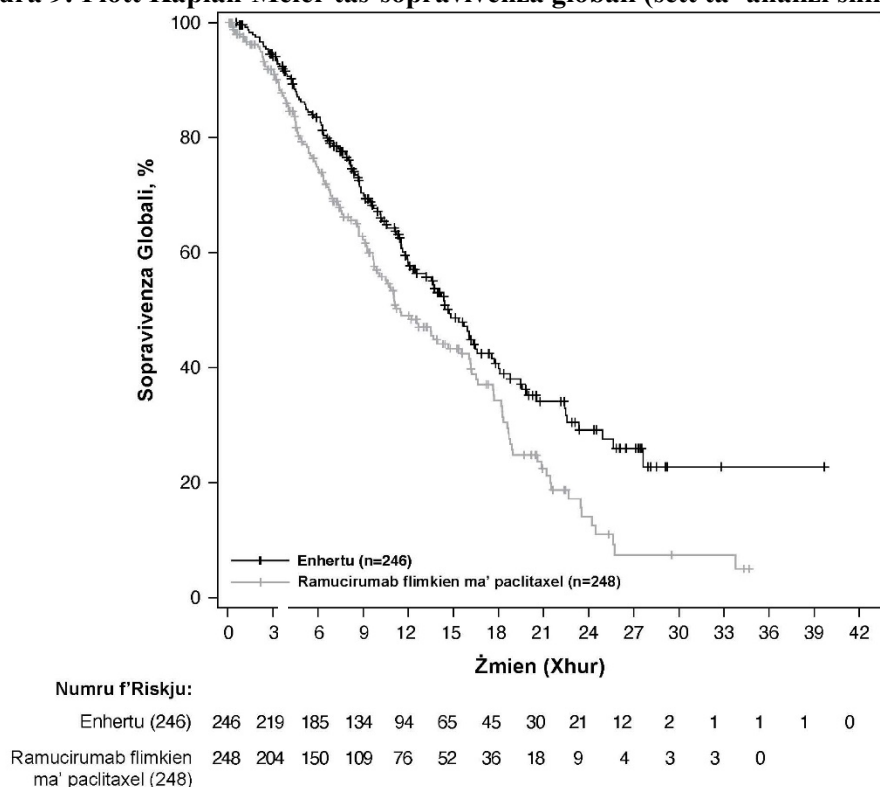
*Valur p b'żewġ naħat minn test log-rank stratifikat u mudell ta' perikli proporzjonali ta' Cox stratifikat agġustat għal fatturi ta' stratifikazzjoni IRT: Status HER2 (IHC 3+ jew IHC 2+/ISH+).

†Abbażi tat-test log-rank stratifikat skont l-istatus HER2 (IHC3+ jew IHC2+/ISH+)

††Individwi eligibbli għall-ORR huma daww li ntgħażlu b'mod każwali mill-inqas 77 jum (jigifieri, 2 × 6 ġimgħat - ġimgħa) qabel id-data DCO tal-analiżi interim. L-ORR ikkonfermata hija kkalkulata bl-użu tal-individwi eligibbli bħala d-denominatur: Enhertu = 235, ramucirumab flimkien ma' paclitaxel = 237

§Il-valur p għad-differenza fl-ORR juża t-test Cochran-Mantel-Haenszel agġustat għal fattur ta' stratifikazzjoni: Status HER2 (IHC 3+ jew IHC 2+/ISH+).

Figura 9: Plott Kaplan-Meier tas-sopravivenza globali (sett ta' analizi shiha)



DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Enhertu ġew studjati f' DESTINY-Gastric02, studju multicentriku, open-label, bi grupp wiehed ta' Fażi 2 li sar f'siti fl-Ewropa u fl-Istati Uniti. L-istudju rreġistra pazjenti b'adenokarċinoma gastrika jew GEJ pożittiva għall-HER2 lokalmement avvanzata jew metastatika li kienu għamlu progress b'kors preċedenti bbażat fuq trastuzumab. Il-pazjenti kienu meħtieġa li juru pożittività għal HER2 ikkonfermata ċentralment definita b'hala tumuri pożittivi għal IHC 3+ jew pożittivi għal IHC 2+/ISH. L-istudju eskluđa pazjenti bi storja ta' ILD/pnewmonite li kienu jeħtieġu trattament bi steroidi jew ILD/pnewmonite waqt l-iskrining, pazjenti bi storja ta' mard kardijaku klinikament sinifikanti, u pazjenti b'metastasi attivi fil-moħħ. Enhertu ġie mogħti b'infużjoni ġol-vini ta' 6.4 mg/kg darba kull tliet ġimgħat sal-progressjoni tal-marda, mewt, irtirar tal-kunsens, jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja primarja kien ORR ikkonfermata evalwata minn ICR ibbażata fuq RECIST v1.1. DOR u OS kienu punti tat-tmiem sekondarji.

Mid-79 pazjent irreġistrati f' DESTINY-Gastric02, il-karatteristiċi demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu: età medjana ta' 61 sena (medda 20 sa 78); 72% kienu rġiel; 87% kienu Bojod, 5.0% kienu Asjatiċi u 1.0% kienu Suwed jew Afrikani Amerikani. Il-pazjenti kellhom status ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' jew 0 (37%) jew 1 (63%); 34% kellhom adenokarċinoma gastrika u 66% kellhom adenokarċinoma GEJ; 86% kienu pożittivi għal IHC 3+ u 13% kienu pożittivi għal IHC 2+/ISH; u 63% kellhom metastasi fil-fwied.

Ir-riżultati tal-effikaċja għal ORR u DOR huma miġbura fil-qosor f'Tabella 11.

Tabella 11: Riżultati tal-effikaċja f'DESTINY-Gastric02 (sett shih ta' analiżi*)

Parametru tal-effikaċja	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Data meta waqfet tingabar id-data 08 ta' Novembru 2021</i>	
Rata ta' rispons oġġettiv ikkonfermat[†] % (CI ta' 95%) [‡]	41.8 (30.8, 53.4)
Rispons komplet n (%)	4 (5.1)
Rispons parzjali n (%)	29 (36.7)
Tul tar-rispons Medjan [§] , xhur (CI ta' 95%) [¶]	8.1 (5.9, NE)

NE = Ma jistax jiġi stmat

*Jinkludi l-pazjenti kollha li rċewew mill-inqas doża waħda ta' Enhertu

[†]Evalwati minn reviżjoni ċentrali indipendenti

[‡]Ikkalkulat bl-użu tal-metodu Clopper-Pearson

[§]Ibbażat fuq stima Kaplan-Meier

[¶]Ikkalkulat bl-użu tal-metodu Brookmeyer u Crowley

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

L-effikaċja u s-sigurtà ta' Enhertu ġew studjati f'DESTINY-Gastric01, studju multicentriku, open-label ta' Fażi 2 fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, li sar f'siti fil-Ġappun u fil-Korea t'Isfel. Dan l-istudju ta' appoġġ kien jinkludi pazjenti adulti b'adenokarċinoma gastrika jew GEJ pożittiva għall-HER2 lokalment avvanzata jew metastatika li kienu mxew fuq tal-inqas żewġ korsijiet preċedenti, inkluż trastuzumab, sustanza ta' fluoropyrimidine, u sustanza tal-platinum. Il-pazjenti intgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 2:1 biex jirċievu jew Enhertu (N = 126) jew l-għażla tat-tabib tal-kimoterapija: jew irinotecan (N = 55) jew paclitaxel (N = 7). Il-kampjuni tat-tumur kienu mehtieġa li juru pożittività għal HER2 ikkonfermata ċentralment, definita bħala tumuri pożittivi għal IHC 3+ jew pożittivi għal IHC 2+/ISH. L-istudju eskluđa pazjenti bi storja ta' ILD/pnewmonite li kienu jehtieġu trattament bi sterojdi jew ILD/pnewmonite waqt l-iskrinjng, pazjenti bi storja ta' mard kardijaku klinikament sinifikanti, u pazjenti b'metastasi attivi fil-moħħ. It-trattament ingħata sal-progressjoni tal-marda, mewt, irtirar tal-kunsens, jew tossiċità mhux aċċettabbli. Il-kejl tar-riżultat tal-effikaċja primarja kien l-ORR mhux ikkonfermata evalwata minn ICR ibbażata fuq RECIST v1.1. Is-sopravivenza globali (OS), is-sopravivenza ħielsa mill-progressjoni (PFS), id-DOR, u l-ORR ikkonfermat servew bħala kejl tar-riżultat sekondarju.

Il-karatteristiċi demografiċi u l-karatteristiċi tal-marda fil-linja bażi kienu simili bejn il-gruppi tat-trattament. Mill-188 pazjent, l-età medjana kienet ta' 66 sena (medda 28 sa 82), 76% kienu rġiel; 100% kienu Asjatiċi. Il-pazjenti kellhom status ta' prestazzjoni tal-ECOG ta' jew 0 (49%) jew 1 (51%); 87% kellhom adenokarċinoma gastrika u 13% kellhom adenokarċinoma GEJ; 76% kienu pożittivi għal IHC 3+ u 23% kienu pożittivi għal IHC 2+/ISH; 54% kellhom metastasi tal-fwied; 29% kellhom metastasi fil-pulmun; is-somma tad-dijametri tal-leżjonijiet fil-mira kienet < 5 ċm f'47%, ≥ 5 sa < 10 ċm fi 30%, u ≥ 10 ċm fi 17%; 55% kellhom żewġ korsijiet u 45% kellhom tliet korsijiet jew aktar preċedement fl-ambitu ta' tumur lokalment avvanzat jew metastatiku.

Ir-riżultati tal-effikaċja (data meta waqfet tingabar id-data: 3 ta' Ġunju 2020) għal Enhertu (n = 126) vs l-għażla tat-tabib tal-kimoterapija (n = 62) kienu ORR ikkonfermata ta' 39.7% (CI ta' 95%: 31.1, 48.8) kontra 11.3% (CI ta' 95%: 4.7, 21.9). Ir-rata ta' rispons komplet kienet 7.9% kontra 0% u r-rata ta' rispons parzjali kienet 31.7% kontra 11.3%. Ir-riżultati tal-effikaċja addizzjonali għal Enhertu kontra l-għażla tat-tabib tal-kimoterapija kienu DOR medjan ta' 12.5 xhur (CI ta' 95%: 5.6, NE) kontra 3.9 xhur (CI ta' 95%: 3.0, 4.9). Il-PFS medjana kienet 5.6 xhur (CI ta' 95%: 4.3, 6.9) kontra 3.5 xhur (CI ta' 95%: 2.0, 4.3; proporzjon ta' periklu = 0.47 [CI ta' 95%: 0.31, 0.71]). Analiżi tal-OS, speċifikata minn qabel għal 133 mewt, uriet benefiċċju tas-sopravivenza bit-trattament b'Enhertu meta mqabbel mal-grupp tal-għażla tat-tabib (proporzjon ta' periklu = 0.60). L-OS medjana kienet ta' 12.5 - il xahar (CI ta' 95%: 10.3, 15.2) fil-grupp ta' Enhertu u 8.9 xhur (CI ta' 95%: 6.4, 10.4) fil-grupp tal-għażla tat-tabib.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini irrinunzjat għall-obbligu li jiġu ppreżentati r-riżultati tal-istudji f'kull sett tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kanċer tas-sider, NSCLC u kanċer gastriku (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali ġie awtorizzat taħt dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi informazzjoni ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għall-inqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Assorbiment

Trastuzumab deruxtecán jingħata ġol-vini. Ma twettqu l-ebda studji ta' għoti minn xi post ieħor.

Distribuzzjoni

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-volum tad-distribuzzjoni tal-kompartiment ċentrali (V_c) ta' trastuzumab deruxtecán u l-inibitur ta' topoisomerase I, DXd, ġew stmati li kienu 2.68 L u 28.0 L, rispettivament.

In-vitro, il-medja tat-twaħħil mal-proteina tal-plażma umana ta' DXd kienet ta' madwar 97%.

In-vitro, il-proporzjon tal-konċentrazzjoni ta' DXd fid-demm meta mqabbel mal-plażma kien ta' madwar 0.6.

Bijotrasformazzjoni

Trastuzumab deruxtecán jgħaddi minn diviżjoni intraċellulari mill-enzimi lisosomali biex jerġi d-DXd.

L-antikorp monoklonali HER2 IgG1 umanizzat hu mistenni li jiġi ddegradat f'peptides żgħar u amino acids permezz ta' passaġġi kataboliċi b'mod simili għal IgG endoġenu.

Studji dwar il-metaboliżmu *in vitro* fil-mikrosomi tal-fwied tal-bniedem jindikaw li DXd huwa metabolizzat primarjament minn CYP3A4 permezz ta' passaġġi ossidattivi.

Eliminazzjoni

Wara l-għoti ġol-vini ta' trastuzumab deruxtecán f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider pożittiv għall-HER2, b'HER2 baxx jew NSCLC b'mutazzjoni f'HER2, it-tneħħija ta' trastuzumab deruxtecán f'analizi tal-farmokinetika tal-popolazzjoni ġiet ikkalkolata li tkun 0.4 L/jum u t-tneħħija ta' DXd kienet ta' 18.4 L/sieġha. F'pazjenti b'adenokarċinoma gastrika jew GEJ lokalment avanzata jew metastatika, it-tneħħija ta' trastuzumab deruxtecán kienet madwar 20% oġġla minn dik f'pazjenti b'kanċer metastatiku tas-sider pożittiv għall-HER2. F'ċiklu 3, il-half-life apparenti tat-tneħħija (t_{1/2}) ta' trastuzumab deruxtecán u meta ntreġa DXd kienet ta' madwar 7 ijiem. Ġiet osservata l-akkumulazzjoni moderata (madwar 35% f'ċiklu 3 meta mqabbel ma' ċiklu 1) ta' trastuzumab deruxtecán.

Wara l-għoti ġol-vini ta' DXd lill-firien, il-passaġġ ewlieni ta' tneħħija kien l-ippurgar mir-rota biljari. Il-komponent l-aktar abbondanti fl-awrina, l-ippurgar, u l-bili kien DXd. Wara l-għoti ta' darba ta' trastuzumab deruxtecán ġol-vini (6.4 mg/kg) lix-xadini, il-komponent l-aktar abbondanti fl-awrina u fl-ippurgar kien DXd merġi u mhux mibdul. It-tneħħija ta' DXd ma ġiex studjat fil-bniedem.

Interazzjonijiet in vitro

L-effett ta' Enhertu fuq il-farmakokinetika ta' prodotti mediċinali oħrajn

Studji *in vitro* jindikaw li DXd ma jinibixxi enzimi maġġuri ta' CYP450 inklużi CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 u 3A. Studji *in vitro* jindikaw li DXd ma jinibixxi it-trasportaturi OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP, jew BSEP.

Effetti ta' prodotti mediċinali oħrajn fuq il-farmakokinetika ta' Enhertu

In vitro, DXd kien substrat ta' P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1, u BCRP.

L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti mhija mistennija bi prodotti mediċinali li huma inibituri ta' trasportaturi ta' MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B, jew BCRP (ara sezzjoni 4.5).

Linearità/nuqqas ta' linearità

L-esponiment ta' trastuzumab deruxtecán u DXd merhi meta ngħataw ġol-vini żdied b'mod proporzjonali mad-doża fil-medda tad-doża ta' 3.2 mg/kg sa 8.0 mg/kg (madwar 0.6 sa 1.5 darbiet tad-doża rakkomandata) b'varjabilità bejn il-pazjenti li kienet baxxa għal moderata. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, il-varjabilità bejn il-pazjenti fit-tneħħija ta' trastuzumab deruxtecán u DXd kienet 24% u 28%, rispettivament, u għall-volum ċentrali tad-distribuzzjoni kienet 16% u 55%, rispettivament. Il-varjabilità bejn il-pazjenti fil-valuri tal-AUC ta' trastuzumab deruxtecán u DXd (żona taħt il-kurva tal-konċentrazzjoni fis-serum kontra l-kurva taż-żmien) kienet bejn 8% u 14%, rispettivament.

Popolazzjonijiet speċjali

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età (20-96 sena), ir-razza, l-etniċità, is-sess u l-piż tal-ġisem ma kellhom l-ebda effett klinikament sinifikanti fuq l-esponiment ta' trastuzumab deruxtecán jew id-DXd merhi.

Anzjani

L-analiżi tal-PK tal-popolazzjoni wriet li l-età (medda: 20-96 sena), ma kinitx taffettwa l-PK ta' trastuzumab deruxtecán.

Indeboliment tal-kliwi

Ma twettaq l-ebda studju speċifiku dwar l-indeboliment tal-kliwi. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni li kienet tinkludi pazjenti b'indeboliment tal-kliwi hafif (tneħħija tal-kreatinina [CL_{Cr}] ≥ 60 u <90 mL/min) jew moderat (CL_{Cr} ≥ 30 u <60 mL/min) (stmat b'Cockcroft-Gault), il-farmakonkientika ta' DXd merhi ma kinitx affettwata minn indeboliment tal-kliwi hafif jew moderat meta mqabbel ma' funzjoni normali tal-kliwi (CL_{Cr} ≥ 90 mL/min).

Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq l-ebda studju speċifiku dwar l-indeboliment tal-fwied. Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-impatt ta' bidliet fuq il-farmakonkientika ta' trastuzumab deruxtecán f'pazjenti b'bilirubina totali ≤ 1.5 darbiet tal-ULN, irrispettivament mil-livell tal-AST, mhuwiex klinikament sinifikanti. Hemm *data* limitata għal pazjenti b'bilirubina totali > 1.5 sa 3 darbiet tal-ULN, irrispettivament mil-livell tal-AST, biex wiehed jaasal għal konklużjonijiet, u l-ebda *data* mhija disponibbli għal pazjenti b'bilirubina totali > 3 darbiet tal-ULN, irrispettivament mil-livell tal-AST (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Ma twettqux studji biex jinvestigaw il-farmakokinetika ta' trastuzumab deruxtecán fit-tfal u fl-adolesxenti.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Fl-annimali, ġew osservati tossiċitajiet f'organi limfatiċi u ematopojetiči, fl-imsaren, fil-kliwi, fil-pulmun, fit-testikoli u fil-ġilda wara l-ġhoti ta' trastuzumab deruxtecán f'livelli ta' esponiment tal-

livelli ta' esponiment tal-inibitur ta' topoisomerase I (DXd) taht l-esponiment kliniku fil-plażma. F'dawn l-annimali, il-livelli ta' esponiment tal-konjugat ta' medikina u antikorp (ADC - *antibody-drug conjugate*) kienu simili, jew aktar, mill-esponiment kliniku fil-plażma.

DXd kien klastogeniku kemm f'assaġġ *in vivo* tal-mikronukleu tal-mudullun tal-firien u f'assaġġ *in vitro* tal-aberrazzjonijiet tal-kromosomi fil-pulmun tal-ħamster Ċiniż u ma kienx mutageniku f'assaġġ *in vitro* tal-mutazzjoni reverse batterjali.

Ma twettqux studji dwar ir-riskju ta' kanċer b'trastuzumab deruxtecan.

Ma twettqux studji dwar il-fertilità bi trastuzumab deruxtecan. Abbażi tar-riżultati minn studji dwar it-tossiċità ġenerali fl-annimali, trastuzumab deruxtecan jista' jindebolixxi l-funzjoni riproduttiva u l-fertilità tal-irġiel.

Ma twettqu l-ebda studji fl-annimali dwar it-tossiċità riproduttiva jew fl-iżvilupp b'trastuzumab deruxtecan. Abbażi tar-riżultati minn studji dwar it-tossiċità ġenerali fl-annimali, trastuzumab deruxtecan u DXd kienu tossiċi għal ċelluli li jinqas b'mod mghaġġel (organi limfatiċi/ematopojetici, intestini jew testikoli), u DXd kien ġenotossiku, li jissuġġerixxu potenzjal ta' embrijotossiċità u teratogeniċità.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

L-histidine
L-histidine hydrochloride monohydrate
Sucrose
Polysorbate 80 (E433)

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

M'għandhiex tintuża soluzzjoni għall-infużjoni tas-sodium chloride għar-rikostituzzjoni jew id-dilwizzjoni għax din tista' tikkawża li jifforma l-fraġ.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuħ

4 snin.

Soluzzjoni rikostitwita

L-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu ntweriet sa 48 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

Mill-lat mikrobijologiku, il-prodotti għandu jintuża immedjatement. Jekk ma jintużax immedjatement, iż-żmien tal-ħażna waqt l-użu u l-kundizzjonijiet ta' qabel l-użu huma r-responsabbiltà tal-utent, u normalment ma jkunux itwal minn 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C, ħlief jekk ir-rikostituzzjoni tkun saret f'kundizzjonijiet asemiċi kkontrollati u vverifikati.

Soluzzjoni dilwita

Huwa rakkomandat li s-soluzzjoni dilwita tintuża minnufih. Jekk ma tintużax immedjatement, is-soluzzjoni rikostitwita dilwita f'boroż tal-infużjoni li jkun fihom soluzzjoni ta' 5% glucose tista'

tinhażen f'temperatura tal-kamra ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) sa 4 sigħat, inklużi l-preparazzjoni u l-infużjoni, jew fi friġġ f'temperatura ta 2°C sa 8°C sa 24 siegħa, protetta mid-dawl.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C - 8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Enhertu huwa pprovdut f'kunjett tal-ħġieġ ta' 10 mL ta' Tip 1 ta' lewn ambra magħmul mill-borosilicate u ssigillat b'tapp tal-lastku tal-butyl fluoro-resin laminated, u bi flip-off crimp cap isfar tal-polypropylene/aluminju.

Kull kartuna fiha kunjett wieħed.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Sabiex jiġu evitati żbalji tal-prodott mediċinali, huwa importanti li t-tikketti tal-kunjett jiġu ċċekkjati biex jiġi żgurat li l-prodott mediċinali li qed jithejja u jingħata huwa Enhertu (trastuzumab deruxtecán) u mhux trastuzumab jew trastuzumab emtansine.

Għandhom jintużaw proċeduri xierqa għat-thejja ta' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi. Għandha tintuża teknika asettika xierqa għall-proċeduri ta' rikostituzzjoni u dilwizzjoni li ġejjin.

Rikostituzzjoni

- Irrikostitwixxi minnufih qabel id-dilwizzjoni.
- Jista' jkun meħtieġ aktar minn kunjett wieħed għal doża sħiħa. Ikkalkula d-doża (mg), il-volum totali tas-soluzzjoni rikostitwita ta' Enhertu, u n-numru ta' kunjett(i) ta' Enhertu li hemm bżonn (ara sezzjoni 4.2).
- Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 100 mg billi tuża siringa sterili biex tinjetta 5 mL ta' ilma għall-injezzjoni b'mod gradwali f'kull kunjett biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 20 mg/mL.
- Dawwar il-kunjett bil-mod sakemm dak li hemm fih jinhall kompletament. Iċċaqlaqx bis-saħħa.
- Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu giet murija sa 48 siegħa f'temperatura ta' 2°C sa 8°C . Aħżen il-kunjetti rikostitwiti ta' Enhertu fi friġġ f'temperatura ta' 2°C sa 8°C , protetti mid-dawl. Tagħmilhom fil-friża.
- Il-prodott rikostitwit ma fih l-ebda preservattiv u huwa maħsub biex jintuża darba biss.

Dilwizzjoni

- Iġbed l-ammont ikkalkulat mill-kunjett(i) permezz ta' siringa sterili. Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita għall-frak u għal tibdil fil-kulur. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur sa safra ċara. Tużax jekk jiġi osservat il-frak jew jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra jew ikun hemm tibdil fil-kulur.
- Iddilwixxi l-volum ikkalkulat ta' Enhertu rikostitwit f'borża tal-infużjoni li fiha 100 mL ta' soluzzjoni ta' 5% glucose għall-infużjoni. Tużax soluzzjoni ta' sodium chloride (ara sezzjoni 6.2). Hi rakkomandata borża tal-infużjoni magħmula mill-polyvinylchloride jew polyolefin (copolymer ta' ethylene u polypropylene).
- Aqleb il-borża tal-infużjoni ta' taħt fuq bil-mod biex thallat is-soluzzjoni sewwa. Iċċaqlaqx bis-saħħa.
- Għatti l-borża tal-infużjoni biex tipproteġiha mid-dawl.

- Jekk ma tintużax minnufih, aħżen f' temperatura tal-kamra ($\leq 30^{\circ}\text{C}$) għal sa 4 sigħat li jinkludu t-thejjija u l-infużjoni jew fi frigġ f' temperatura ta' 2°C sa 8°C sa 24 siegħa, protetta mid-dawl. Tagħmlux fil-friża.
- Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jkun fadal fil-kunjett.

Għoti

- Jekk is-soluzzjoni tal-infużjoni mhejjija tkun inhażnet fi frigġ (2°C sa 8°C), huwa rakkomandat li s-soluzzjoni titħalla tinżel għal-livell tat-temperatura tal-kamra qabel ma tingħata, u tigi protetta mid-dawl.
- Aġiti Enhertu bħala infużjoni ġol-vini b' filtru in-line ta' daqs 0.20 jew 0.22 micron tal-polyethersulfone (PES) jew polysulfone (PS).
- Id-doża tal-bidu għandha tingħata bħala infużjoni ta' 90 minuta ġol-vini. Jekk l-infużjoni preċedenti kienet ittollerata tajjeb, doži sussegwenti ta' Enhertu jistgħu jingħataw bħala infużjonijiet ta' 30 minuta. Tagħtihx bħala push jew injezzjoni bolus ġol-vina (ara sezzjoni 4.2).
- Għatti l-borża tal-infużjoni sabiex tilqa' mid-dawl.
- Thallatx Enhertu ma' prodotti mediċinali oħrajn u tagħtih prodotti mediċinali oħra mill-istess linja ġol-vina.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Il-Ġermanja

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1508/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 18 ta' Jannar, 2021
Data tal-aħħar tiġdid: 28 ta' Ottubru 2024

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

{JJ xahar SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <https://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDICINALI**
- E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GHALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur tas-sustanza bijoloġika attiva

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
l-Iżvizzera

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Il-Ġermanja

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma stabbiliti fl-Artikolu 9 tar-Regolament (KE) Nru 507/2006 u, għaldaqstant, id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta PSURs kull 6 xhur.

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqeghid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakoviġilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

Miżuri addizzjonali għall-minimizzazzjoni tar-riskji huma neċessarji għall-użu sigur u effettiv tal-prodott.

Qabel it-tnedija ta' trastuzumab deruxtecán f'kull stat membru, id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq (MAH) irid jaqbel dwar il-kontenut u l-format tal-programm edukattiv (Gwida għall-Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa [HCP], Kard tal-Pazjent għal ILD/pnewmonite u Gwida għall-HCP għal żbalji fil-medikazzjoni marbuta ma' konfużjoni tal-prodott), li jinkludu l-mezzi ta' komunikazzjoni, il-modi ta' distribuzzjoni, u aspetti oħra tal-programm, mal-Awtorità Nazzjonali Kompetenti.

Il-mira tal-programm edukattiv huwa:

- I) li tkun aċċertata identifikazzjoni bikrija tal-mard interstizjali tal-pulmun (ILD)/pnewmonite, biex ikun jista' jingħata trattament xieraq fil-pront u biex jittaffa l-aggravar tal-kundizzjoni.
- II) li jitjieb l-għarfien tal-HCPs dwar ir-riskju potenzjali ta' żbalji fil-medikazzjoni marbuta ma' konfużjoni tal-prodott minhabba li hemm diversi prodotti disponibbli li fihom trastuzumab u trastuzumab emtansine

L-MAH għandu jiżgura li f'kull stat membru fejn trastuzumab deruxtecán jitqiegħed fis-suq, l-HCPs u l-pazjenti kollha li huma mistennija li jaqgħu/jieħdu trastuzumab deruxtecán jiġu provduti bil-materjal edukattiv li għejjin.

I) Gwida għall-Professjonisti fil-Qasam tal-Kura tas-Saħħa (HCP - *Healthcare Professional*) għal ILD/pnewmonite

Il-Gwida għall-HCPs fiha l-elementi ewlenin li għejjin:

- Sommarju ta' sejbiet importanti ta' ILD/pnewmonite indotta minn trastuzumab deruxtecán (eż. il-frekwenza, il-grad, iż-żmien għall-bidu) li ġew osservati fl-ambjent tal-prova klinika
- Deskrizzjoni tal-monitoraġġ u l-evalwazzjoni xierqa tal-ILD/pnewmonite f'pazjenti li kienu qed jirċievu trastuzumab deruxtecán
- Deskrizzjoni ddettaljata tal-immaniġġjar ta' ILD/pnewmonite f'pazjenti li kienu qed jingħataw trattament b'trastuzumab deruxtecán inkluż gwida fir-rigward tal-interruzzjoni u t-tnaqqis tal-medicina u t-twaqqif tat-trattament għal ILD/pnewmonite
- Tfakkira għall-HCPs li għandhom jirrepetu l-informazzjoni dwar is-sinjali u s-sintomi ta' ILD/pnewmonite f'kull żjara tal-pazjent, li tkun tinkludi informazzjoni dwar meta l-pazjent għandu jfittex l-attenzjoni ta' HCP (eż. is-sintomi li għandhom joqogħdu attenti għalihom; l-importanza li jzommu mal-iskeda ta' appuntamenti)
- Tfakkira għall-HCPs biex jipprovdu lill-pazjent b'Kard tal-Pazjent (PC – *Patient Card*), kif ukoll li jingħata parir lill-pazjenti biex iġorru l-PC magħhom f'kull hin

II) Gwida għall-Professjonisti tal-Kura tas-Saħħa għall-prevenzjoni ta' żbalji fil-medikazzjoni

Il-Gwida għall-HCPs fiha l-elementi ewlenin li għejjin:

- Twissija għall-HCPs dwar ir-riskju potenzjali ta' konfużjoni bejn Enhertu (trastuzumab deruxtecán) u prodotti oħra li fihom trastuzumab u Kadcyla; konjugat ta' medicina u antikorp immirat kontra l-HER2 (trastuzumab emtansine)
- Miżuri ta' mitigazzjoni għal żbalji li jsiru fl-għoti tar-riċetta minhabba xi similaritajiet fl-ismijiet tas-sustanzi attivi u miżuri biex jiġu evitati żbalji waqt il-fażi tal-għoti tar-riċetta mit-tobba
- Paragun bejn id-dehra kummerċjali ta' Enhertu (trastuzumab deruxtecán) u prodotti oħra li fihom trastuzumab u Kadcyla; konjugat ta' medicina u antikorp immirat kontra l-HER2 (trastuzumab emtansine)
- Strategiji ta' mitigazzjoni potenzjali biex jiġu evitati żbalji waqt il-fażi ta' thejji mill-ispiżjara
- Informazzjoni Dettaljata dwar id-dożagġ, il-metodu ta' kif għandu jingħata u t-thejji kif ukoll istruzzjonijiet biex jiġu evitati żbalji fil-medikazzjoni waqt il-fażi tal-għoti mill-infermiera

III) Kard tal-Pazjent

Il-Kard tal-Pazjent fiha l-elementi ewlenin li ġejjin:

- Deskrizzjoni tar-riskji importanti ta' ILD/pnewmonite assoċjati mal-użu ta' trastuzumab deruxtecan
- Deskrizzjoni tas-sinjali u tas-sintomi ewlenin ta' ILD/pnewmonite u gwida dwar meta għandhom ifittxu l-attenzjoni ta' HCP
- Dettalji ta' kuntatt ta' min qed jagħti r-ricetta għal trastuzumab deruxtecan
- Referenza għall-Fuljett ta' Tagħrif għall-Pazjent

E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦALL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq kondizzjonali u skont l-Artikolu 14-a tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżura li ġejja.

Deskrizzjoni	Data mistennija
Sabiex tiġi kkonfermata l-effikaċja u s-sigurtà ta' Enhertu fit-trattament ta' pazjenti adulti b'NSCLC avanzat li t-tumuri tagħhom għandhom mutazzjoni li tattiva HER2 (ERBB2) u li jeħtieġu terapija sistemika wara kimoterapija abbażi tal-platinum b'immunoterapija jew mingħajrha, l-MAH għandu jissottometti r-riżultati tal-istudju DESTINY-Lung04, Studju Open-label, Fejn il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali, Multiċentriku, ta' Fazi 3 biex Jiġu Evalwati l-Effikaċja u s-Sigurtà ta' Trastuzumab Deruxtecan bħala Trattament tal-Ewwel Għażla għal NSCLC, li ma Jistax Jitneħħa, Avvanzat b'Mod Lokali, jew Metastatiku li Jgħorri Fih il-Mutazzjonijiet Exon 19 jew 20 ta' HER2.	4Q 2026

ANNESS III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA**KARTUNA TA' BARRA****1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

Enhertu 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
trastuzumab deruxtecán

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA ATTIVA

Kunnett wiehed ta' trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni fih: 100 mg ta' trastuzumab deruxtecán.

Wara r-rikostituzzjoni, kunnett wiehed ta' soluzzjoni ta' 5 mL ikun fih 20 mg/mL ta' trastuzumab deruxtecán

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80 (E433).

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

kunnett wiehed

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Użu għal ġol-vini wara li r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJET SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

Ċitotossiku

Enhertu m'għandux jiġi sostitwit b'trastuzumab jew trastuzumab emtansine.

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahžen fi frigġ.
Tagħmlux fil-friza.

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Il-Ġermanja

12. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/20/1508/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN TIKKETTA TAL-KUNJETT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

Enhertu 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
trastuzumab deruxtecán
Għall-użu i.v. wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA
--

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

100 mg

6. OHRAJN

Ċitotossiku

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

Enhertu 100 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni trastuzumab deruxtecán

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tingħata din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellew lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Enhertu u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tuża Enhertu
3. Kif tingħata Enhertu
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Enhertu
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Enhertu u għalxiex jintuża

X'inhu Enhertu

Enhertu huwa mediċina kontra l-kanċer li fiha s-sustanza attiva trastuzumab deruxtecán. Parti waħda tal-mediċina hi antikorp monoklonali li jehel speċifikament ma' ċelluli li mas-superfiċje għandhom il-proteina HER2 (pożittivi għall-HER2), kif għandhom ċerti ċelluli tal-kanċer. Il-parti l-oħra ta' Enhertu hija DXd, sustanza li tista' toqtol iċ-ċelluli tal-kanċer. Ladarba l-mediċina tkun wehlet ma-ċelluli tal-kanċer pożittivi għall-HER2, id-DXd jidhol fiċ-ċelluli u joqtolhom.

Għalxiex jintuża Enhertu

Enhertu jintuża biex jittratta adulti li:

- **għandhom kanċer tas-sider pożittiv għall-HER2** li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem (mard metastatiku) jew li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u li jkunu ppruvaw trattament ieħor jew aktar speċifikament għall-kanċer tas-sider pożittiv għall-HER2.
- **għandhom kanċer tas-sider b'HER2 baxx jew b'HER2 baxx hafna** li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem (mard metastatiku) jew li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u li jkunu rċevew terapija oħra qabel. Se jitwettag test biex jiġi żgurat li Enhertu huwa adattat għalik.
- **għandhom kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar b'mutazzjoni f'HER2** li jkun infirex għal partijiet oħra tal-ġisem jew li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u li jkunu ppruvaw trattament ieħor qabel. Se jitwettag test biex jiġi żgurat li Enhertu huwa adattat għalik.
- **għandhom kanċer tal-istonku pożittiv għall-HER2** li jkun nfirax għal partijiet oħra tal-ġisem jew f'żoni hdejn l-istonku li ma jistax jitneħħa b'operazzjoni u li ppruvaw ukoll trattament ieħor speċifikament kontra l-kanċer tal-istonku pożittiv għall-HER2.

2. X'ghandek tkun taf qabel ma tuża Enhertu

M'ghandekx tinghata Enhertu

- jekk inti allergiku għal trastuzumab deruxtecán jew għal xi sustanza oħra ta' din il-medicina (imniżżla fis-sezzjoni 6).

Jekk m'intix ċert jekk intix allergiku, kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel ma tinghata Enhertu.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellek lit-tabib jew lill-infermier tiegħek qabel tinghata Enhertu, jew waqt it-trattament, jekk għandek:

- sogħla, qtugħ ta' nifs, deni, jew problemi biex tiegħu n-nifs godda jew li qed jiggravaw. Dawn jistgħu jkunu s-sintomi ta' mard serju u potenzjalment fatali tal-pulmun imsejjaħ mard interstizjali tal-pulmun. Storja medika ta' mard tal-pulmun jew problemi tal-kliewi jistgħu jżidu r-riskju li tiżviluppa mard interstizjali tal-pulmun. It-tabib tiegħek jista' jkollu jimmonitorjalek il-pulmun waqt li tkun qed tiegħu din il-medicina.
- tertir ta' bard, deni, ġrieħi fil-halq, ugiġh fl-istonku jew ugiġh meta tgħaddi l-awrina. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' infezzjoni kkawżata minn tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli bojod fid-demm imsejjaħ newtrofili.
- sintomi godda jew li jmorru għall-agħar ta' qtugħ ta' nifs, sogħla, gheja, nefha tal-għekiesi jew tar-riglejn, taħbit tal-qalb irregolari, żieda f'daqqa fil-piż, sturdament, jew tintilef minn sensik. Dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni fejn qalbek ma tkunx tista' tippompja d-demm kif suppost (tnaqqis fil-porzjon ta' tfigħ 'il barra ventrikulari tax-xellug).
- problemi tal-fwied. It-tabib tiegħek jista' jkun li jkun irid jimmonitorja l-fwied tiegħek waqt li tkun qed tiegħu din il-medicina.

It-tabib tiegħek ser iwettaq testijiet qabel u waqt it-trattament b'Enhertu.

Tfal u adolexxenti

Enhertu mhuwiex rakkomandat għall-użu f'pazjenti li għandhom inqas minn 18-il sena. Dan għaliex m'hemm l-ebda informazzjoni dwar kemm jahdem tajjeb f'dan il-grupp ta' età.

Mediċini oħra u Enhertu

Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk qed tiegħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tiegħu xi mediċini oħra.

Tqala, treddiġh, kontraċezzjoni u fertilità

- **Tqala**
Enhertu **mhuwiex rakkomandat** waqt it-tqala minhabba li din il-medicina tista' tagħmel il-ħsara lit-tarbija fil-ġuf.
Kellek lit-tabib tiegħek minnufih jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija qabel jew matul it-trattament.
- **Treddiġh**
M'ghandekx tredda' waqt it-trattament b'Enhertu u għal mill-inqas 7 xhur wara l-aħħar doża li tkun haadt. Dan għaliex mhux magħruf jekk Enhertu jgħaddix fil-halib tas-sider tal-bniedem.
Kellek lit-tabib tiegħek dwar dan.
- **Kontraċezzjoni**
Uża kontraċettiv effettiv (kontraċezzjoni) biex tevita li toħroġ tqila waqt it-trattament b'Enhertu.

In-nisa li jkunu qed jieħdu Enhertu għandhom jibqgħu għaddejjin bil-kontraċettiv għal mill-inqas 7 xhur wara l-aħħar doża ta' Enhertu.

Irgiel li jkunu qed jieħdu Enhertu li għandhom siehba li tista' toħroġ tqila għandhom jużaw kontraċettiv effettiv:

- matul it-trattament u
- għal mill-inqas 4 xhur wara l-aħħar doża ta' Enhertu.

Kellem lit-tabib tiegħek dwar l-aħjar kontraċettiv għalik. Barra minn hekk, kellem lit-tabib tiegħek qabel ma twaqqaf il-kontraċettiv.

- **Fertilità**

Jekk inti raġel li qed tingħata trattament b'Enhertu, m'għandekx issir missier għal 4 xhur wara t-trattament u hu parir dwar il-konservazzjoni tal-isperma qabel it-trattament minhabba li l-medicina tista' tnaqqas il-fertilità tiegħek. Għalhekk, iddiskuti dan mat-tabib tiegħek qabel ma tibda t-trattament.

Sewqan u thaddim ta' magni

Enhertu aktarx ma jnaqqasx il-hila tiegħek li ssuq jew thaddem magni. Oqgħod attent jekk thossok għajjen, stordut, jew jekk għandek uġiġh ta' ras.

Enhertu fih il-polysorbate 80

Din il-medicina fiha 1.5 mg ta' polysorbate 80 f'kull kunjett ta' 100 mg.

Il-polysorbates jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet allergiċi. Għid lit-tabib tiegħek jekk tesperjenza xi allergija magħrufa.

3. Kif tingħata Enhertu

Enhertu ser jingħatalek fi sptar jew klinika:

- Id-doża rakkomandata ta' Enhertu għat-trattament ta':
 - kanċer tas-sider pożittiv għal HER2, b'HER2 baxx jew b'HER2 baxx hafna hija 5.4 mg għal kull kilogramma tal-piż tiegħek, kull 3 ġimgħat.
 - kanċer tal-pulmun mhux b'ċelluli żgħar b'mutazzjoni f'HER2 hija 5.4 mg għal kull kilogramma tal-piż tiegħek, kull 3 ġimgħat.
 - kanċer tal-istonku pożittiv għal HER2 hija 6.4 mg għal kull kilogramma tal-piż tiegħek, kull 3 ġimgħat.
- It-tabib jew l-infermier tiegħek se jagħtuk Enhertu b'infużjoni (drip) ġol-vini.
- L-ewwel infużjoni se tingħata fuq medda ta' 90 minuta. Jekk tmur tajjeb, l-infużjoni fil-viżti li jkun imissek tista' tingħata fuq medda ta' 30 minuta.
- It-tabib tiegħek se jiddeċiedi kemm-il trattament għandek bżonn.
- Qabel kull infużjoni ta' Enhertu, it-tabib tiegħek jista' jagħtik xi medicini li jgħinu jipprevjenu d-dardir u r-rimettar.
- Jekk ikollok sintomi marbutin mal-infużjoni, it-tabib jew l-infermier tiegħek jista' jagħti l-infużjoni aktar bil-mod jew jinterrompi jew iwaqqaf it-trattament tiegħek.
- Qabel u waqt it-trattament b'Enhertu, it-tabib tiegħek se jagħmel diversi testijiet li jistgħu jinkludu:
 - testijiet tad-demmm biex jiċċekkja ċ-ċelluli tad-demmm, il-fwied u l-kliwi tiegħek.
 - testijiet biex jiċċekkja qalbek u l-pulmun
- It-tabib tiegħek jista' jbaxxilek id-doża, jew iwaqqaf it-trattament b'mod temporanju jew b'mod permanenti skont l-effetti sekondarji li jkollok.

Jekk tifle appuntament biex tieħu Enhertu

Ikkuntattja lit-tabib tiegħek minnufih biex tiskeda l-appuntament tiegħek mill-ġdid.

Hu importanti hafna li ma tinsiex tiehu doża ta' din il-medicina.

Jekk tiegħaf tirċievi Enhertu

Twaqqafx it-trattament b'Enhertu minghajr ma tiċċekkja mat-tabib tiegħek.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bhal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok xi effetti sekondarji, inklużi daww mhux elenkati f'dan il-fuljett.

Kellem lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed minn dawn is-sintomi li ġejjin. Jistgħu jkun sinjali ta' kundizzjoni serja, possibbilment fatali. Jekk tiehu trattament mediku minnufih, dan jista' jgħin biex il-problemi ma jkomplux jaggravaw.

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- Mard tal-pulmun imsejjaħ mard interstizjali tal-pulmun b'sintomi li jistgħu jinkludu sintomi godda jew li qed jaggravaw ta' sogħla, qtugħ ta' nifs, deni, jew problemi oħrajn biex tiehu nifs.
- Infezzjoni kkawżata minn tnaqqis fl-għadd ta' newtrofili (tip ta' ċelluli tad-demem bojod) b'sintomi li jistgħu jinkludu tertir ta' bard, deni, griġhi fil-ħalq, ugiġh fl-istonku jew ugiġh meta tgħaddi l-awrina.
- Problema tal-qalb imsejjaħ disfunzjoni ventrikulari tax-xellug b'sintomi godda jew li qed jaggravaw li jistgħu jinkludu qtugħ ta' nifs, sogħla, gheja, nefha tal-għekiesi jew tar-riglejn, taħbit tal-qalb irregolari, zieda f'daqqa fil-piż, sturdament, jew tintilef minn sensik.

Effetti sekondarji oħra

Il-frekwenza u s-severità tal-effetti sekondarji jistgħu jvarjaw skont id-doża li rċevejt. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek jekk tinnota xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji li ġejjin:

Komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- dardir (thossok ma tiflaħx), rimettar
- gheja
- testijiet tad-demem li juru tnaqqis fiċ-ċelluli ħomor jew bojod tad-demem, jew plejtlits
- tnaqqis fl-aptit
- telf ta' xagħar
- dijarea
- stitikezza
- testijiet tad-demem li juru zieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied bhal transaminases
- ugiġh fil-muskoli u l-għadam
- ugiġh addominali (fiż-żaqq)
- telf ta' piż
- deni
- infezzjonijiet tal-imnieher u tal-grizmejn, inklużi sintomi bhal tal-influenza
- ugiġh ta' ras
- testijiet tad-demem li juru livelli baxxi ta' potsassium fid-demem
- infafet fil-ħalq jew madwar ħalqek
- sogħla
- indigestjoni
- nefha fl-għekiesi u s-saqajn

Komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- diffikultajiet biex tiehu n-nifs
- infezzjoni fil-pulmun
- testijiet tad-demem li juru livelli oġhla ta' bilirubina, alkaline phosphatase jew kreatinina
- ħruġ ta' demem mill-imnieher
- sturdament
- raxx
- testijiet tad-demem li juru livelli mnaqqsa ta' ċelluli ħomor tad-demem, ta' ċelluli bojod tad-demem, u ta' plejtlits (pancitopenija)
- bdil fit-togħma/togħma ħażina fil-ħalq
- għajnejn xotti
- ħakk
- żaqq minfuħa
- vista mċajpra
- tibdil fil-kulur tal-ġilda
- thossok bil-ġhatx, ħalq xott
- deni flimkien ma' tnaqqis fl-ġhadd ta' ċelluli bojod tad-demem imsejha newtrofili
- ammont eċċessiv ta' gass fl-istonku jew fl-imsaren
- infjammazzjoni tal-istonku
- reazzjonijiet marbutin mal-infużjoni tal-medicina li jistgħu jinkludu deni, tertir ta' bard, fwawar, ħakk jew raxx

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Enhertu

Enhertu se jinħażen mill-professjonisti tal-kura tas-saħħa fl-isptar jew klinika fejn tirċievi t-trattament. Id-dettalji tal-ħażna huma kif ġej:

- Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.
- Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-kartuna ta' barra u l-kunjett wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.
- Aħżen fi friġġ (2 °C – 8 °C). Tagħmlux fil-friża.
- Is-soluzzjoni għall-infużjoni mhejjija tibqa' stabbli għal 24 siegħa f'temperatura ta' 2 °C – 8 °C u protetta mid-dawl u trid tintrema wara dak iż-żmien.

Tarmix medicini mal-ilma tad-draġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Enhertu

- Is-sustanza attiva hi trastuzumab deruxtecán. Kunjett wiehed tat-trab għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni li fih 100 mg ta' trastuzumab deruxtecán. Wara r-rikostituzzjoni, kunjett wiehed ta' soluzzjoni ta' 5 mL ikun fih 20 mg/mL ta' trastuzumab deruxtecán.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma L-histidine, L-histidine hydrochloride monohydrate, sucrose, polysorbate 80 (E433).

Kif jidher Enhertu u l-kontenut tal-pakkett

Enhertu huwa trab ta' lewn abjad għal abjad safrani lijoġfilizzat li jiġi fornuta f'kunjett tal-ħġieg ta' kulur ambra trasparenti b'tapp tal-lastku, siġill tal-aluminju u għatu flip-off tal-plastik. Kull kartuna fiha kunjett wiehed.

Id-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Il-Ġermanja

Manifattur

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Il-Ġermanja

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

Sorsi ohra ta' informazzjoni

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <https://www.ema.europa.eu/>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss:

Sabiex jiġu evitati żbalji tal-prodott mediċinali, iċċekkja t-tikketti tal-kunnett biex tiżgura li l-prodott mediċinali li qed jithejja u jingħata huwa Enhertu (trastuzumab deruxtecan) u mhux trastuzumab jew trastuzumab emtansine.

Għandhom jintużaw proċeduri xierqa għat-thejjja ta' prodotti mediċinali kimoterapewtiċi. Għandha tintuża teknika asettika xierqa għall-proċeduri ta' rikostituzzjoni u dilwizzjoni li ġejjin.

Rikostituzzjoni

- Irrikostitwixxi minnufih qabel id-dilwizzjoni.
- Jista' jkun meħtieġ aktar minn kunnett wiehed għal doża shiħa. Ikkalkula d-doża (mg), il-volum totali meħtieġ tas-soluzzjoni rikostitwita ta' Enhertu, u n-numru ta' kunnett(i) ta' Enhertu li hemm b'żonn.
- Irrikostitwixxi kull kunnett ta' 100 mg billi tuża siringa sterili biex tinjetta 5 mL ta' ilma għall-injezzjoni b'mod gradwali f'kull kunnett biex tikseb konċentrazzjoni finali ta' 20 mg/mL.
- Dawwar il-kunnett bil-mod sakemm dak li hemm fih jinhall kompletament. Iċċaqlaqx bis-saħħa.
- Mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża minnufih. Jekk ma jintużax minnufih, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu għet murija sa 48 siegħa f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C.

Ahżen il-kunjetti rikostitwiti ta' Enhertu fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C sa 24 siegħa, protetti mid-dawl. Tagħmilhom fil-friża.

- Il-prodott rikostitwit ma fih l-ebda preservattiv u huwa maħsub biex jintuża darba biss.

Dilwizzjoni

- Iġbed l-ammont ikkalkulat mill-kunjett(i) permezz ta' siringa sterili. Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita għall-frak u għal tibdil fil-kulur. Is-soluzzjoni għandha tkun ċara u bla kulur sa safra ċara. Tużax jekk jiġi osservat il-frak jew jekk is-soluzzjoni tkun imċajpra jew ikun hemm tibdil fil-kulur.
- Iddilwixxi l-volum ikkalkulat ta' Enhertu rikostitwit f'borża tal-infuzjoni li fiha 100 mL ta' soluzzjoni ta' 5% glucose għall-infuzjoni. Tużax soluzzjoni ta' sodium chloride. Hi rakkomandata borża tal-infuzjoni magħmula mill-polyvinylchloride jew polyolefin (copolymer ta' ethylene u polypropylene).
- Aqleb il-borża ta' taht fuq bil-mod biex thallat is-soluzzjoni sewwa. Iċċaqlaqx bis-saħħa.
- Għatti l-borża tal-infuzjoni biex tippoteġiha mid-dawl.
- Jekk ma tintużax minnufih, ahżen f'temperatura tal-kamra (≤ 30 °C) għal sa 4 sigħat li jinkludu t-tnejn u l-infuzjoni jew fi friġġ f'temperatura ta' 2 °C sa 8 °C għal sa 24 siegħa, protetta mid-dawl. Tagħmlux fil-friża.
- Armi kwalunkwe porzjon mhux użat li jkun fadal fil-kunjett.

Ghoti

- Jekk is-soluzzjoni tal-infuzjoni mhejjija tkun inhażnet fi friġġ (2 °C sa 8 °C), huwa rakkomandat li s-soluzzjoni titħalla tinżel għal-livell tat-temperatura tal-kamra qabel ma tingħata, u tiġi protetta mid-dawl.
- Agħti Enhertu bħala infużjoni ġol-vini b'filtru in-line ta' daqs 0.20 jew 0.22 micron tal-polyethersulfone (PES) jew polysulfone (PS).
- Id-doża tal-bidu għandha tingħata bħala infużjoni ta' 90 minuta ġol-vini. Jekk l-infużjoni preċedenti kienet tollerata tajjeb, doži sussegwenti ta' Enhertu jistgħu jingħataw bħala infużjonijiet ta' 30 minuta. Tagħtihx bħala push jew bolus ġol-vina.
- Għatti l-borża tal-infuzjoni sabiex tilqa' mid-dawl.
- Thallatx Enhertu ma' prodotti mediċinali oħrajn u tagħtix prodotti mediċinali oħra mill-istess linja ġol-vina.

Rimi

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.