

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Enhertu 100 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Et hætteglas med pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning indeholder 100 mg trastuzumab deruxtecan. Efter rekonstitution indeholder et hætteglas med 5 ml opløsning 20 mg/ml trastuzumab deruxtecan (se pkt. 6.6).

Trastuzumab deruxtecan er et antistof-lægemiddelkonjugat (antibody-drug conjugate, ADC), der indeholder et humaniseret anti-HER2 IgG1 monoklonalt antistof (mAb) med den samme aminosyresekvens som trastuzumab fremstillet i mammale celler (ovarieceller fra kinesisk hamster), der er kovalent bundet til DXd, et exatecanderivat og en topoisomerase I-hæmmer, via en tetrapeptidbaseret linker, der kan spaltes. Ca. 8 molekyler deruxtecan er bundet til hvert antistofmolekyle.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvidt til gullig-hvidt lyofiliseret pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Enhertu som monoterapi er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-positiv brystcancer, som har fået to eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer.

4.2 Dosering og administration

Enhertu skal ordineres af en læge og administreres under overvågning af en sundhedsperson med erfaring i at anvende anticancer-lægemidler. For at forhindre lægemiddelfejl er det vigtigt at kontrollere hætteglassenes etiketter for at sikre, at lægemidlet, der forberedes og administreres, er Enhertu (trastuzumab deruxtecan) og ikke trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

Enhertu må ikke substitueres med trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

Patienter i behandling med trastuzumab deruxtecan skal have dokumenteret HER2-positiv tumorstatus defineret som en score på 3+ ved immunhistokemi (IHC) eller et forhold på $\geq 2,0$ ved *in situ*-hybridisering (ISH) eller ved fluorescens *in situ*-hybridisering (FISH) vurderet ved hjælp af CE-mærket *in vitro* diagnostisk (IVD) medicinsk udstyr. Hvis CE-mærket IVD ikke er tilgængeligt, skal HER2-status vurderes med en anden valideret test.

Dosering

Den anbefalede dosis af Enhertu er 5,4 mg/kg, givet som en intravenøs infusion én gang hver 3. uge (21-dages cyklus) indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet.

Den indledende dosis skal administreres som en 90-minutters intravenøs infusion. Hvis den forudgående infusion var veltolereret, kan efterfølgende doser af Enhertu administreres som 30-minutters infusioner. Der kan administreres antiemetika i henhold til lokal medicinsk praksis alt efter patientens tolerance for profylakse eller behandling.

Infusionshastigheden af Enhertu skal sænkes eller afbrydes, hvis patienten udvikler infusionsrelaterede symptomer. Enhertu skal seponeres permanent i tilfælde af svære infusionsreaktioner.

Dosismodifikationer

Behandling af bivirkninger kan kræve midlertidig afbrydelse, dosisreduktion eller seponering af behandling med Enhertu i henhold til retningslinjerne i tabel 1 og 2.

Enhertu-dosen må ikke optrappes igen, efter dosis er blevet reduceret.

Tabel 1: Dosisreduktionsskema

| Dosisreduktionsskema (Startdosis er 5,4 mg/kg) | Dosis, der skal administreres |
|---|-------------------------------|
| Første dosisreduktion | 4,4 mg/kg |
| Anden dosisreduktion | 3,2 mg/kg |
| Krav til yderligere dosisreduktion | Seponer behandlingen |

Tabel 2: Dosismodifikationer for bivirkninger

| Bivirkning | Sværhedsgrad | Behandlingsmodifikation |
|--|--|--|
| Interstitiel lungesygdom (ILD)/pneumonitis | Asymptomatisk ILD/pneumonitis (grad 1) | Afbryd Enhertu, indtil normalisering til grad 0, dernæst: <ul style="list-style-type: none">Hvis normalisering i løbet af 28 dage eller mindre fra debutdato, bibeholdes dosis.Hvis normalisering i løbet af mere end 28 dage fra debutdato, reduceres dosis ét niveau (se tabel 1).Overvej kortikosteroidbehandling, så snart der er mistanke om ILD/pneumonitis (se pkt. 4.4). |
| | Symptomatisk ILD/pneumonitis (grad 2 eller højere) | <ul style="list-style-type: none">Seponer Enhertu permanent.Påbegynd straks kortikosteroidbehandling, så snart der er mistanke om ILD/pneumonitis (se pkt. 4.4). |
| Neutropeni | Grad 3 (mindre end $1,0-0,5 \times 10^9/l$) | <ul style="list-style-type: none">Afbryd Enhertu, indtil bedring til grad 2 eller mindre, oprethold derefter dosis. |
| | Grad 4 (mindre end $0,5 \times 10^9/l$) | <ul style="list-style-type: none">Afbryd Enhertu, indtil normalisering til grad 2 eller mindre.Nedsæt dosis med ét trin (se tabel 1). |

| Bivirkning | Sværhedsgrad | | Behandlingsmodifikation |
|--|---|--|--|
| Febril neutropeni | Absolut neutrofilital mindre end $1,0 \times 10^9/l$, og temperatur over $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ eller en vedvarende temperatur på $38 \text{ }^\circ\text{C}$ eller derover i mere end en time. | | <ul style="list-style-type: none"> Afbryd Enhertu, indtil symptomerne er væk. Nedsæt dosis med ét trin (se tabel 1). |
| Nedsat venstre ventrikels uddrivningsfraktion (left ventricular ejection fraction, LVEF) | LVEF over 45 % og absolut reduktion fra baseline er 10 % til 20 % | | <ul style="list-style-type: none"> Fortsæt behandling med Enhertu. |
| | LVEF 40 % til 45 % | Og absolut reduktion fra baseline er under 10 % | <ul style="list-style-type: none"> Fortsæt behandling med Enhertu. Gentag LVEF-vurderingen inden for 3 uger. |
| | | Og absolut reduktion fra baseline er fra 10 % til 20 % | <ul style="list-style-type: none"> Afbryd Enhertu. Gentag LVEF-vurderingen inden for 3 uger. Hvis LVEF ikke er bedret til inden for 10 % fra baseline, seponeres Enhertu permanent. Hvis LVEF bedres til inden for 10 % fra baseline, genoptages behandlingen med Enhertu med den samme dosis. |
| | LVEF mindre end 40 % eller absolut reduktion fra baseline er over 20 % | | <ul style="list-style-type: none"> Afbryd Enhertu Gentag LVEF-vurderingen inden for 3 uger. Hvis LVEF på mindre end 40 % eller absolut reduktion fra baseline på over 20 % bekræftes, seponeres Enhertu permanent. |
| | Symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens (CHF) | | <ul style="list-style-type: none"> Seponer Enhertu permanent. |

Toksicitetsgraderne er i overensstemmelse med National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03 (NCI-CTCAE v.4.03).

Forsinket eller glemt dosis

Hvis en planlagt dosis er forsinket eller glemt, skal den administreres snarest muligt uden at vente til den næste planlagte cyklus. Administrationsskemaet skal justeres, så der stadig er et 3-ugers interval mellem doserne. Infusionen skal administreres med den dosis og hastighed, som patienten tolererede ved den seneste infusion.

Specielle populationer

Ældre

En dosisjustering af Enhertu er ikke nødvendig hos patienter i alderen 65 år eller ældre. Der foreligger begrænsede data hos patienter ≥ 75 år.

Nedsat nyrefunktion

En dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med let (kreatininclearance (CrCl) ≥ 60 og < 90 ml/min) eller moderat (CrCl ≥ 30 og < 60 ml/min) nedsat nyrefunktion (se pkt. 5.2). Det mulige behov for dosisjustering hos patienter med svært nedsat nyrefunktion kan ikke bestemmes som følge af utilstrækkelige data. En højere forekomst af grad 1 og 2 ILD er blevet observeret hos patienter med

moderat nedsat nyrefunktion. Patienter med moderat eller svært nedsat nyrefunktion skal overvåges nøje (se pkt. 5.2).

Nedsat leverfunktion

En dosisjustering er ikke nødvendig hos patienter med totalt bilirubin $\leq 1,5$ gange øvre normalgrænse (*upper limit of normal*, ULN) uanset værdien af aspartattransaminase (ASAT). Det mulige behov for dosisjustering hos patienter med totalt bilirubin $> 1,5$ gange ULN uanset værdien af ASAT kan ikke bestemmes som følge af utilstrækkelige data. Derfor bør disse patienter overvåges nøje (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pædiatrisk population

Enhertus sikkerhed og virkning hos børn og unge under 18 år er ikke klarlagt. Der foreligger ingen data.

Administration

Enhertu er til intravenøs anvendelse. Det skal rekonstitueres og fortyndes af en sundhedsperson og administreres som en intravenøs infusion. Enhertu må ikke administreres som en intravenøs push eller bolus.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

For at forhindre lægemiddelfejl er det vigtigt at kontrollere hætteglassenes etiketter for at sikre, at lægemidlet, der forberedes og administreres, er Enhertu (trastuzumab deruxtecan) og ikke trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Interstitiel lungesygdom/pneumonitis

Der er rapporteret tilfælde af interstitiel lungesygdom (ILD) og/eller pneumonitis med Enhertu (se pkt. 4.8). Der er observeret dødelige udfald. Patienterne skal rådes til straks at indrapportere hoste, dyspnø, feber og/eller eventuelle nye eller forværrede åndedrætssymptomer. Patienterne skal overvåges for tegn og symptomer på ILD/pneumonitis. Evidens for ILD/pneumonitis skal straks undersøges. Patienter med mistænkt ILD/pneumonitis skal vurderes ved billeddiagnostisk udredning, helst ved en computertomografisk (CT) scanning. Der bør overvejes en konsultation med en lungespecialist. Ved asymptomatisk (grad 1) ILD/pneumonitis bør kortikosteroidbehandling overvejes (f.eks. $\geq 0,5$ mg/kg prednisolon eller tilsvarende). Enhertu skal afbrydes indtil normalisering til grad 0 og kan genoptages i henhold til instruktionerne i tabel 2 (se pkt. 4.2). Ved symptomatisk ILD/pneumonitis (grad 2 eller højere) skal kortikosteroidbehandling straks påbegyndes (f.eks. ≥ 1 mg/kg prednisolon eller tilsvarende) og fortsættes i mindst 14 dage eller indtil fuldstændig normalisering af kliniske fund og fund ved CT-scanning af thorax. Derefter trappes der gradvist ned i mindst 4 uger. Enhertu skal seponeres permanent hos patienter, som bliver diagnosticeret med symptomatisk (grad 2 eller højere) ILD/pneumonitis (se pkt. 4.2). Patienter med ILD/pneumonitis i anamnesen kan have en øget risiko for at udvikle ILD/pneumonitis.

Neutropeni

Der er rapporteret tilfælde af neutropeni, herunder febril neutropeni, i kliniske studier med Enhertu. Der skal udføres fuldstændige blodtællinger før påbegyndelse af Enhertu og før hver dosis, samt hvis det er klinisk indiceret. Baseret på sværhedsgraden af neutropeni kan det være nødvendigt at afbryde eller reducere Enhertu (se pkt. 4.2).

Nedsat venstre ventrikels uddrivningsfraktion

Der er blevet observeret en nedsat venstre ventrikels uddrivningsfraktion (LVEF) ved anti-HER2-behandlinger. Hos 234 patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-positiv brystcancer, som fik Enhertu 5,4 mg/kg, er der rapporteret tre tilfælde (1,3 %) af asymptomatisk nedsat LVEF, hvoraf 2 (0,9 %) var grad 2, og 1 (0,4 %) var grad 3. Den observerede hyppighed af nedsat LVEF baseret på laboratorieparametrene (ekkokardiogram eller multigated acquisition [MUGA]-scanning) var 37 (16,9 %), alle var grad 2. Der blev ikke observeret nogen reduktion i LVEF til under 40 % eller en absolut reduktion fra baseline over 20 %. Behandling med Enhertu er ikke blevet undersøgt hos patienter med LVEF under 50 % før behandlingsstart (se pkt. 4.8).

Der bør udføres standardtest af hjertefunktionen (ekkokardiogram eller MUGA-scanning) for at vurdere LVEF, før Enhertu påbegyndes og med regelmæssige intervaller i løbet af behandlingen efter klinisk indikation. Enhertu skal seponeres permanent, hvis der bekræftes en LVEF under 40 % eller en absolut reduktion fra baseline over 20 %. Enhertu skal seponeres permanent hos patienter med symptomatisk kongestiv hjerteinsufficiens (CHF) (se pkt. 4.2).

Embryoføtal toksicitet

Enhertu kan forårsage skade på fosteret, når det administreres til en gravid kvinde. Der er efter markedsføring rapporteret om, at brug af trastuzumab, en HER2-receptorantagonist, under graviditet førte til tilfælde af oligohydramnios, der manifesterede sig som dødelig lungehypoplasi, skeletanomalier og neonatal død. Baseret på fund hos dyr og præparatets virkningsmekanisme kan topoisomerase I-hæmmerkomponenten af Enhertu, DXd, også forårsage embryoføtal skade, når det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 4.6).

Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder skal verificeres, inden Enhertu påbegyndes. Patienten skal informeres om den mulige risiko for fosteret. Kvinder i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraktion under behandlingen og i mindst 7 måneder efter den sidste dosis af Enhertu. Mandlige patienter med kvindelige partnere i den fertile alder skal rådes til at anvende sikker kontraktion under behandlingen med Enhertu og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis af Enhertu (se pkt. 4.6).

Patienter med moderat eller svært nedsat leverfunktion

Der er begrænsede data for patienter med moderat nedsat leverfunktion og ingen data for patienter med svært nedsat leverfunktion. Da metabolisme og galdeudskillelse er de primære eliminationsveje for topoisomerase I-hæmmeren DXd, bør Enhertu administreres med forsigtighed hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.2 og 5.2).

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Administration sammen med ritonavir, en hæmmer af OATP1B, CYP3A og P-gp, eller med itraconazol, en potent hæmmer af CYP3A og P-gp, førte ikke til nogen klinisk betydelig (ca. 10-20 %) forhøjelse af eksponeringen for trastuzumab deruxtecan eller den frigivne topoisomerase I-hæmmer, DXd. En dosisjustering er ikke nødvendig ved administration af trastuzumab deruxtecan sammen med lægemidler, der er hæmmere af CYP3A- eller OATP1B- eller P-gp-transportere (se pkt. 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder/kontraception hos mænd og kvinder

Graviditetsstatus for kvinder i den fertile alder skal verificeres, inden Enhertu påbegyndes.

Kvinder i den fertile alder skal bruge sikker prævention under behandling med Enhertu og i mindst 7 måneder efter den sidste dosis.

Mænd med kvindelige partnere i den fertile alder skal bruge sikker kontraception under behandling med Enhertu og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis.

Graviditet

Der er ingen tilgængelige data fra anvendelse af Enhertu til gravide kvinder. Trastuzumab, en HER2-receptorantagonist, kan imidlertid forårsage fosterskade, når det administreres til en gravid kvinde. Der er efter markedsføring rapporter om, at brug af trastuzumab under graviditet førte til tilfælde af oligohydramnios, som i nogle tilfælde manifesterede sig som dødelig lungehypoplasi, skeletanomali og neonatal død. Baseret på fund hos dyr og præparatets virkningsmekanisme kan topoisomerase I-hæmmerkomponenten af Enhertu, DXd, også forventes at forårsage embryoføtal skade, når det administreres til en gravid kvinde (se pkt. 5.3).

Enhertu bør ikke anvendes til gravide kvinder, og patienterne skal informeres om de mulige risici for fosteret, før de bliver gravide. Kvinder, som bliver gravide, skal straks kontakte lægen. Hvis en kvinde bliver gravid under behandlingen med Enhertu, eller inden for 7 måneder efter den sidste dosis af Enhertu, anbefales en nøje overvågning.

Amning

Det er ukendt, om trastuzumab deruxtecan udskilles i human mælk. Humant IgG udskilles i human mælk, og risikoen for absorption og alvorlige bivirkninger for spædbarnet er ukendt. Derfor bør kvinder ikke amme under behandlingen med Enhertu eller i 7 måneder efter den sidste dosis. Det bør besluttes, om amning eller behandling skal ophøre, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele af behandling med Enhertu for moderen.

Fertilitet

Der er ikke udført dedikerede fertilitetsstudier med trastuzumab deruxtecan. Baseret på resultater fra dyretoksicitetsforsøg kan Enhertu muligvis hæmme reproduktionsfunktionen og fertiliteten hos mænd. Det er ukendt, om trastuzumab deruxtecan eller dets metabolitter kan findes i sædvæske. Mandlige patienter bør opfordres til at søge rådgivning om opbevaring af sæd, inden behandlingen påbegyndes. Mandlige patienter må ikke nedfryse eller donere sæd under hele behandlingsperioden og i mindst 4 måneder efter den sidste dosis af Enhertu.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Enhertu kan muligvis i mindre grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner. Patienterne skal rådes til forsigtighed, når de fører motorkøretøj eller betjener maskiner, hvis de oplever træthed, hovedpine eller svimmelhed under behandlingen med Enhertu (se pkt. 4.8).

4.8 Bivirkninger

Sammenfatning af sikkerhedsprofilen

De mest almindelige bivirkninger var kvalme (79,9 %), træthed (60,3 %), opkastning (48,7 %), alopeci (46,2 %), forstoppelse (35,9 %), nedsat appetit (34,6 %), anæmi (33,8 %), neutropeni (32,5 %), diarré (30,8 %), trombocytopeni (23,1 %), hoste (21,4 %), leukopeni (20,5 %) og hovedpine (20,1 %).

De mest almindelige National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.4.03) grad ≥ 3 bivirkninger var neutropeni (18,8 %), anæmi (9,0 %), kvalme (6,8 %), træthed (6,4 %), leukopeni (5,6 %), lymfopeni (5,1 %), opkastning (4,3 %), trombocytopeni (4,3 %), hypokaliæmi (3,4 %), interstitiel lungesygdom (ILD, 3,0 %), diarré (2,6 %), febril neutropeni (1,7 %), dyspnø (1,7 %), abdominalsmerter (1,3 %), nedsat appetit (1,3 %) og forhøjet alaninaminotransferase (1,3 %). Hos 2,6 % af patienterne førte ILD til døden.

Der forekom dosisafbrydelser som følge af bivirkninger hos 27 % af patienterne i behandling med Enhertu. De hyppigste bivirkninger forbundet med dosisafbrydelse var neutropeni (14,5 %), anæmi (3,4 %), øvre luftvejsinfektion (3,0 %), leukopeni (3,0 %), ILD (2,6 %), trombocytopeni (2,6 %) og træthed (2,1 %). Der forekom dosisreduktioner hos 15 % af patienterne i behandling med Enhertu. De hyppigste bivirkninger forbundet med dosisreduktion var træthed (3,8 %), kvalme (3,4 %) og neutropeni (3,4 %). Der forekom seponering af behandling som følge af en bivirkning hos 12 % af patienterne i behandling med Enhertu. Den hyppigste bivirkning forbundet med permanent seponering var ILD (9,4 %).

Tabel over bivirkninger

Enhertus sikkerhed er blevet evalueret i en puljet analyse af 234 patienter med ikke-resektabel eller metastatisk HER2-positiv brystcancer, som fik mindst én dosis Enhertu 5,4 mg/kg i kliniske studier. Den mediane varighed af eksponering for Enhertu var 9,8 måneder (interval 0,7 til 37,1 måneder).

Bivirkninger hos patienter, der fik mindst én dosis Enhertu i kliniske studier, er vist i tabel 3. Bivirkningerne er opstillet efter MedDRA-systemorganklasse og hyppighedskategorier. Hyppighedskategorierne er defineret som: meget almindelig ($\geq 1/10$), almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$), meget sjælden ($< 1/10.000$) og ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver hyppighedsgruppering er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger anføres først.

Tabel 3: Bivirkninger hos patienter i behandling med trastuzumab deruxtecan

| Systemorganklasse/foretrukken terminologi eller gruppeterminologi | Hyppighed |
|---|------------------|
| Infektioner og parasitære sygdomme | |
| Øvre luftvejsinfektion ^a | Meget almindelig |
| Blod og lymfesystem | |
| Neutropeni ^b | Meget almindelig |
| Anæmi ^c | Meget almindelig |
| Leukopeni ^d | Meget almindelig |
| Lymfopeni ^e | Meget almindelig |
| Trombocytopeni ^f | Meget almindelig |
| Febril neutropeni | Almindelig |
| Metabolisme og ernæring | |
| Hypokaliæmi | Meget almindelig |
| Nedsat appetit | Meget almindelig |
| Nervesystemet | |
| Hovedpine ^g | Meget almindelig |

| Systemorganklasse/foretrukken terminologi eller gruppeterminologi | Hyppighed |
|--|------------------|
| Svimmelhed | Meget almindelig |
| Øjne | |
| Tørre øjne | Meget almindelig |
| Luftveje, thorax og mediastinum | |
| Interstitiel lungesygdom ^h | Meget almindelig |
| Dyspnø | Meget almindelig |
| Hoste | Meget almindelig |
| Epistaksis | Meget almindelig |
| Mave-tarm-kanalen | |
| Kvalme | Meget almindelig |
| Opkastning | Meget almindelig |
| Diarré | Meget almindelig |
| Abdominal smerter ⁱ | Meget almindelig |
| Forstoppelse | Meget almindelig |
| Stomatitis ^j | Meget almindelig |
| Dyspepsi | Meget almindelig |
| Hud og subkutane væv | |
| Alopeci | Meget almindelig |
| Udslæt ^k | Meget almindelig |
| Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet | |
| Træthed ^l | Meget almindelig |
| Undersøgelser | |
| Forhøjet alaninaminotransferase | Meget almindelig |
| Forhøjet aspartataminotransferase | Meget almindelig |
| Nedsat uddrivningsfraktion ^m | Meget almindelig |
| Traumer, forgiftninger og behandlingskomplikationer | |
| Infusionsrelaterede reaktioner ⁿ | Almindelig |

^a Inkluderer influenza, influenzalignende sygdom og øvre luftvejsinfektion.

^b Inkluderer neutropeni og nedsat neutrofiltal.

^c Inkluderer anæmi, nedsat hæmoglobin, nedsat antal røde blodlegemer og nedsat hæmatokrit.

^d Inkluderer leukopeni og nedsat antal hvide blodlegemer.

^e Inkluderer lymfopeni og nedsat lymfocytaltal.

^f Inkluderer trombocytopeni og nedsat trombocytaltal.

^g Inkluderer hovedpine, sinus hovedpine og migræne.

^h Interstitiel lungesygdom inkluderer hændelser, som blev bedømt som værende ILD: pneumonitis, interstitiel lungesygdom, åndedrætssvigt, organiserende pneumoni, akut åndedrætssvigt, lungeinfiltration, lymfangitis og alveolitis.

ⁱ Inkluderer mavebesvær, gastrointestinale smerter, abdominalsmerter, nedre abdominalsmerter og øvre abdominalsmerter.

^j Inkluderer stomatitis, aftøs ulcus, mundsår, slimhindeerosion i munden og vabler i mundslimhinden.

^k Inkluderer udslæt, pustuløst udslæt og makulopapuløst udslæt.

^l Inkluderer træthed og asteni.

^m Inkluderer laboratorieparametre for nedsat LVEF (n = 37) og/eller foretrukken terminologi for nedsat uddrivningsfraktion (n = 3), hjertesvigt (n = 1) og kongestivt hjertesvigt (n = 1).

ⁿ Tilfælde af infusionsrelaterede reaktioner inkluderer infusionsrelateret reaktion (n = 4), overfølsomhed (n = 1) og rødme (n = 1).

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Interstitiel lungesygdom

I kliniske studier (n = 234) forekomme ILD hos 15,0 % af patienterne. De fleste ILD-tilfælde var grad 1 (3,0 %), grad 2 (8,5 %) eller grad 3 (0,4 %). Grad 5-hændelser opstod hos 3,0 % af patienterne. Mediantiden til første debut var 5,5 måneder (interval: 1,2 til 20,8) (se pkt. 4.2 og 4.4).

Neutropeni

I kliniske studier (n = 234) blev der rapporteret et fald i neutrofil-tallet hos 32,5 % af patienterne, og 18,8 % havde grad 3- eller 4-hændelser. Mediantiden til debut var 53 dage (interval: fra 8 dage til 18,0 måneder), og medianvarigheden af den første hændelse var 22 dage (interval: 2 dage til 9,0 måneder). Der blev rapporteret febril neutropeni hos 1,7 % af patienterne (se pkt. 4.2).

Immunogenicitet

Som det er tilfældet med alle terapeutiske proteiner, er der mulighed for immunogenicitet. Samlet set for alle de evaluerede doser i kliniske studier udviklede 0,6 % (4/640) af de evaluerbare patienter antistoffer mod trastuzumab deruxtecan efter behandling med Enhertu. Der var ingen forbindelse mellem udviklingen af antistoffer og allergiske reaktionstyper.

Pædiatrisk population

Sikkerheden er ikke klarlagt hos denne population.

Ældre

Ud af de 234 patienter med HER2-positiv brystcancer i behandling med Enhertu 5,4 mg/kg var 26 % 65 år eller ældre, og 5 % var 75 år eller ældre. Der blev observeret en større forekomst af grad 3-4 bivirkninger hos patienter i alderen 65 år eller ældre (49 %) sammenlignet med yngre patienter (39 %), hvilket førte til flere seponeringer som følge af bivirkninger.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

4.9 Overdosering

Den maksimale tolererede dosis af trastuzumab deruxtecan er ikke blevet bestemt. I kliniske studier er enkeltdoser over 8,0 mg/kg ikke blevet undersøgt. I tilfælde af overdosering skal patienterne overvåges nøje for tegn eller symptomer på bivirkninger, og passende symptomatisk behandling skal iværksættes.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske stoffer, monoklonale antistoffer.
ATC-kode: L01XC41

Virkningsmekanisme

Enhertu, trastuzumab deruxtecan, er et HER2-måltretet antistof-lægemiddelkonjugat. Antistoffet er et humaniseret anti-HER2IgG1 der er bundet til deruxtecan, en topoisomerase I-hæmmer (DXd), som er bundet til en tetrapeptidbaseret linker, der kan spaltes. Antistof-lægemiddelkonjugatet er stabilt i plasma. Funktionen af antistofdelen er at binde til HER2, der udtrykkes på overfladen af visse tumorceller. Efter binding gennemgår trastuzumab deruxtecan-komplekset internalisering og intracellulær spaltning af linkerens af lysosomale enzymer, der bliver opreguleret i cancerceller. Ved frigivelsen forårsager den membran-permeable DXd skader på dna'et og apoptisk celledød. DXd, et exatecanderivat, er ca. 10 gange mere potent end SN-38, irinotecans aktive metabolit.

In vitro-studier indikerer, at antistofdelen af trastuzumab deruxtecan, som har den samme aminosyresekvens som trastuzumab, også binder til FcγRIIIa og komplement C1q. Antistoffet medierer antistofafhængig cellulær cytotoxicitet (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) i humane brystcancer celler, der overudtrykker HER2. Desuden hæmmer antistoffet signalering via phosphatidylinositol-3-kinase (PI3-K)-reaktionsvejen i humane brystcancer celler, der overudtrykker HER2.

Klinisk virkning

Enhertus virkning og sikkerhed blev undersøgt i DESTINY-Breast01, et åbent, fase II-multicenterstudie med en enkelt arm, hvor der indgik patienter med HER2-positiv, ikke-resekerbar metastatisk brystcancer, der havde fået to eller flere tidligere anti-HER2-baserede regimer, herunder med trastuzumab emtansin (100 %), trastuzumab (100 %) og pertuzumab (65,8 %). Det var et krav, at arkiverede prøver fra brysttumorer viste HER2-positivitet defineret som HER2 IHC 3+ eller ISH-positivitet. Studiet ekskluderede patienter behandlet med ILD eller ILD i anamnesen ved screening, patienter med ubehandlede eller symptomatiske hjernemetastaser og patienter med klinisk signifikant hjertesygdom i anamnesen. De patienter, der indgik, havde mindst 1 målbar læsion i henhold til Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1). Enhertu blev administreret via intravenøs infusion med 5,4 mg/kg én gang hver 3. uge indtil sygdomsprogression, død, tilbagetrækning af samtykke eller uacceptabel toksicitet. Det primære udfaldsmål for effekt var bekræftet objektiv responsrate (ORR) i henhold til RECIST v1.1 i intent-to-treat (ITT)-populationen evalueret ved en uafhængig, central gennemgang. Det sekundære udfaldsmål for effekt var varigheden af responset (duration of response, DOR).

For de 184 patienter, der indgik i DESTINY-Breast01, var demografi og sygdoms karakteristika ved baseline: medianalder 55 år (interval: 28 til 96), 65 år eller ældre (23,9 %), kvinder (100 %), hvide (54,9 %), asiater (38,0 %), sorte eller afroamerikanere (2,2 %), Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) præstationsstatus 0 (55,4 %) eller 1 (44,0 %), hormonreceptorstatus (positiv: 52,7 %), tilstedeværelse af visceral sygdom (91,8 %), tidligere behandlede og stabile hjernemetastaser (13,0 %), median antal tidligere behandlinger i metastatisk regi: 5 (interval: 2 til 17), summen af diametre af mållæsioner (< 5 cm: 42,4 %, ≥ 5 cm: 50,0 %).

En tidligere analyse (medianvarighed af opfølgning 11,1 måneder [interval: 0,7 til 19,9 måneder]) viste en bekræftet objektiv responsrate på 60,9 % (95 % CI: 53,4; 68,0), hvoraf 6,0 % havde fuldstændigt respons, og 54,9 % havde delvist respons, 36,4 % havde stabil sygdom, 1,6 % havde progressiv sygdom, og 1,1 % kunne ikke evalueres. Medianvarigheden af respons på det tidspunkt var 14,8 måneder (95 % CI: 13,8; 16,9), hvor 81,3 % af de responderende havde et respons på ≥ 6 måneder (95 % CI: 71,9; 87,8). Effekteresultater fra en opdateret dataafskæring med en medianvarighed af opfølgning på 20,5 måneder (interval: 0,7 til 31,4 måneder) vises i tabel 4.

Tabel 4: Effektræsultater i DESTINY-Breast01 (intent-to-treat analysesæt)

| | DESTINY-Breast01 N = 184 |
|--|-------------------------------------|
| Bekræftet objektiv responsrate (95 % CI)* † | 61,4 % (54,0; 68,5) |
| Fuldstændigt respons (complete response, CR) | 6,5 % |
| Delvist respons (partial response, PR) | 54,9 % |
| Varighed af respons‡ | |
| Median, måneder (95 % CI) | 20,8 (15,0; NR) |
| % med varighed af respons ≥ 6 måneder (95 % CI)§ | 81,5 % (72,2; 88,0) |

ORR 95 % CI, beregnet ved hjælp af Clopper-Pearson-metoden

CI = konfidensinterval

95 % CI'er beregnet ved hjælp af Brookmeyer-Crowley-metoden

*Bekræftet respons (ved en blindet, uafhængig central gennemgang) blev defineret som et registreret respons med enten CR/PR bekræftet ved gentagen billeddiagnostik mindst 4 uger efter besøget, hvor responset første gang blev observeret.

† Ud af de 184 patienter havde 35,9 % stabil sygdom, 1,6 % havde progressiv sygdom, og 1,1 % kunne ikke evalueres.

‡ Inkluderer 73 patienter med censurerede data

§ Baseret på Kaplan-Meier-estimering

NR = ikke nået

Der blev observeret konsistent anti-tumoraktivitet på tværs af alle præspecificerede undergrupper baseret på tidligere pertuzumabbehandling og hormonreceptorstatus.

Pædiatrisk population

Det Europæiske Lægemiddelagentur har dispenseret fra kravet om at fremlægge resultaterne af studier i alle undergrupper af den pædiatriske population ved brystcancer (se pkt. 4.2 for oplysninger om pædiatrisk anvendelse).

Dette lægemiddel er godkendt under "betingede omstændigheder". Det betyder, at der forventes yderligere dokumentation for lægemidlet.

Det Europæiske Lægemiddelagentur vil mindst en gang om året vurdere nye oplysninger om lægemidlet, og produktresuméet vil om nødvendigt blive ajourført.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Trastuzumab deruxtecan administreres intravenøst. Der er ikke udført studier med andre administrationsveje.

Fordeling

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse blev fordelingsvoluminet i det centrale kompartiment (V_c) af trastuzumab deruxtecan og topoisomerase I-hæmmer, DXd, estimeret til at være hhv. 2,77 l og 27,4 l.

Den gennemsnitlige humane plasmaproteinbinding for DXd var ca. 97 % *in vitro*.

Blod/plasma-koncentrationsforholdet for DXd var ca. 0,6 *in vitro*.

Biotransformation

Trastuzumab deruxtecan gennemgår intracellulær spaltning af lysosomale enzymer til frigivelse af DXd.

Det humaniserede HER2-IgG1-monoklonale antistof forventes at blive nedbrudt til små peptider og aminosyrer via kataboliske reaktionsveje på samme måde som endogent IgG.

In vitro-metabolismestudier i humane levermikrosomer indikerer, at DXd primært metaboliseres af CYP3A4 via oxidative reaktionsveje.

Elimination

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse blev clearance af trastuzumab deruxtecan estimeret til at være 0,42 l/dag og clearance af DXd til 19,2 l/t efter intravenøs administration af trastuzumab deruxtecan hos patienter med metastatisk HER2-positiv brystcancer. I cyklus 3 var den tilsyneladende eliminationshalveringstid ($t_{1/2}$) for trastuzumab deruxtecan og frigivet DXd ca. 7 dage. Der blev observeret en moderat akkumulation (ca. 35 % i cyklus 3 sammenlignet med cyklus 1) af trastuzumab deruxtecan.

Efter intravenøs administration af DXd til rotter var den primære udskillelsesvej fæces via galden. DXd udgjorde den mest talrige komponent i urin, fæces og galden. Efter en enkelt intravenøs administration af trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg) til abe, udgjorde frigivet DXd den mest talrige komponent i urin og fæces. DXd-udskillelse er ikke undersøgt hos mennesker.

In-vitro-interaktioner

Virkninger af Enhertu på farmakokinetikken for andre præparater

In vitro-studier indikerer, at DXd ikke hæmmer væsentlige CYP450-enzymmer, herunder CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 og 3A. *In vitro*-studier indikerer, at DXd ikke hæmmer OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, MATE1-, MATE2-K-, P-gp-, BCRP- eller BSEP-transportere.

Virkning af andre lægemidler på Enhertus farmakokinetik

In vitro var DXd et substrat for P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 og BCRP. Der forventes ingen klinisk betydelig interaktion med lægemidler, der er hæmmere af MATE2-K-, MRP1-, P-gp-, OATP1B1- eller BCRP-transportere (se pkt. 4.5).

Linearitet/non-linearitet

Eksposeringen af trastuzumab deruxtecan og frigivet DXd efter intravenøs administration steg proportionalt med dosen i dosisintervallet fra 3,2 mg/kg til 8,0 mg/kg (ca. 0,6 til 1,5 gange den anbefalede dosis) med lav til moderat variabilitet mellem personer. Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse var variabiliteten mellem personer i eliminationsclearance af trastuzumab deruxtecan og DXd ca. 25 %, og for det centrale fordelingsvolumen var det ca. hhv. 16 % og 42 %. Variabiliteten mellem personer i AUC-værdier (arealet under kurven for serumkoncentration vs. tid) for trastuzumab deruxtecan og DXd var ca. hhv. 8 % og 14 %.

Specielle populationer

Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse havde alder (23-96 år), race, etnicitet, køn og legemsvægt ikke nogen klinisk betydelig virkning på eksposeringen af trastuzumab deruxtecan eller frigivet DXd.

Ældre

Den populationsfarmakokinetiske analyse viste, at alder (interval: 23-96 år) ikke påvirkede farmakokinetikken for trastuzumab deruxtecan.

Nedsat nyrefunktion

Der er ikke udført noget dedikeret studie af nedsat nyrefunktion. Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse, der inkluderede patienter med let (kreatininclearance [CLcr] \geq 60 og $<$ 90 ml/min) eller moderat (CrCl \geq 30 og $<$ 60 ml/min) nedsat nyrefunktion (estimeres ved hjælp af Cockcroft-Gault), blev farmakokinetikken af det frigivne DXd ikke påvirket af let eller moderat nedsat nyrefunktion sammenlignet med normal nyrefunktion (CrCl \geq 90 ml/min).

Nedsat leverfunktion

Der er ikke udført noget dedikeret studie af nedsat leverfunktion. Baseret på en populationsfarmakokinetisk analyse var påvirkningen af ændringer på farmakokinetikken for trastuzumab deruxtecan hos patienter med totalt bilirubin \leq 1,5 gange ULN uanset ASAT-niveauet ikke klinisk betydningsfuld. Der er utilstrækkelige data for patienter med totalt bilirubin $>$ 1,5 til 3 gange ULN uanset ASAT-niveauet til at drage konklusioner, og der foreligger ingen data for patienter med totalt bilirubin $>$ 3 gange ULN uanset ASAT-niveauet (se pkt. 4.2 og 4.4).

Pædiatrisk population

Der er ikke udført studier for at undersøge farmakokinetikken af trastuzumab deruxtecan hos børn eller unge.

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

Hos dyr er der observeret toksiciteter i lymfatiske og hæmatopoietiske organer, tarme, nyrer, lunger, testikler og hud efter administration af trastuzumab deruxtecan ved eksponeringsniveauer af topoisomerase I-hæmmer (DXd) under den kliniske plasmaeksponering. Hos disse dyr var eksponeringsniveauer af antistof-lægemiddel-konjugatet (ADC) tilsvarende eller over den kliniske plasmaeksponering.

DXd var klastogent i både en *in vivo*-mikronukleus-knoglemarvsanalyse hos rotter og en *in vitro*-kromosomafvigelsesanalyse med kinesisk hamsterlunge, og det var ikke mutagent i en *in vitro*-bakteriel revers mutationsanalyse.

Der er ikke udført karcinogenicitetsforsøg med trastuzumab deruxtecan.

Der er ikke udført dedikerede fertilitetsforsøg med trastuzumab deruxtecan. Baseret på resultater fra generelle dyretoksicitetsforsøg kan Enhertu muligvis hæmme reproduktionsfunktionen og fertiliteten hos hanner.

Der er ikke udført reproduktions- eller udviklingstoksicitetsforsøg hos dyr med trastuzumab deruxtecan. Baseret på resultater fra generelle dyretoksicitetsforsøg var trastuzumab deruxtecan og DXd toksisk for hurtigt delene celler (lymfatiske/hæmatopoietiske organer, tarmen eller testiklerne), og DXd var genotoksisk, hvilket tyder på et embryotoksisk og teratogent potentiale.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpstoffer

L-histidin
L-histidinhydrochloridmonohydrat
Saccharose
Polysorbat 80

6.2 Uforligeligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforligeligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler end dem, der er anført under pkt. 6.6.

Natriumchloridinfusionsvæske, opløsning må ikke anvendes til rekonstitution eller fortynding, da det kan forårsage partikeldannelse.

6.3 Opbevaringstid

Uåbnet hætteglas

3 år

Rekonstitueret opløsning

Der er blevet påvist kemisk og fysisk stabilitet under brug i op til 24 timer ved 2 °C til 8 °C.

Fra et mikrobiologisk synspunkt bør præparatet anvendes straks. Hvis det ikke anvendes straks, er opbevaringstiderne under brug og betingelserne inden brug brugerens ansvar. Opbevaringstiden vil normalt ikke være længere end 24 timer ved temperaturer mellem 2 °C og 8 °C, medmindre rekonstitutionen har fundet sted under kontrollerede og validerede aseptiske betingelser.

Fortyndet opløsning

Det anbefales, at den fortyndede opløsning anvendes straks. Hvis den ikke anvendes straks, kan den rekonstituerede opløsning fortyndet i infusionsposer med 5 % glucoseopløsning opbevares ved stuetemperatur (≤ 30 °C) i op til 4 timer eller i et køleskab ved 2 °C til 8 °C i op til 24 timer beskyttet mod lys. Disse opbevaringstider begynder fra rekonstitutionstidspunktet.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C - 8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Enhertu leveres i et 10 ml type 1 ravfarvet borsilikatglas-hætteglas forsejlet med en fluorresin-lamineret butylgummiprop og et gult 'flip-off'-krympelåg af polypropylen/aluminium. Hver æske indeholder 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

For at forhindre lægemiddelfejl er det vigtigt at kontrollere hætteglassenes etiketter for at sikre, at lægemidlet, der forberedes og administreres, er Enhertu (trastuzumab deruxtecan) og ikke trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

Passende procedurer til forberedelse af kemoterapeutiske lægemidler skal anvendes. En passende aseptisk teknik skal anvendes til følgende rekonstitutions- og fortyndingsprocedurer.

Rekonstitution

- Rekonstitueres umiddelbart før fortynding.
- Mere end et hætteglas kan være nødvendigt til en fuld dosis. Dosis (mg), det totale nødvendige volumen rekonstitueret Enhertu-opløsning og det nødvendige antal hætteglas med Enhertu beregnes (se pkt. 4.2).

- Hvert 100 mg hætteglas rekonstitueres ved hjælp af en steril sprøjte ved langsom injektion af 5 ml vand til injektionsvæsker i hvert hætteglas til opnåelse af en endelig koncentration på 20 mg/ml.
- Hætteglasset hvirvles forsigtigt rundt, indtil indholdet er helt opløst. Må ikke omrystes.
- Den rekonstituerede opløsning inspiceres for partikler og misfarvning. Opløsningen skal være klar og farveløs til lysegul. Må ikke anvendes, hvis der observeres synlige partikler, eller hvis opløsningen er uklar eller misfarvet.
- Hvis opløsningen ikke straks anvendes, kan de rekonstituerede Enhertu-hætteglas opbevares i et køleskab ved 2 °C til 8 °C i op til 24 timer fra rekonstitutionstidspunktet beskyttet mod lys. Må ikke nedfryses.
- Det rekonstituerede præparat indeholder ingen konserveringsmidler og er kun beregnet til engangsbrug.

Fortynding

- Det beregnede volumen af rekonstitueret Enhertu fortyndes i en infusionspose, der indeholder 100 ml 5 % glucoseopløsning. Der må ikke anvendes en natriumchloridopløsning (se pkt. 6.2). Det anbefales at bruge en infusionspose fremstillet af polyvinylchlorid eller polyolefin (copolymer af ethylen og polypropylen).
- Infusionsposen vendes forsigtigt rundt for at blande opløsningen grundigt. Må ikke omrystes.
- Infusionsposen tildækkes for at beskytte mod lys.
- Hvis posen ikke anvendes straks, kan den opbevares ved stuetemperatur i op til 4 timer, herunder forberedelse og infusion, eller i et køleskab ved 2 °C til 8 °C i op til 24 timer beskyttet mod lys. Må ikke nedfryses.
- En eventuelt ubrugt del, der er tilbage i hætteglasset, kasseres.

Administration

- Hvis den forberedte infusionsopløsning har været opbevaret i køleskab (2 °C til 8 °C), anbefales det, at opløsningen får mulighed for at ækvilibrere til stuetemperatur inden administration beskyttet mod lys.
- Enhertu må kun administreres som en intravenøs infusion med et 0,20 eller 0,22 mikron in-line polyethersulfon (PES)-eller polysulfon (PS)-filter.
- Den indledende dosis skal administreres som en 90-minutters intravenøs infusion. Hvis den forudgående infusion var veltolereret, kan efterfølgende doser af Enhertu administreres som 30-minutters infusioner. Må ikke administreres som en intravenøs push eller bolus (se pkt. 4.2).
- Enhertu må ikke blandes med andre lægemidler, og andre lægemidler må ikke administreres via den samme intravenøse slange.

Bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Tyskland

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/20/1508/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 18. Januar 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

12. november 2021

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.