

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Ehertu 100 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Ένα φιαλίδιο κόνεως για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση περιέχει 100 mg τραστοζουμάμπης δερουξτεκάνης. Μετά την ανασύσταση, ένα φιαλίδιο διαλύματος των 5 ml περιέχει 20 mg/ml τραστοζουμάμπης δερουξτεκάνης (βλ. παράγραφο 6.6).

Η τραστοζουμάμπη δερουξτεκάνη είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου (ADC) που περιέχει ένα εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα (mAb) ανοσοσφαιρίνης G1 (IgG1) έναντι του υποδοχέα τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα (HER2), το οποίο έχει την ίδια αλληλουχία αμινοξέων με την τραστοζουμάμπη, παράγεται από κύτταρα θηλαστικού (κύτταρα ωοθηκών κινέζικου κρικητού), και συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό με τον DXd, ένα παράγωγο της εξατεκάνης και αναστολέα της τοποϊσομεράσης I, μέσω ενός διασπάσιμου συνδέτη βασισμένου σε τετραπεπίδιο. Σε κάθε μόριο αντισώματος είναι συνδεδεμένα περίπου 8 μόρια δερουξτεκάνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως λευκοκίτρινη λυόφιλη κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το Ehertu ως μονοθεραπεία ενδείκνυται για τη θεραπεία ενηλίκων ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό HER2-θετικό καρκίνο του μαστού που έχουν λάβει δύο ή περισσότερα προηγούμενα σχήματα βασισμένα σε αγωγή έναντι του HER2.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το Ehertu θα πρέπει να συνταγογραφείται από ιατρό και να χορηγείται υπό την επίβλεψη επαγγελματία υγείας έμπειρου στη χρήση αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων. Προκειμένου να αποφευχθούν λάθη με τα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων ώστε να διασφαλίζεται ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Ehertu (τραστοζουμάμπη δερουξτεκάνη) και όχι τραστοζουμάμπη ή τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.

Το Ehertu δεν πρέπει να υποκαθίσταται από την τραστοζουμάμπη ή την τραστοζουμάμπη εμτανσίνη.

Οι ασθενείς που έλαβαν τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη θα πρέπει να έχουν τεκμηριωμένη κατάσταση θετικού στον HER2 όγκου, οριζόμενη ως βαθμολογία 3 + σε ανοσοϊστοχημική (IHC) μελέτη ή αναλογία $\geq 2,0$ σε *in situ* υβριδισμό (ISH) ή σε φθορίζοντα *in situ* υβριδισμό (FISH) κατόπιν αξιολόγησης με *in vitro* διαγνωστικό ιατροτεχνολογικό προϊόν (IVD) που φέρει σήμανση CE. Εάν δεν υπάρχει διαθέσιμο IVD με σήμανση CE, η κατάσταση ως προς τον HER2 θα πρέπει να αξιολογείται με εναλλακτική επικυρωμένη δοκιμασία.

Δοσολογία

Η συνιστώμενη δόση του Enhertu είναι 5,4 mg/kg χορηγούμενα με ενδοφλέβια έγχυση μία φορά κάθε 3 εβδομάδες (κύκλος 21 ημερών) μέχρι την εμφάνιση εξέλιξης της νόσου ή μη αποδεκτής τοξικότητας.

Η αρχική δόση θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών. Εάν η προηγούμενη έγχυση ήταν καλά ανεκτή, οι επόμενες δόσεις του Enhertu μπορούν να χορηγηθούν με εγχύσεις διάρκειας 30 λεπτών. Μπορούν να χορηγούνται αντιεμετικά σύμφωνα με την τοπική ιατρική πρακτική, ανάλογα με την ανεκτικότητα του ασθενούς, για προφύλαξη ή αντιμετώπιση.

Ο ρυθμός έγχυσης του Enhertu θα πρέπει να επιβραδύνεται ή να διακόπτεται προσωρινά εάν ο ασθενής εμφανίσει συμπτώματα σχετιζόμενα με την έγχυση. Σε περίπτωση αντιδράσεων σοβαρής μορφής στην έγχυση, το Enhertu θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά.

Τροποποιήσεις δόσης

Η αντιμετώπιση των ανεπιθύμητων ενεργειών ενδέχεται να απαιτεί προσωρινή διακοπή, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή της θεραπείας με Enhertu, σύμφωνα με τις κατευθυντήριες οδηγίες που παρέχονται στους πίνακες 1 και 2.

Η δόση του Enhertu δεν πρέπει να κλιμακώνεται εκ νέου μετά από μείωση της δόσης.

Πίνακας 1: Πρόγραμμα μείωσης της δόσης

Πρόγραμμα μείωσης της δόσης (η δόση έναρξης είναι 5,4 mg/kg)	Δόση που πρέπει να χορηγηθεί
Πρώτη μείωση της δόσης	4,4 mg/kg
Δεύτερη μείωση της δόσης	3,2 mg/kg
Απαίτηση για περαιτέρω μείωση της δόσης	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία

Πίνακας 2: Τροποποιήσεις της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση της θεραπείας
Διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠΠ)/πνευμονίτιδα	Ασυμπτωματική ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βαθμού 1)	<p>Διακόψτε προσωρινά το Enhertu μέχρι να υποχωρήσει σε βαθμού 0 και έπειτα:</p> <ul style="list-style-type: none"> • εάν υποχώρησε σε 28 ημέρες ή λιγότερο από την ημερομηνία εμφάνισης, συνεχίστε την ίδια δόση. • εάν υποχώρησε σε περισσότερες από 28 ημέρες από την ημερομηνία εμφάνισης, μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο (βλ. πίνακα 1). • εξετάστε το ενδεχόμενο αγωγής με κορτικοστεροειδή αμέσως μόλις πιθανολογηθεί

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα		Τροποποίηση της θεραπείας
			ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).
	Συμπτωματική ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βαθμού 2 ή μεγαλύτερου)		<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε οριστικά το Enhertu. • Ξεκινήστε έγκαιρα αγωγή με κορτικοστεροειδή αμέσως μόλις πιθανολογηθεί ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.4).
Ουδετεροπενία	Βαθμού 3 (κάτω από $1,0-0,5 \times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Enhertu μέχρι να υποχωρήσει σε βαθμού 2 ή μικρότερου βαθμού και έπειτα συνεχίστε την ίδια δόση.
	Βαθμού 4 (κάτω από $0,5 \times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Enhertu μέχρι να υποχωρήσει σε βαθμού 2 ή μικρότερου βαθμού. • Μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο (βλ. πίνακα 1).
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων κάτω από $1,0 \times 10^9/l$ και θερμοκρασία υψηλότερη από $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ ή διατηρούμενη θερμοκρασία $38 \text{ }^\circ\text{C}$ ή υψηλότερη για περισσότερο από μία ώρα.		<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Enhertu μέχρι να υποχωρήσει. • Μειώστε τη δόση κατά ένα επίπεδο (βλ. πίνακα 1).
Κλάσμα εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF) μειωμένο	Το LVEF είναι μεγαλύτερο από 45% και η απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς είναι 10% έως 20%		<ul style="list-style-type: none"> • Συνεχίστε τη θεραπεία με Enhertu.
	LVEF 40% έως 45%	Και η απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς είναι μικρότερη από 10%	<ul style="list-style-type: none"> • Συνεχίστε τη θεραπεία με Enhertu. • Επαναλάβετε την αξιολόγηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων.
		Και η απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς είναι 10% έως 20%	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Enhertu. • Επαναλάβετε την αξιολόγηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων. • Εάν το LVEF δεν έχει ανακάμψει σε τιμή έως 10% από την τιμή αναφοράς, διακόψτε οριστικά το Enhertu. • Εάν το LVEF ανακάμψει σε τιμή έως 10% από την τιμή αναφοράς, συνεχίστε τη θεραπεία με Enhertu στην ίδια δόση.

Ανεπιθύμητη ενέργεια	Βαρύτητα	Τροποποίηση της θεραπείας
	Το LVEF είναι μικρότερο από 40% ή η απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς είναι μεγαλύτερη από 20%	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε προσωρινά το Enhertu. • Επαναλάβετε την αξιολόγηση του LVEF εντός 3 εβδομάδων. • Εάν επιβεβαιωθεί LVEF μικρότερο από 40% ή απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς μεγαλύτερη από 20%, διακόψτε οριστικά το Enhertu.
	Συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ)	<ul style="list-style-type: none"> • Διακόψτε οριστικά το Enhertu.

Οι βαθμοί τοξικότητας αντιστοιχούν στην έκδοση 4.03 των Κοινών Κριτηρίων Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03, NCI-CTCAE v.4.03).

Καθυστερημένη ή παραλειφθείσα δόση

Εάν μια προγραμματισμένη δόση καθυστερήσει ή παραλειφθεί, θα πρέπει να χορηγηθεί το συντομότερο δυνατόν χωρίς αναμονή έως τον επόμενο προγραμματισμένο κύκλο. Το πρόγραμμα χορήγησης θα πρέπει να προσαρμόζεται ώστε να τηρούνται μεσοδιαστήματα 3 εβδομάδων μεταξύ των δόσεων. Η έγχυση θα πρέπει να χορηγείται σε δόση και ρυθμό που ήταν ανεκτά για τον ασθενή κατά την πιο πρόσφατη έγχυση.

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης του Enhertu σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα σε ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{cr}] ≥ 60 και < 90 ml/min) ή μέτρια (CL_{cr} ≥ 30 και < 60 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία (βλ. παράγραφο 5.2). Η ενδεχόμενη ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω ανεπαρκών δεδομένων. Σε ασθενείς με μέτρια νεφρική δυσλειτουργία έχει παρατηρηθεί υψηλότερη επίπτωση ΔΠΠ βαθμού 1 και 2. Οι ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ολική χολερυθρίνη $\leq 1,5$ φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού (ULN), ανεξάρτητα από την τιμή της ασπαρτικής τρανσαμινάσης (AST). Η ενδεχόμενη ανάγκη για προσαρμογή της δόσης σε ασθενείς με ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ φορές το ULN, ανεξάρτητα από την τιμή της AST, δεν μπορεί να προσδιοριστεί λόγω ανεπαρκών δεδομένων. Συνεπώς, αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά (βλ. παραγράφους 4.4 και 5.2).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Enhertu σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

Τρόπος χορήγησης

Το Enhertu προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί από επαγγελματία υγείας και να χορηγηθεί με ενδοφλέβια έγχυση. Το Enhertu δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (τύπου push ή bolus).

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προκειμένου να αποφευχθούν λάθη με τα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων ώστε να διασφαλίζεται ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Enhertu (τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη) και όχι τραστουζουμάμπη ή τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

Διάμεση πνευμονοπάθεια/πνευμονίτιδα

Με το Enhertu έχουν αναφερθεί περιπτώσεις διάμεσης πνευμονοπάθειας (ΔΠΠ) ή/και πνευμονίτιδας (βλ. παράγραφο 4.8). Έχουν παρατηρηθεί θανατηφόρες εκβάσεις. Οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να αναφέρουν αμέσως βήχα, δύσπνοια, πυρετό ή/και οποιοδήποτε νέο ή επιδεινούμενο αναπνευστικό σύμπτωμα. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα ΔΠΠ/πνευμονίτιδας. Τεκμήρια ΔΠΠ/πνευμονίτιδας θα πρέπει να διερευνώνται άμεσα. Οι ασθενείς με πιθανολογούμενη ΔΠΠ/πνευμονίτιδα θα πρέπει να αξιολογούνται με ακτινογραφική απεικόνιση, κατά προτίμηση με υπολογιστική τομογραφία (CT). Θα πρέπει να εξετάζεται το ενδεχόμενο διαβούλευσης με πνευμονολόγο. Για ασυμπτωματική (βαθμού 1) ΔΠΠ/πνευμονίτιδα, εξετάστε το ενδεχόμενο αγωγής με κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζολόνη $\geq 0,5$ mg/kg ή ισοδύναμη αγωγή). Η χορήγηση του Enhertu θα πρέπει να αναστέλλεται μέχρι την ανάκαμψη σε βαθμό 0 και μπορεί να συνεχιστεί σύμφωνα με τις οδηγίες στον πίνακα 2 (βλ. παράγραφο 4.2). Για συμπτωματική ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βαθμού 2 ή μεγαλύτερου), ξεκινήστε άμεσα αγωγή με κορτικοστεροειδή (π.χ. πρεδνιζολόνη ≥ 1 mg/kg ή ισοδύναμη αγωγή) και συνεχίστε για τουλάχιστον 14 ημέρες ή μέχρι την πλήρη αποδρομή των κλινικών ευρημάτων και των ευρημάτων της CT θώρακος. Έπειτα μειώστε σταδιακά για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Το Enhertu θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς που έχουν διαγνωστεί με συμπτωματική (βαθμού 2 ή μεγαλύτερου) ΔΠΠ/πνευμονίτιδα (βλ. παράγραφο 4.2). Ασθενείς με ιστορικό ΔΠΠ/πνευμονίτιδας μπορεί να διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο να εμφανίσουν ΔΠΠ/πνευμονίτιδα.

Ουδετεροπενία

Σε κλινικές μελέτες με το Enhertu αναφέρθηκαν περιπτώσεις ουδετεροπενίας, συμπεριλαμβανομένης της εμπύρετης ουδετεροπενίας. Θα πρέπει να γίνονται γενικές εξετάσεις αίματος για σκοπούς παρακολούθησης, πριν από την έναρξη του Enhertu και πριν από κάθε δόση, καθώς και όπως ενδείκνυται κλινικά. Ανάλογα με τη βαρύτητα της ουδετεροπενίας, μπορεί να απαιτηθεί προσωρινή διακοπή ή μείωση της δόσης του Enhertu (βλ. παράγραφο 4.2).

Μείωση κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας

Με τις θεραπείες έναντι του HER2 έχει παρατηρηθεί μείωση του κλάσματος εξώθησης αριστερής κοιλίας (LVEF). Στους 234 ασθενείς με ανεγχείρητο ή μεταστατικό HER2-θετικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν Enhertu 5,4 mg/kg, αναφέρθηκαν τρεις περιπτώσεις (1,3%) ασυμπτωματικής μείωσης του LVEF από τις οποίες οι 2 (0,9%) ήταν βαθμού 2 και η 1 (0,4%) ήταν βαθμού 3. Η παρατηρηθείσα συχνότητα της μείωσης του LVEF με βάση εργαστηριακές παραμέτρους (ηχοκαρδιογράφημα ή

ραδιοϊσοτοπική κοιλιογραφία [MUGA]) ήταν 37 ασθενείς (16,9%). Όλες οι περιπτώσεις ήταν βαθμού 2. Δεν παρατηρήθηκαν μειώσεις στο LVEF σε επίπεδο κάτω του 40% ούτε απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς μεγαλύτερη από 20%. Η θεραπεία με Enhertu δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με LVEF μικρότερο του 50% πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να πραγματοποιούνται οι συνήθεις εξετάσεις της καρδιακής λειτουργίας (ηχοκαρδιογράφημα ή MUGA) για την αξιολόγηση του LVEF πριν από την έναρξη χορήγησης του Enhertu και σε τακτά χρονικά διαστήματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ενδείκνυται κλινικά. Το Enhertu θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν επιβεβαιωθεί LVEF μικρότερο από 40% ή απόλυτη μείωση από την τιμή αναφοράς μεγαλύτερη από 20%. Το Enhertu θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά σε ασθενείς με συμπτωματική συμφορητική καρδιακή ανεπάρκεια (ΣΚΑ) (βλ. παράγραφο 4.2).

Τοξικότητα στο έμβρυο

Το Enhertu μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα. Σε αναφορές μετά την κυκλοφορία στην αγορά, η χρήση της τραστουζουμάμπης, ενός ανταγωνιστή του υποδοχέα HER2, κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδήγησε σε περιπτώσεις ολιγοϋδραμνίου που εκδηλώθηκαν ως θανατηφόρα πνευμονική υποπλασία, σκελετικές ανωμαλίες και νεογνικός θάνατος. Με βάση ευρήματα σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης του, το συστατικό αναστολέα της τοποϊσομεράσης I που περιέχει το Enhertu, δηλαδή ο DXd, μπορεί επίσης να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο εάν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 4.6).

Η κατάσταση της εγκυμοσύνης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη χορήγησης του Enhertu. Η ασθενής θα πρέπει να ενημερώνεται για τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβρυο. Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να προτρέπονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία δόση του Enhertu. Οι άνδρες ασθενείς με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να προτρέπονται να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Enhertu (βλ. παράγραφο 4.6).

Ασθενείς με μέτρια ή σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία

Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα για ασθενείς με μέτρια ηπατική δυσλειτουργία και δεν υπάρχουν δεδομένα για ασθενείς με σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία. Καθώς ο μεταβολισμός και η χολική απέκκριση είναι οι κύριες οδοί αποβολής του αναστολέα της τοποϊσομεράσης I, δηλαδή του DXd, το Enhertu θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με μέτρια και σοβαρή ηπατική δυσλειτουργία (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.2).

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η συγχορήγηση με ριτοναβίρη, έναν αναστολέα του OATP1B, του CYP3A και της P-gr, ή με ιτρακοναζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A και της P-gr, οδήγησε σε μη κλινικά σημαντική (περίπου 10-20%) αύξηση στην έκθεση στην τραστουζουμάμπη δερουμετεκάνη ή στον αποδεσμευμένο αναστολέα της τοποϊσομεράσης I, τον DXd. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης κατά τη διάρκεια της συγχορήγησης της τραστουζουμάμπης δερουμετεκάνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς του CYP3A ή των μεταφορέων OATP1B και P-gr (βλ. παράγραφο 5.2).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Η κατάσταση της εγκυμοσύνης των γυναικών σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να επαληθεύεται πριν από την έναρξη χορήγησης του Enhertu.

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu και για τουλάχιστον 7 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα σχετικά με τη χρήση του Enhertu σε έγκυες γυναίκες. Ωστόσο, η τραστουζουμάμπη, ένας ανταγωνιστής του υποδοχέα HER2, μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβryo εάν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα. Σε αναφορές μετά την κυκλοφορία στην αγορά, η χρήση της τραστουζουμάμπης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης οδήγησε σε περιπτώσεις ολιγοϋδραμνίου που σε ορισμένες περιπτώσεις εκδηλώθηκαν ως θανατηφόρα πνευμονική υποπλασία, σκελετικές ανωμαλίες και νεογνικός θάνατος. Με βάση ευρήματα σε ζώα και τον μηχανισμό δράσης του, το συστατικό αναστολέα της τοποϊσομεράσης I που περιέχει το Enhertu, δηλαδή ο DXd, μπορεί να αναμένεται ότι θα προκαλέσει βλάβη στο έμβryo εάν χορηγηθεί σε έγκυο γυναίκα (βλ. παράγραφο 5.3).

Η χορήγηση του Enhertu σε έγκυες γυναίκες δεν συνιστάται και οι ασθενείς θα πρέπει να ενημερώνονται για τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβryo πριν μείνουν έγκυες. Οι γυναίκες που μένουν έγκυες πρέπει να επικοινωνούν αμέσως με τον ιατρό τους. Εάν μια γυναίκα μείνει έγκυος κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu ή εντός 7 μηνών μετά την τελευταία δόση του Enhertu, συνιστάται στενή παρακολούθηση.

Θηλασμός

Δεν είναι γνωστό εάν η τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα. Η ανθρώπινη IgG απεκκρίνεται στο ανθρώπινο γάλα και το ενδεχόμενο απορρόφησης και σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών για το βρέφος είναι άγνωστο. Συνεπώς, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με Enhertu ή για 7 μήνες μετά την τελευταία δόση. Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή θα διακοπεί η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το όφελος του θηλασμού για το παιδί ή/και το όφελος της θεραπείας με Enhertu για τη μητέρα.

Γονιμότητα

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ειδικά για τη γονιμότητα με την τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη. Με βάση αποτελέσματα από μελέτες τοξικότητας σε ζώα, το Enhertu μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα των αρρένων. Δεν είναι γνωστό εάν η τραστουζουμάμπη δερουξετεκάνη ή οι μεταβολίτες της ανευρίσκονται στο σπερματικό υγρό. Πριν την έναρξη της θεραπείας, οι άνδρες ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να αναζητήσουν ενημέρωση σχετικά με τη δυνατότητα φύλαξης σπέρματος. Οι άνδρες ασθενείς δεν πρέπει να καταψύχουν ή να δωρίζουν το σπέρμα τους καθ' όλη τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας και για τουλάχιστον 4 μήνες μετά την τελευταία δόση του Enhertu.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το Enhertu μπορεί να έχει μικρή επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς θα πρέπει να προτρέπονται να δείχνουν προσοχή όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανήματα, σε περίπτωση που παρουσιάσουν κόπωση, κεφαλαλγία ή ζάλη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το Enhertu (βλ. παράγραφο 4.8).

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία (79,9%), κόπωση (60,3%), έμετος (48,7%), αλωπεκία (46,2%), δυσκοιλιότητα (35,9%), μειωμένη όρεξη (34,6%), αναιμία (33,8%), ουδετεροπενία (32,5%), διάρροια (30,8%), θρομβοπενία (23,1%), βήχας (21,4%), λευκοπενία (20,5%) και κεφαλαλγία (20,1%).

Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες βαθμού ≥ 3 σύμφωνα με τα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου των ΗΠΑ (NCI-CTCAE v.4.03) ήταν ουδετεροπενία (18,8%), αναιμία (9,0%), ναυτία (6,8%), κόπωση (6,4%), λευκοπενία (5,6%), λεμφοπενία (5,1%), έμετος (4,3%), θρομβοπενία (4,3%), υποκαλιαιμία (3,4%), διάμεση πνευμονοπάθεια (ΔΠΠ, 3,0%), διάρροια (2,6%), εμπύρετη ουδετεροπενία (1,7%), δύσπνοια (1,7%), κοιλιακό άλγος (1,3%), μειωμένη όρεξη (1,3%), και αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη (1,3%). Στο 2,6% των ασθενών, η ΔΠΠ οδήγησε στον θάνατο.

Στο 27% των ασθενών που έλαβαν Ehhertu σημειώθηκαν διακοπές της δόσης λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με διακοπή της δόσης ήταν ουδετεροπενία (14,5%), αναιμία (3,4%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (3,0%), λευκοπενία (3,0%), ΔΠΠ (2,6%), θρομβοπενία (2,6%) και κόπωση (2,1%). Στο 15% των ασθενών που έλαβαν Ehhertu σημειώθηκαν μειώσεις της δόσης. Οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες που σχετίζονταν με μείωση της δόσης ήταν κόπωση (3,8%), ναυτία (3,4%) και ουδετεροπενία (3,4%). Στο 12% των ασθενών που έλαβαν Ehhertu σημειώθηκε οριστική διακοπή της θεραπείας λόγω ανεπιθύμητης ενέργειας. Η πιο συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια που σχετιζόταν με οριστική διακοπή ήταν η ΔΠΠ (9,4%).

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Η ασφάλεια του Ehhertu έχει αξιολογηθεί σε μια συγκεντρωτική ανάλυση 234 ασθενών με ανεγχείρητο ή μεταστατικό HER2-θετικό καρκίνο του μαστού που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση Ehhertu 5,4 mg/kg σε κλινικές μελέτες. Η διάμεση διάρκεια της έκθεσης στο Ehhertu ήταν 9,8 μήνες (εύρος: 0,7 έως 37,1 μήνες).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τουλάχιστον μία δόση του Ehhertu σε κλινικές μελέτες παρατίθενται στον πίνακα 3. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται ανά κατηγορία/οργανικό σύστημα και κατηγορία συχνότητας σύμφωνα με τη βάση δεδομένων MedDRA. Οι κατηγορίες συχνότητας ορίζονται ως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$) και μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε ομάδας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

Πίνακας 3: Ανεπιθύμητες ενέργειες σε ασθενείς που έλαβαν τραστοζουμάμπη δερουξετεκάνη

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / προτιμώμενος όρος ή ομαδοποιημένος όρος	Συχνότητα
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	
Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος ^α	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	
Ουδετεροπενία ^β	Πολύ συχνές
Αναιμία ^γ	Πολύ συχνές
Λευκοπενία ^δ	Πολύ συχνές
Λεμφοπενία ^ε	Πολύ συχνές
Θρομβοπενία ^{στ}	Πολύ συχνές
Εμπύρετη ουδετεροπενία	Συχνές

Κατηγορία/οργανικό σύστημα / προτιμώμενος όρος ή ομαδοποιημένος όρος	Συχνότητα
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	
Υποκαλιαιμία	Πολύ συχνές
Μειωμένη όρεξη	Πολύ συχνές
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	
Κεφαλαλγία ^ε	Πολύ συχνές
Ζάλη	Πολύ συχνές
Οφθαλμικές διαταραχές	
Ξηροφθαλμία	Πολύ συχνές
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωράκιου	
Διάμεση πνευμονοπάθεια ^η	Πολύ συχνές
Δύσπνοια	Πολύ συχνές
Βήχας	Πολύ συχνές
Επίσταξη	Πολύ συχνές
Διαταραχές του γαστρεντερικού	
Ναυτία	Πολύ συχνές
Έμετος	Πολύ συχνές
Διάρροια	Πολύ συχνές
Κοιλιακό άλγος ^θ	Πολύ συχνές
Δυσκοιλιότητα	Πολύ συχνές
Στοματίτιδα ^ι	Πολύ συχνές
Δυσπεψία	Πολύ συχνές
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	
Αλωπεκία	Πολύ συχνές
Εξάνθημα ^{ια}	Πολύ συχνές
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	
Κόπωση ^{ιβ}	Πολύ συχνές
Παρακλινικές εξετάσεις	
Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης αυξημένη	Πολύ συχνές
Ασπартική αμινοτρανσφεράση αυξημένη	Πολύ συχνές
Κλάσμα εξώθησης μειωμένο ^{ιγ}	Πολύ συχνές
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	
Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση ^{ιδ}	Συχνές

^α Περιλαμβάνει γρίπη, γριπώδη συνδρομή και λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος.

^β Περιλαμβάνει ουδετεροπενία και αριθμό ουδετεροφίλων μειωμένο.

^γ Περιλαμβάνει αναιμία, αιμοσφαιρίνη μειωμένη, αριθμό ερυθροκυττάρων μειωμένο και αιματοκρίτη μειωμένο.

^δ Περιλαμβάνει λευκοπενία και αριθμό λευκοκυττάρων μειωμένο.

- ^ε Περιλαμβάνει λεμφοπενία και αριθμό λεμφοκυττάρων μειωμένο.
- ^{στ} Περιλαμβάνει θρομβοπενία και αριθμό αιμοπεταλίων μειωμένο.
- ^ς Περιλαμβάνει κεφαλαλγία, κεφαλαλγία από παραρρινοκολπίτιδα και ημικρανία.
- ^η Η διάμεση πνευμονοπάθεια περιλαμβάνει συμβάντα που έχουν αξιολογηθεί ως ΔΠΠ: πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια, αναπνευστική ανεπάρκεια, οργανούμενη πνευμονία, οξεία αναπνευστική ανεπάρκεια, διήθηση πνεύμονα, λεμφαγγειίτιδα και κυψελιδίτιδα.
- ^θ Περιλαμβάνει κοιλιακή δυσφορία, γαστρεντερικό άλγος, κοιλιακό άλγος, άλγος κάτω κοιλιακής χώρας και άλγος άνω κοιλιακής χώρας.
- ^ι Περιλαμβάνει στοματίτιδα, αφθώδες έλκος, εξέλκωση του στόματος, διάβρωση του στοματικού βλεννογόνου και φλύκταινες του στοματικού βλεννογόνου.
- ^{ια} Περιλαμβάνει εξάνθημα, εξάνθημα φλυκταινώδες και εξάνθημα κηλιδοβλατιδώδες.
- ^{ιβ} Περιλαμβάνει κόπωση και εξασθένηση.
- ^{ιγ} Περιλαμβάνει εργαστηριακές παραμέτρους μείωσης του LVEF (n = 37) ή/και τους προτιμώμενους όρους: κλάσμα εξώθησης μειωμένο (n = 3), καρδιακή ανεπάρκεια (n = 1) και καρδιακή ανεπάρκεια συμφορητική (n = 1).
- ^{ιδ} Οι περιπτώσεις αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση περιλαμβάνουν αντίδραση σχετιζόμενη με την έγχυση (n = 4), υπερευαισθησία (n = 1) και έξαψη (n = 1).

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Διάμεση πνευμονοπάθεια

Σε κλινικές μελέτες (n = 234), ΔΠΠ παρουσιάστηκε στο 15,0% των ασθενών. Οι περισσότερες περιπτώσεις ΔΠΠ ήταν βαθμού 1 (3,0%), βαθμού 2 (8,5%) ή βαθμού 3 (0,4%). Συμβάντα βαθμού 5 παρουσιάστηκαν στο 3,0% των ασθενών. Ο διάμεσος χρόνος έως την πρώτη εμφάνιση ήταν 5,5 μήνες (εύρος: 1,2 έως 20,8) (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Ουδετεροπενία

Σε κλινικές μελέτες (n = 234), αναφέρθηκε μια μείωση στον αριθμό των ουδετεροφίλων στο 32,5% των ασθενών και το 18,8% είχε συμβάντα βαθμού 3 ή 4. Ο διάμεσος χρόνος έναρξης ήταν οι 53 ημέρες (εύρος: 8 ημέρες έως 18,0 μήνες) και η διάμεση διάρκεια του πρώτου συμβάντος ήταν 22 ημέρες (εύρος: 2 ημέρες έως 9,0 μήνες). Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο 1,7% των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Ανοσογονικότητα

Όπως συμβαίνει με όλες τις θεραπευτικές πρωτεΐνες, υπάρχει ενδεχόμενο ανοσογονικότητας. Μεταξύ όλων των δόσεων που αξιολογήθηκαν σε κλινικές μελέτες, το 0,6% (4/640) των αξιολογήσιμων ασθενών ανέπτυξε αντισώματα έναντι της τραστουζουμάμπης δερουζτεκάνης μετά τη θεραπεία με Enehertu. Δεν υπήρξε συσχέτιση μεταξύ της ανάπτυξης αντισωμάτων και των αντιδράσεων αλλεργικού τύπου.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια δεν έχει τεκμηριωθεί σε αυτόν τον πληθυσμό.

Ηλικιωμένοι

Από τους 234 ασθενείς με HER2-θετικό καρκίνο του μαστού που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με Enehertu 5,4 mg/kg, το 26% ήταν 65 ετών και άνω και το 5% ήταν 75 ετών και άνω. Παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών βαθμού 3-4 σε ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω (49%) σε σύγκριση με νεότερους ασθενείς (39%), που οδήγησε σε περισσότερες οριστικές διακοπές λόγω ανεπιθύμητων ενεργειών.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να

αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Τηλ: +357 22608607
Φαξ: + 357 22608669
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Η μέγιστη ανεκτή δόση της τραστουζουμάμπης δερουζτεκάνης δεν έχει προσδιοριστεί. Στις κλινικές μελέτες, δεν έχουν δοκιμαστεί εφάπαξ δόσεις άνω των 8,0 mg/kg. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία ή συμπτώματα ανεπιθύμητων ενεργειών και θα πρέπει να ξεκινά κατάλληλη συμπτωματική θεραπεία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, αναστολείς του HER2 (υποδοχέας τύπου 2 του ανθρώπινου επιδερμικού αυξητικού παράγοντα), κωδικός ATC: L01FD04

Μηχανισμός δράσης

Το Enhertu, η τραστουζουμάμπη δερουζτεκάνη, είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου που στοχεύει τον HER2. Το αντίσωμα είναι μια εξανθρωποποιημένη IgG1 έναντι του HER2 συνδεδεμένη στη δερουζτεκάνη, έναν αναστολέα της τοποϊσομεράσης I (DXd) δεσμευμένο από έναν διασπασίμο συνδέτη βασισμένο σε τετραπεπτίδιο. Το σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου είναι σταθερό στο πλάσμα. Η λειτουργία του τμήματος αντισώματος είναι να προσδεθεί στον HER2 που εκφράζεται στην επιφάνεια ορισμένων καρκινικών κυττάρων. Μετά την πρόσδεση, το σύμπλοκο τραστουζουμάμπης δερουζτεκάνης υφίσταται εσωτερικοποίηση και ενδοκυτταρική διάσπαση του συνδέτη από λυσοσωμικά ένζυμα τα οποία είναι αυξορρυθμισμένα στα καρκινικά κύτταρα. Κατά την αποδέσμευση, ο DXd που διαπερνά τη μεμβράνη προκαλεί βλάβη στο DNA και αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο. Ο DXd, ένα παράγωγο της εξαιτεκάνης, είναι περίπου 10 φορές πιο ισχυρό από τον SN-38, τον ενεργό μεταβολίτη της ιρινοτεκάνης.

Μελέτες *in vitro* υποδεικνύουν ότι το τμήμα αντισώματος της τραστουζουμάμπης δερουζτεκάνης, η οποία έχει την ίδια αλληλουχία αμινοξέων με την τραστουζουμάμπη, προσδέεται επίσης στον υποδοχέα FcγRIIIa και το συστατικό C1q του συμπληρώματος. Το αντίσωμα μεσολαβεί για την αντισωματο-εξαρτώμενη κυτταρική κυτταροτοξικότητα (ADCC) στα ανθρώπινα κύτταρα του καρκίνου του μαστού που υπερεκφράζουν τον HER2. Επίσης, το αντίσωμα αναστέλλει τη σηματοδότηση μέσω του μονοπατιού της κινάσης της φωσφατιδυλοϊνοσιτόλης 3 (PI3-K) στα ανθρώπινα κύτταρα του καρκίνου του μαστού που υπερεκφράζουν τον HER2.

Κλινική αποτελεσματικότητα

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του Enhertu μελετήθηκαν στην DESTINY-Breast01, μια πολυκεντρική, ανοιχτής επισήμανσης, ενός σκέλους μελέτη φάσης 2 στην οποία είχαν ενταχθεί ασθενείς με HER2-θετικό, ανεγχείρητο ή/και μεταστατικό καρκίνο του μαστού, οι οποίοι είχαν λάβει δύο ή περισσότερα προηγούμενα σχήματα βασισμένα σε αγωγή έναντι του HER2, συμπεριλαμβανομένων της τραστουζουμάμπης εμτανσίνης (100%), της τραστουζουμάμπης (100%) και της περτουζουμάμπης (65,8%). Απαιτήθηκαν αρχαιοθετημένα δείγματα όγκου του μαστού ώστε να καταδειχθεί η θετικότητα ως προς τον HER2 η οποία ορίστηκε ως έκφραση 3+ σε ανοσοϊστοχημική (IHC) μελέτη (HER2 IHC 3+) ή θετικό αποτέλεσμα σε in situ υβριδισμό (ISH). Από τη μελέτη εξαιρέθηκαν ασθενείς με ιστορικό αντιμετωπισμένης ΔΠΠ ή ΔΠΠ κατά τη διαλογή, ασθενείς με μη αντιμετωπισμένες ή συμπτωματικές μεταστάσεις στον εγκέφαλο και ασθενείς με ιστορικό κλινικά σημαντικής καρδιακής νόσου. Οι ασθενείς που εντάχθηκαν είχαν τουλάχιστον 1 μετρήσιμη βλάβη σύμφωνα με τα Κριτήρια Αξιολόγησης της Ανταπόκρισης σε Συμπαγείς Ογκούς (έκδ.1.1) (Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, RECIST v1.1). Το Enhertu χορηγήθηκε με ενδοφλέβια έγχυση σε δόση 5,4 mg/kg μία φορά κάθε τρεις εβδομάδες μέχρι την εξέλιξη της νόσου, τον θάνατο, την απόσυρση της συναίνεσης ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας. Το κύριο μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν το επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με τα κριτήρια RECIST v1.1 στον πληθυσμό με πρόθεση για θεραπεία (ITT) όπως αξιολογήθηκε με ανεξάρτητη κεντρική αξιολόγηση. Το δευτερεύον μέτρο έκβασης της αποτελεσματικότητας ήταν η διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR).

Από τους 184 ασθενείς που εντάχθηκαν στη μελέτη DESTINY-Breast01, τα δημογραφικά χαρακτηριστικά και τα χαρακτηριστικά της νόσου κατά την έναρξη ήταν: διάμεση ηλικία 55 ετών (εύρος: 28 έως 96), 65 ετών και άνω (23,9%), γυναίκες (100%), λευκής φυλής (54,9%), ασιατικής φυλής (38,0%), μαύρης φυλής ή Αφροαμερικανοί (2,2%), βαθμολογία 0 (55,4%) ή 1 (44,0%) στη λειτουργική κατάσταση σύμφωνα με τη Συνεργατική Ογκολογική Ομάδα των Ανατολικών Πολιτειών (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) των ΗΠΑ, κατάσταση ορμονικών υποδοχέων (θετικό: 52,7%), παρουσία σπλαγγικής νόσου (91,8%), ήδη αντιμετωπισμένες και σταθερές μεταστάσεις στον εγκέφαλο (13,0%), διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών σε μεταστατική κατάσταση: 5 (εύρος: 2 έως 17), άθροισμα διαμέτρων των βλαβών-στόχων (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Μια προηγούμενη ανάλυση (διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 11,1 μηνών [εύρος: 0,7 έως 19,9 μήνες]) έδειξε επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης της τάξης του 60,9% (ΔΕ 95%: 53,4, 68,0) από το οποίο το 6,0% ήταν πλήρως ανταποκριθέντες και το 54,9% μερικώς ανταποκριθέντες. Το 36,4% είχε σταθερή νόσο, το 1,6% είχε εξελισσόμενη νόσο και το 1,1% ήταν μη αξιολογήσιμο. Η διάμεση διάρκεια ανταπόκρισης τη συγκεκριμένη χρονική περίοδο ήταν 14,8 μήνες (ΔΕ 95%: 13,8, 16,9) με το 81,3% των ανταποκριθέντων να σημειώνει ανταπόκριση ≥ 6 μηνών (ΔΕ 95%: 71,9, 87,8). Τα στοιχεία αποτελεσματικότητας από μια ημερομηνία αποκοπής επικαιροποιημένων δεδομένων με διάμεση διάρκεια παρακολούθησης 20,5 μηνών (εύρος: 0,7 έως 31,4 μήνες) παρατίθενται στον πίνακα 4.

Πίνακας 4: Επισκόπηση των στοιχείων αποτελεσματικότητας στη μελέτη DESTINY-Breast01 (σύνολο ανάλυσης με πρόθεση για θεραπεία)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Επιβεβαιωμένο ποσοστό αντικειμενικής ανταπόκρισης (ΔΕ 95%)*†	61,4% (54,0, 68,5)
Πλήρης ανταπόκριση (CR)	6,5%
Μερική ανταπόκριση (PR)	54,9%
Διάρκεια ανταπόκρισης‡	
Διάμεση τιμή, μήνες (ΔΕ 95%)	20,8 (15,0, NR)
% με διάρκεια ανταπόκρισης ≥ 6 μηνών (ΔΕ 95%)§	81,5% (72,2, 88,0)

Το ΔΕ 95% του ORR υπολογίστηκε με βάση τη μέθοδο Clopper-Pearson
 ΔΕ = διάστημα εμπιστοσύνης

Τα ΔΕ 95% υπολογίστηκαν με βάση τη μέθοδο Brookmeyer-Crowley

*Ως επιβεβαιωμένη ανταπόκριση (κατόπιν τυφλοποιημένης ανεξάρτητης κεντρικής αξιολόγησης) ορίστηκε η καταγεγραμμένη ανταπόκριση, είτε CR είτε PR, που επιβεβαιώθηκε με επανειλημμένες απεικονίσεις, όχι λιγότερο από 4 εβδομάδες μετά την επίσκεψη κατά την οποία η ανταπόκριση παρατηρήθηκε για πρώτη φορά.

†Από τους 184 ασθενείς, το 35,9% είχε σταθερή νόσο, το 1,6% είχε εξελισσόμενη νόσο και το 1,1% ήταν μη αξιολογήσιμο.

‡Περιλαμβάνει 73 ασθενείς με αποκομμένες παρατηρήσεις

§Βάσει εκτίμησης κατά Kaplan-Meier

NR = δεν επιτεύχθηκε

Μεταξύ των προκαθορισμένων υποομάδων παρατηρήθηκε συνεπής αντικαρκινική δράση με βάση προηγούμενη θεραπεία με περτουζουμάμπη και την κατάσταση των ορμονικών υποδοχέων.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει απαλλαγή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών σε όλες τις υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στον καρκίνο του μαστού (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους».

Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τις νέες πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα επικαιροποιείται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση

Η τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη χορηγείται ενδοφλεβίως. Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες με άλλες οδούς χορήγησης.

Κατανομή

Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, ο όγκος κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος (Vc) για την τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη και τον αναστολέα της τοποϊσομεράσης I, δηλαδή τον DXd, εκτιμήθηκε ότι είναι 2,77 l και 27,4 l, αντίστοιχα.

In vitro, η μέση πρόσδεση του DXd στις πρωτεΐνες του ανθρώπινου πλάσματος ήταν περίπου 97%.

In vitro, η μέση αναλογία συγκέντρωσης στο αίμα προς συγκέντρωση στο πλάσμα για τον DXd ήταν περίπου 0,6.

Βιομετασχηματισμός

Η τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη υφίσταται ενδοκυτταρική διάσπαση από λυσοσωμικά ένζυμα για την αποδέσμευση του DXd.

Το εξανθρωποποιημένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG1 έναντι του HER2 αναμένεται να αποικοδομηθεί σε μικρά πεπτιδία και αμινοξέα μέσω καταβολικών οδών, με τον ίδιο τρόπο όπως η ενδογενής IgG.

Μελέτες μεταβολισμού *in vitro* σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος δείχνουν ότι ο DXd μεταβολίζεται κατά κύριο λόγο από το CYP3A4 μέσω οδών οξείδωσης.

Αποβολή

Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, μετά από ενδοφλέβια χορήγηση της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης σε ασθενείς με μεταστατικό HER2-θετικό καρκίνο του μαστού, η κάθαρση της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης εκτιμήθηκε σε 0,42 l/ημέρα και η κάθαρση του DXd ήταν 19,2 l/ώρα. Στον κύκλο 3, ο φαινόμενος χρόνος ημίσειας ζωής της αποβολής ($t_{1/2}$) για την τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη και τον αποδεσμευμένο DXd ήταν περίπου 7 ημέρες. Παρατηρήθηκε μέτρια συσσώρευση (περίπου 35% στον κύκλο 3 σε σύγκριση με τον κύκλο 1) της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης.

Μετά από ενδοφλέβια χορήγηση του DXd σε αρουραίους, η κύρια οδός απέκκρισης ήταν τα κόπρανα μέσω της οδού των χοληφόρων. Ο DXd ήταν το συστατικό με τη μεγαλύτερη αφθονία στα ούρα, τα κόπρανα και τη χολή. Μετά από εφάπαξ ενδοφλέβια χορήγηση της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης (6,4 mg/kg) σε πιθήκους, ο αμετάβλητος αποδεσμευμένος DXd ήταν το συστατικό με τη μεγαλύτερη αφθονία στα ούρα και τα κόπρανα. Η απέκκριση του DXd δεν έχει μελετηθεί στον άνθρωπο.

Αλληλεπιδράσεις *in vitro*

Επιδράσεις του Enhertu στη φαρμακοκινητική άλλων φαρμακευτικών προϊόντων

Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι ο DXd δεν αναστέλλει τα κύρια ένζυμα CYP450, συμπεριλαμβανομένων των CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 και 3A. Μελέτες *in vitro* δείχνουν ότι ο DXd δεν αναστέλλει τους μεταφορείς OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP και BSEP.

Επιδράσεις άλλων φαρμακευτικών προϊόντων στη φαρμακοκινητική του Enhertu

In vitro, ο DXd ήταν υπόστρωμα των P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 και BCRP. Δεν αναμένεται κλινικά σημαντική αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι αναστολείς των μεταφορέων MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1 και BCRP (βλ. παράγραφο 4.5).

Γραμμικότητα/μη γραμμικότητα

Η έκθεση στην τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη και τον αποδεσμευμένο DXd κατά την ενδοφλέβια χορήγηση αυξήθηκε αναλογικά με τη δόση στο εύρος δόσης 3,2 mg/kg έως 8,0 mg/kg (περίπου 0,6 έως 1,5 φορές τη συνιστώμενη δόση) με χαμηλή έως μέτρια διατομική μεταβλητότητα. Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η διατομική μεταβλητότητα στην κάθαρση της αποβολής της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης και του DXd ήταν περίπου 25% και για τον όγκο κατανομής του κεντρικού διαμερίσματος ήταν περίπου 16% και 42%, αντίστοιχα. Η ενδοατομική μεταβλητότητα στις τιμές της AUC (περιοχή κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης στον ορό σε συνάρτηση με τον χρόνο) για την τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη και τον DXd ήταν περίπου 8% και 14%, αντίστοιχα.

Ειδικόι πληθυσμοί

Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, η ηλικία (23-96 ετών), η φυλή, η εθνοτική καταγωγή, το φύλο και το σωματικό βάρος δεν είχαν κλινικά σημαντική επίδραση στην έκθεση στην τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη ή στον αποδεσμευμένο DXd.

Ηλικιωμένοι

Η ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού έδειξε ότι η ηλικία (εύρος: 23-96 έτη) δεν επηρέασε τη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης.

Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία μελέτη ειδικά για τη νεφρική δυσλειτουργία. Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού που περιλάμβανε ασθενείς με ήπια (κάθαρση κρεατινίνης [CL_{Cr}] \geq 60 και $<$ 90 ml/min) ή μέτρια (CL_{Cr} \geq 30 και $<$ 60 ml/min) νεφρική δυσλειτουργία (εκτιμώμενη κατά Cockcroft-Gault), η φαρμακοκινητική του αποδεσμευμένου DXd δεν επηρεάστηκε από την ήπια ή τη μέτρια νεφρική δυσλειτουργία σε σύγκριση με τη φυσιολογική νεφρική λειτουργία (CL_{Cr} \geq 90 ml/min).

Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν πραγματοποιήθηκε καμία μελέτη ειδικά για τη ηπατική δυσλειτουργία. Με βάση ανάλυση φαρμακοκινητικής πληθυσμού, ο αντίκτυπος των μεταβολών στη φαρμακοκινητική της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης σε ασθενείς με ολική χολερυθρίνη $\leq 1,5$ φορές το ULN, ανεξάρτητα από το επίπεδο της AST, δεν είναι κλινικά σημαντικός. Τα δεδομένα για ασθενείς με ολική χολερυθρίνη $> 1,5$ έως 3 φορές το ULN, ανεξάρτητα από το επίπεδο της AST, είναι ανεπαρκή για την εξαγωγή συμπερασμάτων και δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για ασθενείς με ολική χολερυθρίνη > 3 φορές το ULN, ανεξάρτητα από το επίπεδο της AST (βλ. παραγράφους 4.2 και 4.4).

Παιδιατρικός πληθυσμός

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες για τη διερεύνηση της φαρμακοκινητικής της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης σε παιδιά ή εφήβους.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε ζώα, παρατηρήθηκαν τοξικότητες στα λεμφικά και αιμοποιητικά όργανα, τα έντερα, τους νεφρούς, τους πνεύμονες, τους όρχεις και το δέρμα μετά από χορήγηση της τραστουζουμάμπης δερουξτεκάνης σε επίπεδα έκθεσης στον αναστολέα της τοποϊσομεράσης I (DXd) κάτω από την κλινική έκθεση στο πλάσμα. Σε αυτά τα ζώα, τα επίπεδα έκθεσης στο σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου (ADC) ήταν παρόμοια ή πάνω από την κλινική έκθεση στο πλάσμα.

Το DXd είχε δράση χρωμοσωμικής θραύσης τόσο σε *in vivo* δοκιμασία του μικροτυρήνα σε μυελό των οστών αρουραίων όσο και σε *in vitro* δοκιμασία χρωμοσωμικών εκτροπών σε κύτταρα πνευμόνων κινέζικου κρικητού, και σε μια *in vitro* δοκιμασία βακτηριακής αναστροφής μετάλλαξης δεν ήταν μεταλλαξιογόνος.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες καρκινογένεσης με την τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες ειδικά για τη γονιμότητα με την τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη. Με βάση αποτελέσματα από γενικές μελέτες τοξικότητας σε ζώα, η τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη μπορεί να επηρεάσει αρνητικά την αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα των αρρένων.

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί μελέτες τοξικότητας στην αναπαραγωγική ικανότητα και ανάπτυξη σε ζώα με την τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη. Με βάση αποτελέσματα από γενικές μελέτες τοξικότητας σε ζώα, η τραστουζουμάμπη δερουξτεκάνη και ο DXd ήταν τοξικά για τα ταχέως διαιρούμενα κύτταρα (λεμφικά/αιμοποιητικά όργανα, έντερο ή όρχεις) και ο DXd είχε γονοτοξική δράση, υποδηλώνοντας ενδεχόμενο εμβρυοτοξικότητας και τερατογένεσης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

L-ιστιδίνη
L-ιστιδίνη υδροχλωρική μονοϋδρική
Σακχαρόζη
Πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

Δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται διάλυμα για έγχυση χλωριούχου νατρίου για την ανασύσταση ή αραιώση, καθώς μπορεί να προκαλέσει σχηματισμό σωματιδίων.

6.3 Διάρκεια ζωής

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

3 χρόνια.

Ανασυσταμένο διάλυμα

Η χημική και φυσική σταθερότητα κατά τη χρήση έχει καταδειχθεί για έως και 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C.

Από μικροβιολογική άποψη, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, οι εν χρήσει χρόνοι και συνθήκες φύλαξης πριν από τη χρήση αποτελούν ευθύνη του χρήστη και κατά κανόνα δεν πρέπει να υπερβαίνουν τις 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C, εκτός εάν η ανασύσταση έχει πραγματοποιηθεί υπό ελεγχόμενες και επικυρωμένες άσηπτες συνθήκες.

Αραιωμένο διάλυμα

Το αραιωμένο διάλυμα συνιστάται να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, το ανασυσταμένο διάλυμα αραιωμένο σε σάκους έγχυσης που περιέχουν διάλυμα γλυκόζης 5% μπορεί να φυλαχθεί, προστατευμένο από το φως, σε θερμοκρασία δωματίου (≤ 30 °C) για έως και 4 ώρες ή σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως και 24 ώρες. Αυτοί οι χρόνοι φύλαξης ξεκινούν από τη στιγμή της ανασύστασης.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C - 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Το Ehhertu διατίθεται σε καστανοκίτρινο γυάλινο φιαλίδιο των 10 ml, τύπου 1, από βοριοπυρίτιο, σφραγισμένο με πάμα εισχώρησης από βουτυλικό καουτσούκ επιστρωμένο με φθοριωμένη ρητίνη, και με κίτρινο αποσπώμενο καπάκι σύσφιξης από πολυπροπυλένιο/αλουμίνιο. Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Προκειμένου να αποφευχθούν λάθη με τα φαρμακευτικά προϊόντα, είναι σημαντικό να ελέγχονται οι ετικέτες των φιαλιδίων ώστε να διασφαλίζεται ότι το φαρμακευτικό προϊόν που προετοιμάζεται και χορηγείται είναι το Ehhertu (τραστουζουμάμπη δερουζτεκάνη) και όχι τραστουζουμάμπη ή τραστουζουμάμπη εμτανσίνη.

Θα πρέπει να εφαρμόζονται οι κατάλληλες διαδικασίες για την προετοιμασία των χημειοθεραπευτικών φαρμακευτικών προϊόντων. Για τις ακόλουθες διαδικασίες ανασύστασης και αραιώσης θα πρέπει να χρησιμοποιείται η κατάλληλη άσηπτη τεχνική.

Ανασύσταση

- Ανασυστήστε ακριβώς πριν την αραιώση.

- Για μια πλήρη δόση μπορεί να χρειαστούν περισσότερα από ένα φιαλίδια. Υπολογίστε τη δόση (mg), τον συνολικό όγκο του ανασυσταμένου διαλύματος Enhertu που απαιτείται και τον αριθμό των φιαλιδίων Enhertu που χρειάζονται (βλ. παράγραφο 4.2).
- Ανασυστήστε κάθε φιαλίδιο των 100 mg χρησιμοποιώντας μια αποστειρωμένη σύριγγα για να εγχύσετε αργά 5 ml ύδατος για ενέσιμα σε κάθε φιαλίδιο ώστε να επιτύχετε τελική συγκέντρωση 20 mg/ml.
- Στροβιλίστε απαλά το φιαλίδιο μέχρι το περιεχόμενο να διαλυθεί εντελώς. Μην ανακινείτε.
- Επιθεωρήστε το ανασυσταμένο διάλυμα για σωματίδια και χρωματική αλλοίωση. Το διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές και άχρωμο έως ελαφρώς κίτρινο. Μη χρησιμοποιείτε εάν παρατηρούνται ορατά σωματίδια ή εάν το διάλυμα είναι θολό ή χρωματικά αλλοιωμένο.
- Εάν δεν χρησιμοποιηθούν αμέσως, φυλάξτε τα ανασυσταμένα φιαλίδια του Enhertu, προστατευμένα από το φως, σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως και 24 ώρες από τη στιγμή της ανασύστασης. Μην καταψύχετε.
- Το ανασυσταμένο προϊόν δεν περιέχει συντηρητικά και προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Αραιώση

- Αραιώστε τον υπολογισμένο όγκο του ανασυσταμένου Enhertu σε έναν σάκο έγχυσης που περιέχει 100 ml διαλύματος γλυκόζης 5%. Μη χρησιμοποιείτε διάλυμα χλωριούχου νατρίου (βλ. παράγραφο 6.2). Συνιστάται σάκος έγχυσης κατασκευασμένος από πολυβινυλοχλωρίδιο ή πολυοελεφίνη (συμπολυμερές του αιθυλενίου και του πολυπροπυλενίου).
- Αναποδογυρίστε απαλά τον σάκο έγχυσης για να αναμειχθεί καλά το διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Καλύψτε τον σάκο έγχυσης για να προστατευτεί από το φως.
- Εάν δεν χρησιμοποιηθεί αμέσως, φυλάξτε τον, προστατευμένο από το φως, σε θερμοκρασία δωματίου για έως και 4 ώρες, συμπεριλαμβανομένων της προετοιμασίας και της έγχυσης, ή σε ψυγείο σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C για έως και 24 ώρες. Μην καταψύχετε.
- Απορρίψτε τυχόν αχρησιμοποίητη ποσότητα που απομένει στο φιαλίδιο.

Χορήγηση

- Εάν το προετοιμασμένο διάλυμα έγχυσης φυλάχθηκε σε ψυγείο (σε θερμοκρασία 2 °C έως 8 °C), συνιστάται να αφήσετε το διάλυμα να έρθει σε θερμοκρασία δωματίου πριν από τη χορήγηση, προστατευμένο από το φως.
- Χορηγήστε το Enhertu μόνο με ενδοφλέβια έγχυση, με εν σειρά φίλτρο πολυαιθεροσουλφόνης (PES) ή πολυσουλφόνης (PS) των 0,20 ή 0,22 μικρών.
- Η αρχική δόση θα πρέπει να χορηγείται με ενδοφλέβια έγχυση διάρκειας 90 λεπτών. Εάν η προηγούμενη έγχυση ήταν καλά ανεκτή, οι επόμενες δόσεις του Enhertu μπορούν να χορηγηθούν με εγχύσεις διάρκειας 30 λεπτών. Μη χορηγείτε με ταχεία ενδοφλέβια ένεση (τύπου push ή bolus) (βλ. παράγραφο 4.2).
- Μην αναμειγνύετε το Enhertu με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και μη χορηγείτε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα μέσω της ίδιας ενδοφλέβιας γραμμής.

Απόρριψη

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Γερμανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/20/1508/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 18 Ιανουαρίου 2021

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 12 Νοεμβρίου 2021

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

9 Φεβρουαρίου 2022

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.