

**BILAGA I**  
**PRODUKTRESUMÉ**

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt 4.8 om hur man rapporterar biverkningar.

## 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Enhertu 100 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

## 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En injektionsflaska med pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning, innehåller 100 mg trastuzumab deruxtekan. Efter beredning innehåller en injektionsflaska med 5 ml lösning 20 mg/ml trastuzumab deruxtekan (se avsnitt 6.6).

Trastuzumab deruxtekan är ett antikropp-läkemedelskonjugat (ADC), som innehåller en humaniserad monoklonal IgG1-antikropp (mAB) riktad mot HER2. Den har samma aminosyrasekvens som trastuzumab och är producerad i däggdjursceller (ovarian från kinesisk hamster), samt att den är kovalent bunden till DXd, ett exatekanderivat och en topoisomeras I-hämmare, via tetrapeptidbaserad klyvbar bindning. Cirka 8 molekyler deruxtekan är fästa vid varje antikroppsmolekyl.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

## 3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning.

Vitt till gulvitt frystorkat pulver.

## 4. KLINISKA UPPGIFTER

### 4.1 Terapeutiska indikationer

Enhertu som monoterapi är avsett för behandling av vuxna patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som tidigare har fått två eller fler behandlingsregimer riktade mot HER2.

### 4.2 Dosering och administreringsätt

Enhertu ska ordinerars av läkare och administreras under överinseende av hälso- och sjukvårdspersonal med erfarenhet av att använda cancerläkemedel. För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera märkningen på injektionsflaskorna för att säkerställa att det läkemedel som bereds och administreras är Enhertu (trastuzumab deruxtekan) och inte trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

Enhertu får inte bytas ut mot trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

Patienter som behandlas med trastuzumab deruxtekan ska ha dokumenterad HER2-positiv tumörstatus, vilket definieras som en poäng på +3 genom immunhistokemi (IHC) eller en kvot på  $\geq 2,0$  genom *in situ*-hybridisering (ISH) eller *in situ*-hybridisering med fluorescens (FISH) som har bedömts med CE-märkt *in vitro*-diagnostisk (IVD) medicinteknisk utrustning. Om ingen CE-märkt IVD finns tillgänglig ska HER2-status bedömas genom ett annat godkänt test.

## Dosering

Rekommenderad dos Enhertu är 5,4 mg/kg givet som intravenös infusion en gång var tredje vecka (21-dagarscykler) fram till sjukdomsprogression eller oacceptabel toxicitet.

Den första dosen ska ges som intravenös infusion under 90 minuter. Om den första infusionen tolererades väl kan efterföljande doser Enhertu ges under 30 minuter. Antiemetika kan ges i enlighet med lokal praxis och varje enskild patients tolerans för profylax eller behandling.

Enhertu ska ges långsammare eller avbrytas om patienten får infusionsrelaterade symtom. Enhertu ska sättas ut permanent vid allvarliga infusionsreaktioner.

## Dosjusteringar

För att hantera biverkningar kan doseringen av Enhertu behöva avbrytas tillfälligt, dosen minskas, eller behandlingen sättas ut enligt riktlinjerna i tabell 1 och 2.

Enhertu-dosen ska inte ökas igen efter en dosminskning.

**Tabell 1: Schema för dosminskning**

<b>Schema för dosminskning (startdosen är 5,4 mg/kg)</b>	<b>Dos som ska ges</b>
Första dosminskningen	4,4 mg/kg
Andra dosminskningen	3,2 mg/kg
Vid behov av ytterligare dosminskning	Sätt ut behandlingen

**Tabell 2: Dosjusteringar p.g.a. biverkningar**

<b>Biverkning</b>	<b>Svårighetsgrad</b>	<b>Behandlingsjustering</b>
Interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit	Asymtomatisk interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit (grad 1)	Avbryt Enhertu tills tillbakagång till grad 0, varefter: <ul style="list-style-type: none"><li>• om tillbakagång skett inom 28 dagar från debuten, fortsatt med samma dos,</li><li>• om tillbakagång skett efter mer än 28 dagar efter debuten, minska en dosnivå (se tabell 1),</li><li>• överväg kortikosteroider så snart interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit misstänks (se avsnitt 4.4).</li></ul>
	Symtomatisk interstitiell lungsjukdom/pneumonit (grad 2 eller högre)	<ul style="list-style-type: none"><li>• Sätt ut Enhertu permanent.</li><li>• Sätt in kortikosteroider så snart interstitiell lungsjukdom (ILD)/pneumonit misstänks (se avsnitt 4.4).</li></ul>
Neutropeni	Grad 3 (färre än $1,0-0,5 \times 10^9/l$ )	<ul style="list-style-type: none"><li>• Avbryt Enhertu tills tillbakagång till grad 2 eller lägre, fortsatt sedan med samma dos.</li></ul>

Biverkning	Svårighetsgrad		Behandlingsjustering
	Grad 4 (färre än $0,5 \times 10^9/l$ )		<ul style="list-style-type: none"> <li>Avbryt Enhertu tills tillbakagång till grad 2 eller lägre.</li> <li>Minska dosen med en nivå (se tabell 1).</li> </ul>
Febril neutropeni	Absolut neutrofilfält färre än $1,0 \times 10^9/l$ och kroppstemperatur över $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ eller kvarstående kroppstemperatur på $38 \text{ }^\circ\text{C}$ eller högre i mer än en timme.		<ul style="list-style-type: none"> <li>Avbryt Enhertu tills biverkningen avklingat.</li> <li>Minska dosen med en nivå (se tabell 1).</li> </ul>
Minskad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF)	LVEF större än 45 % och absolut minskning från baslinjen med 10–20 %		<ul style="list-style-type: none"> <li>Fortsätt behandlingen med Enhertu.</li> </ul>
	LVEF 40 % till 45 %	Och absolut minskning från baslinjen är mindre än 10 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>Fortsätt behandlingen med Enhertu.</li> <li>Upprepa LVEF-mätningen inom 3 veckor.</li> </ul>
		Och absolut minskning från baslinjen är 10–20 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>Avbryt Enhertu.</li> <li>Upprepa LVEF-mätningen inom 3 veckor.</li> <li>Om LVEF inte har återgått till inom 10 % från baslinjevärdet ska Enhertu sättas ut permanent.</li> <li>Om LVEF återgår till inom 10 % från baslinjevärdet, ska behandlingen återupptas med Enhertu med samma dos.</li> </ul>
	LVEF mindre än 40 % eller absolut minskning från baslinjen är större än 20 %		<ul style="list-style-type: none"> <li>Avbryt Enhertu.</li> <li>Upprepa LVEF-mätningen inom 3 veckor.</li> <li>Om LVEF bekräftas vara mindre än 40 % eller den absoluta minskningen från baslinjen är större än 20 %, sätt ut Enhertu permanent.</li> </ul>
	Symtomatisk hjärtsvikt		<ul style="list-style-type: none"> <li>Sätt ut Enhertu permanent.</li> </ul>

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

#### Uppskjuten eller missad dos

Om en planerad dos skjuts upp eller missas ska den ges så snart som möjligt utan att vänta till nästa planerade cykel. Administreringsschemat ska justeras så att 3 veckors-intervallet mellan doserna bibehålls. Infusionen ska ges med den dos och hastighet som patienten tolererade vid den senaste infusionen.

## Särskilda populationer

### *Äldre*

Ingen dosjustering av Enhertu krävs för patienter 65 år eller äldre. Tillgängliga data om patienter  $\geq 75$  år är begränsade.

### *Nedsatt njurfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med lindrigt (kreatininclearance [CLCr]  $\geq 60$  och  $< 90$  ml/min) eller måttligt (CLCr  $\geq 30$  och  $< 60$  ml/min) nedsatt njurfunktion (se avsnitt 5.2). Eventuellt behov av dosjustering för patienter med svårt nedsatt njurfunktion kan inte fastställas på grund av otillräckliga data. En högre incidens av iILD av grad 1 och 2 har observerats hos patienter med måttligt nedsatt njurfunktion. Patienter med måttligt eller svårt nedsatt njurfunktion ska övervakas noggrant (se avsnitt 5.2).

### *Nedsatt leverfunktion*

Ingen dosjustering krävs för patienter med ett totalt bilirubin  $\leq 1,5$  gånger övre normalgränsen (ULN) oavsett aspartattransaminasvärde (ASAT). Eventuellt behov av dosjustering för patienter med ett totalt bilirubin  $> 1,5$  gånger ULN oavsett ASAT-värde kan inte fastställas på grund av otillräckliga data. Dessa patienter måste därför övervakas noga (se avsnitt 4.4 och 5.2).

### *Pediatrik population*

Säkerhet och effekt för Enhertu för barn och ungdomar under 18 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

## Administreringssätt

Enhertu är avsett för intravenöst bruk. Det måste beredas och spädas av hälso- och sjukvårdspersonal och administreras som intravenös infusion. Enhertu får inte administreras med intravenöst tryck eller som bolus.

Anvisningar om beredning och spädning av läkemedlet före administrering finns i avsnitt 6.6.

## **4.3 Kontraindikationer**

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera märkningen på injektionsflaskorna för att säkerställa att det läkemedel som bereds och administreras är Enhertu (trastuzumab deruxtekan) och inte trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

## Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

## Interstitiell lungsjukdom/pneumonit

Fall av interstitiell lungsjukdom (ILD) och/eller pneumonit har rapporterats med Enhertu (se avsnitt 4.8). Fall med dödlig utgång har observerats. Patienterna ska uppmanas att omedelbart rapportera hosta, dyspné, feber och/eller alla nya eller förvärrade symtom från andningsvägarna. Patienterna ska övervakas avseende tecken och symtom på ILD/pneumonit. Tecken på ILD/pneumonit ska utredas omedelbart. Patienter med misstänkt ILD/pneumonit ska röntgenundersökas, företrädesvis med datortomografi (CT). Konsultation med lungspecialist ska övervägas. Vid asymtomatisk (grad 1) ILD/pneumonit ska behandling med kortikosteroider övervägas (t.ex.  $\geq 0,5$  mg/kg prednisolon eller motsvarande). Uppehåll ska göras i behandlingen med Enhertu tills återhämtning skett till grad 0 och

kan då återupptas enligt anvisningarna i tabell 2 (se avsnitt 4.2). Vid symtomatisk ILD/pneumonit (grad 2 eller högre) ska kortikosteroider omedelbart sättas in (t.ex.  $\geq 1$  mg/kg prednisolon eller motsvarande) och fortsätta i minst 14 dagar eller till fullständig resolution av alla kliniska fynd samt de fynd som upptäckts vid CT scanning av thorax. Därefter gradvis nedtrappning i minst 4 veckor. Enhertu ska sättas ut permanent om patienten diagnostiseras med symtomatisk (grad 2 eller högre) ILD/pneumonit (se avsnitt 4.2). Patienter med ILD/pneumonit i anamnesen kan ha ökad risk att utveckla ILD/pneumonit.

### Neutropeni

Fall av neutropeni, inklusive febril neutropeni, har rapporterats i kliniska studier på Enhertu. Fullständig blodstatus ska övervakas före insättning av Enhertu och före varje dos och enligt vad som är kliniskt motiverat. Baserat på svårighetsgraden av neutropeni kan dosavbrott eller dossänkning av Enhertu krävas (se avsnitt 4.2).

### Minskad vänsterkammarejektionsfraktion

Minskad vänsterkammarejektionsfraktion (LVEF) har observerats vid behandling riktad mot HER2. Bland de 234 patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer som fick Enhertu 5,4 mg/kg rapporterades tre fall (1,3 %) av asymtomatisk LVEF-minskning, varav 2 (0,9 %) var av grad 2 och 1 (0,4 %) var av grad 3. Observerad frekvens av minskad LVEF baserat på laboratorieparametrar (ekokardiografi eller MUGA-skanning [multigated acquisition scanning]) var 37 (16,9 %) och samtliga fall var av grad 2. Ingen minskning av LVEF till under 40 % eller absolut minskning från baslinjen som översteg 20 % observerades. Behandling med Enhertu har inte studerats hos patienter med LVEF som understiger 50 % innan behandlingen inleds (se avsnitt 4.8).

Rutinmässiga undersökningar av hjärtfunktionen (ekokardiografi eller MUGA-skanning) ska utföras för att bedöma LVEF innan Enhertu påbörjas och med jämna mellanrum under behandlingen enligt kliniskt behov. Om LVEF är mindre än 40 % av baslinjevärdet eller den absoluta minskningen från baslinjen är större än 20 % ska Enhertu sättas ut permanent. Enhertu ska sättas ut permanent om patienten har symtomatisk hjärtsvikt (se avsnitt 4.2).

### Embryofetal toxicitet

Enhertu kan orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. I rapporter efter godkännandet för försäljning har trastuzumab, en HER2-receptorantagonist, givet under graviditet resulterat i fall av oligohydroamnios som lett till fatal lunghypoplasi, skelettmisbildningar och neonatal död. Baserat på resultat från djurstudier och läkemedlets verkningsmekanism kan den topoisomeras I-hämmande komponenten i Enhertu, DXd, också orsaka embryofetala skador när det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 4.6).

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska fastställas innan Enhertu sätts in. Patienten ska informeras om de potentiella riskerna för fostret. Fertila kvinnor ska uppmanas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 7 månader efter den sista dosen Enhertu. Manliga patienter vars partner är en fertil kvinna ska uppmanas att använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 4 månader efter den sista dosen Enhertu (se avsnitt 4.6).

### Patienter med måttligt eller svårt nedsatt leverfunktion

Det finns begränsade data om patienter med måttligt nedsatt leverfunktion och inga data om patienter med svårt nedsatt leverfunktion. Eftersom metabolism och gallvägsutsöndring är de viktigaste elimineringsvägarna för topoisomeras I-hämmaren DXd ska Enhertu administreras med försiktighet till patienter med måttligt och svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.2 och 5.2).

#### **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Administrering samtidigt med ritonavir, en hämmare av OATP1B, CYP3A och P-gp, eller med itraconazol, en stark hämmare av CYP3A och P-gp, resulterade inte i någon kliniskt betydelsefull (cirka 10–20 %) ökning av exponeringen för trastuzumab deruxtekan eller den frisatta topoisomeras I-hämmaren, DXd. Ingen dosjustering krävs vid samtidig administrering av trastuzumab deruxtekan och läkemedel som CYP3A- eller OATP1B-hämmare eller P-gp-transportörer (se avsnitt 5.2).

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

##### Fertila kvinnor/preventivmedel för män och kvinnor

Graviditetsstatus hos fertila kvinnor ska fastställas innan Enhertu sätts in.

Fertila kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Enhertu och i minst 7 månader efter den sista dosen.

Män med fertil kvinnlig partner ska informeras om att använda effektiva preventivmedel under behandlingen med Enhertu och i minst 4 månader efter den sista dosen.

##### Graviditet

Det finns inga tillgängliga data om användning av Enhertu till gravida kvinnor. Trastuzumab, en HER2-receptorantagonist, kan emellertid orsaka fosterskador om det ges till en gravid kvinna. I rapporter efter godkännandet för försäljning har trastuzumab, givet under graviditet resulterat i fall av oligohydroamnios som i vissa fall lett till fatal lunghypoplasi, skelettmisbildningar och neonatal död. Baserat på resultat från djurstudier och läkemedlets verkningsmekanism kan den topoisomeras I-hämmande komponenten i Enhertu, DXd, förväntas orsaka embryofetala skador när det ges till en gravid kvinna (se avsnitt 5.3).

Enhertu rekommenderas inte till gravida kvinnor. Kvinnan ska informeras om de potentiella riskerna för fostret innan hon blir gravid. Kvinnor som blir gravida måste omedelbart kontakta läkaren. Noggrann övervakning rekommenderas om en kvinna blir gravid under behandlingen med Enhertu eller inom 7 månader efter den sista dosen.

##### Amning

Det är okänt om trastuzumab deruxtekan utsöndras i bröstmjolk. Humant IgG utsöndras i bröstmjolk och möjligheten att det absorberas och orsakar allvarliga biverkningar hos spädbarnet är okänd. Kvinnor ska därför inte amma under behandlingen med Enhertu och i 7 månader efter den sista dosen. Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta behandlingen, efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och/eller fördelen med Enhertu-behandling för modern.

##### Fertilitet

Inga dedikerade fertilitetsstudier har utförts med trastuzumab deruxtekan. Baserat på resultat från toxicitetsstudier på djur skulle Enhertu kunna försämra reproduktionsförmågan och fertiliteten hos män. Det är okänt om trastuzumab deruxtekan eller dess metaboliter återfinns i sädesvätska. Innan behandling inleds ska manliga patienter rekommenderas att söka rådgivning om spermaförvaring. Manliga patienter får inte frysa ner eller donera sperma under behandlingsperioden och i minst 4 månader efter den sista dosen Enhertu.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Enhertu kan ha en mindre effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna ska rekommenderas att vara försiktiga vid framförande av fordon och användning av maskiner om de drabbas av trötthet, huvudvärk eller yrsel under behandlingen med Enhertu (se avsnitt 4.8).

## 4.8 Biverkningar

### Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste biverkningarna var illamående (79,9 %), trötthet (60,3 %), kräkningar (48,7 %), alopeci (46,2 %), förstoppning (35,9 %), minskad aptit (34,6 %), anemi (33,8 %), neutropeni (32,5 %), diarré (30,8 %), trombocytopeni (23,1 %), hosta (21,4 %), leukopeni (20,5 %) och huvudvärk (20,1 %).

De vanligaste biverkningarna av grad  $\geq 3$  enligt National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.4.03) var neutropeni (18,8 %), anemi (9,0 %), illamående (6,8 %), trötthet (6,4 %), leukopeni (5,6 %), lymfopeni (5,1 %), kräkningar (4,3 %), trombocytopeni (4,3 %), hypokalemi (3,4 %), interstitiell lungsjukdom (ILD, 3,0 %), diarré (2,6 %), febril neutropeni (1,7 %), dyspné (1,7 %), buksmärta (1,3 %), minskad aptit (1,3 %) och förhöjt alaninaminotransferas (1,3 %). ILD ledde till döden hos 2,6 % av patienterna.

Behandlingsuppehåll på grund av biverkningar gjordes hos 27 % av patienterna som behandlades med Enhertu. De vanligaste biverkningarna i samband med behandlingsuppehåll var neutropeni (14,5 %), anemi (3,4 %), övre luftvägsinfektion (3,0 %), leukopeni (3,0 %), ILD (2,6 %), trombocytopeni (2,6 %) och trötthet (2,1 %). Dosen minskades hos 15 % av patienterna som behandlades med Enhertu. De vanligaste biverkningarna i samband med dosminskning var trötthet (3,8 %), illamående (3,4 %) och neutropeni (3,4 %). Hos 12 % av patienterna som behandlades med Enhertu sattes behandlingen ut permanent på grund av biverkning. Den vanligaste biverkningen i samband med permanent utsättning var interstitiell lungsjukdom (9,4 %).

### Tabell över biverkningar

Säkerheten med Enhertu har utvärderats i en sammanslagen analys av 234 patienter med icke-resektabel eller metastaserad HER2-positiv bröstcancer, som fick minst en dos Enhertu 5,4 mg/kg i kliniska studier. Mediantiden för exponeringen för Enhertu var 9,8 månader (0,7 till 37,1 månader).

Biverkningarna hos patienter som fått minst en dos Enhertu i kliniska studier redovisas i tabell 3. Biverkningarna är indelade efter organsystem och frekvenskategori enligt MedDRA. Frekvenskategorierna definieras enligt följande: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), mindre vanliga ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), sällsynta ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), mycket sällsynta ( $< 1/10\ 000$ ) och ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna i fallande allvarlighetsgrad.

**Tabell 3: Biverkningar hos patienter som behandlats med trastuzumab deruxtekan**

Organsystem/rekommenderad term eller grupp av termer	Frekvens
<b>Infektioner och infestationer</b>	
Övre luftvägsinfektion <sup>a</sup>	Mycket vanlig
<b>Blodet och lymfsystemet</b>	
Neutropeni <sup>b</sup>	Mycket vanlig
Anemi <sup>c</sup>	Mycket vanlig
Leukopeni <sup>d</sup>	Mycket vanlig
Lymfopeni <sup>e</sup>	Mycket vanlig
Trombocytopeni <sup>f</sup>	Mycket vanlig
Febril neutropeni	Vanlig



<b>Organsystem/rekommenderad term eller grupp av termer</b>	<b>Frekvens</b>
<b>Metabolism och nutrition</b>	
Hypokalemi	Mycket vanlig
Minskad aptit	Mycket vanlig
<b>Centrala och perifera nervsystemet</b>	
Huvudvärk <sup>g</sup>	Mycket vanlig
Yrsel	Mycket vanlig
<b>Ögon</b>	
Torra ögon	Mycket vanlig
<b>Andningsvägar, bröstorg och mediastinum</b>	
Interstitiell lungsjukdom <sup>h</sup>	Mycket vanlig
Dyspné	Mycket vanlig
Hosta	Mycket vanlig
Epistaxis	Mycket vanlig
<b>Magtarmkanalen</b>	
Illamående	Mycket vanlig
Kräkningar	Mycket vanlig
Diarré	Mycket vanlig
Buksmärt <sup>i</sup>	Mycket vanlig
Förstoppning	Mycket vanlig
Stomatit <sup>j</sup>	Mycket vanlig
Dyspepsi	Mycket vanlig
<b>Hud och subkutan vävnad</b>	
Alopeci	Mycket vanlig
Hudutslag <sup>k</sup>	Mycket vanlig
<b>Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället</b>	
Trötthet <sup>l</sup>	Mycket vanlig
<b>Undersökningar</b>	
Förhöjt alaninaminotransferas	Mycket vanlig
Förhöjt aspartataminotransferas	Mycket vanlig
Sänkt ejektionsfraktion <sup>m</sup>	Mycket vanlig
<b>Skador och förgiftningar och behandlingskomplikationer</b>	
Infusionsrelaterade reaktioner <sup>n</sup>	Vanlig

<sup>a</sup> Omfattar influensa, influensaliknande sjukdom samt övre luftvägsinfektion.

<sup>b</sup> Omfattar neutropeni och minskat antal neutrofiler.

<sup>c</sup> Omfattar anemi, sänkt hemoglobin, minskat antal röda blodkroppar samt sänkt erytrocytvolymfraction (EVF).

<sup>d</sup> Omfattar leukopeni och minskat antal vita blodkroppar.

<sup>e</sup> Omfattar lymfopeni och minskat antal lymfocyter.

- <sup>b</sup> Omfattar trombocytopeni och minskat antal trombocyter.
- <sup>g</sup> Omfattar huvudvärk, sinushuvudvärk och migrän.
- <sup>h</sup> Interstitiell lungsjukdom omfattar biverkningar som bedömts vara ILD: pneumonit, interstitiell lungsjukdom, andningssvikt, organiserande pneumoni, akut andningssvikt, lunginfiltrat, lymfangit och alveolit.
- <sup>i</sup> Omfattar obehag i buken, gastrointestinal smärta, buksmärta, nedre buksmärta och övre buksmärta.
- <sup>j</sup> Omfattar stomatit, aftös stomatit, munsår, oral slemhinneerosion och oral slemhinneblödning.
- <sup>k</sup> Omfattar utslag, pustulärt utslag och makulopapulärt utslag.
- <sup>l</sup> Omfattar trötthet och asteni.
- <sup>m</sup> Omfattar laboratorieparametrar av LVEF-minskning (n = 37) och/eller rekommenderad term för minskad ejectionsfraktion (n = 3), hjärtsvikt (n = 1) och kongestiv hjärtsvikt (n = 1).
- <sup>n</sup> Fall av infusionsreaktioner omfattar infusionsrelaterad reaktion (n = 4), överkänslighet (n = 1) och rodnad (n = 1).

## Beskrivning av valda biverkningar

### *Interstitiell lungsjukdom*

I kliniska studier (n = 234) fick 15,0 % av patienterna ILD. De flesta ILD-fallen var av grad 1 (3,0 %), grad 2 (8,5 %) eller grad 3 (0,4 %). Biverkningar av grad 5 inträffade hos 3,0 % av patienterna. Mediantiden till första biverkningen var 5,5 månader (1,2 till 20,8 månader) (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### *Neutropeni*

I kliniska studier (n = 234) rapporterades minskat antal neutrofiler hos 32,5 % av patienterna och händelserna var av grad 3 eller 4 hos 18,8 % av patienterna. Mediantiden till debut var 53 dagar (8 dagar till 18,0 månader), och mediandurationen för den första händelsen var 22 dagar (2 dagar till 9,0 månader). Febril neutropeni rapporterades hos 1,7 % av patienterna (se avsnitt 4.2).

## Immunogenicitet

Liksom med alla terapeutiska proteiner finns det en risk för immunogenicitet. I kliniska studier hade 0,6 % av de utvärderade patienterna (4/640) utvecklat antikroppar mot trastuzumab deruxtekan efter behandling med Enhertu, oavsett dos. Det fanns inget samband mellan utveckling av antikroppar och allergilikhande reaktioner.

## Pediatrik population

Säkerheten har inte fastställts i denna population.

## Äldre

Av de 234 patienter med HER2-positiv bröstcancer som behandlades med Enhertu 5,4 mg/kg, var 26 % 65 år eller äldre och 5 % var 75 år eller äldre. Incidensen av biverkningar av grad 3-4 var högre hos patienter i åldern 65 år eller äldre (49 %) än hos yngre patienter (39 %), vilket ledde till fler avbrott till följd av biverkningar.

## Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: [www.lakemedelsverket.se](http://www.lakemedelsverket.se)

## 4.9 Överdoser

Maximal tolererad dos av trastuzumab deruxtekan har inte fastställts. I kliniska studier har inga engångsdoser över 8,0 mg/kg testats. Vid överdosering måste patienterna övervakas noga avseende tecken eller symtom på biverkningar och lämplig symtomatisk behandling sätts in.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antineoplastiska medel, monoklonala antikroppar ATC-kod: L01XC41

#### Verkningsmekanism

Enhertu, trastuzumab deruxtekan, är ett antikropp-läkemedelskonjugat riktat mot HER2. Antikroppen är en humaniserad IgG1-antikropp riktad mot HER2 som är fäst på deruxtekan, en topoisomeras I-hämmare (DXd), bunden via en tetrapeptidbaserad klyvbar bindning. Antikropp-läkemedelskonjugatet är stabilt i plasma. Antikroppsdelen funktion är att binda till HER2 som uttrycks på ytan av vissa tumörceller. Efter bindningen internaliseras trastuzumab deruxtekan-komplexet och den intracellulära bindningen klyvs därefter av lysosomala enzymer som är uppreglerade i cancerceller. När det membranpermeabla DXd frisätts orsakar det DNA-skada och apoptos. DXd, ett exatekanderivat, är cirka 10 gånger mer potent än SN-38, irinotekans aktiva metabolit.

*In vitro*-studier tyder på att antikroppsdelen i trastuzumab deruxtekan, som har samma aminosyrasekvens som trastuzumab, även binder till FcγRIIIa och komplement C1q. Antikroppen medierar antikropsberoende celltoxicitet (ADCC) i humana bröstcancerceller som överuttrycker HER2. Utöver detta hämmar antikroppen signalering genom fosfatidylinositol-3-kinas (PI3-K) i humana bröstcancerceller som överuttrycker HER2.

#### Klinisk effekt

Effekten och säkerheten för Enhertu studerades i DESTINY-Breast01, en öppen multicenterstudie i fas 2 med en behandlingsarm, som rekryterade patienter med HER2-positiv, icke-resektabel och/eller metastaserad bröstcancer som tidigare hade fått två eller fler regimer riktade mot HER2, såsom trastuzumab emtansin (100 %), trastuzumab (100 %) och pertuzumab (65,8 %). Sparade bröstcancerprover krävdes för att påvisa HER2-positivitet, definierat som HER2 IHC 3+ eller ISH-positiv. Patienter med anamnes på behandladILD eller som hadeILD vid screeningen, patienter med obehandlade eller symtomatiska hjärnmetastaser, samt patienter med anamnes på kliniskt signifikant hjärtsjukdom exkluderades från studien. De patienter som skrevs in i studien hade minst en mätbar lesion enligt RECIST v1.1 (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors). Enhertu gavs via intravenös infusion med dosen 5,4 mg/kg en gång var tredje vecka fram till sjukdomsprogression, död, tillbakadraget samtycke eller oacceptabel toxicitet. Primärt effektmått var bekräftad objektiv responsfrekvens (ORR) enligt RECIST v1.1 i intent-to-treat-populationen (ITT), bedömt genom oberoende central granskning. Sekundärt effektmått var responsduration (DOR).

Av de 184 patienter som skrevs in i DESTINY-Breast01 var följande demografiska och sjukdomskaraktäristika vid baslinjen: medianålder 55 år (28 till 96 år); 65 år eller äldre (23,9 %); kvinnor (100 %); kaukasier (54,9 %); asiater (38,0 %); svarta eller afroamerikaner (2,2 %); funktionsstatus enligt ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) 0 (55,4 %) eller 1 (44,0 %); hormonreceptorstatus (positiv: 52,7 %); visceral sjukdom (91,8 %); tidigare behandlade och stabila hjärnmetastaser (13,0 %); medianantal av tidigare behandlingar av metastaser: 5 (2 till 17); summan av mållesionernas diameter (< 5 cm: 42,4 %, ≥ 5 cm: 50,0 %).

En tidigare analys (medianduration för uppföljningen 11,1 månader [intervall: 0,7 till 19,9 månader]) visade en bekräftad objektiv responsfrekvens på 60,9 % (95 % KI: 53,4; 68,0). 6,0 % uppvisade

komplett respons och 54,9 % partiell respons; 36,4 % hade stabil sjukdom, 1,6 % hade progredierande sjukdom och 1,1 % var inte bedömningsbara. Mediandurationen för respons vid denna tid var 14,8 månader (95 % KI: 13,8; 16,9). 81,3 % av patienterna med respons hade en respons som varade  $\geq 6$  månader (95% KI: 71,9; 87,8). Tabell 4 visar effektresultat från ett uppdaterat cut-off-värde med en medianduration för uppföljningen på 20,5 månader (intervall: 0,7 till 31,4 månader).

**Tabell 4: Effektresultat i DESTINY-Breast01 (intent-to-analysgruppen)**

	<b>DESTINY-Breast01 N = 184</b>
<b>Bekräftad objektiv responsfrekvens (95 % KI)*†</b>	61,4 % (54,0; 68,5)
Komplett respons (CR)* †	6,5 %
Partiell respons (PR)	54,9 %
<b>Responsduration‡</b>	
Median, månader (95 % KI)	20,8 (15,0; NR)
% med responsduration $\geq 6$ månader (95 % KI)§	81,5 % (72,2; 88,0)

ORR 95 % KI beräknat med Clopper-Pearsons metod

KI = konfidensintervall

95% KI beräknat med Brookmeyer-Crowleys metod

\*Bekräftad respons (genom blindad oberoende central granskning) definierades som en dokumenterad respons med antingen CR eller PR, bekräftad genom upprepad avbildning minst 4 veckor efter det besök då responsen först observerades.

†Av de 184 patienterna hade 35,9 % stabil sjukdom, 1,6 % hade progredierande sjukdom och 1,1 % var inte bedömningsbara.

‡Omfattar 73 patienter med censurerade data

§Baserat på Kaplan-Meier-skattning

NR = ej uppnådd

Konsekvent antitumöraktivitet observerades i förspecificerade undergrupper baserade på tidigare behandling med pertuzumab och hormonreceptorstatus.

### Pediatrik population

Europeiska läkemedelsmyndigheten har beviljat undantag från kravet att skicka in studieresultat för alla grupper av den pediatrika populationen för bröstcancer (information om pediatrik användning finns i avsnitt 4.2).

Detta läkemedel har godkänts enligt reglerna om ”villkorat godkännande för försäljning”. Detta innebär att det ska inkomma ytterligare evidens för detta läkemedel.

Europeiska läkemedelsmyndigheten går igenom ny information om detta läkemedel minst varje år och uppdaterar denna produktresumé när så behövs.

## **5.2 Farmakokinetiska egenskaper**

### Absorption

Trastuzumab deruxtekan administreras intravenöst. Inga studier har utförts med andra administreringsvägar.

### Distribution

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys beräknades distributionsvolymen i det centrala kompartimentet ( $V_c$ ) till 2,77 l för trastuzumab deruxtekan och 27,4 l för topoisomeras I-hämmaren, DXd.

*In vitro*, var den genomsnittliga proteinbindningsgraden för DXd i human plasma cirka 97 %.

*In vitro*, var kvoten mellan blod och plasma för koncentrationen av DXd cirka 0,6.

### Metabolism

Trastuzumab deruxtekan genomgår intracellulär klyvning av lysosomala enzymer varvid DXd frisätts.

Den humaniserade monoklonala IgG1-antikroppen mot HER2 förväntas brytas ner till små peptider och aminosyror genom katabolism på samma sätt som endogent IgG.

Metabolismstudier *in vitro* på humana levermikrosomer tyder på att DXd främst bryts ner av CYP3A4 genom oxidation.

### Eliminering

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys beräknades clearance av trastuzumab deruxtekan efter intravenös administrering till patienter med metastaserad HER2-positiv bröstcancer till 0,42 l/dag och clearance av DXd till 19,2 l/h. Skenbar elimineringshalveringstid i cykel 3 ( $t_{1/2}$ ) för trastuzumab deruxtekan och frisatt DXd var cirka 7 dagar. Måttlig ackumulering (cirka 35 % i cykel 3 jämfört med cykel 1) av trastuzumab deruxtekan observerades.

Efter intravenös administrering av DXd till råttor var den främsta utsöndringsvägen via feces genom gallvägsutsöndring. DXd var den rikligast förekommande komponenten i urin, feces och galla. Efter en intravenös engångsdos trastuzumab deruxtekan (6,4 mg/kg) till apa, var oförändrat frisatt DXd den rikligast förekommande komponenten i urin och feces. DXd-utsöndring har inte studerats hos människa.

### Interaktioner *in vitro*

#### *Effekter av Enhertu på farmakokinetiken hos andra läkemedel*

*In vitro*-studier tyder på att DXd inte hämmar de viktiga CYP450-enzymerna CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 och 3A. *In vitro*-studier tyder på att DXd inte hämmar transportörerna OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP eller BSEP-transportörer.

#### *Effekter av andra läkemedel på farmakokinetiken hos Enhertu*

*In vitro* var DXd substrat till P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 och BCRP. Inga kliniskt meningsfulla interaktioner förväntas med läkemedel som hämmar MATE2-K-, MRP1-, P-gp-, OATP1B1- eller BCRP-transportörer (se avsnitt 4.5).

### Linjäritet/icke-linjäritet

Exponeringen för trastuzumab deruxtekan och frisatt DXd som administreras intravenöst ökade proportionellt till dosen inom intervallet 3,2 mg/kg till 8,0 mg/kg (cirka 0,6 till 1,5 gånger den rekommenderade dosen) med låg till måttlig variabilitet mellan deltagarna. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys var variabiliteten mellan deltagarna avseende clearance av trastuzumab deruxtekan och DXd cirka 25 % och för central distributionsvolym var den cirka 16 % respektive 42 %. Variabiliteten mellan deltagarna avseende AUC-värdena (area under kurvan för serumkoncentration kontra tid) för trastuzumab deruxtekan och DXd var cirka 8 % respektive 14 %.

### Särskilda populationer

Baserat på populationsfarmakokinetisk analys hade ålder (23-96 år), etnicitet, kön eller kroppsvikt inte någon kliniskt meningsfull effekt på exponeringen för trastuzumab deruxtekan eller frisatt DXd.

### Äldre

Populationsfarmakokinetisk analys visade att ålder (23-96 år) inte påverkade PK för trastuzumab deruxtekan.

### Nedsatt njurfunktion

Inga dedikerade studier av nedsatt njurfunktion har utförts. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys av patienter med lindrigt (kreatininclearance [CLcr]  $\geq 60$  och  $< 90$  ml/min) eller måttligt (CLcr  $\geq 30$  och  $< 60$  ml/min) nedsatt njurfunktion (beräknat med Cockcroft-Gault), påverkades inte farmakokinetiken för frisatt DXd av lindrig eller måttlig njurfunktionsnedsättning jämfört med vid normal njurfunktion (CLcr  $\geq 90$  ml/min).

### Nedsatt leverfunktion

Inga dedikerade studier av nedsatt leverfunktion har utförts. Baserat på populationsfarmakokinetisk analys är inverkan av förändringar på farmakokinetiken för trastuzumab deruxtekan hos patienter med ett totalt bilirubin  $\leq 1,5$  gånger ULN oavsett ASAT-nivå inte kliniskt betydelsefulla. Data för patienter med ett totalt bilirubin  $> 1,5$  till 3 gånger ULN oavsett ASAT-nivå är inte tillräckliga för att några slutsatser ska kunna dras och det saknas tillgängliga data om patienter med ett totalt bilirubin  $> 3$  gånger ULN oavsett ASAT-nivå (se avsnitt 4.2 och 4.4).

### Pediatrik population

Inga studier för att undersöka farmakokinetiken för trastuzumab deruxtekan hos barn och ungdomar har utförts.

## 5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Hos djur observerades toxiciteter i lymfa och hematopoetiska organ, tarmar, njurar, lungor, testiklar och hud efter administrering av trastuzumab deruxtekan vid exponeringsnivåer för topoisomeras I-hämmaren (DXd) lägre än klinisk exponering i plasma. Hos dessa djur var exponeringsnivåerna för antikropp-läkemedelskonjugatet (ADC) motsvarande eller över klinisk exponering i plasma.

DXd var klastogent i såväl en *in vivo*-analys av mikrokärnor i benmärgen hos råttor som i en *in vitro*-analys av kromosomavvikelser i lungan hos kinesisk hamster, och var inte mutagent i en *in vitro*-analys av omvänd mutation hos bakterier.

Inga karcinogenitetsstudier har utförts med trastuzumab deruxtekan.

Inga dedikerade fertilitetsstudier har utförts med trastuzumab deruxtekan. Baserat på resultat från allmäntoxicitetsstudier på djur skulle trastuzumab deruxtekan kunna försämra reproduktionsförmågan och fertiliteten hos män.

Inga studier av reproduktions- eller utvecklingstoxicitet har utförts med trastuzumab deruxtekan. Baserat på resultat från allmäntoxicitetsstudier på djur var trastuzumab deruxtekan och DXd toxiska för celler med snabb delningshastighet (lymfatiska/hematopoetiska organ, tarmar, testiklar) och DXd var gentoxiskt, vilket tyder på att det finns en risk för embryotoxicitet och teratogenicitet.

## 6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

### 6.1 Förteckning över hjälpämnen

L-histidin

L-histidinhydrokloridmonohydrat

Sackaros

Polysorbat 80

## 6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

Natriumkloridlösning för infusion får inte användas för beredning eller spädning eftersom det kan leda till partikelbildning.

## 6.3 Hållbarhet

### Oöppnad injektionsflaska

3 år

### Beredd lösning

Kemisk och fysisk stabilitet under användning har påvisats i upp till 24 timmar vid 2 °C till 8 °C.

Ur mikrobiologisk synvinkel ska läkemedlet användas omedelbart. Om den inte används omedelbart ansvarar användaren för förvaringstid och förhållanden före användning, vilka i normala fall inte ska överstiga 24 timmar vid 2 °C till 8 °C, såvida inte beredning har skett under kontrollerade och validerade aseptiska förhållanden.

### Utspädd lösning

Den utspädda lösningen bör användas omedelbart. Om den inte används omedelbart kan beredd lösning som späts ut i infusionspåsar innehållande 5 % glukoslösning förvaras i rumstemperatur ( $\leq 30$  °C) i högst 4 timmar, eller i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i högst 24 timmar, skyddat från ljus. Förvaringstiderna börjar räknas från tidpunkten för beredning.

## 6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C).

Får ej frysas.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

## 6.5 Förpackningstyp och innehåll

Enhertu levereras i en gulbrun injektionsflaska av borosilkatglas på 10 ml, typ 1, förseglad med propp av fluoro-resinlaminerat butylgummi och ett gult snäpplock av polypropen/aluminium. Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

## 6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

För att förhindra medicineringsfel är det viktigt att kontrollera märkningen på injektionsflaskorna för att säkerställa att det läkemedel som bereds och administreras är Enhertu (trastuzumab deruxtekan) och inte trastuzumab eller trastuzumab emtansin.

Lämpliga förfaranden för beredning av kemoterapeutiska läkemedel ska användas. Lämplig aseptisk teknik ska användas vid följande berednings- och spädningsprocedurer.

### Beredning

- Beredning ska utföras omedelbart före spädning.

- För full dos kan mer än en injektionsflaska behövas. Beräkna dosen (mg), total volym beredd Enhertu-lösning som krävs, och antalet injektionsflaskor med Enhertu som behövs (se avsnitt 4.2).
- Bered varje 100 mg-injektionsflaska med en steril spruta genom att långsamt injicera 5 ml vatten för injektion i varje injektionsflaska för att få en slutlig koncentration på 20 mg/ml.
- Snurra försiktigt på injektionsflaskan tills allt är upplöst. Skaka inte.
- Kontrollera om den beredda lösningen innehåller partiklar eller är missfärgad. Lösningen ska vara klar och färglös till svagt gul. Använd inte lösningen om den innehåller synliga partiklar eller är grumlig eller missfärgad.
- Om den inte används omedelbart ska injektionsflaskorna med beredd Enhertu förvaras i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i högst 24 timmar från tiden för beredning, skyddad mot ljus. Får ej frysas.
- Det rekonstituerade läkemedlet innehåller inget konserveringsmedel och är endast avsett för engångsbruk.

### Spädning

- Späd den beräknade volymen beredd Enhertu i en infusionspåse innehållande 100 ml 5 % glukoslösning. Använd inte natriumkloridlösning (se avsnitt 6.2). En infusionspåse av polyvinylklorid eller polyolefin (copolymer av etylen och polypropen) rekommenderas.
- Vänd infusionspåsen försiktigt upp och ner så att lösningen blandas väl. Skaka inte.
- Täck över infusionspåsen för att skydda den mot ljus.
- Om det inte används omedelbart ska läkemedlet förvaras i rumstemperatur i högst 4 timmar inräknat beredning och infusion, eller i kylskåp vid 2 °C till 8 °C i högst 24 timmar, skyddat mot ljus. Får ej frysas.
- Kassera allt överblivet läkemedel i injektionsflaskan.

### Administrering

- Om den färdiga lösningen har förvarats i kylskåp (2 °C till 8 °C) rekommenderas att den får anta rumstemperatur före administrering, skyddad mot ljus.
- Administrera endast Enhertu som intravenös infusion med ett slangfilter av polyetersulfon (PES) eller polysulfon (PS) med porstorlek 0,20 eller 0,22 mikrometer.
- Den första dosen ska ges som intravenös infusion under 90 minuter. Om den första infusionen tolererades väl kan efterföljande doser Enhertu ges under 30 minuter. Får inte administreras med intravenöst tryck eller som bolus (se avsnitt 4.2).
- Blanda inte Enhertu med andra läkemedel och administrera inte andra läkemedel genom samma intravenösa slang.

### Kassering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Tyskland

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

EU/1/20/1508/001



**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18 Januari 2021

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

12 november 2021

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.