

▼ **Enhertu (trastuzumab derukstekan) - 100 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji**

Skład jakościowy i ilościowy: Jedna fiolka proszku do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji zawiera 100 mg trastuzumabu derukstekanu. Po rekonstytucji jedna fiolka z 5 ml roztworu zawiera 20 mg/ml trastuzumabu derukstekanu (patrz punkt 6.6 w Charakterystyce Produktu Leczniczego - ChPL). Trastuzumab derukstekan jest koniugatem przeciwciała z lekiem (ang. *antibody-drug conjugate*, ADC), który zawiera humanizowane przeciwciało monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*, mAb) IgG1 anty-HER2 o tej samej sekwencji aminokwasowej co trastuzumab, wytwarzane przez komórki ssące (komórki jajnika chomika chińskiego), kowalencyjnie związane z DXd, pochodną eksatekanu i inhibitorem topoizomerazy I, poprzez rozszczepialny łącznik oparty na tetrapeptydzie. Około 8 cząsteczek derukstekanu jest przyłączonych do każdej cząsteczki przeciwciała. Substancja pomocnicza o znanym działaniu Każda 100 mg fiolka zawiera 1,5 mg polisorbatu 80 (E433). Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1 w ChPL.

Postać farmaceutyczna: Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji. Liofilizowany proszek o barwie białej do żółtawobiałej.

Wskazania do stosowania: Rak piersi HER2-dodatni rak piersi Produkt leczniczy Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem jest wskazany jako pierwsza linia leczenia dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym HER2-dodatnim rakiem piersi (dobór pacjentów na podstawie biomarkerów, patrz punkt 4.2 w ChPL). Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim rakiem piersi, nieoperacyjnym lub przerzutowym, którzy otrzymali wcześniej jeden lub więcej schematów leczenia opartych na anty-HER2. Rak piersi z niską i bardzo niską ekspresją HER2 Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi: • z dodatnim receptorem hormonalnym (HR+) i z niską lub bardzo niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej co najmniej jedną terapię hormonalną we wskazaniu przerzutowym i którzy nie kwalifikują się do terapii hormonalnej jako kolejnej linii leczenia (patrz punkty 4.2 i 5.1 w ChPL); • z niską ekspresją HER2, którzy otrzymali wcześniej chemioterapię we wskazaniu przerzutowym lub u których doszło do nawrotu choroby w okresie otrzymywania chemioterapii adjuwantowej lub w ciągu 6 miesięcy od jej zakończenia (patrz punkt 4.2 w ChPL). Niedrobnokomórkowy rak płuca (NDRP) Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z zaawansowanym NDRP z mutacją aktywującą w genie HER2 (ERBB2), którzy wymagają ogólnoustrojowego leczenia po chemioterapii opartej na pochodnych platyny w skojarzeniu z immunoterapią lub bez immunoterapii. Rak żołądka Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z HER2-dodatnim zaawansowanym gruczolakorakiem żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego (ang. *gastroesophageal junction*, GEJ), którzy otrzymali wcześniej schemat leczenia oparty na trastuzumabie. Inne nieoperacyjne lub przerzutowe guzy lite Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nieoperacyjnymi lub przerzutowymi HER2-dodatnimi (IHC3+) guzami litymi, którzy byli wcześniej leczeni i dla których nie ma zadowalających opcji leczenia (patrz punkty 4.4 i 5.1 w ChPL; dobór pacjentów na podstawie biomarkerów, patrz punkt 4.2 w ChPL).

Dawkowanie i sposób podawania: Produkt leczniczy Enhertu powinien być przepisywany przez lekarza i podawany pod nadzorem fachowego personelu medycznego mającego doświadczenie w stosowaniu przeciwnowotworowych produktów leczniczych. Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna. Produktu leczniczego Enhertu nie należy zastępować trastuzumabem ani trastuzumabem emtanzyną. Wybór pacjentów HER2-dodatni rak piersi Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem lub trastuzumabem derukstekanem w skojarzeniu z pertuzumabem we wskazaniu raka piersi powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek $\geq 2,0$ według hybrydyzacji *in situ* (ang. *in situ hybridization*, ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (ang. *fluorescence in situ hybridization*, FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (ang. *in vitro diagnostic*, IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne,

status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu. *Rak piersi z niską lub bardzo niską ekspresją HER2* Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem powinni mieć udokumentowany status nowotworu z niską ekspresją HER2, zdefiniowany jako wynik IHC 1+ lub IHC 2+/ISH-, lub z bardzo niską ekspresją HER2, zdefiniowany jako wynik IHC 0 z wybarwieniem błony komórkowej (IHC >0<1+), zgodnie z oceną przeprowadzoną przy pomocy urządzenia IVD z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu (patrz punkt 5.1 w ChPL). *NDRP* Pacjenci z zaawansowanym NDRP leczeni trastuzumabem derukstekanem powinni mieć mutację aktywującą w genie HER2 (ERBB2) potwierdzoną przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status mutacji w genie HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu. *Rak żołądka* Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem we wskazaniu raka żołądka lub połączenia żołądkowo-przełykowego powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni status nowotworu, zdefiniowany jako wynik 3+ w badaniu immunohistochemicznym (IHC) lub stosunek ≥ 2 według hybrydyzacji *in situ* (ISH) lub fluorescencyjnej hybrydyzacji *in situ* (FISH) dokonanej przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu. *Inne nieoperacyjne lub przerzutowe guzy lite* Pacjenci leczeni trastuzumabem derukstekanem we wskazaniu guzów litych powinni mieć udokumentowany HER2-dodatni (IHC3+) status nowotworu, stwierdzony przy pomocy wyrobu medycznego do diagnostyki *in vitro* (IVD) z oznaczeniem CE. Jeśli urządzenie IVD z oznaczeniem CE nie jest dostępne, status HER2 należy ocenić za pomocą innego zwalidowanego testu. **Dawkowanie** *Rak piersi, NDRP i inne nieoperacyjne lub przerzutowe guzy lite* Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu wynosi 5,4 mg/kg masy ciała podawane we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. *Produkt leczniczy Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem (HER2-dodatni rak piersi)* Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem wynosi 5,4 mg/kg masy ciała podawane we wlewie dożylnym, przy zachowaniu odstępu około 30 minut pomiędzy wlewami, raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. • cykl 1, dzień 1: podać 5,4 mg/kg m.c. produktu leczniczego Enhertu, po czym podać 840 mg pertuzumabu w oddzielnym wlewie dożylnym. • kolejne cykle, dzień 1: podać 5,4 mg/kg m.c. produktu leczniczego Enhertu, po czym podać 420 mg pertuzumabu w oddzielnym wlewie dożylnym. *Rak żołądka* Zalecana dawka produktu leczniczego Enhertu wynosi 6,4 mg/kg masy ciała podawane we wlewie dożylnym raz na 3 tygodnie (cykl 21-dniowy) do wystąpienia progresji choroby lub nieakceptowalnej toksyczności. Początkową dawkę należy podać w 90-minutowym wlewie dożylnym. Jeśli wcześniejszy wlew był dobrze tolerowany, kolejne dawki produktu leczniczego Enhertu można podawać w postaci 30-minutowych wlewów. Należy zmniejszyć szybkość podawania produktu leczniczego Enhertu lub podawanie przerwać, jeśli u pacjenta wystąpią objawy związane z wlewem (patrz punkt 4.8 w ChPL). W przypadku wystąpienia ciężkich reakcji związanych z wlewem należy całkowicie odstawić produkt leczniczy Enhertu. **Premedykacja** Enhertu ma działanie wymiotne (patrz punkt 4.8 w ChPL), co obejmuje opóźnione nudności i (lub) wymioty. Przed podaniem każdej dawki produktu leczniczego Enhertu pacjentom należy w premedykacji podać w schemacie skojarzonym dwa lub trzy produkty lecznicze (np. deksametazon z antagonistą receptora 5-HT₃ i (lub) antagonistą receptora NK1 oraz inne produkty lecznicze zgodnie ze wskazaniem), żeby zapobiec nudnościom i wymiotom indukowanym chemioterapią. **Modyfikacja dawki** Postępowanie w przypadku wystąpienia działań niepożądanych może wymagać czasowego przerwania leczenia, zmniejszenia dawki lub zaprzestania leczenia produktem leczniczym Enhertu zgodnie z wytycznymi zawartymi w tabelach 1 i 2. Po zmniejszeniu dawki nie należy ponownie zwiększać dawki produktu leczniczego Enhertu. *Produkt leczniczy Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem* Przerwywając leczenie, zmniejszając dawkę lub zaprzestając leczenia produktem leczniczym Enhertu należy odnieść się do Tabeli 2. Modyfikacje dawki pertuzumabu należy przeprowadzać zgodnie z ChPL dla pertuzumabu. Pertuzumabu nie należy stosować w monoterapii.

Tabela 1. Schemat redukcji dawki

Schemat redukcji dawki	Rak piersi, NDRP i inne guzy lite	Rak żołądka
------------------------	-----------------------------------	-------------

Zalecana dawka początkowa	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Pierwsze zmniejszenie dawki	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Drugie zmniejszenie dawki	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Konieczne dalsze zmniejszenie dawki	Zakończyć leczenie	Zakończyć leczenie

Tabela 2. Modyfikacja dawki w przypadku działań niepożądanych

Działanie niepożądane	Nasilenie	Modyfikacja leczenia
Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc	Bezobjawowa śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (stopień 1.)	Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do czasu powrotu do stopnia 0, a następnie: • jeśli działanie ustąpi w ciągu 28 dni lub mniej od dnia wystąpienia, należy utrzymać dawkę; • jeśli działanie ustąpi po okresie dłuższym niż 28 dni od dnia wystąpienia, należy zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 1); • rozważyć leczenie kortykosteroidami, gdy tylko podejrzewa się śródmiąższową chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.4 w ChPL).
	Objawowa śródmiąższowa choroba płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc (stopień 2. lub wyższy)	• Trwale zaprzestać leczenia produktem leczniczym Enhertu. • Niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami, gdy tylko podejrzewa się śródmiąższową chorobę płuc lub nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.4 w ChPL)
Neutropenia	Stopień 3. (poniżej $1,0-0,5 \times 10^9/l$)	• Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do czasu powrotu do stopnia 2. lub niższego, a następnie utrzymać dawkę.
	Stopień 4. (poniżej $0,5 \times 10^9/l$)	• Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do czasu powrotu do stopnia 2. lub niższego. • Zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 1).
Gorączka neutropeniczna	Bezwzględna liczba neutrofilów poniżej $1,0 \times 10^9/l$ oraz gorączka powyżej $38,3^\circ C$ lub gorączka $38^\circ C$ lub wyższa utrzymująca się przez ponad godzinę	• Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu do ustąpienia działania. • Zmniejszyć dawkę o jeden poziom (patrz tabela 1).

Dysfunkcja lewej komory (ang. <i>left ventricular dysfunction</i> , LVD)	Frakcja wyrzutowa lewej komory (ang. <i>left ventricular ejection fraction</i> , LVEF) większa niż 45% i bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej o 10% do 20%		Kontynuować leczenie produktem leczniczym Enhertu.
	LVEF 40% do 45%	I bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej o mniej niż 10%	- Kontynuować leczenie produktem leczniczym Enhertu. - Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni.
		I bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej o 10% do 20%	- Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu. - Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni. - Jeśli LVEF nie powróci do wartości mniejszej o maksymalnie 10% w stosunku do wartości wyjściowej, należy trwale przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu. - Jeśli LVEF powróci do wartości mniejszej o maksymalnie 10% w stosunku do wartości wyjściowej, należy wznowić leczenie produktem leczniczym Enhertu w tej samej dawce.
	LVEF poniżej 40% lub bezwzględne zmniejszenie w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20%		- Przerwać leczenie produktem leczniczym Enhertu. - Powtórzyć ocenę LVEF w ciągu 3 tygodni. - Jeśli LVEF wyniesie poniżej 40% lub potwierdzi się bezwzględne zmniejszenie LVEF w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20%, należy trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Enhertu.
	Objawowa zastoinowa niewydolność serca (CHF)		Trwale zakończyć leczenie produktem leczniczym Enhertu.

Stopnie toksyczności są zgodne z kryteriami NCI-CTCAE (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*, National Cancer Institute), wersja 5.0.

Opóźnienie lub pominięcie dawki W przypadku opóźnienia lub pominięcia podania planowej dawki należy ją podać jak najszybciej, nie czekając do następnego planowego cyklu. Schemat podawania należy skorygować w celu utrzymania 3-tygodniowego odstępu pomiędzy dawkami. Infuzję należy podać w dawce i z szybkością, które były tolerowane przez pacjenta podczas ostatniego podania.

Szczególne populacje pacjentów *Osoby w podeszłym wieku* Nie ma konieczności dostosowania dawki produktu leczniczego Enhertu u pacjentów w wieku 65 lat i starszych. Dostępne są ograniczone dane dotyczące pacjentów w wieku ≥ 75 lat. *Zaburzenia czynności nerek* Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów z łagodnymi (klirens kreatyniny [CLcr] ≥ 60 i < 90 ml/min) lub umiarkowanymi (CLcr ≥ 30 i < 60 ml/min) zaburzeniami czynności nerek (patrz punkt 5.2 w ChPL). Nie można określić potencjalnej potrzeby dostosowania dawki u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek lub

schyłkową chorobą nerek, ponieważ ciężkie zaburzenia czynności nerek stanowiły kryterium wykluczenia w badaniach klinicznych. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek obserwowano większą częstość występowania śródmiąższowej choroby płuc /nieinfekcyjnego zapalenia płuc 1. i 2. stopnia, prowadzącego do przerwania terapii. U pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek podczas oceny wyjściowej, którzy otrzymywali produkt leczniczy Enhertu w dawce 6,4 mg/kg, zaobserwowano większą częstość występowania ciężkich działań niepożądanych w porównaniu z pacjentami z prawidłową czynnością nerek. Pacjentów z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek należy uważnie monitorować pod kątem działań niepożądanych, w tym śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc (patrz punkt 4.4 w ChPL). *Zaburzenia czynności wątroby* Nie ma konieczności dostosowania dawki u pacjentów ze stężeniem bilirubiny całkowitej $\leq 1,5$ raza górnej granicy normy (GGN), niezależnie od wartości transaminazy asparaginianowej (AspAT). Potencjalna potrzeba dostosowania dawki u pacjentów z bilirubiną całkowitą $> 1,5$ raza GGN, niezależnie od wartości AspAT, nie może zostać określona z powodu ograniczonych danych; z tego względu takich pacjentów należy uważnie monitorować (patrz punkty 4.4 i 5.2 w ChPL). *Dzieci i młodzież* Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Enhertu u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Dane nie są dostępne. *Sposób podawania* Produkt leczniczy Enhertu jest przeznaczony do podawania dożylnego. Musi być poddany rekonstytucji i rozcieńczony przez personel medyczny i podany we wlewie dożylnym. Produktu leczniczego Enhertu nie wolno podawać we wstrzyknięciu dożylnym ani w bolusie. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6 w ChPL.

Przeciwwskazania: Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 w ChPL.

Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania: Aby zapobiec błędom dotyczącym produktu leczniczego, ważne jest, aby sprawdzić etykiety fiolek i upewnić się, że przygotowywanym i podawanym produktem leczniczym jest Enhertu (trastuzumab derukstekan), a nie trastuzumab czy trastuzumab emtanzyna. *Identyfikowalność* W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu. *Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc* Podczas stosowania produktu leczniczego Enhertu lub produktu leczniczego Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem zgłaszano przypadki śródmiąższowej choroby płuc i (lub) nieinfekcyjnego zapalenia płuc (patrz punkt 4.8 w ChPL). Obserwowano przypadki zgonu. Należy zalecić pacjentom natychmiastowe zgłaszanie kaszlu, duszności, gorączki i (lub) wszelkich nowych lub nasilających się objawów ze strony układu oddechowego. Pacjentów należy monitorować pod kątem objawów przedmiotowych i podmiotowych śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc. Oznaki śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy niezwłocznie zbadać. Pacjentów z podejrzeniem śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy ocenić za pomocą obrazowania radiograficznego, najlepiej tomografii komputerowej (TK). Należy rozważyć konsultację z pulmonologiem. W przypadku bezobjawowej (stopnia 1.) śródmiąższowej choroby płuc lub bezobjawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc należy rozważyć leczenie kortykosteroidami (np. $\geq 0,5$ mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika). Podawanie produktu leczniczego Enhertu należy wstrzymać do czasu powrotu do stopnia 0. i można je wznowić zgodnie z instrukcją w tabeli 2 (patrz punkt 4.2 w ChPL). W przypadku objawowej śródmiąższowej choroby płuc lub objawowego nieinfekcyjnego zapalenia płuc (stopnia 2. lub wyższego) należy niezwłocznie rozpocząć leczenie kortykosteroidami (np. ≥ 1 mg/kg/dobę prednizolonu lub jego odpowiednika) i kontynuować przez co najmniej 14 dni, a następnie stopniowo odstawiać przez co najmniej 4 tygodnie. Produkt leczniczy Enhertu należy całkowicie odstawić u pacjentów, u których stwierdzono objawową (stopnia 2. lub wyższego) śródmiąższową chorobę płuc lub objawowe nieinfekcyjne zapalenie płuc (patrz punkt 4.2 w ChPL). Pacjenci ze śródmiąższową chorobą płuc lub nieinfekcyjnym zapaleniem płuc w wywiadzie lub pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek mogą być narażeni na zwiększone ryzyko wystąpienia śródmiąższowej choroby płuc lub nieinfekcyjnego zapalenia płuc i powinni być starannie monitorowani (patrz punkt 4.2 w ChPL). Zaobserwowano śmiertelne przypadki zapalenia płuc, w tym dwa przypadki orzeczone jako śródmiąższowa choroba płuc. *Neutropenia* W badaniach klinicznych produktu leczniczego Enhertu lub produktu leczniczego Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem zgłaszano przypadki neutropenii, w tym przypadki gorączki neutropeniczej

zakończone zgonem. Przed rozpoczęciem stosowania produktu Enhertu i przed podaniem każdej dawki oraz zgodnie ze wskazaniami klinicznymi należy wykonać pełną morfologię krwi. W oparciu o nasilenie neutropenii może być konieczne przerwanie podawania lub zmniejszenie dawki produktu leczniczego Enhertu (patrz punkt 4.2 w ChPL). Dysfunkcja lewej komory W trakcie stosowania terapii anty-HER2 obserwowano dysfunkcję lewej komory (LVD). Przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu lub produktu leczniczego Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem oraz w regularnych odstępach czasu podczas leczenia, zgodnie ze wskazaniami klinicznymi, należy wykonywać standardowe badania czynności serca (echokardiogram lub badanie MUGA [wielobramkowa angiografia radioizotopowa]) w celu oceny LVEF. W przypadku wystąpienia LVD leczenie należy przerwać. W przypadku stwierdzenia LVEF poniżej 40% lub bezwzględnego zmniejszenia w stosunku do wartości wyjściowej o ponad 20% należy trwale odstawić produkt leczniczy Enhertu. Produkt leczniczy Enhertu należy trwale odstawić u pacjentów z objawową zastoinową niewydolnością serca (CHF) (patrz tabela 2 w punkcie 4.2 w ChPL). Toksyczne działania na zarodek i płód Produkt leczniczy Enhertu może spowodować uszkodzenie płodu, jeśli zostanie podany kobiecie w ciąży. W doniesieniach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu stosowanie trastuzumabu, antagonisty receptora HER2, w okresie ciąży powodowało przypadki małowodzia, objawiające się śmiertelną hipoplazją płuc, nieprawidłowościami kostnymi i zgonem noworodka. Na podstawie wyników badań na zwierzętach oraz mechanizmu działania inhibitor topoizomerazy I, składnik produktu leczniczego Enhertu, DXd, może również powodować uszkodzenie zarodka i płodu, gdy jest podawany kobiecie w ciąży (patrz punkt 4.6 w ChPL). W przypadku kobiet w wieku rozrodczym należy przed rozpoczęciem stosowania produktu leczniczego Enhertu sprawdzić, czy pacjentka jest w ciąży. Pacjentkę należy poinformować o potencjalnych zagrożeniach dla płodu. Kobietom w wieku rozrodczym należy zalecić stosowanie skutecznej metody antykoncepcji w trakcie leczenia i przez co najmniej 7 miesięcy po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu. Należy zalecić mężczyznom, których partnerki są w wieku rozrodczym, aby stosowali skuteczną metodę antykoncepcji w trakcie leczenia produktem leczniczym Enhertu i przez co najmniej 4 miesiące po przyjęciu ostatniej dawki produktu leczniczego Enhertu (patrz punkt 4.6 w ChPL). Pacjenci z umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby Istnieją ograniczone dane dotyczące pacjentów z umiarkowanymi zaburzeniami czynności wątroby i brak danych dotyczących pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby. Ponieważ metabolizm i wydalanie z żółcią są głównymi drogami eliminacji inhibitora topoizomerazy I, DXd, produkt leczniczy Enhertu należy podawać ostrożnie pacjentom z umiarkowanymi i ciężkimi zaburzeniami czynności wątroby (patrz punkty 4.2 i 5.2 w ChPL). Skuteczność w leczeniu innych nieoperacyjnych lub przerzutowych guzów litych Skuteczność produktu leczniczego Enhertu w leczeniu innych nieoperacyjnych lub przerzutowych HER2-dodatnich (IHC3+) guzów litych potwierdzono w badaniach obejmujących pacjentów dorosłych (n = 192). Korzystne działanie produktu Enhertu w tym wskazaniu wykazano na podstawie odsetka obiektywnych odpowiedzi i czasu trwania odpowiedzi w różnych typach guzów. Efekt może być ilościowo różny w zależności od rodzaju guza (patrz punkt 5.1 w ChPL). Z tego względu produkt leczniczy Enhertu należy stosować wyłącznie w przypadku braku opcji leczenia o udowodnionej korzyści klinicznej lub wyczerpania takich opcji (tj. braku zadowalających opcji leczenia).

Działania niepożądane: Podsumowanie profilu bezpieczeństwa *Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg* Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 5,4 mg/kg (n = 3057) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 9,9 miesiąca (zakres od 0,2 do 76,0 miesiąca). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (70,3%), zmęczenie (56,9%), wymioty (36,5%), neutropenia (35,9%), niedokrwistość (35,4%), łysienie (34,4%), zaparcia (33,0%), biegunka (30,3%), zmniejszenie łaknienia (29,3%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (27,2%), bóle mięśniowo-szkieletowe (24,0%), małopłytkowość (23,4%) i leukopenia (20,8%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według kryteriów NCI-CTCAE (*National Cancer Institute - Common Terminology Criteria for Adverse Events*), wersja 5.0, były neutropenia (18,5%), niedokrwistość (9,9%), zmęczenie (8,2%), leukopenia (5,8%), małopłytkowość (5,2%), nudności (4,8%), limfopenia (4,2%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (3,7%), hipokaliemia (3,6%), biegunka (2,5%), wymioty (2,4%), zmniejszenie łaknienia (1,6%), zapalenie płuc (1,4%) i

zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,0%). U 1,1% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (1,0%). Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 34,3% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (12,7%), zmęczenie (4,4%), niedokrwistość (4,3%), zakażenie górnych dróg oddechowych (3,8%), leukopenia (3,1%), śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (3,0%), małopłytkowość (2,8%) i zapalenie płuc (2,5%). Dawkę zmniejszono u 21,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były zmęczenie (5,9%), nudności (4,9%), neutropenia (3,3%) i małopłytkowość (2,2%). Przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 10,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (8,7%).

Produkt leczniczy Enhertu 6,4 mg/kg Bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 6,4 mg/kg (n = 1133) w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów. Mediana czasu trwania leczenia w tej zbiorczej analizie wynosiła 5,1 miesiąca (zakres od 0,4 do 41,0 miesiąca). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (64,3%), zmęczenie (57,3%), niedokrwistość (47,9%), zmniejszenie łaknienia (46,8%), neutropenia (45,9%), wymioty (34,7%), biegunka (33,0%), małopłytkowość (32,9%), leukopenia (31,2%), łysienie (29,0%), zaparcia (28,2%) i zwiększenie aktywności aminotransferaz (26,4%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według opracowanych przez National Cancer Institute powszechnych kryteriów terminologicznych dla działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) były neutropenia (28,4%), niedokrwistość (22,8%), leukopenia (12,3%), małopłytkowość (10,8%), zmęczenie (8,6%), hipokaliemia (5,8%), pancytopenia (5,6%), nudności (5,6%), limfopenia (5,5%), zmniejszenie łaknienia (5,3%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (3,6%), zapalenie płuc (3,0%), gorączka neutropeniczna (2,6%), wymioty (2,6%), biegunka (1,9%), zmniejszenie masy ciała (1,7%), ból brzucha (1,5%), zwiększone stężenie fosfatazy alkalicznej we krwi (1,2%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (1,2%), śródmiąższowa choroba płuc (1,1%) i zmniejszenie frakcji wyrzutowej (1,1%). U 2,2% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym śródmiąższowa choroba płuc (1,6%). Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 40,7% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania były neutropenia (14,7%), niedokrwistość (8,5%), zmęczenie (6,0%), śródmiąższowa choroba płuc (4,7%), leukopenia (3,9%), zapalenie płuc (3,3%), małopłytkowość (3,2%), zmniejszenie łaknienia (2,7%) i zakażenie górnych dróg oddechowych (2,6%). Dawkę zmniejszono u 29,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki były: zmęczenie (8,4%), neutropenia (6,4%), nudności (5,6%), zmniejszenie łaknienia (4,1%) i małopłytkowość (3,8%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 13,8% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu. Najczęstszym działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (10,1%). W przypadku pacjentów z rakiem żołądka leczonych produktem leczniczym Enhertu w dawce 6,4 mg/kg (n = 546) u 19,2% przetoczono krew w ciągu 28 dni od wystąpienia niedokrwistości lub małopłytkowości. Przetoczenie krwi przeprowadzano przede wszystkim z powodu niedokrwistości.

Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem Bezpieczeństwo produktu leczniczego Enhertu oceniano w zbiorczej analizie obejmującej 431 pacjentów z nieoperacyjnym lub przerzutowym rakiem piersi, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem w badaniach klinicznych DESTINY-Breast07 (n = 50) i DESTINY-Breast09 (n = 381). Mediana długości leczenia wynosiła 22 miesiące (zakres od 0,3 do 44,5). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były nudności (74,2%), biegunka (64,0%), zmęczenie (53,4%), neutropenia (49,0%), łysienie (47,8%), wymioty (45,7%), niedokrwistość (40,4%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (38,7%), zakażenie górnych dróg oddechowych (32,0%), zaparcia (31,3%), zmniejszone łaknienie (31,3%), leukopenia (29,7%), zmniejszenie masy ciała (28,1%), hipokaliemia (26,7%), małopłytkowość (25,8%), zmniejszenie frakcji wyrzutowej (25,3%), ból mięśniowo-szkieletowy (23,0%) i ból brzucha (22,3%). Najczęstszymi działaniami niepożądanymi stopnia 3. lub 4. według opracowanych przez National

Cancer Institute powszechnych kryteriów terminologicznych dla działań niepożądanych (ang. *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) były neutropenia (24,8%), hipokaliemia (13,2%), niedokrwistość (10,7%), biegunka (7,4%), zmęczenie (7,2%), małopłytkowość (7,0%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (5,3%), leukopenia (5,1%), nudności (4,9%), limfopenia (3,9%), zmniejszenie frakcji wyrzutowej (3,2%), zmniejszenie masy ciała (2,8%), gorączka neutropeniczna (2,3%), zmniejszone łaknienie (2,1%), wymioty (2,1%), zakażenie górnych dróg oddechowych (1,6%), zapalenie płuc (1,2%) i zapalenie błony śluzowej jamy ustnej (1,2%). U 1,6% pacjentów wystąpiły działania niepożądane stopnia 5., w tym zapalenie płuc (0,9%), śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc (0,5%), duszność (0,2%) i gorączka neutropeniczna (0,2%). Przerwy w dawkowaniu z powodu działań niepożądanych wystąpiły u 54,1% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu w dawce 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi z przerwaniem dawkowania (>2%) były neutropenia (15,5%), zakażenie górnych dróg oddechowych (12,3%), niedokrwistość (7,2%), zmęczenie (7,2%), śródmiąższowa choroba płuc (7,0%), hipokaliemia (6,3%), biegunka (5,8%), małopłytkowość (5,3%), zapalenie płuc (4,6%), leukopenia (3,9%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (3,7%), kaszel (2,6%), zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (2,3%), zmniejszone łaknienie (2,1%), gorączka (2,1%) i wymioty (2,1%). Dawkę zmniejszono u 38,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu w dawce 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi związanymi ze zmniejszeniem dawki (>2%) były zmęczenie (11,6%), neutropenia (7,4%), nudności (6,5%), biegunka (6,0%), śródmiąższowa choroba płuc (3,2%), małopłytkowość (3,2%), wymioty (3,0%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (2,8%), zmniejszenie masy ciała (2,3%) i gorączka neutropeniczna (2,1%). Trwałe przerwanie leczenia z powodu działania niepożądanego nastąpiło u 15,5% pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu w dawce 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem. Najczęstszym (>2%) działaniem niepożądanym związanym z trwałym zaprzestaniem leczenia była śródmiąższowa choroba płuc (6,3%).

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych Działania niepożądane u pacjentów, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę produktu leczniczego Enhertu lub produktu leczniczego Enhertu w skojarzeniu z pertuzumabem w badaniach klinicznych, przedstawiono w tabeli 3. Działania niepożądane wymieniono według klasyfikacji układów i narządów (ang. *System Organ Class, SOC*) MedDRA i kategorii częstości. Kategorie częstości są zdefiniowane jako: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy o określonej częstości występowania działania niepożądane są wymienione zgodnie ze zmniejszającym się stopniem ciężkości.

Tabela 3. Działania niepożądane u pacjentów leczonych trastuzumabem derukstekanem

Klasyfikacja układów i narządów Kategoria częstości występowania	5,4 mg/kg w monoterapii Działanie niepożądane	6,4 mg/kg w monoterapii Działanie niepożądane	5,4 mg/kg + pertuzumab Działanie niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze			
Bardzo często	zakażenie górnych dróg oddechowych ^a	zakażenie górnych dróg oddechowych ^a	zakażenie górnych dróg oddechowych ^a
Często	zapalenie płuc	zapalenie płuc	zapalenie płuc
Zaburzenia krwi i układu chłonnego			
Bardzo często	niedokrwistość ^b , małopłytkowość ^d , neutropenia ^c , leukopenia ^c	niedokrwistość ^b , neutropenia ^c , małopłytkowość ^d , leukopenia ^c , limfopenia ^f	neutropenia ^c , małopłytkowość ^d , niedokrwistość ^b , leukopenia ^c , limfopenia ^f
Często	limfopenia ^f , pancytopenia ^g	gorączka neutropeniczna, pancytopenia ^g	gorączka neutropeniczna, pancytopenia ^g

Klasyfikacja układów i narządów Kategoria częstości występowania	5,4 mg/kg w monoterapii Działanie niepożądane	6,4 mg/kg w monoterapii Działanie niepożądane	5,4 mg/kg + pertuzumab Działanie niepożądane
Niezbyt często	gorączka neutropeniczna		
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania			
Bardzo często	hipokaliemia ^h , zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia ^h , zmniejszenie łaknienia	hipokaliemia ^h , zmniejszenie łaknienia
Często	odwodnienie	odwodnienie	odwodnienie
Zaburzenia układu nerwowego			
Bardzo często	ból głowy ⁱ		zawroty głowy, ból głowy ⁱ , zaburzenia smaku
Często	zawroty głowy, zaburzenia smaku	zawroty głowy, ból głowy ⁱ , zaburzenia smaku	
Zaburzenia oka			
Bardzo często			suchość oka
Często	suchość oka, niewyraźne widzenie ^j	suchość oka, niewyraźne widzenie ^j	niewyraźne widzenie ^j
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia			
Bardzo często	śródmiażdżowa choroba płuc ^k , kaszel	śródmiażdżowa choroba płuc ^k , kaszel	śródmiażdżowa choroba płuc ^k , kaszel
Często	duszność, krwawienie z nosa	duszność, krwawienie z nosa	duszność, krwawienie z nosa
Zaburzenia żołądka i jelit			
Bardzo często	wymioty, nudności, biegunka, ból brzucha ^l , zaparcia, zapalenie jamy ustnej ^m , niestrawność	nudności, wymioty, biegunka, zaparcia, ból brzucha ^l , zapalenie jamy ustnej ^m	biegunka, wymioty, nudności, zapalenie jamy ustnej ^m , ból brzucha ^l , zaparcia, niestrawność
Często	zapalenie błony śluzowej żołądka, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcia	niestrawność, rozdęcie jamy brzusznej, zapalenie błony śluzowej żołądka, wzdęcia	zapalenie błony śluzowej żołądka, rozdęcie jamy brzusznej, wzdęcia
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych			
Bardzo często	zwiększona aktywność aminotransferaz ⁿ	zwiększona aktywność aminotransferaz ⁿ	zwiększona aktywność aminotransferaz ⁿ
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej			
Bardzo często	łysienie	łysienie	wysypka ^o , świąd, łysienie
Często	wysypka ^o , hiperpigmentacja skóry ^p , świąd	wysypka ^o , świąd, hiperpigmentacja skóry ^p	suchość skóry, hiperpigmentacja skóry ^p

Klasyfikacja układów i narządów Kategoria częstości występowania	5,4 mg/kg w monoterapii Działanie niepożądane	6,4 mg/kg w monoterapii Działanie niepożądane	5,4 mg/kg + pertuzumab Działanie niepożądane
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej			
Bardzo często	bóle mięśniowo-szkieletowe ^d	bóle mięśniowo-szkieletowe ^d	bóle mięśniowo-szkieletowe ^d
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania			
Bardzo często	zmęczenie ^e , gorączka	zmęczenie ^e , gorączka, obrzęk obwodowy	zmęczenie ^e , gorączka
Często	obrzęk obwodowy		zapalenie błony śluzowej
Badania diagnostyczne			
Bardzo często	zmniejszenie frakcji wyrzutowej ^g , zmniejszenie masy ciała	zmniejszenie frakcji wyrzutowej ^g , zmniejszenie masy ciała	zmniejszenie frakcji wyrzutowej ^g , zmniejszenie masy ciała, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi
Często	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi ⁱ , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi, zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi	zwiększenie stężenia fosfatazy zasadowej we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi ⁱ , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi	zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi ⁱ , zwiększenie stężenia kreatyniny we krwi
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach			
Często	reakcje związane z wlewem ^u		reakcje związane z wlewem ^u
Niezbyt często		reakcje związane z wlewem ^u	

^a W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje grypę, chorobę grypopodobną, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła, zapalenie zatok, nieżyt nosa, zapalenie krtani i zakażenie górnych dróg oddechowych. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje grypę, chorobę grypopodobną, zapalenie krtani, zapalenie nosogardła, zapalenie gardła, nieżyt nosa, zapalenie zatok i zakażenie górnych dróg oddechowych.

^b W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie liczby krwinek czerwonych i zmniejszenie hematokrytu. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje niedokrwistość, zmniejszenie stężenia hemoglobiny, zmniejszenie hematokrytu i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje niedokrwistość, zmniejszenie hematokrytu, zmniejszenie stężenia hemoglobiny i zmniejszenie liczby krwinek czerwonych.

^c Obejmuje neutropenię i zmniejszoną liczbę neutrofilów.

^d W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje małopłytkowość i zmniejszoną liczbę płytek krwi. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zmniejszoną liczbę płytek krwi i małopłytkowość.

^e Obejmuje leukopenię i zmniejszoną liczbę białych krwinek.

^f W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje limfopenię i zmniejszoną liczbę limfocytów. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zmniejszoną liczbę limfocytów i limfopenię.

- ^g Pancytopenię zdefiniowano jako przypadek, w którym pacjent spełnił wszystkie 3 kryteria: stężenie hemoglobiny <100 g/l, liczba neutrofilów <1,5 × 10⁹/l oraz liczba płytek krwi <100 × 10⁹/l na podstawie tej samej daty pobrania próbki laboratoryjnej i (lub) preferowanego terminu pancytopenia.
- ^h W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje hipokaliemię i zmniejszenie stężenia potasu we krwi. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zmniejszenie stężenia potasu we krwi i hipokaliemię.
- ⁱ W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg obejmuje ból głowy, zatokowy ból głowy i migrenę. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg i 5,4 mg/kg + pertuzumab, obejmuje ból głowy i migrenę.
- ^j Obejmuje niewyraźne widzenie i zaburzenia widzenia.
- ^k W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, śródmiąższowa choroba płuc obejmuje zdarzenia, które zostały uznane za śródmiąższową chorobę płuc: ostrą niewydolność oddechową (n = 2), zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 2), atypowe zapalenie płuc (n = 1), rozstrzenie oskrzeli (n = 1), zapalenie oskrzeli (n = 1), progresję choroby (n = 1), zapalenie płuc z nadwrażliwości (n = 1), idiopatyczne śródmiąższowe zapalenie płuc (n = 1), śródmiąższową chorobę płuc (n = 121), zakażenie dolnych dróg oddechowych (n = 1), zaburzenie płucne (n = 1), nacieki w płucach (n = 1), zacinienie płuc (n = 4), zapalenie naczyń chłonnych (n = 1), organizujące się zapalenie płuc (n = 13), zapalenie płuc (n = 9), bakteryjne zapalenie płuc (n = 2), grzybicze zapalenie płuc (n = 1), nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 160), zwłóknienie płuc (n = 2), masę w płucu (n = 1), toksyczność płucną (n = 4), popromienne zapalenie płuc (n = 6) i niewydolność oddechową (n = 5). W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, śródmiąższowa choroba płuc obejmuje zdarzenia ocenione jako śródmiąższowa choroba płuc: zapalenie pęcherzyków płucnych (n = 1), śródmiąższową chorobę płuc (n = 68), zacinienia w płucu (n = 2), organizujące się zapalenie płuc (n = 4), zapalenie płuc (n = 1), nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 98), toksyczność płucną (n = 1), popromienne zapalenie płuc (n = 1) i niewydolność oddechową (n = 5). Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab, śródmiąższowa choroba płuc obejmuje zdarzenia, które zostały uznane za śródmiąższową chorobę płuc: przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (n = 1), śródmiąższową chorobę płuc (n = 25), organizujące się zapalenie płuc (n = 1), zapalenie płuc (n = 4), nieinfekcyjne zapalenie płuc (n = 27) i popromienne zapalenie płuc (n = 2).
- ^l W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból żołądka i jelit, ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części jamy brzusznej i ból w górnej części jamy brzusznej. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje dyskomfort w jamie brzusznej, ból w jamie brzusznej, ból w dolnej części jamy brzusznej, ból w górnej części jamy brzusznej i ból żołądka i jelit.
- ^m W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, nadżerki błony śluzowej jamy ustnej i zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje zapalenie jamy ustnej, owrzodzenie aftowe i owrzodzenie jamy ustnej. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje owrzodzenie aftowe, owrzodzenie jamy ustnej, zmiany na błonie śluzowej jamy ustnej i zapalenie jamy ustnej.
- ⁿ W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferaz, zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, nieprawidłową czynność wątroby, nieprawidłowe wyniki badania czynności wątroby, zwiększenie wyników badania czynności wątroby i hipertransaminazemię. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej, zwiększenie aktywności aminotransferazy asparaginianowej, zwiększenie aktywności gammaglutamylotransferazy, nieprawidłową czynność wątroby, hipertransaminazemię, zwiększenie wyników badania czynności wątroby i zwiększenie aktywności aminotransferaz.
- ^o W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje wysypkę, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę plamistą, wysypkę grudkową i wysypkę ze świądem. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje wysypkę, wysypkę krostkową, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę plamistą i wysypkę ze świądem. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje wysypkę, wysypkę plamistą, wysypkę grudkowo-plamistą, wysypkę ze świądem i wysypkę krostkową.
- ^p W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje hiperpigmentację skóry, przebarwienie skóry i zaburzenia pigmentacji. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje hiperpigmentację skóry i zaburzenia pigmentacji. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zaburzenia pigmentacji, przebarwienie skóry i hiperpigmentację skóry.
- ^q W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje bóle pleców, bóle mięśni, bóle kończyn, bóle mięśniowo-szkieletowe, skurcze mięśni, ból kości, ból szyi, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej i dyskomfort kończyn. Przy dawce 5,4 mg/kg

- + pertuzumab obejmuje bóle pleców, ból kości, skurcze mięśni, bóle mięśniowo-szkieletowe w klatce piersiowej, bóle mięśniowo-szkieletowe, bóle mięśni, ból szyi i ból kończyn.
- ^r W przypadku wszystkich rodzajów guzów przy dawce 5,4 mg/kg i wszystkich rodzajów guzów przy dawce 6,4 mg/kg obejmuje astenię, zmęczenie, złe samopoczucie i letarg. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje astenię, zmęczenie, letarg i złe samopoczucie.
- ^s W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, zmniejszenie frakcji wyrzutowej obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 434) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 170), niewydolność serca (n = 5), ostrą niewydolność serca (n = 1), przewlekłą niewydolność serca (n = 2), zastoinową niewydolność serca (n = 1) i dysfunkcję lewej komory (n = 4). W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, zmniejszenie frakcji wyrzutowej obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 125) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 20), dysfunkcję lewej komory (n = 1), niewydolność serca (n = 2), ostrą niewydolność serca (n = 1) oraz zastoinową niewydolność serca (n = 1). Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zmniejszenie frakcji wyrzutowej obejmuje parametry laboratoryjne zmniejszenia LVEF (n = 104) i (lub) preferowane terminy obejmujące zmniejszenie frakcji wyrzutowej (n = 36), niewydolność serca (n = 5), przewlekłą niewydolność serca (n = 1) oraz dysfunkcję lewej komory (n = 5).
- ^t W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemię, zwiększenie stężenia bilirubiny niesprężonej i zwiększenie stężenia bilirubiny pośredniej. W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, hiperbilirubinemię i zwiększenie stężenia bilirubiny sprężonej. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje zwiększenie stężenia bilirubiny sprężonej, zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi, zwiększenie stężenia bilirubiny niesprężonej i hiperbilirubinemię.
- ^u W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 5,4 mg/kg, przypadki reakcji związanych z wlewem obejmują reakcję związaną z wlewem (n = 28) i nadwrażliwość (n = 3). W przypadku wszystkich rodzajów guzów, przy dawce 6,4 mg/kg, przypadki reakcji związanych z wlewem obejmują reakcję związaną z wlewem (n = 6) i nadwrażliwość (n = 1). Większość przypadków reakcji związanych z wlewem była stopnia 1. i stopnia 2. Przy dawce 5,4 mg/kg + pertuzumab obejmuje reakcję związaną z wlewem (n = 10).

Opis wybranych działań niepożądanych *Śródmiąższowa choroba płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc*
Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 2553) śródmiąższowa choroba płuc, nieinfekcyjne zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc i ostre śródmiąższowe zapalenie płuc zostały zgłoszone przez badacza u 13,8% pacjentów. Śródmiąższową chorobę płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc stwierdzono u 12,9% pacjentów, co doprowadziło do odstawienia produktu leczniczego u 8,7% pacjentów i przerwania podawania produktu leczniczego u 3,0% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc była stopnia 1. (3,0%) i stopnia 2. (8,1%). Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 0,7% pacjentów, a u jednego pacjenta wystąpiły zdarzenia stopnia 4. Zdarzenia stopnia 5. (zakończone zgonem) wystąpiły u 1,0% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 5,5 miesiąca (zakres: -0,3 do 40,2), wliczając dwóch pacjentów, u których stwierdzono wcześniej istniejącą śródmiąższową chorobę płuc. U 27,4% pacjentów ze stwierdzoną śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc nie odnotowano poprawy po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 286 dni (patrz punkty 4.2 i 4.4 w ChPL). W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1133) śródmiąższowa choroba płuc, nieinfekcyjne zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc i ostre śródmiąższowe zapalenie płuc zostały zgłoszone przez badacza u 16,9% pacjentów. Śródmiąższową chorobę płuc/nieinfekcyjne zapalenie płuc stwierdzono u 15,4% pacjentów, co doprowadziło do odstawienia produktu leczniczego u 10,1% pacjentów i przerwania podawania produktu leczniczego u 4,7% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc była stopnia 1. (4,1%) i stopnia 2. (8,6%). Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 1,1% pacjentów i wystąpiło jedno zdarzenie stopnia 4. Zdarzenia stopnia 5. (zakończone zgonem) wystąpiły u 1,6% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 4,1 miesiąca (zakres: -0,5 do 21,0), wliczając dwóch pacjentów, u których stwierdzono wcześniej istniejącą śródmiąższową chorobę płuc. U 37,4% pacjentów ze stwierdzoną śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc nie odnotowano poprawy po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 251 dni (patrz punkty 4.2 i 4.4 w ChPL). Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem (n = 431) śródmiąższowa choroba płuc,

nieinfekcyjne zapalenie płuc, organizujące się zapalenie płuc i ostre śródmiąższowe zapalenie płuc zostały zgłoszone przez badacza u 16,7% pacjentów. Śródmiąższową chorobę płuc potwierdzono u 13,0% pacjentów, co doprowadziło do odstawienia produktu leczniczego u 6,3% pacjentów i przerwania podawania produktu leczniczego u 7,0% pacjentów. Większość przypadków śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc była stopnia 1. (3,9%) i stopnia 2. (8,4%). Zdarzenia stopnia 3. wystąpiły u 0,2% pacjentów. Nie stwierdzono zdarzenia stopnia 4. Zdarzenia stopnia 5. (zakończone zgonem) wystąpiły u 0,5% pacjentów. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 8,1 miesiąca (zakres: 0,6 do 33,8). U 26,8% pacjentów ze stwierdzoną śródmiąższową chorobą płuc/nieinfekcyjnym zapaleniem płuc nie odnotowano poprawy po okresie obserwacji, którego mediana wynosiła 336 dni (patrz punkty 4.2 i 4.4 w ChPL).

Neutropenia Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 3057) neutropenię zgłoszono u 35,9% pacjentów, a u 18,5% wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 43 dni (zakres od 0 dni do 51,5 miesiąca), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 21 dni (zakres od 1 dnia do 30,8 miesiąca). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 0,9% pacjentów, a jedno zdarzenie (<0,1%) miało charakter zdarzenia stopnia 5. (patrz punkt 4.2 w ChPL). W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1133) neutropenię zgłoszono u 45,9% pacjentów, a u 28,4% wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 16 dni (zakres od 1 dnia do 24,8 miesiąca), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 9 dni (zakres od 1 dnia do 17,2 miesiąca). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 2,6% pacjentów, a 0,1% z nich miało charakter zdarzeń stopnia 5. (patrz punkt 4.2 w ChPL).

Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem w badaniach klinicznych (n = 431) neutropenię zgłoszono u 49% pacjentów, a u 24,8% wystąpiły zdarzenia stopnia 3. lub 4. Mediana czasu do pierwszego wystąpienia wynosiła 42 dni (zakres od 1 dnia do 36,8 miesiąca), a mediana czasu trwania pierwszego zdarzenia wynosiła 20 dni (zakres od 1 dnia do 27,6 miesiąca). Gorączkę neutropeniczną zgłaszano u 2,6% pacjentów, a jedno zdarzenie (0,2%) miało charakter zdarzenia stopnia 5. (patrz punkt 4.2 w ChPL).

Dysfunkcja lewej komory Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 3057) dysfunkcję lewej komory odnotowano u 181 pacjentów (5,9%), z czego 17 przypadków (0,6%) było stopnia 1., 147 przypadków (4,8%) było stopnia 2., 16 przypadków (0,5%) było stopnia 3., a 1 przypadek (<0,1%) był stopnia 4. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub badanie MUGA) wynosiła 411/2740 (15,0%) w przypadku stopnia 2. i 22/2740 (0,8%) w przypadku stopnia 3. Nie badano leczenia produktem leczniczym Enhertu u pacjentów z LVEF mniejszą niż 50% przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.2 w ChPL). Dysfunkcja lewej komory prowadziła do przerwania leczenia u 31/3057 (1,0%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zmniejszenia LVEF najwyższego stopnia wynosiła 6,9 miesiąca, a mediana czasu do poprawy LVEF ($\geq 90\%$ wartości w punkcie wyjściowym) wynosiła 2,8 miesiąca. W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1133) zmniejszenie LVEF odnotowano u 23 pacjentów (2,0%), z których 1 przypadek (0,1%) był stopnia 1., 16 przypadków (1,4%) było stopnia 2., a 6 przypadków (0,5%) było stopnia 3. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub badanie MUGA) wynosiła 114/953 (12,0%) w przypadku stopnia 2. i 11/953 (1,2%) w przypadku stopnia 3. Dysfunkcja lewej komory prowadziła do przerwania leczenia u 6/1133 (0,5%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zmniejszenia LVEF najwyższego stopnia wynosiła 5,5 miesiąca, a mediana czasu do poprawy LVEF ($\geq 90\%$ wartości w punkcie wyjściowym) wynosiła 2,8 miesiąca.

Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem (n = 431) dysfunkcję lewej komory odnotowano u 46 pacjentów (10,7%), z czego 4 przypadki (0,9%) było stopnia 1., 33 przypadki (7,7%) było stopnia 2., 8 przypadków (1,9%) było stopnia 3., a 1 przypadek (0,2%) był stopnia 4. Częstość występowania zmniejszenia LVEF obserwowana na podstawie parametrów laboratoryjnych (echokardiogram lub badanie MUGA) wynosiła 90/407 (22,1%) w przypadku stopnia 2. i 14/407 (3,4%) w przypadku stopnia 3. Nie badano

leczenia produktem leczniczym Enhertu u pacjentów z LVEF mniejszą niż 50% przed rozpoczęciem leczenia (patrz punkt 4.2 w ChPL). Dysfunkcja lewej komory prowadziła do zaprzestania leczenia u 8/431 (1,9%) pacjentów a przerwanie leczenia u 6/431 (1,4%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia zmniejszenia LVEF najwyższego stopnia wynosiła 11,6 miesiąca, a mediana czasu do poprawy LVEF ($\geq 90\%$ wartości w punkcie wyjściowym) wynosiła 3,0 miesiące. Reakcje związane z wlewem *Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii* W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 3057) reakcje związane z wlewem zgłoszono u 31 pacjentów (1,0%), z czego większość miała stopień nasilenia 1. lub 2. Sześć zdarzeń (0,2%) dotyczących reakcji związanej z wlewem doprowadziło do przerwania podawania dawki, a 1 zdarzenie ($<0,1\%$) doprowadziło do zakończenia leczenia. W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 1133) reakcje związane z wlewem zgłoszono u 7 pacjentów (0,6%); wszystkie te przypadki miały stopień nasilenia 1. lub 2. Nie zgłoszono żadnego zdarzenia stopnia 3. Jedno zdarzenie (0,1%) dotyczące reakcji związanej z wlewem doprowadziło do przerwania podawania dawki, a żadne zdarzenie nie doprowadziło do zakończenia leczenia. *Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem* W przypadku pacjentów leczonych produktem leczniczym Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem w badaniach klinicznych (n = 431) reakcje związane z wlewem zgłoszono u 10 pacjentów (2,3%), z czego większość miała stopień nasilenia 1. lub 2. Siedem zdarzeń (1,6%) dotyczących reakcji związanej z wlewem doprowadziło do przerwania podawania dawki, zaś żadne zdarzenie nie doprowadziło do zakończenia leczenia. Immunogenność Podobnie jak w przypadku wszystkich białek terapeutycznych istnieje potencjał immunogenności. W dawkach 5,4 mg/kg i 6,4 mg/kg ocenianych w badaniach klinicznych u 2,2% (70/3124) ocenianych pacjentów pojawiły się przeciwciała przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi po leczeniu produktem leczniczym Enhertu. Częstość występowania pojawiających się w trakcie leczenia przeciwciał neutralizujących przeciwko trastuzumabowi derukstekanowi wynosiła 0,1% (3/3124). Nie stwierdzono wyraźnego wpływu rozwoju przeciwciał na farmakokinetykę, bezpieczeństwo stosowania i (lub) skuteczność produktu leczniczego Enhertu. Dzieci i młodzież Nie określono bezpieczeństwa stosowania w tej populacji. Osoby w podeszłym wieku *Produkt leczniczy Enhertu w monoterapii* W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów (n = 3057) 27,1% było w wieku 65 lat lub starszych, a 5,8% było w wieku 75 lat lub starszych. Częstsze występowanie działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych (48,2%) w porównaniu z pacjentami poniżej 65 lat (44,3%), co prowadziło do częstszego zakończenia leczenia z powodu działań niepożądanych. Częstość występowania działań niepożądanych zakończonych zgonem wynosiła 2,2% u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz 0,8% u młodszych pacjentów. Spośród 1133 pacjentów leczonych produktem Enhertu 6,4 mg/kg w badaniach klinicznych dotyczących różnych rodzajów guzów 39,6% było w wieku 65 lat lub starszych, a 7,9% było w wieku 75 lat lub starszych. Częstość występowania działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowana u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych wynosiła 60,8%, a u młodszych pacjentów 61,1%. Częstsze występowanie działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych (64,4%) w porównaniu z pacjentami poniżej 75 lat (60,7%). U pacjentów w wieku 75 lat lub starszych częściej występowały ciężkie działania niepożądane (34,4%) oraz zdarzenia zakończone zgonem (4,4%) w porównaniu do pacjentów w wieku poniżej 75 lat (21,2% i 1,6%). Dane umożliwiające ustalenie bezpieczeństwa stosowania u pacjentów w wieku 75 lat lub starszych są ograniczone. *Produkt leczniczy Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem* W przypadku pacjentów leczonych produktem Enhertu 5,4 mg/kg w skojarzeniu z pertuzumabem (n = 431), 17,4% było w wieku 65 lat lub starszych, a 3% było w wieku 75 lat lub starszych. Występowanie działań niepożądanych stopnia 3.-4. obserwowano u 52% pacjentów w wieku 65 lat lub starszych i u 55,1% pacjentów młodszych. Częstość występowania działań niepożądanych zakończonych zgonem wynosiła 4,0% u pacjentów w wieku 65 lat lub starszych oraz 1,1% u pacjentów poniżej 65. roku życia. Częstość występowania orzeczonej śródmiąższowej choroby płuc/nieinfekcyjnego zapalenia płuc wynosiła 20,0% u pacjentów w wieku 65 lat i starszych oraz 11,5% u pacjentów w wieku poniżej 65 lat. Różnice etniczne W badaniach klinicznych nie obserwowano istotnych różnic w ekspozycji lub skuteczności pomiędzy pacjentami z różnych grup etnicznych. U pacjentów rasy azjatyckiej otrzymujących produkt leczniczy Enhertu w dawce 6,4 mg/kg częściej (różnica wynosząca $\geq 10\%$)

występowała neutropenia (58,3% wobec 29,4%), niedokrwistość (55,2% wobec 38,3%), leukopenia (46,7% wobec 10,5%) i małopłytkowość (43,1% wobec 19,3%) w porównaniu z pacjentami niebędącymi rasy azjatyckiej. U 3,4% pacjentów rasy azjatyckiej wystąpiło zdarzenie krwawienia w ciągu 14 dni od wystąpienia małopłytkowości w porównaniu z 0,8% pacjentów innych ras.

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8 w ChPL.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem: Polska, Departament Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, PL-02 222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

Podmiot odpowiedzialny: Daiichi Sankyo Europe GmbH Zielstattstrasse 48 81379 Munich Niemcy

Pozwolenie wydane przez Komisję Europejską numer: EU/1/20/1508/001

Kategoria dostępności: Rpz – Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania

Przed zastosowaniem należy zapoznać się z aktualną Charakterystyką Produktu Leczniczego

Dodatkowe informacje dostępne na życzenie: AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o., ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa, tel. +48 22 245 73 00, fax. +48 22 485 30 07, www.astrazeneca.pl