

ONKOLOGISK INFORMASJON



PREPARATOMTALE

 **ENHERTU[®]**
(TRASTUZUMABDERUKSTKAN)

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Enhertu 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg trastuzumabderukstekan. Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass med 5 ml oppløsning 20 mg/ml trastuzumabderukstekan (se pkt. 6.6).

Trastuzumabderukstekan er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) som inneholder et humanisert anti-HER2 IgG1 monoklonalt antistoff (mAb) med samme aminosyresekvens som trastuzumab, produsert av mammalske (kinesisk hamsterovarie)-celler, kovalent bundet til DXd, et eksatekanderivat og en topoisomerase I-hemmer, via en tetrapeptidbasert, spaltbar binding. Omtrent 8 derukstekanmolekyler er bundet til hvert antistoffmolekyl.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvitt til gulhvitt lyofilisert pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Enhertu som monoterapi er indisert til behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Enhertu skal forskrives av en lege og administreres under tilsyn av helsepersonell med erfaring innen bruk av legemidler mot kreft. For å hindre feilmedisinering er det viktig å sjekke hetteglassetikettene for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Enhertu (trastuzumabderukstekan) og ikke trastuzumab eller trastuzumabemtansin.

Enhertu skal ikke erstattes med trastuzumab eller trastuzumabemtansin.

Pasienter behandlet med trastuzumabderukstekan skal ha dokumentert HER2-positiv tumorstatus, definert som en skår på 3+ ved immunhistokjemi (IHC) eller en ratio $\geq 2,0$ ved *in situ*-hybridisering (ISH) eller ved fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) undersøkt med CE-merket medisinsk utstyr til *in vitro*-diagnostikk (IVD). Hvis CE-merket IVD ikke er tilgjengelig, skal HER2-status undersøkes med en annen validert test.

Dosering

Den anbefalte dosen av Enhertu er 5,4 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon én gang hver 3. uke (21-dagerssyklus) frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet.

Første dose skal administreres som en 90-minutters intravenøs infusjon. Hvis den forrige infusjonen ble tolerert godt, kan påfølgende doser av Enhertu administreres som 30-minutters infusjoner.

Antiemetika kan administreres i henhold til lokal klinisk praksis basert på pasientens toleranse, som profylakse eller behandling.

Infusjonshastigheten for Enhertu skal reduseres eller avbrytes dersom pasienten får infusjonsrelaterte symptomer. Enhertu skal seponeres permanent ved alvorlige infusjonsreaksjoner.

Dosejustering

Behandling av bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling med Enhertu i henhold til retningslinjene gitt i tabell 1 og 2.

Enhertudosen skal ikke økes igjen etter en dosereduksjon.

Tabell 1: Dosereduksjonsplan

Dosereduksjonsplan (startdosen er 5,4 mg/kg)	Dose som skal administreres
Første dosereduksjon	4,4 mg/kg
Andre dosereduksjon	3,2 mg/kg
Behov for ytterligere dosereduksjon	Seponer behandling

Tabell 2: Dosejustering ved bivirkninger

Bivirkning	Alvorlighetsgrad	Behandlingsendring
Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt	Asymptomatisk ILD/pneumonitt (grad 1)	Avbryt Enhertu til bedring til grad 0, deretter: - hvis bedring innen 28 dager eller mindre fra dato for inntreden, oppretthold dosen. - hvis bedring etter mer enn 28 dager fra dato for inntreden, reduser dosen ett nivå (se tabell 1). - vurder kortikosteroidbehandling ved første mistanke om ILD/pneumonitt (se pkt. 4.4).
	Symptomatisk ILD/pneumonitt (grad 2 eller mer)	- Seponer Enhertu permanent. - Start kortikosteroidbehandling ved første mistanke om ILD/pneumonitt (se pkt. 4.4).
Nøytropeni	Grad 3 (mindre enn $1,0-0,5 \times 10^9/l$)	Avbryt Enhertu til bedring til grad 2 eller mindre, oppretthold deretter dosen.
	Grad 4 (mindre enn $0,5 \times 10^9/l$)	- Avbryt Enhertu til bedring til grad 2 eller mindre. - Reduser dosen ett nivå (se tabell 1).

Bivirkning	Alvorlighetsgrad		Behandlingsendring
Febril nøytropeni	Absolutt nøytrofiltall mindre enn $1,0 \times 10^9/l$ og kroppstemperatur over 38,3 °C eller vedvarende kroppstemperatur på 38 °C eller mer i mer enn én time.		• Avbryt Enhertu til bedring. • Reduser dosen ett nivå (se tabell 1).
Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) redusert	LVEF over 45 % og absolutt reduksjon fra baseline er 10 % til 20 %		• Fortsett behandling med Enhertu.
	LVEF 40 % til 45 %	Og absolutt reduksjon fra baseline er mindre enn 10 %	• Fortsett behandling med Enhertu. • Gjenta LVEF-måling innen 3 uker.
		Og absolutt reduksjon fra baseline er 10 % til 20 %	• Avbryt Enhertu. • Gjenta LVEF-måling innen 3 uker. • Hvis LVEF ikke bedres til innenfor 10 % fra baseline, seponer Enhertu permanent. • Hvis LVEF bedres til innenfor 10 % fra baseline, gjenoppta behandling med Enhertu i samme dose.
	LVEF under 40 % eller absolutt reduksjon fra baseline er mer enn 20 %		• Avbryt Enhertu • Gjenta LVEF-måling innen 3 uker. • Hvis LVEF under 40 % eller absolutt reduksjon fra baseline på mer enn 20 % bekreftes, seponer Enhertu permanent.
	Symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF)		• Seponer Enhertu permanent.

Toksisitetsgrader er i henhold til NCI-CTCAE v.4.03 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03).

Forsinket eller utelatt dose

Dersom en planlagt dose blir forsinket eller utelatt, skal den administreres så snart som mulig uten å vente til neste planlagte syklus. Administrasjonsplanen skal justeres for å opprettholde 3-ukers mellomrom mellom dosene. Infusjonen skal administreres i den dosen og hastigheten som pasienten tolererte ved sist gitte infusjon.

Spesielle populasjoner

Eldre

Ingen dosejustering av Enhertu er nødvendig hos pasienter som er 65 år eller eldre. Begrensede data er tilgjengelige for pasienter ≥ 75 år.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild (kreatininclearance [CLcr] ≥ 60 og < 90 ml/minutt) eller moderat (CLcr ≥ 30 og < 60 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 5.2). Det potensielle behovet for dosejustering hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan ikke fastslås, da det ikke foreligger tilstrekkelige data. En høyere insidens av ILD av grad 1 og 2 har blitt

observert hos pasienter med moderat nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal monitoreres nøye (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med total bilirubin $\leq 1,5$ ganger øvre normalgrense (ULN), uavhengig av aspartataminotransferase (ASAT)-verdi. Det potensielle behovet for dosejustering hos pasienter med total bilirubin $> 1,5$ ganger ULN, uavhengig av ASAT-verdi, kan ikke fastslås, da det ikke foreligger tilstrekkelige data. Disse pasientene skal derfor monitoreres nøye (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Enhertu hos barn og ungdom under 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Enhertu er til intravenøs bruk. Det skal rekonstitueres og fortynnes av helsepersonell og administreres som en intravenøs infusjon. Enhertu skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.

For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forebygge feilmedisinering er det viktig å sjekke hetteglassetikettene for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Enhertu (trastuzumabderukstekan) og ikke trastuzumab eller trastuzumabemtansin.

Sporbarhet

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal navn og batchnummer til det administrerte legemidlet protokollføres.

Interstitiell lungesykdom/pneumonitt

Tilfeller av interstitiell lungesykdom (ILD) og/eller pneumonitt, har blitt rapportert med Enhertu (se pkt. 4.8). Dødelige utfall har blitt observert. Pasienter skal rådes til å rapportere hoste, dyspné, feber og/eller nye eller forverrede respirasjonssymptomer umiddelbart. Pasienter skal monitoreres for tegn og symptomer på ILD/pneumonitt. Tegn på ILD/pneumonitt skal umiddelbart utredes. Pasienter med mistenkt ILD/pneumonitt skal evalueres ved radiografisk undersøkelse, fortrinnsvis komputertomografi (CT)-skanning. Det bør overveies å konsultere en lungelege. Ved asymptomatisk (grad 1) ILD/pneumonitt skal kortikosteroidbehandling (f.eks. $\geq 0,5$ mg/kg prednisolon eller tilsvarende) vurderes. Enhertu skal ikke administreres før bedring til grad 0 og kan gjenopptas i henhold til instruksjonene i tabell 2 (se pkt. 4.2). Ved symptomatisk ILD/pneumonitt (grad 2 eller mer) skal kortikosteroidbehandling (f.eks. ≥ 1 mg/kg prednisolon eller tilsvarende) startes umiddelbart og fortsette i minst 14 dager eller inntil komplett opphør av kliniske funn og CT-funn i thorax. Deretter foretas gradvis nedtrapping over minst 4 uker. Enhertu skal seponeres permanent hos pasienter som diagnostiseres med symptomatisk (grad 2 eller mer) ILD/pneumonitt (se pkt. 4.2). Pasienter som har hatt ILD/pneumonitt tidligere kan ha økt risiko for å utvikle ILD/pneumonitt.

Nøytropeni

Tilfeller av nøytropeni, inkludert febril nøytropeni, ble rapportert i kliniske studier av Enhertu. Komplette blodtelling skal foretas før oppstart med Enhertu og før hver dose, og som klinisk indisert.

Basert på nøyтроpeniens alvorlighetsgrad, kan Enhertu kreve doseavbrudd eller -reduksjon (se pkt. 4.2).

Reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon

Reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) har blitt observert ved anti-HER2-behandlinger. Hos de 234 pasientene med inoperabel eller metastaserende HER2-positiv brystkreft som fikk Enhertu 5,4 mg/kg, ble det rapportert tre tilfeller (1,3 %) av asymptomatisk LVEF-reduksjon, hvorav 2 (0,9 %) var grad 2 og 1 (0,4 %) var grad 3. Observert frekvens av LVEF-reduksjon basert på laboratorieparametre (ekkokardiogram eller MUGA [multigated acquisition]-skanning) var 37 (16,9 %), hvorav alle var grad 2. Ingen reduksjon i LVEF til under 40 % eller absolutt reduksjon fra baseline på mer enn 20 % ble observert. Behandling med Enhertu har ikke blitt undersøkt hos pasienter med LVEF under 50 % før behandlingsstart (se pkt. 4.8).

Standard hjertefunksjonsundersøkelse (ekkokardiogram eller MUGA-skanning) skal foretas for å vurdere LVEF før oppstart med Enhertu og regelmessig under behandling som klinisk indisert. Enhertu skal seponeres permanent hvis LVEF under 40 % eller absolutt reduksjon fra baseline på mer enn 20 % bekreftes. Enhertu skal seponeres permanent hos pasienter med symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF) (se pkt. 4.2).

Embryo-/fostertoksisitet

Enhertu kan forårsake fosterskade hvis det administreres til en gravid kvinne. Rapporter etter markedsføring har vist at bruk av trastuzumab, en HER2-reseptorantagonist, under graviditet medførte tilfeller av oligohydramniose manifestert som dødelig pulmonal hypoplasi, skjelettavvik og neonatal død. Basert på funn hos dyr og virkningsmekanismen, kan topoisomerase I-hemmerkomponenten i Enhertu, DXd, også forårsake embryo-/fosterskade hvis det administreres til en gravid kvinne (se pkt. 4.6).

Graviditetsstatus hos kvinner som kan bli gravide skal sjekkes før oppstart med Enhertu. Pasienten skal informeres om mulige risikoer for fosteret. Kvinner som kan bli gravide skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 7 måneder etter siste dose med Enhertu. Mannlige pasienter med kvinnelige partnere som kan bli gravide skal rådes til å bruke sikker prevensjon under behandling med Enhertu og i minst 4 måneder etter siste dose med Enhertu (se pkt. 4.6).

Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon

Det er begrensede data for pasienter med moderat nedsatt leverfunksjon og ingen data for pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon. Da topoisomerase I-hemmeren, DXd, hovedsakelig elimineres ved metabolisme og galleutskillelse, skal Enhertu administreres med forsiktighet hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Samtidig bruk av ritonavir, en hemmer av OATP1B, CYP3A og P-gp, eller itrakonazol, en sterk hemmer av CYP3A og P-gp, ga ingen klinisk relevant (ca. 10–20 %) økning i eksponeringen av trastuzumabderukstekan eller den frisatte topoisomerase I-hemmeren, DXd. Ingen dosejustering er nødvendig ved samtidig bruk av trastuzumabderukstekan og legemidler som er hemmere av CYP3A eller transportproteinene OATP1B og P-gp (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Kvinner i fertil alder / prevensjon hos menn og kvinner

Graviditetsstatus hos kvinner i fertil alder skal undersøkes før oppstart med Enhertu.

Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon under behandling med Enhertu og i minst 7 måneder etter siste dose.

Menn med kvinnelige partnere i fertil alder skal bruke sikker prevensjon under behandling med Enhertu og i minst 4 måneder etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen tilgjengelige data på bruk av Enhertu hos gravide kvinner. Trastuzumab, en HER2-reseptorantagonist, kan imidlertid forårsake fosterskade hvis det administreres til en gravid kvinne. Rapporter etter markedsføring har vist at bruk av trastuzumab under graviditet medførte tilfeller av oligohydramniose manifestert som dødelig pulmonal hypoplasi, skjelettavvik og neonatal død. Basert på funn hos dyr og virkningsmekanismen, kan topoisomerase I-hemmerkomponenten i Enhertu, DXd, forventes å forårsake embryo-/fosterskade hvis det administreres til en gravid kvinne (se pkt. 5.3).

Administrasjon av Enhertu til gravide kvinner er ikke anbefalt, og pasienter skal informeres om mulige risikoer for fosteret før de blir gravide. Kvinner som blir gravide skal umiddelbart kontakte legen sin. Dersom en kvinne blir gravid under behandling med Enhertu eller innen 7 måneder etter siste dose med Enhertu, anbefales nøye monitorering.

Amming

Det er ukjent om trastuzumabderukstekan blir skilt ut i morsmelk hos mennesker. Humant IgG skilles ut i morsmelk hos mennesker, og sannsynligheten for absorpsjon og alvorlige bivirkninger hos spedbarnet er ukjent. Kvinner skal derfor ikke amme under behandling med Enhertu eller de første 7 månedene etter siste dose. Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og/eller fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller behandlingen med Enhertu skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

Ingen dedikerte fertilitetsstudier har blitt utført med trastuzumabderukstekan. Basert på resultater fra toksisitetstudier hos dyr kan Enhertu redusere mannlig reproduksjonsfunksjon og fertilitet. Det er ukjent om trastuzumabderukstekan eller dets metabolitter finnes i sæd. Før behandlingsstart skal mannlige pasienter rådes til å be om veiledning om lagring av sæd. Mannlige pasienter skal ikke fryse ned eller donere sæd i behandlingsperioden og i minst 4 måneder etter siste dose med Enhertu.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Enhertu kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter skal rådes til å utvise forsiktighet ved kjøring eller bruk av maskiner dersom de opplever fatigue, hodepine eller svimmelhet under behandling med Enhertu (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene var kvalme (79,9 %), fatigue (60,3 %), oppkast (48,7 %), alopeci (46,2 %), forstoppelse (35,9 %), redusert appetitt (34,6 %), anemi (33,8 %), nøytropeni (32,5 %), diaré (30,8 %), trombocytopeni (23,1 %), hoste (21,4 %), leukopeni (20,5 %) og hodepine (20,1 %).

De vanligste bivirkningene i henhold til NCI-CTCAE (National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events v.4.03)-grad ≥ 3 var nøytropeni (18,8 %), anemi (9,0 %), kvalme (6,8 %), fatigue (6,4 %), leukopeni (5,6 %), lymfopeni (5,1 %), oppkast (4,3 %), trombocytopeni (4,3 %), hypokalemi (3,4 %), interstitiell lungesykdom (ILD, 3,0 %), diaré (2,6 %),

febril nøytropeni (1,7 %), dyspné (1,7 %), abdominalsmerte (1,3 %), redusert appetitt (1,3 %), og økt alaninaminotransferase (1,3 %). Hos 2,6 % av pasientene medførte ILD dødsfall.

Doseavbrudd på grunn av bivirkninger forekom hos 27 % av pasientene behandlet med Enhertu. De hyppigste bivirkningene forbundet med doseavbrudd var nøytropeni (14,5 %), anemi (3,4 %), øvre luftveisinfeksjon (3,0 %), leukopeni (3,0 %), ILD (2,6 %), trombocytopeni (2,6 %) og fatigue (2,1 %). Dosereduksjoner forekom hos 15 % av pasientene behandlet med Enhertu. De hyppigste bivirkningene forbundet med dosereduksjon var fatigue (3,8 %), kvalme (3,4 %) og nøytropeni (3,4 %). Seponering av behandlingen på grunn av en bivirkning forekom hos 12 % av pasientene behandlet med Enhertu. Den hyppigste bivirkningen forbundet med permanent seponering var ILD (9,4 %).

Bivirkningstabell

Sikkerheten til Enhertu har blitt evaluert i en samlet analyse av 234 pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-positiv brystkreft som fikk minst én dose Enhertu 5,4 mg/kg i kliniske studier. Median varighet av eksponering for Enhertu var 9,8 måneder (variasjonsbredde: 0,7 til 37,1 måneder).

Bivirkningene hos pasienter som fikk minst én dose Enhertu i kliniske studier er presentert i tabell 3. Bivirkningene er listet opp etter MedDRA organklasser (SOC) og frekvenskategori. Frekvenskategorier er definert som: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\,000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\,000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 3: Bivirkninger hos pasienter behandlet med trastuzumabderukstekan

Organklasser / foretrukket betegnelse eller gruppebetegnelse	Frekvens
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Øvre luftveisinfeksjon ^a	Svært vanlige
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Nøytropeni ^b	Svært vanlige
Anemi ^c	Svært vanlige
Leukopeni ^d	Svært vanlige
Lymfopeni ^e	Svært vanlige
Trombocytopeni ^f	Svært vanlige
Febril nøytropeni	Vanlige
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Hypokalemi	Svært vanlige
Redusert appetitt	Svært vanlige
Nevrologiske sykdommer	
Hodepine ^g	Svært vanlige
Svimmelhet	Svært vanlige
Øyesykdommer	
Tørre øyne	Svært vanlige
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Interstitiell lungesykdom ^h	Svært vanlige

Organklasser / foretrukket betegnelse eller gruppebetegnelse	Frekvens
Dyspné	Svært vanlige
Hoste	Svært vanlige
Epistakse	Svært vanlige
Gastrointestinale sykdommer	
Kvalme	Svært vanlige
Oppkast	Svært vanlige
Diaré	Svært vanlige
Abdominalsmerte ⁱ	Svært vanlige
Forstoppelse	Svært vanlige
Stomatitt ^j	Svært vanlige
Dyspepsi	Svært vanlige
Hud- og underhudssykdommer	
Alopesi	Svært vanlige
Utslett ^k	Svært vanlige
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Fatigue ^l	Svært vanlige
Undersøkelser	
Økt alaninaminotransferase	Svært vanlige
Økt aspartataminotransferase	Svært vanlige
Ejeksjonsfraksjon redusert ^m	Svært vanlige
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	
Infusjonsrelaterte reaksjoner ⁿ	Vanlige

^a Omfatter influensa, influensalignende sykdom og øvre luftveisinfeksjon.

^b Omfatter nøyтроpeni og redusert nøyтроfilitall.

^c Omfatter anemi, redusert hemoglobin, redusert erytrocyttall og redusert hematokritt.

^d Omfatter leukopeni og redusert leukocyttall.

^e Omfatter lymfopeni og redusert lymfocyttall.

^f Omfatter trombocytopeni og redusert trombocyttall.

^g Omfatter hodepine, sinushodepine og migrene.

^h Interstitiell lungesykdom omfatter hendelser vurdert som ILD: pneumonitt, interstitiell lungesykdom, respirasjonssvikt, organiserende pneumoni, akutt respirasjonssvikt, lungeinfiltrasjon, lymfangitt og alveolitt.

ⁱ Omfatter abdominalt ubehag, gastrointestinalsmerte, abdominalsmerte, smerte i nedre abdomen og smerte i øvre abdomen.

^j Omfatter stomatitt, aftøse sår, munnsår, oral mukosaerosjon og orale mukosablemmer.

^k Omfatter uslett, pustuløst uslett og makulopapuløst uslett.

^l Omfatter fatigue og asteni.

^m Omfatter laboratorieparametre for LVEF-reduksjon (n = 37) og/eller foretrukket betegnelse ejeksjonsfraksjon redusert (n = 3), hjertesvikt (n = 1) og kongestiv hjertesvikt (n = 1).

ⁿ Tilfeller av infusjonsrelaterte reaksjoner omfatter infusjonsrelatert reaksjon (n = 4), overfølsomhet (n = 1) og rødme (n = 1).

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Interstitiell lungesykdom

I kliniske studier (n = 234) forekom ILD hos 15,0 % av pasientene. De fleste tilfellene av ILD var av grad 1 (3,0 %), grad 2 (8,5 %) eller grad 3 (0,4 %). Hendelser av grad 5 forekom hos 3,0 % av pasientene. Median tid til første forekomst var 5,5 måneder (variasjonsbredde: 1,2 til 20,8) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Nøytropeni

I kliniske studier (n = 234) ble en reduksjon i nøytrofilitall rapportert hos 32,5 % av pasientene, og 18,8 % hadde hendelser av grad 3 eller 4. Median tid til første forekomst var 53 dager (variasjonsbredde: 8 dager til 18,0 måneder), og median varighet av første hendelse var 22 dager (variasjonsbredde: 2 dager til 9,0 måneder). Febril nøytropeni ble rapportert hos 1,7 % av pasientene (se pkt. 4.2).

Immunogenitet

Som med alle terapeutiske proteiner kan immunogenitet oppstå. På tvers av alle doser evaluert i kliniske studier, utviklet 0,6 % (4/640) av evaluerbare pasienter antistoffer mot trastuzumabderukstekan etter behandling med Enhertu. Det var ingen sammenheng mellom utvikling av antistoffer og reaksjoner av allergisk type.

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet har ikke blitt fastslått i denne populasjonen.

Eldre

Av de 234 pasientene med HER2-positiv brystkreft behandlet med Enhertu 5,4 mg/kg, var 26 % 65 år eller eldre og 5 % var 75 år eller eldre. En høyere insidens av bivirkninger av grad 3–4 ble observert hos pasienter som var 65 år eller eldre (49 %) sammenlignet med yngre pasienter (39 %), noe som medførte flere seponeringer på grunn av bivirkninger.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Maksimal tolerert dose av trastuzumabderukstekan har ikke blitt fastslått. I kliniske studier har enkeltdoser høyere enn 8,0 mg/kg ikke blitt undersøkt. Ved en eventuell overdosering skal pasienten monitoreres nøye for tegn eller symptomer på bivirkninger og relevant symptomatisk behandling innledes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: trastuzumabderukstekan, ATC-kode: L01XC41

Virkningsmekanisme

Enhertu, trastuzumabderukstekan, er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat. Antistoffet er et humanisert anti-HER2 IgG1 festet til derukstekan, en topoisomerase I-hemmer (DXd) bundet via en

tetrapeptidbasert, spaltbar binding. Antistoff-legemiddelkonjugatet er stabilt i plasma. Funksjonen til antistoffdelen er å binde til HER2 uttrykt på overflaten av visse tumorceller. Etter binding gjennomgår trastuzumabderukstekankomplekset internalisering og intracellulær spaltning via lysosomale enzymer som er oppregulert i kreftceller. Etter frisetting forårsaker det membranpermeable DXd DNA-skade og apoptotisk celledød. DXd, et eksatekanderivat, er ca. 10 ganger mer potent enn SN-38, irinotekans aktive metabolitt.

In vitro-studier indikerer at antistoffdelen til trastuzumabderuksekan, som har samme aminosyresekvens som trastuzumab, også bindes til FcγRIIIa og komplement C1q. Antistoffet medierer antistoffavhengig cellulær cytotoxicitet (ADCC) i humane brystkreftceller med forhøyet uttrykk av HER2. I tillegg hemmer antistoffet signaloverføring i fosfatidylinositol 3-kinase (PI3-K)-systemet i humane brystkreftceller med forhøyet uttrykk av HER2.

Klinisk effekt

Effekt og sikkerhet av Enhertu ble undersøkt i DESTINY-Breast01, en multisenter, åpen, énarmeret fase 2-studie som inkluderte pasienter med HER2-positiv, inoperabel og/eller metastaserende brystkreft som hadde fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer, inkludert trastuzumabemtansin (100 %), trastuzumab (100 %) og pertuzumab (65,8 %). Lagrede brysttumorprøver var påkrevd for å vise HER2-positivitet definert som HER2 IHC 3+ eller ISH-positiv. Studien ekskluderte pasienter med en anamnese med behandlet ILD eller ILD ved screening, pasienter med ubehandlede eller symptomatiske hjernemetastaser og pasienter med en anamnese med klinisk signifikant hjertesykdom. Inkluderte pasienter hadde minst 1 målbar lesjon basert på RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Enhertu ble administrert ved intravenøs infusjon av 5,4 mg/kg én gang hver tredje uke frem til sykdomsprogresjon, død, trukket samtykke eller uakseptabel toksisitet. Det primære effektendepunktet var bekreftet objektiv responsrate (ORR) basert på RECIST v1.1 i "intent-to-treat" (ITT)-populasjonen evaluert ved uavhengig sentral vurdering. Det sekundære effektendepunktet var varighet av respons (DOR).

Hos de 184 pasientene inkludert i DESTINY-Breast01, var demografiske og sykdomsparametre ved baseline: median alder 55 år (variasjonsbredde: 28 til 96); 65 år eller eldre (23,9 %); kvinner (100 %); hvite (54,9 %), asiater (38,0 %), mørkhudete eller afroamerikanere (2,2 %); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group)-funksjonsstatus 0 (55,4 %) eller 1 (44,0 %); hormonreseptorstatus (positiv: 52,7 %); forekomst av visceral sykdom (91,8 %); tidligere behandlede og stabile hjernemetastaser (13,0 %); median antall tidligere behandlinger av metastaserende sykdom: 5 (variasjonsbredde: 2 til 17); sum av mållesjoners diameter (< 5 cm: 42,4 %, ≥ 5 cm: 50,0 %).

En tidligere analyse (median varighet av oppfølging 11,1 måneder [variasjonsbredde: 0,7 til 19,9 måneder]) viste en bekreftet objektiv responsrate på 60,9 % (95 % KI: 53,4, 68,0), hvor 6,0 % hadde komplett respons og 54,9 % hadde delvis respons; 36,4 % hadde stabil sykdom, 1,6 % hadde progressiv sykdom og 1,1 % var ikke evaluerbare. Median varighet av respons på dette tidspunktet var 14,8 måneder (95 % KI: 13,8, 16,9), og 81,3 % av responderne hadde respons i ≥ 6 måneder (95 % KI: 71,9, 87,8). Effekteresultater fra en oppdatert databasestenging med median varighet av oppfølging på 20,5 måneder (variasjonsbredde: 0,7 til 31,4 måneder) er vist i tabell 4.

Tabell 4: Effektrésultatér i DESTINY-Breast01 (intent-to-treat-analysesett)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Bekreftet objektiv responsrate (95 % KI)*†	61,4 % (54,0, 68,5)
Komplett respons (CR)	6,5 %
Partiell respons (PR)	54,9 %
Varighet av respons‡	
Median, måneder (95 % KI)	20,8 (15,0, NR)
% med varighet av respons ≥ 6 måneder (95 % KI)§	81,5 % (72,2, 88,0)

ORR 95 % KI beregnet med Clopper-Pearsons metode

KI = konfidensintervall

95 % KI beregnet med Brookmeyer-Crowleys metode

*Bekreftet respons (ved blindet uavhengig sentral vurdering) ble definert som registrert respons CR/PR, bekreftet ved gjentatte billedundersøkelser ikke mindre enn 4 uker etter besøket hvor responsen først ble observert.

†Av de 184 pasientene hadde 35,9 % stabil sykdom, 1,6 % hadde progressiv sykdom og 1,1 % var ikke evaluerbare.

‡Inkluderer 73 pasienter med utelatte data

§Basert på Kaplan-Meier-estimat

NR = ikke oppnådd

Konsistent antitumoraktivitet ble observert på tvers av forhåndsspesifiserte undergrupper basert på tidligere pertuzumabbehandling og hormonreseptorstatus.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) har gitt unntak fra forpliktelsen til å presentere resultater fra studier i alle undergrupper av den pediatrike populasjonen ved brystkreft (se pkt. 4.2 for informasjon om pediatrik bruk).

Dette legemidlet har blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Trastuzumabderukstekan administreres intravenøst. Ingen studier har blitt utført med andre administrasjonsveier.

Distribusjon

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse ble distribusjonsvolumet av det sentrale kompartiment (V_c) for trastuzumabderukstekan og topoisomerase I-hemmer, DXd, anslått å være henholdsvis 2,77 liter og 27,4 liter.

In vitro var gjennomsnittlig binding av DXd til humane plasmaproteiner ca. 97 %.

In vitro var blod-/plasmakonsentrasjonsforholdet for DXd ca. 0,6.

Biotransformasjon

Trastuzumabderukstekan spaltes intracellulært av lysosomale enzymer med frisetting av DXd.

Det antas at det humaniserte HER2 IgG1 monoklonale antistoffet brytes ned til små peptider og aminosyrer via katabolismeveier på samme måte som endogent IgG.

In vitro-studier av metabolisme i humane levermikrosomer indikerer at DXd metaboliseres hovedsakelig av CYP3A4 via oksidative metabolismeveier.

Eliminasjon

Etter intravenøs administrasjon av trastuzumabderukstekan hos pasienter med metastaserende HER2-positiv brystkreft, ble clearance av trastuzumabderukstekan basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse anslått å være 0,42 liter/døgn og clearance av DXd var 19,2 liter/time. I syklus 3 var tilsynelatende eliminasjonshalveringstid ($t_{1/2}$) for trastuzumabderukstekan og frisatt DXd ca. 7 dager. Moderat akkumulering (ca. 35 % i syklus 3 sammenlignet med syklus 1) av trastuzumabderukstekan ble observert.

Etter intravenøs administrasjon av DXd til rotter var den viktigste utskillelsesveien i feces via gallen. DXd var den komponenten det var mest av i urin, feces og galle. Etter intravenøs administrasjon av en enkeltdose av trastuzumabderukstekan (6,4 mg/kg) til aper, var uendret frisatt DXd den komponenten det var mest av i urin og feces. DXd-utskillelse ble ikke undersøkt hos mennesker.

In vitro-interaksjoner

Effekter av Enhertu på farmakokinetikken til andre legemidler

In vitro-studier indikerer at DXd ikke hemmer viktige CYP450-enzymene, inkludert CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A. *In vitro*-studier indikerer at DXd ikke hemmer transportproteinene OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP og BSEP.

Effekter av andre legemidler på farmakokinetikken til Enhertu

In vitro var DXd et substrat for P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 og BCRP. Det forventes ingen klinisk relevante interaksjoner med legemidler som er hemmere av transportproteinene MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1 og BCRP (se pkt. 4.5).

Linearitet/ikke-linearitet

Eksposeringen av trastuzumabderukstekan og frisatt DXd administrert intravenøst økte proporsjonalt med dosen i området fra 3,2 mg/kg til 8,0 mg/kg (ca. 0,6 til 1,5 ganger anbefalt dose) med lav til moderat interindividuell variasjon. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse var den interindividuelle variasjonen i eliminasjonsclearance av trastuzumabderukstekan og DXd ca. 25 %, og henholdsvis ca. 16 % og 42 % for sentralt distribusjonsvolum. Den interindividuelle variasjonen i AUC-verdi (areal under serumkonsentrasjon-tidkurven) var ca. 8 % og 14 % for henholdsvis trastuzumabderukstekan og DXd.

Spesielle populasjoner

Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse hadde ikke alder (23–96 år), rase, etnisitet, kjønn eller kroppsvekt klinisk relevant effekt på eksposeringen av trastuzumabderukstekan eller frisatt DXd.

Eldre

Den populasjonsfarmakokinetiske analysen viste at alder (variasjonsbredde: 23–96 år) ikke påvirket farmakokinetikken til trastuzumabderukstekan.

Nedsatt nyrefunksjon

Ingen dedikerte studier av nedsatt nyrefunksjon har blitt utført. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse som omfattet pasienter med mild (kreatininclearance [CLcr] ≥ 60 og < 90 ml/minutt) eller moderat (CLcr ≥ 30 og < 60 ml/minutt) nedsatt nyrefunksjon (anslått med Cockcroft-Gault), ble farmakokinetikken til frisatt DXd ikke påvirket av mild eller moderat nedsatt nyrefunksjon sammenlignet med normal nyrefunksjon (CLcr ≥ 90 ml/minutt).

Nedsatt leverfunksjon

Ingen dedikerte studier av nedsatt leverfunksjon har blitt utført. Basert på populasjonsfarmakokinetisk analyse er effekten av endringer i farmakokinetikken til trastuzumabderukstekan hos pasienter med total bilirubin $\leq 1,5$ ganger ULN, uavhengig av ASAT-nivå, ikke klinisk relevant. Det foreligger ikke tilstrekkelige data for pasienter med total bilirubin $> 1,5$ til 3 ganger ULN, uavhengig av ASAT-nivå, til å trekke konklusjoner, og ingen data er tilgjengelige for pasienter med total bilirubin > 3 ganger ULN, uavhengig av ASAT-verdi (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pediatrisk populasjon

Ingen studier har blitt utført for å undersøke farmakokinetikken til trastuzumabderukstekan hos barn eller ungdom.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Hos dyr ble det observert toksisitet i lymfatiske og hematopoietiske organer, tarm, nyrer, lunger, testikler og hud etter administrasjon av trastuzumabderukstekan ved eksponeringsnivåer av topoisomerase I-hemmer (DXd) lavere enn klinisk plasmaeksponering. Hos disse dyrene var eksponeringsnivåer av antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) tilsvarende eller høyere enn klinisk plasmaeksponering.

DXd var klastogent i både en *in vivo* mikronukleustest i benmarg hos rotter og en *in vitro* kromosomavvikstest i lunge fra kinesisk hamster, og det var ikke mutagent i en *in vitro* bakteriell revers mutasjonstest.

Ingen karsinogenitetsstudier har blitt utført med trastuzumabderukstekan.

Ingen dedikerte fertilitetsstudier har blitt utført med trastuzumabderukstekan. Basert på resultater fra generelle toksisitetsstudier hos dyr kan trastuzumabderukstekan redusere mannlig reproduksjonsevne og fertilitet.

Ingen dyrestudier av reproduksjons- og utviklingstoksitet har blitt utført med trastuzumabderukstekan. Basert på resultater fra generelle toksisitetsstudier hos dyr var trastuzumabderukstekan og DXd toksisk for celler i rask deling (lymfatiske/hematopoietiske organer, tarm og testikler) og DXd var gentoksisk, noe som indikerer mulig embryotoksitet og teratogenitet.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

L-histidin
L-histidinhydrokloridmonohydrat
Sukrose
Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Dette legemidlet skal ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt i pkt. 6.6, da det ikke er gjort studier på uforlikelighet.

Natriumklorid infusjonsvæske, oppløsning skal ikke brukes til rekonstituering eller fortynning da det kan medføre partikkeldannelse.

6.3 Holdbarhet

Uåpnet hetteglass

2 år.

Rekonstituert oppløsning

Kjemisk og fysikalsk stabilitet er vist i 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Av mikrobiologiske hensyn bør preparatet brukes umiddelbart. Dersom det ikke brukes umiddelbart er bruker ansvarlig for oppbevaringstid og -betingelser før bruk, vanligvis høyst 24 timer ved 2 °C til 8 °C, hvis ikke rekonstituering er utført under kontrollerte og validerte aseptiske forhold.

Fortynnet oppløsning

Det anbefales at den fortynnete oppløsningen brukes umiddelbart. Dersom den ikke brukes umiddelbart, kan den rekonstituerte oppløsningen fortynnet i infusjonsposer inneholdende 5 % glukoseoppløsning oppbevares ved romtemperatur (≤ 30 °C) i opptil 4 timer eller i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i opptil 24 timer, beskyttet mot lys. Disse oppbevaringstidene regnes fra rekonstitueringspunktet.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

Skal ikke fryses.

For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Enhertu leveres i 10 ml hetteglass av brunt borsilikat type 1-glass forseglet med fluorresinlaminert butylgummipropp og gult vippelukk og avrivningsshette av polypropylen/aluminium. Hver eske inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

For å hindre feilmedisinering er det viktig å sjekke hetteglassetikettene for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Enhertu (trastuzumabderukstekan) og ikke trastuzumab eller trastuzumabemtansin.

Relevante prosedyrer for tilberedning av kjemoterapeutiske legemidler skal brukes. Det skal brukes relevant aseptisk teknikk ved påfølgende rekonstituerings- og fortynningsprosedyrer.

Rekonstituering

- Rekonstitueres umiddelbart før fortynning.
- Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass for å få full dose. Beregn dosen (mg), nødvendig totalvolum av rekonstituert Enhertu-oppløsning og nødvendig antall hetteglass med Enhertu (se pkt. 4.2).
- Rekonstituer hvert 100 mg hetteglass ved bruk av en steril sprøyte til langsom injeksjon av 5 ml vann til injeksjonsvæsker i hvert hetteglass, slik at sluttkonsentrasjonen blir 20 mg/ml.
- Sving hetteglasset forsiktig til alt er oppløst. Skal ikke ristes.

- Inspiser den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging. Oppløsningen skal være klar og fargeløs til lysegul. Skal ikke brukes dersom synlige partikler observeres eller dersom oppløsningen er uklar eller misfarget.
- Dersom det ikke brukes umiddelbart, kan det rekonstituerte Enhertu-hetteglasset oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i opptil 24 timer fra rekonstitueringsstidspunktet, beskyttet mot lys. Skal ikke fryses.
- Det rekonstituerte legemidlet inneholder ikke konserveringsmiddel og er kun til engangsbruk.

Fortynning

- Fortynn det beregnede volumet av rekonstituert Enhertu i en infusjonspose inneholdende 100 ml 5 % glukoseoppløsning. Bruk ikke natriumkloridoppløsning (se pkt. 6.2). En infusjonspose av polyvinylklorid eller polyolefin (kopolymer av etylen og polypropylen) anbefales.
- Vend infusjonsposen forsiktig for å blande oppløsningen godt. Skal ikke ristes.
- Dekk til infusjonsposen for å beskytte mot lys.
- Dersom den ikke brukes umiddelbart, kan den oppbevares ved romtemperatur i opptil 4 timer, inkludert tilberedning og infusjon, eller i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i opptil 24 timer, beskyttet mot lys. Skal ikke fryses.
- Kast eventuelle rester fra hetteglasset.

Administrasjon

- Dersom den tilberedte oppløsningen har vært oppbevart i kjøleskap (2 °C til 8 °C), anbefales det at oppløsningen tempereres til romtemperatur før administrasjon, beskyttet mot lys.
- Administrer Enhertu som en intravenøs infusjon kun med et 0,20 eller 0,22 mikron slangefilter av polyetersulfon (PES) eller polysulfon (PS).
- Første dose skal administreres som en 90-minutters intravenøs infusjon. Hvis den forrige infusjonen ble tolerert godt, kan påfølgende doser av Enhertu administreres som 30-minutters infusjoner. Skal ikke administreres som en intravenøs stødose eller bolus (se pkt. 4.2).
- Enhertu skal ikke blandes med andre legemidler, og andre legemidler skal ikke administreres gjennom samme infusjonsslange.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1508/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER(E) AV BIOLOGISK (E) VIRKESTOFF(ER) OG TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISKE VIRKESTOFFER OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

Daiichi Sankyo Chemical Pharma Co., Ltd.
Onahama Plant
389-4, Izumimachi Shimokawa Aza Otsurugi, Iwaki,
Fukushima 971-8183
Japan

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt reseptplikt (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er) for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn første PSUR for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• Risikohåndteringsplan (RMP)

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

Andre risikominimeringsaktiviteter er nødvendige for sikker og effektiv bruk av legemidlet.

Før lansering i hvert medlemsland skal innehaver av markedsføringstillatelsen avtale innhold og format for opplæringsprogrammet, inkludert kommunikasjonsmedier, distribusjonsmåter og andre

aspekter ved programmet, med nasjonal kompetent myndighet. Innehaver av markedsføringstillatelsen skal i hvert medlemsland hvor ENHERTU (trastuzumabderukstekan) markedsføres sørge for at alt helsepersonell og pasienter/omsorgspersoner som har til hensikt å foreskrive, utlevere eller motta ENHERTU (trastuzumabderukstekan) har tilgang til / får utlevert en informasjonspakke som skal formidles via profesjonelle aktører, bestående av følgende:

I) Veiledning for helsepersonell for ILD/pneumonitt

Veiledningen for helsepersonell vil inneholde følgende hovedelementer:

- Sammenheng av viktige funn av trastuzumabderukstekanindusert ILD/pneumonitt (f.eks. frekvens, grad, tid til inntreden) observert i kliniske studier
- Beskrivelse av nødvendig monitorering og evaluering av ILD/pneumonitt hos pasienter som får trastuzumabderukstekan
- Detaljert beskrivelse av håndtering av ILD/pneumonitt hos pasienter som behandles med trastuzumabderukstekan, inkludert veiledning om legemiddelavbrudd, dosereduksjon og seponering av behandling på grunn av ILD/pneumonitt
- Påminnelse til helsepersonell om at de skal gjenta informasjonen om tegn og symptomer på ILD/pneumonitt ved hvert pasientbesøk, inkludert når pasienten skal oppsøke helsepersonell (f.eks. symptomer å være oppmerksom på, viktigheten av å møte til avtalte besøk)
- Påminnelse til helsepersonell om å gi pasienten pasientkortet, inkludert råd om at pasienten alltid skal ha med seg pasientkortet

Pasientkort

Pasientkortet vil inneholde følgende hovedelementer:

- Beskrivelse av den viktige risikoen for ILD/pneumonitt forbundet med bruk av trastuzumabderukstekan
- Beskrivelse av viktigste tegn og symptomer på ILD/pneumonitt og veiledning om når man skal oppsøke helsepersonell
- Kontaktopplysninger til forskriver av trastuzumabderukstekan
- Kryssreferanse til pakningsvedlegget

II) Veiledning for helsepersonell for forebygging av feilmedisinering

Veiledningen for helsepersonell vil inneholde følgende hovedelementer:

- Påminnelse til helsepersonell om mulig risiko for forveksling mellom Enhertu (trastuzumabderukstekan) og andre trastuzumabholdige legemidler og det HER2-rettete antistoff-legemiddelkonjugatet Kadcyla® (trastuzumabemtansin)
- Minimeringsaktiviteter mot forskrivningsfeil som følge av likhet i virkestoffnavn og tiltak for å unngå feil i legers forskrivningsfase
- Sammenligning av kommersielt utseende av Enhertu (trastuzumabderukstekan) med andre trastuzumabholdige legemidler og det HER2-rettete antistoff-legemiddelkonjugatet Kadcyla® (trastuzumabemtansin)
- Mulige minimeringsstrategier for å unngå feil i apotekenes tilberedningsfase
- Detaljert informasjon om dosering, administrasjonsmåte og tilberedning samt instruksjoner for å unngå feilmedisinering i sykepleieres administrasjonsfase

E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger Artikkel 14a(4) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
For å bekrefte effekt og sikkerhet av Enhertu ved behandling av voksne pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2-positiv brystkreft som har fått to eller flere tidligere anti-HER2-baserte regimer, skal innehaveren av markedsføringstillatelsen sende inn interimresultater fra studie DS-8201-A-U301, en multisenter, randomisert, åpen fase 3-studie med aktiv kontroll av Enhertu mot behandling valgt av utprøver, hos forsøkspersoner med HER2-positiv, inoperabel og/eller metastaserende brystkreft forbehandlet med tidligere standardbehandling med HER2-regimer, inkludert T-DM1.	Mars 2022

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE**KARTONG****1. LEGEMIDLETS NAVN**

Enhertu 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumabderukstekan

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder: 100 mg
trastuzumabderukstekan.
Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass med 5 ml oppløsning 20 mg/ml
trastuzumabderukstekan.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, polysorbat 80.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning.
Les pakningsvedlegget før bruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

Cytotoksisk

Enhertu skal ikke erstattes med trastuzumab eller trastuzumabemtansin.

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).
Skal ikke fryses.

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL****11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/20/1508/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC
SN
NN

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Enhertu 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
trastuzumabderukstekan
Til i.v. bruk etter rekonstituering og fortynning

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

100 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Enhertu 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning trastuzumabderukstekan

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du blir gitt dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Spør lege eller sykepleier hvis du har flere spørsmål eller trenger mer informasjon.
- Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Enhertu er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Enhertu
3. Hvordan Enhertu blir gitt
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Enhertu
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Enhertu er og hva det brukes mot

Hva Enhertu er

Enhertu er et legemiddel mot kreft som inneholder virkestoffet trastuzumabderukstekan. Én del av legemidlet er et monoklonalt antistoff som fester seg spesifikt til celler som har proteinet HER2 på overflaten (HER2-positive), som noen brystkreftceller har. Den andre aktive delen av Enhertu er DXd, en substans som kan drepe kreftceller. Når legemidlet har festet seg til HER2-positive kreftceller, kommer DXd inn i cellene og dreper dem.

Hva Enhertu brukes mot

Enhertu brukes til behandling av voksne som har:

- **HER2-positiv brystkreft** som har spredd seg til andre deler av kroppen eller ikke kan fjernes ved kirurgi, og
- forsøkt minst to andre behandlinger spesifikke for HER2-positiv brystkreft.

2. Hva du må vite før du får Enhertu

Du skal ikke få Enhertu

- dersom du er allergisk overfor trastuzumabderukstekan eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).

Snakk med lege eller sykepleier før du får Enhertu hvis du er usikker på om du er allergisk.

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller sykepleier før du får Enhertu, eller under behandlingen, dersom du har:

- hoste, kortpustethet, feber eller andre nye eller forverrede pustevansker. Dette kan være symptomer på en alvorlig og mulig dødelig lungesykdom kalt interstitiell lungesykdom.

- frysninger, feber, sår i munnen, magesmerter eller smerter ved vannlating. Dette kan være symptomer på en infeksjon forårsaket av redusert antall hvite blodceller som kalles nøytrofiler.
- ny eller forverret kortpustethet, hoste, tretthet, hevelse i ankler eller ben, uregelmessige hjerteslag, plutselig vektøkning, svimmelhet eller besvimelse. Dette kan være symptomer på en tilstand hvor hjertet ikke kan pumpe blod godt nok (redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon).
- leverproblemer. Det er mulig at legen må overvåke leveren din mens du får dette legemidlet.

Legen vil foreta undersøkelser før og under behandling med Enhertu.

Barn og ungdom

Enhertu er ikke anbefalt til personer under 18 år. Dette er fordi det ikke finnes informasjon om hvor godt det virker i denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Enhertu

Snakk med lege eller sykepleier dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

- **Graviditet**
Enhertu er **ikke anbefalt** under graviditet, da dette legemidlet kan skade det ufødte barnet. Snakk med lege umiddelbart dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid før eller under behandling.
- **Amming**
Du skal ikke amme under behandling med Enhertu og i minst 7 måneder etter siste dose. Dette er fordi det ikke er kjent om Enhertu går over i morsmelk. Snakk med legen om dette.
- **Prevensjon**
Bruk sikker prevensjon (svangerskapsforebygging) for å unngå å bli gravid mens du behandles med Enhertu.

Kvinner som tar Enhertu skal fortsette med prevensjon i minst 7 måneder etter siste dose med Enhertu.

Menn som tar Enhertu og har en partner som kan bli gravid skal bruke sikker prevensjon:

- under behandling og
- i minst 4 måneder etter siste dose med Enhertu.

Snakk med legen om hva som er den beste prevensjonen for deg. Snakk også med legen før du slutter med prevensjon.

- **Fertilitet**
Hvis du er en mann som behandles med Enhertu, skal du ikke bli far til et barn før 4 måneder etter behandling, og få veiledning om å lagre sæd før behandling, fordi legemidlet kan redusere din fertilitet. Snakk derfor om dette med legen før behandlingsstart.

Kjøring og bruk av maskiner

Det er ikke sannsynlig at Enhertu vil redusere din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Vær forsiktig dersom du føler deg trett, svimmel eller har hodepine.

3. Hvordan Enhertu blir gitt

Enhertu vil bli gitt til deg på et sykehus eller legekontor:

- Den anbefalte dosen av Enhertu er 5,4 mg per kilogram kroppsvekt, hver 3. uke.
- Legen eller sykepleieren vil gi deg Enhertu ved infusjon (drypp) i en blodåre.
- Din første infusjon vil bli gitt i løpet av 90 minutter. Dersom dette går fint, kan infusjonen på neste besøk bli gitt i løpet av 30 minutter.
- Legen bestemmer hvor mange behandlinger du trenger.
- Dersom du får infusjonsrelaterte symptomer, kan legen eller sykepleieren bremse infusjonen eller avbryte eller stoppe behandlingen.
- Før og under behandling med Enhertu vil legen foreta undersøkelser som kan omfatte:
 - blodprøver for å sjekke blodcellene, leveren og nyrene dine
 - undersøkelser for å sjekke hjertet og lungene dine.
- Legen kan redusere dosen din eller avbryte behandlingen midlertidig eller permanent, avhengig av dine bivirkninger.

Dersom du ikke møter opp for å få Enhertu

Kontakt legen umiddelbart for å avtale nytt tidspunkt for besøk.

Det er svært viktig at du ikke går glipp av en dose med dette legemidlet.

Dersom du avbryter behandling med Enhertu

Du skal ikke avbryte behandling med Enhertu uten å sjekke med legen.

Spør legen eller sykepleieren dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Snakk med lege dersom du opplever bivirkninger, også de som ikke er nevnt i pakningsvedlegget.

Snakk med lege umiddelbart dersom du merker noen av følgende symptomer. De kan være tegn på en alvorlig, muligens dødelig bivirkning. Umiddelbar medisinsk behandling kan bidra til at disse problemene ikke blir mer alvorlige.

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- En lungesykdom kalt interstitiell lungesykdom med symptomer som kan omfatte hoste, kortpustethet, feber eller andre nye eller forverrede pustevansker
- En infeksjon forårsaket av redusert antall nøytrofiler (en type hvite blodceller), med symptomer som kan omfatte frysninger, feber, sår i munnen, magesmerter eller smerter ved vannlating
- Et hjerteproblem kalt redusert venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon, med symptomer som kan omfatte ny eller forverret kortpustethet, hoste, tretthet, hevelse i ankler eller ben, uregelmessige hjerteslag, plutselig vektøkning, svimmelhet eller besvimelse

Andre bivirkninger

Snakk med lege eller sykepleier dersom du merker noen av følgende bivirkninger:

Svært vanlige (kan ramme flere enn 1 av 10 personer)

- kvalme, oppkast
- forstoppelse
- magesmerter, fordøyelsesbesvær
- redusert appetitt
- diaré
- tretthet

- hårtap
- utslett
- hoste
- hodepine
- infeksjoner i nese og svelg, inkludert influensalignende symptomer
- blemmer i eller rundt munnen
- pustevansker
- neseblødning
- tørre øyne
- svimmelhet
- blodprøver som viser lavt kaliumnivå i blodet
- blodprøver som viser redusert antall røde eller hvite blodceller eller blodplater
- blodprøver som viser økt nivå av leverenzymene aspartataminotransferase eller alaninaminotransferase

Vanlige (kan ramme inntil 1 av 10 personer)

- reaksjoner relatert til infusjon av legemidlet, som kan omfatte feber, frysninger, rødme, kløe eller utslett
- feber sammen med redusert antall hvite blodceller kalt nøytrofiler

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger. Dette gjelder også bivirkninger som ikke er nevnt i pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Enhertu

Enhertu vil bli oppbevart av helsepersonell på sykehuset eller legekontoet hvor du får behandling. Oppbevaringsbetingelsene er som følger:

- Oppbevares utilgjengelig for barn.
- Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken og hetteglasset etter EXP. Utløpsdatoen er den siste dagen i den angitte måneden.
- Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
- Den tilberedte oppløsningen er stabil i opptil 24 timer ved 2 °C - 8 °C beskyttet mot lys, og skal deretter kastes.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Enhertu

- Virkestoff er trastuzumabderukstekan.
Ett hetteglass med pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inneholder 100 mg trastuzumabderukstekan. Etter rekonstituering inneholder ett hetteglass med 5 ml oppløsning 20 mg/ml trastuzumabderukstekan.
- Andre innholdsstoffer er L-histidin, L-histidinhydrokloridmonohydrat, sukrose, polysorbat 80.

Hvordan Enhertu ser ut og innholdet i pakningen

Enhertu er et hvitt til gulhvitt lyofilisert pulver som leveres i et hetteglass av klart, brunt glass, med gummipropp, aluminiumsforsigling og vippelukk av plast.

Hver eske inneholder 1 hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

Tilvirker

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Tyskland

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44 (0) 800 028 5122

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency) vil, minst en gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (the European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu> og på nettstedet til www.felleskatalogen.no.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

For å hindre feilmedisinering er det viktig å sjekke hetteglassetikettene for å sikre at legemidlet som tilberedes og administreres er Enhertu (trastuzumabderukstekan) og ikke trastuzumab eller trastuzumabemtansin.

Relevante prosedyrer for tilberedning av kjemoterapeutiske legemidler skal brukes. Det skal brukes relevant aseptisk teknikk ved påfølgende rekonstituerings- og fortynningsprosedyrer.

Rekonstituering

- Rekonstitueres umiddelbart før fortynning.
- Det kan være nødvendig med mer enn ett hetteglass for å få full dose. Beregn dosen (mg), nødvendig totalvolum av rekonstituert Enhertu-oppløsning og nødvendig antall hetteglass med Enhertu.
- Rekonstituer hvert 100 mg hetteglass ved bruk av en steril sprøyte til langsom injeksjon av 5 ml vann til injeksjonsvæsker i hvert hetteglass, slik at sluttkonsentrasjonen blir 20 mg/ml.
- Sving hetteglasset forsiktig til alt er oppløst. Skal ikke ristes.
- Inspiser den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging. Oppløsningen skal være klar og fargeløs til lysegul. Skal ikke brukes dersom synlige partikler observeres eller dersom oppløsningen er uklar eller misfarget.
- Dersom det ikke brukes umiddelbart, kan det rekonstituerte Enhertu-hetteglasset oppbevares i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i opptil 24 timer fra rekonstitueringspunktet, beskyttet mot lys. Skal ikke fryses.
- Det rekonstituerte legemidlet inneholder ikke konserveringsmiddel og er kun til engangsbruk.

Fortynning

- Fortynn det beregnede volumet av rekonstituert Enhertu i en infusjonspose inneholdende 100 ml 5 % glukoseoppløsning. Bruk ikke natriumkloridoppløsning. En infusjonspose av polyvinylklorid eller polyolefin (kopolymer av etylen og polypropylen) anbefales.
- Vend infusjonsposen forsiktig for å blande oppløsningen godt. Skal ikke ristes.
- Dekk til infusjonsposen for å beskytte mot lys.

- Dersom den ikke brukes umiddelbart, kan den oppbevares ved romtemperatur i opptil 4 timer, inkludert tilberedning og infusjon, eller i kjøleskap ved 2 °C til 8 °C i opptil 24 timer, beskyttet mot lys. Skal ikke fryses.
- Kast eventuelle rester fra hetteglasset.

Administrasjon

- Dersom den tilberedte oppløsningen har vært oppbevart i kjøleskap (2 °C til 8 °C), anbefales det at oppløsningen tempereres til romtemperatur før administrasjon, beskyttet mot lys.
- Administrer Enhertu som en intravenøs infusjon kun med et 0,20 eller 0,22 mikron slangefilter av polyetersulfon (PES) eller polysulfon (PS).
- Første dose skal administreres som en 90-minutters intravenøs infusjon. Hvis den forrige infusjonen ble tolerert godt, kan påfølgende doser av Enhertu administreres som 30-minutters infusjoner. Skal ikke administreres som en intravenøs støtdose eller bolus.
- Enhertu skal ikke blandes med andre legemidler, og andre legemidler skal ikke administreres gjennom samme infusjonsslange.

Destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

VEDLEGG IV

**KONKLUSJONER VEDRØRENDE UTSTEDELSE AV BETINGET
MARKEDSFØRINGSTILLATELSE FREMLAGT AV DET EUROPEISKE
LEGEMIDDELKONTORET (THE EUROPEAN MEDICINES AGENCY)**

Konklusjoner fremlagt av Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vedrørende:

- **Betinget markedsføringstillatelse**

Etter vurdering av søknaden mener CHMP at nytte-rikisikoforholdet er positivt slik at utstedelse av en betinget markedsføringstillatelse kan anbefales. Dette er nærmere beskrevet i den europeiske offentlige evalueringsrapporten (EPAR).

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking

Enhertu (trastuzumabderukstekan) 100 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Indikasjon: *Voksne:* Som monoterapi til pasienter med inoperabel eller metastaserende HER2 positiv brystkreft som har fått 2 eller flere tidligere anti HER2 baserte regimer.

Dosering: Anbefalt dose: 5,4 mg/kg gitt som i.v. infusjon 1 gang hver 3. uke (21 dagerssyklus) frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet. Første dose skal gis som en 90 minutters i.v. infusjon. Hvis forrige infusjon ble tolerert godt, kan påfølgende doser gis som 30 minutters infusjoner.

Dosejustering: Behandling av bivirkninger kan kreve midlertidig avbrudd, dosereduksjon eller seponering (se SPC pkt. 4.2.). Dosen skal ikke økes igjen etter en reduksjon.

Spesielle pasientgrupper: *Nedsatt leverfunksjon:* Potensielt behov for dosejustering ved totalbilirubin $>1,5 \times$ ULN, uavhengig av ASAT-verdi, kan ikke fastslås, da data mangler. Disse pasientene skal derfor monitoreres nøye.

Nedsatt nyrefunksjon: Potensielt behov for dosejustering ved alvorlig nedsatt nyrefunksjon kan ikke fastslås, da data mangler. En høyere insidens av ILD grad 1 og 2 er sett ved moderat nedsatt nyrefunksjon. Pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon skal monitoreres nøye.

Eldre: Begrensede data for pasienter ≥ 75 år.

Forsiktighetsregler: Skal forskrives av lege og administreres under tilsyn av helsepersonell med erfaring innen bruk av kreftlegemidler. For å hindre feilmedisinering skal hetteglassetikettene sjekkes for å sikre at legemidlet som brukes er Enhertu (trastuzumabderukstekan) og ikke trastuzumab eller trastuzumabemtansin. Enhertu skal ikke erstattes med trastuzumab eller trastuzumabemtansin.

Interstitiell lungesykdom (ILD)/pneumonitt: Er rapportert, inkl. dødelige utfall. Pasienten skal monitoreres for tegn på ILD/pneumonitt.

Pasienter med mistenkt ILD/pneumonitt skal evalueres ved radiografisk undersøkelse, fortrinnsvis computertomografi (CT)-skanning.

Nøytropeni: Nøytropeni, inkl. febril nøytropeni, er sett. Komplet blodtelling skal foretas for oppstart av behandling og for hver dose, og som klinisk indisert.

Reduksjon i venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF): Er sett ved anti HER2-behandling. Behandling med Enhertu er ikke undersøkt hos pasienter med LVEF ≤ 50 % for behandlingsstart. Standard hjertefunksjonsundersøkelse (EKG eller MUGA skanning) skal foretas for å vurdere LVEF før oppstart av behandling og regelmessig under behandling som klinisk indisert. Seponeres permanent hvis LVEF $<40\%$ eller absolutt reduksjon fra baseline på $>20\%$ bekreftes. Seponeres permanent ved symptomatisk kongestiv hjertesvikt.

Moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon: Begrensede data. Gis med forsiktighet.

Graviditet, amming og fertilitet:

Graviditet: Bruk hos gravide anbefales ikke, og pasienten skal informeres om mulig risiko for fosteret. Graviditetsstatus skal undersøkes før behandling. Kvinner i fertil alder skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 7 måneder etter siste dose. Menn med kvinnelige partnere i fertil alder skal bruke sikker prevensjon under behandling og i minst 4 måneder etter siste dose. Kvinner som blir gravide skal umiddelbart kontakte lege. Ved graviditet under behandling eller innen 7 måneder etter siste dose, anbefales nøye monitorering.

Amming: Kvinner skal ikke amme under behandling eller de første 7 månedene etter siste dose. Det må tas en beslutning om amming skal opphøre eller behandling avstås fra, basert på nytte-/risikovurdering.

Fertilitet: Basert på resultater fra dyrestudier kan mannlig reproduksjonsfunksjon og fertilitet reduseres. Ukjent om trastuzumabderukstekan eller dets metabolitter finnes i sæd. Før behandlingsstart skal mannlige pasienter rådes til å be om veiledning om sædlagring. Mannlige pasienter skal ikke fryse ned eller donere sæd i behandlingsperioden og i minst 4 måneder etter siste dose.

Bivirkninger: *Svært vanlige:* Anemi, leukopeni, lymfopeni, nøytropeni, trombocytopeni, abdominalsmerter, diaré, dyspepsi, forstoppelse, kvalme, oppkast, stomatitt, fatigue, alopesi, utslett, øvre luftveisinfeksjon, dyspné, epistakse, hoste, interstitiell lungesykdom, hodepine, svimmelhet, hypokalemi, redusert appetitt, økt ALAT, økt ASAT, ejeksjonsfraksjon redusert, tørre øyne.

Vanlige: Febril nøytropeni, infusjonsrelaterte reaksjoner.

Reseptgruppe C. Pakninger, priser og refusjon: 1 stk (hettegl) 22341,00 NOK, Ikke refundert.

Referanser: Basert på ENHERTU® (trastuzumabderukstekan) SPC (18.01.2021).

For utfyllende informasjon om dosering, interaksjoner, advarsler/forsiktighetsregler og bivirkninger se Enhertu SPC.



Daiichi Sankyo Nordics ApS

Amagerfælledvej 106, 2. sal

2300 København S

T: +45 88 44 45 45

www.nordics.daiichi-sankyo.eu



AstraZeneca AS

Fredrik Selmers vei 6,

Etterstad, 0601 Oslo

T: 21 00 64 00

www.astrazeneca.no

www.astrazenecaconnect.no