

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Enhertu 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 100 mg de trastuzumab deruxtecano. Após a reconstituição, um frasco para injetáveis de 5 ml de solução contém 20 mg/ml de trastuzumab deruxtecano (ver secção 6.6).

O trastuzumab deruxtecano é um anticorpo-fármaco conjugado (ADC) que contém um anticorpo monoclonal (mAb) humanizado anti-HER2, do tipo IgG1, com a mesma sequência de aminoácidos que o trastuzumab, produzido por células de mamífero (Ovário de Hamster Chinês), ligado covalentemente ao DXd, um derivado do exatecano e inibidor da topoisomerase I, através de um ligante clivável baseado num tetrapéptido. Aproximadamente 8 moléculas de deruxtecano estão ligadas a cada molécula de anticorpo.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Pó liofilizado branco a branco amarelado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Enhertu em monoterapia é indicado para o tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam um ou mais regimes anteriores anti-HER2.

4.2 Posologia e modo de administração

Enhertu deve ser prescrito por um médico e administrado sob a supervisão de um profissional de saúde experiente na utilização de medicamentos anticancerígenos. De modo a evitar erros relacionados com o medicamento, é importante verificar os rótulos dos frascos para injetáveis para assegurar que o medicamento a ser preparado e administrado é Enhertu (trastuzumab deruxtecano) e não trastuzumab ou trastuzumab emtansina.

Enhertu não deve ser substituído por trastuzumab ou por trastuzumab emtansina.

Os doentes tratados com trastuzumab deruxtecano devem ter documentado o seu estado tumoral HER2-positivo, definido como uma pontuação de 3+ por imunohistoquímica (IHC) ou um rácio $\geq 2,0$ por hibridização *in situ* (ISH) ou por hibridização fluorescente *in situ* (FISH) avaliadas utilizando um dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* (DIV) com marcação CE. Se não estiver disponível um DIV com marcação CE, o estado de HER2 deve ser avaliado por um teste alternativo validado.

Posologia

A dose recomendada de Enhertu é de 5,4 mg/kg administrada por perfusão intravenosa uma vez, em intervalos de 3 semanas (ciclo de 21 dias), até à progressão da doença ou toxicidade inaceitável.

A dose inicial deve ser administrada na forma de uma perfusão intravenosa de 90 minutos. Se a perfusão anterior foi bem tolerada, as doses subsequentes de Enhertu podem ser administradas na forma de perfusões de 30 minutos. Podem administrar-se antieméticos em conformidade com as práticas médicas locais para profilaxia ou para tratamento, em função da tolerância do doente.

A velocidade da perfusão de Enhertu deve ser diminuída ou interrompida se o doente desenvolver sintomas relacionados com a perfusão. Enhertu deve ser descontinuado permanentemente no caso de reações graves à perfusão.

Modificações da dose

O tratamento das reações adversas pode exigir a interrupção temporária, redução da dose ou descontinuação do tratamento com Enhertu de acordo com as normas de orientação apresentadas nas Tabelas 1 e 2.

A dose de Enhertu não deve ser novamente aumentada após ter sido efetuada uma redução da dose.

Tabela 1: Esquema para redução da dose

Esquema para redução da dose (a dose inicial é de 5,4 mg/kg)	Dose a ser administrada
Primeira redução da dose	4,4 mg/kg
Segunda redução da dose	3,2 mg/kg
Necessidade de redução adicional da dose	Descontinuar o tratamento

Tabela 2: Modificações da dose devido a reações adversas

Reação adversa	Gravidade	Modificação do tratamento
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	DPI/pneumonite assintomática (Grau 1)	Interromper Enhertu até à resolução para Grau 0, depois: <ul style="list-style-type: none">• se resolvida em 28 dias ou menos em relação à data de início, manter a dose.• se resolvida em mais de 28 dias em relação à data de início, reduzir a dose um nível (ver Tabela 1).• considerar o tratamento com corticosteroides logo que haja suspeita de DPI/pneumonite (ver secção 4.4).
	DPI/pneumonite sintomática (Grau 2 ou superior)	<ul style="list-style-type: none">• Descontinuar permanentemente Enhertu.• Iniciar imediatamente o tratamento com corticosteroides logo que haja suspeita de DPI/pneumonite (ver secção 4.4).
Neutropenia	Grau 3 (inferior a $1,0-0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none">• Interromper Enhertu até à resolução para Grau 2 ou inferior, depois manter a dose.
	Grau 4 (inferior a $0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none">• Interromper Enhertu até à resolução para Grau 2 ou inferior.• Reduzir a dose um nível (ver Tabela 1).

Reação adversa	Gravidade		Modificação do tratamento
Neutropenia febril	Contagem absoluta de neutrófilos inferior a $1,0 \times 10^9/l$ e temperatura superior a 38,3 °C ou uma temperatura persistente de 38 °C ou superior durante mais do que uma hora.		<ul style="list-style-type: none"> • Interromper Enhertu até à resolução. • Reduzir a dose um nível (ver Tabela 1).
Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE)	FEVE superior a 45% e diminuição absoluta em relação ao valor inicial de 10% a 20%		<ul style="list-style-type: none"> • Continuar o tratamento com Enhertu.
	FEVE de 40% a 45%	E diminuição absoluta em relação ao valor inicial inferior a 10%	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar o tratamento com Enhertu. • Repetir a avaliação da FEVE ao fim de 3 semanas.
		E diminuição absoluta em relação ao valor inicial de 10% a 20%	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper Enhertu. • Repetir a avaliação da FEVE ao fim de 3 semanas. • Se a FEVE não tiver recuperado para os 10% em relação ao valor inicial, descontinuar permanentemente Enhertu. • Se a FEVE recuperar para os 10% em relação ao valor inicial, reiniciar o tratamento com Enhertu na mesma dose.
	FEVE inferior a 40% ou diminuição absoluta em relação ao valor inicial superior a 20%		<ul style="list-style-type: none"> • Interromper Enhertu • Repetir a avaliação da FEVE ao fim de 3 semanas. • Caso se confirme uma FEVE inferior a 40% ou uma diminuição absoluta em relação ao valor inicial superior a 20%, descontinuar permanentemente Enhertu.
Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática		<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente Enhertu. 	

Os graus de toxicidade são definidos em conformidade com os critérios *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* [Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Cancro] versão 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0).

Atraso ou omissão de uma dose

No caso de atraso ou omissão de uma dose planeada, esta deve ser administrada logo que for possível sem aguardar até ao ciclo planeado seguinte. O esquema de administração deve ser ajustado para manter um intervalo de 3 semanas entre as doses. A perfusão deve ser administrada na dose e velocidade que o doente tolerou na perfusão mais recente.

Populações especiais

Idosos

Não são necessários ajustes posológicos de Enhertu em doentes com idade igual ou superior a 65 anos. Os dados disponíveis em doentes com ≥ 75 anos de idade são limitados.

Compromisso renal

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina [CLCr] ≥ 60 e < 90 ml/min) ou moderado (CLCr ≥ 30 e < 60 ml/min) (ver secção 5.2). A potencial necessidade de um ajuste posológico em doentes com compromisso renal grave não pôde ser determinada devido a dados insuficientes. Observou-se uma incidência mais elevada de DPI/pneumonite de Grau 1 e 2, que levou a um aumento na descontinuação da terapêutica, em doentes com compromisso renal moderado. Os doentes com compromisso renal moderado ou grave devem ser monitorizados cuidadosamente para despistar reações adversas, incluindo DPI/pneumonite (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Não são necessários ajustes posológicos em doentes com um valor da bilirrubina total $\leq 1,5$ vezes o limite superior dos valores normais (LSN), independentemente do valor da aspartato transaminase (AST). A potencial necessidade de um ajuste posológico em doentes com um valor da bilirrubina total $> 1,5$ vezes o LSN, independentemente do valor da AST não pôde ser determinada devido a dados insuficientes; por conseguinte, estes doentes devem ser monitorizados cuidadosamente (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A segurança e eficácia de Enhertu em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Modo de administração

Enhertu é para utilização por via intravenosa. Tem de ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde e administrado por perfusão intravenosa. Enhertu não pode ser administrado por injeção intravenosa rápida ou em bólus.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

De modo a evitar erros relacionados com o medicamento, é importante verificar os rótulos dos frascos para injetáveis para assegurar que o medicamento a ser preparado e administrado é Enhertu (trastuzumab deruxtecano) e não trastuzumab ou trastuzumab emtansina.

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Foram notificados casos de doença pulmonar intersticial (DPI) e/ou pneumonite com Enhertu (ver secção 4.8). Observaram-se casos com evolução fatal. Os doentes devem ser aconselhados a notificar imediatamente tosse, dispneia, febre e/ou quaisquer novos sintomas respiratórios ou agravamento dos mesmos. Os doentes devem ser monitorizados para deteção de sinais e sintomas de DPI/pneumonite. Qualquer evidência de DPI/pneumonite deve ser prontamente investigada. Doentes com suspeita de DPI/pneumonite devem ser avaliados por imagiologia radiográfica, preferencialmente por uma tomografia axial computadorizada (TAC). Deve ser considerada uma consulta com um pneumologista. No caso de DPI/pneumonite assintomática (Grau 1), deverá considerar-se o tratamento com corticosteroides (p. ex., prednisolona $\geq 0,5$ mg/kg/dia ou equivalente). Enhertu deve ser suspenso até à

recuperação para Grau 0 e pode ser reiniciado de acordo com as instruções da Tabela 2 (ver secção 4.2). No caso de DPI/pneumonite sintomática (Grau 2 ou superior), deverá iniciar-se imediatamente o tratamento com corticosteroides (p. ex., prednisolona \geq 1 mg/kg/dia ou equivalente) e continuar durante pelo menos 14 dias seguido de uma diminuição gradual durante pelo menos 4 semanas. Enhertu deve ser descontinuado permanentemente em doentes que são diagnosticados com DPI/pneumonite sintomática (Grau 2 ou superior) (ver secção 4.2). Doentes com antecedentes de DPI/pneumonite ou doentes com compromisso renal moderado ou grave podem ter um maior risco de desenvolverem uma DPI/pneumonite e devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.2).

Neutropenia

Foram notificados casos de neutropenia, incluindo neutropenia febril, em estudos clínicos de Enhertu. Devem ser monitorizados os hemogramas completos antes do início de Enhertu e antes de cada dose, e conforme clinicamente indicado. Com base na gravidade da neutropenia, Enhertu pode requerer uma interrupção ou redução da dose (ver secção 4.2).

Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda

Observou-se diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda (FEVE) com as terapêuticas anti-HER2.

Devem ser realizados os testes padrão da função cardíaca (ecocardiograma ou MUGA) para avaliar a FEVE antes do início de Enhertu e em intervalos regulares durante o tratamento, como clinicamente indicado. A diminuição da FEVE deve ser controlada com a interrupção do tratamento. Enhertu deve ser descontinuado permanentemente caso se confirme uma FEVE inferior a 40% ou uma diminuição absoluta em relação ao valor inicial superior a 20%. Enhertu deve ser descontinuado permanentemente em doentes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática (ver secção 4.2).

Toxicidade embriofetal

Enhertu pode causar lesão fetal quando administrado a uma mulher grávida. Em notificações pós-comercialização, a utilização do trastuzumab, um antagonista dos recetores HER2, durante a gravidez resultou em casos de oligohidrâmnios que se manifestaram por hipoplasia pulmonar fatal, anomalias esqueléticas e morte neonatal. Com base em observações em animais e no seu mecanismo de ação, o componente inibidor da topoisomerase I de Enhertu, DXd, também pode causar lesão embriofetal quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 4.6).

A gravidez em mulheres com potencial reprodutivo deve ser verificada antes de se iniciar Enhertu. A doente deve ser informada sobre os riscos potenciais para o feto. As mulheres com potencial reprodutivo devem ser aconselhadas a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Enhertu e durante pelo menos 7 meses após a última dose de Enhertu. Os doentes do sexo masculino com parceiras com potencial reprodutivo devem ser aconselhados a utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Enhertu e durante pelo menos 4 meses após a última dose de Enhertu (ver secção 4.6).

Doentes com compromisso hepático moderado ou grave

Existem dados limitados em doentes com compromisso hepático moderado e não existem dados em doentes com compromisso hepático grave. Como o metabolismo e a excreção biliar são as principais vias de eliminação do inibidor da topoisomerase I, DXd, Enhertu deve ser administrado com precaução em doentes com compromisso hepático moderado e grave (ver secções 4.2 e 5.2).

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

A coadministração com ritonavir, um inibidor da OATP1B, CYP3A e gp-P, ou com itraconazol, um inibidor potente da CYP3A e gp-P, resultou num aumento clinicamente não significativo (de aproximadamente 10-20%) das exposições do trastuzumab deruxtecano ou do inibidor da

topoisomerase I libertado, DXd. Não são necessários ajustes posológicos durante a coadministração de trastuzumab deruxtecano com medicamentos que são inibidores da CYP3A ou dos transportadores OATP1B ou gp-P (ver secção 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar/Contraceção masculina e feminina

A gravidez em mulheres com potencial para engravidar deve ser verificada antes de se iniciar Enhertu.

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Enhertu e durante pelo menos 7 meses após a última dose.

Os homens com parceiras com potencial para engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes durante o tratamento com Enhertu e durante pelo menos 4 meses após a última dose.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de Enhertu em mulheres grávidas. Contudo, o trastuzumab, um antagonista dos recetores HER2, pode causar lesão fetal quando administrado a uma mulher grávida. Em notificações pós-comercialização, a utilização do trastuzumab durante a gravidez resultou em casos de oligohidrâmnios que, em alguns casos, se manifestou por hipoplasia pulmonar fatal, anomalias esqueléticas e morte neonatal. Com base em observações em animais e no seu mecanismo de ação, é de prever que o componente inibidor da topoisomerase I de Enhertu, DXd, possa causar lesão embriofetal quando administrado a uma mulher grávida (ver secção 5.3).

A administração de Enhertu a mulheres grávidas não é recomendada e as doentes devem ser informadas sobre os riscos potenciais para o feto antes de engravidarem. As mulheres que engravidem têm de contactar imediatamente o seu médico. Recomenda-se que seja efetuada uma monitorização rigorosa se uma mulher engravidar durante o tratamento com Enhertu ou no período de 7 meses após a última dose de Enhertu.

Amamentação

Desconhece-se se o trastuzumab deruxtecano é excretado no leite humano. A IgG humana é secretada no leite humano e o potencial para a sua absorção e de reações adversas graves para o bebé é desconhecido. Por conseguinte, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com Enhertu ou durante os 7 meses após a última dose. Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação da terapêutica com Enhertu tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e/ou o benefício da terapêutica para a mãe.

Fertilidade

Não foram conduzidos estudos específicos da fertilidade com o trastuzumab deruxtecano. Com base nos resultados de estudos de toxicidade em animais, Enhertu pode alterar a função reprodutiva masculina e a fertilidade. Desconhece-se se o trastuzumab deruxtecano ou os seus metabolitos são detetados no fluido seminal. Antes do início do tratamento, os doentes do sexo masculino devem ser informados de que devem procurar aconselhamento sobre conservação de espermatozoides. Os doentes do sexo masculino não podem congelar ou doar esperma durante todo o período de tratamento, e durante pelo menos 4 meses após a dose final de Enhertu.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de Enhertu sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos. Os doentes devem ser aconselhados a tomarem precauções quando conduzem ou utilizam máquinas caso sintam fadiga, tenham cefaleias ou tonturas durante o tratamento com Enhertu (ver secção 4.8).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

A população de segurança agrupada foi avaliada em relação aos doentes que receberam, pelo menos, uma dose de 5,4 mg/kg de Enhertu (n = 573) nos múltiplos tipos de tumores nos estudos clínicos. A duração mediana do tratamento neste grupo foi de 11,3 meses (intervalo: 0,7 a 37,9 meses).

As reações adversas mais frequentes foram náuseas (77,0%), fadiga (57,2%), vômitos (46,8%), alopecia (38,0%), neutropenia (34,6%), obstipação (33,9%), diminuição do apetite (33,7%), anemia (32,3%), diarreia (30,7%), dor musculoesquelética (27,4%), aumento das transaminases (24,4%), leucopenia (24,1%), trombocitopenia (23,0%) e infecção das vias respiratórias superiores (22,7%).

As reações adversas de Grau 3 ou 4 mais frequentes segundo os critérios do *National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI-CTCAE v.5.0) foram neutropenia (17,5%), anemia (8,4%), fadiga (6,3%), náuseas (6,3%), leucopenia (5,9%), trombocitopenia (5,8%), linfopenia (4,4%), hipocaliemia (4,0%), aumento das transaminases (2,8%), vômitos (2,6%), diarreia (2,1%), pneumonia (1,4%), neutropenia febril (1,4%) e diminuição do apetite (1,2%). Ocorreram reações adversas de Grau 5 em 1,6% dos doentes, incluindo DPI (1,4%).

As interrupções de administração da dose devido a reações adversas ocorreram em 33,9% dos doentes tratados com Enhertu. As reações adversas mais frequentes associadas com a interrupção da administração da dose foram neutropenia (14,0%), fadiga (3,8%), leucopenia (3,7%), trombocitopenia (3,3%), anemia (3,3%), infecção das vias respiratórias superiores (3,0%), náuseas (2,6%), DPI (2,4%) e pneumonia (2,3%). As reduções da dose ocorreram em 18,8% dos doentes tratados com Enhertu. As reações adversas mais frequentes associadas com a redução da dose foram náuseas (4,9%), fadiga (3,7%) e neutropenia (3,0%). A descontinuação da terapêutica devido a uma reação adversa ocorreu em 11,9% dos doentes tratados com Enhertu. A reação adversa mais frequente associada com a descontinuação permanente da terapêutica foi a DPI (8,6%).

Lista tabelada de reações adversas

As reações adversas em doentes que receberam pelo menos uma dose de Enhertu em estudos clínicos são apresentadas na Tabela 3. As reações adversas são indicadas de acordo com as Classes de Sistemas de Órgãos (CSO) e as categorias de frequência do MedDRA. As categorias de frequência são definidas como: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). As reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade dentro de cada classe de frequência.

Tabela 3: Reações adversas em doentes tratados com 5,4 mg/kg de trastuzumab deruxtecano em múltiplos tipos de tumores

Classe de sistemas de órgãos/termo preferido ou termo agrupado	Frequência
Infeções e infestações	
Infeção das vias respiratórias superiores ^a	Muito frequente
Pneumonia	Frequente
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Neutropenia ^b	Muito frequente
Anemia ^c	Muito frequente
Leucopenia ^d	Muito frequente

Classe de sistemas de órgãos/termo preferido ou termo agrupado	Frequência
Trombocitopenia ^e	Muito frequente
Linfopenia ^f	Muito frequente
Neutropenia febril	Frequente
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Hipocaliemia ^g	Muito frequente
Diminuição do apetite	Muito frequente
Desidratação	Frequente
Doenças do sistema nervoso	
Cefaleias ^h	Muito frequente
Tonturas	Muito frequente
Disgeusia	Frequente
Afeções oculares	
Visão turva	Frequente
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Doença pulmonar intersticial ⁱ	Muito frequente
Dispneia	Muito frequente
Tosse	Muito frequente
Epistaxe	Muito frequente
Doenças gastrointestinais	
Náuseas	Muito frequente
Vômitos	Muito frequente
Diarreia	Muito frequente
Dor abdominal ^j	Muito frequente
Obstipação	Muito frequente
Estomatite ^k	Muito frequente
Dispepsia	Muito frequente
Afeções hepatobiliares	
Aumento das transaminases ^l	Muito frequente
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Alopecia	Muito frequente
Erupção cutânea ^m	Frequente
Hiperpigmentação cutânea ⁿ	Frequente
Prurido	Frequente
Afeções musculoesqueléticas e do tecido conjuntivo	
Dor musculoesquelética ^o	Muito frequente

Classe de sistemas de órgãos/termo preferido ou termo agrupado	Frequência
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Fadiga ^p	Muito frequente
Pirexia	Muito frequente
Edema periférico	Frequente
Exames complementares de diagnóstico	
Diminuição da fração de ejeção ^q	Muito frequente
Peso diminuído	Muito frequente
Aumento da fosfatase alcalina sérica	Frequente
Aumento da bilirrubina sérica ^r	Frequente
Aumento da creatinina sérica	Frequente
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	
Reações relacionadas com a perfusão ^s	Frequente

^a Inclui gripe, doença tipo gripe, nasofaringite, faringite, sinusite, rinite e infecção das vias respiratórias superiores.

^b Inclui neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

^c Inclui anemia, diminuição da hemoglobina, diminuição da contagem de eritrócitos e diminuição do hematócrito.

^d Inclui leucopenia e diminuição da contagem de leucócitos.

^e Inclui trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas.

^f Inclui linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos.

^g Inclui hipocaliemia e diminuição do potássio no sangue.

^h Inclui cefaleias, cefaleia sinusal e enxaqueca.

ⁱ Doença pulmonar intersticial inclui acontecimentos que foram adjudicados como sendo DPI: pneumonite (n = 34), doença pulmonar intersticial (n = 24), pneumonia organizativa (n = 4), pneumonia (n = 1), massa pulmonar (n = 1), insuficiência respiratória aguda (n = 1), infiltração pulmonar (n = 1), linfangite (n = 1), fibrose pulmonar (n = 1), insuficiência respiratória (n = 4) e alveolite (n = 2).

^j Inclui desconforto abdominal, dor gastrointestinal, dor abdominal, dor na região inferior do abdómen e dor na região superior do abdómen.

^k Inclui estomatite, úlcera aftosa, ulceração na boca, erosão da mucosa oral, formação de bolhas na mucosa oral e erupção na mucosa oral.

^l Inclui aumento das transaminases, aumento da aspartato aminotransferase, aumento da alanina aminotransferase, aumento da gama glutamiltransferase, provas da função hepática alteradas e função hepática alterada.

^m Inclui erupção cutânea, erupção cutânea pustular e erupção cutânea maculopapular.

ⁿ Inclui hiperpigmentação cutânea, descoloração da pele e alterações da pigmentação.

^o Inclui lombalgia, mialgia, dor nas extremidades, dor musculoesquelética, espasmos musculares, dor óssea, dor no pescoço, dor torácica musculoesquelética e desconforto nos membros.

^p Inclui astenia, fadiga, mal-estar e letargia.

^q Inclui os parâmetros laboratoriais da diminuição da FEVE (n = 86) e/ou os termos preferidos de diminuição da fração de ejeção (n = 12), de insuficiência cardíaca (n = 1), de insuficiência cardíaca congestiva (n = 1) e de alteração do ventrículo esquerdo (n = 1).

^r Inclui aumento da bilirrubina sérica, hiperbilirrubinemia, aumento da bilirrubina conjugada e aumento da bilirrubina não conjugada no sangue.

^s Casos de reações relacionadas com a perfusão incluem reação relacionada com a perfusão (n = 11), hipersensibilidade (n = 2) e rubor (n = 1).

Descrição de reações adversas selecionadas

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Em doentes tratados com 5,4 mg/kg de Enhertu em estudos clínicos em múltiplos tipos de tumores (n = 573), a DPI ocorreu em 12,0% dos doentes. A maioria dos casos de DPI foi de Grau 1 (2,6%) e de Grau 2 (7,3%). Ocorreram casos de Grau 3 em 0,7% e não ocorreram casos de Grau 4. Os acontecimentos de Grau 5 ocorreram em 1,4% dos doentes. O tempo mediano até ao primeiro aparecimento foi de 5,5 meses (intervalo: 1,1 a 20,8) (ver secções 4.2 e 4.4).

Neutropenia

Em doentes tratados com 5,4 mg/kg de Enhertu nos estudos clínicos em múltiplos tipos de tumores (n = 573), foi notificada neutropenia em 34,6% dos doentes e 17,5% apresentaram acontecimentos de Grau 3 ou 4. O tempo mediano do início foi de 54 dias (intervalo: 1 dia a 18,0 meses) e a duração mediana do primeiro acontecimento foi de 22 dias (intervalo: 2 dias a 9,0 meses). A neutropenia febril foi notificada em 1,4% dos doentes (ver secção 4.2).

Diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda

Em doentes tratados com 5,4 mg/kg de Enhertu nos estudos clínicos em múltiplos tipos de tumores (n = 573), foi notificada uma diminuição da FEVE em 15 doentes (2,6%), dos quais 2 (0,3%) foram de Grau 1, 11 (1,9%) foram de Grau 2, e 2 (0,3%) foram de Grau 3. A frequência da diminuição da FEVE observada com base nos parâmetros laboratoriais (ecocardiograma ou exame por MUGA) e foi de 85/539 (15,8%) para o Grau 2 e 1 (0,2%) para o Grau 3. O tratamento com Enhertu não foi estudado em doentes com uma FEVE inferior a 50% antes do início do tratamento (ver secção 4.2).

Imunogenicidade

Como com todas as proteínas terapêuticas, existe um potencial para imunogenicidade. Em todas as doses avaliadas nos estudos clínicos, 2,1% (27/1311) dos doentes avaliáveis desenvolveram anticorpos contra o trastuzumab deruxtecano após o tratamento com Enhertu. A incidência de anticorpos neutralizantes contra o trastuzumab deruxtecano foi de 0,1% (1/1311). Não houve associação entre o desenvolvimento de anticorpos e as reações de tipo alérgico.

População pediátrica

A segurança não foi estabelecida nesta população.

Idosos

Em doentes tratados com 5,4 mg/kg de Enhertu em estudos clínicos em múltiplos tipos de tumores (n = 573), 25,0% tinham 65 anos ou mais de idade e 4,2% tinham 75 anos ou mais de idade. Observou-se uma incidência mais elevada de reações adversas de Grau 3-4 em doentes com 65 anos ou mais de idade (51,7%) em comparação com os doentes com menos de 65 anos de idade (41,4%), levando a mais descontinuações devido a reações adversas.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

A dose máxima tolerada de trastuzumab deruxtecano não foi determinada. Nos estudos clínicos não se estudaram doses únicas superiores a 8,0 mg/kg. No caso de sobredosagem, os doentes têm de ser atentamente monitorizados quanto à presença de sinais ou sintomas de reações adversas e o tratamento sintomático apropriado tem de ser iniciado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: agentes antineoplásicos, inibidores do HER2 (Recetor do Factor de Crescimento Epidérmico Humano 2), código ATC: L01FD04

Mecanismo de ação

Enhertu, o trastuzumab deruxtecano, é um anticorpo-fármaco conjugado direcionado para HER2. O anticorpo é uma IgG1 humanizada anti-HER2 unida ao deruxtecano, um inibidor da topoisomerase I (DXd), através de uma ligação por um ligante clivável baseado num tetrapéptido. O anticorpo-fármaco conjugado é estável no plasma. A função da porção do anticorpo é a de se ligar ao HER2 expresso na superfície de certas células tumorais. Após a ligação, o complexo de trastuzumab deruxtecano é sujeito a internalização e a clivagem intracelular do ligante através de enzimas lisosomais que estão reguladas positivamente nas células tumorais. Após a libertação, o DXd com permeabilidade membranar causa lesão do ADN e morte celular por apoptose. O DXd, um derivado do exatecano, é aproximadamente 10 vezes mais potente do que o SN-38, o metabolito ativo do irinotecano.

Estudos *in vitro* indicam que a porção do anticorpo do trastuzumab deruxtecano, que tem a mesma sequência de aminoácidos que o trastuzumab, também se liga ao FcγRIIIa e ao complemento C1q. O anticorpo atua como mediador da citotoxicidade celular dependente de anticorpos (ADCC) nas células do cancro da mama humano que sobre-expressam HER2. Além disso, o anticorpo inibe a sinalização através da via da fosfatidilinositol 3-cinase (PI3-K) nas células do cancro da mama humano que sobre-expressam HER2.

Eficácia clínica

DESTINY-Breast03

A eficácia e segurança de Enhertu foram estudadas no DESTINY-Breast03, um estudo de fase 3, multicêntrico, aberto, controlado com ativo, aleatorizado, com dois braços, que incluiu doentes com cancro da mama HER2-positivo, irressecável ou metastizado, que receberam terapêutica anterior com trastuzumab e um taxano para a doença metastática, ou que desenvolveram recorrência da doença durante ou no período de 6 meses após terem concluído a terapêutica adjuvante.

Foram necessárias amostras de arquivo de tumores da mama para demonstrar a positividade de HER2 definida como HER2 IHC 3+ ou ISH-positivo. O estudo excluiu doentes com antecedentes de DPI/pneumonite tratada com esteroides ou de DPI/pneumonite no rastreio, doentes com metástases cerebrais não tratadas ou sintomáticas, doentes com antecedentes de doença cardíaca clinicamente significativa e doentes com tratamento anterior com um anticorpo-fármaco conjugado anti-HER2 no enquadramento metastático. Os doentes foram aleatorizados 1:1 para receberem 5,4 mg/kg de Enhertu (N = 261) ou 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina (N = 263) administrados por perfusão intravenosa, uma vez em intervalos de três semanas. A aleatorização foi estratificada em função do estado do recetor hormonal, tratamento anterior com pertuzumab e antecedentes de doença visceral. O tratamento foi administrado até à progressão da doença, morte, retirada do consentimento ou toxicidade inaceitável.

A medida do resultado primário da eficácia foi a sobrevida livre de progressão (*progression-free survival* - PFS), conforme avaliado por revisão central independente em ocultação (*blinded independent central review* - BICR), de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos v1.1 (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* - RECIST). A sobrevida global (*overall survival* - OS) era uma medida chave do resultado de eficácia secundário. A PFS com base na avaliação feita pelo investigador, a taxa de resposta objetiva (*objective response rate* - ORR) confirmada e a duração da resposta (*duration of response* - DOR) eram parâmetros de avaliação secundários.

Os dados demográficos do doente e as características da doença no início do estudo estavam equilibrados entre os braços de tratamento. Dos 524 doentes aleatorizados, os dados demográficos e as características da doença no início do estudo eram: idade mediana 54 anos (intervalo: 20 a 83); 65 anos de idade ou mais (20,2%); sexo feminino (99,6%); asiáticos (59,9%), caucasianos (27,3%), negros ou afro-americanos (3,6%); estado de desempenho do *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) de 0 (62,8%) ou 1 (36,8%); estado do recetor hormonal (positivo: 51,9%); presença de doença visceral (73,3%); metástases cerebrais anteriormente tratadas e estáveis (21,8%); e 48,3% dos doentes tinham recebido uma linha de terapêutica sistémica anterior no enquadramento metastático. A percentagem de doentes que não tinham recebido tratamento anterior para a doença metastática foi de 9,5%. A percentagem de doentes que tinham sido tratados anteriormente com pertuzumab foi de 61,1%.

Na análise interina pré-especificada para a PFS com base nos 245 acontecimentos (73% dos acontecimentos totais planeados para a análise final), o estudo revelou uma melhoria estatisticamente significativa da PFS, de acordo com a BICR, nos doentes aleatorizados para Enhertu em comparação com o trastuzumab emtansina. A sobrevida global (*overall survival* - OS) era imatura na altura da análise.

Tabela 4: Resultados de eficácia no DESTINY-Breast03 (conjunto de análise com intenção de tratar)

Parâmetro da eficácia	Enhertu N = 261	trastuzumab emtansina N = 263
Sobrevida livre de progressão (PFS) de acordo com a BICR		
Número de acontecimentos (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediana, meses (IC 95%)	NA (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Razão de risco (IC 95%)	0,28 (0,22; 0,37)	
Valor de p	p < 0,000001 [†]	
Sobrevida global (OS)		
Número de acontecimentos (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Mediana, meses (IC 95%)	NA (NE, NE)	NA (NE, NE)
Sobrevida aos 9 meses (IC 95%)	96,1% (92,8; 97,9)	91,3% (87,1; 94,2)
Razão de risco (IC 95%)	0,55 (0,36; 0,86)	
Taxa de resposta objetiva confirmada (ORR) de acordo com a BICR		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
IC 95%	(74,3; 84,4)	(28,5; 40,3)
Resposta completa n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
Resposta parcial n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)
Duração da resposta de acordo com a BICR		
Mediana, meses (IC 95%)	NA (20,3; NE)	NA (12,6; NE)

IC = intervalo de confiança; NE = não estimável; NA = não atingido

[†]apresentado na forma de 6 casas decimais

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida livre de progressão de acordo com a BICR (conjunto de análise com intenção de tratar)

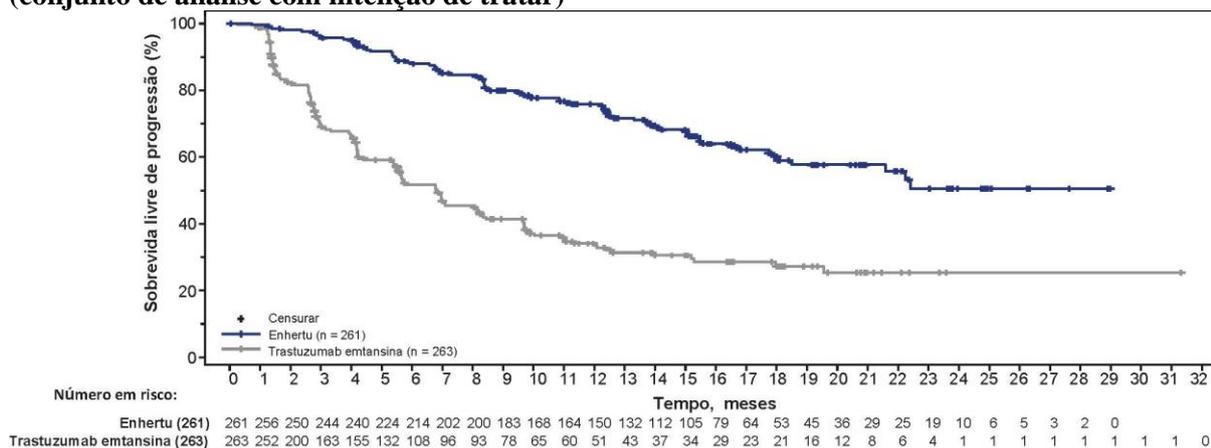
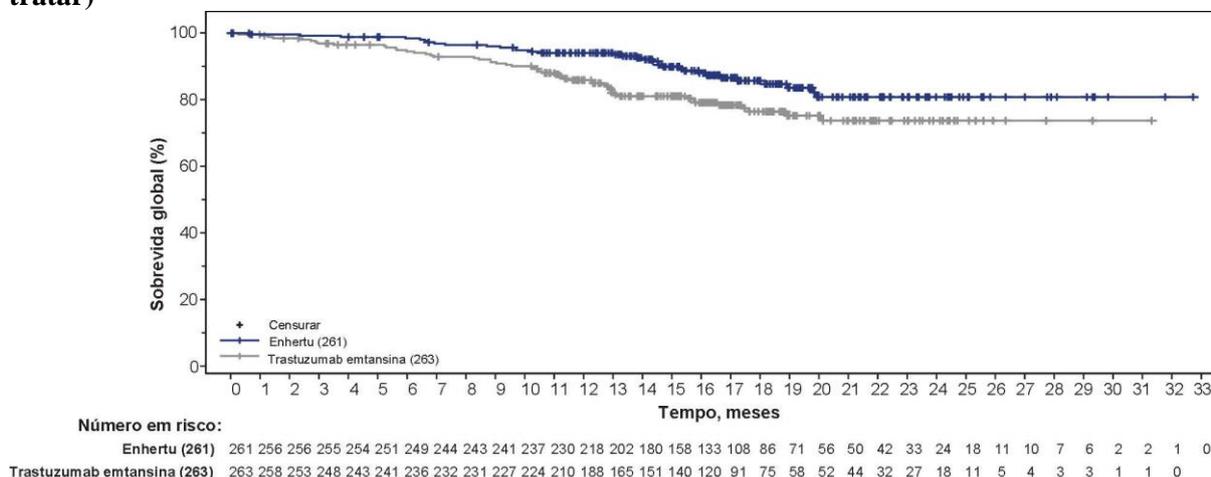


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de sobrevida global (conjunto de análise com intenção de tratar)



Foram observados resultados semelhantes de PFS nos subgrupos pré-especificados, incluindo terapêutica anterior com pertuzumab, estado do recetor hormonal e presença de doença visceral.

DESTINY-Breast01

A eficácia e a segurança de Enhertu foram estudadas em DESTINY-Breast01, um estudo de fase 2, com um único braço de tratamento, em aberto, multicêntrico, que incluiu doentes com cancro da mama HER2-positivo, irrissecável e/ou metastizado, que tinham recebido dois ou mais regimes anteriores anti-HER2, incluindo trastuzumab emtansina (100%), trastuzumab (100%) e pertuzumab (65,8%). Foram necessárias amostras de arquivo de tumores da mama para demonstrar a positividade de HER2 definida como HER2 IHC 3+ ou ISH-positivo. O estudo excluiu doentes com antecedentes de DPI tratada ou de DPI no rastreio, doentes com metástases cerebrais não tratadas ou sintomáticas, e doentes com antecedentes de doença cardíaca clinicamente significativa. Os doentes incluídos tinham pelo menos uma lesão mensurável pelos *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors* (RECIST v1.1 - Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos). Enhertu foi administrado por perfusão intravenosa na dose de 5,4 mg/kg uma vez, em intervalos de três semanas, até à progressão da doença, morte, retirada do consentimento ou toxicidade inaceitável. O parâmetro de avaliação primário da eficácia consistiu na taxa de resposta objetiva (ORR - *objective response rate*) confirmada de acordo com os RECIST v1.1 na população com intenção de tratar (ITT), avaliada por revisão central independente. O parâmetro de avaliação secundário da eficácia foi a duração da resposta (DOR - *duration of response*).

Dos 184 doentes incluídos no estudo DESTINY-Breast01, as características demográficas e da doença no início do estudo foram: idade mediana 55 anos (intervalo: 28 a 96); 65 anos ou mais de idade

(23,9%); sexo feminino (100%); raça branca (54,9%), asiática (38,0%), negra ou afro-americana (2,2%); estado de desempenho 0 (55,4%) ou 1 (44,0%) segundo o *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG); estado dos recetores hormonais (positivo: 52,7%); presença de doença visceral (91,8%); metástases cerebrais previamente tratadas e estáveis (13,0%); número mediano de terapêuticas anteriores no contexto de metástases: 5 (intervalo: 2 a 17); soma dos diâmetros das lesões alvo (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Uma análise anterior (duração mediana do seguimento de 11,1 meses [intervalo: 0,7 a 19,9 meses]) revelou uma taxa de resposta objetiva confirmada de 60,9% (IC 95%: 53,4; 68,0) com 6,0% sendo respondedores completos e 54,9% respondedores parciais; 36,4% tinham doença estável, 1,6% tinham doença progressiva e 1,1% não eram avaliáveis. A duração mediana da resposta nessa altura foi de 14,8 meses (IC 95%: 13,8; 16,9) tendo 81,3% dos respondedores uma resposta de ≥ 6 meses (IC 95%: 71,9; 87,8). Os resultados da eficácia obtidos na data do fecho dos dados atualizados com uma duração mediana do seguimento de 20,5 meses (intervalo: 0,7 a 31,4 meses) estão apresentados na Tabela 5.

Tabela 5: Resultados da eficácia no estudo DESTINY-Breast01 (conjunto da análise com intenção de tratar)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Taxa de resposta objetiva confirmada (IC 95%)*	61,4% (54,0; 68,5)
Resposta completa (RC)	6,5%
Resposta parcial (RP)	54,9%
Duração da resposta[‡]	
Mediana, meses (IC 95%)	20,8 (15,0; NA)
% com uma duração da resposta ≥ 6 meses (IC 95%) [§]	81,5% (72,2; 88,0)

ORR: IC 95% calculado utilizando o método de Clopper-Pearson

IC = intervalo de confiança

ICs 95% calculados utilizando o método de Brookmeyer-Crowley

*As respostas confirmadas (por revisão central independente sob ocultação) foram definidas como uma resposta registada de RC ou de RP, confirmada por repetição do exame imagiológico não menos de 4 semanas após a visita na qual foi observada a resposta pela primeira vez.

[†]Dos 184 doentes, 35,9% tinham doença estável, 1,6% tinham doença progressiva e 1,1% não eram avaliáveis.

[‡] Inclui 73 doentes com dados censurados

[§]Baseado numa estimativa de Kaplan-Meier

NA = não atingido

Observou-se atividade antitumoral consistente em todos os subgrupos pré-especificados com base numa terapêutica anterior com pertuzumab e no estado dos recetores hormonais.

População pediátrica

A Agência Europeia de Medicamentos dispensou a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos em todos os subgrupos da população pediátrica para a indicação de cancro da mama (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

O trastuzumab deruxtecano é administrado por via intravenosa. Não se realizaram estudos com outras vias de administração.

Distribuição

Com base numa análise farmacocinética populacional, o volume de distribuição do compartimento central (V_c) de trastuzumab deruxtecano e do inibidor da topoisomerase I, DXd, foram estimados em 2,71 l e 27,0 l, respetivamente.

A média da ligação às proteínas plasmáticas humanas do DXd *in vitro* foi de aproximadamente 97%.

A razão da concentração do sangue e do plasma do DXd *in vitro* foi de aproximadamente 0,6.

Biotransformação

O trastuzumab deruxtecano sofre uma clivagem intracelular pelas enzimas lisosomais para libertar o DXd.

Prevê-se que o anticorpo monoclonal humanizado IgG1 anti-HER2 seja degradado em pequenos péptidos e aminoácidos através de vias catabólicas da mesma maneira que as IgG endógenas.

Estudos *in vitro* do metabolismo em microsomas hepáticos humanos indicam que o DXd é metabolizado principalmente pela CYP3A4 através de vias oxidativas.

Eliminação

Com base numa análise farmacocinética populacional, após administração intravenosa de trastuzumab deruxtecano em doentes com cancro da mama HER2-positivo metastizado, a depuração do trastuzumab deruxtecano foi estimada em 0,42 l/dia e a depuração do DXd foi de 19,4 l/h. No ciclo 3, a semivida de eliminação aparente (t_{1/2}) do trastuzumab deruxtecano e do DXd libertado foi de aproximadamente 7 dias. Observou-se uma acumulação moderada (aproximadamente 35% no ciclo 3 em comparação com o ciclo 1) do trastuzumab deruxtecano.

Após a administração intravenosa do DXd a ratos, a principal via de excreção foram as fezes através da via biliar. O DXd foi o componente mais abundante na urina, fezes e bílis. Após uma administração intravenosa única de trastuzumab deruxtecano (6,4 mg/kg) a macacos, o DXd libertado inalterado foi o componente mais abundante na urina e nas fezes. A excreção do DXd não foi estudada em humanos.

Interações *in vitro*

Efeitos de Enhertu na farmacocinética de outros medicamentos

Estudos *in vitro* indicam que o DXd não inibe as principais enzimas do CYP450 incluindo as CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A. Estudos *in vitro* indicam que o DXd não inibe os transportadores OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, gp-P, BCRP ou BSEP.

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de Enhertu

In vitro, o DXd foi um substrato da gp-P, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 e BCRP. Não são de prever interações clinicamente significativas com medicamentos que são inibidores dos transportadores MATE2-K, MRP1, gp-P, OATP1B1 ou BCRP (ver secção 4.5).

Linearidade/não linearidade

A exposição do trastuzumab deruxtecano e do DXd libertado quando administrados por via intravenosa aumentou em proporção com a dose no intervalo de doses de 3,2 mg/kg a 8,0 mg/kg (aproximadamente 0,6 a 1,5 vezes a dose recomendada) com uma variabilidade interindividual baixa a moderada. Com base numa análise farmacocinética populacional, a variabilidade interindividual das depurações de eliminação do trastuzumab deruxtecano e do DXd foi de aproximadamente 25% e relativamente ao volume de distribuição central foi de aproximadamente 16% e 42%, respetivamente. A variabilidade intraindividual dos valores da AUC (área sob a curva da concentração sérica *versus* tempo) do trastuzumab deruxtecano e do DXd foi de aproximadamente 8% e 14%, respetivamente.

Populações especiais

Com base numa análise farmacocinética populacional, a idade (20-96 anos), raça, etnia, sexo e peso corporal não tiveram um efeito clinicamente significativo na exposição do trastuzumab deruxtecano ou do DXd libertado.

Idosos

A análise farmacocinética populacional revelou que a idade (intervalo: 20-96 anos) não afetou a farmacocinética do trastuzumab deruxtecano.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos específicos no compromisso renal. Com base numa análise farmacocinética populacional que incluiu doentes com compromisso renal ligeiro (depuração da creatinina [CLcr] ≥ 60 e < 90 ml/min) ou moderado (CLcr ≥ 30 e < 60 ml/min) (estimada pelo método de Cockcroft-Gault), a farmacocinética do DXd libertado não foi afetada pelo compromisso renal ligeiro ou moderado em comparação com a função renal normal (CLcr ≥ 90 ml/min).

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos específicos no compromisso hepático. Com base numa análise farmacocinética populacional, o impacto de alterações na farmacocinética do trastuzumab deruxtecano em doentes com um nível de bilirrubina total $\leq 1,5$ vezes o LSN, independentemente do nível da AST, não é clinicamente significativo. Existem dados insuficientes em doentes com um nível de bilirrubina total $> 1,5$ a 3 vezes o LSN, independentemente do nível da AST para se chegar a qualquer conclusão, e não existem dados no caso de doentes com um nível de bilirrubina total > 3 vezes o LSN independentemente do nível da AST (ver secções 4.2 e 4.4).

População pediátrica

Não foram realizados estudos para investigar a farmacocinética do trastuzumab deruxtecano em crianças ou adolescentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Observaram-se, em animais, toxicidades a nível dos órgãos linfáticos e hematopoiéticos, intestinos, rins, pulmões, testículos e pele após a administração de trastuzumab deruxtecano em níveis de exposição do inibidor da topoisomerase I (DXd) inferiores à exposição plasmática clínica. Nestes animais, os níveis de exposição do anticorpo-fármaco conjugado (ADC) foram semelhantes ou superiores à exposição plasmática clínica.

O DXd foi clastogénico tanto no ensaio *in vivo* do micronúcleo de medula óssea de rato como no ensaio *in vitro* da aberração cromossómica no pulmão de hamster chinês e não foi mutagénico num ensaio *in vitro* de mutação reversa bacteriana.

Não foram realizados estudos de carcinogenicidade com trastuzumab deruxtecano.

Não foram realizados estudos específicos de fertilidade com trastuzumab deruxtecano. Com base nos resultados de estudos de toxicidade geral em animais, o trastuzumab deruxtecano pode prejudicar a função reprodutiva masculina e a fertilidade.

Não foram realizados estudos de toxicidade reprodutiva ou do desenvolvimento com trastuzumab deruxtecano. Com base em estudos de toxicidade geral em animais, o trastuzumab deruxtecano e o DXd foram tóxicos para células em divisão rápida (órgão linfáticos/hematopoiéticos, intestino ou testículos) e o DXd foi genotóxico, sugerindo um potencial para embriotoxicidade e teratogenicidade.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

L-histidina
Cloridrato de L-histidina mono-hidratado
Sacarose
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

A solução para perfusão de cloreto de sódio não pode ser utilizada para a reconstituição ou a diluição visto que pode causar formação de partículas.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis antes da abertura

4 anos.

Solução reconstituída

A estabilidade química e física em uso foi demonstrada durante 24 horas entre 2 °C e 8 °C.

Do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Se não for imediatamente utilizado, os tempos e as condições de conservação antes da utilização são da responsabilidade do utilizador e, normalmente, não devem ser superiores a 24 horas entre 2 °C e 8 °C, a não ser que a reconstituição tenha sido efetuada em condições assépticas controladas e validadas.

Solução diluída

Recomenda-se que a solução diluída seja utilizada imediatamente. Se não for imediatamente utilizada, a solução reconstituída diluída em sacos de perfusão contendo solução de glucose a 5% pode ser conservada à temperatura ambiente (≤ 30 °C) até 4 horas ou no frigorífico entre 2 °C e 8 °C até 24 horas, protegida da luz. Estes períodos de conservação têm início na altura da reconstituição.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).

Não congelar.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Enhertu é fornecido em frascos para injetáveis de vidro de borossilicato de cor âmbar de Tipo I de 10 ml, vedados com uma rolha de borracha butílica laminada com resina fluorada e uma cápsula de fecho cravada amarela de destacar, de polipropileno/alumínio.

Cada embalagem exterior contém 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

De modo a evitar erros relacionados com o medicamento, é importante verificar os rótulos dos frascos para injetáveis para assegurar que o medicamento a ser preparado e administrado é Enhertu (trastuzumab deruxtecano) e não trastuzumab ou trastuzumab emtansina.

Devem utilizar-se procedimentos apropriados para a preparação de medicamentos quimioterapêuticos. Deve utilizar-se a técnica asséptica apropriada para os procedimentos seguintes de reconstituição e diluição.

Reconstituição

- Reconstituir imediatamente antes da diluição.
- Poderá ser necessário mais do que um frasco para injetáveis para uma dose completa. Calcular a dose (mg), o volume total da solução reconstituída de Enhertu necessário, e o número de frascos para injetáveis de Enhertu necessários (ver secção 4.2).
- Reconstituir cada frasco para injetáveis de 100 mg utilizando uma seringa estéril para injetar lentamente 5 ml de água para preparações injetáveis em cada frasco para injetáveis de modo a obter uma concentração final de 20 mg/ml.
- Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis até à dissolução completa. Não agitar.
- Inspeccionar a solução reconstituída quanto à presença de partículas e descoloração. A solução deve ser límpida e incolor a amarelo claro. Não utilizar se observar partículas visíveis ou se a solução estiver turva ou descolorida.
- Se não forem imediatamente utilizados, conservar os frascos para injetáveis de Enhertu reconstituídos no frigorífico entre 2 °C e 8 °C até 24 horas a partir da altura da reconstituição, protegidos da luz. Não congelar.
- O medicamento reconstituído não contém conservantes e destina-se apenas a utilização única.

Diluição

- Diluir o volume calculado de Enhertu reconstituído num saco de perfusão contendo 100 ml de solução de glucose a 5%. Não utilizar uma solução de cloreto de sódio (ver secção 6.2). Recomenda-se um saco de perfusão de polivinilcloreto ou de poliolefina (copolímero de etileno e polipropileno).
- Inverter cuidadosamente o saco de perfusão para misturar muito bem a solução. Não agitar.
- Cobrir o saco de perfusão para proteger da luz.
- Se não for imediatamente utilizado, conservar à temperatura ambiente até 4 horas incluindo preparação e perfusão, ou no frigorífico entre 2 °C e 8 °C até 24 horas, protegido da luz. Não congelar.
- Eliminar qualquer porção não utilizada que reste no frasco para injetáveis.

Administração

- Se a solução preparada para a perfusão for conservada refrigerada (2 °C a 8 °C), recomenda-se que se deixe a solução equilibrar à temperatura ambiente antes da administração, protegida da luz.
- Administrar Enhertu por perfusão intravenosa apenas com um filtro de polietersulfona (PES) ou de polissulfona (PS) em linha, de 0,20 ou 0,22 micrones.

- A dose inicial deve ser administrada na forma de uma perfusão intravenosa de 90 minutos. Se a perfusão anterior foi bem tolerada, as doses subsequentes de Enhertu podem ser administradas na forma de perfusões de 30 minutos. Não administrar por injeção intravenosa direta ou por bólus (ver secção 4.2).
- Cobrir o saco de perfusão para proteger da luz.
- Não misturar Enhertu com outros medicamentos nem administrar outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Alemanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1508/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 18 de janeiro de 2021
Data da última renovação: 12 de novembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

{DD de mês de AAAA}

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Suíça

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Alemanha

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) deverá apresentar o primeiro RPS para este medicamento no prazo de 6 meses após a concessão da autorização.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos

- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

São necessárias medidas adicionais de minimização do risco para a utilização segura e eficaz do medicamento.

Antes do lançamento em cada Estado Membro, o Titular da AIM tem de chegar a acordo sobre o conteúdo e formato dos materiais educacionais, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente. O Titular da AIM deve assegurar que, em cada Estado Membro onde ENHERTU (trastuzumab deruxtecano) é comercializado, todos os profissionais de saúde e doentes/prestadores de cuidados que poderão prescrever, dispensar e receber ENHERTU (trastuzumab deruxtecano) têm acesso/recebem os seguintes materiais educacionais, a ser distribuídos pelas entidades profissionais, os quais consistem no seguinte:

I) Guia do Profissional de saúde (PS) para a DPI/pneumonite

O Guia do PS contém os seguintes elementos chave:

- Resumo dos dados importantes da DPI/pneumonite induzida pelo trastuzumab deruxtecano (p. ex., frequência, grau, período de tempo até ao início) observados no contexto dos ensaios clínicos.
- Descrição da monitorização apropriada e da avaliação da DPI/pneumonite em doentes medicados com trastuzumab deruxtecano.
- Descrição detalhada do tratamento da DPI/pneumonite em doentes tratados com trastuzumab deruxtecano, incluindo as orientações para a interrupção do medicamento, redução e descontinuação do tratamento na DPI/pneumonite.
- Lembrar o PS que deve repetir a informação sobre os sinais e sintomas da DPI/pneumonite em cada visita do doente, incluindo quando este deverá consultar um PS (p. ex., os sintomas a que devem estar atentos; a importância de comparecer às consultas programadas).
- Lembrar o PS que deve dar ao doente o Cartão do Doente (CD), incluindo o conselho de que o doente deve ter este cartão sempre com ele.

Cartão do Doente

O Cartão do Doente contém os seguintes elementos chave:

- Descrição dos riscos importantes da DPI/pneumonite associados à utilização de trastuzumab deruxtecano.
- Descrição dos principais sinais e sintomas da DPI/pneumonite e as orientações para quando deverá consultar um PS.
- Detalhes de contacto do prescriptor de trastuzumab deruxtecano.
- Nota remissiva ao Folheto Informativo do Doente.

II) Guia do Profissional de Saúde para prevenção de erros de medicação

O Guia do PS contém os seguintes elementos chave:

- Alertar os PS para um risco de potencial confusão entre Enhertu (trastuzumab deruxtecano) e outros medicamentos contendo trastuzumab e o anticorpo-fármaco conjugado direcionado para HER2 Kadcyla® (trastuzumab emtansina).
- Medidas de mitigação relativas a erros de prescrição resultantes das semelhanças nos nomes das substâncias ativas e as medidas para evitar erros durante a fase de prescrição pelos médicos.
- Comparação do aspeto comercial entre Enhertu (trastuzumab deruxtecano) e outros medicamentos contendo trastuzumab e o anticorpo-fármaco conjugado direcionado para HER2 Kadcyla® (trastuzumab emtansina).

- Estratégias de mitigação potenciais para evitar erros durante a fase de preparação pelos farmacêuticos.
- Informação detalhada sobre a posologia, modo de administração e preparação, assim como as instruções para evitar erros de medicação durante a fase de administração pelos enfermeiros.

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONAL

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicional e de acordo com o artigo 14-a do Regulamento (CE) n.º 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
De modo a confirmar a eficácia e segurança de Enhertu no tratamento de doentes adultos com cancro da mama HER2-positivo, não ressecionável ou metastático, que receberam dois ou mais regimes anteriores anti-HER2, o Titular da AIM deve submeter os resultados interinos do estudo DS-8201-A-U301, um estudo de fase 3 controlado com ativo, sem ocultação, aleatorizado, multicêntrico de Enhertu <i>versus</i> um tratamento à escolha do investigador para indivíduos com cancro da mama HER2-positivo, não ressecionável e/ou metastático, tratadas previamente com terapêuticas anteriores anti-HER2 como cuidados padrão, incluindo T-DM1.	4º Trimestre de 2022

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Enhertu 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab deruxtecano

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém: 100 mg de trastuzumab deruxtecano.
Após a reconstituição, um frasco para injetáveis de 5 ml de solução contém 20 mg/ml de trastuzumab deruxtecano.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, polissorbato 80.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para via intravenosa após reconstituição e diluição.
Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

Citotóxico

Enhertu não deve ser substituído por trastuzumab ou por trastuzumab emtansina.

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C).
Não congelar.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Alemanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/20/1508/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Enhertu 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão
trastuzumab deruxtecano
Via i.v. após reconstituição e diluição

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

100 mg

6. OUTROS

Citotóxico

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Enhertu 100 mg pó para concentrado para solução para perfusão trastuzumab deruxtecano

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de lhe ser administrado este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Enhertu e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Enhertu
3. Como é administrado Enhertu
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Enhertu
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Enhertu e para que é utilizado

O que é Enhertu

Enhertu é um medicamento contra o cancro que contém a substância ativa trastuzumab deruxtecano. Uma parte do medicamento é um anticorpo monoclonal que se liga especificamente às células que têm a proteína HER2 na sua superfície (HER2-positivo), como acontece com algumas células do cancro da mama. A outra parte ativa de Enhertu é o DXd, uma substância que pode matar as células cancerígenas. Assim que o medicamento se liga às células cancerígenas HER2-positivo, o DXd penetra nas células e mata-as.

Para que é utilizado Enhertu

Enhertu é utilizado para tratar adultos que têm:

- **Cancro da mama HER2-positivo** que se disseminou por outras partes do corpo ou que não pode ser removido por cirurgia, e
- que tentaram um ou mais outros tratamentos especificamente para o cancro da mama HER2-positivo.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Enhertu

Não lhe pode ser administrado Enhertu

- se tem alergia ao trastuzumab deruxtecano ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Se não tiver a certeza se tem alergia, fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Enhertu.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado Enhertu ou durante o tratamento, se tiver:

- tosse, falta de ar, febre, ou outros novos problemas respiratórios ou agravamento dos mesmos. Estes podem ser sintomas de uma doença dos pulmões grave e potencialmente fatal chamada doença pulmonar intersticial. Antecedentes de doença pulmonar ou problemas renais poderão aumentar o risco de desenvolver doença pulmonar intersticial. O seu médico poderá ter de fazer monitorização pulmonar enquanto estiver a tomar este medicamento.
- arrepios, febre, aftas na boca, dor de estômago ou dor ao urinar. Estes podem ser sintomas de uma infeção causada por uma diminuição do número de um tipo de glóbulos brancos chamados neutrófilos.
- nova falta de ar ou agravamento da mesma, tosse, cansaço, inchaço dos tornozelos ou pernas, batimento irregular do coração, aumento súbito do peso, tonturas, ou perda de consciência. Estes podem ser sintomas de uma condição na qual o seu coração não consegue bombear suficientemente bem o sangue (diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda).
- problemas de fígado. O seu médico pode ter de monitorizar o seu fígado enquanto estiver a tomar este medicamento.

O seu médico efetuará análises antes e durante o tratamento com Enhertu.

Crianças e adolescentes

Enhertu não é recomendado para ninguém com menos de 18 anos de idade. Isto porque não existe informação sobre como atua neste grupo de idades.

Outros medicamentos e Enhertu

Informe o seu médico ou enfermeiro se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Gravidez, amamentação, contraceção e fertilidade

- **Gravidez**
Enhertu **não é recomendado** durante a gravidez porque este medicamento pode lesar o feto. Se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico antes de tomar este medicamento.
- **Amamentação**
Não deve amamentar durante o tratamento com Enhertu e durante pelo menos 7 meses após a última dose. Isto porque não se sabe se Enhertu passa para o leite materno. Fale com o seu médico sobre este assunto.
- **Contraceção**
Utilize métodos contraceptivos eficazes (planeamento familiar) para evitar engravidar enquanto está a ser tratada com Enhertu.

As mulheres que tomam Enhertu devem continuar a utilizar métodos contraceptivos durante pelo menos 7 meses após a última dose de Enhertu.

Os homens que tomam Enhertu cuja parceira pode engravidar devem utilizar métodos contraceptivos eficazes:

- durante o tratamento e
- durante pelo menos 4 meses após a última dose de Enhertu.

Fale com o seu médico para saber qual é o melhor método contraceptivo para si. Fale também com o seu médico antes de parar de utilizar o método contraceptivo.

- **Fertilidade**

Se é um homem que está a ser tratado com Enhertu, não deve conceber uma criança durante 4 meses após o tratamento e deve aconselhar-se sobre a conservação de esperma antes do tratamento porque o medicamento pode reduzir a sua fertilidade. Por conseguinte, discuta este assunto com o seu médico antes de iniciar o tratamento.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Não é provável que Enhertu diminua a sua capacidade de conduzir ou utilizar máquinas. Tenha cuidado caso se sinta cansado, tenha tonturas ou dores de cabeça.

3. Como é administrado Enhertu

Enhertu ser-lhe-á administrado num hospital ou clínica:

- A dose recomendada de Enhertu é de 5,4 mg por cada quilograma do seu peso, em intervalos de 3 semanas.
- O seu médico ou enfermeiro irá administrar-lhe Enhertu por perfusão (gota-a-gota) numa veia.
- A primeira perfusão será administrada durante 90 minutos. Se esta correr bem, as perfusões das suas visitas seguintes podem ser-lhe administradas durante 30 minutos.
- O seu médico decidirá quantos tratamentos irá necessitar.
- Se tiver sintomas relacionados com a perfusão, o seu médico ou enfermeiro pode diminuir a velocidade da perfusão ou interromper ou parar o seu tratamento.
- Antes e durante o tratamento com Enhertu, o seu médico efetuará exames que podem incluir:
 - análises ao sangue para verificar as suas células sanguíneas, fígado e rins
 - exames para verificar o seu coração e pulmões.
- O seu médico pode diminuir a sua dose, ou parar de forma temporária ou permanente o seu tratamento dependendo dos efeitos indesejáveis que tiver.

Se faltar a uma consulta para administração de Enhertu

Contacte imediatamente o seu médico para agendar nova consulta.

É muito importante que não se esqueça de uma dose deste medicamento.

Se parar de receber Enhertu

Não pare o tratamento com Enhertu sem perguntar ao seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou enfermeiro.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Informe o seu médico se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo efeitos não indicados neste folheto.

Fale imediatamente com o seu médico se detetar qualquer um dos seguintes sintomas. Podem ser sinais de uma situação grave, possivelmente fatal. Obter o tratamento médico imediatamente pode ajudar a evitar que estes problemas se agravem.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- Uma doença pulmonar chamada doença pulmonar intersticial com sintomas que podem incluir tosse, falta de ar, febre, ou outros novos problemas respiratórios ou agravamento dos mesmos.

- Uma infecção causada pela diminuição do número de neutrófilos (um tipo de glóbulo branco) com sintomas que podem incluir arrepios, febre, aftas na boca, dor de estômago ou dor ao urinar.
- Um problema de coração chamado diminuição da fração de ejeção ventricular esquerda com sintomas que podem incluir nova falta de ar ou agravamento da mesma, tosse, cansaço, inchaço dos tornozelos ou pernas, batimento irregular do coração, aumento súbito do peso, tonturas ou perda de consciência.

Outros efeitos indesejáveis

Informe o seu médico ou enfermeiro se detetar qualquer um dos seguintes efeitos indesejáveis:

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- náuseas (sentir-se enjoado), vômitos
- cansaço
- queda de cabelo e pelos
- análises sanguíneas que indicam uma diminuição de glóbulos vermelhos ou de glóbulos brancos, ou de plaquetas
- prisão de ventre
- diminuição do apetite
- diarreia
- dor nos músculos e nos ossos
- análises sanguíneas que indicam um aumento dos níveis das enzimas do fígado, tais como as transaminases
- infecções do nariz e garganta, incluindo sintomas semelhantes à gripe
- dores de cabeça
- dor abdominal (dor de barriga), indigestão
- bolhas na boca ou ao seu redor
- tosse
- análises sanguíneas que indicam um nível baixo do potássio no sangue
- perda de peso
- dificuldade respiratória
- hemorragia do nariz
- tonturas
- febre

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- inchaço dos tornozelos e dos pés
- erupção na pele
- análises sanguíneas que indicam um aumento dos níveis de bilirrubina, fosfatase alcalina ou creatinina
- infecção nos pulmões
- sabor alterado/desagradável na boca
- descoloração da pele
- comichão
- sentir sede, boca seca
- visão turva
- reações relacionadas com a perfusão do medicamento, que podem incluir febre, arrepios, rubor, comichão ou erupção na pele
- febre juntamente com a diminuição do número de glóbulos brancos chamados neutrófilos

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Enhertu

Enhertu será conservado pelos profissionais de saúde no hospital ou clínica onde recebe o tratamento. As informações sobre conservação são as seguintes:

- Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.
- Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no frasco para injetáveis, após EXP. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.
- Conservar no frigorífico (2 °C – 8 °C). Não congelar.
- A solução para perfusão preparada é estável até 24 horas entre 2 °C – 8 °C protegida da luz e tem de ser eliminada depois desse período.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Enhertu

- A substância ativa é o trastuzumab deruxtecano. Um frasco para injetáveis de pó para concentrado para solução para perfusão contém 100 mg de trastuzumab deruxtecano. Após a reconstituição, um frasco para injetáveis de 5 ml de solução contém 20 mg/ml de trastuzumab deruxtecano.
- Os outros componentes são L-histidina, cloridrato de L-histidina mono-hidratado, sacarose, polissorbato 80.

Qual o aspeto de Enhertu e conteúdo da embalagem

Enhertu é um pó liofilizado branco a branco amarelado fornecido num frasco para injetáveis transparente de cor âmbar com uma rolha de borracha, um selo de alumínio e uma cápsula de fecho de plástico de destacar.

Cada embalagem exterior contém 1 frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Alemanha

Fabricante

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

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

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

Este folheto foi revisto pela última vez {MM/AAAA}

Foi concedida a este medicamento uma «Autorização de Introdução no Mercado condicional». Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá analisar, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

De modo a evitar erros relacionados com o medicamento, é importante verificar os rótulos dos frascos para injetáveis para assegurar que o medicamento a ser preparado e administrado é Enhertu (trastuzumab deruxtecano) e não trastuzumab ou trastuzumab emtansina.

Devem utilizar-se procedimentos apropriados para a preparação de medicamentos quimioterapêuticos. Deve utilizar-se a técnica asséptica apropriada para os procedimentos seguintes de reconstituição e diluição.

Reconstituição

- Reconstituir imediatamente antes da diluição.
- Poderá ser necessário mais do que um frasco para injetáveis para uma dose completa. Calcular a dose (mg), o volume total da solução reconstituída de Enhertu necessário e o número de frascos para injetáveis de Enhertu necessários.
- Reconstituir cada frasco para injetáveis de 100 mg utilizando uma seringa estéril para injetar lentamente 5 ml de água para preparações injetáveis em cada frasco para injetáveis de modo a obter uma concentração final de 20 mg/ml.
- Rodar cuidadosamente o frasco para injetáveis até à dissolução completa. Não agitar.
- Inspeccionar a solução reconstituída quanto à presença de partículas e descoloração. A solução deve ser límpida e incolor a amarelo claro. Não utilizar se observar partículas visíveis ou se a solução estiver turva ou descolorida.
- Se não forem imediatamente utilizados, conservar os frascos para injetáveis de Enhertu reconstituídos no frigorífico entre 2 °C e 8 °C até 24 horas a partir da altura da reconstituição, protegidos da luz. Não congelar.
- O medicamento reconstituído não contém conservantes e destina-se apenas a utilização única.

Diluição

- Diluir o volume calculado de Enhertu reconstituído num saco de perfusão contendo 100 ml de solução de glucose a 5%. Não utilizar uma solução de cloreto de sódio. Recomenda-se um saco de perfusão de polivinilcloreto ou de poliolefina (co-polímero de etileno e polipropileno).
- Inverter cuidadosamente o saco de perfusão para misturar muito bem a solução. Não agitar.
- Cobrir o saco de perfusão para proteger da luz.
- Se não for imediatamente utilizado, conservar à temperatura ambiente até 4 horas incluindo preparação e perfusão, ou no frigorífico entre 2 °C e 8 °C até 24 horas, protegido da luz. Não congelar.
- Eliminar qualquer porção não utilizada que reste no frasco para injetáveis.

Administração

- Se a solução preparada para a perfusão for conservada refrigerada (2 °C a 8 °C), recomenda-se que se deixe a solução equilibrar à temperatura ambiente antes da administração, protegida da luz.

- Administrar Enhertu por perfusão intravenosa apenas com um filtro de polietersulfona (PES) ou de polissulfona (PS) em linha, de 0,20 ou 0,22 micrones.
- A dose inicial deve ser administrada na forma de uma perfusão intravenosa de 90 minutos. Se a perfusão anterior foi bem tolerada, as doses subsequentes de Enhertu podem ser administradas na forma de perfusões de 30 minutos. Não administrar por injeção intravenosa direta ou por bólus.
- Cobrir o saco de perfusão para proteger da luz.
- Não misturar Enhertu com outros medicamentos nem administrar outros medicamentos através da mesma linha intravenosa.

Eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

ANEXO IV

**CONCLUSÕES RELATIVAS AO PEDIDO PARA A PROTEÇÃO DA COMERCIALIZAÇÃO
DURANTE UM ANO APRESENTADAS PELA AGÊNCIA EUROPEIA DE
MEDICAMENTOS**

Conclusões apresentadas pela Agência Europeia de Medicamentos sobre:

- **Proteção da comercialização durante um ano**

O CHMP reviu os dados apresentados pelo Titular da Autorização de Introdução no Mercado, tendo em consideração as disposições da alínea 11 do artigo 14.º do Regulamento (CE) N.º 726/2004, e considera que a nova indicação terapêutica oferece um benefício clínico significativo em comparação com as terapias existentes, conforme detalhado no Relatório Público Europeu de Avaliação.