

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enhertu 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioipullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, sisältää 100 mg trastutsumabi-derukstekaania. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi 5 ml:n injektioipullo sisältää 20 mg/ml trastutsumabi-derukstekaania (ks. kohta 6.6).

Trastutsumabi-derukstekaani on nisäkkäiden (kiinanhamsterin munasarja) soluissa tuotettava vasta-aine-lääkekonjugaatti, joka sisältää humanisoitua monoklonaalista HER2 IgG1-vasta-ainetta (mAb), jolla on sama aminohapposekvenssi kuin trastutsumabilla. Se on kovalenttisesti sidottu DXd:hen (eksatekaanijohdannainen ja topoisomeraasi I:n estäjä) tetrapeptidipohjaisella pilkottavalla linkkerillä. Yhteen vasta-ainemolekyylisiin on kiinnittynyt noin 8 derukstekaanimolekyylä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai kellertävänvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Enhertu on tarkoitettu monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai metastasoitunut HER2-positiivinen rintasyöpä ja jotka ovat aiemmin saaneet vähintään yhtä anti-HER2-pohjaista hoitoa.

4.2 Annostus ja antotapa

Enhertu-valmisteen määrää lääkäri, ja se on annettava sellaisten terveydenhuollon ammattilaisten valvonnassa, joilla on kokemusta syöpälääkkeiden antamisesta. Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektioipullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Enhertu (trastutsumabi-derukstekaani) eikä trastutsumabi tai trastutsumabiemtansiini.

Enhertu-valmistetta ei saa korvata trastutsumabilla tai trastutsumabiemtansiinilla.

Trastutsumabi-derukstekaania saavilla potilailla on oltava dokumentoidusti HER2-positiivinen kasvain, joka määritellään immunohistokemiallisessa (IHC) määrittämisessä 3+ pisteeksi (ICH 3+) tai suhdeluvuksi $\geq 2,0$ *in situ* -hybridisaatioissa (ISH) tai fluoresenssin *in situ* -hybridisaatioissa (FISH), kun määrittäminen tehdään CE-merkityllä *in vitro* -diagnostiikkaan (IVD) tarkoitettulla lääkinällisellä laitteella. Jos CE-merkityä IVD-laitetta ei ole saatavilla, HER2-status on määritettävä jollakin vaihtoehtoisella validoidulla testillä.

Annostus

Suositteltu Enhertu-annos on 5,4 mg/kg laskimoinfuusiona kolmen viikon välein (21 vuorokauden sykli), kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu ei-hyväksyttävissä olevaa toksisuutta.

Aloituseros on annettava 90 minuuttia kestävästä infuusiona laskimoon. Jos potilas sietä aiemman infuusion hyvin, seuraavat Enhertu-annokset voidaan antaa 30 minuuttia kestävinä infuusiona.

Enhertu-valmisteen infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio on keskeytettävä, jos potilaalla ilmenee infuusion liittyviä oireita. Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi, mikäli potilaalla ilmenee vaikeita infuusioreaktioita.

Esilääkitys

Enhertu on emeettinen (ks. kohta 4.8) eli se aiheuttaa pahoinvointia ja/tai oksentelua, mukaan lukien viivästynyttä pahoinvointia ja/tai oksentelua. Ennen jokaista Enhertu-annosta potilasta on esilääkittävä kahden tai kolmen lääkevalmisteen yhdistelmällä (esim. deksametasonilla ja joko 5-HT₃-reseptorin salpaajalla ja/tai NK1-reseptorin salpaajalla, sekä muilla lääkevalmisteilla, mikäli aiheellista) kemoterapian aiheuttaman pahoinvoinnin ja oksentelun ehkäisemiseksi.

Annosmuutokset

Haittavaikutusten hoito voi edellyttää väliaikaista infuusion keskeytystä, annoksen pienentämistä tai Enhertu-hoidon lopettamista taulukoissa 1 ja 2 annettujen ohjeiden mukaisesti.

Enhertu-annosta ei pidä suurentaa uudelleen annoksen pienentämisen jälkeen.

Taulukko 1: Annoksen pienentämisen aikataulu

Annoksen pienentämisen aikataulu (Aloituseros on 5,4 mg/kg)	Annettava annos
Ensimmäinen pienennetty annos	4,4 mg/kg
Toinen pienennetty annos	3,2 mg/kg
Jos annosta tarvitsee yhä pienentää	Lopeta hoito

Taulukko 2: Annoksen muutokset haittavaikutustilanteissa

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) / pneumoniitti	Oireeton ILD/pneumoniitti (aste 1)	Keskeytä Enhertu-hoito, kunnes haittavaikutus paranee asteeseen 0, ja sen jälkeen <ul style="list-style-type: none">jos haittavaikutus on parantunut 28 vuorokauden sisällä hoidon aloittamisesta tai aiemmin, pidä annos samanajos haittavaikutus on parantunut yli 28 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta, annosta on pienennettävä yhdellä tasolla (ks. taulukko 1)harkitse kortikosteroidihoitoa heti, kun ILD:tä/pneumoniittia epäillään (ks. kohta 4.4).
	Oireellinen ILD/pneumoniitti (aste 2 tai korkeampi)	<ul style="list-style-type: none">Lopeta Enhertu-hoito pysyvästi.Aloita kortikosteroidihoito heti, kun ILD:tä/pneumoniittia epäillään (ks. kohta 4.4).

Haittavaikutus	Vaikeusaste		Hoidon muutos
Neutropenia	Aste 3 (alle $1,0-0,5 \times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Enhertu-hoito, kunnes haittavaikutus paranee vähintään asteeseen 2. Sitten säilytä annos samana.
	Aste 4 (alle $0,5 \times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Enhertu-hoito, kunnes haittavaikutus paranee vähintään asteeseen 2. Pienennä annosta yhdellä tasolla (ks. taulukko 1).
Kuumeinen neutropenia	Absoluuttinen neutrofiilimäärä alle $1,0 \times 10^9/l$ ja ruumiinlämpö yli $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ tai ruumiinlämpö vähintään $38 \text{ }^\circ\text{C}$ pidempään kuin yhden tunnin ajan.		<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Enhertu-hoito, kunnes haittavaikutus häviää. Pienennä annosta yhdellä tasolla (ks. taulukko 1).
Vasemman kammion ejektiofraktio (LVEF) pienentynyt	LVEF on yli 45 % ja absoluuttinen lasku lähtötilanteesta on 10–20 %		<ul style="list-style-type: none"> Jatka Enhertu-hoitoa.
	LVEF 40–45 %	Ja absoluuttinen lasku lähtötilanteesta on alle 10 %	<ul style="list-style-type: none"> Jatka Enhertu-hoitoa. LVEF-arvio on toistettava 3 viikon sisällä.
		Ja absoluuttinen lasku lähtötilanteesta on 10–20 %	<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Enhertu-hoito. LVEF-arvio on toistettava 3 viikon sisällä. Jos LVEF ei ole palautunut 10 %:n sisälle lähtötilanteen tasosta, Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi. Jos LVEF palautuu 10 %:n sisälle lähtötilanteen tasosta, Enhertu-hoito voidaan jatkaa samalla annoksella.
	LVEF on alle 40 % ja absoluuttinen lasku lähtötilanteesta on yli 20 %		<ul style="list-style-type: none"> Keskeytä Enhertu-hoito LVEF-arvio on toistettava 3 viikon sisällä. Jos LVEF on alle 40 % ja absoluuttinen lasku lähtötilanteesta on vahvistetusti yli 20 %, Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi.
	Oireellinen sydämen vajaatoiminta (CHF)		<ul style="list-style-type: none"> Lopeta Enhertu-hoito pysyvästi.

Toksisuusasteet ovat National Cancer Institute -laitoksen haittavaikutusten yleisten termikriteerien version 5.0 mukaisia (NCI-CTCAE v.5.0).

Annoksen viivästyminen tai antamatta jääminen

Jos suunniteltu annos viivästyy tai jää antamatta, se on annettava mahdollisimman pian odottamatta seuraavaan suunniteltuun sykliin. Antoaikataulua on muutettava, jotta annosväli pysyy 3 viikossa. Infuusio on annettava annoksella ja nopeudella, jota potilas sietä viimeisimmässä infuusiassa.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Enhertu-annosta ei tarvitse muuttaa 65-vuotiaille tai vanhemmille potilaille. Vähintään 75 vuoden ikäisistä potilaista on saatavilla niukasti tietoja.

Munuaisten vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma [CLcr] ≥ 60 ja < 90 ml/min) tai keskivaikea (CLcr ≥ 30 ja < 60 ml/min) munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavien potilaiden mahdollista annosmuutostarvetta ei voida arvioida, koska tietoja ei ole riittävästi. Potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on havaittu korkeampi ilmaantuvuus asteen 1 ja 2ILD/pneumoniitille, joka on johtanut lisääntyneeseen lääkityksen lopettamiseen. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten varalta, mukaan lukien ILD/pneumoniitti (ks. kohta 4.4).

Maksan vajaatoiminta

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joiden kokonaisbilirubiini on $\leq 1,5$ kertaa normaalin yläraja (ULN) aspartaattitransaminaasiarvosta (ASAT) riippumatta. Potilaiden, joiden kokonaisbilirubiini on $> 1,5$ kertaa ULN (ASAT-arvosta riippumatta) mahdollista annosmuutostarvetta ei voida arvioida, koska tietoja ei ole riittävästi. Siksi näitä potilaita on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

Pediatriset potilaat

Enhertu-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten ja nuorten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Enhertu on tarkoitettu annettavaksi laskimoon. Terveystieteiden ammattilaisen on saatettava se käyttökuntoon, laimennettava se ja annettava se infuusiona laskimoon. Enhertu-valmistetta ei saa antaa injektiona tai boluksena laskimoon.

Ks. kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Enhertu (trastutsumabi-derukstekaani) eikä trastutsumabi tai trastutsumabiemtansiini.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti

Interstitiaalisen keuhkosairauden (ILD) ja/tai pneumoniitin tapauksia on raportoitu Enhertu-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kuolemaan johtaneita tapauksia on havaittu. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan välittömästi yskästä, hengenahdistuksesta, kuumeesta ja/tai kaikista uusista tai pahenevista hengitystieoireista. Potilaita on seurattava ILD:n/pneumoniitin merkkien ja oireiden varalta. ILD:n/pneumoniitin merkit on tutkittava viipymättä. Potilaat, joilla epäillään ILD:tä/pneumoniittia, on arvioitava kuvantamistutkimuksella, mieluiten

tietokonetomografiakuvauksella (TT). Keuhkolääkärin konsultaatiota on harkittava. Oireettomassa (asteen 1)ILD:ssä/pneumoniitissa on harkittava kortikosteroidihoitoa (esim. $\geq 0,5$ mg/kg/vrk prednisolonia tai vastaavaa). Enhertu-hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus paranee luokkaan 0, ja sitä voidaan jatkaa taulukon 2 ohjeiden mukaan (ks. kohta 4.2). Oireelliseen ILD:hen/pneumoniittiin (aste 2 tai korkeampi) on viipymättä aloitettava kortikosteroidihoito (esim. ≥ 1 mg/kg/vrk prednisolonia tai vastaavaa) ja sitä on jatkettava vähintään 14 vuorokautta, minkä jälkeen annostusta on pienennettävä asteittain vähintään 4 viikon kuluessa. Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla diagnosoidaan oireellinen (asteen 2 tai korkeampi) ILD/pneumoniitti (ks. kohta 4.2). Potilailla, joilla on aiemmin ollut ILD/pneumoniitti, tai potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, on suurempi riski uuden ILD:n/pneumoniitin kehittymiseen ja heitä on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.2).

Neutropenia

Neutropeniatapauksia, myös kuumeista neutropeniaa, raportoitiin kliinisissä Enhertu-tutkimuksissa. Täydellinen verenkuva on tarkistettava ennen Enhertu-hoidon aloittamista, ennen jokaista annosta ja kliinisen tarpeen mukaan. Neutropenian vaikeusasteesta riippuen Enhertu-hoito voidaan joutua keskeyttämään tai annosta on pienennettävä (ks. kohta 4.2).

Vasemman kammion ejektiofraktion pienentyminen

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienentymistä on havaittu anti-HER2-hoitojen yhteydessä. LVEF tulee arvioida tavanomaisella sydämen toiminnan tutkimuksella (kaikukardiografia MUGA) ennen Enhertu-hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. LVEF:n pienentymistä on hoidettava keskeyttämällä Enhertu-hoito. Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi, jos LVEF on alle 40 % tai absoluuttinen lasku lähtötilanteesta on vahvistetusti yli 20 %. Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on oireellinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (CHF) (ks. kohta 4.2).

Toksisuus alkionlelle ja sikiölle

Enhertu voi aiheuttaa sikiölle haittaa, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Myyntiluvan saamisen jälkeisissä ilmoituksissa trastutsumabin, HER2-reseptorin antagonistin, käyttö raskauden aikana aiheutti lapsiveden niukkuutta, joka ilmeni kuolemaan johtaneena keuhkojen hypoplasiana, luuston epämuodostumina ja vastasyntyneiden kuolemina. Eläimistä tehtyjen löydösten ja vaikutusmekanismin perusteella Enhertu-valmisteen topoisomeraasi I -estäjäkomponentti DXd voi myös aiheuttaa haittaa alkionlelle ja sikiölle, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 4.6).

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaudesta ennen Enhertu-hoidon aloittamista. Potilaalle on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä. Naisia, jotka voivat tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä hoidon aikana ja vähintään 7 kuukauden ajan viimeisen Enhertu-annoksen jälkeen. Miespotilaita, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on neuvottava käyttämään tehokasta ehkäisyä Enhertu-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen Enhertu-annoksen jälkeen (ks. kohta 4.6).

Potilaat, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta

Tietoja on niukasti potilaista, joilla on keskivaikea maksan vajaatoiminta, ja vaikeaa maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole lainkaan tietoja. Koska topoisomeraasi I -estäjän, DXd:n, metabolia ja sappieritys ovat sen ensisijaisia eliminaatioreittejä, Enhertu-valmistetta on annettava varoen potilaille, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.2 ja 5.2).

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen ritonaviiriin (OATP1B:n, CYP3A:n ja P-gp:n estäjä) tai itrakonatsolin (voimakas CYP3A:n ja P-gp:n estäjä) käyttö aiheutti noin 10–20 % trastutsumabi-derukstekaani-altistuksen tai topoisomeraasi I -estäjän, DXd:n, vapautumisen lisääntymistä, mitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä.

Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa trastutsumabi-derukstekaania samanaikaisesti CYP3A:n, OATP1B:n tai P-gp-kuljettajaproteiinin estäjien kanssa (ks. kohta 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisy

Naisille, jotka voivat tulla raskaaksi, on tehtävä raskaudesta ennen Enhertu-hoidon aloittamista.

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Enhertu-hoidon aikana ja vähintään 7 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Miespotilaiden, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä Enhertu-hoidon aikana ja vähintään 4 kuukauden ajan viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoa Enhertu-valmisteeseen käytöstä raskaana oleville naisille. HER2-reseptorin antagonistista trastutsumabi voi kuitenkin aiheuttaa sikiölle haittaa, jos sitä annetaan raskaana olevalle naiselle. Myyntiluvan saamisen jälkeisissä ilmoituksissa trastutsumabin käyttö raskauden aikana aiheutti lapsiveden niukkuutta, joka ilmeni kuolemaan johtaneena keuhkojen hypoplasiana, luuston epämuodostumina ja vastasyntyneiden kuolemina. Eläimistä tehtyjen löydösten ja vaikutusmekanismin perusteella Enhertu-valmisteeseen topoisomeraasi I -estäjäkomponentin, DXd:n, voi odottaa aiheuttavan haittaa alkion ja sikiölle, kun sitä annetaan raskaana olevalle naiselle (ks. kohta 5.3).

Enhertu-valmisteeseen antamista raskaana oleville naisille ei suositella, ja potilaille on kerrottava mahdollisista sikiöön kohdistuvista riskeistä ennen raskaaksi tuloa. Jos nainen tulee raskaaksi, hänen on otettava yhteyttä lääkäriin välittömästi. Jos nainen tulee raskaaksi Enhertu-hoidon aikana tai 7 kuukauden sisällä viimeisestä Enhertu-annoksesta, tiivistä seuranta suositellaan.

Imetys

Ei tiedetä, erittyykö trastutsumabi-derukstekaani ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG erittyy ihmisen rintamaitoon, eikä imeväiseen kohdistuvaa imeytymisen ja vakavien haittavaikutusten mahdollisuutta tunneta. Siksi naiset eivät saa imettää Enhertu-hoidon aikana tai 7 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen. On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja/tai Enhertu-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Trastutsumabi-derukstekaanilla ei ole tehty erityisiä hedelmällisyystutkimuksia. Eläintoksisuustutkimusten tulosten perusteella Enhertu voi heikentää miesten suvunjatkamiskykyä ja hedelmällisyyttä. Ei tiedetä, kulkeutuvatko trastutsumabi-derukstekaani tai sen metaboliitit siemennesteeseen. Ennen hoidon aloittamista miespotilaita tulee kehottaa hakeutumaan sukusolujen varastointia koskevaan neuvontaan. Miespotilaat eivät saa pakastaa tai luovuttaa spermaa hoitojakson aikana tai vähintään 4 kuukauteen viimeisen Enhertu-annoksen jälkeen.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Enhertu-valmisteella on vähäinen vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Potilaita on kehoitettava varovaisuuteen ajaessaan autoa tai käyttäessään koneita, mikäli heillä ilmenee väsymystä, päänsärkyä tai huimausta Enhertu-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Yhteenveto turvallisuusprofiilista

Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatioissa on arvioitu potilaat, jotka saivat vähintään yhden Enhertu-annoksen 5,4 mg/kg (n = 573) eri kasvaintyypeissä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Hoidon mediaanikesto tässä turvallisuuspopulaatioissa oli 11,3 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–37,9 kuukautta).

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (77,0 %), väsymys (57,2 %), oksentelu (46,8 %), hiustenlähtö (38,0 %), neutropenia (34,6 %), ummetus (33,9 %), ruokahalun heikentyminen (33,7 %), anemia (32,3 %), ripuli (30,7 %), tuki- ja liikuntaelinkipu (27,4 %), transaminaasiarvojen nousu (24,4 %), leukopenia (24,1 %), trombosytopenia (23,0 %) ja ylähengitysteiden infektio (22,7 %).

Yleisimpiä National Cancer Institute -laitoksen haittavaikutusten yleisten termikriteerien (NCI-CTCAE v.5.0) mukaisia asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia olivat neutropenia (17,5 %), anemia (8,4 %), väsymys (6,3 %), pahoinvointi (6,3 %), leukopenia (5,9 %), trombosytopenia (5,8 %), lymfopenia (4,4 %), hypokalemia (4,0 %), transaminaasiarvojen nousu (2,8 %), oksentelu (2,6 %), ripuli (2,1 %), pneumonia (1,4 %), kuumeinen neutropenia (1,4 %) ja ruokahalun heikentyminen (1,2 %). Asteen 5 haittavaikutuksia ilmeni 1,6 %:lla potilaista, mukaan lukien ILD (1,4 %).

Lääkkeenanto keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 33,9 %:lla Enhertu-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeytykseen liittyviä haittavaikutuksia olivat neutropenia (14,0 %), väsymys (3,8 %), leukopenia (3,7 %), trombosytopenia (3,3 %), anemia (3,3 %), ylähengitysteiden infektio (3,0 %), pahoinvointi (2,6 %), ILD (2,4 %) ja pneumonia (2,3 %). Annosta pienennettiin 18,8 %:lla Enhertu-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä annoksen pienennykseen liittyviä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (4,9 %), väsymys (3,7 %) ja neutropenia (3,0 %). Hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 11,9 %:lla Enhertu-hoitoa saaneista potilaista. Yleisin pysyvään hoidon lopetukseen liittyvä haittavaikutus oli ILD (8,6 %).

Haittavaikutustaulukko

Haittavaikutukset, joita ilmeni vähintään yhden Enhertu-annoksen kliinisissä tutkimuksissa saaneilla potilailla, on esitetty taulukossa 3. Haittavaikutukset on lueteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokan (SOC) ja yleisyysluokan mukaisesti. Yleisyysluokat ovat hyvin yleinen ($\geq 1/10$), yleinen ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 3: Trastutsumabi-derukstekaaniannoksella 5,4 mg/kg hoidetuilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset eri kasvaintyypeissä

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi tai yhdistetty termi	Yleisyys
Infektiot	
Ylähengitysteiden infektio ^a	Hyvin yleinen
Pneumonia	Yleinen
Veri ja imukudos	
Neutropenia ^b	Hyvin yleinen
Anemia ^c	Hyvin yleinen
Leukopenia ^d	Hyvin yleinen
Trombosytopenia ^e	Hyvin yleinen

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi tai yhdistetty termi	Yleisyys
Lymfopenia ^f	Hyvin yleinen
Kuumeinen neutropenia	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitseminen	
Hypokalemia ^g	Hyvin yleinen
Ruokahalun heikentyminen	Hyvin yleinen
Kuivuminen	Yleinen
Hermosto	
Päänsärky ^h	Hyvin yleinen
Huimaus	Hyvin yleinen
Dysgeusia	Yleinen
Silmät	
Näön sumeneminen	Yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Interstitiaalinen keuhkosairaus ⁱ	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen
Yskä	Hyvin yleinen
Nenäverenvuoto	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	
Pahoinvointi	Hyvin yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen
Vatsakipu ^j	Hyvin yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen
Stomatiitti ^k	Hyvin yleinen
Dyspepsia	Hyvin yleinen
Maksa ja sappi	
Transaminaasiarvojen nousu ^l	Hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudos	
Hiustenlähtö	Hyvin yleinen
Ihottuma ^m	Yleinen
Ihon hyperpigmentaatio ⁿ	Yleinen
Kutina	Yleinen
Luusto, lihakset ja sidekudos	
Tuki- ja liikuntaelinkipu ^o	Hyvin yleinen

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi tai yhdistetty termi	Yleisyys
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Väsymys ^p	Hyvin yleinen
Kuume	Hyvin yleinen
Perifeerinen turvotus	Yleinen
Tutkimukset	
Ejektiofraktion lasku ^q	Hyvin yleinen
Painon lasku	Hyvin yleinen
Veren alkalisen fosfataasin arvon nousu	Yleinen
Veren bilirubiiniarvon nousu ^r	Yleinen
Veren kreatiniiniarvon nousu	Yleinen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Infuusioon liittyvät reaktiot ^s	Yleinen

^a Sisältää influenssan, influenssan kaltaisen sairauden, nasofaryngiitin, faryngiitin, sinuiitin, nuhan ja ylähengitysteiden infektiota.

^b Sisältää neutropenian ja neutrofiilimäärän laskun.

^c Sisältää anemian, hemoglobiiniarvon laskun, punasolumäärän laskun ja hematokriittiarvon laskun.

^d Sisältää leukopenian ja valkosolumäärän laskun.

^e Sisältää trombosytopenian ja verihiutalemäärän laskun.

^f Sisältää lymfopenian ja lymfosyyttimäärän laskun.

^g Sisältää hypokalemian ja veren kaliumarvon laskun.

^h Sisältää päänsäryn, sinuspäänsäryn ja migreenin.

ⁱ Interstitiaalinen keuhkosairaus sisältää seuraavat tapahtumat, jotka arvioitiin ILD:ksi: pneumoniitti (n = 34), interstitiaalinen keuhkosairaus (n = 24), organisoituva keuhkokuume (n = 4), keuhkokuume (n = 1), keuhkotuhoisuus (n = 1), akuutti hengitysvajaus (n = 1), keuhkoinfiltraatio (n = 1), lymfangiitti (n = 1), keuhkofibroosi (n = 1), hengitysvajaus (n = 4) ja alveoliitti (n = 2).

^j Sisältää epämukavan tunteen vatsassa, ruoansulatuskanavan kivun, vatsakivun, alavatsakivun ja ylävatsakivun.

^k Sisältää stomatiitin, aftahaavauman, suun haavaumat, suun limakalvon eroosion, suun limakalvon rakkuloitumisen ja suun äkilliset limakalvo-oireet.

^l Sisältää transaminaasiarvojen nousun, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousun,alaniiniaminotransferaasiarvon nousun, gammaglutamyylitransferaasiarvon nousun, poikkeavat maksa-arvot ja poikkeavan maksan toiminnan.

^m Sisältää ihottuman, märkärakkulaisen ihottuman ja makulopapulaarisen ihottuman.

ⁿ Sisältää ihon hyperpigmentaation, ihon värjäytymisen ja pigmentaatiohäiriön.

^o Sisältää selkäkivun, lihaskivun, raajakivun, tuki- ja liikuntaelinkivun, lihaskouristukset, luukivun, niskakivun, tuki- ja liikuntaelinperäisen rintakivun ja epämukavan tunteen raajassa.

^p Sisältää voimattomuuden, väsymyksen, huonovointisuuden ja letargian.

^q Sisältää LVEF:n pienentymisen laboratorioparametrit (n = 86) ja/tai seuraavat suositellut termit: ejektiofraktion lasku (n = 12), sydämen vajaatoiminta (n = 1), kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (n = 1) ja vasemman kammion toimintahäiriö (n = 1).

^r Sisältää veren bilirubiiniarvon nousun, hyperbilirubinemiaa, konjugoituneen bilirubiinin arvon nousun ja veren konjugoimattoman bilirubiinin arvon nousun.

^s Infuusioon liittyviä reaktioita ovat infuusioon liittyvä reaktio (n = 11), yliherkkyys (n = 2) ja punoitus (n = 1).

Kuvaus valikoiduista häirtävaikutuksista

Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti

ILD:tä ilmeni eri kasvaintyyeissä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 12,0 %:lla potilaista (n=573), joita hoidettiin Enhertu-annoksella 5,4 mg/kg. Useimmat ILD-tapaukset olivat asteen 1 (2,6 %) ja asteen 2 (7,3 %) tapahtumia. Asteen 3 tapahtumia ilmeni 0,7 %:lla ja asteen 4 tapahtumia ei ilmennyt.

Asteen 5 tapahtumia ilmeni 1,4 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäiseen esiintymään oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli: 1,1–20,8) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Neutropenia

Neutropeniaa raportoitiin 34,6 %:lla potilaista (n = 573), joita hoidettiin Enhertu-annoksella 5,4 mg/kg eri kasvaintyypeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. 17,5 % tapauksista oli asteen 3 tai 4 tapahtumia. Mediaaniaika ensimmäiseen ilmenemiseen oli 54 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 18,0 kuukautta), ja ensimmäisen tapahtuman mediaanikesto oli 22 vuorokautta (vaihteluväli: 2 vuorokautta – 9,0 kuukautta). Kuumeista neutropeniaa raportoitiin 1,4 %:lla potilaista (ks. kohta 4.2).

Vasemman kammion ejektiofraktion pieneneminen

LVEF:n pienenemistä raportoitiin eri kasvaintyypeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Enhertu-annoksella 5,4 mg/kg 15 potilaalla (2,6 %; n = 573), joista 2:lla (0,3 %) oli asteen 1 tapahtuma, 11:llä (1,9 %) asteen 2 tapahtuma, ja 2:lla (0,3 %) asteen 3 tapahtuma. Laboratorioparametreihin (kaikukardiografia tai MUGA-skannaus) perustuva LVEF:n pienenemisen esiintyvyys oli 85/539 (15,8 %) asteen 2 osalta ja 1 (0,2 %) asteen 3 osalta. Enhertu-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joiden LVEF oli alle 50 % ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.2).

Immunogeenisuus

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien kohdalla, immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa. Kaikkien kliinisissä tutkimuksissa arvioitujen annosten joukossa 2,1 %:lle (27/1311) arviointikelpoisista potilaista kehittyi vasta-aineita trastutsumabi-derukstekaanille Enhertu-hoidon jälkeen. Neutraloivien vasta-aineiden ilmaantuvuus trastutsumabi-derukstekaanille oli 0,1 % (1/1311). Yhteyttä vasta-aineiden kehittymisen ja allergiatyyppisten reaktioiden välillä ei ollut.

Pediatriset potilaat

Turvallisuutta tälle potilasryhmälle ei ole määritetty.

Iäkkäät

Eri kasvaintyypeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (Enhertu-annos 5,4 mg/kg) potilaista (n = 573) 25,0 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 4,2 % potilaista oli vähintään 75-vuotiaita. 65-vuotiailla ja vanhemmilla potilailla (51,7 %) esiintyi enemmän asteen 3–4 haittavaikutuksia kuin alle 65-vuotiailla potilailla (41,4 %) ja siten enemmän haittavaikutuksista johtuvaa hoidon lopettamista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Suurinta siedettyä trastutsumabi-derukstekaaniannosta ei ole määritetty. Kliinisissä tutkimuksissa suurin kokeiltu kerta-annos oli 8,0 mg/kg. Yliannostustapauksissa potilaita on seurattava tarkasti haittavaikutusten merkkien tai oireiden varalta, ja heille on annettava oireenmukaista hoitoa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Antineoplastiset lääkeaineet, ihmisen epidermaalisen kasvutekijän reseptori 2:n (HER2) estäjät, ATC-koodi: L01FD04

Vaikutusmekanismi

Enhertu, trastutsumabi-derukstekaani, on HER2-reseptoriin kohdistuva vasta-aine-lääkekonjugaatti. Vasta-aine on humanisoitu anti-HER2 IgG1, joka on liitetty topoisomeraasi I:n estäjä derukstekaaniin (DXd) tetrapeptidipohjaisella pilkottavalla linkkerillä. Vasta-aine-lääkekonjugaatti on stabiili plasmassa. Vasta-aineosan tehtävänä on sitoutua tiettyjen kasvainsolujen pinnalla ilmentyvään HER2-reseptoriin. Sitoutumisen jälkeen trastutsumabi-derukstekaanikompleksi kulkeutuu solun sisälle ja se käy läpi solunsisäisen linkkerin pilkkomisen syöpäsoluissa yli-ilmentyvien lysosomaalisten entsyymien toimesta. Vapautuessaan DXd on membraanin läpäisevä ja aiheuttaa DNA-vaurioita ja apoptoottisen solukuoleman. DXd, eksatekaanijohdannainen, on noin 10 kertaa voimakkaampi kuin SN-38, irinotekaanin aktiivinen metaboliitti.

In vitro -tutkimukset osoittavat, että trastutsumabi-derukstekaanin vasta-aineosa, jolla on sama aminohapposekvenssi kuin trastutsumabilla, sitoutuu myös FcγRIIIa:han ja komplementti C1q:hun. Vasta-aine välittää vasta-aineesta riippuvaista soluvälitteistä sytotoksisuutta (ADCC) ihmisen rintasyöpäsoluissa, jotka yli-ilmentävät HER2:ta. Lisäksi vasta-aine estää signaalinvälitystä fosfatidyylinoositi-3-kinaasi (PI3-K) -reitintä kautta ihmisen rintasyöpäsoluissa, jotka yli-ilmentävät HER2:ta.

Kliininen teho

DESTINY-Breast03

Enhertu-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin DESTINY-Breast03-tutkimuksessa, joka oli avoin, aktiivikontrolloitu, satunnaistettu, kaksivaarainen vaiheen 3 monikeskustutkimus. Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli HER2-positiivinen, leikkaushoitoon soveltumaton tai metastasoitunut rintasyöpä, ja jotka olivat saaneet aikaisemmin trastutsumabi- ja taksaanihoitoa metastasoituneeseen tautiin tai joilla tauti uusiutui adjuvanttihoidon aikana tai 6 kuukauden sisällä sen päättymisestä.

Tutkimukseen osallistuvien potilaiden arkistoiduista rintakasvainnäytteistä oli osoitettava HER2-positiivisuus, jonka määritelmänä oli HER2 IHC 3+ tai ISH-positiivisuus. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli ollut aiemmin steroidihoitoa edellyttävä ILD/pneumoniitti tai joilla oli ILD/pneumoniitti seulontavaiheessa, hoitamattomia tai oireellisia aivometastaaseja, kliinisesti merkittävä sydänsairaus, tai metastasoitunutta tautia oli hoidettu aiemmin anti-HER2-vasta-aine-lääkekonjugaatilla. Potilaat satunnaistettiin 1:1 saamaan joko Enhertu-valmistetta 5,4 mg/kg (N = 261) tai trastutsumabimantansiinia 3,6 mg/kg (N = 263) infuusiona laskimoon kolmen viikon välein. Satunnaistaminen ositettiin hormonireseptoristatuksen, aikaisemman trastutsumabihoidon ja anamneesissa olevan sisäelimiin levinneen taudin mukaisesti. Hoitoa jatkettiin kunnes tauti eteni, tutkittava kuoli, tutkittava peruutti suostumuksensa tai toksisuutta ei voitu hyväksyä.

Ensisijainen tehon tulostulostittari oli taudin etenemismatkaa (PFS), jonka arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (BICR) RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. Kokonaiselossaoloaika (OS) oli tärkeä toissijainen tehon tulostittari. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat tutkijan arviointiin perustuva PFS, vahvistettu objektiivinen vaste (ORR) ja vasteen kesto (DOR).

Potilaiden demografiset ominaisuudet ja lähtötilanteen kasvaimen ominaisuudet olivat tasapainossa hoitohaarojen välillä. Lähtötilanteen väestötiedot ja sairausominaisuudet 524 satunnaistetulla potilaalla olivat: mediaani-ikä 54 vuotta (vaihteluväli: 20–83); vähintään 65-vuotiaita (20,2 %); naisia (99,6 %); aasialaisia (59,9 %), valkoihoisia (27,3 %), mustia tai afrikkalaisamerikkalaisia (3,6 %); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakyky 0 (62,8 %) tai 1 (36,8 %);

hormonireseptoristatus (positiivinen: 51,9 %); sisäelimiin levinnyt tauti (73,3 %); aiemmin hoidetut ja stabiilit aivometastaasit (21,8 %); 48,3 % potilaista oli saanut yhden linjan aikaisempaa systeemistä hoitoa metastasoituneeseen tautiin ja 9,5% potilaista ei ollut aiemmin saanut hoitoa metastasoituneeseen tautiin. 61,1 % potilaista oli aikaisemmin hoidettu pertutsumabilla.

Ennalta määritettyä taudin etenemisvapaata aikaa (PFS) koskeva välianalyysi perustui 245 tapahtumaan (73 % lopulliseen analyysiin suunniteltujen tapahtumien kokonaismäärästä). Tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevän paranemisen BICR:n arvioiman PFS:n suhteen Enhertu-hoitoon satunnaistetuilla potilailla verrattuna trastutsumabiemtansiinilla hoidettuihin potilaisiin. Kokonaiselossaoloaika (OS) ei ollut arvioitavissa analyysihetkellä.

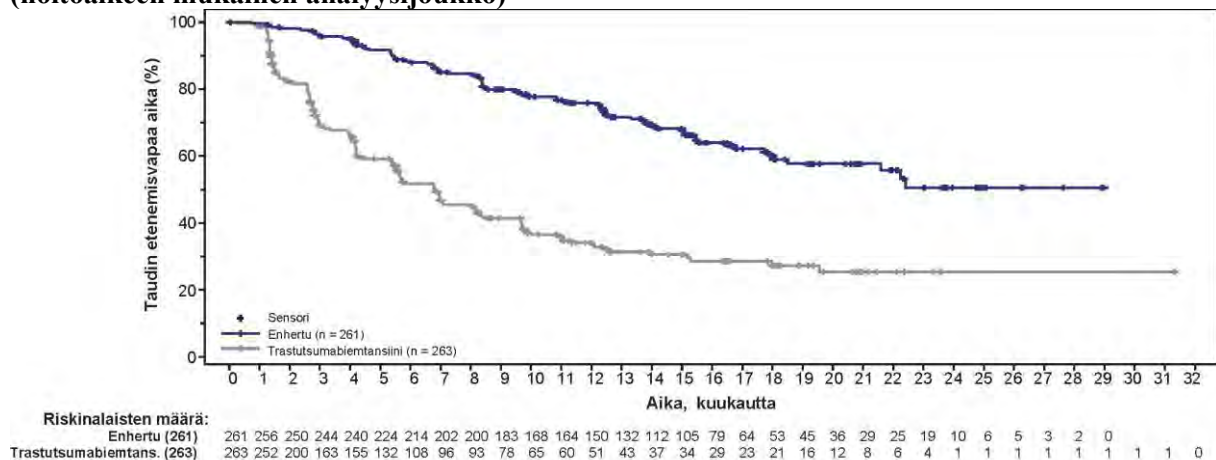
Taulukko 4: DESTINY-Breast03-tutkimuksen tehon tulokset (hoitoaikeen mukainen analyysijoukko)

Tehon parametri	Enhertu N = 261	trastutsumabiemtansiini N = 263
Etenemisvapaa aika (PFS) BICR:n mukaan		
Tapahtumien lukumäärä (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	ES (18,5, EA)	6,8 (5,6, 8,2)
Hasardisuhte (95 %:n CI)	0,28 (0,22, 0,37)	
p-arvo	p < 0,000001 [†]	
Kokonaiselossaoloaika (OS)		
Tapahtumien lukumäärä (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	ES (EA, EA)	ES (EA, EA)
Elossaolo 9 kuukauden kohdalla (95 %:n CI)	96,1% (92,8, 97,9)	91,3% (87,1, 94,2)
Hasardisuhte (95 %:n CI)	0,55 (0,36, 0,86)	
Vahvistettu objektiivinen vaste (ORR) BICR:n mukaan		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
95 % CI	(74,3, 84,4)	(28,5, 40,3)
Täydellinen vaste n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
Osittainen vaste n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)
Vasteen kesto BICR:n mukaan		
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	ES (20,3, EA)	ES (12,6, EA)

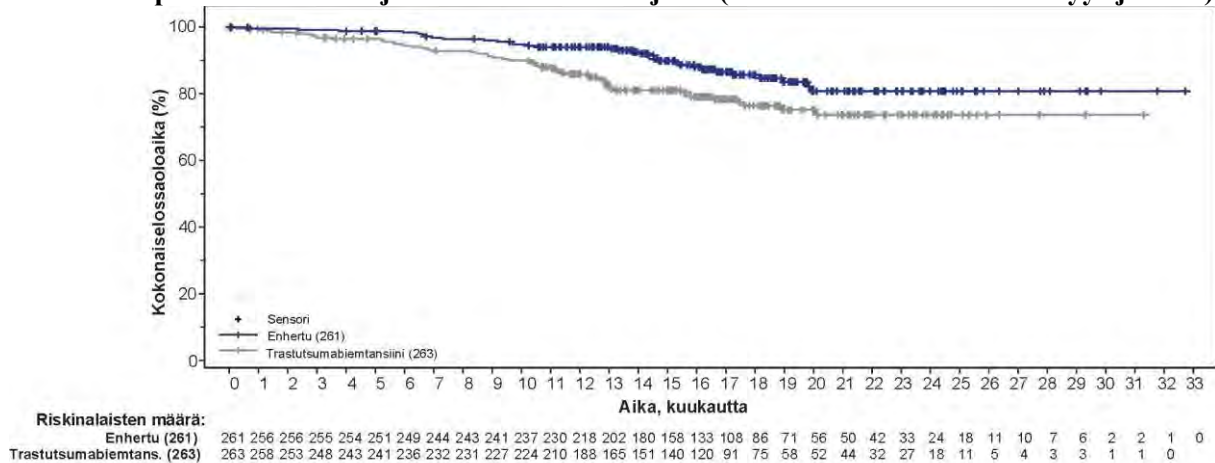
CI = luottamusväli; EA = ei arvioitavissa; ES = ei saavutettu

[†] esitettiin 6 desimaalilla

Kuva 1: Kaplan-Meier-kuvaaja taudin etenemisvapaasta ajasta BICR-arvioinnin mukaan (hoitoaikeen mukainen analyysijoukko)



Kuva 2: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselossaoloajasta (hoitoaikeen mukainen analyysijoukko)



Samankaltaisia PFS-tuloksia havaittiin ennalta määritellyissä alajoukoissa, mukaan lukien aikaisempi pertutsumabihoito, hormonireseptoristatus ja sisäelimiin levinnyt tauti.

DESTINY-Breast01

Enhertu-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin DESTINY-Breast01-tutkimuksessa, joka oli avoin, yksihaarainen, vaiheen 2 monikeskustutkimus. Siihen otettiin potilaita, joilla oli HER2-positiivinen, leikkaushoitoon soveltumaton ja/tai metastasoitunut rintasyöpä ja jotka olivat saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa, kuten trastutsumabiehmansiiniä (100 %), trastutsumabia (100 %) ja pertutsumabia (65,8 %). Arkistossa olevien rintakasvaintyönteissä oli todettava HER2-positiivisuus, jonka määritelmänä oli HER2 IHC 3+ tai ISH-positiivisuus. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli ollut hoidettu ILD aiemmin tai joilla oli ILD seulontavaiheessa, joilla oli hoitamattomia tai oireellisia aivometastaaseja tai joilla oli ollut kliinisesti merkittävä sydänsairaus. Tutkimukseen otetuilla potilailla oli ainakin yksi mitattavissa oleva leesio kiinteiden kasvaimien vastearviointikriteerien (RECIST v1.1) mukaisesti. Enhertu-valmistetta annettiin laskimoinfuusiona 5,4 mg/kg kolmen viikon välein sairauden etenemiseen, kuolemaan, suostumuksen peruuttamiseen tai ei hyväksyttävissä olevan toksisuuden ilmaantumiseen saakka. Ensisijainen tehon tulostittari oli RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti vahvistettu objektiivinen vasteosuus (ORR) hoitoaikeen mukaisessa (ITT) ryhmässä riippumattomasti ja keskitetysti arvioituna. Toissijainen tehon tulostittari oli vasteen kesto (DOR).

DESTINY-Breast01-tutkimukseen otettujen 184 potilaan lähtötilanteen väestö- ja sairausominaisuudet olivat: mediaani-ikä 55 vuotta (vaihteluväli: 28–96); vähintään 65 vuotta (23,9 %); naiset (100 %); valkoihoiset (54,9 %), aasialaiset (38,0 %), mustat tai afrikkalaisamerikkalaiset (2,2 %); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakyky 0 (55,4 %) tai 1 (44,0 %); hormonireseptoristatus (positiivinen: 52,7 %); sisäelimiin levinnyt tauti (91,8 %); aiemmin hoidetut ja stabiilit aivometastaasit (13,0 %); aiempien hoitojen mediaanimäärä metastaasitapauksissa: 5 (vaihteluväli: 2–17); kohdeleesioiden halkaisijoiden summa (< 5 cm: 42,4 %, ≥ 5 cm: 50,0 %).

Aiempi analyysi (seurannan mediaanikesto 11,1 kuukautta [vaihteluväli: 0,7–19,9 kuukautta]) osoitti, että vahvistettu objektiivinen vasteosuus oli 60,9 % (95 %:n CI: 53,4; 68,0). Potilaista 6,0 % saavutti täydellisen vasteen ja 54,9 % osittaisen vasteen; 36,4 %:lla oli vakaa tauti, 1,6 %:lla etenevä tauti ja 1,1 % ei ollut arvioitavissa. Tässä vaiheessa vasteen mediaanikesto oli 14,8 kuukautta (95 %:n CI: 13,8; 16,9) ja 81,3 %:lla hoitoon vastanneista potilaista vaste kesti ≥ 6 kuukautta (95 %:n CI: 71,9; 87,8). Tehon tulokset päivitetyistä tiedonkeruun katkaisuhetkestä, jolloin seurannan mediaanikesto oli 20,5 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–31,4 kuukautta) on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5: DESTINY-Breast01-tutkimuksen tehon tulokset (hoitoaikeen mukainen analyysijoukko)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Vahvistettu objektiivinen vaste prosentti (95 %:n CI)*†	61,4 % (54,0; 68,5)
Täydellinen vaste (CR)	6,5 %
Osittainen vaste (PR)	54,9 %
Vasteen kesto ‡	
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	20,8 (15,0; ES)
% joissa vasteen kesto ≥ 6 kuukautta (95 %:n CI) §	81,5 % (72,2; 88,0)

ORR 95 %:n CI on laskettu Clopper-Pearsonin menetelmällä

CI = luottamusväli

95 %:n CI:t on laskettu Brookmeyer-Crowleyn menetelmällä

*Vahvistetut vasteet (sokkoutettu, riippumaton, keskitetty arviointi) määritettiin CR- tai PR-vasteen kirjaukseksi vahvistettuna toistetulla kuvantamisella vähintään 4 viikkoa sen käynnin jälkeen, jolloin vaste ensimmäisen kerran havaittiin.

†184 potilaasta 35,9 %:lla oli vakaa tauti, 1,6 %:lla etenevä tauti ja 1,1 % ei ollut arvioitavissa.

‡Mukaan lukien 73 potilasta, joiden tiedot sensuroitiin

§Perustuu Kaplan-Meierin arviointiin

ES = ei saavutettu

Johdonmukainen antituumoriaktiivisuus havaittiin kaikissa ennalta määritellyissä alaryhmissä, jotka perustuivat aiempaan perustusmabihoitoon ja hormonireseptoristatukseen.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen veloitteesta toimittaa tutkimustulokset Enhertu-valmisteen käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenvedo päivitetään.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Trastutsumabi-derukstekaani annetaan laskimoon. Muita antoreittejä ei ole tutkittu.

Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella trastutsumabi-derukstekaaniin ja topoisomeraasi I:n estäjä DXd:n sentraalisen jakautumistilavuuden (Vc) arvioitiin olevan 2,71 l ja 27,0 l, vastaavasti.

Ihmisen plasmassa DXd:n proteiiniin sitoutuminen *in vitro* oli keskimäärin noin 97 %.

DXd:n veri-plasmapitoisuussuhde *in vitro* oli noin 0,6.

Biotransformaatio

Lysosomaaliset entsyymit vapauttavat DXd:n katkaisemalla trastutsumabi-derukstekaanin solun sisällä.

Humanisoidun monoklonaalisen HER2 IgG1 -vasta-aineen odotetaan hajoavan pieniksi peptideiksi ja aminohapoiksi katabolisten reittien kautta samalla tavalla kuin endogeeninen IgG.

Ihmisen maksan mikrosomien *in vitro* -metaboliatutkimukset osoittavat, että DXd metaboloituu pääasiassa CYP3A4:n vaikutuksesta oksidatiivisten reittien kautta.

Eliminaatio

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella, kun metastasoitunutta HER2-positiivista rintasyöpää sairastaville potilaille annettiin laskimoon trastutsumabi-derukstekaania, trastutsumabi-derukstekaanin puhdistuma oli arviolta 0,42 l/vrk ja DXd:n puhdistuma 19,4 l/h. Trastutsumabi-derukstekaanin ja vapautuneen DXd:n näennäinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli syklissä 3 noin 7 vuorokautta. Kohtalaista trastutsumabi-derukstekaanin kertymistä havaittiin (noin 35 % syklissä 3 verrattuna sykliin 1).

Kun DXd:tä annettiin rotille laskimoon, tärkein erittymisreitti oli sapen kautta ulosteisiin. DXd oli runsain komponentti virtsassa, ulosteessa ja sappinesteessä. Kun apinoille annettiin yksittäinen laskimoinfuusio trastutsumabi-derukstekaania (6,4 mg/kg), muuttumaton vapautunut DXd oli runsain komponentti virtsassa ja ulosteessa. DXd:n erittymistä ei tutkittu ihmisillä.

In vitro -yhteisvaikutukset

Enhertu-valmisteen vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan

In vitro -tutkimukset osoittavat, että DXd ei estä merkittäviä CYP450-entsyymejä, kuten CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A. *In vitro* -tutkimukset osoittavat, että DXd ei estä OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, MATE1-, MATE2-K-, P-gp-, BCRP- tai BSEP-kuljettajaproteiineja.

Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Enhertu-valmisteen farmakokinetiikkaan

DXd oli *in vitro* P-gp-, OATP1B1-, OATP1B3-, MATE2-K-, MRP1- ja BCRP-substraatti. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat MATE2-K, MRP1-, P-gp-, OATP1B1- tai BCRP-kuljettajaproteiinien estäjiä (ks. kohta 4.5).

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Laskimoon annetun trastutsumabi-derukstekaanin ja vapautuneen DXd:n altistus suureni suhteessa annokseen annosalueella 3,2–8,0 mg/kg (noin 0,6–1,5 kertaa suositeltu annos) ja vaihtelu tutkittavien välillä oli vähäistä tai kohtalaista. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tutkittavien välinen vaihtelu trastutsumabi-derukstekaanin ja DXd:n eliminaatiopuhdistumissa oli 24 % ja 26 %, vastaavasti, ja sentraalisissa jakautumistilavuuksissa noin 15 % ja 45 %, vastaavasti. Trastutsumabi-derukstekaanin ja DXd:n AUC-arvojen (seerumipitoisuuden vs. ajan käyrän alapuolinen pinta-ala) vaihtelu tutkittavien välillä oli noin 8 % ja 14 %, vastaavasti.

Erityisryhmät

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perustella ikä (20–96 vuotta), rotu, etnisyys, sukupuoli ja paino eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi trastutsumabi-derukstekaanin tai vapautuneen DXd:n altistukseen.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että ikä (vaihteluväli 20–96 vuotta) ei vaikuttanut trastutsumabi-derukstekaanin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Erityistä munuaisten vajaatoimintatutkimusta ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella, kun siihen sisällytettiin lievää (kreatiniinipuhdistuma [CLcr] ≥ 60 ja < 90 ml/min) tai keskivaiketta (CLcr ≥ 30 ja < 60 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioituna), vapautuneen DXd:n farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut lievä tai keskivaiketta munuaisten vajaatoiminta verrattuna normaaliin munuaisten toimintaan (CLcr ≥ 90 ml/min).

Maksan vajaatoiminta

Erityistä maksan vajaatoimintatutkimusta ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella trastutsumabi-derukstekaanin farmakokinetiikan muutosten vaikutus potilaisiin, joiden kokonaisbilirubiini on $\leq 1,5$ kertaa ULN (ASAT-arvosta riippumatta), ei ole kliinisesti merkittävä. Potilaista, joiden kokonaisbilirubiini on $> 1,5$ –3 kertaa ULN (ASAT-arvosta riippumatta), ei ole riittävästi tietoa johtopäätösten tekemiseen, ja potilaista, joiden kokonaisbilirubiini on > 3 kertaa ULN (ASAT-arvosta riippumatta), ei ole saatavilla lainkaan tietoja (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Pediatriset potilaat

Ei ole tehty tutkimuksia, joissa tutkittaisiin trastutsumabi-derukstekaanin farmakokinetiikkaa lapsilla tai nuorilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Eläimillä toksisia vaikutuksia havaittiin trastutsumabi-derukstekaanin annon jälkeen lymfaattisissa ja hematopoieettisissa elimissä, suolistossa, munuaisissa, keuhkoissa, kiveksissä ja iholla, kun topoisomeraasi I -estäjän (DXd) altistustaso oli pienempi kuin kliininen plasma-altistus. Näillä eläimillä vasta-aine-lääkekonjugaatin (ADC) altistustasot olivat kliinisen plasma-altistuksen tasolla tai sitä suurempia.

DXd oli klastogeeninen sekä rotan luuytimen mikrotumamäärityksessä *in vivo* että kiinanhamsterin keuhkokromosomin poikkeavuusmäärityksessä *in vitro*, eikä se ollut mutageeninen bakteerien käänteismutaatiomäärityksessä *in vitro*.

Trastutsumabi-derukstekaanilla ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

Trastutsumabi-derukstekaanilla ei ole tehty erityisiä hedelmällisyystutkimuksia. Yleisten eläintoksisuustutkimusten tulosten perusteella trastutsumabi-derukstekaanin voi heikentää miesten suvunjakamiskykyä ja hedelmällisyyttä.

Trastutsumabi-derukstekaanilla ei ole tehty eläinten lisääntymis- tai kehitystoksisuustutkimuksia. Yleisten eläintoksisuustutkimusten tulosten perusteella trastutsumabi-derukstekaanin ja DXd olivat toksisia nopeasti jakautuville soluille (lymfaattiset/hematopoieettiset elimet, suolisto tai kivekset) ja DXd oli genotoksinen, mikä viittaa alkiotoksisuuden ja teratogeenisuuden mahdollisuuteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini

L-histidiinihydrokloridimonohydraatti

Sakkarosi

Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

NaCl-infuusionestettä ei saa käyttää käyttökuntoon saattamiseen tai laimentamiseen, koska se voi saada aikaan hiukkasten muodostumista.

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

4 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

Kemiallinen ja fyysinen käytönaikainen stabiilius on osoitettu enintään 24 tunnin ajan lämpötilassa 2–8 °C.

Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käytönaikaiset säilytysajat ja käyttöä edeltävät olosuhteet ovat käyttäjän vastuulla, eivätkä ne tavallisesti saa olla yli 24 tuntia lämpötilassa 2–8 °C, ellei käyttökuntoon saattaminen ole tapahtunut kontrolloiduissa ja validoiduissa aseptisissä olosuhteissa.

Laimennettu liuos

On suositeltavaa käyttää laimennettu liuos välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saatettua, laimennettua liuosta infuusiopusseissa, joissa on 5-prosenttista glukoosiliuosta, voidaan säilyttää huoneenlämmössä (≤ 30 °C) enintään 4 tuntia tai jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C enintään 24 tuntia valolta suojattuna. Nämä säilytysajat lasketaan alkavaksi käyttökuntoon saattamisen hetkestä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

Enhertu toimitetaan 10 ml:n tyyppin 1 keltaisessa borosilikaattilasi-injektio pullossa, joka on suljettu fluorohartsilaminoidulla butyylikumitulpalla ja keltaisella poimutetulla polypropeeni-/alumiininapsautuskorkilla.

Yksi pahvikotelo sisältää 1 injektio pullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Lääkitysvirheiden välttämiseksi on tärkeää varmistaa injektio pullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Enhertu (trastutsumabi-derukstekaani) eikä trastutsumabi tai trastutsumabiemtansiini.

Kemoterapialääkevalmisteiden valmistelussa on käytettävä asianmukaisia toimenpiteitä. Käyttökuntoon saattamisessa ja laimennuksessa on käytettävä asianmukaista aseptista tekniikkaa.

Käyttökuntoon saattaminen

- Saatettava käyttökuntoon välittömästi ennen laimennusta.
- Täyteen annokseen saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektio pullo. Laske annos (mg), käyttökuntoon saatetun Enhertu-liuoksen tarvittava kokonaismäärä ja tarvittavien Enhertu-injektio pullojen määrä (ks. kohta 4.2).
- Saata jokainen 100 mg:n injektio pullo käyttökuntoon käyttämällä steriiliä ruiskua. Injektoi hitaasti 5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä kuhunkin injektio pulloon, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 20 mg/ml.
- Pyöritä injektio pulloa varovasti, kunnes aine on liennut täysin. Älä ravista.
- Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saatettuja Enhertu-injektio pulloja saa säilyttää jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C enintään 24 tuntia käyttökuntoon saattamisesta lähtien suojattuna valolta. Ei saa jäätyä.
- Käyttökuntoon saatettu valmiste ei sisällä säilöntäaineita, ja se on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Laimennus

- Vedä laskettu määrä injektio pullo(i)sta steriiliin ruiskuun. Tarkista käyttökuntoon saatettu liuos hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy hiukkasia tai jos liuos on sameaa tai väärän väristä.
- Laimenna käyttökuntoon saatetun Enhertu-valmisteen laskettu tilavuus infuusiopussissa, jossa on 100 ml 5-prosenttista glukoosiliuosta. Älä käytä fysiologista keittosuolaliuosta (ks. kohta 6.2). Polyvinyylikloridista tai polyolefiinista (etyleenin ja polypropeenin kopolymeeri) valmistettua infuusiopussia suositellaan.
- Käännä infuusiopussi varovasti ylösalaisin, jotta liuos sekoittuu perusteellisesti. Älä ravista.
- Suojaa infuusiopussi valolta peittämällä se.
- Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, sitä saa säilyttää huoneenlämmössä enintään 4 tunnin ajan (tähän aikaan sisältyy valmisteluun ja infuusioon käytetty aika) tai jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C enintään 24 tunnin ajan suojattuna valolta. Ei saa jäätyä.
- Hävitä injektio pulloon jäänyt käyttämätön liuos.

Antaminen

- Jos valmisteltua infuusioliuosta säilytettiin jääkaapissa (2–8 °C), on suositeltavaa antaa liuoksen lämmentä huoneenlämpöiseksi valolta suojattuna ennen potilaalle antamista.
- Enhertu on annettava vain laskimoinfuusiona 0,20 tai 0,22 mikronin letkun sisäisen polyeetterisulfoni (PES)- tai polysulfoni (PS) -suodattimen avulla.
- Aloitusannos on annettava 90 minuuttia kestäväenä laskimoinfuusiona. Jos potilas sietä aiemman infuusion hyvin, seuraavat Enhertu-annokset voidaan antaa 30 minuuttia kestävinä infuusiona. Ei saa antaa laskimoinjektiona tai boluksena (ks. kohta 4.2).
- Suojaa infuusiopussi valolta.
- Enhertu-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä muita lääkevalmisteita saa antaa saman laskimoyhteyden kautta.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksa

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1508/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. tammikuuta 2021
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 12. marraskuuta 2021

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

{PP kuukausi VVVV}

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT
JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA
VALMISTAJA**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT
TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT
LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA
KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN
MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN
KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA

Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Sveitsi

Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksa

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EY 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovitujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

Lisätoimenpiteet riskien minimoimiseksi ovat välttämättömiä valmisteen turvallisen ja tehokkaan käytön kannalta.

Ennen valmisteen markkinoille tuloa kussakin jäsenmaassa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusmateriaalien sisällöstä ja muodosta, mukaan lukien viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä seikoista. Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että kaikissa jäsenmaissa, joissa ENHERTU (trastutsumabi-derukstekaani) on markkinoilla, kaikilla terveydenhuollon ammattilaisilla ja potilailla/hoitajilla, joiden odotetaan määräävän, jakelevan tai saavan ENHERTU-valmistetta (trastutsumabi-derukstekaania), on käytettävissään tai heille toimitetaan seuraavat, ammatillisten elinten kautta jaettavat koulutusmateriaalit:

I) Opas terveydenhuollon ammattilaiselle ILD:n/pneumoniitin hoitoon

Terveydenhuollon ammattilaisen opas sisältää seuraavat pääosat:

- Yhteenveto trastutsumabi-derukstekaaniin aiheuttaman ILD:n/pneumoniitin tärkeistä löydöksistä (esim. yleisyys, luokka, aika alkamiseen), jotka havaittiin kliinisen tutkimuksen tutkimusasetelmassa
- Kuvaus trastutsumabi-derukstekaania saavien potilaiden ILD:n/pneumoniitin asianmukaisesta seurannasta ja arvioinnista
- Yksityiskohtainen kuvaus trastutsumabi-derukstekaaniin hoidettujen potilaiden ILD:n/pneumoniitin hoidosta, mukaan lukien ohjeet lääkkeen annon keskeytykseen, annoksen pienentämiseen ja hoidon lopettamiseen ILD:n/pneumoniitin takia
- Muistutus terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että heidän tulee toistaa ILD:n/pneumoniitin merkkejä ja oireita koskevat tiedot jokaisella potilaskäynnillä, mukaan lukien milloin potilaan tulee hakeutua terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon (esim. tarkkailtavat oireet, sovituille käynneille tulemisen tärkeys)
- Muistutus terveydenhuollon ammattilaisille siitä, että heidän tulee antaa potilaalle potilaskortti, mukaan lukien ohje, että potilaan tulee pitää potilaskortti aina mukanaan

Potilaskortti

Potilaskortti sisältää seuraavat pääosat:

- Trastutsumabi-derukstekaaniin käyttöön liittyvän ILD:n/pneumoniitin riskin kuvaus
- ILD:n/pneumoniitin tärkeimpien merkkien ja oireiden kuvaus ja ohjeet siihen, milloin tulee hakeutua terveydenhuollon ammattilaisen hoitoon
- Trastutsumabi-derukstekaania määränneen lääkärin yhteystiedot
- Ristiviittaus pakkauselosteeseen

II) Opas terveydenhuollon ammattilaiselle lääkitysvirheiden ehkäisemiseen

Terveydenhuollon ammattilaisen opas sisältää seuraavat pääosat:

- Varoitus terveydenhuollon ammattilaisille Enhertu-valmisteen (trastutsumabi-derukstekaani) ja muiden trastutsumabia sisältävien valmisteiden sekä HER2-reseptoriin kohdistuvan Kadcyla®-vasta-aine-lääkekonjugaatin (trastutsumabiemtansiini) välisen sekaannuksen mahdollisesta riskistä
- Toimenpiteet samankaltaisista vaikuttavan aineen nimistä johtuvien lääkemääräysvirheiden ehkäisemiseen ja keinot lääkemääräyksen kirjoittamisvaiheen virheiden välttämiseen lääkäreille
- Enhertu-valmisteen (trastutsumabi-derukstekaani) ja muiden trastutsumabia sisältävien valmisteiden sekä HER2-reseptoriin kohdistuvan Kadcyla®-vasta-aine-lääkekonjugaatin (trastutsumabiemtansiini) ulkonäön vertailu
- Mahdolliset ohjeet valmisteluvaiheen aikaisten virheiden välttämiseen apteekkihenkilökunnalle
- Yksityiskohtaista tietoa annostuksesta, antotavasta ja valmistelusta sekä ohjeet lääkitysvirheiden välttämiseen antovaiheen aikana sairaanhoitajille

E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14-a artiklan nojalla seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

Kuvaus	Määräaika
Enhertu-valmisteen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai metastasoitunut HER2-positiivinen rintasyöpä ja jotka ovat aiemmin saaneet vähintään kahta anti-HER2-pohjaista hoitoa, myyntiluvan haltijan on toimitettava väliaikaiset tulokset tutkimuksesta DS-8201-A-U301, joka on vaiheen 3 satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu monikeskustutkimus, jossa Enhertu-valmistetta verrataan tutkijan valitsemaan hoitoon tutkittaville, joilla on HER2-positiivinen, leikkaushoitoon soveltumaton ja/tai metastasoitunut rintasyöpä ja joita on esihoidettu aiemmin tavanomaisilla HER2-hoidoilla, mukaan lukien T-DM1.	Q1 2023

LIITE III

MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**ULKOPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Enhertu 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
trastutsumabi-derukstekaani

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi injektio pullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, sisältää: 100 mg
trastutsumabi-derukstekaania.
Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi 5 ml:n injektio pullo sisältää 20 mg/ml trastutsumabi-
derukstekaania

3. LUETTELO APUAINEISTA

Apuaineet: L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

1 injektio pullo

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen.
Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN

Sytotoksinen

Enhertu-valmistetta ei saa korvata trastutsumabilla tai trastutsumabiemtansinilla.

8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

Säilytä jääkaapissa.
Ei saa jäätyä.

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/20/1508/001

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

Vapautettu pistekirjoituksesta.

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Enhertu 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos
trastutsumabi-derukstekaani
Laskimoon käyttökuntoon saattamisen ja laimennuksen jälkeen

2. ANTOTAPA

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

EXP

4. ERÄNUMERO

Lot

5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ

100 mg

6. MUUTA

Sytotoksinen

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Enhertu 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos trastutsumabi-derukstekaani

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin sinulle annetaan tätä lääkettä, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Enhertu on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Enhertu-valmistetta
3. Miten Enhertu-valmistetta annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Enhertu-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Enhertu on ja mihin sitä käytetään

Mitä Enhertu on

Enhertu on syöpälääke, joka sisältää vaikuttavana aineena trastutsumabi-derukstekaania. Yksi lääkkeen osa on monoklonaalinen vasta-aine, joka sitoutuu nimenomaan soluihin, joiden pinnalla esiintyy HER2-proteiinia (kutsutaan HER2-positiivisuudeksi), kuten tietyntyläisiin rintasyöpäsoluihin. Enhertu-valmisteen toinen vaikuttava osa on DXd, joka on syöpäsoluja tappava aine. Kun lääke on sitoutunut HER2-positiivisiin syöpäsoluihin, DXd tunkeutuu syöpäsoluihin ja tappaa ne.

Mihin Enhertu-valmistetta käytetään

Enhertu-valmistetta käytetään hoitamaan aikuisia

- joilla on **HER2-positiivinen rintasyöpä**, joka on levinnyt elimistön muihin osiin tai jota ei voi poistaa leikkauksella ja
- joille on kokeiltu vähintään yhtä muuta hoitoa nimenomaan HER2-positiiviseen rintasyöpään.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin sinulle annetaan Enhertu-valmistetta

Sinulle ei saa antaa Enhertu-valmistetta

- jos olet allerginen trastutsumabi-derukstekaaniin tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Jos et ole varma, oletko allerginen, keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa, ennen kuin sinulle annetaan Enhertu-valmistetta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai sairaanhoitajan kanssa ennen kuin sinulle annetaan Enhertu-valmistetta tai hoidon aikana, jos sinulla esiintyy seuraavia:

- yskä, hengenahdistus, kuume tai uusia tai pahenevia hengitysvaikeuksia. Nämä voivat olla vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan keuhkosairauden, interstitiaalisen keuhkosairauden, oireita. Jos sinulla on ollut keuhkosairaus tai munuaisvaivoja, ne voivat suurentaa riskiä saada interstitiaalinen keuhkosairaus. Lääkärin voi olla tarpeen tarkkailla keuhkojasi, kun käytät tätä lääkettä.
- vilunväreitä, kuumetta, suun haavaumia, vatsakipua tai virtsaamiskipua. Nämä voivat olla tiettyjen neutrofiileiksi kutsuttujen valkosolujen vähäisestä määrästä johtuvan infektion oireita.
- uutta tai pahenevaa hengenahdistusta, yskää, väsymystä, nilkkojen tai säärienvurvotusta, epäsäännöllistä sykettä, äkillistä painonnousua, huimausta tai tajuttomuutta. Nämä voivat olla oireita tilasta, jossa sydän ei pysty pumppaamaan riittävästi verta (vasemman kammion ejektiofraktion pienentyminen).
- maksavaivoja. Lääkärin on tarkkailtava maksasi tilaa, kun saat tätä lääkettä.

Lääkäri teettää testejä ennen Enhertu-hoitoa ja sen jälkeen.

Lapset ja nuoret

Enhertu-valmistetta ei suositella alle 18-vuotiaille. Tämä johtuu siitä, että tietoja lääkkeen tehosta tässä ikäryhmässä ei ole.

Muut lääkevalmisteet ja Enhertu

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä.

Raskaus, imetys, ehkäisy ja hedelmällisyys

- **Raskaus**
Enhertu-valmistetta **ei suositella** raskauden aikana, koska tämä lääke voi vahingoittaa syntymätöntä lasta.
Keskustele välittömästi lääkärin kanssa, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista ennen hoitoa tai sen aikana.
- **Imetys**
Et saa imettää Enhertu-hoidon aikana etkä 7 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen. Tämä johtuu siitä, että ei tiedetä, erittyykö Enhertu rintamaitoon. Keskustele asiasta lääkärin kanssa.
- **Ehkäisy**
Käytä tehokasta ehkäisyä, jotta et tule raskaaksi Enhertu-hoidon aikana.

Enhertu-hoitoa saavien naisten on jatkettava ehkäisyn käyttöä vähintään 7 kuukautta viimeisen Enhertu-annoksen jälkeen.

Enhertu-hoitoa saavien miesten, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on käytettävä tehokasta ehkäisyä:

- hoidon aikana ja
- vähintään 4 kuukautta viimeisen Enhertu-annoksen jälkeen.

Keskustele lääkärin kanssa parhaasta ehkäisymenetelmästä. Keskustele lääkärin kanssa myös ennen ehkäisyn käytön lopettamista.

- **Hedelmällisyys**

Jos olet Enhertu-hoitoa saava mies, et saa siittää lasta 4 kuukauteen hoidon jälkeen ja sinun kannattaa selvittää mahdollisuudet varastoida sukusoluja ennen hoitoa, koska lääke voi heikentää hedelmällisyyttäsi. Keskustele siis lääkärin kanssa ennen hoidon aloittamista.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Enhertu ei todennäköisesti vaikuta ajokykyyn tai koneidenkäyttökykyyn. Ole varovainen, jos tunnet olosi väsyneeksi, sinua huimaa tai sinulla on päänsärkyä.

3. Miten Enhertu-valmistetta annetaan

Enhertu annetaan sinulle sairaalassa tai lääkärin vastaanotolla:

- Suositeltu Enhertu-annos on 5,4 mg jokaista painokiloa kohti kolmen viikon välein.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Enhertu-valmistetta infuusiona (tiputuksena) laskimoon.
- Ensimmäinen infuusio annetaan 90 minuutin kestoisena. Jos se sujuu hyvin, seuraavat infuusiot saatetaan antaa 30 minuutin kestoisina.
- Lääkäri päättää, kuinka monta hoitokertaa tarvitset.
- Ennen kutakin Enhertu-infuusiota lääkäri saattaa antaa sinulle lääkkeitä, jotka auttavat ehkäisemään pahoinvointia ja oksentelua.
- Jos saat infuusion liittyviä oireita, lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa hidastaa infuusiota tai keskeyttää tai lopettaa sen.
- Lääkäri teettää testejä ennen Enhertu-hoitoa ja sen jälkeen. Niitä voivat olla esimerkiksi:
 - verikokeet verisolu-, maksa- ja munuaisarvojen tarkistamiseksi
 - sydämen ja keuhkojen toiminnan tutkimukset.
- Lääkäri voi pienentää annostasi tai lopettaa hoidon väliaikaisesti tai pysyvästi saamiesi haittavaikutusten mukaan.

Jos sinulta jää välistä Enhertu-valmisteen saamiskäynti

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ja sovi uudesta ajasta.

On erittäin tärkeää, että tämän lääkkeen annoksia ei jää välistä.

Jos lakkaat saamasta Enhertu-hoitoa

Älä lopeta Enhertu-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai sairaanhoitajan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Kerro lääkärille, jos saat haittavaikutuksia, mukaan lukien sellaisia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa.

Keskustele välittömästi lääkärin kanssa, jos huomaat jonkin seuraavista oireista. Ne voivat olla vakavan, mahdollisesti kuolemaan johtavan tilan merkkejä. Lääkärinhoitoon hakeutuminen nopeasti voi auttaa estämään näiden ongelmien vakavoitumisen.

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- keuhkosairaus nimeltä interstitiaalinen keuhkosairaus, jonka oireita voivat olla yskä, hengenahdistus, kuume tai muut uudet tai pahenevat hengitysvaikeudet
- neutrofiilien (tietynlaisia valkosoluja) vähäisestä määrästä johtuva infektio, jonka oireita voivat olla esimerkiksi vilunväreet, kuume, suun haavaumat, vatsakipu tai virtsaamiskipu

- sydänongelma nimeltä vasemman kammion ejektiofraktion pienentyminen, jonka oireita voivat olla hengenahdistuksen, yskän, väsymyksen, nilkkojen tai säärien turvotuksen, epäsäännöllisen sykkeen, äkillisen painonnousun, huimauksen tai tajuttomuuden alkaminen tai paheneminen.

Muut haittavaikutukset

Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

Hyvin yleinen (voi esiintyä useammalla kuin 1 henkilöllä 10:stä)

- pahoinvointi, oksentelu
- väsymys
- hiustenlähtö
- puna- tai valkosolumäärän tai verihiutalemäärän pienentyminen verikokeissa
- ummetus
- ruokahalun heikentyminen
- ripuli
- kipu lihaksissa ja luissa
- maksaentsyymien, kuten transaminaasien, tason nousu verikokeissa
- nenän ja nielun infektiot, mukaan lukien flunssan kaltaiset oireet
- päänsärky
- vatsakipu, ruoansulatusvaivat
- rakkulat suussa tai suun ympärillä
- yskä
- matala kaliumtaso verikokeissa
- painon lasku
- hengitysvaikeudet
- nenäverenvuoto
- huimaus
- kuume.

Yleinen (voi esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä)

- nilkkojen ja jalkaterien turvotus
- ihottuma
- bilirubiinin, alkalisen fosfataasin tai kreatiniinin tason nousu verikokeissa
- keuhkoinfektio
- muuttunut/paha maku suussa
- ihon vätjäytyminen
- kutina
- jano, suun kuivuminen
- näön sumeneminen
- lääkeinfuusion liittyvät reaktiot, joita voivat olla esimerkiksi kuume, vilunväreet, kuumotus, kutina tai ihottuma
- kuume sekä pienentynyt neutrofiileiksi kutsuttujen valkosolujen määrä.

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai sairaanhoitajalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Enhertu-valmisteen säilyttäminen

Terveydenhuollon ammattilaiset säilyttävät Enhertu-valmistetta sairaalassa tai vastaanotolla, jossa saat hoitoa. Säilytystiedot ovat seuraavat:

- Ei lasten ulottuville eikä näkyville.
- Älä käytä tätä lääkettä ulkopakkauksessa ja injektiopullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.
- Säilytä jääkaapissa (2–8 °C). Ei saa jäätyä.
- Valmistettu infuusioliuos on vakaa enintään 24 tunnin ajan lämpötilassa 2–8 °C suojattuna valolta, ja se on hävitettävä tämän ajan jälkeen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Enhertu sisältää

- Vaikuttava aine on trastutsumabi-derukstekaani.
Yksi injektiopullo kuiva-ainetta välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos, sisältää 100 mg trastutsumabi-derukstekaania. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi 5 ml:n injektiopullo sisältää 20 mg/ml trastutsumabi-derukstekaania.
- Muut aineet ovat L-histidiini, L-histidiinihydrokloridimonohydraatti, sakkaroosi, polysorbaatti 80.

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)

Enhertu on valkoinen tai kellertävänvalkoinen kylmäkuivattu jauhe. Se toimitetaan kirkkaassa keltaisessa injektiopullossa, jossa on kumitulppa, alumiinitiiiviste ja muovinen napsautuskorkki. Yksi pahvikotelo sisältää 1 injektiopullon.

Myyntiluvan haltija

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksa

Valmistaja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

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

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}

Tämä lääkevalmiste on saanut ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu>.

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Lääkitysvirheiden välttämiseksi varmista injektiopullon etiketistä, että valmistettava ja annettava lääkevalmiste on Enhertu (trastutsumabi-derukstekaani) eikä trastutsumabi tai trastutsumabiemtansiini.

Kemoterapialääkevalmisteiden valmistelussa on käytettävä asianmukaisia toimenpiteitä. Käyttökuntoon saattamisessa ja laimennuksessa on käytettävä asianmukaista aseptista tekniikkaa.

Käyttökuntoon saattaminen

- Saatettava käyttökuntoon välittömästi ennen laimennusta.
- Täyteen annokseen saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullo. Laske annos (mg), käyttökuntoon saatetun Enhertu-liuoksen tarvittava kokonaismäärä ja tarvittavien Enhertu-injektiopullojen määrä.
- Saata jokainen 100 mg:n injektiopullo käyttökuntoon käyttämällä steriiliä ruiskua. Injektoi hitaasti 5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä kuhunkin injektiopulloon, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 20 mg/ml.
- Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes aine on liennut täysin. Älä ravista.
- Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saatettuja Enhertu-injektiopulloja saa säilyttää jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C enintään 24 tuntia käyttökuntoon saattamisesta lähtien suojattuna valolta. Ei saa jäätyä.
- Käyttökuntoon saatettu valmiste ei sisällä säilöntäaineita, ja se on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Laimennus

- Vedä laskettu määrä injektiopullo(i)sta steriiliin ruiskuun. Tarkista käyttökuntoon saatettu liuos hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy hiukkasia tai jos liuos on sameaa tai väärän väristä.
- Laimenna käyttökuntoon saatetun Enhertu-valmisteen laskettu tilavuus infuusiopussissa, jossa on 100 ml 5-prosenttista glukoosiliuosta. Älä käytä fysiologista keittosuolaliuosta. Polyvinyylikloridista tai polyolefiinista (etyleenin ja polypropeenin kopolymeeri) valmistettua infuusiopussia suositellaan.
- Käännä infuusiopussi varovasti ylösalaisin, jotta liuos sekoittuu perusteellisesti. Älä ravista.
- Suojaa infuusiopussi valolta peittämällä se.
- Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, sitä saa säilyttää huoneenlämmössä enintään 4 tunnin ajan (tähän aikaan sisältyy valmisteluun ja infuusioon käytetty aika) tai jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C enintään 24 tunnin ajan suojattuna valolta. Ei saa jäätyä.
- Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön liuos.

Antaminen

- Jos valmisteltua infuusioliuosta säilytettiin jääkaapissa (2–8 °C), on suositeltavaa antaa liuoksen lämmitä huoneenlämpöiseksi valolta suojattuna ennen potilaalle antamista.
- Enhertu on annettava vain laskimoinfuusiona 0,20 tai 0,22 mikronin letkun sisäisen polyeetterisulfoni (PES)- tai polysulfoni (PS) -suodattimen avulla.
- Aloitusannos on annettava 90 minuuttia kestäväenä laskimoinfuusiona. Jos potilas sietä aiemman infuusion hyvin, seuraavat Enhertu-annokset voidaan antaa 30 minuuttia kestävinä infuusioina. Ei saa antaa laskimoinjektiona tai boluksena.
- Suojaa infuusiopussi valolta.
- Enhertu-valmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa eikä muita lääkevalmisteita saa antaa saman laskimoyhteyden kautta.

Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.