

**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: <ul style="list-style-type: none"><li>hvis bedring innen 28 dager eller mindre fra dato for inntreden, oppretthold dosen.</li><li>hvis bedring etter mer enn 28 dager fra dato for inntreden, reduser dosen ett nivå (se tabell 1).</li><li>vurder kortikosteroidbehandling ved første mistanke om ILD/pneumonitt (se pkt. 4.4).</li></ul>
	Symptomatisk ILD/pneumonitt (grad 2 eller mer)	<ul style="list-style-type: none"><li>Seponer Enhertu permanent.</li><li>Start kortikosteroidbehandling ved første mistanke om ILD/pneumonitt (se pkt. 4.4).</li></ul>
Nøytropeni	Grad 3 (mindre enn $1,0-0,5 \times 10^9/l$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>Avbryt Enhertu til bedring til grad 2 eller mindre, oppretthold deretter dosen.</li></ul>
	Grad 4 (mindre enn $0,5 \times 10^9/l$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>Avbryt Enhertu til bedring til grad 2 eller mindre.</li><li>Reduser dosen ett nivå (se tabell 1).</li></ul>

<b>Bivirkning</b>	<b>Alvorlighetsgrad</b>		<b>Behandlingsendring</b>
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.		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avbryt Enhertu til bedring.</li> <li>• Reduser dosen ett nivå (se tabell 1).</li> </ul>
Venstre ventrikkels ejeksjonsfraksjon (LVEF) redusert	LVEF over 45 % og absolutt reduksjon fra baseline er 10 % til 20 %		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortsett behandling med Enhertu.</li> </ul>
	LVEF 40 % til 45 %	Og absolutt reduksjon fra baseline er mindre enn 10 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Fortsett behandling med Enhertu.</li> <li>• Gjenta LVEF-måling innen 3 uker.</li> </ul>
		Og absolutt reduksjon fra baseline er 10 % til 20 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avbryt Enhertu.</li> <li>• Gjenta LVEF-måling innen 3 uker.</li> <li>• Hvis LVEF ikke bedres til innenfor 10 % fra baseline, seponer Enhertu permanent.</li> <li>• Hvis LVEF bedres til innenfor 10 % fra baseline, gjenoppta behandling med Enhertu i samme dose.</li> </ul>
	LVEF under 40 % eller absolutt reduksjon fra baseline er mer enn 20 %		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Avbryt Enhertu</li> <li>• Gjenta LVEF-måling innen 3 uker.</li> <li>• Hvis LVEF under 40 % eller absolutt reduksjon fra baseline på mer enn 20 % bekrefte, seponer Enhertu permanent.</li> </ul>
	Symptomatisk kongestiv hjertesvikt (CHF)		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Seponer Enhertu permanent.</li> </ul>

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  $\geq 75$  år.

##### *Nedsatt nyrefunksjon*

Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med mild (kreatininclearance [CLcr]  $\geq 60$  og  $< 90$  ml/minutt) eller moderat (CLcr  $\geq 30$  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).

#### *Pediatrik 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.  $\geq 1$  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 nøytropeniens 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-/fostertoksitet

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 oligohydramnios 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 toksisitetsstudier 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  $\geq 3$  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 %), abdominalsmerter (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
<b>Infeksiøse og parasittære sykdommer</b>	
Øvre luftveisinfeksjon <sup>a</sup>	Svært vanlige
<b>Sykdommer i blod og lymfatiske organer</b>	
Nøytropeni <sup>b</sup>	Svært vanlige
Anemi <sup>c</sup>	Svært vanlige
Leukopeni <sup>d</sup>	Svært vanlige
Lymfopeni <sup>e</sup>	Svært vanlige
Trombocytopeni <sup>f</sup>	Svært vanlige
Febril nøytropeni	Vanlige
<b>Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer</b>	
Hypokalemi	Svært vanlige
Redusert appetitt	Svært vanlige
<b>Nevrologiske sykdommer</b>	
Hodepine <sup>g</sup>	Svært vanlige
Svimmelhet	Svært vanlige
<b>Øyesykdommer</b>	
Tørre øyne	Svært vanlige
<b>Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum</b>	
Interstitiell lungesykdom <sup>h</sup>	Svært vanlige



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

<sup>a</sup> Omfatter influensa, influensalignende sykdom og øvre luftveisinfeksjon.

<sup>b</sup> Omfatter nøyttropeni og redusert nøyttrofiltall.

<sup>c</sup> Omfatter anemi, redusert hemoglobin, redusert erytrocyttall og redusert hematokritt.

<sup>d</sup> Omfatter leukopeni og redusert leukocyttall.

<sup>e</sup> Omfatter lymfopeni og redusert lymfocyttall.

<sup>f</sup> Omfatter trombocytopeni og redusert trombocyttall.

<sup>g</sup> Omfatter hodepine, sinushodepine og migræne.

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

<sup>i</sup> Omfatter abdominalt ubehag, gastrointestinalsmerte, abdominalsmerte, smerte i nedre abdomen og smerte i øvre abdomen.

<sup>j</sup> Omfatter stomatitt, aftøse sår, munnsår, oral mukosaerosjon og orale mukosablemmer.

<sup>k</sup> Omfatter uslett, pustuløst uslett og makulopapuløst uslett.

<sup>l</sup> Omfatter fatigue og asteni.

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

<sup>n</sup> Tilfeller av infusjonsrelaterte reaksjoner omfatter infusjonsrelatert reaksjon (n = 4), overfølsomhet (n = 1) og rødmme (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 nøytrofiltall 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.

## Pediatrik 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

Statens legemiddelverk

Nettside: [www.legemiddelverket.no/meldeskjema](http://www.legemiddelverket.no/meldeskjema).

## **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: Antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC41

## Virkningsmekanisme

Enhertu, trastuzumabderuksekan, er et HER2-rettet antistoff-legemiddelkonjugat. Antistoffet er et humanisert anti-HER2 IgG1 festet til deruksekan, 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 trastuzumabderuksekan-komplekset internalisering og intracellulær spalting 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, énarmet 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). Effekresultater 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: Effektrresultater i DESTINY-Breast01 (intent-to-treat-analysesett)**

	<b>DESTINY-Breast01 N = 184</b>
<b>Bekreftet objektiv responsrate (95 % KI)*†</b>	61,4 % (54,0, 68,5)
Komplett respons (CR)	6,5 %
Partiell respons (PR)	54,9 %
<b>Varighet av respons‡</b>	
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<sub>c</sub>) 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 galle. 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]  $\geq 60$  og  $< 90$  ml/minutt) eller moderat (CLcr  $\geq 30$  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  $\geq 90$  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).

### *Pediatrik 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

3 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 ( $\leq 30$  °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 butylgummiprop 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 rekonstitueringstidspunktet, 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 støtdose 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**

Dato for første markedsføringstillatelse: 18. januar 2021



## **10. OPPDATERINGSDATO**

12. november 2021

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