

**PŘÍLOHA I**  
**SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU**

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

## 1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Enhertu 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

## 2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje trastuzumab deruxtekan (trastuzumabum deruxtecanum) 100 mg. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička o objemu 5 ml roztok trastuzumabu deruxtekanu o koncentraci 20 mg/ml (viz bod 6.6).

Trastuzumab deruxtekan je konjugát protilátka-léčivo (*antibody-drug conjugate*, ADC), který obsahuje humanizovanou monoklonální protilátku (*monoclonal antibody*, mAB) anti-HER2 IgG1 se stejnou sekvencí aminokyselin jako trastuzumab, produkovanou savčími buňkami (z ovarií čínského křečička) s kovalentní vazbou na DXd, derivát exatekanu a inhibitor topoizomerázy I, prostřednictvím štěpitelného můstku založeného na tetrapeptidu. Ke každé molekule protilátky je připojeno přibližně 8 molekul deruxtekanu.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

## 3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až nažloutle bílý lyofilizovaný prášek.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikace

#### Karcinom prsu

##### *HER2-pozitivní karcinom prsu*

Přípravek Enhertu v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím HER2-pozitivním karcinomem prsu, kteří podstoupili jeden nebo více programů na bázi anti-HER2.

##### *HER2-low karcinom prsu*

Přípravek Enhertu v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem prsu s nízkou hladinou HER2 (HER2-low karcinom prsu), kteří předtím podstoupili chemoterapii v režimu pro metastazující karcinom, nebo u nichž došlo k recidivě onemocnění během adjuvantní chemoterapie nebo do 6 měsíců od jejího ukončení (viz bod 4.2).

#### Nemalobuněčný karcinom plic (*non-small cell lung cancer*, NSCLC)

Přípravek Enhertu v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC, jejichž nádory mají aktivační mutaci HER2 (ERBB2) a jejichž stav vyžaduje systémovou léčbu po chemoterapii na bázi platiny s imunoterapií nebo bez ní.

## Karcinom žaludku

Přípravek Enhertu v monoterapii je indikován k léčbě dospělých pacientů s pokročilým HER2-pozitivním adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce (*gastroesophageal junction*, GEJ), kteří podstoupili program na bázi trastuzumabu.

### **4.2 Dávkování a způsob podání**

Přípravek Enhertu má předepisovat lékař a má být podáván pod dohledem zdravotnického pracovníka se zkušenostmi s použitím cytostatik. Aby se zabránilo chybám při použití léčivých přípravků, je důležité zkontrolovat štítky na lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Enhertu (trastuzumab deruxtekan) a nikoliv trastuzumab ani trastuzumab emtansin.

Přípravek Enhertu se nemá zaměňovat za trastuzumab nebo za trastuzumab emtansin.

## Výběr pacientů

### *HER2-pozitivní karcinom prsu*

Pacienti léčení trastuzumabem deruxtekanem kvůli karcinomu prsu mají mít zdokumentovaný HER2-pozitivní nádorový status, definovaný jako imunochemicky (IHC) stanovené skóre 3 + nebo poměr  $\geq 2,0$  stanovený hybridizací *in situ* (ISH) nebo fluorescenční hybridizací *in situ* (FISH) stanovené *in vitro* diagnostickým (IVD) zdravotnickým prostředkem s označením CE. Pokud není k dispozici IVD zdravotnický prostředek s označením CE, má se status HER2 stanovit jiným validovaným testem.

### *HER2-low karcinom prsu*

Pacienti léčení trastuzumabem deruxtekanem mají mít zdokumentovaný HER2-low nádorový status, definovaný jako skóre IHC 1+ nebo IHC 2+ /ISH-, stanovené IVD zdravotnickým prostředkem s označením CE. Pokud není k dispozici IVD zdravotnický prostředek s označením CE, má se status HER2 stanovit jiným validovaným testem (viz bod 5.1).

### *NSCLC*

Pacienti léčení trastuzumabem deruxtekanem kvůli pokročilému NSCLC mají mít aktivační mutaci HER2 (ERBB2) stanovenou pomocí diagnostického zdravotnického prostředku *in vitro* (IVD) s označením CE. Pokud není k dispozici IVD s označením CE, má se status mutace HER2 stanovit jiným validovaným testem.

### *Karcinom žaludku*

Pacienti léčení trastuzumabem deruxtekanem kvůli karcinomu žaludku nebo gastroezofageální junkce mají mít zdokumentovaný HER2-pozitivní nádorový status, definovaný jako imunochemicky (IHC) stanovené skóre 3 + nebo poměr  $\geq 2$  stanovený hybridizací *in situ* (ISH) nebo fluorescenční hybridizací *in situ* (FISH) provedenou *in vitro* diagnostickým zdravotnickým prostředkem s označením CE. Pokud není k dispozici zdravotnický prostředek s označením CE, má se status HER2 stanovit jiným validovaným testem.

## Dávkování

### *Karcinom prsu*

Doporučená dávka přípravku Enhertu je 5,4 mg/kg podávaná ve formě intravenózní infuze jednou za 3 týdny (21denní cyklus) až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

### *NSCLC*

Doporučená dávka přípravku Enhertu je 5,4 mg/kg podávaná ve formě intravenózní infuze jednou za 3 týdny (21denní cyklus) do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

### *Karcinom žaludku*

Doporučená dávka přípravku Enhertu je 6,4 mg/kg podávaná ve formě intravenózní infuze jednou za 3 týdny (21denní cyklus) až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity.

Úvodní dávka má být podána v intravenózní infuzi trvající 90 minut. Pokud byla předchozí infuze dobře snášena, mohou být následné dávky přípravku Enhertu podávány v infuzi trvající 30 minut.

Pokud se u pacienta rozvinou příznaky reakce na infuzi, je možné rychlost infuze přípravku Enhertu zpomalit, nebo infuzi přerušit (viz bod 4.8). V případě závažných reakcí na infuzi je nutné léčbu přípravkem Enhertu trvale ukončit.

#### Premedikace

Přípravek Enhertu je emetogenní (viz bod 4.8), což zahrnuje opožděnou nauzeu a/nebo zvracení. Za účelem prevence nauzey a zvracení vyvolaných chemoterapií mají být pacienti před každou dávkou přípravku Enhertu premedikováni v kombinovaném režimu dvěma nebo třemi léčivými přípravky (např. dexamethasonem s antagonistou receptoru 5-HT<sub>3</sub> a/nebo antagonistou receptoru NK1, případně dalšími léčivými přípravky dle indikace).

#### Úprava dávkování

Zvládnutí nežádoucích účinků může vyžadovat dočasné přerušování léčby, snížení dávky nebo ukončení léčby přípravkem Enhertu dle doporučení uvedených v tabulkách 1 a 2.

Dávka přípravku Enhertu se nemá po předchozím snížení opětovně zvyšovat.

**Tabulka 1: Rozpis snižování dávky**

<b>Rozpis snižování dávky</b>	<b>Karcinom prsu a NSCLC</b>	<b>Karcinom žaludku</b>
Doporučená úvodní dávka	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
První snížení dávky	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Druhé snížení dávky	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Potřeba dalšího snížení dávky	Přerušete léčbu	Přerušete léčbu

**Tabulka 2: Úprava dávkování kvůli nežádoucím účinkům**

<b>Nežádoucí účinek</b>	<b>Závažnost</b>	<b>Úprava léčby</b>
Intersticiální plicní onemocnění ( <i>interstitial lung disease</i> ; ILD) / pneumonitida	Asymptomatické ILD/pneumonitida (1. stupeň)	Přerušete léčbu přípravkem Enhertu, dokud nedojde ke zlepšení na 0. stupeň, poté: <ul style="list-style-type: none"> <li>• pokud dojde ke zlepšení v průběhu 28 dní nebo v kratším čase od nástupu onemocnění, udržujte stávající dávku.</li> <li>• pokud dojde ke zlepšení v čase delším než 28 dní od nástupu onemocnění, snižte dávku o jednu úroveň (viz tabulka 1).</li> <li>• zvažte léčbu kortikosteroidy, jakmile dojde k podezření na ILD/pneumonitidu (viz bod 4.4).</li> </ul>
	Symptomatické ILD/pneumonitida (2. nebo vyššího stupeň)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Trvale ukončete léčbu přípravkem Enhertu.</li> <li>• Pokud existuje podezření na ILD/pneumonitidu, ihned zahajte léčbu kortikosteroidy (viz bod 4.4).</li> </ul>

Nežádoucí účinek	Závažnost	Úprava léčby	
Neutropenie	3. stupeň (méně než $1,0-0,5 \times 10^9/l$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Přerušete léčbu přípravkem Enhertu, dokud nedojde ke zlepšení na 2. nebo nižší stupeň, poté dávku udržujte.</li> </ul>	
	4. stupeň (méně než $0,5 \times 10^9/l$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>Přerušete léčbu přípravkem Enhertu, dokud nedojde ke zlepšení na 2. nebo nižší stupeň.</li> <li>Snižte dávku o jednu úroveň (viz tabulka 1).</li> </ul>	
Febrilní neutropenie	Absolutní počet neutrofilů menší než $1,0 \times 10^9/l$ a teplota vyšší než $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ nebo setrvalá teplota $38 \text{ }^\circ\text{C}$ nebo vyšší po dobu delší než jedna hodina.	<ul style="list-style-type: none"> <li>Přerušete léčbu přípravkem Enhertu, dokud nedojde ke zlepšení.</li> <li>Snižte dávku o jednu úroveň (viz tabulka 1).</li> </ul>	
Snížená ejekční frakce levé komory ( <i>left ventricular ejection fraction</i> , LVEF)	LVEF vyšší než 45 % a absolutní snížení 10 % až 20 % oproti výchozí hodnotě	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pokračujte v léčbě přípravkem Enhertu.</li> </ul>	
	LVEF 40 % až 45 %	A absolutní pokles oproti výchozí hodnotě je menší než 10 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>Pokračujte v léčbě přípravkem Enhertu.</li> <li>Opakujte stanovení LVEF za 3 týdny.</li> </ul>
		A absolutní pokles oproti výchozí hodnotě je 10 % až 20 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>Přerušete léčbu přípravkem Enhertu.</li> <li>Opakujte stanovení LVEF za 3 týdny.</li> <li>Pokud hodnota LVEF nedosáhne zpět k 10 % rozmezí kolem výchozí hodnoty, léčbu přípravkem Enhertu trvale ukončete.</li> <li>Pokud hodnota LVEF dosáhne zpět k 10 % rozmezí kolem výchozí hodnoty, pokračujte v léčbě přípravkem Enhertu ve stejné dávce.</li> </ul>
	LVEF menší než 40 % nebo absolutní pokles oproti výchozí hodnotě je větší než 20 %	<ul style="list-style-type: none"> <li>Přerušete léčbu přípravkem Enhertu.</li> <li>Opakujte stanovení LVEF za 3 týdny.</li> <li>Pokud je LVEF menší než 40 % nebo absolutní pokles oproti výchozí hodnotě je větší než 20 %, trvale ukončete léčbu přípravkem Enhertu.</li> </ul>	
Symptomatické městnavé srdeční selhávání ( <i>congestive heart failure</i> , CHF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>Trvale ukončete léčbu přípravkem Enhertu.</li> </ul>		

Stupně toxicity jsou v souladu s kritérii hodnocení nežádoucích příhod NCI (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0*, NCI-CTCAE v.5.0).

#### Opožděná nebo vynechaná dávka

Pokud dojde ke zpoždění nebo vynechání plánované dávky, má být dávka podána co nejdříve; bez čekání do příštího plánovaného cyklu. Režim podávání má být upraven tak, aby byl zachován 3týdenní interval mezi dávkami. Infuze má být podána v dávce a v rychlosti, které pacient toleroval při podání poslední infuze.

## Zvláštní populace

### *Starší pacienti*

U pacientů ve věku nad 65 let není nutná žádná úprava dávky přípravku Enhertu. U pacientů ve věku  $\geq 75$  let jsou k dispozici pouze omezené údaje.

### *Porucha funkce ledvin*

U pacientů s lehkou (clearance kreatininu [*creatinine clearance*, Clcr]  $\geq 60$  a  $< 90$  ml/min) nebo středně těžkou (Clcr  $\geq 30$  a  $< 60$  ml/min) poruchou funkce ledvin není nutná úprava dávky (viz bod 5.2). Případnou potřebu úpravy dávky u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin nebo v konečném stádiu onemocnění ledvin nelze stanovit vzhledem k tomu, že těžká porucha funkce ledvin byla v klinických studiích vylučujícím kritériem. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin byla pozorována vyšší incidence ILD/pneumonitidy 1. a 2. stupně vedoucí k častějšímu přerušení léčby. U pacientů se středně těžkou poruchou funkce ledvin na počátku léčby, kteří dostávali přípravek Enhertu v dávce 6,4 mg/kg, byla pozorována vyšší incidence závažných nežádoucích účinků ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin. Pacienti se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin mají být pečlivě sledováni s ohledem na nežádoucí účinky včetně ILD/pneumonitidy (viz bod 4.4).

### *Porucha funkce jater*

U pacientů s hladinou celkového bilirubinu  $\leq 1,5$  násobek horního limitu normálu [*upper limit of normal*, ULN], bez ohledu na hodnotu aspartátaminotransferázy [AST], není nutná úprava dávky. Případnou potřebu úpravy dávky u pacientů s hladinou celkového bilirubinu  $> 1,5$  násobek ULN, bez ohledu na hodnotu AST, nelze odhadnout kvůli nedostatečným údajům; proto mají být tyto pacienti pečlivě sledováni (viz body 4.4 a 5.2).

### *Pediatrická populace*

Bezpečnost a účinnost přípravku Enhertu u dětí a dospívajících ve věku do 18 let nebyly stanoveny. Nejsou dostupné žádné údaje.

## Způsob podání

Přípravek Enhertu je určen k intravenóznímu podání. Rekonstituce a naředění musí být provedeny zdravotnickým pracovníkem a přípravek musí být podán jako intravenózní infuze. Přípravek Enhertu nesmí být podán jako intravenózní tlaková infuze (push) nebo bolus.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

## **4.3 Kontraindikace**

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

## **4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití**

Aby se zabránilo chybám při použití léčivých přípravků, je důležité zkontrolovat štítky na lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Enhertu (trastuzumab deruxtekan) a nikoliv trastuzumab ani trastuzumab emtansin.

## Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

## Intersticiální plicní onemocnění /pneumonitida

Při léčbě přípravkem Enhertu byly hlášeny případy intersticiálního plicního onemocnění (ILD) a/nebo pneumonitidy (viz bod 4.8). Byly pozorovány fatální případy. Pacienti mají být poučeni, aby okamžitě hlásili kašel, dyspnoe, horečku a/nebo jakékoli nové nebo zhoršující se respirační příznaky. Pacienti mají být pečlivě sledováni ohledně známek a příznaků ILD/pneumonitidy. Znamky ILD/pneumonitidy mají být ihned vyšetřeny. Pacienti s podezřením na ILD/pneumonitidu mají být vyšetřeni rentgenologicky, přednostně počítačovou tomografií (*computed tomography*, CT). Je třeba zvážit konzultaci s pneumologem. V případě asymptomatické ILD/pneumonitidy (1. stupně) zvažte léčbu kortikosteroidy (např.  $\geq 0,5$  mg/kg/den prednisolonu nebo vhodný ekvivalent). Léčba přípravkem Enhertu se má pozastavit až do zotavení na 0. stupeň a může se opět zahájit podle pokynů v tabulce 2 (viz bod 4.2). V případě symptomatické ILD/pneumonitidy (2. nebo vyššího stupně) okamžitě zahajte léčbu kortikosteroidy (např.  $\geq 1$  mg/kg/den prednisolonu nebo vhodný ekvivalent) a pokračujte po dobu alespoň 14 dní následovanou postupným snižováním dávky po dobu alespoň 4 týdnů. Léčba přípravkem Enhertu se má trvale ukončit u pacientů s diagnózou symptomatické ILD/pneumonitidy (2. nebo vyššího stupně) (viz bod 4.2). U pacientů s anamnézou ILD/pneumonitidy nebo u pacientů se středně těžkou nebo těžkou poruchou funkce ledvin existuje zvýšené riziko rozvoje ILD/pneumonitidy a tyto pacienty je nutné pečlivě sledovat (viz bod 4.2).

## Neutropenie

V klinických studiích s přípravkem Enhertu byly hlášeny případy neutropenie, včetně febrilní neutropenie s fatálními následky. Před zahájením léčby přípravkem Enhertu, před každou dávkou a dále v případech, kdy je to klinicky indikované, je nutno monitorovat krevní obraz. V závislosti na závažnosti neutropenie může být potřebné přerušit léčbu nebo snížit dávku přípravku Enhertu (viz bod 4.2).

## Pokles ejekční frakce levé komory

U pacientů léčených anti-HER2 terapií byl pozorován pokles ejekční frakce levé komory (LVEF). Standardní testování srdečních funkcí (echokardiografie nebo skenování MUGA [vícenásobná akvizice]) pro účely stanovení LVEF se má provádět před podáním přípravku Enhertu a v pravidelných intervalech v průběhu léčby, dle klinické indikace. Pokles LVEF je zapotřebí řešit přerušit léčbu. Přípravek Enhertu má být trvale vysazen v případech, pokud je potvrzena LVEF menší než 40 % nebo absolutní pokles oproti výchozí hodnotě vyšší než 20 %. Léčba přípravkem Enhertu má být trvale ukončena u pacientů se symptomatickým kongestivním srdečním selháváním (CHF) (viz tabulka 2 v bodě 4.2).

## Embryofetální toxicita

Přípravek Enhertu může po podání těhotné ženě poškodit plod. V hlášeních po uvedení přípravku na trh vedlo použití trastuzumabu, antagonisty HER2 receptoru, v průběhu těhotenství k oligohydramnionu, který se projevoval fatální plicní hypoplazií, skeletálními abnormalitami a novorozeneckým úmrtím. Na základě nálezů u zvířat a na základě jeho mechanismu účinku může při podání těhotné ženě složka inhibitoru topoizomerázy I přípravku Enhertu, DXd, také způsobit embryofetální poškození (viz bod 4.6).

Před podáním přípravku Enhertu se má u žen ve fertilním věku zjistit případné těhotenství. Pacientka má být o možném riziku pro plod informována. Ženy ve fertilním věku mají být poučeny, aby během léčby a ještě dalších 7 měsíců po poslední dávce přípravku Enhertu používaly účinnou antikoncepci. Mužští pacienti s partnerkami ve fertilním věku mají být poučeni, aby během léčby přípravkem Enhertu a alespoň 4 měsíce po poslední dávce používali účinnou antikoncepci (viz bod 4.6).

## Pacienti se středně těžkou nebo s těžkou poruchou funkce jater

O použití u pacientů se středně těžkou poruchou funkce jater jsou omezené údaje a u pacientů s těžkou poruchou funkce jater nejsou k dispozici žádné údaje. Jelikož primární cestou eliminace DXd,

inhibitoru topoizomerázy I, je metabolismus a biliární exkrece, přípravek Enhertu má být u pacientů se středně těžkou a těžkou poruchou funkce jater (viz body 4.2 a 5.2) používán s opatrností.

#### **4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce**

Souběžné podání s ritonavirem, inhibitorem OATP1B, CYP3A a P-gp, nebo s itraconazolem, silným inhibitorem CYP3A a P-gp, nemělo za následek žádné klinicky významné (přibližně 10 % – 20 %) zvýšení expozic trastuzumabu deruxtekanu ani uvolněného inhibitoru topoizomerázy I, DXd. Při souběžném podání trastuzumabu deruxtekanu s léčivými přípravky, které inhibují CYP3A nebo OATP1B nebo transportéry P-gp, není potřeba žádná úprava dávky (viz bod 5.2).

#### **4.6 Fertilita, těhotenství a kojení**

##### Ženy ve fertilním věku / antikoncepce u mužů a žen

Před podáním přípravku Enhertu se má u žen ve fertilním věku ověřit případné těhotenství.

Ženy ve fertilním věku musí během léčby přípravkem Enhertu a ještě nejméně 7 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Mužští pacienti s partnerkami ve fertilním věku mají během léčby přípravkem Enhertu a alespoň 4 měsíce po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

##### Těhotenství

Údaje o podávání přípravku Enhertu těhotným ženám nejsou k dispozici. Nicméně trastuzumab, antagonist receptoru HER2, může po podání těhotné ženě poškodit plod. V hlášeních po uvedení přípravku na trh vedlo použití trastuzumabu v průběhu těhotenství k oligohydramnionu, který se v některých případech projevoval fatální plicní hypoplazií, skeletálními abnormalitami a novorozeneckým úmrtím. Na základě nálezu u zvířat a na základě jeho mechanismu účinku se očekává, že při podání těhotné ženě složka inhibitoru topoizomerázy I přípravku Enhertu, DXd, může způsobit embryofetální poškození (viz bod 5.3).

Podání přípravku Enhertu těhotným ženám se nedoporučuje a ženy mají být informovány o možném riziku pro plod před tím, než otěhotní. Pokud žena otěhotní, musí ihned kontaktovat svého lékaře. Pokud žena otěhotní během léčby přípravkem Enhertu nebo v průběhu 7 měsíců po podání poslední dávky, doporučuje se pečlivé sledování.

##### Kojení

Není známo, zda se trastuzumab deruxtekan vylučuje do lidského mateřského mléka. Lidský IgG se vylučuje do lidského mateřského mléka a možnosti absorpce a závažných nežádoucích účinků pro kojence nejsou známy. Během léčby přípravkem Enhertu nebo v průběhu 7 měsíců po podání poslední dávky proto ženy nemají kojit. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a/nebo prospěšnosti léčby přípravkem Enhertu pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo přerušit podávání přípravku Enhertu.

##### Fertilita

S trastuzumabem deruxtekanem nebyly provedeny žádné studie zabývající se fertilitou. Na základě výsledků studií toxicity na zvířatech může přípravek Enhertu zhoršovat reprodukční funkce a fertilitu u mužů. Není známo, zda jsou trastuzumab deruxtekan nebo jeho metabolity přítomny ve spermatu. Před zahájením léčby se má mužům doporučit, aby se informovali o možnosti uchování spermatu. Mužští pacienti nesmí během léčby přípravkem Enhertu a alespoň 4 měsíce po poslední dávce mrazit nebo darovat sperma.



## 4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek Enhertu má malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mají být poučeni, aby při řízení nebo obsluze strojů postupovali obezřetně v případě, že během léčby přípravkem Enhertu zaznamenají únavu, bolest hlavy nebo závrať (viz bod 4.8).

## 4.8 Nežádoucí účinky

### Souhrn bezpečnostního profilu

#### *Přípravek Enhertu v dávce 5,4 mg/kg*

Bezpečnost byla hodnocena u poolovaného souboru pacientů, kteří v klinických studiích s vícečetnými typy nádorů dostali nejméně jednu dávku přípravku Enhertu 5,4 mg/kg (n = 1 449). Medián doby trvání léčby v tomto souboru byl 9,8 měsíce (rozmezí: 0,7 až 45,1 měsíce).

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea (75,0 %), únava (57,3 %), zvracení (42,1 %), alopecie (37,6 %), neutropenie (35,2 %), zácpa (35,0 %), anemie (34,4 %), snížená chuť k jídlu (33,1 %), průjem (28,8 %), zvýšené hladiny aminotransferáz (26,5 %), muskuloskeletální bolest (26,2 %), trombocytopenie (24,5 %) a leukopenie (23,7 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně podle kritérií hodnocení nežádoucích příhod NCI (NCI-CTCAE v.5.0) byly neutropenie (17,0 %), anemie (9,5 %), únava (8,4 %), leukopenie (6,4 %), nauzea (5,9 %), trombocytopenie (5,0 %), lymfopenie (4,8 %), hypokalemie (3,8 %), zvýšené hladiny aminotransferáz (3,6 %), zvracení (2,7 %), průjem (2,0 %), snížená chuť k jídlu (1,7 %), pneumonie (1,4 %) a snížená ejekční frakce (1,1 %). U 1,4 % pacientů se vyskytly nežádoucí účinky 5. stupně včetně ILD (1,0 %).

Přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům nastalo u 34,3 % pacientů léčených přípravkem Enhertu. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s přerušением léčby byly neutropenie (13,3 %), únava (5,0 %), anemie (4,7 %), leukopenie (3,7 %), trombocytopenie (3,0 %), infekce horních cest dýchacích (2,7 %) a ILD (2,6 %). Dávka byla snížena u 20,6 % pacientů léčených přípravkem Enhertu. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými se snížením dávky byly únava (5,0 %), nauzea (4,9 %) neutropenie (3,5 %) a trombocytopenie (2,1 %). K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 13,0 % pacientů léčených přípravkem Enhertu. Nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s trvalým ukončením léčby bylo ILD (9,2 %).

#### *Přípravek Enhertu v dávce 6,4 mg/kg*

Bezpečnost byla hodnocena u poolovaného souboru pacientů, kteří v klinických studiích s vícečetnými typy nádorů dostali nejméně jednu dávku přípravku Enhertu 6,4 mg/kg (n = 669). Medián doby trvání léčby v tomto souboru byl 5,7 měsíce (rozmezí: 0,7 až 41,0 měsíců).

Nejčastějšími nežádoucími účinky byly nauzea (72,2 %), únava (58,4 %), snížená chuť k jídlu (53,5 %), anemie (44,7 %), neutropenie (43,5 %), zvracení (40,1 %), průjem (35,9 %), alopecie (35,4 %), zácpa (32,3 %), trombocytopenie (30,8 %), leukopenie (29,3 %) a zvýšené hladiny aminotransferáz (24,2 %).

Nejčastějšími nežádoucími účinky 3. nebo 4. stupně podle kritérií hodnocení nežádoucích příhod NCI (NCI-CTCAE v.5.0) byly neutropenie (28,7 %), anemie (22,6 %), leukopenie (13,3 %), trombocytopenie (9,1 %), únava (8,4 %), snížená chuť k jídlu (7,8 %), lymfopenie (6,9 %), nauzea (5,8 %), zvýšené hladiny aminotransferáz (4,3 %), hypokalemie (4,3 %), pneumonie (3,1 %), febrilní neutropenie (2,8 %), zvracení (2,4 %), průjem (2,2 %), pokles tělesné hmotnosti (1,9 %), zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi (1,6 %), intersticiální plicní onemocnění (*interstitial lung disease*, ILD; 1,5 %), dyspnoe (1,2 %), snížení ejekční frakce (1,2 %) a zvýšení hladiny bilirubinu v krvi (1,2 %). U 2,7 % pacientů se vyskytly nežádoucí účinky 5. stupně včetně ILD (2,1 %).

Přerušení léčby kvůli nežádoucím účinkům nastalo u 40,7 % pacientů léčených přípravkem Enhertu. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými s přerušением léčby byly neutropenie (16,6 %), anemie

(7,8 %), únava (5,7 %), ILD (4,8 %), leukopenie (4,2 %), snížená chuť k jídlu (3,7 %), pneumonie (3,6 %), infekce horních cest dýchacích (3,4 %) a trombocytopenie (3,1 %). Dávka byla snížena u 31,1 % pacientů léčených přípravkem Enhertu. Nejčastějšími nežádoucími účinky spojenými se snížením dávky byly únava (10,6 %), neutropenie (6,6 %), nauzea (6,4 %), snížená chuť k jídlu (5,4 %) a trombocytopenie (3,0 %). K ukončení léčby kvůli nežádoucím účinkům došlo u 17,6 % pacientů léčených přípravkem Enhertu. Nejčastějším nežádoucím účinkem spojeným s trvalým ukončením léčby bylo ILD (12,9 %).

Celkem 25,3 % pacientů s karcinomem žaludku léčených přípravkem Enhertu 6,4 mg/kg (n = 229) obdrželo transfuzi během 28 dnů po nástupu anemie nebo trombocytopenie. Transfuze byly primárně podávány kvůli anemii.

#### Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky u pacientů, kterým byla v klinických studiích podána alespoň jedna dávka přípravku Enhertu, jsou uvedeny v tabulce 3. Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů MedDRA a podle kategorií četností. Kategorie četností jsou definovány následovně: velmi časté ( $\geq 1/10$ ); časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ ); méně časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ ); vzácné ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ ); velmi vzácné ( $< 1/10\ 000$ ) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

**Tabulka 3: Nežádoucí účinky u pacientů léčených trastuzumabem deruxtekanem v dávce 5,4 mg/kg a 6,4 mg/kg u vícečetných typů nádorů**

Třída orgánových systémů Kategorie četnosti výskytu	5,4 mg/kg Nežádoucí účinek	6,4 mg/kg Nežádoucí účinek
<b>Infekce a infestace</b>		
Velmi časté	infekce horních cest dýchacích <sup>a</sup>	pneumonie, infekce horních cest dýchacích <sup>a</sup>
Časté	pneumonie	
<b>Poruchy krve a lymfatického systému</b>		
Velmi časté	anemie <sup>b</sup> , neutropenie <sup>c</sup> , trombocytopenie <sup>d</sup> , leukopenie <sup>e</sup> , lymfopenie <sup>f</sup>	anemie <sup>b</sup> , neutropenie <sup>c</sup> , trombocytopenie <sup>d</sup> , leukopenie <sup>e</sup> , lymfopenie <sup>f</sup>
Časté		febrilní neutropenie
Méně časté	febrilní neutropenie	
<b>Poruchy metabolismu a výživy</b>		
Velmi časté	hypokalemie <sup>g</sup> , snížená chuť k jídlu	hypokalemie <sup>g</sup> , snížená chuť k jídlu
Časté	dehydratace	dehydratace
<b>Poruchy nervového systému</b>		
Velmi časté	bolest hlavy <sup>h</sup> , závrať	bolest hlavy <sup>h</sup> , dysgeuzie
Časté	dysgeuzie	závrať
<b>Poruchy oka</b>		
Časté	syndrom suchého oka, rozmazané vidění <sup>i</sup>	syndrom suchého oka, rozmazané vidění <sup>i</sup>

<b>Třída orgánových systémů</b> Kategorie četnosti výskytu	<b>5,4 mg/kg</b> Nežádoucí účinek	<b>6,4 mg/kg</b> Nežádoucí účinek
<b>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</b>		
Velmi časté	intersticiální plicní onemocnění <sup>l</sup> , dyspnoe, kašel, epistaxe	intersticiální plicní onemocnění <sup>l</sup> , dyspnoe, kašel
Časté		epistaxe
<b>Gastrointestinální poruchy</b>		
Velmi časté	nauzea, zvracení, zácpa, průjem, bolest břicha <sup>k</sup> , stomatitida <sup>l</sup> , dyspepsie	nauzea, zvracení, průjem, zácpa, bolest břicha <sup>k</sup> , stomatitida <sup>l</sup>
Časté	abdominální distenze, gastritida, flatulence	dyspepsie, abdominální distenze, gastritida, flatulence
<b>Poruchy jater a žlučových cest</b>		
Velmi časté	zvýšené hladiny aminotransferáz <sup>m</sup>	zvýšené hladiny aminotransferáz <sup>m</sup>
<b>Poruchy kůže a podkožní tkáň</b>		
Velmi časté	alopecie	alopecie
Časté	vyrážka <sup>n</sup> , pruritus, hyperpigmentace kůže <sup>o</sup>	vyrážka <sup>n</sup> , pruritus, hyperpigmentace kůže <sup>o</sup>
<b>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</b>		
Velmi časté	muskuloskeletální bolest <sup>p</sup>	muskuloskeletální bolest <sup>p</sup>
<b>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</b>		
Velmi časté	únava <sup>q</sup> , pyrexie	únava <sup>q</sup> , pyrexie, periferní edém
Časté	periferní edém	
<b>Vyšetření</b>		
Velmi časté	snížená ejekční frakce <sup>r</sup> , snížená tělesná hmotnost	snížená ejekční frakce <sup>r</sup> , snížená tělesná hmotnost
Časté	zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi <sup>s</sup> , zvýšení hladiny kreatininu v krvi	zvýšení hladiny alkalické fosfatázy v krvi, zvýšení hladiny bilirubinu v krvi <sup>s</sup> , zvýšení hladiny kreatininu v krvi
<b>Poranění, otravy a procedurální komplikace</b>		
Časté	reakce spojené s infuzí <sup>t</sup>	reakce spojené s infuzí <sup>t</sup>

<sup>a</sup> Zahrnuje chřipku, onemocnění podobné chřipce, nazofaryngitidu, faryngitidu, sinusitidu, rinitidu, laryngitidu a infekce horních dýchacích cest.

<sup>b</sup> Pro všechny typy nádorů při dávce 5,4 mg/kg zahrnuje anemii, sníženou hladinu hemoglobinu, snížený počet erytrocytů a snížené hodnoty hematokritu. Pro všechny typy nádorů při dávce 6,4 mg/kg zahrnuje anemii, sníženou hladinu hemoglobinu a snížený počet erytrocytů.

<sup>c</sup> Zahrnuje neutropenii a snížený počet neutrofilů.

<sup>d</sup> Zahrnuje trombocytopenii a snížený počet krevních destiček.

<sup>e</sup> Zahrnuje leukopenii a snížený počet leukocytů.

<sup>f</sup> Zahrnuje lymfopenii a snížený počet lymfocytů.

<sup>g</sup> Zahrnuje hypokalemii a sníženou hladinu draslíku v krvi.

- <sup>h</sup> Pro všechny typy nádorů při dávce 5,4 mg/kg zahrnuje bolest hlavy, sinusovou bolest hlavy a migrénu. Pro všechny typy nádorů při dávce 6,4 mg/kg zahrnuje bolest hlavy a migrénu.
- <sup>i</sup> Zahrnuje rozmazané vidění a poruchu zraku.
- <sup>j</sup> Pro všechny typy nádorů při dávce 5,4 mg/kg intersticiální plicní onemocnění zahrnuje příhody posuzované jako ILD: pneumonitidu (n = 88), intersticiální plicní onemocnění (n = 72), organizující se pneumonii (n = 6), pneumonii (n = 4), respirační selhání (n = 5), radiační pneumonitidu (n = 2), alveolitidu (n = 2), plicní toxicitu (n = 2), mykotickou pneumonii (n = 1), plicní masu (n = 1), akutní respirační selhání (n = 1), infiltraci plic (n = 1), lymfangitidu (n = 1), plicní fibrózu (n = 1), idiopatickou intersticiální pneumonii (n = 1), plicní poruchu (n = 1), hypersenzitivní pneumoitidu (n = 1) a opacitu plic (n = 1). Pro všechny typy nádorů při dávce 6,4 mg/kg intersticiální plicní onemocnění zahrnuje příhody, které byly posouzeny jako ILD: pneumonitidu (n = 75), intersticiální plicní onemocnění (n = 39), organizující se pneumonii (n = 4), respirační selhání (n = 4), opacitu plic (n = 2), pneumonii (n = 1) a radiační pneumonitidu (n = 1)
- <sup>k</sup> Zahrnuje nepříjemný pocit v břiše, gastrointestinální bolest, bolest břicha, bolest hypogastria a bolest epigastria.
- <sup>l</sup> Pro všechny typy nádorů při dávce 5,4 mg/kg zahrnuje stomatitidu, aftózní vřed, vředy v dutině ústní, eroze sliznice dutiny ústní a erupce na sliznici dutiny ústní. Pro všechny typy nádorů při dávce 6,4 mg/kg zahrnuje pouze stomatitidu.
- <sup>m</sup> Zahrnuje zvýšení hladin aminotransferáz, zvýšení hladiny alaninaminotransferázy, zvýšení hladiny aspartátaminotransferázy, zvýšení hladiny gamaglutamyltransferázy, abnormální funkci jater, abnormální výsledky testu funkce jater, zvýšené hodnoty testů funkce jater a trvalé zvýšení hladin aminotransferáz v krvi.
- <sup>n</sup> Pro všechny typy nádorů při dávce 5,4 mg/kg zahrnuje vyrážku, pustulózní vyrážku, makuloappulózni vyrážku, papulózni vyrážku, makulózni vyrážku a pruritickou vyrážku. Pro všechny typy nádorů při dávce 6,4 mg/kg zahrnuje vyrážku, pustulózní vyrážku, makuloappulózni vyrážku a pruritickou vyrážku.
- <sup>o</sup> Pro všechny typy nádorů při dávce 5,4 mg/kg zahrnuje hyperpigmentaci kůže, změnu barvy kůže a poruchu pigmentace. Pro všechny typy nádorů při dávce 6,4 mg/kg zahrnuje hyperpigmentaci kůže a poruchu pigmentace.
- <sup>p</sup> Zahrnuje bolest zad, myalgii, bolest končetin, muskuloskeletální bolest, svalové spazmy, bolest kostí, bolest šíje, muskuloskeletální bolest hrudníku a diskomfort končetiny.
- <sup>q</sup> Zahrnuje astenii, únavu, malátnost a letargii.
- <sup>r</sup> Pro všechny typy nádorů při dávce 5,4 mg/kg snížení ejekční frakce zahrnuje laboratorní parametry snížení LVEF (n = 214) a/nebo preferované termíny snížení ejekční frakce (n = 52), srdeční selhání (n = 3), kongestivní srdeční selhání (n = 1) a dysfunkci levé srdeční komory (n = 2). Pro všechny typy nádorů při dávce 6,4 mg/kg, snížení ejekční frakce zahrnuje laboratorní parametry snížení LVEF (n = 97) a/nebo preferované termíny snížení ejekční frakce (n = 11) a dysfunkci levé srdeční komory (n = 1).
- <sup>s</sup> Pro všechny typy nádorů při dávce 5,4 mg/kg zahrnuje zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, hyperbilirubinemii, zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu a zvýšení hladiny nekonjugovaného bilirubinu v krvi. Pro všechny typy nádorů při dávce 6,4 mg/kg zahrnuje zvýšení hladiny bilirubinu v krvi, hyperbilirubinemii a zvýšení hladiny konjugovaného bilirubinu,
- <sup>t</sup> Pro všechny typy nádorů při dávce 5,4 mg/kg případy reakcí spojených s infuzí zahrnují reakce spojené s infuzí (n = 16) a hypersenzitivitu (n = 2). Pro všechny typy nádorů při dávce 6,4 mg/kg, případy reakcí spojených s infuzí zahrnují reakce spojené s infuzí (n = 6) a hypersenzitivitu (n = 1). Všechny případy reakcí souvisejících s infuzí byly 1. a 2. stupně.

### Popis vybraných nežádoucích účinků

#### *Intersticiální plicní onemocnění/pneumonitida*

U pacientů léčených přípravkem Enhertu v dávce 5,4 mg/kg v klinických studiích s vícečetnými typy nádorů (n = 1 449) bylo ILD zaznamenáno u 12,5 % pacientů. Většina případů ILD byla 1. stupně (3,2 %) a 2. stupně (7,4 %). Případy 3. stupně nastaly u 0,8 % a případy 4. stupně se nevyskytly. Příhody 5. stupně (fatální) nastaly u 1,0 % pacientů. Medián doby do prvního nástupu byl 5,5 měsíce (rozmezí: 26 dnů až 31,5 měsíce) (viz body 4.2 a 4.4).

U pacientů léčených přípravkem Enhertu v dávce 6,4 mg/kg v klinických studiích s vícečetnými typy nádorů (n = 669) bylo ILD zaznamenáno u 17,9 % pacientů. Většina případů ILD byla 1. stupně (4,9 %) a 2. stupně (9,4 %). Případy 3. stupně nastaly u 1,3 % a případy 4. stupně se vyskytly u 0,1 % pacientů. Příhody 5. stupně (fatální) nastaly u 2,1 % pacientů. Jeden pacient měl již existující ILD, která se po léčbě zhoršila a vedla k ILD 5. stupně (fatální). Medián doby do prvního nástupu byl 4,2 měsíce (rozmezí: -0,5 až 21,0) (viz body 4.2 a 4.4).

### *Neutropenie*

U pacientů léčených přípravkem Enhertu v dávce 5,4 mg/kg v klinických studiích (n = 1 449) s vícečetnými typy nádorů byla hlášena neutropenie u 35,2 % pacientů a u 17,0 % byly zaznamenány příhody 3. nebo 4. stupně. Medián doby do nástupu byl 43 dní (rozmezí: 1 den až 31,9 měsíců) a medián doby trvání první příhody byl 22 dní (rozmezí: 1 den až 17,1 měsíců). Febrilní neutropenie byla hlášena u 0,9 % pacientů a u 0,1 % se jednalo o 5. stupeň (viz bod 4.2).

U pacientů léčených přípravkem Enhertu v dávce 6,4 mg/kg v klinických studiích (n = 669) s vícečetnými typy nádorů byla hlášena neutropenie u 43,5 % pacientů a u 28,7 % byly zaznamenány příhody 3. nebo 4. stupně. Medián doby do nástupu byl 16 dní (rozmezí: 1 den až 24,8 měsíce) a medián doby trvání první příhody byl 9 dní (rozmezí: 2 dny až 17,2 měsíce). Febrilní neutropenie byla hlášena u 3,0 % pacientů a u 0,1 % se jednalo o 5. stupeň (viz bod 4.2).

### *Snížená ejekční frakce levé komory*

U pacientů léčených přípravkem Enhertu v dávce 5,4 mg/kg v klinických studiích s vícečetnými typy nádorů (n = 1 449) byl pokles LVEF zaznamenán u 57 pacientů (3,9 %), z nichž 10 (0,7 %) bylo 1. stupně, 40 (2,8 %) bylo 2. stupně a 7 (0,5 %) bylo 3. stupně. Pozorovaná četnost poklesu LVEF na základě laboratorních parametrů (echokardiogram nebo skenování MUGA) byla 202/1 341 (15,1 %) pro 2. stupeň a 12/1 341 (0,9 %) pro 3. stupeň. Léčba přípravkem Enhertu nebyla studována u pacientů s LVEF nižší než 50 % před zahájením léčby (viz bod 4.2).

U pacientů léčených přípravkem Enhertu v dávce 6,4 mg/kg v klinických studiích s vícečetnými typy nádorů (n = 669) byl pokles LVEF zaznamenán u 12 pacientů (1,8 %), z nichž 1 případ (0,1 %) byl 1. stupně, 8 (1,2 %) byly 2. stupně a 3 (0,4 %) byly 3. stupně. Pozorovaná četnost poklesu LVEF na základě laboratorních parametrů (echokardiogram nebo skenování MUGA) byla 89/597 (14,9 %) pro 2. stupeň a 8/597 (1,3 %) pro 3. stupeň.

### Reakce spojené s infuzí

U pacientů léčených přípravkem Enhertu v dávce 5,4 mg/kg v klinických studiích (n = 1 449) s vícečetnými typy nádorů byly reakce spojené s infuzí hlášeny u 18 pacientů (1,2 %), všechny byly 1. – 2. stupně závažnosti. Příhody 3. stupně nebyly hlášeny. Tři příhody (0,2 %) reakcí spojených s infuzí vedly k přerušení podávání a žádná příhoda nevedla k ukončení léčby.

U pacientů léčených přípravkem Enhertu v dávce 6,4 mg/kg v klinických studiích (n = 669) s vícečetnými typy nádorů byly účinky související s infuzí hlášeny u 7 pacientů (1,0 %), všechny byly 1. – 2. stupně závažnosti. Příhody 3. stupně nebyly hlášeny. Jedna příhoda (0,1 %) reakce spojené s infuzí vedla k přerušení podávání a žádná příhoda nevedla k ukončení léčby.

### Imunogenita

Jako u všech terapeutických proteinů existuje i zde potenciál pro vznik imunogenity. Napříč všemi dávkami hodnocenými v klinických studiích si 2,1 % (47/2 213) hodnotitelných pacientů po léčbě přípravkem Enhertu vytvořilo protilátky proti trastuzumabu deruxtekanu. Incidence neutralizačních protilátek proti trastuzumabu deruxtekanu vzniklých léčbou byla 0,1 % (2/2 213). Vývoj protilátek nesouvisel s reakcemi alergického typu.

### Pediatrická populace

Bezpečnost v této populaci nebyla zkoumána.

### Starší pacienti

U pacientů léčených přípravkem Enhertu v dávce 5,4 mg/kg v klinických studiích s vícečetnými typy nádorů (n = 1 449) bylo 24,2 % ve věku 65 let a starších a 4,3 % ve věku 75 let a starších. U pacientů ve věku 65 let a starších (50,0 %) byla zaznamenána vyšší incidence nežádoucích účinků 3. – 4. stupně

v porovnání s pacienty mladšími 65 let (42,7 %), což vedlo k častějším ukončením léčby kvůli nežádoucím účinkům.

Z 669 pacientů léčených přípravkem Enhertu v dávce 6,4 mg/kg v klinických studiích s vícečetnými typy nádorů bylo 39,2 % ve věku 65 let a starších a 7,6 % ve věku 75 let a starších. Incidence nežádoucích účinků 3. – 4. stupně pozorovaných u pacientů ve věku 65 let a starších byla 59,9 % a u mladších pacientů 62,9 %. U pacientů ve věku 75 let a starších byla pozorována vyšší incidence nežádoucích účinků 3. – 4. stupně (64,7 %) ve srovnání s pacienty mladšími 75 let (61,5 %). U pacientů ve věku 75 let a starších byla zaznamenána vyšší incidence závažných nežádoucích účinků (37,3 %) a fatálních příhod (7,8 %) ve srovnání s pacienty mladšími 75 let (20,7 % a 2,3 %). Údaje pro stanovení bezpečnosti u pacientů ve věku 75 let a starších jsou omezené.

### Etnické rozdíly

V klinických studiích nebyly pozorovány žádné relevantní rozdíly v expozici nebo účinnosti mezi pacienty různých etnických skupin. U pacientů asijského původu, kteří dostávali přípravek Enhertu v dávce 6,4 mg/kg, byla zaznamenána vyšší incidence (rozdíl  $\geq 10$  %) neutropenie (58,1 % oproti 18,6 %), anemie (51,1 % oproti 32,4 %), leukopenie (42,7 % oproti 6,9 %), trombocytopenie (40,5 % oproti 15,4 %) a lymfopenie (17,6 % oproti 7,3 %) ve srovnání s pacienty jiného než asijského původu. U pacientů asijského původu došlo k příhodě krvácení u 4,3 % během 14 dnů po nástupu trombocytopenie v porovnání s 1,6 % pacientů jiného než asijského původu.

### Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

## **4.9 Předávkování**

Maximální tolerovaná dávka trastuzumabu deruxtekanu nebyla stanovena. V klinických studiích nebyly testovány jednorázové dávky vyšší než 8,0 mg/kg. V případě předávkování mají být pacienti pečlivě sledováni s ohledem na známky a příznaky nežádoucích účinků a má být zahájena vhodná symptomatická léčba.

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika, inhibitory HER2 (receptor 2 pro lidský epidermální růstový faktor), ATC kód: L01FD04

#### Mechanismus účinku

Přípravek Enhertu, trastuzumab deruxtekan, je konjugát protilátky cílené na HER2 a léčiva. Protilátkou je humanizovaná anti-HER2 IgG1 navázaná na deruxtekan, inhibitor topoisomerasy I (DXd), vázaný štěpitelným můstkem založeným na tetrapeptidu. Konjugát protilátka-léčivo je stabilní v plazmě. Funkčně slouží protilátková složka k navázání na HER2, který se vylučuje na povrch některých nádorových buněk. Po navázání podstupuje komplex trastuzumabu deruxtekanu internalizaci a štěpení intracelulárního můstku lysozomálními enzymy, které jsou upregulovány v nádorových buňkách. Po uvolnění způsobuje DXd s permeabilní membránou poškození DNA a apoptickou smrt buněk. DXd, derivát exatekanu, je přibližně 10krát účinnější než SN-38, aktivní metabolit irinotekanu.

Studie *in vitro* naznačují, že protilátková část trastuzumabu deruxtekanu, která má stejnou sekvenci aminokyselin jako trastuzumab, se také váže na FcγRIIIa a komplement C1q. Protilátka zprostředkovává buněčnou toxicitu závislou na protilátce (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) v lidských buňkách karcinomu prsu, které hojně exprimují HER2. Protilátka navíc inhibuje signalizaci prostřednictvím dráhy fosfatidylinositol 3-kinázy (*phosphatidylinositol 3-kinase*, PI3-K) v lidských buňkách karcinomu prsu, které hojně exprimují HER2.

## Klinická účinnost

### *HER2 pozitivní karcinom prsu*

#### Studie DESTINY-Breast03 (NTC03529110)

Účinnost a bezpečnost přípravku Enhertu byly zkoumány ve studii DESTINY-Breast03, multicentrické, otevřené, aktivně kontrolované, randomizované studii fáze 3 se dvěma rameny, která zahrnovala pacienty s HER2 pozitivním neresekovatelným a/nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří podstoupili předchozí léčbu metastazujícího onemocnění trastuzumabem a taxanem nebo u nichž došlo k recidivě onemocnění během 6 měsíců od ukončení adjuvantní terapie.

K prokázání HER2 positivity definované jako HER2 IHC 3+ nebo ISH-pozitivní byly potřebné archivní vzorky karcinomu prsu. Do studie nebyli zahrnuti pacienti s anamnézou ILD/pneumonitidy vyžadující léčbu kortikosteroidy nebo s ILD/pneumonitidou při screeningu, pacienti s neléčenými a symptomatickými metastázami v mozku, pacienti s anamnézou klinicky významného srdečního onemocnění a pacienti s předchozí léčbou konjugátem protilátky-léčiva proti HER2 v režimu pro metastazující karcinom. Pacienti byli randomizováni v poměru 1:1 a dostávali buď přípravek Enhertu v dávce 5,4 mg/kg (n = 261) nebo trastuzumab emtansin 3,6 mg/kg (n = 263) podávaný intravenózní infuzí jednou za tři týdny. Randomizace byla stratifikována podle statusu hormonálního receptoru, předchozí léčby pertuzumabem a anamnézy viscerálního onemocnění. Léčba byla podávána až do progresse onemocnění, úmrtí, stažení souhlasu nebo neakceptovatelné toxicity.

Primárním parametrem účinnosti bylo přežití bez progresse (*progression-free survival*, PFS) hodnocené zaslepenou nezávislou centrální kontrolou (*blinded independent central review*, BICR) podle kritérií léčebné odpovědi pro solidní nádory (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1). Celkové přežití (*overall survival*, OS) bylo klíčovým sekundárním parametrem účinnosti. PFS založené na hodnocení zkoušejícího, potvrzená míra objektivní odpovědi (*objective response rate*, ORR) a doba trvání odpovědi (*duration of response*, DOR) představovaly sekundární cílové parametry.

Demografické údaje pacientů a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi jednotlivými léčebnými rameny vyvážené. Z 524 randomizovaných pacientů byly výchozí demografické údaje a charakteristiky onemocnění následující: medián věku 54 let (rozmezí: 20 let až 83 let); 65 let nebo starší (20,2 %); ženy (99,6 %); Asijci (59,9 %), běloši (27,3 %), černoši nebo Afroameričané (3,6 %); status výkonnosti dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (62,8 %) nebo 1 (36,8 %); status hormonálních receptorů (pozitivní: 51,9 %); přítomnost viscerálního onemocnění (73,3 %); přítomnost metastáz v mozku na začátku hodnocení (15,6 %) a 48,3 % pacientů absolvovalo jednu linii předchozí systémové terapie v režimu pro metastazující karcinom. Podíl pacientů, kteří neabsolvovali předchozí léčbu metastazujícího onemocnění, dosahoval 9,5 %. Podíl pacientů, kteří byli již předtím léčeni pertuzumabem, byl 61,1 %.

V předem stanovené interim analýze PFS založené na 245 příhodách (73 % celkových příhod plánovaných pro konečnou analýzu) studie prokázala statisticky významné zlepšení PFS podle BICR u pacientů randomizovaných pro přípravek Enhertu v porovnání s trastuzumabem emtansinem. Údaje o PFS podle BICR z primární analýzy (uzávěrka údajů 21. května 2021) a aktualizované výsledky OS, ORR a DOR z závěrky údajů 25. července 2022 jsou uvedeny v tabulce 4.

**Tabulka 4: Výsledky účinnosti ve studii DESTINY-Breast03**

Parametr účinnosti	přípravek Enhertu n = 261	trastuzumab emtansin n = 263
<b>Přežití bez progresu (PFS) podle BICR<sup>a</sup></b>		
Počet příhod (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Poměr rizik (95% CI)	0,28 (0,22; 0,37)	
p-hodnota	p < 0,000001 <sup>†</sup>	
<b>Celkové přežití (OS)<sup>b</sup></b>		
Počet příhod (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Medián, měsíce (95% CI)	NR (40,5; NE)	NR (34,0; NE)
Poměr rizik (95% CI)	0,64 (0,47; 0,87)	
p-hodnota <sup>c</sup>	p = 0,0037	
<b>PFS podle BICR (aktualizované)<sup>b</sup></b>		
Počet příhod (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Medián, měsíce (95% CI)	28,8 (22,4; 37,9)	6,8 (5,6; 8,2)
Poměr rizik (95% CI)	0,33 (0,26; 0,43)	
<b>Potvrzená míra objektivní odpovědi (ORR) podle BICR<sup>b</sup></b>		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
95% CI	(73,1; 83,4)	(29,2; 41,1)
Úplná odpověď n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Částečná odpověď n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
<b>Doba trvání odpovědi podle BICR<sup>b</sup></b>		
Medián, měsíce (95% CI)	36,6 (22,4; NE)	23,8 (12,6; 34,7)

CI = interval spolehlivosti (*confidence interval*); NE = nelze odhadnout (*not estimable*); NR = nedosaženo (*not reached*)

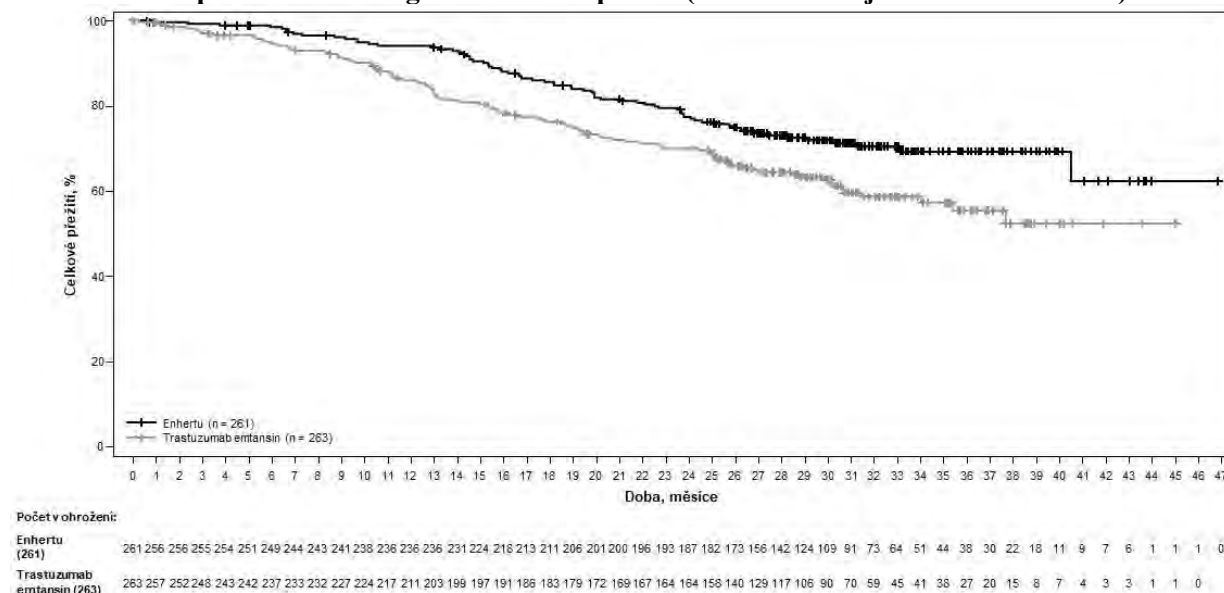
<sup>†</sup>vyjádřeno na 6 desetinných míst

<sup>a</sup> Uzávěrka údajů 21. května 2021

<sup>b</sup> Uzávěrka údajů 25. července 2022 pro předem plánovanou interim analýzu OS

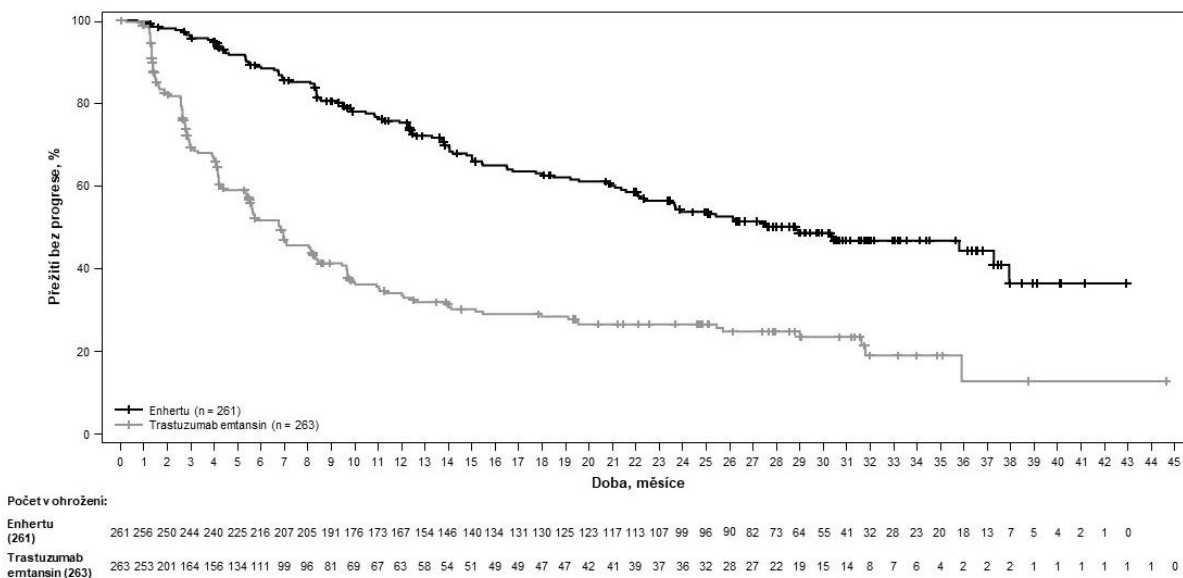
<sup>c</sup> p- hodnota podle stratifikovaného log-rank testu; protнула hranici účinnosti 0,013.

**Obrázek 1: Kaplanův-Meierův graf celkového přežití (uzávěrka údajů 25. července 2022)**





**Obrázek 2: Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresu dle BICR (uzávěrka údajů 25. července 2022)**



Podobné výsledky PFS byly pozorovány napříč předem specifikovanými podskupinami zahrnujícími předchozí terapii pertuzumabem, status hormonálního receptoru a přítomnost viscerálního onemocnění.

#### Studie DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

Účinnost a bezpečnost přípravku Enhertu byly zkoumány ve studii DESTINY-Breast02, multicentrické, randomizované, otevřené studii fáze 3 s aktivní kontrolou, která zahrnovala pacienty s HER2-pozitivním neresekovatelným nebo metastazujícím karcinomem prsu, který byl rezistentní nebo refrakterní na předchozí léčbu T-DM1. K prokázání HER2 pozitivivity definované jako HER2 IHC 3+ nebo ISH-pozitivní byly potřebné archivní vzorky karcinomu prsu. Do studie nebyli zahrnuti pacienti s anamnézou steroidy léčenéILD/pneumonitidy nebo sILD/pneumonitidou při screeningu, pacienti s neléčenými a symptomatickými metastázami v mozku a pacienti s anamnézou klinicky významného srdečního onemocnění. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě přípravkem Enhertu v dávce 5,4 mg/kg (n = 406) podávaným formou intravenózní infuze každé tři týdny, nebo k léčbě podle uvážení lékaře (n = 202; trastuzumab plus kapecitabin nebo lapatinib plus kapecitabin). Randomizace byla stratifikována podle stavu hormonálních receptorů, předchozí léčby pertuzumabem a anamnézy viscerálního onemocnění. Léčba byla podávána do progresu onemocnění, úmrtí, stažení souhlasu nebo neakceptovatelné toxicity.

Primárním parametrem účinnosti bylo přežití bez progresu (PFS) hodnocené zaslepenou nezávislou centrální kontrolou (BICR) podle kritérií RECIST v1.1. Klíčovým sekundárním parametrem účinnosti bylo celkové přežití (OS). Sekundárními parametry byly PFS podle posouzení vyšetřujícího, potvrzená objektivní míra odpovědi (ORR) a doba trvání odpovědi (DOR).

Demografické údaje a údaje týkající se onemocnění na začátku studie byly u obou léčebných ramen podobné. U 608 randomizovaných pacientů byl medián věku 54 let (rozmezí 22 až 88 let); ženy (99,2 %); běloši (63,2 %); Asijci (29,3 %); černoši nebo Afroameričané (2,8 %); status výkonnosti dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (57,4 %) nebo 1 (42,4 %); status hormonálních receptorů (pozitivní: 58,6 %); přítomnost viscerálního onemocnění (78,3 %); přítomnost metastáz v mozku na začátku studie (18,1 %) a 4,9 % pacientů bylo dříve léčeno jednou linií systémové terapie zaměřené na léčbu metastáz.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 5 a na obrázcích 3 a 4.

**Tabulka 5: Výsledky účinnosti ve studii DESTINY-Breast02**

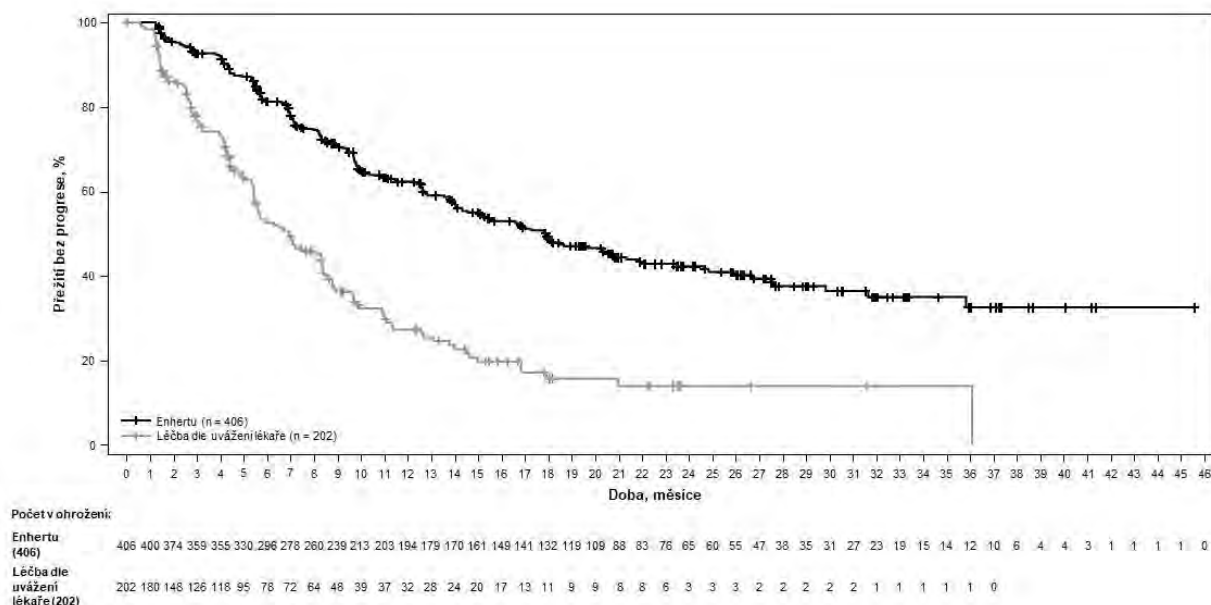
<b>Parametr účinnosti</b>	<b>Enhertu n = 406</b>	<b>Léčba dle uvážení lékaře n = 202</b>
<b>PFS podle BICR</b>		
Počet případů (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Medián, měsíce (95% CI)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Poměr rizik (95% CI)	0,36 (0,28; 0,45)	
p-hodnota	p < 0,000001 <sup>†</sup>	
<b>Celkové přežití (OS)</b>		
Počet případů (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Medián, měsíce (95% CI)	39,2 (32,7; NE)	26,5 (21,0; NE)
Poměr rizik (95% CI)	0,66 (0,50; 0,86)	
p-hodnota	p = 0,0021	
<b>PFS podle hodnocení vyšetřujícího</b>		
Počet případů (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Medián, měsíce (95% CI)	16,7 (14,3; 19,6)	5,5 (4,4; 7,0)
Poměr rizik (95% CI)	0,28 (0,23; 0,35)	
<b>Potvrzená objektivní míra odpovědi (ORR) podle BICR</b>		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
95% CI	(65,0; 74,1)	(23,0; 36,0)
Úplná odpověď n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Částečná odpověď n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
<b>Doba trvání odpovědi podle BICR</b>		
Medián, měsíce (95% CI)	19,6 (15,9; NE)	8,3 (5,8; 9,5)

CI = interval spolehlivosti; NE = nelze odhadnout

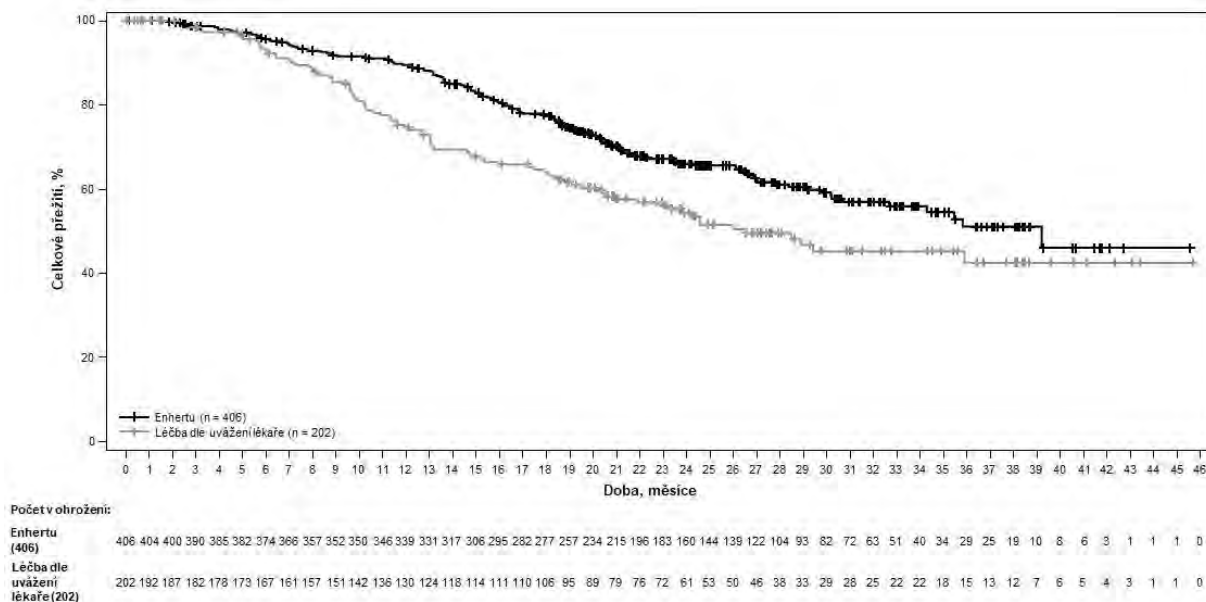
<sup>†</sup> vyjádřeno na 6 desetinných míst

<sup>a</sup> p-hodnota podle stratifikovaného log-rank testu; protнула hranici účinnosti 0,004.

**Obrázek 3: Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresse podle BICR**



**Obrázek 4: Kaplanův-Meierův graf celkového přežití**



Studie DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Účinnost a bezpečnost přípravku Enhertu byly zkoumány ve studii DESTINY-Breast01, multicentrické, otevřené studii fáze 2 s jedním ramenem, která zahrnovala pacienty s HER2 pozitivním neresekovatelným a/nebo metastazujícím karcinomem prsu, kteří podstoupili dva nebo více programů na bázi anti-HER2, zahrnující trastuzumab emtansin (100 %), trastuzumab (100 %) a pertuzumab (65,8 %). K prokázání HER2 pozitivivity definované jako HER2 IHC 3+ nebo ISH pozitivní byly potřebné archivní vzorky karcinomu prsu. Do studie nebyli zahrnuti pacienti s anamnézou léčenéILD nebo sILD při screeningu, pacienti s neléčenými a symptomatickými metastázami v mozku a pacienti s anamnézou klinicky významného srdečního onemocnění. Zařazení pacienti měli alespoň 1 měřitelnou lézi podle RECIST v1.1. Přípravek Enhertu byl podáván formou intravenózní infuze v dávce 5,4 mg/kg jednou za tři týdny až do progresse onemocnění, úmrtí, stažení souhlasu nebo neakceptovatelné toxicity. Primárním parametrem účinnosti byla potvrzená objektivní míra odpovědi (*objective response rate*, ORR) podle kritérií RECIST v1.1 v populaci podle původního léčebného záměru (*intent to treat*; ITT) hodnocená nezávislou centrální kontrolou (*independent central review*, ICR). Sekundárním parametrem účinnosti byla doba trvání odpovědi (*duration of response*, DOR).

U 184 pacientů zařazených do studie DESTINY-Breast01 byly výchozí demografické a anamnestické údaje následující: medián věku 55 let (rozmezí: 28 až 96 let); 65 let a více (23,9 %); ženy (100 %); běloši (54,9 %), Asijci (38,0 %), černoši nebo Afroameričané (2,2 %); status výkonnosti dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (55,4 %) nebo 1 (44,0 %); status hormonálních receptorů (pozitivní: 52,7 %); přítomnost viscerálního onemocnění (91,8 %); dříve léčené a stabilní metastázy v mozku (13,0 %); medián počtu předchozích terapií při metastazujícím onemocnění: 5 (rozmezí: 2 až 17); suma průměrů cílových lézí (< 5 cm: 42,4 %; ≥ 5 cm: 50,0 %).

Dřívější analýza (medián doby trvání následného sledování 11,1 měsíce [rozmezí: 0,7 až 19,9 měsíce]) prokázala potvrzenou objektivní míru odpovědi 60,9 % (95% CI: 53,4; 68,0) s 6,0 % kompletních respondérů a 54,9 % částečných respondérů; u 36,4 % bylo onemocnění stabilizované, u 1,6 % progredující a 1,1 % nebylo možné vyhodnotit. V té době byl medián doby trvání odpovědi 14,8 měsíce (95% CI: 13,8; 16,9) s 81,3 % respondérů s odpovědí ≥ 6 měsíce (95 % CI: 71,9; 87,8). Výsledky účinnosti aktualizovaného ukončení sběru údajů s mediánem doby trvání následné odpovědi 20,5 měsíce (rozmezí: 0,7 až 31,4 měsíce) jsou uvedeny v tabulce 6.

**Tabulka 6: Výsledky účinnosti ve studii DESTINY-Breast01 (analyzovaný soubor populace podle původního léčebného záměru) (intent-to-treat)**

	<b>DESTINY-Breast01 n = 184</b>
<b>Potvrzená objektivní míra odpovědi (95% CI)* †</b>	61,4 % (54,0; 68,5)
Úplná odpověď ( <i>complete response</i> , CR)	6,5 %
Částečná odpověď ( <i>partial response</i> , PR)	54,9 %
<b>Doba trvání odpovědi‡</b>	
Medián, měsíce (95% CI)	20,8 (15,0; NR)
% doby trvání odpovědi ≥ 6 měsíců (95% CI)§	81,5 % (72,2; 88,0)

ORR 95% CI vypočteno pomocí Clopperovy-Pearsonovy metody

CI = interval spolehlivosti

95% CI vypočteno pomocí Brookmeyerovy-Crowleyho metody

\*Potvrzené odpovědi (dle zaslepené nezávislé centrální kontroly) byly definovány jako zaznamenané odpovědi buď CR/PR, potvrzené opakovanou zobrazovací metodou minimálně 4 týdny po návštěvě, kdy byla odpověď poprvé pozorována.

†Ze 184 pacientů bylo onemocnění stabilizované u 35,9 %, u 1,6 % progredující a 1,1 % nebylo možné vyhodnotit.

‡Zahrnuje 73 pacientů s cenzurovanými údaji

§Na základě Kaplanova-Meierova odhadu

NR = nebylo dosaženo

V rámci předem specifikovaných podskupin byla konzistentně pozorována protinádorová aktivita na základě předchozí terapie pertuzumabem a statutu hormonálních receptorů.

### *HER2-low karcinom prsu*

#### DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Účinnost a bezpečnost přípravku Enhertu byly studovány v DESTINY-Breast04, randomizované, multicentrické, otevřené studii fáze 3, do které bylo zařazeno 557 dospělých pacientů s neresekovatelným nebo metastazujícím HER2-low karcinomem prsu. Studie zahrnovala 2 kohorty: 494 pacientů s pozitivitou na hormonální receptory (HR+) a 63 pacientů s negativitou na hormonální receptory (HR-). Expresce HER2-low byla definována jako IHC 1+ (definováno jako slabé, částečné zbarvení membrány u více než 10 % nádorových buněk) nebo IHC 2+/ISH- na základě stanovení PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) vyhodnoceného centrální laboratoří. Pacienti museli dříve podstoupit chemoterapii v režimu pro metastazující karcinom nebo u nich během adjuvantní chemoterapie nebo do 6 měsíců po jejím ukončení muselo dojít k recidivě onemocnění. Podle kritérií pro zařazení museli pacienti, kteří byli HR+, podstoupit alespoň jednu endokrinní terapii a v době

randomizace museli být nezpůsobilí pro další endokrinní terapii. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání buď přípravku Enhertu 5,4 mg/kg (n = 373) intravenózní infuzí každé tři týdny, nebo chemoterapie podle volby lékaře (n = 184, eribulin 51,1 %, kapecitabin 20,1 %, gemcitabin 10,3 %, nab paklitaxel 10,3 %, nebo paklitaxel 8,2 %). Randomizace byla stratifikována podle stavu HER2 IHC vzorků karcinomu (IHC 1+ nebo IHC 2+/ISH-), počtu předchozích linií chemoterapie v režimu pro metastazující karcinom (1 nebo 2) a stavu HR / předchozí léčby CDK4/6i (HR+ s předchozí léčbou inhibitory CDK4/6, HR+ bez předchozí léčby inhibitory CDK4/6, nebo HR-). Léčba byla podávána až do progresse onemocnění, úmrtí, stažení souhlasu nebo neakceptovatelné toxicity. Do studie nebyli zařazeni pacienti s anamnézou ILD/pneumonitidy vyžadující léčbu steroidy nebo s ILD/pneumonitidou při screeningu a klinicky významným srdečním onemocněním. Taktéž nebyli zařazeni pacienti s neléčenými nebo symptomatickými mozgovými metastázami nebo výkonnostním stavem ECOG > 1.

Primárním cílovým parametrem účinnosti bylo u pacientek s HR+ karcinomem prsu přežití bez progresse (PFS) hodnocené BICR na základě RECIST v1.1. Klíčovými sekundárními cílovými parametry účinnosti byly PFS hodnocený BICR na základě RECIST v1.1 v celkové populaci (všichni randomizovaní pacienti s HR+ a HR-), celkové přežití (OS) u pacientů s HR+ a OS v celkové populaci. ORR, DOR a pacientem hlášené výsledky (PRO) byly sekundárními cílovými parametry.

Demografické charakteristiky a výchozí charakteristiky nádoru byly mezi léčebnými rameny podobné. Medián věku 557 randomizovaných pacientů byl 57 let (rozmezí: 28 až 81); 23,5 % bylo ve věku 65 let a více; 99,6 % byly ženy a 0,4 % muži; 47,9 % byli běloši, 40,0 % byli Asijci a 1,8 % byli černoši nebo Afroameričané. Pacienti měli na počátku výkonnostní stav ECOG 0 (54,8 %) nebo 1 (45,2 %); 57,6 % mělo IHC 1+, 42,4 % IHC 2+/ISH-; 88,7 % HR+ a 11,3 % HR-; 69,8 % mělo metastázy v játrech, 32,9 % metastázy v plicích a 5,7 % metastázy v mozku. Procento pacientů, kteří dříve užívali antracykliny v rámci (neo)adjuvantní léčby, bylo 46,3 %, resp. 19,4 % při lokálně pokročilém a/nebo metastazujícím onemocnění. V režimu pro metastazující karcinom měli pacienti medián 3 předchozích linií systémové terapie (rozmezí: 1 až 9), přičemž 57,6 % absolvovalo 1 a 40,9 % 2 předchozí režimy chemoterapie; 3,9 % bylo v časně fázi progresse (progrese v průběhu neo/adjuvantní léčby). U pacientů s HR+ byl medián počtu předchozích linií endokrinní terapie 2 (rozmezí: 0 až 9) a 70 % absolvovalo předchozí léčbu inhibitory CDK4/6.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 7 a na obrázcích 5 a 6.

**Tabulka 7: Výsledky účinnosti ve studii DESTINY-Breast04**

Parametr účinnosti	Kohorta HR+		Celková populace (Kohorty HR+ a HR-)	
	Enhertu (n = 331)	chemoterapie (n = 163)	Enhertu (n = 373)	chemoterapie (n = 184)
<b>Celkové přežití</b>				
Počet příhod (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Medián, měsíce (95% CI)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Poměr rizik (95% CI)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
p-hodnota	0,0028		0,001	
<b>Přežití bez progresse podle BICR</b>				
Počet příhod (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Medián, měsíce (95% CI)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Poměr rizik (95% CI)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
p-hodnota	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Potvrzená míra objektivní odpovědi podle BICR*</b>				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95% CI	47,0, 58,0	11,0, 22,8	47,1, 57,4	11,3, 22,5
Úplná odpověď n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Částečná odpověď n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
<b>Trvání odpovědi podle BICR*</b>				
Medián, měsíce (95% CI)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)

CI = interval spolehlivosti

\*Na základě údajů z elektronického formuláře kazuistiky pro kohortu HR+: n = 333 pro rameno s přípravkem Enhertu a n = 166 rameno s chemoterapií.

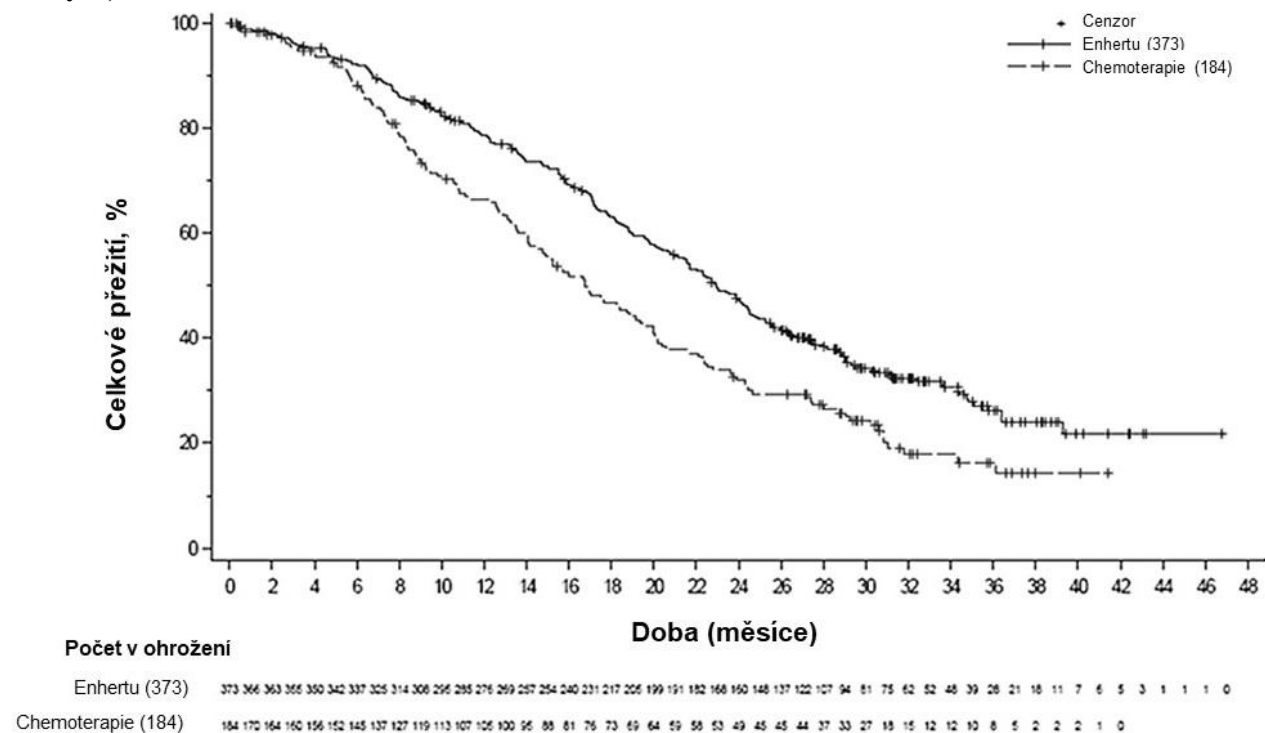
Konzistentní přínos OS a PFS byl pozorován u předem specifikovaných podskupin, včetně stavu HR, předchozí léčby CDK4/6i, počtu předchozích chemoterapií a stavu IHC 1+ a IHC 2+/ISH-.

V podskupině HR- byl medián OS 18,2 měsíce (95% CI: 13,6; nelze odhadnout) u pacientů randomizovaných k podávání přípravku Enhertu ve srovnání s 8,3 měsíce (95% CI: 5,6; 20,6) u pacientů randomizovaných k podávání chemoterapie s poměrem rizik 0,48 (95% CI: 0,24; 0,95). Medián PFS byl 8,5 měsíce (95% CI: 4,3; 11,7) u pacientů randomizovaných k podávání přípravku Enhertu a 2,9 měsíce (95% CI: 1,4; 5,1) u pacientů randomizovaných k podávání chemoterapie, s poměrem rizik 0,46 (95% CI: 0,24; 0,89).

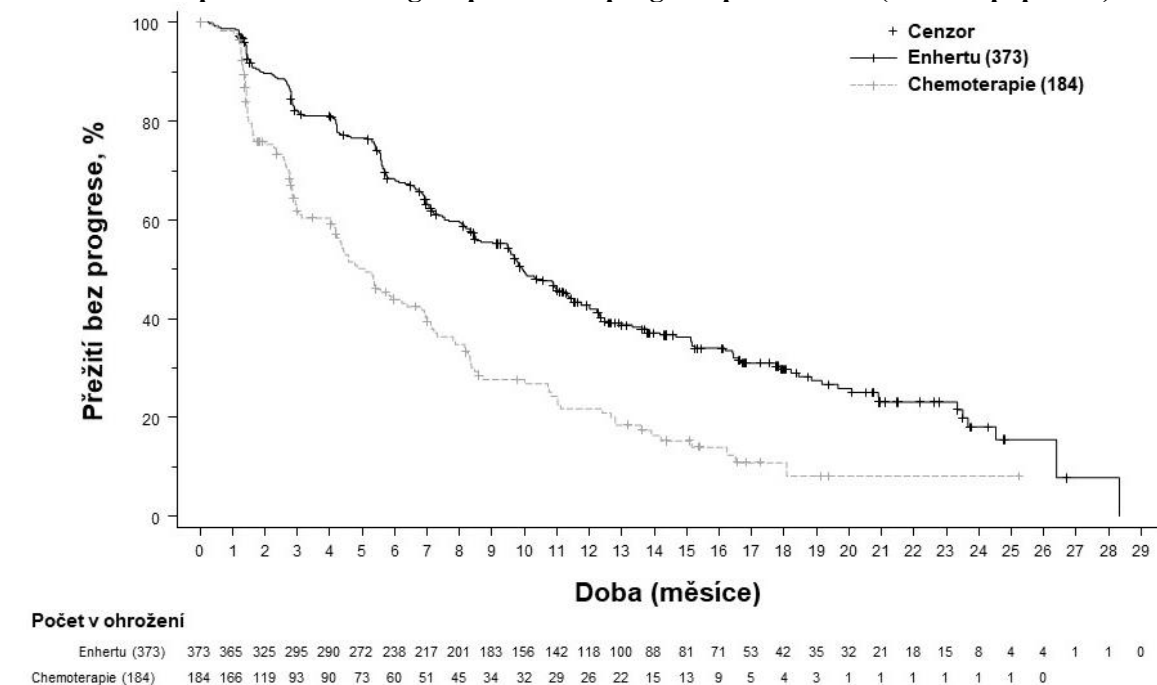
Podle aktualizované deskriptivní analýzy s mediánem sledování 32 měsíců bylo zlepšení OS konzistentní s primární analýzou. Poměr rizik v celkové populaci byl 0,69 (95% CI: 0,55; 0,86) s mediánem OS 22,9 měsíce (95% CI: 21,2; 24,5) v rameni s přípravkem Enhertu oproti 16,8 měsíce

(95% CI: 14,1; 19,5) v rameni s chemoterapií. Kaplanova-Meierova křivka aktualizované analýzy OS je znázorněna na obrázku 5.

**Obrázek 5: Kaplanův-Meierův graf celkového přežití (celková populace) (aktualizovaná analýza)**



**Obrázek 6: Kaplanův-Meierův graf přežití bez progresse podle BICR (celková populace)**



NSCLC

Studie DESTINY- Lung02 (NCT04644237)

Účinnost a bezpečnost přípravku Enhertu byly zkoumány v randomizované studii fáze 2 DESTINY-Lung02, která hodnotila dvě úrovně dávkování. Přiřazení léčebné dávky bylo pro pacienty a zkoušející

zaslepené. Do studie byli zařazeni dospělí pacienti s metastazujícím NSCLC s mutací HER2, kteří podstoupili alespoň jeden režim obsahující chemoterapii na bázi platiny. Identifikace aktivační mutace HER2 (ERBB2) byla prospektivně stanovena v nádorové tkáni místními laboratořemi pomocí validovaného testu, jako je sekvenování nové generace, polymerázová řetězová reakce nebo hmotnostní spektrometrie. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k podávání přípravku Enhertu v dávce 5,4 mg/kg, resp. 6,4 mg/kg každé 3 týdny. Randomizace byla stratifikována podle předchozí léčby proti receptoru programované buněčné smrti 1 (PD-1) a/nebo proti ligandu receptoru programované buněčné smrti 1 (PD-L1) (ano versus ne). Léčba byla podávána do progresse onemocnění, úmrtí, stažení souhlasu nebo nepřijatelné toxicity. Do studie nebyli zahrnuti pacienti sILD/pneumonitidou v anamnéze vyžadující léčbu steroidy nebo sILD/pneumonitidou při screeningu a klinicky významným srdečním onemocněním. Stejně tak do studie nebyli zahrnuti pacienti v případě neléčených a symptomatických metastáz v mozku nebo výkonnostního stavu podle ECOG > 1.

Primárním parametrem účinnosti byla potvrzená ORR posuzovaná podle BICR na základě kritérií RECIST v1.1. Sekundárním parametrem účinnosti byla DOR.

Demografické údaje a údaje týkající se onemocnění na začátku studie od 102 pacientů zařazených do ramene s dávkou 5,4 mg/kg byly následující: medián věku 59,4 let (rozmezí 31 až 84 let); ženy (63,7 %); Asijci (63,7 %), běloši (22,5 %) nebo ostatní (13,7 %); výkonnostní stav podle ECOG 0 (28,4 %) nebo 1 (71,6 %); 97,1 % mělo mutaci v kinázové doméně ERBB2, 2,9 % v extracelulární doméně; 96,1 % mělo mutaci HER2 v exonu 19 nebo exonu 20; 34,3 % mělo stabilní metastázy v mozku; 46,1 % bylo bývalých kuřáků, žádný nebyl současný kuřák; 21,6 % prodělalo předchozí resekci plic. V rámci režimu pro metastazující karcinom podstoupilo 32,4 % pacientů více než 2 předchozí systémové terapie, 100 % pacientů podstoupilo terapii na bázi platiny, 73,5 % pacientů podstoupilo anti-PD-1/PD-L1 terapii a 50,0 % pacientů podstoupilo předchozí terapii kombinací platiny a anti-PD-1/PD-L1 terapie.

Výsledky účinnosti jsou shrnuty v tabulce 8. Medián délky následného sledování byl 11,5 měsíce (uzávěrka údajů: 23. prosince 2022).

**Tabulka 8: Výsledky účinnosti ve studii DESTINY-Lung02**

Parametr účinnosti	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg n = 102
<b>Potvrzená objektivní míra odpovědi (ORR) podle BICR</b>	
n (%)	50 (49,0)
(95% CI)*	(39,0; 59,1)
Úplná odpověď (CR) n (%)	1 (1,0)
Částečná odpověď (PR) n (%)	49 (48,0)
<b>Doba trvání odpovědi</b>	
Medián, měsíce (95% CI) †	16,8 (6,4; NE)

\*95% CI vypočteno pomocí Clopperovy-Pearsonovy metody

CI = interval spolehlivosti, NE = nelze odhadnout

†95% CI vypočteno pomocí Brookmeyerovy-Crowleyho metody

### Karcinom žaludku

#### Studie DESTINY- Gastric02 (NCT04014075)

Účinnost a bezpečnost přípravku Enhertu byly zkoumány ve studii DESTINY-Gastric02, multicentrické, otevřené studii fáze 2 s jedním ramenem prováděné na pracovištích v Evropě a Spojených státech. Studie zahrnovala pacienty s lokálně pokročilým nebo metastazujícím HER2 pozitivním adenokarcinomem žaludku nebo GEJ, u kterých došlo k progresi při předchozím režimu založeném na trastuzumabu. Pacienti museli mít centrálně potvrzenou HER2 pozitivitu definovanou jako IHC 3+ nebo IHC 2+/ISH pozitivní. Do studie nebyli zahrnuti pacienti s anamnézouILD/pneumonitidy vyžadující léčbu steroidy neboILD/pneumonitidy při screeningu, pacienti



s anamnézou klinicky významného srdečního onemocnění a pacienti s aktivními metastázami v mozku. Přípravek Enhertu byl podáván intravenózní infuzí v dávce 6,4 mg/kg jednou za tři týdny až do progresu onemocnění, úmrtí, stažení souhlasu nebo neakceptovatelné toxicity. Primárním parametrem účinnosti byla potvrzená ORR posuzovaná ICR na základě kritérií RECIST v1.1. DOR a OS byly sekundárními cílovými parametry.

U 79 pacientů zařazených do studie DESTINY-Gastric02 byly demografické charakteristiky a výchozí charakteristiky onemocnění následující: medián věku 61 let (rozmezí 20 let až 78 let); 72 % byli muži; 87 % běloši, 5,0 % Asijci a 1,0 % černoši nebo Afroameričané. Pacienti měli status výkonnosti dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (37 %) nebo 1 (63 %); 34 % mělo adenokarcinom žaludku a 66 % adenokarcinom GEJ; 86 % bylo IHC 3+ a 13 % bylo IHC 2+/ISH pozitivních; 63 % mělo metastázy v játrech.

Výsledky účinnosti pro ORR a DOR jsou shrnuty v tabulce 9.

**Tabulka 9 Výsledky účinnosti ve studii DESTINY- Gastric02 (úplný analyzovaný soubor\*)**

Parametr účinnosti	DESTINY-Gastric02 n = 79
<i>Uzávěrka údajů: 8. listopadu 2021</i>	
<b>Potvrzená objektivní míra odpovědi<sup>†</sup></b> % (95% CI) <sup>‡</sup>	41,8 (30,8; 53,4)
Úplná odpověď n (%)	4 (5,1)
Částečná odpověď n (%)	29 (36,7)
<b>Doba trvání odpovědi</b> Medián <sup>§</sup> , měsíce (95% CI) <sup>¶</sup>	8, 1 (5,9; NE)

NE = nelze odhadnout (*not estimable*)

\* Zahrnuje všechny pacienty, kterým byla podána alespoň jedna dávka přípravku Enhertu.

<sup>†</sup> Posuzováno nezávislým centrálním hodnocením

<sup>‡</sup> Vypočteno pomocí Clopperovy-Pearsonovy metody

<sup>§</sup> Na základě Kaplanova-Meierova odhadu

<sup>¶</sup> Vypočteno pomocí Brookmeyerovy-Crowleyho metody.

#### Studie DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Účinnost a bezpečnost přípravku Enhertu byly zkoumány ve studii DESTINY-Gastric01, multicentrické, otevřené, randomizované studii fáze 2 prováděné na pracovištích v Japonsku a Jižní Koreji. Tato podpůrná studie zahrnovala dospělé pacienty s lokálně pokročilým nebo metastazujícím HER2 pozitivním adenokarcinomem žaludku nebo GEJ, u kterých došlo k progresi po předchozích nejméně dvou režimech včetně trastuzumabu, fluoropyrimidinu a platiny. Pacienti byli randomizováni v poměru 2:1 k léčbě buď přípravkem Enhertu (n = 126), nebo chemoterapií dle výběru lékaře: buď irinotekanem (n = 55), nebo paklitaxelem (n = 7). Vzorky nádoru musely mít centrálně potvrzenou pozitivitu HER2 definovanou jako IHC 3+ nebo IHC 2+/ISH pozitivní. Do studie nebyli zařazeni pacienti s anamnézouILD/pneumonitidy vyžadující léčbu steroidy neboILD/pneumonitidy při screeningu, pacienti s anamnézou klinicky významného srdečního onemocnění a pacienti s aktivními metastázami v mozku. Léčba byla podávána až do progresu onemocnění, úmrtí, stažení souhlasu nebo neakceptovatelné toxicity. Primárním parametrem účinnosti byla nepotvrzená ORR posouzená ICR na základě kritérií RECIST v1.1. Celkové přežití (OS), přežití bez progresu (PFS), DOR a potvrzená ORR byly sekundárními cílovými parametry.

Demografické údaje pacientů a výchozí charakteristiky onemocnění byly mezi jednotlivými léčebnými rameny obdobné. U 188 pacientů byl medián věku 66 let (rozmezí: 28 let až 82 let); 76 % byli muži a 100 % Asijci. Pacienti měli status výkonnosti dle Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) buď 0 (49 %), nebo 1 (51 %); 87 % mělo adenokarcinom žaludku a 13 % adenokarcinom GEJ; 76 % bylo IHC 3+ a 23 % bylo IHC 2+/ISH pozitivních; 54 % mělo metastázy v játrech; 29 % mělo metastázy v plicích; součet průměrů cílových lézí byl < 5 cm u 47 %, ≥ 5 cm až < 10 cm u 30 %

a  $\geq 10$  cm u 17 %; 55 % absolvovalo dva a 45 % tři nebo více předchozích režimů v lokálně pokročilém nebo metastazujícím stadiu.

Výsledky účinnosti (k datu ukončení sběru údajů 3. června 2020) přípravku Enhertu (n = 126) oproti chemoterapii podle volby lékaře (n = 62) byly potvrzená ORR 39,7 % (95% CI: 31,1; 48,8) oproti 11,3 % (95% CI: 4,7; 21,9). Míra úplné odpovědi byla 7,9 % oproti 0 % a míra částečné odpovědi byla 31,7 % vůči 11,3 %. Dalším výsledkem účinnosti přípravku Enhertu oproti chemoterapii podle volby lékaře byl medián DOR 12,5 měsíce (95% CI: 5,6; NE) oproti 3,9 měsíce (95% CI: 3,0; 4,9). Medián PFS byl 5,6 měsíce (95% CI: 4,3; 6,9) oproti 3,5 měsíce (95% CI: 2,0; 4,3; poměr rizik = 0,47 [95% CI: 0,31; 0,71]). Analýza OS, předem specifikovaná na 133 úmrtí, prokázala přínos léčby přípravkem Enhertu pro přežití ve srovnání se skupinou používající chemoterapii dle výběru lékaře (poměr rizik = 0,60). Medián OS byl 12,5 měsíce (95% CI: 10,3; 15,2) ve skupině používající přípravek Enhertu a 8,9 měsíce (95% CI: 6,4; 10,4) ve skupině používající chemoterapii dle výběru lékaře.

### Pediatrická populace

Evropská agentura pro léčivé přípravky rozhodla o zproštění povinnosti předložit výsledky studií u všech podskupin pediatrické populace v indikaci karcinomu prsu, NSCLC a žaludku (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpce

Trastuzumab deruxtekan se podává intravenózně. Nebyly provedeny žádné studie s jinou cestou podání.

### Distribuce

Na základě populační farmakokinetické analýzy byly odhadnuté distribuční objemy centrálního kompartmentu ( $V_c$ ) trastuzumabu deruxtekanu a inhibitoru topoizomerázy I, DXd, 2,68 l, respektive 28,0 l.

*In vitro* byla průměrná vazba DXd na lidské plazmatické proteiny přibližně 97 %.

*In vitro* byl poměr koncentrací DXd v krvi / v plazmě přibližně 0,6.

### Biotransformace

Trastuzumab deruxtekan podstupuje intracelulární štěpení lysozomálními enzymy za uvolnění DXd.

Očekává se, že v případě humanizované monoklonální protilátky HER2 IgG1 degradace na malé peptidy a aminokyseliny skrze katabolické dráhy probíhá stejným způsobem jako u endogenní IgG.

Metabolické studie mikrozomů lidských jater *in vitro* naznačují, že DXd je metabolizován především oxidativními dráhami CYP3A4.

### Eliminace

Po intravenózním podání trastuzumabu deruxtekanu pacientům s metastazujícím HER2-pozitivním, HER2-low karcinomem prsu nebo NSCLC s mutací HER2 byla na základě populační farmakokinetické analýzy vypočtena clearance trastuzumabu deruxtekanu 0,4 l/den a clearance DXd

byla 18,4 l/h. U pacientů s lokálně pokročilým nebo metastazujícím adenokarcinomem žaludku nebo GEJ byla clearance trastuzumabu deruxtekanu o 20 % vyšší než u pacientů s metastazujícím HER2- pozitivním karcinomem prsu. V cyklu 3 byl zdánlivý eliminační poločas ( $t_{1/2}$ ) trastuzumabu deruxtekanu a uvolněného DXd byl přibližně 7 dní. Byla pozorována středně velká kumulace (přibližně 35 % v průběhu cyklu 3 v porovnání s cyklem 1) trastuzumabu deruxtekanu.

Po intravenózním podání DXd potkanům byla hlavní eliminační cestou stolice prostřednictvím žlučových cest. DXd byl nejhojněji se vyskytující složkou v moči, ve stolici a ve žluči. Po jednorázovém intravenózním podání trastuzumabu deruxtekanu (6,4 mg/kg) opicím byl nezměněný uvolněný DXd nejhojněji se vyskytující složkou v moči a ve stolici. Exkrece DXd nebyla u člověka zkoumána.

### Interakce *in vitro*

#### *Účinky přípravku Enhertu na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků*

*In vitro* studie naznačují, že DXd neinhibuje hlavní enzymy CYP450 zahrnující CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 a 3A. *In vitro* studie naznačují, že DXd neinhibuje transportéry OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP, ani BSEP.

#### *Účinky jiných léčivých přípravků na farmakokinetiku přípravku Enhertu*

*In vitro* byl DXd substrátem P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 a BCRP.

S léčivými přípravky, které jsou inhibitory transportérů MATE2-K, MRP1 P-gp, OATP1B nebo BCRP, se neočekávají žádné klinicky významné interakce (viz bod 4.5).

### Linearita/nelinearita

Expozice trastuzumabu deruxtekanu a uvolněného DXd při intravenózním podání se zvyšovala úměrně dávkou v dávkovém rozmezí 3,2 mg/kg až 8,0 mg/kg (přibližně 0,6 až 1,5násobek doporučené dávky) s nízkou až střední variabilitou mezi subjekty. Na základě populační farmakokinetické analýzy byla variabilita eliminační clearance trastuzumabu deruxtekanu a DXd mezi subjekty 24 %, resp. 28 %, a z hlediska centrálního distribučního objemu 16 %, resp. 55 %. Variabilita hodnot AUC (hodnota pod křivkou znázorňující koncentraci séra versus čas) trastuzumabu deruxtekanu a DXd mezi subjekty byla přibližně 8 %, resp. 14 %.

### Zvláštní populace

Na základě populační farmakokinetické analýzy neměly věk (20–96 let), rasa, etnicita, pohlaví a tělesná hmotnost klinicky významný účinek na expozici trastuzumabu deruxtekanu nebo uvolněnému DXd.

#### *Starší pacienti*

Populační analýza farmakokinetiky ukázala, že věk (rozmezí: 20–96 let) neovlivnil farmakokinetiku trastuzumabu deruxtekanu.

#### *Porucha funkce ledvin*

Nebyla provedena žádná studie zaměřená na poruchy funkce ledvin. Na základě populační farmakokinetické analýzy, která zahrnovala pacienty s lehkou (clearance kreatininu [Clcr]  $\geq$  60 a  $<$ 90 ml/min) nebo středně těžkou (Clcr  $\geq$  30 a  $<$ 60 ml/min) poruchou funkce ledvin (odhad dle Cockcrofta a Gaulta), nebyla farmakokinetika uvolněného DXd ovlivněna lehkou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin, v porovnání s normální funkcí ledvin (Clcr  $\geq$  90 ml/min).

#### *Porucha funkce jater*

Nebyla provedena žádná studie zaměřená na poruchy funkce jater. Na základě populační farmakokinetické analýzy není dopad změn na farmakokinetiku trastuzumabu deruxtekanu u pacientů s hladinou celkového bilirubinu  $\leq$  1,5násobek ULN, bez ohledu na hodnotu AST, klinicky významný. U pacientů s hladinou celkového bilirubinu  $>$  1,5 až 3násobek ULN, bez ohledu na hodnotu AST, není

dostatek údajů k vyslovení závěru a u pacientů s hladinou celkového bilirubinu > 3násobek ULN, bez ohledu na hodnotu AST, nejsou k dispozici žádné údaje (viz body 4.2 a 4.4).

#### *Pediatrická populace*

Studie zaměřené na farmakokinetiku trastuzumabu deruxtekanu u dětí a dospívajících nebyly provedeny.

### **5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti**

U zvířat byla po podání trastuzumabu deruxtekanu pozorována toxicita v lymfatických a hematopoetických orgánech, ve střevě, v ledvinách, v plicích, ve varlatech a na kůži při expozičních inhibitory topoizomerázy I (DXd) pod úrovní klinické plazmatické koncentrace. U těchto zvířat byly expozice konjugátu protilátka-léčivo (ADC) podobné nebo vyšší než klinické plazmatické expozice.

DXd byl klastogenní *in vivo* v testu mikrojaderné kostní dřeně potkanů a v *in vitro* chromozomálním aberačním testu plic čínskému křečičku a nebyl mutagenní v reverzním mutačním bakteriálním testu *in vitro*.

Studie kancerogenity nebyly s trastuzumabem deruxtekanem provedeny.

S trastuzumabem deruxtekanem nebyly prováděny studie zabývající se fertilitou. Na základě výsledků studií toxicity na zvířatech může trastuzumab deruxtekan zhoršovat reprodukční funkce a fertilitu u mužů.

S trastuzumabem deruxtekanem nebyly provedeny žádné studie reprodukční či vývojové toxicity na zvířatech. Na základě výsledků obecných studií toxicity na zvířatech byly trastuzumab deruxtekan a DXd toxické vůči rychle se dělícím buňkám (lymfatické/hematopoetické orgány, střeva nebo varlata) a DXd byl genotoxický, s náznakem embryotoxicity a teratogenity.

## **6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE**

### **6.1 Seznam pomocných látek**

Histidin  
Monohydrát histidin-hydrochloridu  
Sacharóza  
Polysorbát 80

### **6.2 Inkompatibility**

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

Infuzní roztok chloridu sodného se nesmí používat k rekonstituci ani k ředění, jelikož může způsobit tvorbu částic.

### **6.3 Doba použitelnosti**

#### Neotevřená injekční lahvička

4 roky.

#### Rekonstituovaný roztok

Chemická a fyzikální stabilita po rekonstituci před použitím byla prokázána na dobu 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C.

Z mikrobiologického hlediska má být přípravek použit okamžitě. Pokud není použit okamžitě, doba a podmínky uchovávání přípravku po rekonstituci před použitím jsou v odpovědnosti uživatele a normálně by doba uchovávání neměla být delší než 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, pokud rekonstituce/naředění neproběhly v kontrolovaných a validovaných aseptických podmínkách.

#### Naředěný roztok

Doporučuje se naředěný roztok použít okamžitě. Pokud není použit okamžitě, lze rekonstituovaný roztok naředěný v infuzních vacích s obsahem 5 % roztoku glukózy uchovávat při pokojové teplotě ( $\leq 30$  °C) po dobu až 4 hodin nebo v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 24 hodin, chráněný před světlem. Tyto doby uchovávání začínají okamžikem rekonstituce.

#### **6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání**

Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

#### **6.5 Druh obalu a obsah balení**

Přípravek Enhertu je dostupný v injekčních lahvičkách o objemu 10 ml ze žlutohnědého borosilikátového skla třídy 1 uzavřených zátkou z butylové pryže laminovanou fluororesinovým povlakem a žlutým odtrhovacím krytem z polypropylenu/hliníku. Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

#### **6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním**

Aby se zabránilo chybám při použití léčivých přípravků, je důležité zkontrolovat štítky na lahvičce a ubezpečit se, že je připravován a podáván přípravek Enhertu (trastuzumab deruxtekan) a nikoliv trastuzumabum ani trastuzumabum emtansinum.

Je nutné použít vhodné postupy pro přípravu chemoterapeutických léčivých přípravků. Pro následující postupy rekonstituce a ředění se musí používat vhodné aseptické techniky.

#### Rekonstituce

- Rekonstituuje těsně před naředěním.
- K dosažení celé dávky může být zapotřebí více než jedna injekční lahvička. Vypočtete dávku (v mg), celkový potřebný objem rekonstituovaného roztoku přípravku Enhertu a počet injekčních lahviček přípravku Enhertu (viz bod 4.2).
- Rekonstituuje jednu 100 mg injekční lahvičku pomocí sterilní stříkačky pomalým vstříknutím 5 ml vody pro injekce do každé injekční lahvičky za účelem dosažení finální koncentrace 20 mg/ml.
- Lehce otáčejte lahvičkou až do úplného rozpuštění. Injekční lahvičkou netřepejte.
- Pokud se nepoužije okamžitě, uchovávejte rekonstituovaný přípravek Enhertu v injekčních lahvičkách v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 24 hodin po rekonstituci, chráněný před světlem. Chraňte před mrazem.
- Rekonstituovaný přípravek neobsahuje konzervanty a je určen pouze pro jedno použití.

#### Naředění

- Sterilní injekční stříkačkou odeberte z injekční lahvičky (injekčních lahviček) vypočítané množství. Prohlédněte rekonstituovaný roztok z hlediska přítomnosti částic a barevných změn.

Roztok má být čirý a bezbarvý až světle žlutý. Roztok nepoužívejte, pokud jsou v něm patrné částice, zakalení nebo barevné změny.

- Ředění na vypočtený objem rekonstituovaného přípravku Enhertu provádějte v infuzním vaku s obsahem 100 ml 5 % roztoku glukózy. Nepoužívejte roztok chloridu sodného (viz bod 6.2). Doporučuje se infuzní vak z polyvinylchloridu nebo polyolefinu (kopolymer etylenu a polypropylenu).
- Opatrným obrácením infuzního vaku roztok řádně promíchejte. Infuzním vakem netřepejte.
- Přikryjte infuzní vak na ochranu před světlem.
- Pokud se nepoužije okamžitě, uchovávejte při pokojové teplotě po dobu až 4 hodin včetně doby přípravy a infuze nebo v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 24 hodin, chráněný před světlem. Chraňte před mrazem.
- Nepoužitou část přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte.

### Podání

- Pokud byl připravený infuzní roztok uchováván v chladničce (2 °C až 8 °C), doporučuje se, aby se před podáním ponechal temperovat až do dosažení pokojové teploty, chráněný před světlem.
- Podávejte přípravek Enhertu pouze ve formě intravenózní infuze, s 0,20 nebo 0,22 mikronovými in-line polyetersulfonovými (PES) nebo polysulfonovými (PS) filtry.
- Úvodní dávka má být podána v intravenózní infuzi trvající 90 minut. Pokud byla předchozí infuze dobře snášena, mohou být následné dávky přípravku Enhertu podávány v infuzi trvající 30 minut. Nepodávejte jako intravenózní tlakovou infuzi (push) nebo bolus (viz bod 4.2).
- Zakryjte infuzní vak, aby byl chráněn před světlem.
- Nemíchejte přípravek Enhertu s jinými léčivými přípravky ani nepodávejte jiné léčivé přípravky stejnou intravenózní hadičkou.

### Likvidace

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

## **7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Německo

## **8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA**

EU/1/20/1508/001

## **9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE / PRODLOUŽENÍ REGISTRACE**

Datum první registrace: 18. ledna 2021  
Datum posledního prodloužení registrace: 28. října 2022

## **10. DATUM REVIZE TEXTU**

{DD. měsíc RRRR}

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

## **PŘÍLOHA II**

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE  
ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA  
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO  
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ  
OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI  
PŘÍPRAVKU**



## **A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**

### Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Daiichi Sankyo Chemical Pharma Co., Ltd.  
Onahama Plant  
389-4, Izumimachi Shimokawa Aza Otsurugi, Iwaki,  
Fukushima 971-8183  
Japonsko

Lonza AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Švýcarsko

### Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Německo

## **B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

## **C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**

### **• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v čl. 9 nařízení (ES) č. 507/2006, a proto držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předkládá PSUR každých 6 měsíců.

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

## **D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

### **• Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

K bezpečnému a účinnému používání přípravku jsou nezbytná další opatření k minimalizaci rizik

Před uvedením trastuzumabu deruxtekanu na trh v každém členském státě se držitel rozhodnutí o registraci musí s příslušným národním orgánem dohodnout na obsahu a formě edukačního programu (příručka pro zdravotnického pracovníka, karta pacienta týkající se ILD/pneumonitidy a příručka pro zdravotnického pracovníka týkající se chyb v medikaci souvisejících se záměnou přípravku), včetně komunikačních prostředků, způsobů distribuce a dalších aspektů programu.

Edukační program je zaměřený na:

- I) zajištění včasného rozpoznání intersticiálního plicního onemocnění (ILD)/pneumonitidy, které umožní včasnou odpovídající léčbu a zabrání zhoršování stavu.
- II) zlepšení informovanosti zdravotnického pracovníka o potenciálním riziku chyb v medikaci souvisejících se záměnou přípravků v důsledku dostupnosti více přípravků obsahujících trastuzumab a trastuzumab emtansin.

Držitel rozhodnutí o registraci zajistí, aby v každém členském státě, kde je trastuzumab deruxtekan uváděn na trh, byl všem zdravotnickým pracovníkům, u nichž se předpokládá, že budou trastuzumab deruxtekan podávat, a pacientům, kterým bude trastuzumab deruxtekan podáván, poskytnut edukační materiál.

### **I) Příručka pro zdravotnického pracovníka týkající se ILD/pneumonitidy**

Příručka pro zdravotnického pracovníka bude zahrnovat následující klíčové body:

- Souhrn důležitých zjištění o ILD/pneumonitidě vyvolaných trastuzumabem deruxtekanem (např. četnost, stupeň závažnosti, doba do nástupu onemocnění) pozorovaných v rámci klinického hodnocení;
- Popis příslušného sledování a vyhodnocení ILD/pneumonitidy u pacientů, kterým je podáván trastuzumab deruxtekan;
- Podrobný popis léčby ILD/pneumonitidy u pacientů léčených trastuzumabem deruxtekanem včetně pokynů k přerušení léčby, snížení dávky a ukončení léčby z důvodu ILD/pneumonitidy;
- Připomenutí lékařům, že je nutné při každé návštěvě pacienta opakovat informace o známkách a příznacích ILD/pneumonitidy, včetně případů, kdy se má pacient poradit se svým lékařem či jiným zdravotnickým pracovníkem (např. příznaky, které má sledovat; důležitost dostavení se k naplánovaným schůzkám);
- Připomenutí lékařům, aby pacientovi poskytli Kartu pacienta včetně upozornění, že ji má pacient nosit stále při sobě.

### **Karta pacienta**

Karta pacienta bude zahrnovat následující body:

- Popis významných rizik ILD/pneumonitidy spojených s používáním trastuzumabu deruxtekanu;
- Popis klíčových známek a příznaků ILD/pneumonitidy a pokyny týkající se situací, kdy je třeba se obrátit na lékaře či jiného zdravotnického pracovníka;
- Kontaktní údaje lékaře, který trastuzumab deruxtekan předepisuje;
- Odkázání pacienta na příbalovou informaci.

### **II) Příručka pro zdravotnického pracovníka týkající se chyb v medikaci**

Příručka pro zdravotnického pracovníka bude zahrnovat následující klíčové body:

- Upozornění zdravotnických pracovníků na možné riziko záměny mezi přípravkem Enhertu (trastuzumab deruxtekan) a jinými přípravky obsahujícími trastuzumab a konjugátem protilátky cílené na HER2 a léku s názvem Kadcyla® (trastuzumab emtansin);

- Opatření ke zmírnění chyb při preskripci přípravku kvůli podobnostem v názvu léčivých látek a opatření zajišťující eliminaci chyb na straně lékaře během fáze preskripce léku;
- Porovnání komerčního vzhledu (mock-up) přípravku Enhertu (trastuzumab deruxtekan) a jiných přípravků obsahujících trastuzumab a konjugátu protilátky cílené na HER2 a léku s názvem Kadcyła® (trastuzumab emtansin);
- Možné strategie směřující k eliminaci chyb na straně lékárníka během fáze přípravy léku předcházející jeho podání;
- Podrobné informace o dávkování, způsobu podání a přípravě a pokyny zajišťující eliminaci chyb na straně zdravotních sester během fáze podání léku.

#### **E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNEČNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14-a nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

<b>Popis</b>	<b>Termín splnění</b>
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Enhertu v léčbě dospělých pacientů s pokročilým HER2-pozitivním adenokarcinomem žaludku nebo gastroezofageální junkce (GEJ), kteří podstoupili předchozí režim založený na trastuzumabu, má držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předložit konečné výsledky studie DS-8201-A-U306: multicentrická, randomizovaná, otevřená studie fáze 3 se dvěma rameny přípravku Enhertu u subjektů s HER2-pozitivním metastazujícím a/nebo neresekovatelným adenokarcinomem žaludku nebo GEJ, u nichž došlo k progresi během léčby v režimu obsahujícím trastuzumab nebo poté.	4. Q 2025
Za účelem potvrzení účinnosti a bezpečnosti přípravku Enhertu v léčbě dospělých pacientů s pokročilým NSCLC, jejichž nádory mají aktivační mutaci HER2 (ERBB2) a vyžadují systémovou terapii po chemoterapii na bázi platiny s imunoterapií nebo bez ní, má držitel rozhodnutí o registraci (MAH) předložit výsledky studie DESTINY-Lung04, multicentrické, otevřené, randomizované studie fáze 3, která má za cíl potvrzení účinnosti a bezpečnosti trastuzumabu deruxtekanu jako první linie léčby u neresekovatelného, lokálně pokročilého nebo metastazujícího NSCLC s mutací HER2 exonu 19 nebo 20.	4. Q 2025

**PŘÍLOHA III**  
**OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## **A. OZNAČENÍ NA OBALU**

## ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

### KRABIČKA

#### 1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

Enhertu 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
trastuzumabum deruxtecanum

#### 2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje: trastuzumabum deruxtecanum 100 mg.

Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička o objemu 5 ml roztok trastuzumabum deruxtecanum o koncentraci 20 mg/ml.

#### 3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza, polysorbát 80.

#### 4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

1 injekční lahvička

#### 5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.  
Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.

#### 6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

#### 7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

Cytotoxický

Přípravek Enhertu se nemá zaměňovat za trastuzumabum nebo za trastuzumabum emtansinum.

#### 8. POUŽITELNOST

EXP

**9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ**

Uchovávejte v chladničce.  
Chraňte před mrazem.

**10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ****11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Německo

**12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA**

EU/1/20/1508/001

**13. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ****15. NÁVOD K POUŽITÍ****16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

**17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD**

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

**18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM**

PC  
SN  
NN

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU**

**ŠTÍTEK INJEKČNÍ LAHVIČKY**

**1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ**

Enhertu 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok  
trastuzumabum deruxtecanum  
Pro i.v. podání po rekonstituci a naředění

**2. ZPŮSOB PODÁNÍ**

**3. POUŽITELNOST**

EXP

**4. ČÍSLO ŠARŽE**

Lot

**5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET**

100 mg

**6. JINÉ**

Cytotoxický



## **B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE**

## Příbalová informace: informace pro pacienta

### Enhertu 100 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok trastuzumab deruxtekan (trastuzumabum deruxtecanum)

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

**Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než Vám bude tento přípravek podán, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.**

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

#### Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek Enhertu a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Enhertu podán
3. Jak se přípravek Enhertu podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek Enhertu uchovávat
6. Obsah balení a další informace

#### 1. Co je přípravek Enhertu a k čemu se používá

##### Co je přípravek Enhertu

Přípravek Enhertu je protinádorový lék, který obsahuje léčivou látku trastuzumab deruxtekan. Jednu část léku tvoří monoklonální protilátka, která se specificky váže na buňky, které mají na povrchu bílkovinu HER2 (HER2-pozitivní), což je případ některých buněk karcinomu. Další léčivou složkou přípravku Enhertu je DXd, což je látka, která může ničit nádorové buňky. Jakmile se lék naváže na HER2-pozitivní nádorové buňky, DXd do buněk vstoupí a začne je likvidovat.

##### K čemu se přípravek Enhertu používá

Přípravek Enhertu se používá k léčbě dospělých:

- **s HER2-pozitivním karcinomem prsu**, který se rozšířil do jiných částí těla (metastazující onemocnění) nebo nemůže být odstraněn chirurgicky, a kteří vyzkoušeli jednu nebo více dalších léčeb specificky zaměřených na HER2-pozitivní karcinom prsu.
- **s HER2-low karcinomem prsu**, který se rozšířil do dalších částí těla (metastazující onemocnění) nebo jej nelze chirurgicky odstranit, a kteří byli předtím léčeni kvůli metastazujícímu onemocnění, nebo se onemocnění vrátilo během doplňkové chemoterapie nebo do 6 měsíců po jejím ukončení (po operaci). Bude proveden test, aby bylo jisté, že je pro Vás přípravek Enhertu vhodný.
- **s nemalobuněčným karcinomem plic s mutací HER2**, který se rozšířil do dalších částí těla nebo jej nelze chirurgicky odstranit, a kteří již předtím podstoupili jinou léčbu. Bude proveden test, aby bylo jisté, že je pro Vás přípravek Enhertu vhodný.
- **s HER2-pozitivním karcinomem žaludku**, který se rozšířil do jiných částí těla nebo oblasti v blízkosti žaludku a nemůže být odstraněn chirurgicky, a kteří také vyzkoušeli další léčbu specificky zaměřenou na HER2-pozitivní karcinom žaludku.

## 2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek Enhertu podán

### Přípravek Enhertu Vám nesmí být podán,

- jestliže jste alergický(á) na trastuzumab deruxtekan nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).

Pokud si nejste jistý(á), zda jste alergický(á), poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou předtím, než Vám bude přípravek Enhertu podán.

### Upozornění a opatření

Předtím, než Vám bude přípravek Enhertu podán, nebo v průběhu léčby se poraďte se svým lékařem nebo zdravotní sestrou, pokud zaznamenáte:

- kašel, dechovou nedostatečnost, horečku nebo další nové či zhoršující se problémy s dýcháním. Může se jednat o příznaky závažné a potenciálně smrtelné plicní choroby nazývané intersticiální plicní onemocnění. V minulosti prodělané plicní onemocnění či ledvinové obtíže mohou zvyšovat riziko vzniku intersticiálního plicního onemocnění. Během užívání tohoto přípravku může být nutné, aby lékař sledoval Vaše plíce.
- zimnici, horečku, afty v ústech, bolest žaludku nebo bolest při močení. Může se jednat o příznaky infekce způsobené sníženým množstvím bílých krvinek nazývaných neutrofilů.
- novou nebo zhoršující se dechovou nedostatečnost, kašel, únavu, otok kotníků nebo nohou, nepravidelný srdeční tep, náhlou změnu tělesné hmotnosti, závrať nebo ztrátu vědomí. Může se jednat o příznaky onemocnění, při kterém srdce nemůže dostatečně pumpovat krev (snížená ejekční frakce levé komory).
- problémy s játry. Po dobu léčby tímto přípravkem může lékař sledovat stav Vašich jater.

Lékař provede před léčbou a během léčby přípravkem Enhertu kontrolní vyšetření.

### Děti a dospívající

Léčba přípravkem Enhertu se nedoporučuje osobám mladším 18 let. Je to proto, že není dostatek informací o účincích léku v této věkové skupině.

### Další léčivé přípravky a přípravek Enhertu

Informujte svého lékaře nebo zdravotní sestru o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat.

### Těhotenství, kojení, antikoncepce a plodnost

- **Těhotenství**  
Léčba přípravkem Enhertu **se nedoporučuje**, pokud jste těhotná, protože tento lék může poškodit nenarozené dítě.  
Pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět před léčbou nebo v průběhu léčby, sdělte to ihned svému lékaři.
- **Kojení**  
Během léčby přípravkem Enhertu a po dobu alespoň 7 měsíců po poslední dávce **byste neměla kojit**. Je to proto, že není známo, zda přípravek Enhertu proniká do lidského mateřského mléka. Poraďte se o tom se svým lékařem.
- **Antikoncepce**  
Během léčby přípravkem Enhertu používejte účinnou metodu antikoncepce (kontroly početí) k zabránění otěhotnění.

Pacientky užívající přípravek Enhertu mají pokračovat v antikoncepčních opatřeních ještě nejméně 7 měsíců po poslední dávce přípravku Enhertu.

Mužští pacienti užívající přípravek Enhertu, jejichž partnerka může otěhotnět, mají používat účinnou antikoncepci:

- během léčby a
- alespoň 4 měsíce po poslední dávce přípravku Enhertu.

O nevhodnější antikoncepci se poraďte se svým lékařem. Stejně tak si s lékařem promluvte před vysazením antikoncepce.

#### • **Plodnost**

Pokud jste muž léčený přípravkem Enhertu, neměl byste počít dítě do 4 měsíců po skončení léčby. Poradte se ohledně možnosti konzervace spermatu před léčbou, protože tento lék může snížit Vaši plodnost. Před zahájením léčby proto tuto záležitost proberte se svým lékařem.

### **Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů**

Není pravděpodobné, že by přípravek Enhertu zhoršoval schopnost řídit a obsluhovat stroje. Buďte opatrný(á), pokud cítíte únavu, máte závrať nebo Vás bolí hlava.

### **3. Jak se přípravek Enhertu podává**

Přípravek Enhertu Vám bude podán v nemocnici nebo na klinice:

- Doporučená dávka přípravku Enhertu pro léčbu:
  - HER2-pozitivního nebo HER2 low karcinomu prsu je 5,4 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti, každé 3 týdny.
  - nemalobuněčného karcinomu plic s mutací HER2 je 5,4 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti, každé 3 týdny.
  - HER2-pozitivního karcinomu žaludku je 6,4 mg na jeden kilogram tělesné hmotnosti, každé 3 týdny.
- Lékař Vám bude přípravek Enhertu podávat formou infuze (kapačkou) do žíly.
- První infuze Vám bude podávána po dobu 90 minut. Pokud proběhne bez problémů, mohou být infuze při dalších návštěvách podávány po dobu 30 minut.
- Lékař rozhodne, kolikrát Vám bude infuze podána.
- Před každou infuzí přípravku Enhertu Vám může lékař podat léky, které pomáhají předcházet pocitu na zvracení a zvracení.
- Pokud se u Vás vyskytnou příznaky spojené s infuzí, lékař nebo sestra mohou infuzi zpomalit, nebo přerušit či ukončit léčbu.
- Lékař bude před léčbou a během léčby přípravkem Enhertu provádět vyšetření, která mohou zahrnovat:
  - krevní testy ke kontrole krvinek, jater a ledvin
  - testy ke kontrole funkce srdce a plic
- Lékař může snížit dávku, nebo dočasně či trvale přerušit léčbu, v závislosti na nežádoucích účincích, které zaznamenáte.

### **Jestliže se nedostavíte na podání přípravku Enhertu**

Ihned zavolejte svému lékaři, abyste si dohodl(a) jiný termín.

Je velmi důležité, abyste dávku tohoto léku nevynechal(a).

### **Jestliže Vám přestal být podáván přípravek Enhertu**

Nepřerušujte léčbu přípravkem Enhertu bez dohody s Vaším lékařem.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se použití tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře nebo zdravotní sestry.

#### 4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci.

Pokud zaznamenáte některý z následujících příznaků, **okamžitě se obraťte na svého lékaře**. Mohou to být známky závažných nebo možná smrtelných onemocnění. Včasné lékařské ošetření může zabránit případnému zhoršení problémů.

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob)

- Plicní choroba nazývaná intersticiální plicní onemocnění s příznaky zahrnujícími kašel, dechovou nedostatečnost, horečku, nebo další nové nebo zhoršující se problémy s dýcháním
- Infekce způsobená sníženým množstvím neutrofilů (typu bílých krvinek) s příznaky, které mohou zahrnovat zimnici, horečku, afty v ústech, bolest žaludku nebo bolest při močení
- Srdeční problém zvaný snížená ejekční frakce levé komory s příznaky, které mohou zahrnovat nový nástup nebo zhoršující se dechovou nedostatečnost, kašel, únavu, otok kotníků nebo nohou, nepravidelný srdeční tep, náhlou změnu tělesné hmotnosti, závrať nebo ztrátu vědomí

#### **Další nežádoucí účinky**

Četnost a závažnost nežádoucích účinků se může lišit v závislosti na podané dávce. Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z následujících nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře.

**Velmi časté** (mohou postihnout více než 1 z 10 osob):

- nevolnost (pocit na zvracení), zvracení
- únava
- snížená chuť k jídlu
- krevní testy poukazující na snížený počet červených nebo bílých krvinek nebo krevních destiček
- vypadávání vlasů
- průjem
- zácpa
- krevní testy poukazující na zvýšené hladiny jaterních enzymů v krvi, například aminotransferáz
- bolest ve svalech a kostech
- ztráta tělesné hmotnosti
- horečka
- bolest břicha
- infekce nosu nebo krku, včetně příznaků podobných chřipce
- bolest hlavy
- puchýře v ústech nebo okolo úst
- kašel
- krevní testy poukazující na nízkou hladinu draslíku v krvi
- porucha trávení
- infekce plic
- dýchací obtíže
- krvácení z nosu
- otok kotníků a nohou
- závrať
- změněná/nepříjemná chuť v ústech

**Časté** (mohou postihnout až 1 z 10 osob)

- vyrážka

- krevní testy poukazující na zvýšené hladiny bilirubinu, alkalické fosfatázy nebo kreatininu v krvi
- svědění
- suché oko
- změna barvy kůže
- rozmazané vidění
- pocit žízně, sucho v ústech
- nadýmání
- horečka se sníženým počtem bílých krvinek nazývaných neutrofilů
- zánět žaludku
- nadměrná tvorba plynu v žaludku či střevech, nadýmání
- reakce spojené s infuzí léku, které mohou zahrnovat horečku, zimnici, zrudnutí, svědění nebo vyrážku

### **Hlášení nežádoucích účinků**

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

### **5. Jak přípravek Enhertu uchovávat**

Přípravek Enhertu budou uchovávat zdravotničtí pracovníci v nemocnici nebo na klinice, kde jste léčeni. Podmínky uchovávání jsou následující:

- Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.
- Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na krabičce a injekční lahvičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.
- Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem.
- Připravený infuzní roztok je stabilní po dobu až 24 hodin při teplotě 2 °C až 8 °C, chráněný před světlem, po uplynutí této doby musí být zlikvidován.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékárníka, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomohou chránit životní prostředí.

### **6. Obsah balení a další informace**

#### **Co přípravek Enhertu obsahuje**

- Léčivou látkou je trastuzumabum deruxtecanum.  
Jedna injekční lahvička s práškem pro koncentrát pro infuzní roztok obsahuje trastuzumabum deruxtecanum 100 mg. Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička o objemu 5 ml roztok o koncentraci trastuzumabum deruxtecanum 20 mg/ml.
- Dalšími složkami jsou histidin, monohydrát histidin-hydrochloridu, sacharóza a polysorbát 80.

#### **Jak přípravek Enhertu vypadá a co obsahuje toto balení**

Přípravek Enhertu je bílý až nažloutle bílý lyofilizovaný prášek, který se dodává v injekční lahvičce z čirého žlutohnědého skla s pryžovou zátkou, hliníkovým uzávěrem a plastovým odtrhovacím krytem.

Jedna krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

**Držitel rozhodnutí o registraci**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Německo

**Výrobce**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Německo

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

**België/Belgique/Belgien**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.  
Tel: +420 222 807 111

**Danmark**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Tlf: +45 (0) 33 68 19 99

**Deutschland**

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

Daiichi Sankyo España, S.A.  
Tel: +34 91 539 99 11

**France**

Daiichi Sankyo France S.A.S.  
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

**Hrvatska**

AstraZeneca d.o.o.  
Tel: +385 1 4628 000

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A  
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49-(0) 89 7808 0

**Nederland**

Daiichi Sankyo Nederland B.V.  
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

**Norge**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

**Österreich**

Daiichi Sankyo Austria GmbH  
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

**Polska**

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 245 73 00

**Portugal**

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA  
Tel: +351 21 4232010

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Ireland**

Daiichi Sankyo Ireland Ltd  
Tel: +353-(0) 1 489 3000

**Ísland**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Sími: +354 5357000

**Italia**

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.  
Tel: +39-06 85 2551

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

AstraZeneca AB, o.z.  
Tel: +421 2 5737 7777

**Suomi/Finland**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

**Sverige**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Tel: +46 (0) 40 699 2524

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Tel: +49 (0) 89 7808 0

**Tato příbalová informace byla naposledy revidována {MM/RRRR}**

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněčné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

**Další zdroje informací**

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

---

**Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:**

Aby se zabránilo chybám při použití léčivých přípravků, překontrolujte štítky na lahvičce a ubezpečte se, že je připravován a podáván přípravek Enhertu (trastuzumabum deruxtecanum) a nikoliv trastuzumabum ani trastuzumabum emtansinum.

Je nutné použít vhodné postupy pro přípravu chemoterapeutických léčivých přípravků. Pro následující postupy rekonstituce a ředění se musí používat vhodné aseptické techniky.

**Rekonstituce**

- Rekonstituuje těsně před naředěním.
- K dosažení celé dávky může být zapotřebí více než jedna injekční lahvička. Vypočtete dávku (v mg), celkový potřebný objem rekonstituovaného roztoku přípravku Enhertu a počet injekčních lahviček přípravku Enhertu.
- Rekonstituuje jednu 100 mg injekční lahvičku pomocí sterilní injekční stříkačky pomalým vstříknutím 5 ml vody pro injekce do každé injekční lahvičky za účelem dosažení finální koncentrace 20 mg/ml.
- Lehce otáčeje lahvičkou až do úplného rozpuštění. Infuzním vakem netřepejte.
- Pokud se nepoužije okamžitě, uchovávejte rekonstituovaný přípravek Enhertu v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 24 hodin po rekonstituci, chráněný před světlem. Chraňte před mrazem.
- Rekonstituovaný přípravek neobsahuje konzervanty a je určen pouze pro jedno použití.



### **Naředení**

- Sterilní injekční stříkačkou odeberte z injekční lahvičky (injekčních lahviček) vypočítané množství. Prohlédněte rekonstituovaný roztok z hlediska přítomnosti částic a barevných změn. Roztok má být čirý a bezbarvý až světle žlutý. Roztok nepoužívejte, pokud jsou v něm patrné částice, zakalení nebo barevné změny.
- Ředění na vypočtený objem rekonstituovaného přípravku Enhertu provádějte v infuzním vaku s obsahem 100 ml 5 % roztoku glukózy. Nepoužívejte roztok chloridu sodného. Doporučuje se infuzní vak z polyvinylchloridu nebo polyolefinu (kopolymer etylenu a polypropylenu).
- Opatrným obrácením infuzního vaku roztok řádně promíchejte. Infuzním vakem netřepejte.
- Přikryjte infuzní vak na ochranu před světlem.
- Pokud se nepoužije okamžitě, uchovávejte při pokojové teplotě po dobu až 4 hodin včetně doby přípravy a infuze nebo v chladničce při teplotě 2 °C až 8 °C po dobu až 24 hodin, chráněný před světlem. Chraňte před mrazem.
- Nepoužitou část přípravku v injekční lahvičce zlikvidujte.

### **Cesta podání**

- Pokud byl připravený infuzní roztok uchováván v chladničce (2 °C až 8 °C), doporučuje se, aby se před podáním ponechal temperovat až do dosažení pokojové teploty, chráněný před světlem.
- Podávejte přípravek Enhertu pouze ve formě intravenózní infuze, s 0,20 nebo 0,22 mikronovými in-line polyetersulfonovými (PES) nebo polysulfonovými (PS) filtry.
- Úvodní dávka má být podána v intravenózní infuzi trvající 90 minut. Pokud byla předchozí infuze dobře snášena, mohou být následné dávky přípravku Enhertu podávány v infuzi trvající 30 minut. Nepodávejte jako intravenózní tlakovou infuzi (push) nebo bolus.
- Zakryjte infuzní vak, aby byl chráněn před světlem.
- Nemíchejte přípravek Enhertu s jinými léčivými přípravky ani nepodávejte jiné léčivé přípravky stejnou intravenózní hadičkou.

### **Likvidace**

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.