

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

1. NÁZOV LIEKU

Enhertu 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok.

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Jedna injekčná liekovka prášku na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 100 mg trastuzumab-deruxtekanu. Po rekonštitúcii obsahuje jedna injekčná liekovka s 5 ml roztoku 20 mg/ml trastuzumab-deruxtekanu (pozri časť 6.6).

Trastuzumab-deruxtekan je konjugát protilátka-liečivo (*antibody-drug conjugate*, ADC), ktorý obsahuje humanizovanú monoklonálnu protilátku (*monoclonal antibody*, mAb) IgG1 proti HER2, s rovnakou sekvenciou aminokyselín ako trastuzumab, produkovaný cicavčími bunkami (z ovária čínskeho škrečka), kovalentne napojený s DXd, čo je derivát exatekanu a inhibítor topoizomerázy I, pomocou štiepiteľného spojovníka založeného na tetrapeptide. Na každú molekulu protilátky je napojených približne 8 molekúl deruxtekanu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá 100 mg injekčná liekovka obsahuje 1,5 mg polysorbátu 80 (E433).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely až nažltlo-biely lyofilizovaný prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Karcinóm prsníka

HER2-pozitívny karcinóm prsníka

V monoterapii je liek Enhertu indikovaný dospelým pacientom s neresekovateľným alebo metastatickým HER2-pozitívnym karcinómom prsníka, ktorí už podstúpili jeden alebo viac liečebných režimov proti HER2.

HER2-slabo a HER2-ultra slabo pozitívny karcinóm prsníka

V monoterapii je liek Enhertu indikovaný dospelým pacientom s neresekovateľným alebo metastatickým

- HER2-slabo alebo HER2-ultra slabo pozitívnym karcinómom prsníka s pozitivitou hormonálnych receptorov (*hormone receptor*, HR), ktorí kvôli výskytu metastáz podstúpili aspoň jednu endokrinnú liečbu a ktorí nie sú považovaní za vhodných na endokrinnú liečbu ako ďalšiu líniu liečby (pozri časti 4.2 a 5.1),

- HER2-slabo pozitívnym karcinómom prsníka, ktorí kvôli výskytu metastáz už podstúpili chemoterapiu alebo u nich došlo k recidíve počas adjuvantnej chemoterapie alebo do 6 mesiacov po jej ukončení (pozri časť 4.2).

Nemalobunkový karcinóm pľúc (*non-small cell lung cancer*, NSCLC)

V monoterapii je liek Enhertu indikovaný dospelým pacientom s pokročilým NSCLC, s nádormi s aktivačnou mutáciou HER2 (ERBB2), ktorých ochorenie vyžaduje systémovú liečbu po chemoterapii na báze platiny s imunoterapiou alebo bez nej.

Karcinóm žalúdka

V monoterapii je liek Enhertu indikovaný dospelým pacientom s pokročilým HER2-pozitívnym adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia (*gastroesophageal junction*, GEJ), ktorí predtým podstúpili liečebný režim založený na trastuzumabe.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liek Enhertu má predpisovať lekár a má sa podávať pod dohľadom zdravotníckeho pracovníka so skúsenosťami s použitím protinádorových liekov. Aby sa predišlo zámene liekov, je dôležité skontrolovať štítok na injekčnej liekovke, aby sa overilo, že pripravovaný a podávaný liek je Enhertu (trastuzumab-deruxtekan) a nie trastuzumab alebo trastuzumab-emtanzin.

Liek Enhertu sa nemá zamieňať s trastuzumabom alebo trastuzumabom-emtanzinom.

Výber pacientov

HER2-pozitívny karcinóm prsníka

U pacientov liečených trastuzumab-deruxtekanom z dôvodu karcinómu prsníka má byť zdokumentovaný stav HER2-pozitívneho nádoru, definovaný imunohistochemicky (*immunohistochemistry*, IHC) ako skóre 3 + alebo pomerom $\geq 2,0$ pri hybridizácii *in situ* (*in situ hybridization*, ISH) alebo vyhodnotený pomocou diagnostickej zdravotnej pomôcky *in vitro* (*in vitro diagnostic*, IVD) s označením CE fluorescenčnou hybridizáciou *in situ* (*fluorescence in situ hybridization*, FISH). Ak nie je k dispozícii IVD s označením CE, má byť stav HER2 vyhodnotený iným validovaným testom.

HER2-slabo alebo HER2-ultra slabo pozitívny karcinóm prsníka

U pacientov liečených trastuzumab-deruxtekanom má byť zdokumentovaný stav nádoru ako HER2-slabo pozitívny, definovaný ako skóre IHC 1+ alebo ako IHC 2+/ISH-, alebo HER2-ultra slabo pozitívny, opísaný ako IHC 0 so sfarbením membrány (IHC $> 0 < 1+$), vyhodnotený pomocou IVD zdravotnej pomôcky s označením CE. Ak nie je k dispozícii IVD s označením CE, má byť stav HER2 vyhodnotený iným validovaným testom (pozri časť 5.1).

NSCLC

U pacientov liečených trastuzumab-deruxtekanom z dôvodu pokročilého NSCLC má byť stanovená aktivujúca mutácia HER2 (ERBB2) pomocou diagnostickej zdravotníckej pomôcky *in vitro* (IVD) s označením CE. Ak nie je k dispozícii IVD s označením CE, má byť stav mutácie HER2 vyhodnotený iným validovaným testom.

Karcinóm žalúdka

U pacientov liečených trastuzumab-deruxtekanom z dôvodu karcinómu žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia má byť zdokumentovaný stav HER2-pozitívneho nádoru, definovaný imunohistochemicky (IHC) ako skóre 3 + alebo pomerom ≥ 2 pri hybridizácii *in situ* (ISH) alebo vyhodnotený pomocou diagnostickej zdravotnej pomôcky *in vitro* (IVD) s označením CE fluorescenčnou hybridizáciou *in situ* (FISH). Ak nie je k dispozícii IVD s označením CE, má byť stav HER2 vyhodnotený iným validovaným testom.

Dávkovanie

Karcinóm prsníka

Odporúčaná dávka lieku Enhertu je 5,4 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná intravenóznou infúziou jedenkrát za 3 týždne (21-dňový cyklus) až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

NSCLC

Odporúčaná dávka lieku Enhertu je 5,4 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná intravenóznou infúziou jedenkrát za 3 týždne (21-dňový cyklus) až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Karcinóm žalúdka

Odporúčaná dávka lieku Enhertu je 6,4 mg/kg telesnej hmotnosti podávaná intravenóznou infúziou jedenkrát za 3 týždne (21-dňový cyklus) až do progresie ochorenia alebo neprijateľnej toxicity.

Úvodná dávka sa má podať ako intravenózna infúzia s trvaním 90 minút. Ak boli predchádzajúce infúzie dobre tolerované, následné dávky lieku Enhertu sa môžu podať ako 30-minútové infúzie.

Rýchlosť infúzie lieku Enhertu sa má spomaliť alebo sa má infúzia prerušiť, ak sa u pacientov vyvinú príznaky spojené s podaním infúzie (pozri časť 4.8). Podávanie lieku Enhertu sa má ukončiť v prípade závažných infúzných reakcií.

Premedikácia

Liek Enhertu je emetogénny (pozri časť 4.8), čo zahŕňa oneskorený výskyt nauzey a/alebo vracania. Pred každou dávkou lieku Enhertu je potrebné pacientom podať premedikáciu kombinovaným režimom dvoch alebo troch liekov (napr. dexametazón s buď antagonistom 5-HT₃ receptora a/alebo antagonistom NK1 receptora, ako aj iné lieky podľa indikácie) na predchádzanie výskytu nauzey alebo vracania vyvolaných chemoterapiou.

Úpravy dávky

Zvládnutie nežiaducich reakcií môže vyžadovať dočasné prerušenie liečby, zníženie dávky alebo ukončenie liečby s liekom Enhertu podľa pokynov uvedených v tabuľkách 1 a 2.

Dávka lieku Enhertu sa nemá po predchádzajúcom znížení dávky znovu zvyšovať.

Tabuľka 1: Schéma zníženia dávky

Schéma zníženia dávky	Karcinóm prsníka a NSCLC	Karcinóm žalúdka
Odporúčaná úvodná dávka	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Prvé zníženie dávky	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Druhé zníženie dávky	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Potreba ďalšieho zníženia dávky	Ukončíte liečbu	Ukončíte liečbu

Tabuľka 2: Úprava dávky kvôli nežiaducim reakciám

Nežiaduce reakcia	Závažnosť	Úprava liečby
Intersticiálna choroba pľúc/ (<i>interstitial lung disease</i> , ILD)/pneumonitída	Asymptomatická ILD/pneumonitída (stupeň 1)	Prerušte liečbu s liekom Enhertu až do úpravy na stupeň 0, potom: • Pri úprave do 28 dní alebo za kratší čas od nástupu, udržiavajte dávku. • Pri úprave za dlhší čas ako 28 dní od nástupu znížte dávku o jednu úroveň (pozri tabuľku 1). • Pri podozrení na ILD/pneumonitídu ihneď zvážte liečbu kortikosteroidmi (pozri časť 4.4).

Nežiaduce reakcia	Závažnosť		Úprava liečby
	Symptomatická ILD/pneumonitída (stupeň 2 alebo vyšší)		- Trvalo ukončíte liečbu s liekom Enhertu. - Pri podozrení na ILD/pneumonitídu ihneď začnite liečbu kortikosteroidmi (pozri časť 4.4).
Neutropénia	Stupeň 3 (menej ako $1,0 - 0,5 \times 10^9/l$)		Prerušte liečbu s liekom Enhertu až do úpravy na stupeň 2 alebo nižší, potom udržiavajte dávku.
	Stupeň 4 (menej ako $0,5 \times 10^9/l$)		- Prerušte liečbu s liekom Enhertu až do úpravy na stupeň 2 alebo nižší. - Znížte dávku o jednu úroveň (pozri tabuľku 1).
Febrilná neutropénia	Absolútny počet neutrofilov menej ako $1,0 \times 10^9/l$ a teplota vyššia ako $38,3^\circ\text{C}$ alebo pretrvávanie teploty 38°C alebo vyššej dlhšie ako jednu hodinu.		- Prerušte liečbu s liekom Enhertu až do úpravy. - Znížte dávku o jednu úroveň (pozri tabuľku 1).
Zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (<i>left ventricular ejection fraction</i> , LVEF)	LVEF viac ako 45 % a absolútne zníženie od východiskovej hodnoty je 10 % až 20 %		Pokračujte v liečbe s liekom Enhertu.
	LVEF 40 % až 45 %	A absolútne zníženie od východiskovej hodnoty je menej ako 10 %	- Pokračujte v liečbe s liekom Enhertu. - Opakujte hodnotenie LVEF v priebehu 3 týždňov.
		A absolútne zníženie od východiskovej hodnoty je 10 % až 20 %	- Prerušte liečbu s liekom Enhertu. - Opakujte hodnotenie LVEF v priebehu 3 týždňov. - Ak sa LVEF neupraví do rozsahu 10 % od východiskovej hodnoty, ukončíte liečbu s liekom Enhertu. - Ak sa LVEF upraví do rozsahu 10 % od východiskovej hodnoty, obnovte liečbu s liekom Enhertu v rovnakej dávke.
		LVEF menej ako 40 % alebo absolútne zníženie od východiskovej hodnoty je viac ako 20 %	- Prerušte liečbu s liekom Enhertu. - Opakujte hodnotenie LVEF v priebehu 3 týždňov. - Ak je LVEF menej ako 40 % alebo sa potvrdí absolútne zníženie od východiskovej hodnoty viac ako 20 %, liečbu s liekom Enhertu trvalo ukončíte.
	Symptomatické kongestívne srdcové zlyhávanie (<i>symptomatic congestive heart failure</i> , CHF)		Trvalo ukončíte liečbu s liekom Enhertu.

Stupne toxicity sú v súlade s verziou 5.0 Všeobecných terminologických kritérií nežiaducich udalostí Národného onkologického inštitútu (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0*, NCI-CTCAE v.5.0).

Oneskorenie alebo vynechanie dávky

Ak dôjde k oneskoreniu alebo vynechaniu dávky, má sa podať čo najskôr ako je to možné, bez toho, aby sa čakalo na ďalší plánovaný cyklus. Schéma podávania sa má upraviť tak, aby sa dodržal 3-týždňový interval medzi dávkami. Infúzia sa má podávať v takej dávke a takou rýchlosťou, ktoré pacient toleroval pri poslednej infúzii.

Osobitné skupiny pacientov

Staršie osoby

U pacientov vo veku 65 rokov alebo starších nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Enhertu.

U pacientov vo veku ≥ 75 rokov sú dostupné obmedzené údaje.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CLcr] ≥ 60 a < 90 ml/min) alebo so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek (CLcr ≥ 30 a < 60 ml/min) nie je potrebná žiadna úprava dávky lieku Enhertu (pozri časť 5.2). Prípadnú potrebu úpravy dávky u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek alebo s ochorením obličiek v koncovom štádiu nie je možné stanoviť, pretože ťažká porucha funkcie obličiek bola v klinických štúdiách vylučovacím kritériom. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek sa pozoroval vyšší výskyt ILD stupňa 1 a 2/pneumonitídy, ktoré viedli k častejšiemu ukončeniu liečby. U pacientov so stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek na začiatku liečby, ktorým bol podávaný Enhertu 6,4 mg/kg, sa pozoroval vyšší výskyt závažných nežiaducich reakcií v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek majú byť starostlivo sledovaní kvôli nežiaducim reakciám vrátane ILD/pneumonitídy (pozri časť 4.4).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s celkovým bilirubínom $\leq 1,5$ -násobok hornej hranice normy (*upper limit of normal*, ULN), bez ohľadu na hodnotu aspartátaminotransferázy (*aspartate transaminase*, AST), nie je potrebná žiadna úprava dávky. Prípadnú potrebu úpravy dávky u pacientov s celkovým bilirubínom $> 1,5$ -násobok ULN, bez ohľadu na hodnotu AST, nie je možné stanoviť z dôvodu obmedzeného množstva údajov; preto majú byť títo pacienti starostlivo sledovaní (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť lieku Enhertu u detí a dospievajúcich vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Liek Enhertu je určený na intravenózne použitie. Musí byť rekonštituovaný a riedený zdravotníckym pracovníkom a podaný formou intravenózne infúzie. Liek Enhertu sa nesmie podať ako jednorazová intravenózna push alebo bolus injekcia.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Aby sa predišlo zámene liekov, je dôležité skontrolovať štítok na injekčnej liekovke, aby sa overilo, že pripravený a podávaný liek je Enhertu (trastuzumab-deruxtekan) a nie trastuzumab alebo trastuzumab-emtanzin.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída

Pri podávaní lieku Enhertu boli hlásené prípady intersticiálnej choroby pľúc (ILD) a/alebo pneumonitídy (pozri časť 4.8). Zaznamenali sa prípady s úmrtím. Pacienti majú byť poučení, aby okamžite nahlásili kašeľ, dyspnoe, horúčku a/alebo akékoľvek nové alebo zhoršené respiračné príznaky. U pacientov je potrebné sledovať prejavy a príznaky ILD/pneumonitídy. Príznaky ILD/pneumonitídy sa majú okamžite vyšetriť. Pacienti s podozrením na ILD/pneumonitídu majú podstúpiť rádiologické vyšetrenie, prednostne vyšetrenie počítačovou tomografiou (computed tomography, CT). Má sa zvážiť konzultácia s pneumológom. Pri asymptomatickej ILD/pneumonitíde (stupeň 1) sa má zvážiť liečba kortikosteroidmi (napr. $\geq 0,5$ mg/kg/deň prednizolónu alebo ekvivalentom). Liečba s liekom Enhertu sa má prerušiť až do úpravy na stupeň 0 a obnoviť sa môže podľa pokynov v tabuľke 2 (pozri časť 4.2). Pri symptomatickej ILD/pneumonitíde (stupeň 2 alebo vyšší) je potrebné okamžite začať liečbu kortikosteroidmi (napr. ≥ 1 mg/kg/deň prednizolónu alebo ekvivalentom) a pokračovať v nej najmenej 14 dní a následne postupne znižovať dávku počas 4 týždňov. Liečba s liekom Enhertu sa má trvalo ukončiť u pacientov diagnostikovaných so symptomatickou ILD/pneumonitídou (stupeň 2 alebo vyšší) (pozri časť 4.2). Pacienti s ILD/pneumonitídou v anamnéze alebo pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie obličiek môžu mať vyššie riziko rozvoja ILD/pneumonitídy a majú byť starostlivo sledovaní (pozri časť 4.2).

Neutropénia

V klinických štúdiách s liekom Enhertu boli hlásené prípady neutropénie vrátane febrilnej neutropénie s fatálnymi následkami. Kompletný krvný obraz sa má sledovať pred začatím liečby s liekom Enhertu, pred každou dávkou a keď je to klinicky indikované. Podľa závažnosti neutropénie môže byť potrebné prerušiť podávanie alebo znížiť dávku lieku Enhertu (pozri časť 4.2).

Dysfunkcia ľavej komory

Pri anti-HER2 terapiách sa pozorovalo zníženie ejekčnej frakcie ľavej komory (*left ventricular ejection fraction*, LVEF).

Pred začatím liečby s liekom Enhertu a v pravidelných intervaloch počas liečby sa má v prípade klinickej indikácie vykonávať štandardné testovanie kardiálnych funkcií (echokardiografiou alebo MUGA skenovaním [viacnásobnou akvizíciou]) za účelom vyhodnotenia LVEF. Pokles LVEF sa má riešiť prerušením liečby. Liečba s liekom Enhertu sa má trvalo ukončiť, ak je LVEF menej ako 40 % alebo je potvrdené zníženie od východiskovej hodnoty viac ako 20 %. Liečba s liekom Enhertu sa má trvalo ukončiť u pacientov so symptomatickým kardiálnym zlyhávaním (CHF) (pozri Tabuľku 2 v časti 4.2).

Embryo-fetálna toxicita

Liek Enhertu môže spôsobiť poškodenie plodu, keď sa podá gravidnej žene. V hláseniach po uvedení lieku na trh viedlo použitie trastuzumabu, antagonistu HER2 receptora, počas gravidity k prípadom oligohydramnionu, ktorý sa manifestoval ako fatálna pľúcna hypoplázia, abnormality skeletu a novorodenecká úmrtnosť. Podľa nálezov u zvierat a mechanizmu jeho účinku môže aj zložka lieku Enhertu DXd, inhibítor topoizomerázy I, spôsobiť embryo-fetálne poškodenie, ak sa podá gravidnej žene (pozri časť 4.6).

Pred začatím liečby s liekom Enhertu sa má u žien vo fertilnom veku preveriť prípadná gravidita. Pacienti majú byť poučení o potenciálnom riziku pre plod. Ženy vo fertilnom veku majú byť poučené, aby počas liečby a aspoň 7 mesiacov po poslednej dávke lieku Enhertu používali účinnú antikoncepciu. Mužskí pacienti, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, majú byť poučení, aby počas

liečby a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke lieku Enhertu používali účinnú antikoncepciu (pozri časť 4.6).

Pacienti so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene

O pacientoch so stredne ťažkou poruchou funkcie pečene sú k dispozícii obmedzené údaje a o pacientoch s ťažkou poruchou funkcie pečene nie sú k dispozícii žiadne údaje. Keďže metabolizmus a exkrécia žľou sú primárne cesty eliminácie inhibítora topoizomerázy I DXd, má sa liek Enhertu pacientom so stredne ťažkou alebo ťažkou poruchou funkcie pečene podávať s opatrnosťou (pozri časti 4.2 a 5.2).

4.5 Liekové a iné interakcie

Súbežné podanie s ritonavírom, inhibítorom OATP1B, CYP3A a P-gp alebo s itraconazolom, silným inhibítorom CYP3A a P-gp nevedlo k vzostupu expozície trastuzumab-deruxtekanu alebo uvoľneného inhibítora topoizomerázy I DXd v klinicky významnej miere (približne 10 – 20 %). Pri súbežnom podaní trastuzumab-deruxtekanu s liekmi, ktoré sú inhibítory CYP3A alebo OATP1B alebo transportéry P-gp nie je potrebná žiadna úprava dávky (pozri časť 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien

Pred začatím liečby s liekom Enhertu sa má u žien vo fertilnom veku preveriť prípadná gravidita.

Ženy vo fertilnom veku majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 7 mesiacov po poslednej dávke lieku Enhertu.

Muži, ktorí majú partnerky vo fertilnom veku, majú počas liečby a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke lieku Enhertu používať účinnú antikoncepciu.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o použití lieku Enhertu u gravidných žien. Trastuzumab, antagonista HER2 receptora môže však spôsobiť poškodenie plodu, ak sa podá gravidnej žene. V hláseniach po uvedení lieku na trh viedlo použitie trastuzumabu počas gravidity k prípadom oligohydramnionu, ktorý sa v niektorých prípadoch manifestoval ako fatálna pľúcna hypoplázia, abnormality skeletu a novorodenecká úmrtnosť. Podľa nálezov u zvierat a mechanizmu jeho účinku môže aj zložka lieku Enhertu DXd, inhibítor topoizomerázy I, spôsobiť embryo-fetálne poškodenie, ak sa podá gravidnej žene (pozri časť 5.3).

Podanie lieku Enhertu gravidným ženám sa neodporúča a pacientky majú byť predtým, ako otehotnejú, informované o potenciálnom riziku pre plod. Ženy, ktoré otehotnejú, musia okamžite kontaktovať svojho lekára. Ak žena otehotnie počas liečby s liekom Enhertu alebo počas 7 mesiacov po poslednej dávke lieku Enhertu, odporúča sa starostlivé sledovanie.

Dojčenie

Nie je známe, či sa trastuzumab-deruxtekan vylučuje do ľudského mlieka. Ľudský IgG sa do ľudského mlieka vylučuje a potenciál absorpcie a závažných nežiaducich reakcií u dojčiat nie je známy. Preto nemajú ženy počas liečby s liekom Enhertu alebo počas 7 mesiacov po poslednej dávke lieku Enhertu dojčiť. Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo či ukončiť liečbu sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a/alebo prínosu liečby s liekom Enhertu pre matku.

Fertilita

S trastuzumab-deruxtekanom sa neuskutočnili žiadne štúdie zamerané na fertilitu. Podľa výsledkov štúdií toxicity u zvierat môže liek Enhertu zhoršiť reprodukčné funkcie a plodnosť u mužov. Nie je známe, či sa trastuzumab-deruxtekan alebo jeho metabolity nachádzajú v sperme. Muži majú byť pred začatím liečby poučení, aby vyhľadali poradenstvo o uchovaní spermií. Počas liečby a aspoň 4 mesiace po poslednej dávke lieku Enhertu nesmú muži zmrazovať, ani darovať spermie.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Liek Enhertu má malý vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti majú byť poučení, že keď počas liečby s liekom Enhertu pociťujú únavu, bolesť hlavy alebo závrat, majú byť pri vedení vozidla alebo obsluhu strojov opatrní (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Enhertu 5,4 mg/kg

V klinických štúdiách bola súhrnná bezpečnosť v populácii vyhodnocovaná u pacientov s viacerými typmi nádorov, ktorým bola podaná najmenej jedna dávka lieku Enhertu 5,4 mg/kg (n = 2 335).

Medián trvania liečby v tomto súhrnnom súbore bol 9,0 mesiacov (rozmedzie: 0,7 až 45,1 mesiacov).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli nauzea (71,1 %), únava (55,3 %), vracanie (37,3 %), alopecia (36,1 %), anémia (35,9 %), neutropénia (35,1 %), zápcha (31,7 %), znížená chuť do jedla (30,6 %), hnačka (30,1 %), zvýšená hladina aminotransferáz (26,6 %), muskuloskeletálna bolesť (23,6 %), trombocytopenia (23,1 %) a leukopénia (21,5 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie stupňa 3 alebo 4 podľa Všeobecných terminologických kritérií nežiaducich udalostí Národného onkologického inštitútu, verzia 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0) boli neutropénia (18,0 %), anémia (10,5 %), únava (7,8 %), leukopénia (6,0 %), trombocytopenia (5,4 %), nauzea (4,9 %), lymfopenia (3,9 %), hypokaliémia (3,8 %), zvýšená hladina aminotransferáz (3,5 %), hnačka (2,5 %), vracanie (2,4%), znížená chuť do jedla (1,8 %), pneumónia (1,3 %) a znížená ejekčná frakcia (1,0 %). Nežiaduce reakcie stupňa 5 sa objavili u 1,4 % pacientov vrátane ILD/pneumonitídy (1,1 %).

Prerušenie liečby kvôli nežiaducim reakciám sa vyskytlo u 32,6 % pacientov liečených s liekom Enhertu. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, kvôli ktorým bola liečba prerušená, boli neutropénia (12,4 %), únava (4,7 %), anémia (4,6 %), leukopénia (3,2 %), infekcia horného dýchacieho traktu (3,0%), ILD/pneumonitída (2,6 %), trombocytopenia (2,4 %) a pneumónia (2,0 %). Zníženie dávky sa vyskytlo u 20,3 % pacientov liečených s liekom Enhertu. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, kvôli ktorým bola znížená dávka, boli únava (5,1 %), nauzea (4,8 %) neutropénia (3,5 %) a trombocytopenia (2,3 %). Ukončenie terapie kvôli nežiaducim reakciám sa vyskytlo u 11,7 % pacientov liečených s liekom Enhertu. Najčastejšou nežiaducou reakciou, pre ktorú bola liečba ukončená, bola ILD/pneumonitída (8,4 %).

Enhertu 6,4 mg/kg

V klinických štúdiách bola súhrnná bezpečnosť v populácii vyhodnocovaná u pacientov s viacerými typmi nádorov, ktorým bola podaná najmenej jedna dávka lieku Enhertu 6,4 mg/kg (n = 669). Medián trvania liečby v tomto súhrnnom súbore bol 5,7 mesiacov (rozmedzie: 0,7 až 41,0 mesiacov).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli nauzea (72,2 %), únava (58,4 %), znížená chuť do jedla (53,5 %), anémia (44,7 %), neutropénia (43,5 %), vracanie (40,1 %), hnačka (35,9 %), alopecia (35,4 %), zápcha (32,3 %), trombocytopenia (30,8 %), leukopénia (29,3 %) a zvýšená hladina aminotransferáz (24,2 %).

Najčastejšie nežiaduce reakcie stupňa 3 alebo 4 podľa Všeobecných terminologických kritérií nežiaducich udalostí Národného onkologického inštitútu, verzia 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0) boli neutropénia (28,7 %), anémia (22,6 %), leukopénia (13,3 %), trombocytopenia (9,1 %), únava (8,4 %), znížená chuť do jedla (7,8 %), lymfopénia (6,9 %), nauzea (5,8 %), zvýšená hladina aminotransferáz (4,3 %), hypokaliémia (4,3 %), pneumónia (3,1 %), febrilná neutropénia (2,8 %), vracanie (2,4 %), hnačka (2,2 %), zníženie telesnej hmotnosti (1,9 %), zvýšená hladina alkalických fosfatáz v krvi (1,6 %), intersticiálna choroba pľúc (ILD, 1,5 %), dyspnoe (1,2 %), znížená ejekčná frakcia (1,2 %) a zvýšené hladiny bilirubínu v krvi (1,2 %). Nežiaduce reakcie stupňa 5 sa vyskytli u 2,7 % pacientov vrátane ILD (2,1 %).

Prerušenie liečby kvôli nežiaducim reakciám sa vyskytlo u 40,7 % pacientov liečených s liekom Enhertu. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, kvôli ktorým bola liečba prerušená, boli neutropénia (16,6 %), anémia (7,8 %), únava (5,7 %), ILD (4,8 %), leukopénia (4,2 %), znížená chuť do jedla (3,7 %), pneumónia (3,6 %), infekcie horného dýchacieho traktu (3,4 %), a trombocytopenia (3,1 %). Zníženie dávky sa vyskytlo u 31,1 % pacientov liečených s liekom Enhertu. Najčastejšími nežiaducimi reakciami, kvôli ktorým bola znížená dávka, boli únava (10,6 %), neutropénia (6,6 %), nauzea (6,4 %), znížená chuť do jedla (5,4 %) a trombocytopenia (3,0 %). Ukončenie terapie kvôli nežiaducim reakciám sa vyskytlo u 17,6 % pacientov liečených s liekom Enhertu. Najčastejšou nežiaducou reakciou, pre ktorú bola liečba ukončená, bola ILD (12,9 %).

U pacientov s karcinómom žalúdka liečených s liekom Enhertu 6,4 mg/kg (n = 229) bola 25,3 % podaná transfúzia do 28 dní po výskyte anémie alebo trombocytopenie. Transfúzie boli podané primárne kvôli anémii.

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Nežiaduce reakcie u pacientov, ktorí boli liečení najmenej jednou dávkou lieku Enhertu v klinických štúdiách, sú uvedené v tabuľke 3. Nežiaduce reakcie sú zoradené podľa triedy orgánových systémov MedDRA a frekvencie. Kategórie frekvencie sú definované podľa nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$), veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$) a neznáme (z dostupných údajov). V rámci každej kategórie frekvencií sú nežiaduce reakcie usporiadané v poradí s klesajúcou závažnosťou.

Tabuľka 3: Nežiaduce reakcie pri viacerých typoch nádorov u pacientov, ktorí boli liečení trastuzumab-deruxtekanom v dávkach 5,4 mg/kg a 6,4 mg/kg

Trieda orgánových systémov Frekvenčná kategória	5,4 mg/kg Nežiadúca reakcia	6,4 mg/kg Nežiadúca reakcia
Infekcie a nákazy		
Veľmi časté	Infekcia horného dýchacieho traktu ^a	Pneumónia, infekcia horného dýchacieho traktu ^a
Časté	Pneumónia	
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Veľmi časté	Anémia ^b , neutropénia ^c , trombocytopenia ^d , leukopénia ^e	Anémia ^b , neutropénia ^c , trombocytopenia ^d , leukopénia ^e , lymfopénia ^f
Časté	Lymfopénia ^f , febrilná neutropénia, pancytopenia ^g	Febrilná neutropénia, pancytopenia ^g

Trieda orgánových systémov Frekvenčná kategória	5,4 mg/kg Nežiadúca reakcia	6,4 mg/kg Nežiadúca reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		
Veľmi časté	Hypokaliémia ^h , znížená chuť do jedla	Hypokaliémia ^h , znížená chuť do jedla
Časté	Dehydratácia	Dehydratácia
Poruchy nervového systému		
Veľmi časté	Bolesť hlavy ⁱ ,	Bolesť hlavy ⁱ , dysgeúzia
Časté	Závrat, dysgeúzia	Závrat
Poruchy oka		
Časté	Suché oko, rozmazané videnie ^j	Suché oko, rozmazané videnie ^j
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Veľmi časté	Intersticiálna choroba pľúc ^k , kašeľ	Intersticiálna choroba pľúc ^k , dyspnoe, kašeľ
Časté	Dyspnoe, epistaxa	Epistaxa
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Veľmi časté	Nauzea, vracanie, zápcha, hnačka, bolesť brucha ^l , stomatitída ^m , dyspepsia	Nauzea, vracanie, hnačka, zápcha, bolesť brucha ^l , stomatitída ^m
Časté	Brušná distenzia, plynatosť, gastritída	Dyspepsia, brušná distenzia, gastritída, plynatosť
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Veľmi časté	Zvýšené hladiny aminotransferáz ⁿ	Zvýšené hladiny aminotransferáz ⁿ
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Veľmi časté	Alopécia	Alopécia
Časté	Vyrážka ^o , svrbenie, hyperpigmentácia kože ^p	Vyrážka ^o , svrbenie, hyperpigmentácia kože ^p
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Veľmi časté	Muskuloskeletálna bolesť ^q	Muskuloskeletálna bolesť ^q
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Veľmi časté	Únava ^r , pyrexia	Únava ^r , pyrexia, periférny edém
Časté	Periférny edém	

Trieda orgánových systémov Frekvenčná kategória	5,4 mg/kg Nežiadúca reakcia	6,4 mg/kg Nežiadúca reakcia
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Veľmi časté	Znížená ejekčná frakcia ^s , zníženie telesnej hmotnosti	Znížená ejekčná frakcia ^s , zníženie telesnej hmotnosti
Časté	Zvýšená hladina alkalickkej fosfatázy v krvi, zvýšená hladina bilirubínu v krvi ^t , zvýšená hladina kreatinínu v krvi	Zvýšená hladina alkalickkej fosfatázy v krvi, zvýšená hladina bilirubínu v krvi ^t , zvýšená hladina kreatinínu v krvi
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu		
Časté	Reakcie spojené s podávaním infúzie ^u	Reakcie spojené s podávaním infúzie ^u

^a Zahŕňa chrípku, chorobu podobnú chrípke, nazofaryngitídu, faryngitídu, sinusitídu, rinitídu, laryngitídu a infekciu horného dýchacieho traktu.

^b Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 5,4 mg/kg zahŕňa anémiu, zníženú hladinu hemoglobínu, znížený počet erytrocytov a znížený hematokrit. Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 6,4 mg/kg zahŕňa anémiu, zníženú hladinu hemoglobínu a znížený počet erytrocytov.

^c Zahŕňa neutropéniu a zníženie počtu neutrofilov.

^d Zahŕňa trombocytopeniu a znížený počet trombocytov.

^e Zahŕňa leukopéniu a znížený počet leukocytov.

^f Zahŕňa lymfopéniu a znížený počet lymfocytov.

^g Pancytopenia bola definovaná ako subjekt, ktorý splnil všetky 3 kritériá: hladina hemoglobínu < 100 g/l a stupeň CTCAE 2 alebo vyšší, neutrofily < $1,5 \times 10^9/l$ a stupeň CTCAE 1 alebo vyšší a trombocyty < $100 \times 10^9/l$ a nechýbajúci stupeň CTCAE na základe rovnakého dátumu odberu laboratórnej vzorky a/alebo preferovaného termínu pancytopenia.

^h Zahŕňa hypokaliémiu a zníženú hladinu draslíka v krvi.

ⁱ Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 5,4 mg/kg zahŕňa bolesť hlavy, bolesť prínosových dutín a migrénu. Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 6,4 mg/kg zahŕňa bolesť hlavy a migrénu.

^j Zahŕňa rozmazané videnie a poruchy zraku.

^k Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 5,4 mg/kg intersticiálna choroba pľúc zahŕňa udalosti, ktoré boli hodnotené ako ILD: akútne respiračné zlyhanie (n = 2), aleveolitídu (n = 2), bronchiektáziu (n = 1), progresiu ochorenia (n = 1), hypersenzitívnu pneumonitídu (n = 1), idiopatickú intersticiálnu pneumóniu (n = 1), intersticiálnu chorobu pľúc (n = 109), infekciu dolného dýchacieho traktu (n = 1), poruchu pľúc (n = 1), pľúcny infiltrát (n = 1), opacitu pľúc (n = 4), lymfangitídu (n = 1), organizujúcu sa pneumóniu (n = 9), pneumóniu (n = 9), bakteriálnu pneumóniu (n = 2), fungálnu pneumóniu (n = 1), pneumonitídu (n = 136), pľúcnu fibrózu (n = 2), pľúcnu masu (n = 1), pulmonálnu toxicitu (n = 3), radiačnú pneumonitídu (n = 4) a respiračné zlyhanie (n = 5). Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 6,4 mg/kg intersticiálna choroba pľúc zahŕňa udalosti, ktoré boli posúdené ako ILD spojená s liekmi: pneumonitídu (n = 75), intersticiálnu chorobu pľúc (n = 39), organizujúcu sa pneumóniu (n = 4), respiračné zlyhanie (n = 4), opacitu pľúc (n = 2), pneumóniu (n = 1) a radiačnú pneumonitídu (n = 1).

^l Zahŕňa abdominálny dyskomfort, gastrointestinálnu bolesť, abdominálnu bolesť, bolesť v spodnej časti brucha a bolesť brucha v hornej časti.

^m Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 5,4 mg/kg zahŕňa stomatitídu, aftóznú ulceráciu, ulceráciu v ústach, erózie orálnej sliznice a erupcie orálnej sliznice. Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 6,4 mg/kg zahŕňa len stomatitídu.

ⁿ Zahŕňa zvýšené hladiny aminotransferáz, zvýšenú hladinu alanínaminotransferázy, zvýšenú hladinu aspartátaminotransferázy, zvýšenú hladinu gamaglutamyltransferázy, abnormálnu funkciu pečene, abnormálne výsledky vyšetrení funkcie pečene, zvýšené hodnoty parametrov funkcie pečene a transaminítidu.

^o Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 5,4 mg/kg zahŕňa vyrážku, pustulárnu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku, papulárnu vyrážku, makulárnu vyrážku a pruritickú vyrážku. Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 6,4 mg/kg, zahŕňa vyrážku, pustulárnu vyrážku, makulopapulárnu vyrážku a pruritickú vyrážku.

^p Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 5,4 mg/kg zahŕňa hyperpigmentáciu kože, zmenu farby kože a poruchu pigmentácie. Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 6,4 mg/kg zahŕňa hyperpigmentáciu kože a poruchu pigmentácie.

- ^q Zahŕňa bolesť chrbta, myalgiu, bolesť v končatine, muskuloskeletálnu bolesť, svalové kŕče, bolesť kostí, bolesť krku, muskuloskeletálnu bolesť hrudníka a nepríjemný pocit v končatinách.
- ^r Zahŕňa asténiu, únavu, malátnosť a letargiu.
- ^s Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 5,4 mg/kg zahŕňa znížená ejekčná frakcia laboratórne parametre zníženia LVEF (n = 312) a/alebo preferované termíny znížená ejekčná frakcia (n = 99), kardiálne zlyhanie (n = 5), akútne kardiálne zlyhanie (n = 1), chronické kardiálne zlyhanie (n = 1), kongestívne kardiálne zlyhanie (n = 1) a dysfunkcia ľavej komory (n = 2). Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 6,4 mg/kg zahŕňa znížená ejekčná frakcia laboratórne parametre zníženia LVEF (n = 97) a/alebo preferované termíny znížená ejekčná frakcia (n = 11) a dysfunkcia ľavej komory (n = 1).
- ^t Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 5,4 mg/kg zahŕňa zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi, hyperbilirubinémiu, zvýšenú hladinu konjugovaného bilirubínu a zvýšenú hladinu nekonjugovaného bilirubínu v krvi. Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 6,4 mg/kg zahŕňa zvýšenú hladinu bilirubínu v krvi, hyperbilirubinémiu a zvýšenú hladinu konjugovaného bilirubínu.
- ^u Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 5,4 mg/kg prípady reakcií súvisiacich s infúziou zahŕňajú reakciu súvisiacu s infúziou (n = 23) a precitlivosť (n = 2). Pri všetkých typoch nádorov pri dávke 6,4 mg/kg prípady reakcií súvisiacich s infúziou zahŕňajú reakciu súvisiacu s infúziou (n = 6) a precitlivosť (n = 1). Všetky prípady reakcií súvisiacich s infúziou boli stupňa 1 alebo 2.

Opis vybraných nežiaducich reakcií

Intersticiálna choroba pľúc/pneumonitída

V klinických štúdiách s rôznymi typmi nádorov (n = 2 335) u pacientov liečených liekom Enhertu v dávke 5,4 mg/kg skúšajúci hlásilILD, pneumonitídu, organizujúcu sa pneumóniu a akútne intersticiálnu pneumonitídu u 13,3 % pacientov. ILD/pneumonitída bola potvrdená posudkom u 12,2 % pacientov, čo viedlo k ukončeniu podávania lieku u 8,4 % pacientov a prerušeniu podávania lieku u 2,6 % pacientov. Najviac prípadov ILD/pneumonitídy bolo stupňa 1 (2,9 %) a stupňa 2 (7,5 %). Prípady stupňa 3 sa vyskytli u 0,7 % pacientov a u jedného pacienta sa vyskytol prípad stupňa 4. Prípady stupňa 5 (fatálne) sa vyskytli u 1,1 % pacientov. Medián času do prvého nástupu bol 5,5 mesiaca (rozmedzie: -0,3 dní až 31,5) vrátane dvoch pacientov, u ktorých bola posudkom potvrdená ILD už pred liečbou. Úprava nebola hlásená u 30,8 % pacientov s posudkom potvrdenou ILD/pneumonitídou pri mediáne sledovania 280 dní (pozri časti 4.2 a 4.4).

V klinických štúdiách s rôznymi typmi nádorov (n = 669) sa u pacientov liečených liekom Enhertu v dávke 6,4 mg/kg vyskytlo ILD u 17,9 % pacientov. Najviac prípadov ILD bolo stupňa 1 (4,9 %) a stupňa 2 (9,4 %). Prípady stupňa 3 sa vyskytli u 1,3 % pacientov a prípady stupňa 4 u 0,1 % pacientov. Prípady stupňa 5 (fatálne) sa vyskytli u 2,1 % pacientov. Jeden pacient mal ILD už pred liečbou, ktorá sa po liečbe zhoršila na stupeň 5 (fatálnu) ILD. Medián času do prvého nástupu bol 4,2 mesiaca (rozmedzie: -0,5 až 21,0) (pozri časti 4.2 a 4.4).

Neutropénia

V klinických štúdiách s rôznymi typmi nádorov (n = 2 335) sa u pacientov liečených liekom Enhertu v dávke 5,4 mg/kg hlásila neutropénia u 35,1 % pacientov a u 18,0 % sa zaznamenali udalosti stupňa 3 alebo 4. Medián času do nástupu bol 42 dní (rozmedzie: 1 deň až 31,9 mesiacov) a medián trvania prvej udalosti bol 21 dní (rozmedzie: 1 deň až 17,1 mesiacov). Febrilná neutropénia bola hlásená u 1,0 % pacientov a u < 0,1 % sa vyskytli udalosti stupňa 5 (pozri časť 4.2).

V klinických štúdiách s rôznymi typmi nádorov (n = 669) sa u pacientov liečených liekom Enhertu v dávke 6,4 mg/kg hlásila neutropénia u 43,5 % pacientov a u 28,7 % sa zaznamenali udalosti stupňa 3 alebo 4. Medián času do nástupu bol 16 dní (rozmedzie: 1 deň až 24,8 mesiacov) a medián trvania prvej udalosti bol 9 dní (rozmedzie: 2 dni až 17,2 mesiace). Febrilná neutropénia bola hlásená u 3,0 % pacientov a 0,1 % bolo stupňa 5 (pozri časť 4.2).

Dysfunkcia ľavej komory

V klinických štúdiách s viacerými typmi nádorov (n = 2 335) sa u pacientov liečených liekom Enhertu v dávke 5,4 mg/kg hlásilo zníženie LVEF u 108 pacientov (4,6 %), z ktorých u 14 (0,6 %) bolo stupňa 1, 80 (3,4 %) bolo stupňa 2, 13 (0,6 %) bolo stupňa 3 a u 1 (< 0,1 %) bol stupňa 4. Pozorovaná frekvencia výskytu zníženej LVEF na základe laboratórných parametrov (echokardiogram alebo vyšetrenie MUGA) bola 296/2 075 (14,3 %) pre stupeň 2 a 15/2 075 (0,7 %) pre stupeň 3. Liečba

liekom Enhertu sa neskúmala u pacientov s LVEF menej ako 50 % pred začatím liečby (pozri časť 4.2).

Dysfunkcia ľavej komory viedla k prerušeniu liečby u 27/2 335 (1,2 %) pacientov. Medián času do najhoršieho stupňa LVEF bol 4,8 mesiaca a medián času do zotavenia (≥ 90 % východiskovej hodnoty) z najhoršieho stupňa LVEF bol 6,3 mesiaca.

V klinických štúdiách s viacerými typmi nádorov ($n = 669$) sa u pacientov liečených liekom Enhertu v dávke 6,4 mg/kg hlásilo zníženie LVEF u 12 pacientov (1,8 %), z ktorých 1 (0,1 %) bolo stupňa 1, 8 (1,2 %) bolo stupňa 2 a 3 (0,4 %) boli stupňa 3. Pozorovaná frekvencia výskytu zníženej LVEF na základe laboratórnych parametrov (echokardiogram alebo vyšetrenie MUGA) bola 89/597 (14,9%) pre stupeň 2 a 8/597 (1,3 %) pre stupeň 3.

Reakcie spojené s podávaním infúzie

V klinických štúdiách s rôznymi typmi nádorov ($n = 2\,335$) sa u pacientov liečených liekom Enhertu v dávke 5,4 mg/kg hlásili reakcie súvisiace s infúziou u 25 pacientov (1,1 %), z ktorých väčšina bola stupňa 1 alebo stupňa 2. Päť udalostí (0,2 %) reakcií súvisiacich s infúziou viedlo k prerušeniu podávania lieku a 1 udalosť ($< 0,1$ %) viedla k ukončeniu podávania lieku.

V klinických štúdiách s viacerými typmi nádorov ($n = 669$) sa u pacientov liečených liekom Enhertu v dávke 6,4 mg/kg hlásili reakcie súvisiace s infúziou u 7 pacientov (1,0 %), z ktorých boli všetky stupňa 1 alebo stupňa 2. Neboli hlásené udalosti stupňa 3. Jedna udalosť (0,1%) reakcie súvisiacej s infúziou viedla k prerušeniu podávania lieku a žiadne udalosti neviedli k ukončeniu podávania lieku.

Imunogenicitá

Tak ako pri všetkých terapeutických proteínoch existuje možnosť imunogenicity. Pri dávkach 5,4 mg/kg a 6,4 mg/kg hodnotených v klinickom štúdiu sa u 2,2 % (70/3 124) hodnotiteľných pacientov po liečbe s liekom Enhertu vyvinuli protilátky proti trastuzumab-deruxtekanu. Výskyt neutralizujúcich protilátok voči trastuzumab-deruxtekanu vyvolaných liečbou bol 0,1 % (3/3 124). Nebol pozorovaný žiaden zjavný vplyv vývoja protilátok na farmakokinetiku, bezpečnosť a/alebo účinnosť lieku Enhertu.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť sa v tejto populácii nestanovila.

Staršie osoby

V klinických štúdiách s rôznymi typmi nádorov ($n = 2\,335$) u pacientov liečených liekom Enhertu v dávke 5,4 mg/kg malo 28,9 % 65 rokov alebo viac a 6,3 % malo 75 rokov alebo viac. U pacientov vo veku 65 rokov a starších bol výskyt nežiaducich reakcií stupňa 3 – 4 vyšší (48,4 %), v porovnaní s pacientmi mladšími ako 65 rokov (43,2 %), čo viedlo k viacerým ukončeniam liečby kvôli nežiaducim reakciám. Výskyt fatálnych nežiaducich reakcií bol u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších 2,4 % a u pacientov mladších ako 65 rokov bol 1 %.

V klinických štúdiách bolo z 669 pacientov s viacerými typmi nádorov liečených liekom Enhertu 6,4 mg/kg 39,2 % starších ako 65 rokov a 7,6 % starších ako 75 rokov. Incidencia nežiaducich reakcií stupňa 3 až 4 pozorovaných u pacientov vo veku 65 rokov alebo starších bola 59,9 % a u mladších pacientov 62,9 %. U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších bol pozorovaný vyšší výskyt nežiaducich reakcií stupňa 3 až 4 (64,7 %) v porovnaní s pacientmi mladšími ako 75 rokov (61,5 %). U pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sa pozorovala vyššia incidencia závažných nežiaducich reakcií (37,3 %) a fatálnych udalostí (7,8 %) v porovnaní s pacientmi mladšími ako 75 rokov (20,7 % a 2,3 %). Údaje na stanovenie bezpečnosti u pacientov vo veku 75 rokov alebo starších sú obmedzené.

Etnické rozdiely

V klinických štúdiách sa nepozorovali žiadne relevantné rozdiely v expozícii alebo účinnosti medzi pacientmi rôznych etnických skupín. Ázijskí pacienti, ktorým sa podával liek Enhertu 6,4 mg/kg, mali v porovnaní s pacientmi, ktorí neboli ázijského pôvodu, vyššiu incidencia (rozdiel $\geq 10\%$) neutropénie (58,1 % oproti 18,6 %), anémie (51,1 % oproti 32,4 %), leukopénie (42,7 % oproti 6,9 %), trombocytopénie (40,5 % oproti 15,4 %) a lymfopénie (17,6 % oproti 7,3 %). U ázijských pacientov sa u 4,3 % vyskytla udalosť krvácania do 14 dní od výskytu trombocytopénie v porovnaní s 1,6 % u pacientov, ktorí neboli ázijského pôvodu.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Najvyššia tolerovaná dávka trastuzumab-deruxtekanu nebola stanovená. Jednorazová dávka vyššia ako 8,0 mg/kg sa v klinických štúdiách neskúmala. V prípade predávkovania musia byť u pacientov starostlivo sledované prejavy a príznaky nežiaducich reakcií a musí sa začať primeraná symptomatická liečba.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatiká, inhibítory HER2 (receptora 2 pre ľudský epidermálny rastový faktor), ATC kód: L01FD04

Mechanizmus účinku

Liek Enhertu, trastuzumab-deruxtekan je konjugát protilátka-liečivo zameraný proti HER2. Protilátka je humanizovaný IgG1 anti-HER2, pripojený na deruxtekan, čo je inhibítor topoizomérázy I (DXd), ktoré sú spojené štiepateľným spojovníkom na báze tetrapeptidu. Konjugát protilátka-liečivo je v plazme stabilný. Funkciou protilátkovej zložky je naviazať sa na HER2 exprimovaný na povrchu niektorých nádorových buniek. Po navedení podlieha komplex trastuzumab-deruxtekanu internalizácii a štiepeniu intracelulárneho spojovníka lyzozomálnymi enzýmami, ktoré sú v nádorových bunkách upregulované. Po uvoľnení DXd, ktoré prestúpi membránou, spôsobí zničenie DNA a apoptózu bunky. Derivát exatekanu DXd je približne 10-násobne potentnejší ako SN-38, čo je aktívny metabolit irinotekanu.

In vitro štúdie naznačujú, že protilátková časť trastuzumab-deruxtekanu, ktorá má rovnakú sekvenciu aminokyselín ako trastuzumab sa rovnako viaže na FcγRIIIa a komplement C1q. Protilátka sprostredkuje bunkovú cytotoxicitu závislú od protilátok (*Antibody-Dependent Cellular Cytotoxicity*, ADCC) v bunkách ľudského karcinómu prsníka, ktoré nadmerne exprimujú HER2. Protilátka okrem toho aj inhibuje signalizáciu dráhy buniek ľudského karcinómu prsníka, ktoré nadmerne exprimujú HER2, cez fosfatidylinozitol-3-kinázu (PI3-K).

Klinická účinnosť

HER2- pozitívny karcinóm prsníka

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

Účinnosť a bezpečnosť lieku Enhertu sa skúmala v multicentrickej, otvorenej, aktívne kontrolovanej, randomizovanej, štúdiu fázy 3 s dvomi ramenami, DESTINY-Breast03, do ktorej boli zaradení pacienti s HER2-pozitívnym, neresekovateľným alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorí boli predtým

kvôli metastatickému ochoreniu liečení trastuzumabom alebo taxánmi alebo u ktorých sa ochorenie opätovne objavilo počas adjuvantnej liečby alebo do 6 mesiacov po jej ukončení.

Na preukázanie pozitivity HER2, ktorá bola definovaná ako HER2 IHC 3+ alebo ISH-pozitivita, sa vyžadovali archívne vzorky nádoru prsníka. Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti sILD/pneumonitídou vyžadujúcou liečbu steroidmi v anamnéze aleboILD/pneumonitídou v čase skríningu, pacienti s neliečenými a symptomatickými mozgovými metastázami, pacienti s klinicky významným kardiálnym ochorením v anamnéze a pacienti s predchádzajúcou liečbou konjugátom protilátky-liečiva zameraným proti HER2 pri výskyte metastáz. Pacienti boli randomizovaní v pomere 1:1 na používanie buď lieku Enhertu v dávke 5,4 mg/kg (N = 261) alebo trastuzumab-emptanzinu v dávke 3,6 mg/kg (N = 263) podávaného formou intravenózneho infúzie jedenkrát za každé tri týždne. Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu hormonálneho receptora, predchádzajúcej liečby pertuzumabom a výskytu viscerálneho postihnutia v anamnéze. Liečba bolo podávaná do progresie ochorenia, úmrtia, odvolania súhlasu alebo neakceptovateľnej toxicity.

Meradlom primárneho cieľa účinnosti bola miera prežívania bez progresie (*progression-free survival*, PFS) na základe hodnotenia zaslepeným nezávislým centralizovaným prehľadom (*blinded independent central review*, BICR) podľa Kritérií na hodnotenie odpovede solídnych nádorov (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1). Kľúčovým meradlom sekundárneho cieľa účinnosti bola miera celkového prežívania (*overall survival*, OS). Sekundárnymi cieľovými ukazovateľmi boli PFS na základe hodnotenia skúšajúcim, potvrdená miera objektívnych odpovedí (*objective response rate*, ORR) a doba trvania odpovede (*duration of response*, DOR).

Demografické parametre pacientov a východiskové parametre ochorenia boli medzi liečebnými ramenami vyvážené. U 524 randomizovaných pacientov boli východiskové demografické parametre a charakteristiky ochorenia: medián veku 54 rokov (rozmedzie: 20 až 83); 65 rokov alebo starší (20,2 %); ženy (99,6 %); Ázijci (59,9 %), belosi (27,3 %), černosi alebo Afroameričania (3,6 %); výkonnostný stav podľa Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 (62,8 %) alebo 1 (36,8 %); stav hormonálneho receptora (pozitívny: 51,9 %); prítomnosť viscerálneho postihnutia (73,3 %); prítomnosť mozgových metastáz na začiatku liečby (15,6 %) a stabilizované (21,8 %); a 48,3 % pacientov bola podaná jedna línia predchádzajúcej systémovej liečby pri výskyte metastáz. Percento pacientov bez predchádzajúcej liečby metastatického ochorenia bolo 9,5 %. Percento pacientov, ktorí boli predtým liečení pertuzumabom, bolo 61,1 %.

Vo vopred špecifikovanej predbežnej analýze PFS založenej na 245 udalostiach (73 % z celkového počtu udalostí plánovaných pre záverečnú analýzu) sa v štúdiu preukázalo štatisticky významné zlepšenie PFS podľa BICR u pacientov randomizovaných na liek Enhertu v porovnaní s trastuzumab-emptanzinom. Údaje o PFS podľa BICR z primárnej analýzy (uzávierka údajov 21. mája 2021) a aktualizované výsledky OS, ORR a DOR z uzávierky údajov 25. júla 2022 sú uvedené v tabuľke 4.

Tabuľka 4: Výsledky účinnosti v štúdiu DESTINY-Breast03

Parameter účinnosti	Enhertu N = 261	trastuzumab-emtanzin N = 263
Prežívanie bez progresie (PFS) podľa BICR ^a		
Počet udalostí (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Medián, mesiace (95 % CI)	NR (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Pomer rizika (95 % CI)	0,28 (0,22; 0,37)	
Hodnota p	p < 0,000001 [†]	
Celkové prežívanie (OS) ^b		
Počet udalostí (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Medián, mesiace (95 % CI)	NR (40,5; NE)	NR (34,0; NE)
Pomer rizika (95% CI)	0,64 (0,47; 0,87)	
Hodnota p ^c	p = 0,0037	
PFS podľa BICR (aktualizované) ^b		
Počet udalostí (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Medián, mesiace (95% CI)	28,8 (22,4; 37,9)	6,8 (5,6; 8,2)

Parameter účinnosti	Enhertu N = 261	trastuzumab-emtanzin N = 263
Pomer rizika (95 % CI)	0,33 (0,26; 0,43)	
Potvrdená miera objektívnych odpovedí (ORR) podľa BICR ^b		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
95 % CI	(73,1; 83,4)	(29,2; 41,1)
Kompletná odpoveď n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Čiastočná odpoveď n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
Doba trvania odpovede podľa BICR ^b		
Medián, mesiace (95 % CI)	36,6 (22,4; NE)	23,8 (12,6; 34,7)

CI = interval spoľahlivosti; NE = nestanoviteľné; NR = nedosiahnuté

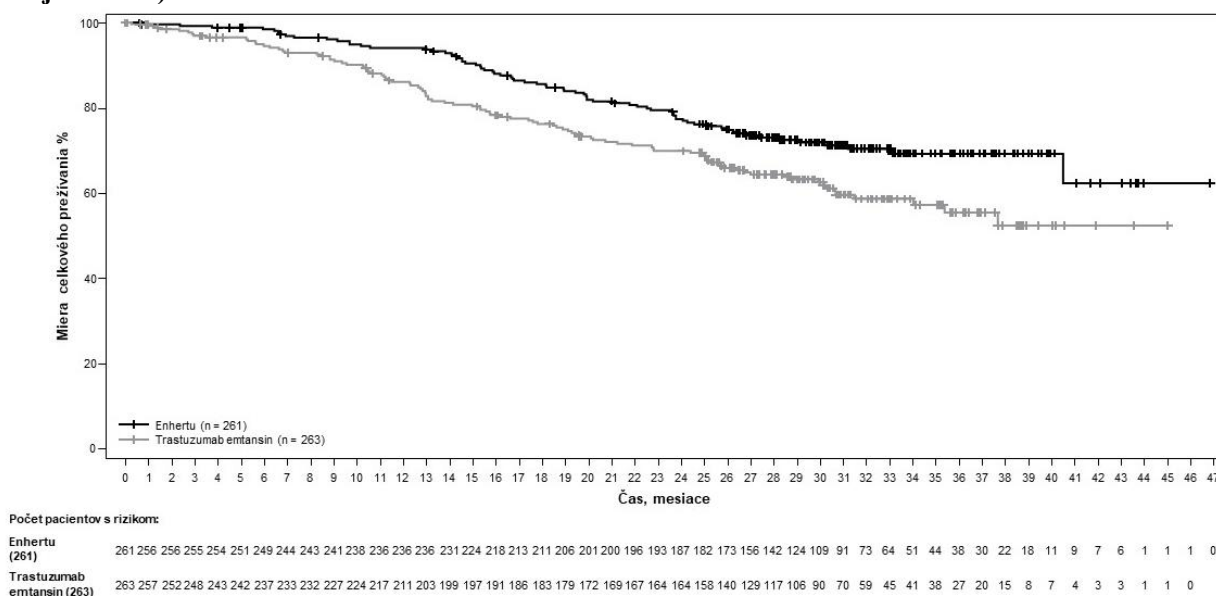
[†]Uvedené na 6 desatinných miest

^a Uzávierka údajov 21. mája 2021

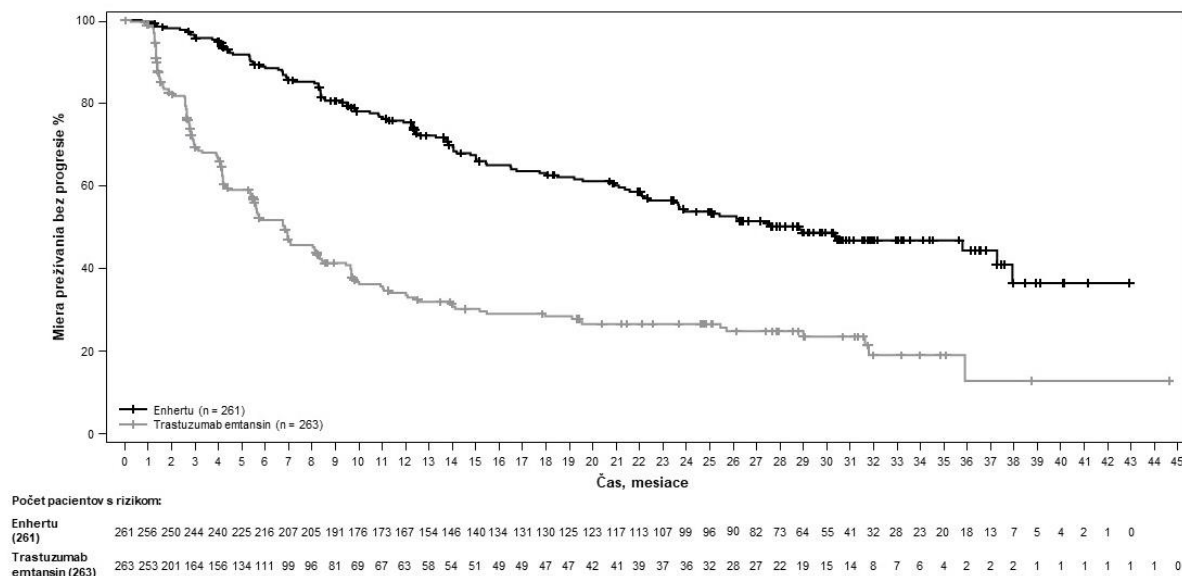
^b Uzávierka údajov 25. júla 2022 pre vopred plánovanú priebežnú analýzu OS

^c Hodnota p je založená na stratifikovanom log-rank teste; prekročila hranicu účinnosti 0,013.

Obrázok 1: Kaplanova-Meierova krivka miery celkového prežívania (uzávierka údajov 25. júla 2022)



Obrázok 2: Kaplanova-Meierova krivka miery prežívania bez progresie podľa BICR (uzávierka údajov 25. júla 2022)



Vo všetkých podskupinách vopred určených podľa predchádzajúcej liečby pertuzumabom, stavu hormonálneho receptora a prítomnosti viscerálneho postihnutia sa pozorovali podobné výsledky PFS.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

Účinnosť a bezpečnosť lieku Enhertu sa hodnotila v štúdií DESTINY-Breast02, randomizovanej, multicentrickej, otvorenej, aktívne kontrolovanej štúdií fázy 3, do ktorej boli zaradení pacienti s neresekovateľným alebo metastatickým HER2-pozitívnym karcinómom prsníka, ktorí boli rezistentní alebo refraktérni na predchádzajúcu liečbu T-DM1. Archívne vzorky nádorov prsníka museli vykazovať HER2 pozitivitu definovanú ako HER2 IHC 3+ alebo ISH-pozitívnu. Zo štúdie boli vylúčení pacienti s anamnézou ILD/pneumonitídy vyžadujúcej liečbu steroidmi alebo ILD/pneumonitídy pri skríningu, pacienti s neliečenými a symptomatickými metastázami v mozgu a pacienti s klinicky významným ochorením srdca v anamnéze. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na liečbu buď Enhertu 5,4 mg/kg (n = 406) intravenóznou infúziou každé tri týždne, alebo na liečbu podľa výberu lekára (n = 202, trastuzumab plus kapecitabín alebo lapatinib plus kapecitabín). Randomizácia bola stratifikovaná podľa stavu hormonálnych receptorov, predchádzajúcej liečby pertuzumabom a anamnézy viscerálneho ochorenia. Liečba sa podávala až do progresie ochorenia, smrti, odvolania súhlasu alebo neprijateľnej toxicity.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bolo prežívanie bez progresie (PFS), ktoré sa hodnotilo zaslepeným nezávislým centralizovaným prehľadom (BICR) na základe RECIST v1.1. Kľúčovým sekundárnym ukazovateľom účinnosti bolo celkové prežívanie (OS). PFS na základe hodnotenia skúšajúceho, potvrdená miera objektívnych odpovedí (ORR) a doba trvania odpovede (DOR) boli sekundárne ciele.

Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia boli v jednotlivých ramenách liečby podobné. Zo 608 randomizovaných pacientov bol medián veku 54 rokov (rozmedzie 22 až 88 rokov); ženy (99,2 %); belosi (63,2 %), Ázijci (29,3 %), černosi alebo Afroameričania (2,8 %); výkonnostný stav podľa Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (57,4 %) alebo 1 (42,4 %); stav hormonálnych receptorov (pozitívny: 58,6 %); prítomnosť viscerálneho ochorenia (78,3 %); prítomnosť mozgových metastáz na začiatku liečby (18,1 %) a 4,9 % pacientov bola podaná jedna línia predchádzajúcej systémovej liečby pri metastatickom ochorení.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 5 a na obrázkoch 3 a 4.

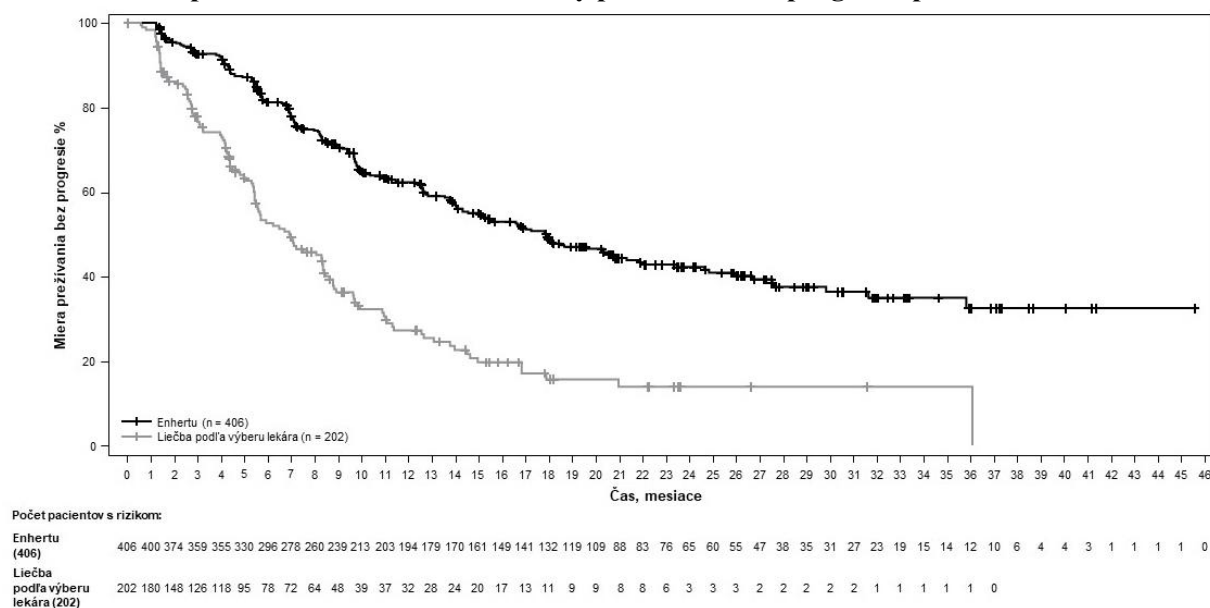
Tabuľka 5: Výsledky účinnosti v štúdií DESTINY-Breast02

Parameter účinnosti	Enhertu N = 406	Liečba podľa výberu lekára N = 202
PFS podľa BICR		
Počet udalostí (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Medián, mesiace (95 % CI)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Pomer rizika (95 % CI)	0,36 (0,28; 0,45)	
Hodnota p	p < 0,000001 [†]	
Celkové prežívanie (OS)		
Počet udalostí (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Medián, mesiace (95 % CI)	39,2 (32,7; NE)	26,5 (21,0; NE)
Pomer rizika (95 % CI)	0,66 (0,50; 0, 86)	
Hodnota p ^a	p = 0,0021	
PFS podľa hodnotenia skúšajúceho		
Počet udalostí (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Medián, mesiace (95% CI)	16,7 14,3; 19,6)	5,5 % (4,4; 7,0)
Pomer rizika (95 % CI)	0,28 (0,23; 0,35)	
Potvrdená miera objektivnych odpovedí (ORR) podľa BICR		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
95 % CI	(65,0; 74,1)	(23,0; 36,0)
Kompletná odpoveď n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Čiastočná odpoveď n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
Doba trvania odpovede podľa BICR		
Medián, mesiace (95 % CI)	19,6 (15,9; NE)	8,3 (5,8; 9,5)

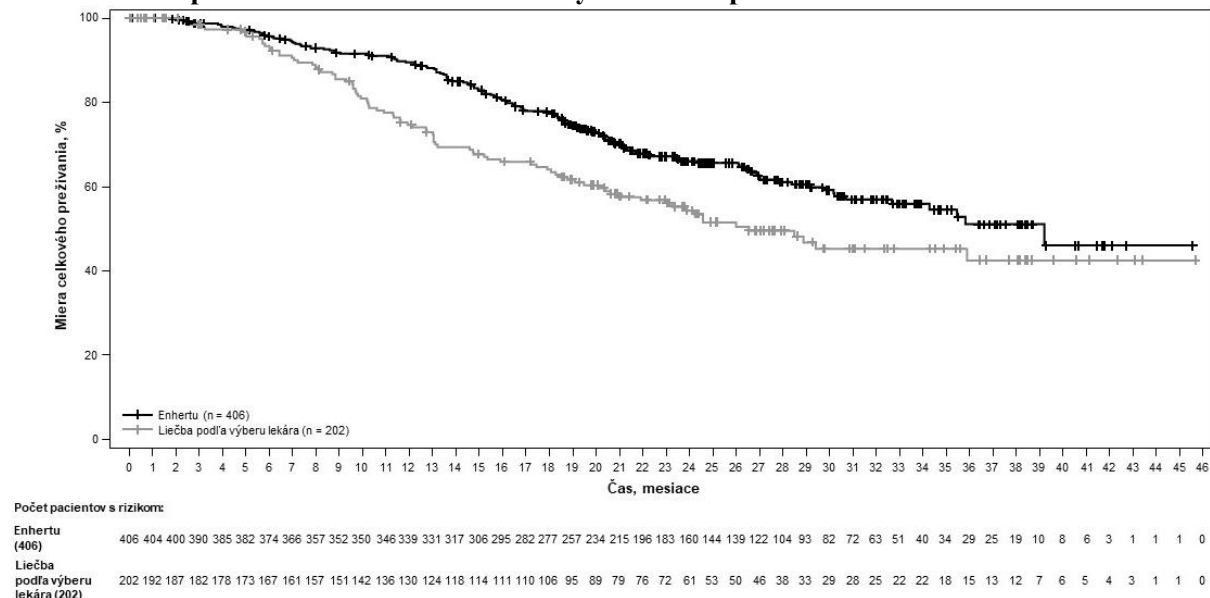
CI = interval spoľahlivosti; NE = nie je možné odhadnúť

[†] Uvedené na 6 desatinných miest^a Hodnota p je založená na stratifikovanom log-rank teste; prekročila hranicu účinnosti 0,004.

Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka miery prežívania bez progresie podľa BICR



Obrázok 4: Kaplanova-Meierova krivka miery celkového prežívania



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Účinnosť a bezpečnosť lieku Enheru sa skúmala v multicentrickej, otvorenej štúdií fázy 2 s jedným ramenom, DESTINY-Breast01, do ktorej boli zaradení pacienti s HER2-pozitívnym, neresekovateľným a/alebo metastatickým karcinómom prsníka, ktorí boli predtým liečení dvomi alebo viacerými anti-HER2 režimami, vrátane trastuzumab-emtanzinu (100 %), trastuzumabu (100 %) a pertuzumabu (65,8 %). Na preukázanie pozitivity HER2, ktorá bola definovaná ako HER2 IHC 3+ alebo ISH-pozitivita, sa vyžadovali archívne vzorky nádoru prsníka. Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti s liečenouILD v anamnéze aleboILD v čase skríningu, pacienti s neliečenými alebo symptomatickými mozgovými metastázami a pacienti s klinicky významným kardiálnym ochorením v anamnéze. Zaradení pacienti mali aspoň 1 merateľnú léziu podľa Kritérií na hodnotenie odpovede solídnych tumorov RECIST v1.1. Liek Enheru v dávke 5,4 mg/kg jedenkrát za tri týždne sa podávalo intravenóznou infúziou do progresie ochorenia, úmrtia, odstúpenia od súhlasu alebo neprijateľnej toxicity. Meradlom primárneho cieľa účinnosti bola potvrdená miera objektívnych odpovedí (*objective response rate*, ORR) podľa RECIST v1.1 v populácii so zámerom liečby (*intent-to-treat population*, ITT), ktorá bola hodnotená v nezávislom centralizovanom prehľade (*independent central review*, ICR). Meradlom sekundárneho cieľa účinnosti bola doba trvania odpovede (*duration of response*, DOR).

U 184 pacientov zaradených do DESTINY-Breast01 boli východiskové demografické parametre a charakteristiky ochorenia: medián veku 55 rokov (rozmedzie: 28 až 96); 65 rokov a starší (23,9 %); ženy (100 %); belosi (54,9 %), Ázijci (38,0 %), černosi alebo Afroameričania (2,2 %); výkonnostný stav podľa Východnej spolupracujúcej onkologickej skupiny (*Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) 0 (55,4 %) alebo 1 (44,0 %); stav hormonálneho receptora (pozitívny: 52,7 %); prítomnosť viscerálneho postihnutia (91,8 %); mozgové metastázy s predchádzajúcou liečbou a stabilizované (13,0 %); medián počtu predchádzajúcich terapií metastáz: 5 (rozmedzie: 2 až 17); súčet priemerov cieľových lézií (< 5 cm: 42,4 %; ≥ 5 cm: 50,0 %).

V skoršej analýze (medián trvania následného sledovania 11,1 mesiaca [rozmedzie: 0,7 až 19,9 mesiaca]) sa preukázala potvrdená miera objektivných odpovedí 60,9 % (95 % CI: 53,4; 68,0) s 6,0 % úplných respondérov a 54,9 % čiastočných respondérov; 36,4 % malo stabilizované ochorenie, 1,6 % malo progresiu ochorenia a 1,1 % sa nedalo hodnotiť. Medián doby trvania odpovede v tom čase bol 14,8 mesiaca (95 % CI: 13,8; 16,9) s 81,3 % respondérov, u ktorých došlo k odpovedi za ≥ 6 mesiacov (95 % CI: 71,9; 87,8). Výsledky účinnosti z uzávierky aktualizovaných údajov, s mediánom trvania sledovania 20,5 mesiacov (rozmedzie: 0,7 až 31,4 mesiaca) sú uvedené v tabuľke 6.

Tabuľka 6: Výsledky účinnosti v DESTINY-Breast01 (analyzovaný súbor – súbor so zámerom liečby)

	DESTINY-Breast01 n = 184
Potvrdená miera objektivných odpovedí (95 % CI)*†	61,4 % (54,0; 68,5)
Kompletná odpoveď (<i>complete response</i> , CR)	6,5 %
Čiastočná odpoveď (<i>partial response</i> , PR)	54,9 %
Doba trvania odpovede‡	
Medián, mesiace (95 % CI)	20,8 (15,0; NR)
% s dobou trvania odpovede ≥ 6 mesiacov (95 % CI)§	81,5 % (72,2; 88,0)

ORR 95 % CI vypočítaná pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy

CI = *confidence interval*, interval spoľahlivosti

95 % CI vypočítaný pomocou Brookmeyerovej-Crowleyovej metódy

*Potvrdené odpovede (v zaslepenom nezávislom centralizovanom prieskume) boli definované ako zaznamenaná jedna z odpovedí CR/PR, potvrdená opakovaným zobrazením najskôr za 4 týždne po návšteve, pri ktorej bola prvýkrát odpoveď pozorovaná.

†Zo 184 pacientov malo 35,9 % stabilizované ochorenie, 1,6 % malo progresiu ochorenia a 1,1 % sa nedalo hodnotiť.

‡Zahŕňa 73 pacientov s cenzurovanými údajmi

§podľa Kaplanovho-Meierovho odhadu

NR = *not reached*, nedosiahnuté

Konzistentná protinádorová aktivita sa pozorovala v podskupinách vopred určených podľa predchádzajúcej liečby pertuzumabom a stavu hormonálneho receptora.

HER2-slabo a HER2-ultra slabo pozitívny karcinóm prsníka

DESTINY-Breast06 (NCT04494425)

Účinnosť a bezpečnosť lieku Enhertu sa hodnotili v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdii fázy 3 DESTINY-Breast06, v ktorej bolo randomizovaných 866 dospelých pacientov s pokročilým alebo metastatickým karcinómom prsníka s HR+ so slabou HER2 (IHC 1+ alebo IHC 2+/ISH-) alebo ultra slabou HER2 expresiou, ktorá bola určená pomocou PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) vyhodnotenej v centrálnom laboratóriu. Ultra slabá HER2 expresia (IHC 0 so sfarbením membrány, opísané v štúdii ako IHC > 0 < 1+) je definovaná ako slabé a neúplné sfarbenie HER2

na membráne, ktoré je prítomné v 10 % alebo menšom množstve nádorových buniek. Pacienti boli spôsobilí, ak mali progresiu ochorenia v a) najmenej 2 líniiach endokrinnnej liečby pri výskyte metastáz alebo b) jednej línii endokrinnnej liečby pri výskyte metastáz a preukázali progresiu do 24 mesiacov od začatia adjuvantnej endokrinnnej liečby alebo do 6 mesiacov od začatia prvej línie endokrinnnej liečby v kombinácii s inhibítorom CDK 4/6 pri výskyte metastáz. Pacienti, ktorí v minulosti podstúpili chemoterapiu pri neoadjuvantnej alebo adjuvantnej liečbe, boli spôsobilí, ak mali interval bez ochorenia dlhší ako 12 mesiacov. Zo štúdie boli vylúčení pacienti, ktorí v minulosti podstúpili chemoterapiu kvôli ochoreniu v pokročilom alebo metastatickom štádiu, pacienti s ILD/pneumonitídou vyžadujúcou liečbu steroidmi v anamnéze alebo ILD/pneumonitídou v čase skríningu, s nekontrolovaným alebo významným kardiovaskulárnym ochorením, neliečenými a symptomatickými mozgovými metastázami alebo s výkonnostným stavom podľa ECOG > 1.

Pacienti boli randomizovaní v pomere 1 : 1 na používanie lieku Enhertu v dávke 5,4 mg/kg (N = 436) podávaného intravenóznou infúziou každé tri týždne alebo chemoterapiou s jedným liečivom podľa výberu lekára (N = 430, kapecitabín 60 %, nab-paklitaxel 24 % alebo paklitaxel 16 %). Randomizácia bola stratifikovaná podľa predchádzajúceho použitia inhibítora CDK4/6 (áno alebo nie), predchádzajúceho použitia taxánu bez výskytu metastáz (áno alebo nie) a stavu HER2 IHC vzoriek nádoru (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC > 0 < 1+). Liečba liekom Enhertu sa podávala až do progresie, úmrtia, odvolania súhlasu alebo neprijateľnej toxicity.

Meradlom primárneho cieľa účinnosti bolo PFS u pacientov s HER2-slabo pozitívnym karcinómom prsníka na základe hodnotenia BICR podľa RECIST v1.1. Kľúčové meradlá sekundárneho cieľa účinnosti boli PFS na základe hodnotenia BICR podľa RECIST v1.1 v celkovej populácii (HER2-slabo a HER2-ultra slabo pozitívny karcinóm prsníka), OS u pacientov s HER2-slabo pozitívnym a OS v celkovej populácii. Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli ORR a DOR.

V celkovej populácii boli demografické a východiskové nádorové charakteristiky v jednotlivých ramenách liečby podobné. Medián veku 866 randomizovaných pacientov bol 57 rokov (rozmedzie: 28 až 87); 31 % bolo vo veku 65 alebo starších; 99,9 % boli ženy; 53 % boli belosi, 35 % boli Ázijci, a 1 % boli černosi alebo Afroameričania. Pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 (59 %) alebo 1 (39 %); 18 % bolo IHC > 0 < 1+, 55 % bolo IHC 1+, 27 % bolo IHC 2+/ISH-; 67 % malo pečenné metastázy, 32 % malo pľúcne metastázy, 8 % malo mozgové metastázy a 3 % mali metastázy len v kostiach. U pacientov bol pri výskyte metastáz medián počtu predchádzajúcich línii endokrinnnej liečby 2 (rozmedzie: 1 až 5), pričom 17 % malo 1 a 68 % malo 2. Osemdesiatdeväť percent pacientov podstúpilo pri výskyte metastáz predchádzajúcu endokrinnú liečbu v kombinácii s liečbou CDK4/6i, 47 % sa v rámci predchádzajúcej liečby podával antracyklín a 41 % bez výskytu metastáz sa v rámci predchádzajúcej liečby podával taxán.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 7 a na obrázkoch 5 a 6.

Tabuľka 7: Výsledky účinnosti v DESTINY-Breast06

Parameter účinnosti	HER2-slabo pozitívny		Celková populácia (HER2-slabo a HER2-ultra slabo pozitívny)	
	Enhertu (N = 359)	Chemoterapia (N = 354)	Enhertu (N = 436)	Chemoterapia (N = 430)
Prežívanie bez progresie podľa BICR				
Počet udalostí (%)	225 (62,7)	232 (65,5)	269 (61,7)	271 (63,0)
Medián, mesiace (95 % CI)	13,2 (11,4; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)	13,2 (12,0; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)
Pomer rizika (95 % CI)	0,62 (0,52; 0,75)		0,64 (0,54; 0,76)	
Hodnota p	< 0,0001		< 0,0001	
Celkové prežívanie*				
Počet udalostí (%)	136 (37,9)	146 (41,2)	161 (36,9)	174 (40,5)

Medián, mesiace (95 % CI)	28,9 (25,7; 33,7)	27,1 (23,5; 29,9)	28,9 (26,4; 32,7)	27,4 (23,9; 29,9)
Pomer rizika (95 % CI)	0,83 (0,66; 1,05)		0,81 (0,66; 1,01)	
Potvrdená miera objektívnej odpovede podľa BICR†				
n (%)	203 (56,5)	114 (32,2)	250 (57,3)	134 (31,2)
95 % CI	51,2; 61,7	27,4; 37,3	52,5; 62,0	26,8; 35,8
Doba trvania odpovede podľa BICR†				
Medián, mesiace (95 % CI)	14,1 (11,8; 15,9)	8,6 (6,7; 11,3)	14,3 (12,5; 15,9)	8,6 (6,9; 11,5)

Uzávierka údajov: 18. marca 2024

CI = interval spoľahlivosti

* Prvá plánovaná priebežná analýza

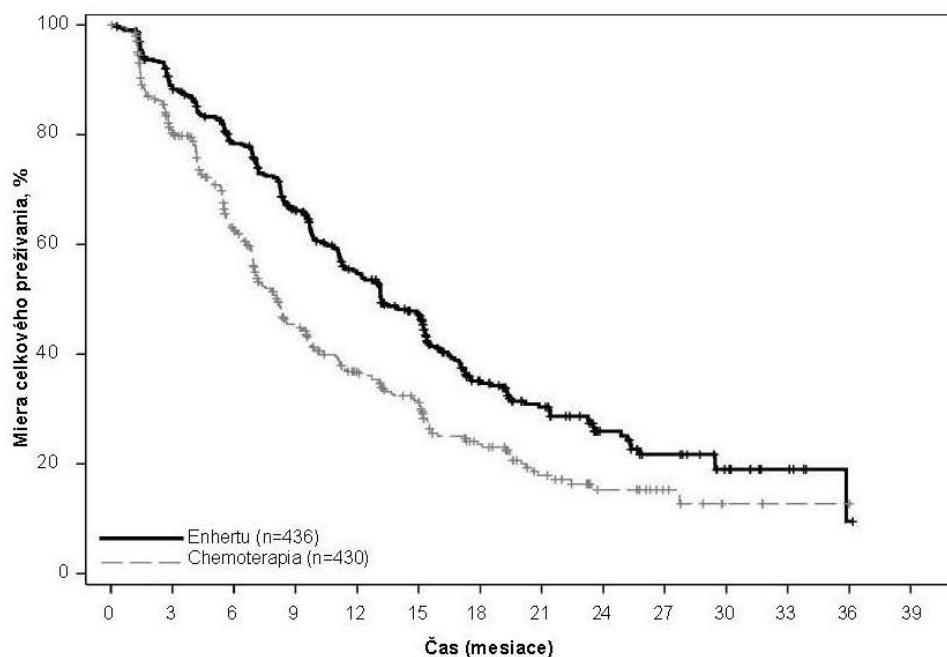
† Vo výsledkoch sa nekontrolovala chyba 1. typu a mali by sa interpretovať opisne

Vo viacerých vopred určených podskupinách, ktoré zahŕňali expresiu HER2 (IHC > 0 < 1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), predchádzajúce použitie inhibítora CDK4/6 (áno alebo nie), predchádzajúce použitie taxánu bez výskytu metastáz (áno alebo nie) a niekoľko predchádzajúcich línií endokrinnnej liečby pri výskyte metastáz, sa pozoroval konzistentný prínos z hľadiska PFS.

V podskupine s ultra slabou expresiou HER2 (n = 152) bol medián PFS u pacientov randomizovaných na liek Enhertu (N = 76) 13,2 mesiaca (95 % CI: 9,8; 17,3) a u pacientov randomizovaných na chemoterapiu 8,3 mesiaca (95 % CI: 5,8; 15,2) s pomerom rizika 0,78 (95 % CI: 0,50; 1,21). Medián OS bol u pacientov randomizovaných na liek Enhertu 29,5 mesiaca (95 % CI: 27,9; NE) a u pacientov randomizovaných na chemoterapiu bol 27,4 mesiaca (95 % CI: 19,4; NE) s pomerom rizika 0,75 (95 % CI: 0,43; 1,29). Potvrdená miera objektívnej odpovede bola u pacientov randomizovaných na liek Enhertu 61,8 % (95 % CI: 50,0; 72,8) a u pacientov randomizovaných na chemoterapiu 26,3 % (95 % CI: 16,9; 37,7). Medián trvania odpovede bol u pacientov randomizovaných na liek Enhertu 14,3 mesiaca (95 % CI: 9,2; 20,7) a u pacientov randomizovaných na chemoterapiu bol 14,1 mesiaca (95 % CI: 5,9; neodhadnuteľné).

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 7 a na obrázkoch 5 a 6.

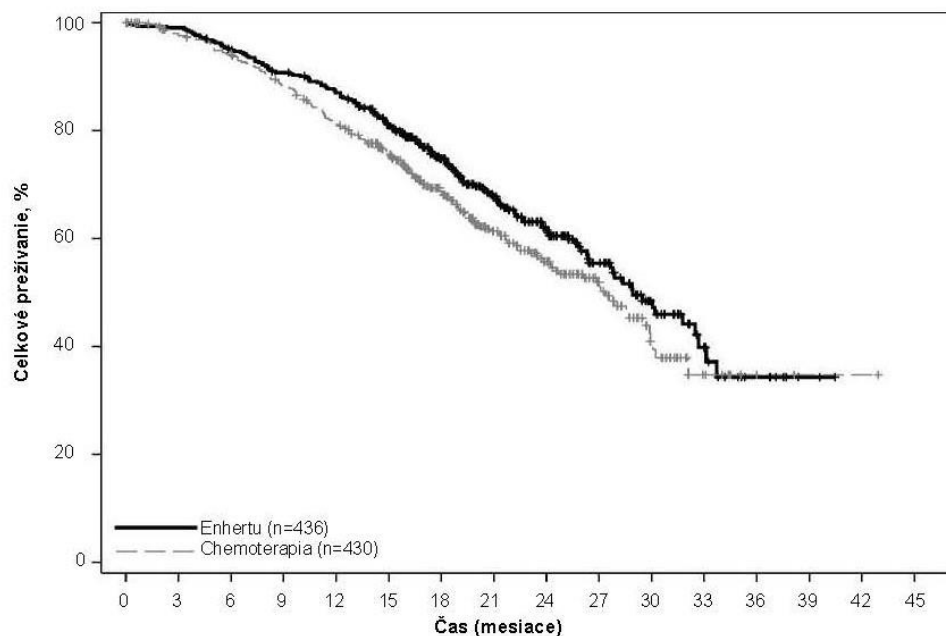
Obrázok 5: Kaplanova-Meierova krivka miery prežívania bez progresie (celková populácia)



Počet pacientov s rizikom

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

Obrázok 6: Kaplanova-Meierova krivka miery celkového prežívania (celková populácia)



Počet pacientov s rizikom

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

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Účinnosť a bezpečnosť lieku Enhertu sa skúmala v randomizovanej, multicentrickej, otvorenej štúdií fázy 3 DESTINY-Breast04, do ktorej bolo zaradených 557 dospelých pacientov s neresekovateľným alebo metastatickým HER2-slabo pozitívnym karcinómom prsníka. Štúdia bola zložená z 2 kohort: zo 494 pacientov s pozitívitou hormonálnych receptorov (HR+) a 63 pacientov s negatívnou hormonálnych receptorov (HR-). Slabá HER2 expresia bola definovaná ako IHC 1+ (definované ako slabé, čiastočné sfarbenie membrány vo viac ako 10 % nádorových buniek) alebo IHC 2+/ISH-, ktorá bola určená pomocou PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) vyhodnotenej v centrálnom laboratóriu. Pacienti museli v minulosti kvôli výskytu metastáz podstúpiť chemoterapiu alebo u nich muselo dôjsť k recidíve počas adjuvantnej chemoterapie alebo do 6 mesiacov po jej ukončení. Podľa vstupných kritérií pacienti s HR+ museli v minulosti podstúpiť aspoň jednu endokrinnú liečbu a v čase randomizácie neboli spôsobilí pre ďalšiu endokrinnú liečbu. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na liečbu Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) intravenóznou infúziou každé tri týždne alebo chemoterapiou podľa výberu lekára (N = 184, eribulín 51,1 %, kapecitabín 20,1 %, gemcitabín 10,3 %, nab-paklitaxel 10,3 %, alebo paklitaxel 8,2 %). Pri randomizácii bola použitá stratifikácia podľa stavu HER2 IHC vzoriek nádoru (IHC 1+ alebo IHC 2+/ISH-), počtu predchádzajúcich línií chemoterapie kvôli výskytu metastáz (1 alebo 2) a HR stavu/predchádzajúcej liečby inhibítormi CDK4/6 (HR+ s predchádzajúcou liečbou inhibítormi CDK4/6, HR+ bez predchádzajúcej liečby inhibítormi CDK4/6 alebo HR-). Liečba sa podávala do progresie ochorenia, úmrtia, odvolania súhlasu alebo neprijateľnej toxicity. Do štúdie nemohli byť zaradení pacienti s anamnézou ILD/pneumonitídy, ktorá vyžadovala liečbu steroidmi alebo s ILD/pneumonitídou v čase skríningu a klinicky významným kardiálnym ochorením. Tiež nemohli byť zaradení pacienti s neliečenými alebo symptomatickými mozgovými metastázami alebo s výkonnostným stavom podľa ECOG > 1.

Primárnym cieľovým ukazovateľom účinnosti bolo u pacientov s HR+ karcinómom prsníka hodnoteným v BICR na základe RECIST v1.1 prežívanie bez progresie (PFS). Kľúčovými sekundárnymi ukazovateľmi účinnosti boli PFS podľa BICR na základe RECIST v1.1 v celkovej populácii (všetci randomizovaní HR+ a HR- pacienti), celkové prežívanie (OS) u HR+ pacientov a OS v celkovej populácii. ORR, DOR a výsledky hlásené pacientmi (*patient-reported outcomes*, PRO) boli sekundárne ukazovatele.

Demografické a východiskové nádorové charakteristiky boli v jednotlivých ramenách liečby podobné. Medián veku 557 randomizovaných pacientov bol 57 rokov (rozmedzie: 28 až 81); 23,5 % bolo vo veku 65 rokov alebo starších; 99,6 % boli ženy a 0,4 % boli muži; 47,9 % boli belosi, 40,0 % boli ázijci, 1,8 % boli černosi alebo Afroameričania. Pacienti mali východiskový výkonnostný stav podľa ECOG 0 (54,8 %) alebo 1 (45,2 %); 57,6 % boli IHC 1+, 42,4 % boli IHC 2+/ISH-; 88,7 % boli HR+ a 11,3 % HR-; 69,8 % malo pečenné metastázy, 32,9 % malo pľúcne metastázy a 5,7 % malo mozgové metastázy. Percento pacientov, ktorým sa podával antracyklín v rámci predchádzajúcej (neo)adjuvantnej liečby bolo 46,3 % a 19,4 % z dôvodu lokálne pokročilého stavu a/alebo výskytu metastáz. Pri výskyte metastáz bol u pacientov medián predchádzajúcich línií systémovej liečby 3 (rozmedzie: 1 až 9), pričom 57,6 % absolvovalo 1 predchádzajúci chemoterapeutický režim a 40,9 % malo 2 ; u 3,9 % došlo k včasnej progresii (progresia pri neo/adjuvantnej liečbe). U pacientov HR+ bol medián počtu predchádzajúcich línií endokrinnnej liečby 2 (rozmedzie: 0 až 9) a 70 % podstúpilo predchádzajúcu liečbu inhibítorom CDK4/6.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 8 a na obrázkoch 7 a 8.

Tabuľka 8: Výsledky účinnosti v DESTINY-Breast04

Parameter účinnosti	Kohorta HR+		Celková populácia (kohorty HR+ a HR-)	
	Enhertu (N = 331)	Chemoterapia (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Chemoterapia (N = 184)
Celkové prežívanie				
Počet udalostí (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Medián, mesiace (95 % CI)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Pomer rizika (95 % CI)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
Hodnota p	0,0028		0,001	
Prežívanie bez progresie podľa BICR				
Počet udalostí (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Medián, mesiace (95 % CI)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Pomer rizika (95 % CI)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
Hodnota p	< 0,0001		< 0,0001	
Potvrdená miera objektívnej odpovede podľa BICR*				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95 % CI	47,0; 58,0	11,0; 22,8	47,1; 57,4	11,3; 22,5
Kompletná odpoveď n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Čiastočná odpoveď n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Doba trvania odpovede podľa BICR*				
Medián, mesiace (95 % CI)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)

CI = interval spoľahlivosti

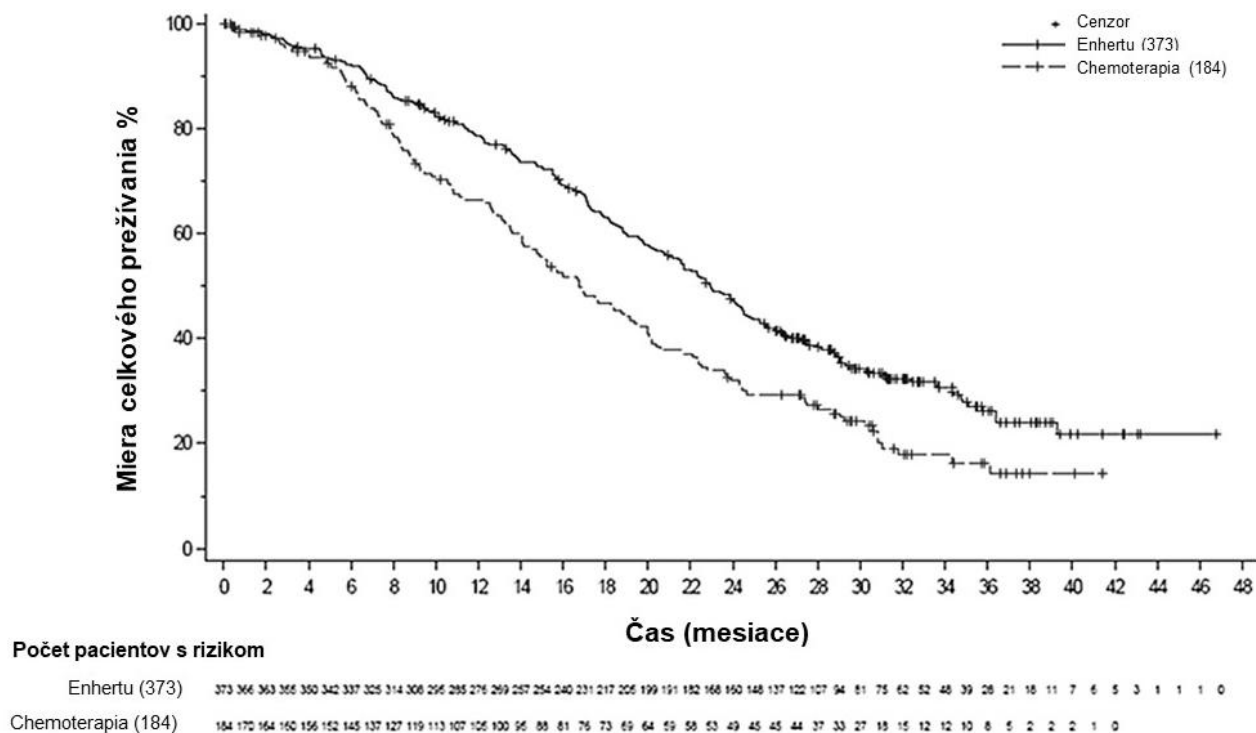
* Podľa údajov z elektronických formulárov hlásenia prípadu v kohorte HR+: N = 333 v ramene s Enhertu a N = 166 v ramene s chemoterapiou.

Vo vopred určených podskupinách, ktoré zahŕňali stav HR, predchádzajúcu CDK4/6i liečbu, počet predchádzajúcich chemoterapií a stav IHC 1+ a IHC 2+/ISH-, sa pozorovali konzistentné prínosy pre OS a PFS. V podskupine HR- bol medián OS 18,2 % mesiacov (95 % CI: 13,6; neodhadnuteľné) u pacientov randomizovaných na Enhertu v porovnaní s 8,3 % mesiaca (95 % CI: 5,6; 20,6) u pacientov randomizovaných na chemoterapiu s mierou rizika 0,48 % (95 % CI: 0,24; 0,95). Medián PFS bol 8,5 mesiaca (95 % CI: 4,3; 11,7) u pacientov randomizovaných na Enhertu a 2,9 % mesiaca (95 % CI: 1,4; 5,1) u pacientov randomizovaných na chemoterapiu s mierou rizika 0,46 (95 % CI: 0,24; 0,89).

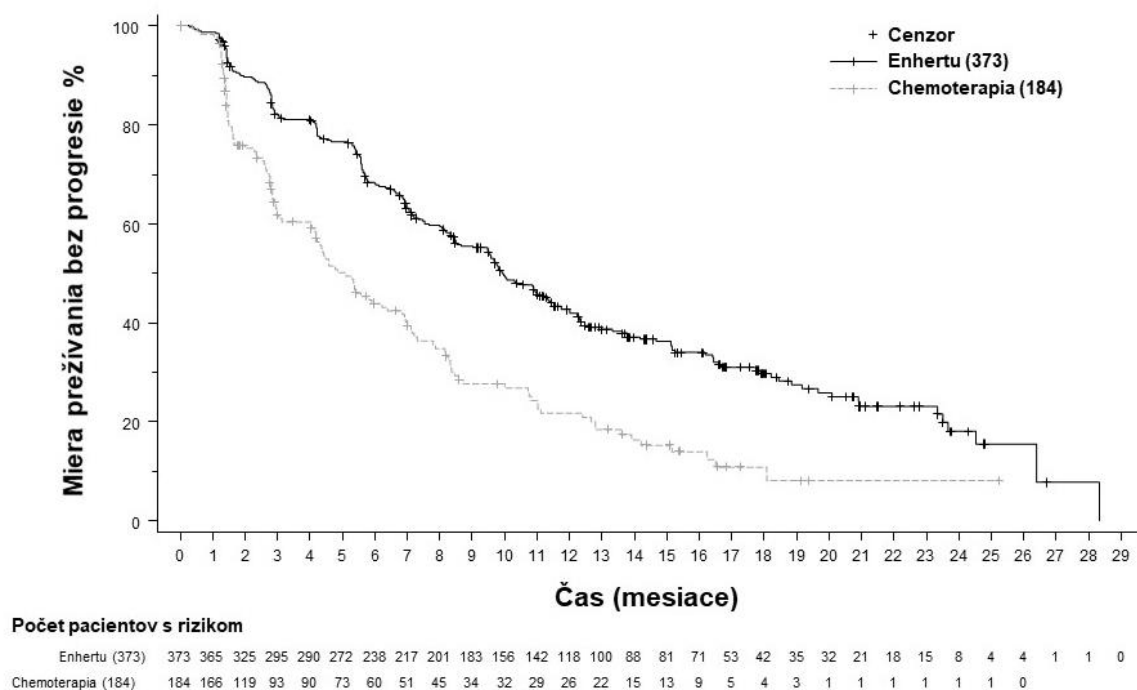
Na základe aktualizovanej deskriptívnej analýzy s mediánom sledovania 32 mesiacov boli zlepšenia OS v súlade s primárnou analýzou. Pomer rizika v celkovej populácii bol 0,69 (95 % CI: 0,55; 0,86) s mediánom OS 22,9 mesiaca (95 % CI: 21,2; 24,5) v ramene s liekom Enhertu oproti 16,8 mesiaca

(95 % CI: 14,1; 19,5) v ramene s chemoterapiou. Kaplanova-Meierova krivka aktualizovanej analýzy OS je znázornená na obrázku 7.

Obrázok 7: Kaplanova-Meierova krivka miery celkového prežívania (celková populácia) (aktualizovaná analýza)



Obrázok 8: Kaplanova-Meierova krivka miery prežívania bez progresie podľa BICR (celková populácia)



NSCLC

DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

Účinnosť a bezpečnosť lieku Enhertu sa skúmala v randomizovanej štúdii fázy 2 DESTINY-Lung02, v ktorej sa hodnotili dve úrovne dávkovania. Priradenie liečebnej dávky bolo pre pacientov a

skúšajúcich zaslepené. Do štúdie boli zaradení dospelí pacienti s metastatickým NSCLC s mutáciou HER2, ktorí podstúpili najmenej jeden režim chemoterapie s obsahom platiny. Identifikácia aktívnej mutácie HER2 (ERBB2) bola prospektívne stanovená v nádorovom tkanive v miestnych laboratóriách pomocou validovaného testu, ako je sekvenovanie novej generácie, polymerázová reťazová reakcia alebo hmotnostná spektrometria. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 na podávanie lieku Enhertu 5,4 mg/kg alebo 6,4 mg/kg každé 3 týždne, v uvedenom poradí. Randomizácia bola stratifikovaná podľa predchádzajúcej liečby proti receptorom naprogramovanej bunkovej smrti 1 (PD-1) a/alebo proti ligandu receptora naprogramovanej bunkovej smrti 1 (PD-L1) (áno verus nie). Liečba sa podávala až do progresie ochorenia, smrti, odvolania súhlasu alebo neprijateľnej toxicity. Do štúdie neboli zaradení pacienti s ILD/pneumonitídou v anamnéze vyžadujúcou liečbu steroidmi alebo s ILD/pneumonitídou pri skríningu a klinicky významným srdcovým ochorením. Pacienti neboli do štúdie zaradení ani v prípade neliečených a symptomatických metastáz v mozgu alebo výkonnostného stavu podľa ECOG > 1.

Primárnym ukazovateľom účinnosti bola potvrdená ORR hodnotená podľa BICR na základe RECIST v1.1. Sekundárnym ukazovateľom účinnosti bolo DOR.

Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia 102 pacientov zaradených do ramena s dávkou 5,4 mg/kg boli: medián veku 59,4 roka (rozmedzie 31 až 84 rokov); ženy (63,7 %); Ázijci (63,7 %), belosi (22,5 %) alebo iní (13,7 %); výkonnostný stav podľa ECOG 0 (28,4 %) alebo 1 (71,6 %); 97,1 % malo mutáciu v kinázovej doméne ERBB2, 2,9 % v extracelulárnej doméne; 96,1 % malo mutáciu HER2 v exóne 19 alebo exóne 20; 34,3 % malo stabilné metastázy v mozgu; 46,1 % bolo bývalých fajčiarov, žiadny nebol súčasný fajčiar; 21,6 % podstúpilo v minulosti resekciu pľúc. Pri metastatickom ochorení podstúpilo 32,4 % pacientov viac ako 2 predchádzajúce systémové terapie, 100 % pacientov terapiu na báze platiny, 73,5 % pacientov anti-PD-1/PD-L1 terapiu a 50,0 % pacientov predchádzajúcu liečbu platinovou terapiou v kombinácii s anti-PD-1/PD-L1 terapiou.

Výsledky účinnosti sú zhrnuté v tabuľke 9. Medián trvania následného sledovania bol 11,5 mesiaca (uzávierka údajov: 23. december 2022).

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti v DESTINY-Lung02

Výsledky účinnosti	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg n = 102
Potvrdená miera objektívnych odpovedí (ORR) podľa BICR	
n (%)	50 (49,0)
(95% CI)*	(39,0; 59,1)
Celková odpoveď (CR) n (%)	1 (1,0)
Čiastočná odpoveď (PR) n (%)	49 (48,0)
Doba trvania odpovede	
Medián; mesiace (95% CI) †	16,8 (6,4; NE)

*95% CI vypočítané pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy

CI = interval spoľahlivosti, NE = neodhadnuteľné

†95% CI vypočítané pomocou Brookmeyerovej-Crowleyho metódy

Karcinóm žalúdka

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Účinnosť a bezpečnosť lieku Enhertu sa skúmala v multicentrickej, otvorenej, jednoramennej štúdií fázy 2 DESTINY-Gastric02, ktorá sa uskutočnila na pracoviskách v Európe a v Spojených štátoch. Do štúdie boli zaradení pacienti s lokálne pokročilým alebo metastatickým HER2 pozitívnym adenokarcinómom žalúdka alebo GEJ, u ktorých došlo k progresii pri režime založenom na trastuzumabe. Pacienti museli mať centrálnu potvrdenú pozitivitu HER2 definovanú ako IHC 3+ alebo IHC 2+/ISH pozitivita. Do štúdie neboli zaradení pacienti s anamnézou ILD/pneumonitídy vyžadujúcej liečbu steroidmi alebo ILD/pneumonitídy pri skríningu, pacienti s klinicky významným

srdcovým ochorením v anamnéze a pacienti s aktívnymi metastázami v mozgu. Enhertu sa podával v intravenózne infúzii v dávke 6,4 mg/kg každé tri týždne do progresie ochorenia, smrti, odvolania súhlasu alebo neprijateľnej toxicity. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola potvrdená ORR hodnotená ICR na základe RECIST v1.1. Sekundárnymi koncovými ukazovateľmi boli DOR a OS.

U 79 pacientov zaradených do štúdie DESTINY-Gastric02 boli demografické a základné charakteristiky ochorenia nasledovné: medián veku 61 rokov (rozmedzie 20 až 78 rokov); 72 % mužov; 87 % bielych, 5,0 % ázijských a 1,0 % čiernych alebo afroamerických. Pacienti mali výkonnostný stav podľa ECOG buď 0 (37 %) alebo 1 (63 %); 34 % malo adenokarcinóm žalúdka a 66 % malo adenokarcinóm GEJ; 86 % bolo IHC 3+ a 13 % bolo IHC 2+/ISH pozitívnych; 63 % malo metastázy v pečeni.

Výsledky účinnosti pre ORR a DOR sú zhrnuté v tabuľke 10.

Tabuľka 10: Výsledky účinnosti v štúdii DESTINY-Gastric02 (súbor pre úplnú analýzu*)

Parameter účinnosti	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Uzavierka údajov 8. november 2021</i>	
Potvrdená miera objektívnych odpovedí† % (95 % CI)‡	41,8 (30,8; 53,4)
Celková odpoveď n (%)	4 (5;1)
Čiastočná odpoveď n (%)	29 (36;7)
Doba trvania odpovede Medián§, mesiace (95 % CI)¶	8,1 (5,9; NE)

NE = neodhadnuteľné

*Zahrňa všetkých pacientov, ktorým bola podaná najmenej jedna dávka lieku Enhertu

†Hodnotené v nezávislom centralizovanom prieskume

‡ vypočítaná pomocou Clopperovej-Pearsonovej metódy

§ podľa Kaplanovho-Meierovho odhadu

¶ vypočítaný pomocou Brookmeyerovej-Crowleyovej metódy

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Účinnosť a bezpečnosť lieku Enhertu sa skúmala v multicentrickej, otvorenej, randomizovanej štúdii fázy 2 DESTINY-Gastric01, ktorá sa uskutočnila na pracoviskách v Japonsku a Južnej Kórei. Do tejto podpornej štúdie boli zaradení dospelí pacienti s lokálne pokročilým alebo metastatickým HER2 pozitívnym adenokarcinómom žalúdka alebo GEJ, u ktorých došlo k progresii pri najmenej dvoch predchádzajúcich režimoch vrátane trastuzumabu, fluoropyrimidínu a platiny. Pacienti boli randomizovaní v pomere 2:1 buď na liečbu liekom Enhertu (N = 126) alebo na chemoterapiu podľa výberu lekára: irinotekan (N = 55) alebo paklitaxel (N = 7). Vzorky nádorov museli mať centrálnu potvrdenú pozitivitu HER2 definovanú ako IHC 3+ alebo IHC 2+/ISH pozitívita. Do štúdie neboli zaradení pacienti s anamnézou ILD/pneumonitídy vyžadujúcej liečbu steroidmi alebo ILD/pneumonitídy pri skríningu, pacienti s klinicky významným srdcovým ochorením v anamnéze a pacienti s aktívnymi metastázami v mozgu. Liečba sa podávala až do progresie ochorenia, smrti, odvolania súhlasu alebo neprijateľnej toxicity. Primárnym ukazovateľom účinnosti bola nepotvrdená ORR hodnotená ICR na základe RECIST v1.1. Celkové prežívanie (OS), prežívanie bez progresie (PFS), DOR a potvrdená ORR boli sekundárnymi koncovými ukazovateľmi.

Demografické a východiskové charakteristiky ochorenia boli v jednotlivých ramenách liečby podobné. Zo 188 pacientov bol medián veku 66 rokov (rozmedzie 28 až 82 rokov); 76 % tvorili muži; 100 % Ázijci. Pacienti mali výkonnostný stav podľa ECOG 0 (49 %) alebo 1 (51 %); 87 % malo adenokarcinóm žalúdka a 13 % adenokarcinóm GEJ; 76 % bolo IHC 3+ a 23 % bolo IHC 2+/ISH pozitívnych; 54 % malo metastázy v pečeni; 29 % malo pľúcne metastázy; súčet priemerov cieľových lézií bol < 5 cm u 47 %, ≥ 5 až < 10 cm u 30 % a ≥ 10 cm u 17 %; 55 % bolo

liečených dvoma a 45 % tromi alebo viacerými predchádzajúcimi režimami v lokálne pokročilom alebo metastatickom štádiu.

Výsledky účinnosti (uzávierka údajov: 3. jún 2020) lieku Enhertu (n = 126) v porovnaní s chemoterapiou podľa výberu lekára (n = 62) boli potvrdená ORR 39,7 % (95 % CI: 31,1; 48,8) oproti 11,3 % (95 % CI: 4,7; 21,9). Miera úplnej odpovede bola 7,9 % oproti 0 % a miera čiastočnej odpovede bola 31,7 % oproti 11,3 %. Ďalším výsledkom účinnosti lieku Enhertu oproti chemoterapii podľa výberu lekára bol medián DOR 12,5 mesiaca (95 % CI: 5,6; NE) oproti 3,9 mesiaca (95 % CI: 3,0; 4,9). Medián PFS bol 5,6 mesiaca (95 % CI: 4,3; 6,9) oproti 3,5 mesiaca (95 % CI: 2,0; 4,3; pomer rizík = 0,47 [95 % CI: 0,31; 0,71]). Analýza OS, vopred špecifikovaná na 133 úmrtí, preukázala prínos prežívania pri liečbe liekom Enhertu v porovnaní so skupinou liečby podľa výberu lekára (pomer rizík = 0,60). Medián OS bol 12,5 mesiaca (95 % CI: 10,3; 15,2) v skupine s liekom Enhertu a 8,9 mesiaca (95 % CI: 6,4; 10,4) v skupine liečby podľa výberu lekára.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila výnimku z povinnosti predložiť výsledky štúdií vo všetkých podskupinách pediatrickej populácie pre karcinóm prsníka, NSCLC a karcinóm žalúdka (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2.)

Tento liek bol registrovaný s tzv. podmienkou. To znamená, že sa očakávajú ďalšie údaje o tomto lieku.

Európska agentúra pre lieky najmenej jedenkrát ročne posúdi nové informácie o tomto lieku a tento súhrn charakteristických vlastností lieku bude podľa potreby aktualizovať.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Trastuzumab-deruxtekan sa podáva intravenózne. S iným spôsobom podávania sa neuskutočnili žiadne štúdie.

Distribúcia

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy bol distribučný objem centrálného oddielu (*volume of distribution of the central compartment*, V_c) trastuzumab-deruxtekanu a inhibítora topoizomérázy I, DXd odhadnutý na 2,68 l a 28,0 l, v uvedenom poradí.

Priemerná väzba DXd na bielkoviny ľudskej plazmy *in vitro* bola približne 97 %.

Pomer koncentrácií v krvi – v plazme pre DXd *in vitro* bol približne 0,6.

Biotransformácia

Trastuzumab-deruxtekan podlieha štiepeniu lyzozomálnymi enzýmami za uvoľnenia DXd.

Predpokladá sa, že humanizovaná HER2 monoklonálna protilátka IgG1 bude katabolickou cestou degradovaná na malé peptidy a aminokyseliny, podobne ako endogénne IgG.

In vitro štúdie metabolizmu v ľudských pečenevých mikrozómoch naznačujú, že DXd sa metabolizuje hlavne oxidačnou cestou pomocou CYP3A4.

Eliminácia

Po intravenóznom podaní trastuzumab-deruxtekanu pacientom s metastatickým HER2-pozitívnym karcinómom prsníka, HER2-slabo pozitívnym karcinómom prsníka alebo NSCLC s mutáciou HER2 bol klírens trastuzumab-deruxtekanu vypočítaný na základe populačnej farmakokinetickej analýzy

0,4 l/deň a klírens DXd bol 18,4 l/hod. U pacientov s lokálne pokročilým alebo metastatickým adenokarcinómom žalúdka alebo GEJ bol klírens trastuzumab-deruxtekanu o 20 % vyšší ako u pacientov s metastatickým HER2-pozitívnym karcinómom prsníka. V 3. cykle bol zdanlivý eliminačný polčas ($t_{1/2}$) trastuzumab-deruxtekanu a uvoľneného DXd približne 7 dní. Bola pozorovaná stredná akumulácia trastuzumab-deruxtekanu (približne 35 % v 3. cykle oproti 1. cyklu).

Po intravenóznom podaní DXd potkanom, bola hlavná cesta eliminácie žľou a stolicou. DXd bolo prevládajúcou zložkou v moči, stolici a žľi. Po jednorazovom intravenóznom podaní trastuzumab-deruxtekanu (6,4 mg/kg) opiciam, bol nezmenený uvoľnený DXd prevládajúcou zložkou v moči a stolici. Exkrécia DXd sa u ľudí neskúmala.

In vitro interakcie

Účinok lieku Enhertu na farmakokinetiku iných liekov

In vitro štúdie naznačujú, že DXd neinhibuje hlavné CYP450 enzýmy, vrátane CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A. *In vitro* štúdie naznačujú, že DXd neinhibuje transportéry OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP, ani BSEP.

Účinok iných liekov na farmakokinetiku lieku Enhertu

In vitro bol DXd substrátom P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 a BCRP.

Nepredpokladajú sa žiadne klinicky významné liekové interakcie s liekmi, ktoré sú inhibitory transportérov MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B alebo BCRP (pozri časť 4.5).

Linearita/nelinearita

Po intravenóznom podaní sa expozícia trastuzumab-deruxtekanu a uvoľneného DXd zvyšovala úmerne dávke v rozmedzí 3,2 mg/kg až 8,0 mg/kg (približne 0,6 až 1,5-násobok odporúčanej dávky), s nízkou až strednou variabilitou medzi subjektmi. Podľa farmakokinetickej populačnej analýzy boli variabilita medzi subjektmi eliminačných klírensov trastuzumab-deruxtekanu 24 % a DXd 28 % a variabilita centrálneho distribučného objemu 16 % a 55 %, v uvedenom poradí. Variabilita medzi subjektmi hodnôt plochy pod krivkou sérovej koncentrácie oproti času (*area under the serum concentration versus time curve*, AUC) trastuzumab-deruxtekanu a DXd bola približne 8 % a 14 %, v uvedenom poradí.

Osobitné populácie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nemali vek (20 – 96 rokov), rasa, etnická skupina, pohlavie, ani telesná hmotnosť klinicky významný vplyv na expozíciu trastuzumab-deruxtekanu alebo uvoľneného DXd.

Staršie osoby

Populačná PK analýza preukázala, že vek (rozmedzie: 20 – 96 rokov) neovplyvnil PK trastuzumab-deruxtekanu.

Porucha funkcie obličiek

Neuskutočnila sa žiadna štúdia zameraná na poruchu funkcie obličiek. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy, ktorá zahŕňala pacientov s miernou (klírens kreatinínu [CLcr] ≥ 60 a <90 ml/min) a stredne ťažkou (CLcr ≥ 30 a <60 ml/min) poruchou funkcie obličiek (odhadnuté pomocou Cockcrofta-Gaulta) nebola farmakokinetika uvoľneného DXd ovplyvnená miernou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, v porovnaní s normálnou funkciou obličiek (CLcr ≥ 90 ml/min).

Porucha funkcie pečene

Neuskutočnila sa žiadna štúdia zameraná na poruchu funkcie pečene. Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy nie je dôsledok zmien na farmakokinetiku trastuzumab-deruxtekanu u pacientov s celkovým bilirubínom $\leq 1,5$ -násobok ULN, bez ohľadu na hladiny AST, klinicky významný. Na vyvodenie záverov pre pacientov s celkovým bilirubínom $> 1,5$ - až 3-násobok ULN,

bez ohľadu na hladiny AST, je k dispozícii iba obmedzené množstvo údajov a k dispozícii nie sú žiadne údaje od pacientov s celkovým bilirubínom > 3-násobok ULN, bez ohľadu na hladiny AST (pozri časti 4.2 a 4.4).

Pediatrická populácia

Neuskutočnili sa žiadne štúdie zamerané na skúmanie farmakokinetiky trastuzumab-deruxtekanu u detí alebo dospievajúcich.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

U zvierat sa po podaní trastuzumab-deruxtekanu pri hladinách expozícií DXd, inhibítora topoizomerázy I, pod klinickou plazmatickou expozíciou pozorovala toxicita v lymfatických a hematopoetických orgánoch, črevách, obličkách, pľúcach, semenníkoch a na koži. U týchto zvierat boli hladiny expozície konjugátu protilátka-liečivo (ADC) podobné alebo vyššie ako klinická plazmatická expozícia.

DXd bol klastogénny aj v *in vivo* teste mikronukleov buniek kostnej drene na potkanoch, aj v *in vitro* teste aberácií chromozómov buniek pľúc čínskeho škrečka a nebol mutagénny v *in vitro* teste bakteriálnej reverznej mutácie.

Štúdie karcinogenity trastuzumab-deruxtekanu sa neuskutočnili.

Štúdie trastuzumab-deruxtekanu zamerané na fertilitu sa neuskutočnili. Na základe výsledkov zo všeobecných štúdií toxicity na zvieratách môže trastuzumab-deruxtekan zhoršiť mužskú reprodukčnú funkciu a plodnosť.

Neuskutočnili sa žiadne reprodukčné štúdie a štúdie vývojovej toxicity na zvieratách s trastuzumab-deruxtekanom. Na základe výsledkov zo všeobecných štúdií toxicity na zvieratách boli trastuzumab-deruxtekan a DXd toxické pre rýchlo sa deliace bunky (lymfatické/hematopoetické orgány, črevo alebo semenníky) a DXd bol genotoxický, čo naznačuje potenciál embryotoxicity a teratogenicity.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

L-histidín
L-histidínium-chlorid, monohydrát
sacharóza
polysorbát 80 (E433)

6.2 Inkompatibility

Nevykonal sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

Na rekonštitúciu a riedenie sa nesmie používať infúzny roztok chloridu sodného, pretože môže zapríčiniť tvorbu častíc.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

4 roky.

Rekonštituovaný roztok

Chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná počas až 48 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, čas uchovávanía rekonštituovaného roztoku a podmienky pred použitím sú na zodpovednosti používateľa a za normálnych okolností nemajú prekročiť viac ako 24 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C, s výnimkou, ak sa rekonštitúcia uskutočnila za kontrolovaných a aseptických podmienok.

Zriedený roztok

Odporúča sa zriedený roztok použiť okamžite. Ak sa nepoužije okamžite, môže sa rekonštituovaný roztok zriedený v infúznom vaku v roztoku 5 % glukózy uchovávať chránený pred svetlom pri izbovej teplote (≤ 30 °C) až 4 hodiny vrátane prípravy a podania infúzie alebo v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C až 24 hodín.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke (2 °C - 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Liek Enhertu je dostupný v 10 ml injekčnej liekovke z borosilikátového skla typu I jantárovej farby, zapečatenej butyl-gumovou zátkou laminovanou fluorovanou živicom a polypropylénovo-hliníkovým, žltým odklápacím tesniacim viečkom.

Každá škatuľa obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Aby sa predišlo zámene liekov, je dôležité skontrolovať štítok na injekčnej liekovke, aby sa overilo, že pripravovaný a podávaný liek je Enhertu (trastuzumab-deruxtekan) a nie trastuzumab alebo trastuzumab-emtanzin.

Na prípravu chemoterapeutického lieku sa majú použiť primerané postupy. Na rekonštitúciu a riedenie uvedené nižšie sa má použiť primeraná aseptická technika.

Rekonštitúcia

- Rekonštituujte tesne pred riedením.
- Na celú dávku môže byť potrebné viac ako jedna injekčná liekovka. Vypočítajte potrebnú dávku (v mg), celkový objem rekonštituovaného roztoku lieku Enhertu a počet injekčných liekoviek (pozri časť 4.2).
- Každú 100 mg injekčnú liekovku rekonštituujte pomocou 5 ml vody na injekcie, ktoré pomaly vstreknete do každej injekčnej liekovky sterilnou striekačkou, aby ste dosiahli konečnú koncentráciu 20 mg/ml.
- Injekčnou liekovkou jemne krúžte, kým nedôjde k úplnému rozpusteniu. Netraste.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije hneď, chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná počas až 48 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Uchovávajúte injekčnú liekovku s rekonštituovaným liekom Enhertu v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C, chránenú pred svetlom. Neuchovávajúte v mrazničke.
- Rekonštituovaný liek neobsahuje žiadne konzervanty a je určený na jednorazové použitie.

Riedenie

- Vypočítané množstvo odoberte z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) pomocou sterilnej injekčnej striekačky. V rekonštituovanom roztoku skontrolujte prítomnosť častíc a zmenu farby. Roztok má byť číry a bezfarebný až svetložltý. Ak sú viditeľné častice alebo ak je roztok zakalený alebo má inú farbu, nepoužívajte ho.
- Vypočítané množstvo rekonštituovaného lieku Enhertu zried'íte v infúznom vaku s obsahom 100 ml 5 % infúzneho roztoku glukózy. Nepoužívajte roztok chloridu sodného (pozri časť 6.2). Odporúča sa infúzny vak vyrobený z polyvinylchloridu alebo polyolefinu (kopolymér etylénu a polypropylénu).
- Infúzny vak jemne prevracajte, aby sa roztok úplne premiešal. Netraste ním.
- Infúzny vak prekryte kvôli ochrane pred svetlom.
- Ak sa nepoužije ihneď, uchovávajte roztok pri izbovej teplote ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) najviac 4 hodiny, vrátane času prípravy a infúzie alebo v chladničke pri teplote $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ najviac 24 hodín, chránený pred svetlom. Neuchováajte v mrazničke.
- Všetok nepoužitý zostatok v injekčnej liekovke zlikvidujte.

Podanie

- Ak bol pripravený infúzny roztok uchovaný v chladničke ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$), odporúča sa nechať roztok pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu, chránený pred svetlom.
- Liek Enhertu podávajte ako intravenóznú infúziu len pomocou 0,20 alebo 0,22 mikrónového zabudovaného polyétersulfónového (PES) alebo polysulfónového (PS) filtra.
- Úvodná dávka sa má podať ako intravenózna infúzia s trvaním 90 minút. Ak boli predchádzajúce infúzie dobre tolerované, následné dávky lieku Enhertu sa môžu podať ako 30-minútové infúzie. Nepodávajte ako jednorazovú intravenóznú push alebo bolus injekciu (pozri časť 4.2).
- Infúzny vak prekryte kvôli ochrane pred svetlom.
- Liek Enhertu nemiešajte s inými liekmi, ani nepodávajte iné lieky pomocou tej istej infúznej súpravy.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Mníchov
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1508/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 18. január 2021
Dátum posledného predĺženia registrácie: 28. október 2024

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

{DD. mesiac RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<https://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**
- E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU**

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švajčiarsko

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v článku 9 nariadenia (ES) č. 507/2006 a v súlade s týmito požiadavkami má držiteľ rozhodnutia o registrácii predložiť PSUR každých 6 mesiacov.

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

• Plán riadenia rizík (RMP)

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

Ďalšie opatrenia na zníženie rizika sú nevyhnutné pre bezpečné a účinné použitie lieku.

Pred uvedením trastuzumab-deruktekanu na trh v každom členskom štáte sa držiteľ rozhodnutia o registrácii musí dohodnúť s príslušným národným orgánom na obsahu a forme vzdelávacieho

programu (príručky pre zdravotníckych pracovníkov, karte pacienta pri ILD/pneumonitíde a príručke pre zdravotníckych pracovníkov o prevencii liečebných chýb súvisiacich so zámenou lieku) vrátane komunikačných prostriedkov, spôsobov distribúcie a ďalších aspektov programu.

Vzdelávací program je zameraný na:

- I) zabezpečenie včasného rozpoznania intersticiálnej choroby pľúc (ILD)/pneumonitídy, ktoré umožní okamžitú vhodnú liečbu a zmierni zhoršenie stavu.
- II) zlepšenie informovanosti zdravotníckeho pracovníka o potenciálnom riziku chýb v medikácii súvisiacich so zámenou lieku v dôsledku dostupnosti viacerých liekov obsahujúcich trastuzumab a trastuzumab-emtanzin.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii musí zabezpečiť, aby v každom členskom štáte, v ktorom sa trastuzumab-deruxtekan uvádza na trh, dostali všetci zdravotnícki pracovníci a pacienti, u ktorých sa očakáva, že im bude trastuzumab-deruxtekan podávaný, nasledujúce vzdelávacie materiály:

I) Príručka pre zdravotníckych pracovníkov (*Healthcare Professionals, HCP*) o ILD/pneumonitíde

Príručka pre HCP obsahuje nasledujúce kľúčové časti:

- Súhrn dôležitých zistení o ILD/pneumonitíde vyvolaných trastuzumab-deruxtekanom (napr. frekvencia, stupeň, čas nástupu), ktoré boli pozorované v nastavení klinického skúšania
- Popis príslušného sledovania a zhodnotenia ILD/pneumonitídy u pacientov liečených trastuzumab-deruxtekanom
- Detailný popis liečby ILD/pneumonitídy u pacientov liečených trastuzumab-deruxtekanom, ktorý obsahuje návod na prerušenie či zníženie dávky alebo ukončenie liečby pri ILD/pneumonitíde
- Pripomienka pre HCP opakovať informácie o prejavoch a príznakoch ILD/pneumonitídy pri každej návšteve pacienta vrátane toho, kedy má pacient vyhľadať HCP (napr. príznaky, ktorým venovať pozornosť; dôležitosť dodržiavania dohodnutých návštev)
- Pripomienka HCP, aby poskytli pacientovi Kartú pacienta (*Patient Card, PC*), vrátane odporúčania, aby mal pacient kartu pacienta vždy pri sebe

II) Príručka pre zdravotníckych pracovníkov o prevencii liečebných chýb

Príručka pre HCP obsahuje nasledujúce kľúčové časti:

- Upozornenie pre HCP o možnom riziku zámeny lieku Enhertu (trastuzumab-deruxtekan) a iných liekov obsahujúcich trastuzumab a konjugát protilátka-liečivo zameraného proti HER2 Kadcyla (trastuzumab-emtanzin)
- Opatrenia na zmiernenie preskripčných chýb, ktoré vznikajú kvôli podobnému názvu aktívnej zložky a opatrenia, ktoré zabránia chybám lekára počas preskripčnej fázy
- Porovnanie reklamného vzhľadu lieku Enhertu (trastuzumab-deruxtekanu) a iných liekov obsahujúcich trastuzumab a konjugát protilátka-liečivo zameraného proti HER2 Kadcyla (trastuzumab-emtanzin)
- Možné stratégie na zmiernenie chýb farmaceutov v prípravnej fáze
- Detailné informácie o dávke, spôsobe podávania a príprave, ako aj inštrukcie ako sa vyhnúť liečebným chybám zdravotných sestier vo fáze podávania

III) Karta pacienta

Karta pacienta obsahuje nasledujúce kľúčové časti:

- Popis dôležitých rizík ILD/pneumonitídy súvisiacich s používaním trastuzumab-deruxtekanu
- Popis kľúčových prejavov a príznakov ILD/pneumonitídy a návod kedy vyhľadať pomoc HCP
- Kontaktné údaje na lekára, ktorý predpísal trastuzumab-deruxtekan
- Odkaz na písomnú informáciu pre pacienta

E. OSOBITNÉ POŽIADAVKY NA SPLNENIE POSTREGISTRAČNÝCH OPATRENÍ PRI REGISTRÁCII S PODMIENKOU

Táto registrácia bola schválená s podmienkou, a preto má podľa článku 14-a nariadenia (ES) 726/2004 držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykonať nasledujúce opatrenia:

Popis	Termín vykonania
Za účelom potvrdenia účinnosti a bezpečnosti lieku Enhertu v liečbe dospelých pacientov s s pokročilým HER2-pozitívnym adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia (GEJ), ktorí predtým podstúpili liečebný režim založený na trastuzumabe, podá držiteľ rozhodnutia o registrácii finálne výsledky štúdie DS-8201-A-U306, multicentrickej, dvojramennej, randomizovanej, otvorenej štúdie fázy 3 s liekom Enhertu u pacientov s HER2-pozitívnym, metastatickým a/alebo neresekovateľným adenokarcinómom žalúdka alebo gastroezofageálneho spojenia (GEJ), u ktorých došlo k progresii ochorenia pri liečbe alebo po liečbe v rámci režimu založeného na trastuzumabe.	4. Q 2025
Za účelom potvrdenia účinnosti a bezpečnosti lieku Enhertu v liečbe dospelých pacientov s s pokročilým NSCLC, ktorí majú nádory s aktivačnou mutáciou HER2 (ERBB2) a ktorých stav vyžaduje systémovú liečbu po chemoterapii na báze platiny s imunoterapiou alebo bez nej; podá držiteľ rozhodnutia o registrácii finálne výsledky štúdie DESTINY-Lung04, otvorenej, randomizovanej, multicentrickej, štúdie fázy 3 na posúdenie účinnosti a bezpečnosti trastuzumabu deruxtekanu ako liečby prvej línie neresekovateľného, lokálne pokročilého alebo metastatického NSCLC s mutáciou HER2 exónu 19 alebo 20.	4 Q 2025

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

Enhertu 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
trastuzumab-deruxtekan

2. LIEČIVO

Jedna injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok obsahuje: 100 mg trastuzumab-deruxtekanu.
Po rekonštitúcii obsahuje jedna 5 ml injekčná liekovka roztoku 20 mg/ml trastuzumab-deruxtekanu

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: L-histidín; L-histidínium-chlorid, monohydrát; sacharóza; polysorbát 80 (E433).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA PODÁVANIA

Na intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĎADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA, AK JE TO POTREBNÉ

Cytotoxický

Liek Enhertu sa nemá zamieňať s trastuzumabom alebo trastuzumab-emtanzinom.

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávať v chladničke.
Neuchovávať v mrazničke.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Mníchov
Nemecko

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/20/1508/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**15. POKYNY NA POUŽITIE****16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Z dôvodu neuvádzajú informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE ŠTÍTOK NA INJEKČNEJ LIEKOVKE
--

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

Enhertu 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
trastuzumab-deruxtekan
Na i.v. použitie po rekonštitúcii a zriedení

2. SPÔSOB PODÁVANIA

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH
--

100 mg

6. INÉ

Cytotoxický

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Enhertu 100 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok trastuzumab-deruxtekan

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vám bude tento liek podaný, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je liek Enhertu a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude liek Enhertu podaný
3. Ako vám bude liek Enhertu podaný
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať liek Enhertu
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je liek Enhertu a na čo sa používa

Čo je liek Enhertu

Liek Enhertu je protinádorový liek, ktorý obsahuje liečivo trastuzumab-deruxtekan. Jednu časť tohto lieku tvorí monoklonálna protilátka, ktorá sa špecificky viaže na bunky, ktoré majú na svojom povrchu bielkovinu HER2 (HER2-pozitívne), ako sú niektoré nádorové bunky. Druhá aktívna časť lieku Enhertu je DXd, látka schopná ničiť nádorové bunky. Po naviazaní lieku na HER2-pozitívne nádorové bunky DXd vstúpi do bunky a zničí ich.

Na čo sa liek Enhertu používa

Liek Enhertu sa používa na liečbu dospelých, ktorí:

- majú **HER2-pozitívny karcinóm prsníka**, ktorý sa šíri do iných častí tela (metastatické ochorenie) alebo sa nedá operačne odstrániť a už vyskúšali jednu alebo viac iných terapií špecifických pre HER2-pozitívny karcinóm prsníka.
- majú **HER2-slabo alebo HER2-ultra slabo pozitívny karcinóm prsníka**, ktorý sa šíri do iných častí tela (metastatické ochorenie) alebo sa nedá chirurgicky odstrániť a podstúpili predchádzajúcu liečbu. Či je pre vás liek Enhertu vhodný, sa zistí pomocou testu.
- majú **nemalobunkový karcinóm pľúc s mutáciou HER2**, ktorý sa šíri do iných častí tela alebo sa nedá chirurgicky odstrániť a vyskúšali predchádzajúcu liečbu. Či je pre vás liek Enhertu vhodný, sa zistí pomocou testu.
- majú **HER2-pozitívny karcinóm žalúdka**, ktorý sa šíri do iných častí tela alebo do oblastí v blízkosti žalúdka, ktoré sa nedajú operačne odstrániť a tiež vyskúšali jednu alebo viac iných terapií špecifických pre HER2-pozitívny karcinóm žalúdka.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude liek Enhertu podaný

Liek Enhertu vám nesmú podať

- ak ste alergický na trastuzumab-deruxtekan alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

Ak si nie ste istí, či ste alergickí, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, predtým ako dostanete liek Enhertu.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako vám podajú liek Enhertu, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak máte:

- kašeľ, dýchavičnosť, horúčku alebo ďalšie nové, či zhoršené ťažkosti s dýchaním. Môžu to byť príznaky závažného alebo potenciálne smrteľného ochorenia pľúc, ktoré sa nazýva intersticiálna choroba pľúc. Výskyt ochorenia pľúc alebo problémov s obličkami v minulosti môže zvýšiť riziko vzniku intersticiálnej choroby pľúc. Počas užívania tohto lieku bude váš lekár možno musieť sledovať funkciu vašich pľúc.
- zimnicu, horúčku, afty v ústach, bolesť žalúdka alebo bolestivé močenie. Toto môžu byť príznaky infekcie spôsobenej zníženým počtom bielych krviniek nazývaných neutrofily.
- novovzniknutú alebo zhoršujúcu sa dýchavičnosť, kašeľ, únavu, opuch členkov alebo dolných končatín, nepravidelný tep, náhly nárast telesnej hmotnosti, závrat alebo stratu vedomia. Môžu to byť príznaky stavu, pri ktorom srdce nie je schopné dostatočne prečerpávať krv (znížená ejekčná frakcia ľavej komory).
- problém s pečeňou. Lekár vám možno bude musieť počas liečby týmto liekom sledovať stav pečene.

Pred a počas liečby s liekom Enhertu vás bude lekár vyšetrovať.

Deti a dospievajúci

Liečba s liekom Enhertu sa neodporúča osobám mladším ako 18 rokov. Je to z dôvodu, že nie sú dostupné informácie o tom, ako liek v tejto vekovej skupine účinkuje.

Iné lieky a liek Enhertu

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre.

Tehotenstvo, dojčenie, antikoncepcia a plodnosť

- **Tehotenstvo**
Liečba s liekom Enhertu **sa neodporúča** počas tehotenstva, pretože tento liek môže byť škodlivý pre nenarodené dieťa.
Poradte sa ihneď so svojim lekárom ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť pred liečbou alebo počas liečby,
- **Dojčenie**
Počas liečby s liekom Enhertu a aspoň 7 mesiacov po poslednej dávke **nedojte**. Je to z dôvodu, že nie je známe, či liek Enhertu prechádza do ľudského mlieka. Poradte sa o tom so svojim lekárom.
- **Antikoncepcia**
Aby ste sa vyhli otehotneniu, používajte počas liečby s liekom Enhertu účinnú antikoncepciu (na kontrolu počatia).

Ženy liečené s liekom Enhertu majú pokračovať v používaní antikoncepcie aspoň 7 mesiacov po poslednej dávke lieku Enhertu.

Ak majú muži liečení s liekom Enhertu partnerku, ktorá môže otehotnieť, majú používať účinnú antikoncepciu:

- počas liečby a
- aspoň 4 mesiace po poslednej dávke lieku Enhertu.

So svojim lekárom sa poraďte o najvhodnejšej antikoncepcii pre vás. Predtým, ako prestanete používať antikoncepciu, sa tiež poraďte so svojim lekárom

- **Plodnosť**

Ak ste muž liečený s liekom Enhertu, odporúča sa, aby ste nepočali dieťa aspoň 4 mesiace po liečbe a predtým než začnete liečbu sa poraďte o uchovaní spermií, pretože tento liek môže znížiť vašu plodnosť. Preto sa pred začatím liečby poraďte so svojim lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Je nepravdepodobné, že by liek Enhertu znižoval schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa cítite unavení, máte závrat alebo bolesť hlavy, buďte opatrní.

Enhertu obsahuje polysorbát 80

Tento liek obsahuje 1,5 mg polysorbátu 80 v každej 100 mg injekčnej liekovke.

Polysorbáty môžu vyvolať alergické reakcie. Povedzte vášmu lekárovi, ak máte nejaké známe alergie.

3. Ako vám bude liek Enhertu podaný

Liek Enhertu vám budú podávať v nemocnici alebo na klinike:

- Odporúčaná dávka lieku Enhertu na liečbu:
 - HER2-pozitívneho alebo HER2-slabo, alebo HER2-ultra slabo pozitívneho karcinómu prsníka je 5,4 mg na kilogram telesnej hmotnosti každé 3 týždne.
 - nemalobunkového karcinómu pľúc s mutáciou HER2 je 5,4 mg na kilogram telesnej hmotnosti každé 3 týždne.
 - HER2-pozitívneho karcinómu žalúdka je 6,4 mg na kilogram telesnej hmotnosti každé 3 týždne.
- Lekár alebo zdravotná sestra vám podá liek Enhertu infúziou do žily (kvapkaním).
- Podanie prvej infúzie bude trvať 90 minút. Ak bude všetko v poriadku, infúzie pri ďalších návštevách sa budú môcť podať počas 30 minút.
- O tom, koľko infúzií budete potrebovať, rozhodne váš lekár.
- Pred každou infúziou lieku Enhertu vám lekár môže podať lieky určené na predchádzanie výskytu nevoľnosti a vracania.
- Ak budete mať príznaky súvisiace s podaním infúzie, lekár alebo zdravotná sestra môžu podanie infúzie spomaliť alebo liečbu prerušiť alebo ukončiť.
- Pred liečbou a počas liečby s liekom Enhertu bude lekár vykonávať vyšetrenia, ktoré môžu zahŕňať:
 - krvné testy na kontrolu krviniek, pečene a obličiek
 - vyšetrenia na kontrolu srdca a pľúc.
- Lekár môže na základe vedľajších účinkov znížiť dávku alebo dočasne, prípadne trvale liečbu ukončiť.

Ak vynecháte podanie lieku Enhertu

Hneď sa obráťte na svojho lekára a dohodnite si nový termín.

Je veľmi dôležité, aby ste dávku tohto lieku nevynechali.

Ak prestanete dostávať liek Enhertu

Liečbu s liekom Enhertu neprerušujte bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo zdravotnej sestry.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Obráťte sa na svojho lekára, ak sa u vás objavia akékoľvek vedľajšie účinky, vrátane tých, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Okamžite sa obráťte na svojho lekára, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich príznakov. Môžu to byť prejavy závažných stavov, ktoré môžu končiť smrťou. Okamžité poskytnutie lekárskej pomoci môže zabrániť zhoršeniu týchto problémov.

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- Pľúcne ochorenie nazývané intersticiálna choroba pľúc, pri ktorej môžu byť príznaky ako kašeľ, dýchavičnosť, horúčka alebo nové alebo zhoršujúce sa ťažkosti s dýchaním
- Infekcia spôsobená zníženým počtom neutrofilov (typu bielych krviniek) s príznakmi, ktoré môžu zahŕňať zimnicu, horúčku, vriedky v ústach, bolesti brucha alebo bolestivé močenie
- Problém so srdcom nazývaný dysfunkcia ľavej komory, pri ktorom môžu byť príznaky ako novovzniknutá alebo zhoršujúca sa dýchavičnosť, kašeľ, únava, opuch členkov alebo dolných končatín, nepravidelný tep, náhly nárast telesnej hmotnosti, závrat alebo strata vedomia

Iné vedľajšie účinky

Frekvencia a závažnosť vedľajších účinkov sa môžu líšiť podľa dávky, ktorú ste dostali. Obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru, ak si všimnete ktorýkoľvek z nasledujúcich vedľajších účinkov:

Veľmi časté (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- nevoľnosť (pocit na vracanie), vracanie
- únava
- znížená chuť do jedla
- krvné testy s nálezom zníženého počtu červených alebo bielych krviniek, alebo krvných doštičiek
- vypadávanie vlasov
- hnačka
- zápcha
- krvné testy s nálezom zvýšených hladín pečeneových enzýmov ako sú napr. aminotransferázy
- bolesť svalov a kostí
- bolesť brucha
- horúčka
- úbytok telesnej hmotnosti
- infekcia pľúc
- infekcie nosa a hrdla vrátane príznakov podobných chrípke
- bolesť hlavy
- pľuzgiere v ústach alebo okolo úst
- kašeľ
- krvné testy s nálezom nízkych hladín draslíka v krvi
- opuchy členkov a chodidiel
- zlé trávenie
- ťažkosti s dýchaním
- zmenená/zlá chuť v ústach

Časté (môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb)

- krvácanie z nosa
- závrat
- vyrážka
- krvné testy s nálezom zvýšených hladín bilirubínu, alkalického fosfatázy alebo kreatinínu
- krvné testy s nálezom zníženého počtu červených krviniek, bielych krviniek a krvných doštičiek (pancytopenia)
- svrbenie
- suché oko
- zmena farby kože
- rozmazané videnie
- pocit smädu, sucho v ústach
- nafukovanie
- horúčka pri zníženom počte bielych krviniek nazývaných neutrofily
- zápal žalúdka
- nadmerná plynatosť v žalúdku a črevách
- reakcie súvisiace s infúziou lieku, ktoré môžu zahŕňať horúčku, zimnicu, začervenanie, svrbenie alebo vyrážku

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii.

Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať liek Enhertu

Liek Enhertu budú uchovávať zdravotnícki pracovníci v nemocnici alebo na klinike, kde vám budú liečbu podávať. Bližšie informácie o uchovávaní sú:

- Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.
- Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na škatuli a injekčnej liekovke po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.
- Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Neuchováajte v mrazničke.
- Pripravený infúzny roztok je stabilný až 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C, ak je chránený pred svetlom. Potom sa musí zlikvidovať.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo liek Enhertu obsahuje

- Liečivo je trastuzumab-deruxtekan.
Jedna injekčná liekovka s práškom na koncentrát na infúzny roztok obsahuje 100 mg trastuzumab-deruxtekanu. Po rekonštitúcii jedna 5 ml injekčná liekovka obsahuje 20 mg/ml trastuzumab-deruxtekanu.
- Ďalšie zložky sú L-histidín; L-histidínium-chlorid, monohydrát; sacharóza; polysorbát 80.

Ako vyzerá liek Enhertu a obsah balenia

Liek Enhertu je biely až nažltlý lyofilizovaný prášok v injekčnej liekovke z číreho skla jantárovej farby, s gumovou zátkou, hliníkovým zapečatením a umelohmotným, odklápacím viečkom.

Každá škatuľa obsahuje 1 injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Mníchov
Nemecko

Výrobca

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

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

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Ísland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +354 5357000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Sverige

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

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Tento liek bol registrovaný s podmienkou. To znamená, že sa o tomto lieku očakávajú ďalšie doplňujúce informácie.

Európska agentúra pre lieky najmenej jedenkrát za rok posúdi nové informácie o tomto lieku a túto písomnú informáciu bude podľa potreby aktualizovať.

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <https://www.ema.europa.eu>.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Aby sa predišlo zámene liekov, skontrolujte štítok na injekčnej liekovke, aby ste si overili, že pripravovaný na podávaný liek je Enhertu (trastuzumab-deruxtekan) a nie trastuzumab alebo trastuzumab-emtanzin.

Na prípravu chemoterapeutického lieku sa majú použiť primerané postupy.

Na rekonštitúciu a riedenie uvedené nižšie sa má použiť primeraná aseptická technika.

Rekonštitúcia

- Rekonštituujte tesne pred riedením.
- Na celú dávku môže byť potrebné viac ako jedna injekčná liekovka. Vypočítajte potrebnú dávku (v mg), celkový objem rekonštituovaného roztoku lieku Enhertu a počet injekčných liekoviek.
- Každú 100 mg injekčnú liekovku rekonštituujte pomocou 5 ml vody na injekcie, ktoré pomaly vstreknú do každej injekčnej liekovky sterilnou striekačkou, aby ste dosiahli konečnú koncentráciu 20 mg/ml.
- Injekčnou liekovkou jemne krúžte, kým nedôjde k úplnému rozpusteniu. Netraste.
- Z mikrobiologického hľadiska sa má liek použiť okamžite. Ak sa nepoužije hneď, chemická a fyzikálna stabilita rekonštituovaného roztoku bola preukázaná počas až 48 hodín pri teplote 2 °C až 8 °C. Uchováajte injekčnú liekovku s rekonštituovaným liekom Enhertu v chladničke pri teplote 2 °C až 8 °C, chránenú pred svetlom. Neuchováajte v mrazničke.
- Rekonštituovaný liek neobsahuje žiadne konzervanty a je určený na jednorazové použitie.

Riedenie

- Vypočítané množstvo odoberte z injekčnej liekovky (injekčných liekoviek) pomocou sterilnej injekčnej striekačky. V rekonštituovanom roztoku skontrolujte prítomnosť častíc a zmenu farby. Roztok má byť číry a bezfarebný až svetložltý. Ak sú viditeľné častice alebo ak je roztok zakalený alebo má inú farbu, nepoužívajte ho.
- Vypočítané množstvo rekonštituovaného lieku Enhertu zried'te v infúznom vaku s obsahom 100 ml 5 % infúzneho roztoku glukózy. Nepoužívajte roztok chloridu sodného. Odporúča sa infúzny vak vyrobený z polyvinylchloridu alebo polyolefínu (kopolymér etylénu a polypropylénu).
- Infúzny vak jemne prevracajte, aby sa roztok úplne premiešal. Netraste ním.
- Infúzny vak prekryte kvôli ochrane pred svetlom.
- Ak sa nepoužije ihneď, uchovávajte roztok pri izbovej teplote ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) najviac 4 hodiny, vrátane času prípravy a infúzie alebo v chladničke pri teplote $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ najviac 24 hodín, chránený pred svetlom. Neuchovávajte v mrazničke.
- Všetok nepoužitý zostatok v injekčnej liekovke zlikvidujte.

Podanie

- Ak bol pripravený infúzny roztok uchovaný v chladničke ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ až $8\text{ }^{\circ}\text{C}$), odporúča sa nechať roztok pred podaním dosiahnuť izbovú teplotu, chránený pred svetlom.
- Liek Enhertu podávajte ako intravenóznú infúziu len pomocou 0,20 alebo 0,22 mikrónového zabudovaného polyétersulfónového (PES) alebo polysulfónového (PS) filtra.
- Úvodná dávka sa má podať ako intravenózna infúzia s trvaním 90 minút. Ak boli predchádzajúce infúzie dobre tolerované, následné dávky lieku Enhertu sa môžu podať ako 30-minútové infúzie. Nepodávajte ako jednorazovú intravenóznú push alebo bolus injekciu.
- Infúzny vak prekryte kvôli ochrane pred svetlom.
- Liek Enhertu nemiešajte s inými liekmi, ani nepodávajte iné lieky pomocou tej istej infúznej súpravy.

Likvidácia

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.