

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enhertu 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks viaal infusioonilahuse kontsentradi pulbriga sisaldab 100 mg trastuzumabderukstekaani (*trastuzumabum deruxtecenum*). Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 5 ml lahust kontsentratsiooniga 20 mg/ml trastuzumabderukstekaani (vt lõik 6.6).

Trastuzumabderukstekaan on antikeha-ravimi konjugaat (*antibody-drug conjugate*, ADC), mis sisaldab humaniseeritud HER2-vastast IgG1 monoklonaalset antikeha (mAb), millel on sama aminohapete järjestus mis trastuzumabil, ning mida toodetakse imetaja rakkudes (hiina hamstri munarakkudes) ja mis on tetrapeptiidipõhise lõigatava ühenduslinkeri abil kovalentselt seotud eksatekaani derivaadi ja topoisomeraas I inhibiitori DXd-ga. Iga antikeha molekuliga on ühendatud hinnanguliselt 8 derukstekaani molekuli.

Teadaolevat toimet omav abiaine

Üks 100 mg viaal sisaldab 1,5 mg polüsorbaat 80 (E433).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentradi pulber.

Valge kuni kollakasvalge lüofiliseeritud pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Rinnavähk

HER2-positiivne rinnavähk

Enhertu monoterapiiana on näidustatud mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes on eelnevalt saanud vähemalt ühe HER2-vastase ravikuuri.

Madala HER2-tasemega ja ülimadala HER2-tasemega rinnavähk

Enhertu monoterapiiana on näidustatud mitteresetseeritava või metastaatilise

- hormoonretseptor-positiivse, madala HER2-tasemega või ülimadala HER2-tasemega rinnavähi raviks patsientidel, kes on eelnevalt saanud metastaatilise haiguse korral vähemalt ühe endokriinravi kuuri ja kellele ei peeta endokriinravi järgmise valiku raviks sobivaks (vt lõigud 4.2 ja 5.1);
- madala HER2-tasemega rinnavähi raviks täiskasvanud patsientidel, kes eelnevalt on saanud metastaatilise haiguse korral keemiaravi või kellel on haiguse taasteke adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist (vt lõik 4.2).

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Enhertu monoterapiana on näidustatud kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähi raviks täiskasvanud patsientidel, kelle kasvaja on aktiveeriv HER2 (ERBB2) mutatsioon ja kes vajavad süsteemset ravi pärast plaatinapõhist keemiaravi immuunraviga või ilma.

Maovähk

Enhertu monoterapiana on näidustatud kaugelearenenud HER2-positiivse mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomi raviks täiskasvanutele, keda on varem ravitud trastuzumabil põhineva raviskeemiga.

Teised mitteresetseeritavad või metastaatilised soliidtuumorid

Enhertu monoterapiana on näidustatud täiskasvanud patsientide raviks, kellel on mitteresetseeritavad või metastaatilised HER2-positiivsed (IHC3+) soliidtuumorid, kes on eelnevalt ravi saanud ja kellel ei ole sobivaid ravivõimalusi (vt lõigud 4.4 ja 5.1; biomarkeritel põhineva patsientide valiku kohta vt lõik 4.2).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Enhertu määrab arst ja seda tuleb manustada vähivastaste ravimpreparaatide kasutamises kogenud tervishoiutöötaja järelevalve all. Ravimpreparaadiga seotud vigade ennetamiseks on oluline vaadata viaalide silte, et ravimpreparaat, mida valmistatakse ette ja manustatakse, oleks Enhertu (trastuzumabderukstekaan), mitte trastuzumab või trastuzumabemtansiin.

Enhertut ei tohi asendada trastuzumabi või trastuzumabemtansiiniga.

Patsientide valik

HER2-positiivne rinnavähk

Rinnavähi tõttu trastuzumabderukstekaaniga ravitavatel patsientidel peab olema dokumenteeritud kasvaja HER2-positiivne staatus, mida määratletakse immunohistokeemia (*immunohistochemistry*, IHC) skooriga 3+ või suhtega $\geq 2,0$ *in situ* hübridiseerimise (ISH) meetodil või fluorestsents *in situ* hübridiseerimise (*fluorescence in situ hybridization*, FISH) meetodil, hinnatuna CE-märgistusega *in vitro* diagnostika (IVD) meditsiiniseadmega. Kui CE-märgistusega IVD ei ole saadaval, tuleb HER2-staatust hinnata alternatiivse valideeritud meetodiga.

Madala HER2-tasemega või ülimaldala HER2-tasemega rinnavähk

Trastuzumabderukstekaaniga ravitavatel patsientidel peab olema dokumenteeritud kasvaja madala HER2-tasemega staatus, mida määratletakse IHC skooriga 1+ või skooriga IHC 2+/ISH-, või kasvaja ülimaldala HER2-tasemega staatus, mida määratletakse IHC skooriga 0 membraani värvumisel (IHC $> 0 < 1+$), mis on hinnatud CE-märgistusega IVD-meditsiiniseadmega. Kui CE-märgistusega IVD ei ole saadaval, tuleb HER2-staatust hinnata alternatiivse valideeritud meetodiga (vt lõik 5.1).

Mitteväikerakk-kopsuvähk

Trastuzumabderukstekaaniga ravitavatel kaugelearenenud mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidel peab olema CE-märgisega *in vitro* diagnostika (IVD) meditsiiniseadmega tuvastatud aktiveeriv HER2 (ERBB2) mutatsioon. Kui CE-märgisega *in vitro* diagnostikaseadet ei ole saadaval, tuleb HER2-mutatsiooni staatus hinnata alternatiivse valideeritud analüüsiga.

Maovähk

Mao või mao-söögitoru ühenduskoha vähikasvaja tõttu trastuzumabderukstekaaniga ravitavatel patsientidel peab olema dokumenteeritud kasvaja HER2-positiivne staatus, mida määratletakse immunohistokeemia (IHC) skooriga 3+ või *in situ* hübridiseerimise (ISH) meetodil või fluorestsents *in situ* hübridiseerimise (FISH) meetodil suhtega ≥ 2 , hinnatuna CE-märgisega *in vitro* diagnostika

(IVD) meditsiiniseadmega. Kui CE-märgisega IVD ei ole saadaval, tuleb HER2-staatust hinnata alternatiivse valideeritud meetodiga.

Teised mitteresetseeritavad või metastaatilised soliidtuumorid

Trastuzumabderukstekaaniga ravitavatel soliidtuumoritega patsientidel peab olema dokumenteeritud kasvaja HER2-positiivne (IHC 3+) staatus, mis on hinnatud CE-märgisega *in vitro* diagnostilise (IVD) meditsiiniseadmega. Kui CE-märgisega IVD ei ole saadaval, tuleb HER2-staatust hinnata alternatiivse valideeritud meetodiga.

Annustamine

Rinnavähk, mitteväikerakk-kopsuvähk ja teised mitteresetseeritavad või metastaatilised soliidtuumorid

Enhertu soovitatav annus on 5,4 mg/kg kehakaalu kohta, mida manustatakse intravenoosse infusioonina üks kord iga 3 nädala järel (21-päevane tsükkel) kuni haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Maovähk

Enhertu soovitatav annus on 6,4 mg/kg kehakaalu kohta manustatuna intravenoosse infusioonina iga 3 nädala tagant (21-päevase tsükli) kuni haiguse progresseerumise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni.

Algannus tuleb manustada 90-minutilise intravenoosse infusioonina. Kui patsient talus eelmist infusiooni hästi, võib järgmisi Enhertu annuseid manustada 30-minutiliste infusioonidena.

Kui patsiendil tekivad infusiooniga seotud sümptomid, tuleb Enhertu infundeerimise kiirust vähendada või infundeerimine katkestada (vt lõik 4.8). Raskete infusiooniga seotud reaktsioonide korral tuleb Enhertu manustamine jäädavalt katkestada.

Premedikatsioon

Enhertu on emetogeenne (vt lõik 4.8), põhjustades sealhulgas hilist iiveldust ja/või oksendamist. Keemiaravist põhjustatud iivelduse ja oksendamise ennetamiseks tuleb enne iga Enhertu annust patsientidel kasutada premedikatsiooni kahest või kolmest ravimist koosneva kombineeritud raviskeemiga (nt deksametasoon koos 5-HT3 retseptori antagonistiga ja/või NK1 retseptori antagonistiga, samuti teised ravimid vastavalt näidustusele).

Annuse muutmine

Kõrvaltoimete haldamine võib nõuda ravimi manustamise ajutist katkestamist, annuse vähendamist või Enhertuga ravimise lõpetamist tabelites 1 ja 2 toodud juhiste kohaselt.

Enhertu annust ei tohi uuesti suurendada, kui seda on juba vähendatud.

Tabel 1. Annuse vähendamise ajakava

Annuse vähendamise ajakava	Rinnavähk, mitteväikerakk-kopsuvähk ja teised soliidtuumorid	Maovähk
Soovitatav algannus	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Esimene annuse vähendamine	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Teine annuse vähendamine	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Vajadus veelgi annust vähendada	Katkestada ravi	Katkestada ravi

Tabel 2. Annuse muutmine kõrvaltoimete korral

Kõrvaltoime	Raskusaste		Ravi muutmine
Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit	Asümptomaatiline interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit (1. aste)		Katkestage Enhertu kasutamine, kuni seisund on leevenenud 0. astmeni, ja tehke seejärel järgmist: - kui seisund laheneb kuni 28 päeva jooksul alates probleemi tekkimisest, jätke annus samaks; - kui seisund laheneb rohkem kui 28 päeva pärast probleemi tekkimist, vähendage annust ühe taseme võrra (vt tabel 1); - kaaluge interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi kahtluse korral kohe kortikosteroidravi (vt lõik 4.4).
	Sümptomaatiline interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit (2. või kõrgem aste)		- Lõpetage Enhertu kasutamine jäädavalt. - Alustage interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi kahtluse korral kohe kortikosteroidravi (vt lõik 4.4).
Neutropeenia	3. aste (alla $1,0 \dots 0,5 \times 10^9/l$)		Katkestage Enhertu kasutamine, kuni seisund on leevenenud 2. astmeni, ja jätke seejärel annus samaks.
	4. aste (alla $0,5 \times 10^9/l$)		- Katkestage Enhertu kasutamine, kuni seisund on leevenenud 2. või madalama astmeni. - Vähendage annust ühe taseme võrra (vt tabel 1).
Febriilne neutropeenia	Väiksem absoluutne neutrofiilide arv kui $1,0 \times 10^9/l$ ning temperatuur üle $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ või püsiv temperatuur vähemalt $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ rohkem kui tund aega.		- Katkestage Enhertu kasutamine, kuni seisund on leevenenud. - Vähendage annust ühe taseme võrra (vt tabel 1).
Vasaku vatsakese funktsioonihäire	Vasaku vatsakese väljutusfraktsioon (LVEF) on üle 45% ja absoluutne vähenemine ravieelse suhtes on 10...20%		Jätkake Enhertuga ravimist.
	LVEF 40...45%	Ja absoluutne vähenemine ravieelse suhtes on 10%	- Jätkake Enhertuga ravimist. - Korrake LVEF-i hindamist kolme nädala jooksul.
		Ja absoluutne vähenemine ravieelse suhtes on 10...20%	- Katkestage Enhertu kasutamine. - Korrake LVEF-i hindamist kolme nädala jooksul. - Kui LVEF ei ole taastunud 10%-ni ravieelsest, katkestage Enhertu kasutamine jäädavalt. - Kui LVEF taastub 10%-ni ravieelsest, jätkake Enhertu kasutamist sama annusega.

Kõrvaltoime	Raskusaste	Ravi muutmine
	LVEF on alla 40% või absoluutne vähenemine ravieelse suhtes on üle 20%	- Katkestage Enhertu kasutamine. - Korrake LVEF-i hindamist kolme nädala jooksul. - Kui kinnitatakse, et LVEF on alla 40% või absoluutne vähenemine ravieelse suhtes on üle 20%, katkestage Enhertu kasutamine jäädavalt.
	Sümptomaatiline südame paispuudulikkus (<i>congestive heart failure</i> , CHF)	Katkestage Enhertu kasutamine jäädavalt.

Toksilisuse astmed vastavad USA Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete üldiste terminoloogia kriteeriumite versioonile 5.0 (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0*, NCI-CTCAE v.5.0).

Annuse hiline mine või vahele jäämine

Kui plaanitud annuse manustamine viibib või jääb vahele, tuleb annus manustada võimalikult ruttu, ootamata järgmise plaanitud tsüklini. Annustamise ajakava tuleb kohandada nii, et annuste vahele jääks 3-nädalane intervall. Ravimit tuleb infundeerida sellises annuses ja sellise kiirusega, mida patsient viimase infusiooni käigus talus.

Patsientide erirühmad

Eakad

65-aastastel ja vanematel patsientidel ei ole vaja Enhertu annust kohandada. 75-aastaste ja vanemate patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal.

Neerukahjustus

Kerge (kreatiniini kliirens [CLcr] ≥ 60 ja < 90 ml/min) või mõõduka (CLcr ≥ 30 ja < 60 ml/min) neerukahjustusega patsientide puhul ei ole tarvis annust kohandada (vt lõik 5.2). Võimalikku annuse kohandamise vajadust raske neerukahjustusega või lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei saa kindlaks teha, kuna raske neerukahjustus oli kliinilistes uuringutes väljajätu kriteerium. Mõõduka neerukahjustusega patsientidel on täheldatud 1. ja 2. astme interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi sagedasemat esinemist, mis on suurendanud ravi katkestamise sagedust. Ravieelse mõõduka neerukahjustusega patsientidel, kes said Enhertu annuses 6,4 mg/kg, oli tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus suurem kui normaalse neerufunktsiooniga patsientidel. Mõõduka või raske neerukahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete, sealhulgas interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi tekkimise suhtes (vt lõik 4.4).

Maksakahjustus

Patsientidel, kellel on üldbilirubiin $\leq 1,5$ korda normaalväärtuse ülempiirist (*upper limit of normal*, ULN), olenemata aspartaadi transaminaasi (ASAT) väärtusest, ei ole tarvis annust kohandada. Võimalikku annuse kohandamise vajadust patsientidel, kellel on üldbilirubiin $> 1,5$ korda normaalväärtuse ülempiirist, olenemata ASAT-i väärtusest, ei saa kindlaks määrata, kuna andmed selle kohta on piiratud. Seetõttu tuleb neid patsiente hoolikalt jälgida (vt lõigud 4.4 ja 5.2).

Lapsed

Enhertu ohutus ja efektiivsus lastel ja noorukitel vanuses alla 18 aasta ei ole tõestatud. Andmed puuduvad.

Manustamisviis

Enhertu on mõeldud intravenoosseks kasutamiseks. Lahust peab valmistama ja lahjendama tervishoiutöötaja ning ravimit tuleb manustada intravenoosse infusioonina. Enhertut ei tohi manustada intravenoosse kiire süste või boolusena.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Ravimpreparaadiga seotud vigade ennetamiseks on oluline vaadata viaalide silte, et ravimpreparaat, mida valmistatakse ette ja manustatakse, oleks Enhertu (trastuzumabderukstekaan), mitte trastuzumab või trastuzumabemtansiin.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit

Enhertu kasutamisega seoses on teatatud interstitsiaalse kopsuhaiguse ja/või pneumoniidi juhtudest (vt lõik 4.8). Täheldatud on surmaga lõppenud juhtumeid. Patsientidel tuleb paluda kõhast, düspnoest, palavikust ja/või mis tahes äsja tekkinud või halvenenud respiratoorsest sümptomist kohe teada anda. Patsiente tuleb jälgida veendumaks, et neil ei esine interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi nähte ja sümptomeid. Interstitsiaalsele kopsuhaigusele / pneumoniidile viitavaid nähte tuleb kohe uurida. Patsiente, kellel kahtlustatakse interstitsiaalset kopsuhaigust / pneumoniiti, tuleb hinnata radiograafiliselt, soovitatavalt kompuutertomograafia (KT) skaneeringu abil. Kaaluda tuleb pulmonoloogi konsultatsiooni. Asümptomaatilise (1. astme) interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi korral kaaluge kortikosteroidravi ($nt \geq 0,5$ mg/kg ööpäevas prednisolooni või samaväärset ravimit). Enhertu kasutamine tuleb katkestada, kuni seisund on leevenenud 0. astmeni, ja ravi võib jätkata, järgides tabelis 2 toodud juhiseid (vt lõik 4.2). Sümptomaatilise interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi (2. või kõrgem aste) korral alustage kohe kortikosteroidravi ($nt \geq 1$ mg/kg ööpäevas prednisolooni või samaväärset ravimit) ning jätkake vähemalt 14 päeva, seejärel vähendada ravi järk-järgult vähemalt 4 nädala jooksul. Enhertu kasutamine tuleb jäädavalt lõpetada patsientidel, kellel diagnoositakse sümptomaatiline (2. või kõrgema astme) interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit (vt lõik 4.2). Patsientidel, kellel on varem esinenud interstitsiaalset kopsuhaigust / pneumoniiti või on mõõdukas või raske neerukahjustus, võib olla suurem interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi tekkerisk ja neid tuleb hoolikalt jälgida (vt lõik 4.2).

Neutropeenia

Enhertu kliinilistes uuringutes esines neutropeenia, sealhulgas surmaga lõppenud febrilise neutropeenia juhtumeid. Enne ravi alustamist Enhertuga ja enne iga annust ning kliinilise näidustuse korral tuleb teha täielik vererakkude arvu analüüs. Olenevalt neutropeenia raskusastmest võib olla vajalik Enhertu annustamine katkestada või annust vähendada (vt lõik 4.2).

Vasaku vatsakese funktsioonihäire

HER2-vastase ravi korral on täheldatud vasaku vatsakese funktsioonihäiret. LVEF-i hindamiseks tuleb teha enne Enhertuga ravi alustamist ja ravi käigus regulaarsete intervallidega standardne südame talitluse analüüs (ehhokardiogramm või MUGA-uuring [*multigated acquisition scanning*]), kui see on kliiniliselt näidustatud. Vasaku vatsakese funktsioonihäire raviks

tuleb ravi katkestada. Kui kinnitatakse, et LVEF on alla 40% või absoluutne vähenemine ravieelse suhtes on üle 20%, tuleb Enhertu kasutamine jäädavalt lõpetada. Enhertu kasutamine tuleb jäädavalt lõpetada patsientidel, kellel diagnoositakse sümptomaatiline südame paispuudulikkus (vt tabel 2, lõik 4.2).

Embrüo- ja lootetoksilisus

Rasedale manustamisel võib Enhertu loodet kahjustada. Turuletulekujärgsetes teatistes kaasnes trastuzumabi (HER2-retseptori antagonisti) raseduse ajal kasutamisega oligohüdramnion, mis väljendus surmaga lõppenud pulmonaalse hüpoplaasiana, skeleti väärarengutena ja vastündinu surmana. Loomkatsete käigus saadud teabe ja toimetehhanismi põhjal võib Enhertus sisaldav topoisomeraas I inhibiitor DXd rasedale manustamisel kahjustada samuti embrüot ja loodet (vt lõik 4.6).

Enne Enhertuga ravi alustamist tuleb veenduda, et fertiilses eas naised poleks rasedad. Patsienti tuleb teavitada võimalikest lootege seotud riskidest. Fertiiises eas naised peavad ravi ajal ja vähemalt 7 kuu jooksul pärast viimase Enhertu annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid. Fertiiises eas naispartneriga meessoost patsiendid peavad Enhertuga ravimise ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimase Enhertu annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid (vt lõik 4.6).

Mõõduka või raske maksakahjustusega patsiendid

Mõõduka maksakahjustusega patsientide kohta on andmeid piiratud hulgal ja raske maksakahjustusega patsientide kohta andmed puuduvad. Kuna ainevahetuse ja sapiteede kaudu eritumine on topoisomeraas I inhibiitori DXd peamised eritumisteed, tuleb olla ettevaatlik Enhertu manustamisel patsientidele, kellel on mõõdukas ja raske maksakahjustus (vt lõigud 4.2 ja 5.2).

Efektiivsus teiste mitteresetseeritavate või metastaatiliste soliidtuumorite korral

Enhertu efektiivsus teiste mitteresetseeritavate või metastaatiliste HER2-positiivsete (IHC3+) soliidtuumorite korral on kindlaks tehtud täiskasvanud patsiente hõlmavates uuringutes (N = 192). Enhertu soodsat toimet sellel näidustusel on näidatud eri vähitüüpide puhul objektiivse ravivastuse määra ja ravivastuse kestuse põhjal. Olenevalt vähitüübist võib toime olla kvantitatiivselt erinev (vt lõik 5.1). Nendel põhjustel tuleb Enhertut kasutada ainult juhul, kui puuduvad kliiniliselt tõestatud ravivõimalused või kui sellised ravivõimalused on ammendunud (st sobivaid ravivõimalusi ei ole).

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koos ritonaviiri (OATP1B, CYP3A ja P-gp inhibiitor) või itrakonasooliga (CYP3A ja P-gp tugev inhibiitor) manustamine ei põhjustanud trastuzumabderukstekaani või vabanenud topoisomeraas I inhibiitori DXd kontsentratsiooni kliiniliselt olulist suurenemist (ligikaudu 10...20%). Trastuzumabderukstekaani manustamisel koos ravimpreparaatidega, mis on CYP3A või OATP1B või P-gp transporterite inhibiitorid, ei ole tarvis annust kohandada (vt lõik 5.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Fertiilses eas naised / rasestumisvastaste vahendite kasutamine meestel ja naistel

Enne Enhertuga ravi alustamist tuleb veenduda, et fertiilses eas naised poleks rasedad.

Fertiilses eas naised peavad Enhertuga ravimise ajal ja vähemalt 7 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasestumisvõimelise naispartneriga mehed peavad Enhertuga ravimise ajal ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimase annuse manustamist kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Rasedus

Enhertu kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Samas võib trastuzumab, mis on HER2-retseptori antagonist, rasedale manustamisel loodet kahjustada. Turuletulekujärgetes teatistes kaasnes trastuzumabi raseduse ajal kasutamisega oligohüdramnion, mis väljendus mõnel juhul surmaga lõppenud pulmonaalse hüpoplaasiana, skeleti väärarengutena ja vastsündinu surmana. Loomkatsete käigus saadud teabe ja toimemehhanismi põhjal kahjustab Enhertus sisalduv topoisomeraas I inhibiitor DXd rasedale manustamisel eeldatavasti embrüot ja loodet (vt lõik 5.3).

Enhertut ei tohi manustada raseduse ajal ja patsiente tuleb enne rasestumist teavitada võimalikest lootega seotud riskidest. Rasestunud naised peavad võtma viivitamatult ühendust oma arstiga. Kui naine rasestub Enhertuga ravimise käigus või 7 kuu jooksul pärast viimase Enhertu annuse manustamist, on soovitatav teda hoolikalt jälgida.

Imetamine

Ei ole teada, kas trastuzumabderukstekaan eritub rinnapiima. Inimese IgG eritub inimese rinnapiima ning potentsiaalne imendumine ja tõsised kõrvaltoimed imikule pole teada. Seetõttu ei tohi naised Enhertuga ravimise ajal või 7 kuu jooksul alates viimase annuse võtmisest last rinnaga toita. Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine Enhertuga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja/või ravi kasu emale.

Fertiilsus

Trastuzumabderukstekaaniga pole tehtud spetsiaalseid fertiilsuse uuringuid. Loomadega tehtud toksilisuse uuringute põhjal võib Enhertu halvendada meeste reproduktiivtalitlust ja fertiilsust. Pole teada, kas trastuzumabderukstekaan või selle metaboliite leidub seemnevedelikus. Meessoost patsientidel tuleb soovitada küsida enne ravi alustamist nõu sperma säilitamise kohta. Meessoost patsiendid ei tohi raviperioodi vältel ja vähemalt 4 kuu jooksul pärast viimase Enhertu annuse manustamist spermat külmutada ega annetada.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Enhertu võib mõjutada kergelt autojuhtimise ja masinate käsitsemise võimet. Patsientidel tuleb soovitada olla auto juhtimise või masinate käsitsemise korral ettevaatlik, juhul kui neil esineb Enhertuga ravimise korral väsimust, peavalu või pearinglust (vt lõik 4.8).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Enhertu 5,4 mg/kg

Ohutusosalast koondpopulatsiooni hinnati patsientidel, kellele manustati kliinilistes uuringutes mitme kasvajatüübi puhul vähemalt üks Enhertu annus 5,4 mg/kg (n = 3057). Selles koondpopulatsioonis oli ravi mediaanne kestus 9,9 kuud (vahemik: 0,2 kuni 76,0 kuud).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid iiveldus (70,3%), väsimus (56,9%), oksendamine (36,5%), neutropeenia (35,9%), aneemia (35,4%), alopeetsia (34,4%), kõhukinnisus (33,0%), kõhulahtisus (30,3%), söögiisu vähenemine (29,3%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (27,2%), lihaste, luustiku valu (24,0%), trombotsütopeenia (23,3%) ja leukopeenia (20,7%).

Kõige sagedamad USA Riikliku Vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumite (NCI-CTCAE v.5.0) järgi 3. või 4. astme kõrvaltoimed olid neutropeenia (18,5%), aneemia (9,9%), väsimus (8,2%), leukopeenia (5,8%), trombotsütopeenia (5,2%), iiveldus (4,8%), lümfopeenia (4,2%), hüpokaleemia (3,6%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (3,6%), kõhulahtisus (2,5%), oksendamine (2,4%), söögiisu vähenemine (1,6%), kopsupõletik (1,4%) ja väljutusfraktsiooni

vähenev (1,0%). 5. astme kõrvaltoimeid esines 1,1%-l patsientidest, sealhulgas interstitsiaalset kopsuhaigust / pneumooniat (1,0%).

Annustamine katkestati kõrvaltoimete tõttu 34,2%-l patsientidest, keda Enhertuga raviti. Annustamise katkestamisega seotud kõige sagedamad kõrvaltoimed olid neutropeenia (12,7%), väsimus (4,4%), aneemia (4,3%), ülemiste hingamisteede infektsioon (3,8%), leukopeenia (3,1%), interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoonia (3,0%), trombotsütopeenia (2,8%) ja kopsupõletik (2,5%). Annust vähendati 21,1%-l patsientidest, keda Enhertuga raviti. Annuse vähendamise seotud kõige sagedamad kõrvaltoimed olid väsimus (5,9%), iiveldus (4,9%), neutropeenia (3,3%) ja trombotsütopeenia (2,2%). Ravi katkestati kõrvaltoimete tõttu 10,8%-l patsientidest, keda Enhertuga raviti. Ravi jäädava lõpetamisega seotud kõige sagedam kõrvaltoime oli interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoonia (8,7%).

Enhertu 6,4 mg/kg

Ohutuse koondpopulatsioonina hinnati patsiente, kellele manustati kliinilistes uuringutes mitme vähitüübi puhul vähemalt üks Enhertu annus 6,4 mg/kg (n = 1133). Selles koondpopulatsioonis oli ravi mediaanne kestus 5,1 kuud (vahemik: 0,4 kuni 41,0 kuud).

Kõige sagedamad kõrvaltoimed olid iiveldus (64,3%), väsimus (57,3%), aneemia (47,9%), söögiisu vähenemine (46,8%), neutropeenia (45,9%), oksendamine (34,7%), kõhulahtisus (33,0%), trombotsütopeenia (32,9%), leukopeenia (31,2%), alopeetsia (29,0%), kõhukinnisus (28,2%) ja transaminaaside aktiivsuse suurenemine (26,4%).

USA Riikliku Vähiinstituudi ühtse kõrvaltoimete terminoloogia kriteeriumite järgi 3. või 4. astmele vastavad kõrvaltoimed olid neutropeenia (28,4%), aneemia (22,8%), leukopeenia (12,3%), trombotsütopeenia (10,8%), väsimus (8,6%), hüpokaleemia (5,8%), pantsütopeenia (5,6%), iiveldus (5,6%), lümfopenia (5,5%), söögiisu vähenemine (5,3%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (3,6%), pneumoonia (3,0%), febrilne neutropeenia (2,6%), oksendamine (2,6%), kõhulahtisus (1,9%), kehakaalu vähenemine (1,7%), kõhuvalu (1,5%), aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres (1,2%), vere bilirubiinisalduse suurenemine (1,2%), interstitsiaalne kopsuhaigus (1,1%) ja väljutusfraktsiooni vähenemine (1,1%). 5. astme kõrvaltoimed tekkisid 2,2%-l patsientidest, sealhulgas interstitsiaalne kopsuhaigus (1,6%).

Annustamine katkestati kõrvaltoimete tõttu 40,7%-l patsientidest, keda Enhertuga raviti. Annustamise katkestamisega seotud kõige sagedamad kõrvaltoimed olid neutropeenia (14,7%), aneemia (8,5%), väsimus (6,0%), interstitsiaalne kopsuhaigus (4,7%), leukopeenia (3,9%), pneumoonia (3,3%), trombotsütopeenia (3,2%), söögiisu vähenemine (2,7%) ja ülemiste hingamisteede infektsioon (2,6%). Annust vähendati 29,1%-l patsientidest, keda Enhertuga raviti. Annuse vähendamise seotud kõige sagedamad kõrvaltoimed olid väsimus (8,4%), neutropeenia (6,4%), iiveldus (5,6%), söögiisu vähenemine (4,1%) ja trombotsütopeenia (3,8%). Ravi katkestati kõrvaltoimete tõttu 13,8%-l patsientidest, keda Enhertuga raviti. Ravi jäädava lõpetamisega seotud kõige sagedam kõrvaltoime oli interstitsiaalne kopsuhaigus (10,1%).

Maovähiga patsientidest, keda raviti Enhertu annusega 6,4 mg/kg (n = 546), sai 19,2% vereülekannde 28 päeva jooksul pärast aneemia või trombotsütopeenia tekkimist. Vereülekanndeid tehti peamiselt aneemia tõttu.

Kõrvaltoimete loetelu tabel

Tabelis 3 on toodud kõrvaltoimed, mis esinesid patsientidel, kes said kliiniliste uuringute käigus vähemalt ühe Enhertu annuse. Kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside (SOC) ja sageduskategooriate kaupa. Sageduskategooriad on järgmised: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$) ja teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Kõrvaltoimed on igas sagedusrühmas esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 3. Trastuzumabderukstekaani annusega 5,4 mg/kg ja 6,4 mg/kg ravitud eri vähivormidega patsientidel esinevad kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass Esinemissageduse kategooria	5,4 mg/kg Kõrvaltoime	6,4 mg/kg Kõrvaltoime
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Väga sage	Ülemiste hingamisteede infektsioon ^a	Ülemiste hingamisteede infektsioon ^a
Sage	Kopsupõletik	Kopsupõletik
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	Aneemia ^b , trombotsütopeenia ^d , neutropeenia ^c , leukopeenia ^e	Aneemia ^b , neutropeenia ^c , trombotsütopeenia ^d , leukopeenia ^e , lümfopeenia ^f
Sage	Lümfopeenia ^f , pantsütopeenia ^g	Febriilne neutropeenia, pantsütopeenia ^g
Aeg-ajalt	Febriilne neutropeenia	
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage	Hüpokaleemia ^h , söögiisu vähenemine	Hüpokaleemia ^h , söögiisu vähenemine
Sage	Dehüdratsioon	Dehüdratsioon
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	Peavalu ⁱ	
Sage	Pearinglus, düsgeusia	Pearinglus, peavalu ⁱ , düsgeusia
Silma kahjustused		
Sage	Silmade kuivus, nägemise ähmastumine ^j	Silmade kuivus, nägemise ähmastumine ^j
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	Interstitsiaalne kopsuhaigus ^k , köha	Interstitsiaalne kopsuhaigus ^k , köha
Sage	Düspnoe, epistaksis	Düspnoe, epistaksis
Seedetrakti häired		
Väga sage	Oksendamine, iiveldus, kõhulahtisus, kõhuvalu ^l , kõhukinnisus, stomatiit ^m , düspepsia	Iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhukinnisus, kõhuvalu ^l , stomatiit ^m
Sage	Gastriit, kõhu paisumine, kõhupuhitus	Düspepsia, kõhu paisumine, gastriit, kõhupuhitus
Maksa ja sapiteede häired		
Väga sage	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ⁿ	Transaminaaside aktiivsuse suurenemine ⁿ

Organsüsteemi klass Esinemissageduse kategooria	5,4 mg/kg Kõrvaltoime	6,4 mg/kg Kõrvaltoime
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	Alopeetsia	Alopeetsia
Sage	Lööve ^o , naha hüperpigmentatsioon ^p , sügelus	Lööve ^o , sügelus, naha hüperpigmentatsioon ^p
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	Lihaste, luustiku valu ^q	Lihaste, luustiku valu ^q
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	Väsimus ^r , palavik	Väsimus ^r , palavik, perifeerne ödeem
Sage	Perifeerne ödeem	
Uuringud		
Väga sage	Väljutusfraktsiooni vähenemine ^s , kehakaalu langus	Väljutusfraktsiooni vähenemine ^s , kehakaalu langus
Sage	Vere bilirubiinisalduse suurenemine ^t , vere kreatiniinisalduse suurenemine, aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres	Aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine veres, vere bilirubiinisalduse suurenemine ^t , vere kreatiniinisalduse suurenemine
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused		
Aeg-ajalt	Infusiooniga seotud reaktsioonid ^u	Infusiooniga seotud reaktsioonid ^u

^a Hõlmab grippi, gripilaadset haigust, nasofarüngiiti, farüngiiti, sinusiiti, riniiti, larüngiiti ja ülemiste hingamisteede infektsiooni.

^b Annusega 5,4 mg/kg hõlmab kõigi vähitüüpide puhul aneemiat, hemoglobiini vähenemist, vere punaliblede arvu vähenemist ja hematokriti vähenemist. Annusega 6,4 mg/kg hõlmab kõigi vähitüüpide puhul aneemiat, hemoglobiini vähenemist, hematokriti vähenemist ja vere punaliblede arvu vähenemist.

^c Hõlmab neutropeeniat ja neutrofiilide arvu vähenemist.

^d Hõlmab trombotsütopeeniat ja trombotsüütide arvu vähenemist.

^e Hõlmab leukopeeniat ja vere valgeliblede arvu vähenemist.

^f Hõlmab lümfopeeniat ja lümfotsüütide arvu vähenemist.

^g Pantsütopeeniat määratleti uuringus osalejatel kõigi 3 kriteeriumi täitumisega: hemoglobiinisaldus < 100 g/l, neutrofiilid < 1,5 x 10⁹/l ja trombotsüüdid < 100 x 10⁹/l samal laboriproovi võtmise kuupäeval ja/või eelistermin pantsütopeenia.

^h Hõlmab hüpokaleemiat ja vere kaaliumisisalduse vähenemist.

ⁱ Annusega 5,4 mg/kg hõlmab kõigi vähitüüpide puhul peavalu, siinusega seotud peavalu ja migreeni. Annusega 6,4 mg/kg hõlmab kõigi vähitüüpide puhul peavalu ja migreeni.

^j Hõlmab nägemise ähmastumist ja nägemise halvenemist.

^k Annusega 5,4 mg/kg hõlmab interstitsiaalne kopsuhaigus kõigi vähitüüpide puhul interstitsiaalse kopsuhaigusega seotud juhte: ägedat respiratoorset puudulikkust (n = 2), alveoliiti (n = 2), atüüpilist kopsupõletikku (n = 1), bronheктаasiat (n = 1), bronhiiti (n = 1), haiguse progresseerumist (n = 1), ülitundlikkusest põhjustatud pneumoniiti (n = 1), idiopaatilist interstitsiaalset kopsupõletikku (n = 1), interstitsiaalset kopsuhaigust (n = 121), alumiste hingamisteede infektsiooni (n = 1), kopsuhäiret (n = 1), kopsu infiltratsiooni (n = 1), kopsuvarjustust (n = 4), lümfangiiti (n = 1), organiseeruvat pneumooniat (n = 13), pneumooniat (n = 9), bakteriaalset kopsupõletikku (n = 2), seentest põhjustatud kopsupõletikku (n = 1), pneumoniiti (n = 160), kopsufibroosi (n = 2), massi kopsus (n = 1), pulmonaalset toksilisust (n = 4),

- kiirituspneumoniiti (n = 6) ja hingamispuudulikkust (n = 5). Annusega 6,4 mg/kg hõlmavad interstitsiaalseks kopsuhaiguseks loetud juhud kõigi vähitüüpide puhul alveoliiti (n = 1), interstitsiaalset kopsuhaigust (n = 68), kopsuvarjustust (n = 2), organiseeruvat pneumooniat (n = 4), pneumooniat (n = 1), pneumoniiti (n = 98), pulmonaalset toksilisust (n = 1), kiirguspneumoniiti (n = 1) ja respiratoorset puudulikkust (n = 5).
- ^l Hõlmab ebamugavustunnet kõhus, seedetrakti valu, kõhuvalu, valu kõhu alumises ja ülemises osas.
- ^m Annusega 5,4 mg/kg hõlmab kõigi vähitüüpide puhul stomatiiti, aftooset haavandit, suuhaavandit, suu limaskesta erosiooni ja suu limaskesta löövet. Annusega 6,4 mg/kg hõlmab kõigi vähitüüpide puhul stomatiiti, aftooset haavandit ja suuhaavandit.
- ⁿ Hõlmab transaminaaside aktiivsuse suurenemist,alaniini aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, aspartaadi aminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemist, maksafunktsiooni häireid, maksafunktsiooni analüüside kõrvalekallet, maksafunktsiooni analüüsi näitajate suurenemist ja hüpertransaminaseemiat.
- ^o Annusega 5,4 mg/kg hõlmab kõigi vähitüüpide puhul löövet, pustulooset löövet, makulopapulooset löövet, papulooset löövet, makulaarset löövet ja sügelevat löövet. Annusega 6,4 mg/kg hõlmab kõigi vähitüüpide puhul löövet, pustulooset löövet, makulopapulooset löövet, papulooset löövet ja sügelevat löövet.
- ^p Annusega 5,4 mg/kg hõlmab kõigi vähitüüpide puhul naha hüperpigmentatsiooni, naha värvimuutust ja pigmentatsioonihäiret. Annusega 6,4 mg/kg hõlmab kõigi vähitüüpide puhul naha hüperpigmentatsiooni ja pigmentatsioonihäiret
- ^q Hõlmab seljavalu, müalgia, jäsemevalu, lihaste, luustiku valu, lihasspasmi, luuvalu, kaelavalu, rindkere lihaste, luustiku valu ja jäseme ebamugavustunnet.
- ^r Hõlmab asteeniat, väsimust, halba enesetunnet ja letargiat.
- ^s Annusega 5,4 mg/kg hõlmab väljutusfraktsiooni vähenemine kõigi vähitüüpide puhul LVEF-i vähenemise laboratoorseid näitajaid (n = 434) ja/või eelistermineid väljutusfraktsiooni vähenemine (n = 170), südamepuudulikkus (n = 5), äge südamepuudulikkus (n = 1), krooniline südamepuudulikkus (n = 2), südame paispuudulikkus (n = 1) ja vasaku vatsakese funktsioonihäire (n = 4). Annusega 6,4 mg/kg hõlmab väljutusfraktsiooni vähenemine kõigi vähitüüpide puhul LVEF-i vähenemise laboratoorseid näitajaid (n = 125) ja/või eelistermineid väljutusfraktsiooni vähenemine (n = 20), vasaku vatsakese düsfunktsioon (n = 1), südamepuudulikkus (n = 2), äge südamepuudulikkus (n = 1) ja südame paispuudulikkus (n = 1).
- ^t Annusega 5,4 mg/kg hõlmab kõigi vähitüüpide puhul vere bilirubiinisalduse suurenemist, hüperbilirubineemiat, konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemist ja vere konjugeerimata bilirubiini sisalduse suurenemist. Annusega 6,4 mg/kg hõlmab kõigi vähitüüpide puhul vere bilirubiinisalduse suurenemist, hüperbilirubineemiat ja konjugeeritud bilirubiini sisalduse suurenemist.
- ^u Annusega 5,4 mg/kg hõlmavad infusiooniga seotud reaktsioonide juhud kõigi vähitüüpide puhul infusiooniga seotud reaktsiooni (n = 26) ja ülitundlikkust (n = 3). Annusega 6,4 mg/kg hõlmavad infusiooniga seotud reaktsioonide juhud kõigi vähitüüpide puhul infusiooniga seotud reaktsiooni (n = 6) ja ülitundlikkust (n = 1). Kõik infusiooniga seotud reaktsioonid olid 1. või 2. astme juhud.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit

Kliinilistes uuringutes Enhertu annusega 5,4 mg/kg ravitud eri vähivormidega patsientidel (n = 2553) esines interstitsiaalset kopsuhaigust, pneumoniiti, organiseeruvat pneumooniat ja ägedat interstitsiaalset kopsupõletikku uurija andmetel 13,8%-l patsientidest. Interstitsiaalset kopsupõletikku / pneumoniiti kinnitati otsusega 12,9%-l patsientidest, see põhjustas ravimi kasutamise lõpetamist 8,7%-l patsientidest ja ravimi kasutamise katkestamist 3,0%-l patsientidest. Enamik interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi juhte olid 1. astme (3,0%) ja 2. astme (8,1%) juhud. 3. astme juhte esines 0,7%-l ja esines üks 4. astme juht. 5. astme (surмага lõppenud) juhte esines 1,0%-l patsientidest. Mediaanaeg interstitsiaalse kopsuhaiguse esmakordse avaldumiseni oli 5,5 kuud (vahemik: – 0,3...40,2), sealhulgas kahel patsiendil kinnitati varem olemas olnud interstitsiaalne kopsuhaigus. Paranemist ei saavutatud 26,8%-l patsientidest, kellel oli kinnitatud interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit järelkontrolli ajal, mille kestuse mediaan oli 279,5 päeva (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Kliinilistes uuringutes Enhertu annusega 6,4 mg/kg ravitud eri vähivormidega patsientidel (n = 1133) teatas uurija interstitsiaalsest kopsuhaigusest, pneumoniidist, organiseeruvast pneumooniast ja ägedast interstitsiaalsest pneumoniidist 16,9%-l patsientidest. Interstitsiaalset kopsuhaigust / pneumoniiti kinnitati otsusega 15,4%-l patsientidel, see põhjustas ravimi kasutamise lõpetamise 10,1%-l patsientidest ja ravimi kasutamise katkestamise 4,7%-l patsientidest. Enamik interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi juhte olid 1. astme (4,1%) ja 2. astme (8,6%) juhud. 3. astme juhte esines 1,1%-l ja üks oli 4. astme juht. 5. astme (letaalseid) juhte esines 1,6%-l patsientidest. Mediaanaeg

esmakordse avaldumiseni oli 4,1 kuud (vahemik: -0,5...21,0 kuud), sealhulgas kahel patsiendil leiti olevat olemasolev interstitsiaalne kopsuhaigus. Paranemisest ei teatatud 37,4%-l patsientidest, kellel kinnitati interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi olemasolu, mediaanne järelkontrolli kestus oli 251 päeva (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Neutropeenia

Kliinilistes uuringutes Enhertu annusega 5,4 mg/kg ravitud eri vähivormidega patsientidel (n = 3057) teatati neutropeeniast 35,9%-l patsientidest ning 18,5%-l patsientidel olid 3. või 4. astme juhud. Mediaanaeg avaldumiseni oli 43 päeva (vahemik: 0 päeva kuni 51,5 kuud) ja esmakordse juhu mediaankestus oli 22 päeva (vahemik: 1 päev kuni 30,9 kuud). Febriilsest neutropeeniast teatati 0,9%-l patsientidest ja < 0,1%-l oli see 5. astmega (vt lõik 4.2).

Kliinilistes uuringutes Enhertu annusega 6,4 mg/kg ravitud eri vähivormidega patsientidel (n = 1133) teatati neutropeeniast 45,9%-l patsientidest ning 28,4%-l olid 3. või 4. astme juhud. Mediaanaeg avaldumiseni oli 16 päeva (vahemik: 1 päev kuni 24,8 kuud) ja esimese kõrvaltoime mediaankestus oli 9 päeva (vahemik: 1 päev kuni 17,2 kuud). Febriilsest neutropeeniast teatati 2,6%-l patsientidest ning 0,1%-l oli see 5. astmega (vt lõik 4.2).

Vasaku vatsakese funktsioonihäire

Kliinilistes uuringutes Enhertu annusega 5,4 mg/kg ravitud eri vähivormidega patsientidest (n = 3057) esines vasaku vatsakese funktsioonihäiret 181 patsiendil (5,9%), kellest 17-l (0,6%) oli see 1. astme, 147-l (4,8%) 2. astme, 16-l (0,5%) 3. astmega ja ühel (< 0,1%) 4. astmega. LVEF-i vähenemise täheldatud esinemissagedus oli laboratoorsete parameetrite põhjal (ehhokardiogramm või MUGA skaneerimine) 2. astmel 411/2740 (15,0%) ja 3. astmel 22/2740 (0,8%). Enhertu kasutamist patsientidel, kellel oli enne ravi alustamist LVEF vähem kui 50%, ei ole uuritud (vt lõik 4.2).

Vasaku vatsakese funktsioonihäire põhjustas ravi katkestamist 31/3057 (1,0%) patsiendil. Mediaanaeg suurima raskusastmega LVEF-i tekkimiseni oli 6,9 kuud ja mediaanaeg suurima raskusastmega LVEF-i paranemiseni ($\geq 90\%$ ravieelsest) oli 2,8 kuud.

Kliinilistes uuringutes Enhertu annusega 6,4 mg/kg ravitud eri vähivormidega patsientidel (n = 1133) teatati LVEF-i vähenemisest 23 patsiendil (2,0%), neist ühel (0,1%) oli 1. astme, 16-l (1,4%) 2. astme ja 6-l (0,5%) 3. astme juhud. LVEF-i vähenemise täheldatud esinemissagedus oli laboratoorsete parameetrite põhjal (ehhokardiogramm või MUGA-uuring) 2. astmel 114/953 (12,0%) ja 3. astmel 11/953 (1,2%).

Vasaku vatsakese funktsioonihäire põhjustas ravi katkestamist 6/1133 (0,5%) patsiendil. Mediaanaeg suurima raskusastmega LVEF-i tekkimiseni oli 5,5 kuud ja mediaanaeg suurima raskusastmega LVEF-i paranemiseni ($\geq 90\%$ ravieelsest) oli 2,8 kuud.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Kliinilistes uuringutes Enhertu 5,4 mg/kg annusega ravitud eri vähivormidega patsientidest (n = 3057) esines infusiooniga seotud reaktsioone 29 patsiendil (0,9%) ja enamik neist oli 1. või 2. raskusastmega. Kuul juhul (0,2%) tuli infusiooniga seotud reaktsioonide tõttu annustamine katkestada ja 1 juhul (< 0,1%) põhjustas see ravi lõpetamise.

Kliinilistes uuringutes Enhertu 6,4 mg/kg annusega ravitud eri vähivormidega patsientidest (n = 1133) esines infusiooniga seotud reaktsioone 7 patsiendil (0,6%) ja need olid kõik 1. või 2. raskusastmega. 3. astme reaktsioone ei esinenud. Ühel juhul (0,1%) tuli infusiooniga seotud reaktsiooni tõttu annustamine katkestada ja mitte ükski juhtum ravi lõpetamist ei põhjustanud.

Immunogeensus

Nagu kõikide ravivalkude puhul, võib esineda immunogeensus. Kliiniliste uuringute käigus hinnatud annustega 5,4 mg/kg ja 6,4 mg/kg tekkisid 2,2%-l (07/3124) hinnatavatest patsientidest pärast Enhertuga ravimist trastuzumabderukstekaani vastased antikehad. Trastuzumabderukstekaani vastaste

ravi ajal tekkinud neutraliseerivate antikehade esinemissagedus oli 0,1% (3/3124). Antikehade tekkimise ja Enhertu farmakokineetika, ohutuse ja/või efektiivsuse vahel seoseid ei tuvastatud.

Lapsed

Selles patsientide rühmas pole ohutust hinnatud.

Eakad

Kliinilistes uuringutes Enhertu annusega 5,4 mg/kg ravitud eri vähivormidega patsientidest (n = 3057) olid 27,1% vähemalt 65-aastased ja 5,8% vähemalt 75-aastased. Vähemalt 65-aastastel patsientidel täheldati 3. kuni 4. astme kõrvaltoimete sagedamat esinemist (48,2%) võrreldes nooremate kui 65-aastaste patsientidega (44,3%), mistõttu katkestati ravi kõrvaltoimete tõttu rohkem. Surmaga lõppenud kõrvaltoimete esinemissagedus oli 65-aastastel või vanematel 2,2% ja alla 65 aasta vanustel 0,8%.

Kliinilistes uuringutes Enhertu annusega 6,4 mg/kg ravitud eri vähivormidega 1133 patsiendist olid 39,6% vähemalt 65-aastased ning 7,9% vähemalt 75-aastased. 3. kuni 4. astme kõrvaltoimete esinemissagedus oli 65-aastastel ja vanematel patsientidel 60,8% ning noorematel patsientidel 61,1%. Vähemalt 75-aastastel patsientidel täheldati 3. kuni 4. astme kõrvaltoimete sagedamat esinemist (64,4%) võrreldes nooremate kui 75-aastaste patsientidega (60,7%). Vähemalt 75-aastastel patsientidel täheldati sagedamini tõsiste kõrvaltoimete (34,4%) ja surmaga lõppenud juhtusid (4,4%) võrreldes nooremate kui 75-aastaste patsientidega (21,2% ja 1,6%). Andmed ohutuse kindlakstegemiseks 75-aastastel ja vanematel patsientidel on piiratud.

Etnilised erinevused

Kliinilistes uuringutes ei täheldatud eri etnilistest rühmadest patsientide vahel olulisi erinevusi ei süsteemses kontsentratsioonis ega efektiivsuses. Aasia päritolu patsientidel, kes said Enhertut annuses 6,4 mg/kg, esines mitte-Aasia päritolu patsientidega võrreldes sagedamini (erinevus $\geq 10\%$) neutropeeniat (58,3% vs. 29,4%), aneemiat (55,2% vs. 38,3%), leukopeeniat (46,7% vs. 10,5%) ja trombotsütopeeniat (43,1% vs. 19,3%). 14 päeva jooksul pärast trombotsütopeeniat tekkimist tekkis veritsus 3,4%-l Aasia päritolu patsientidest võrreldes 0,8%-ga mitte-Aasia päritolu patsientidest.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Trastuzumabderukstekaani maksimaalset talutavat annust pole kindlaks määratud. Ühekordseid annuseid, mis on suuremad kui 8,0 mg/kg, pole kliinilistes uuringutes analüüsitud. Üleannustamise korral tuleb hoolikalt jälgida, kas patsientidel esineb kõrvaltoimete nähte või sümptomeid, ja alustada asjakohast sümptomaatilist ravi.

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ained, HER2 (inimese epidermaalse kasvufaktori 2. tüüpi retseptori) inhibiitorid, ATC-kood: L01FD04

Toimemehhanism

Enhertu, trastuzumabderukstekaani, on HER2-le sihitud antikeha-ravimi konjugaat. See antikeha on humaniseeritud HER2-vastane IgG1, mis on ühendatud derukstekaani ehk topoisomeraas I inhibiitoriga (DXd) tetrapeptiidipõhise lõhustatava ühenduslinkeri abil. Antikeha-ravimi konjugaat on plasmas stabiilne. Antikeha osa funktsioon on seonduda teatavate kasvajakude pinnal ekspresseeruva HER2-ga. Pärast seondumist trastuzumabderukstekaani kompleks siseneb ja lüesosomaalsed ensüümid, mis on vähirakkudes ülesreguleeritud, lõhustavad konjugaadi ühenduslinkeri. Pärast vabanemist põhjustab membraane läbiv DXd DNA-kahjustuse ja raku apoptootilise surma. Eksatekaani derivaat DXd on ligikaudu 10 korda potentsem kui irinotekaani aktiivne metaboliit SN-38.

In vitro uuringute kohaselt seondub trastuzumabderukstekaani antikeha osa, millel on sama aminohappejärjestus kui trastuzumabil, samuti FcγRIIIa-ga ja komplemendi C1q-ga. Antikeha vahendab HER2 üleekspresseerivates inimese rinnavähirakkudes antikehast sõltuvat rakulist tsütotoksilisust (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC). Peale selle inhibeerib antikeha HER2 üleekspresseerivates inimese rinnavähirakkudes signaalide edastamist fosfatidüülinositol 3-kinaasi (PI3-K) signaaliraja kaudu.

Kliiniline efektiivsus

HER2-positiivne rinnavähk

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

Enhertu efektiivsust ja ohutust uuriti mitmekeskuselises, avatud, aktiivravi kontrollrühmaga, randomiseeritud, kahe rühmaga III faasi uuringus DESTINY-Breast03, millesse kaasati HER2-positiivse mitteresetseeritava või metastaatilise rinnavähiga patsiente, kes olid saanud varem metastaatilise haiguse ravi trastuzumabi ja taksaaniga või kellel oli haigus taastekkinud adjuvantravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist.

Nõutavad olid arhiveeritud rinnakasvaja proovid, mis olid HER2-positiivsed, mida määratleti HER2 IHC 3+ või ISH-positiivsetena. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli esinenud steroidravi vajanud interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit või oli skriinimise ajal interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit, ravimata ja sümptomaatiliste ajumetastaasidega patsiendid, varem esinenud kliiniliselt olulise südamehaigusega patsiendid ja varem metastaasidega haiguse raviks HER2-vastast antikeha-ravimi konjugaati saanud patsiendid. Patsiendid randomiseeriti suhtega 1:1 saama kas Enhertut annuses 5,4 mg/kg (N = 261) või trastuzumabemtansiini annuses 3,6 mg/kg (N = 263), mida manustati intravenoosse infusioonina iga kolme nädala järel. Randomiseerimine stratifitseeriti hormoonretseptori staatuse, varem pertuzumabiga saadud ravi ja varasema siseelundite haiguse järgi. Ravi manustati kuni haiguse progresseerumiseni, surmani, nõusoleku tagasivõtmiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) pimendatud sõltumatu keske hindamise (*blinded independent central review*, BICR) tulemusena soliidtuumorite ravivastuse hindamiskriteeriumite (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST) v1.1 põhjal. Üldine elulemus (*overall survival*, OS) oli põhiline efektiivsuse teisene tulemusnäitaja. Teised tulemusnäitajad olid ka progresseerumisvaba elulemus uurija hinnangul, kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR).

Patsientide demograafilised ja raviga seotud andmed olid ravirühmade vahel tasakaalus. 524 randomiseeritud patsiendi raviga seotud demograafilised ja haiguse iseärasused olid järgmised: mediaanne vanus 54 aastat (vahemik: 20 kuni 83); 65-aastased ja vanemad: 20,2%; naissoost: 99,6%; asiadid: 59,9%, europiidsest rassist: 27,3%, mustanahalised või afroameeriklased: 3,6%; sooritusvõime Ida Onkoloogiaalase Koostöörühma (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) järgi 0 (62,8%) või 1 (36,8%); hormoonretseptori staatuse positiivne: 51,9%; siseelundite haiguse olemasolu: 73,3%; raviga seotud aju metastaaside olemasolu: 15,6%; ja 48,3% patsientidest olid saanud

metastaaside korral ühe varasema süsteemse ravikuuri. Patsientide protsent, kes ei olnud varem saanud metastaatilise haiguse ravi, oli 9,5%. Varem pertuzumabiga ravitud patsientide osakaal oli 61,1%.

Progresseerumisvaba elulemuse varem ettenähtud vaheanalüüsis 245 juhu põhjal (73% kogu lõppanalüüsiks kavandatud juhtudest) näitas uuring pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena ravile Enhertuga randomiseeritud patsientidel trastuzumabemtansiiniga võrreldes progresseerumisvaba elulemuse statistiliselt olulist paranemist. Progresseerumisvaba elulemus esmase analüüsi andmete pimendatud sõltumatu keskse hindamise järgi (21. mai 2021 seisuga) ning üldise elulemuse, objektiivse ravivastuse määra ja ravivastuse kestuse uuendatud tulemused 25. juuli 2022. aasta seisuga on esitatud tabelis 4.

Tabel 4. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus DESTINY-Breast03

Efektiivsuse parameeter	Enhertu N = 261	trastuzumabemtansiin N = 263
Progresseerumisvaba elulemus (PFS) pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena ^a		
Juhtude arv (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediaan, kuudes (95% CI)	NR (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,28 (0,22; 0,37)	
p-väärtus	p < 0,000001 [†]	
Üldine elulemus (OS) ^b		
Juhtude arv (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Mediaan, kuudes (95% CI)	NR (40,5; NE)	NR (34,0; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,64 (0,47; 0,87)	
p-väärtus ^c	p = 0,0037	
PFS pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena (uuendatud) ^b		
Juhtude arv (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Mediaan, kuudes (95% CI)	28,8 (22,4; 37,9)	6,8 (5,6; 8,2)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,33 (0,26; 0,43)	
Kinnitatud objektiivse ravivastuse esinemissagedus (ORR) pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena ^b		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
95% CI	(73,1; 83,4)	(29,2; 41,1)
Täielik ravivastus, n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Osaline ravivastus, n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
Ravivastuse kestus pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena ^b		
Mediaan, kuudes (95% CI)	36.6 (22.4; NE)	23.8 (12.6; 34.7)

CI = usaldusvahemik; NE = mittehinnatav; NR = ei saavutatud

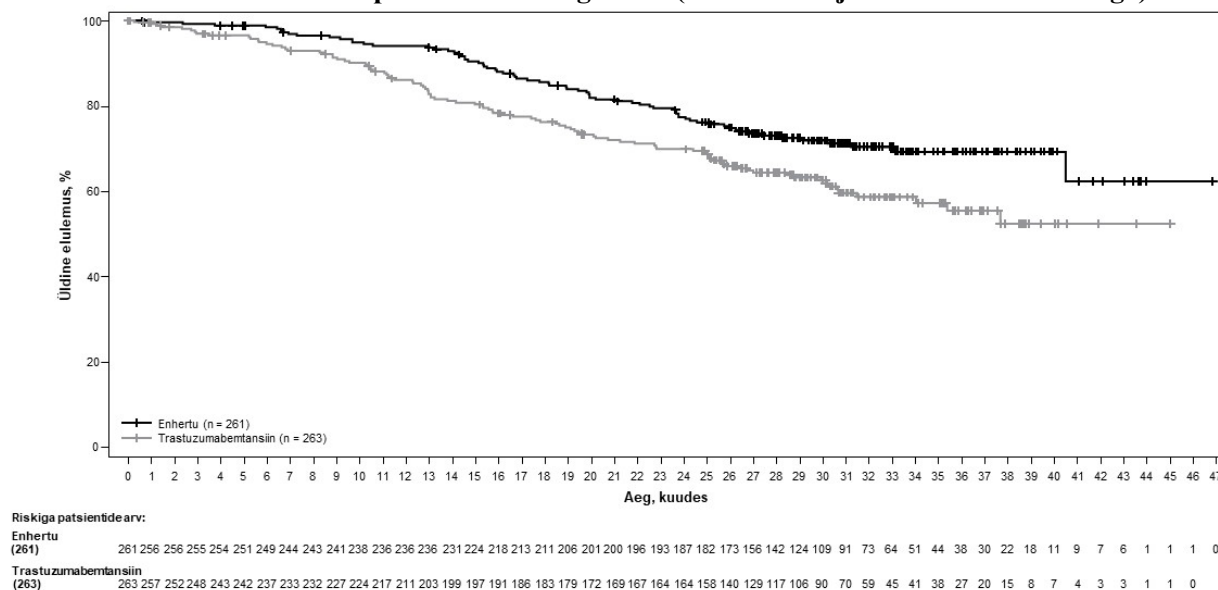
[†] Esitatud 6 kümnendkohaga

^a Andmed 21. mai 2021. aasta seisuga.

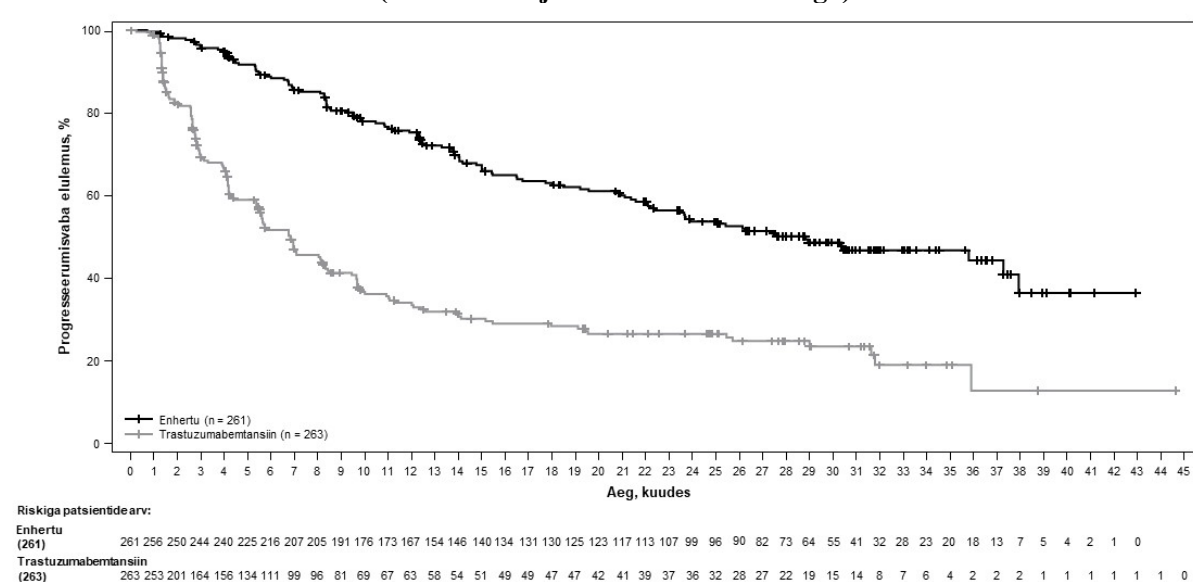
^b Andmed 25. juuli 2022. aasta seisuga eelnevalt kavandatud OS-i vaheanalüüsiks.

^c P-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil, ületas efektiivsuspiiri 0,013.

Joonis 1. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri diagramm (andmed 25. juuli 2022. aasta seisuga)



Joonis 2. Progressseerumisvaba elulemuse Kaplani-Meieri diagramm pimendatud sõltumatu keske hindamise tulemusena (andmed 25. juuli 2022. aasta seisuga)



Eelnevalt kindlaksmääratud alarühmades, sealhulgas varem pertuzumabiga ravimise, hormoonretseptori staatuse ja siseelundite haiguse järgi, täheldati sarnaseid tulemusi progressseerumisvaba elulemuse suhtes.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

Enhertu efektiivsust ja ohutust hinnati uuringus DESTINY-Breast02, mis oli III faasi randomiseeritud, mitmekeskuseline, avatud, aktiivse kontrollrühmaga uuring, millesse kaasati mitteresetseeritava või metastaatilise HER2-positiivse rinnavähiga patsiendid, kes olid olnud varasema T-DM1 ravi suhtes resistentsetes või refraktaarses. HER2-positiivsuse tõendamiseks oli nõutav esitada rinna kasvaja arhiiviproovid ja seda määratleti kui HER2 IHC 3+ või ISH-positiivsust. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli skriinimisel anamneesis steroidravi vajanud interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit või kellel olid ravimata ja sümptomaatilised ajumetastaasid või kellel oli anamneesis kliiniliselt oluline südamehaigus. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2 : 1 rühmadesse, kellele manustati kas 5,4 mg/kg Enhertut (n = 406) intravenoosse infusioonina iga kolme nädala järel või arsti valitud ravi (n = 202, trastuzumab pluss kapetsitabiin või lapatiniib pluss kapetsitabiin). Randomiseerimine stratifitseeriti hormoonretseptori staatuse, varasema pertuzumabiga ravi ja

varasema siseelundite haiguse järgi. Ravi manustati kuni haiguse progresseerumiseni, surmani, nõusoleku tagasivõtmiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Peamine efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (PFS) pimendatud sõltumatu keskse hindamise (BICR) tulemusena RECIST v1.1 põhjal. Peamine sekundaarne efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (OS). Sekundaarsed eesmärgid olid PFS uurija hinnangu põhjal, kinnitatud objektiivse ravivastuse esinemissagedus (ORR) ja ravivastuse kestus (DOR).

Demograafilised ja ravielised iseärasused olid ravirühmadel sarnased. 608 randomiseeritud patsiendi mediaanne vanus oli 54 aastat (vahemik 22 kuni 88); naised olid 99,2%; valgenahalisi 63,2%, asiataid 29,3%, mustanahalisi või afroameeriklasi 2,8%; Ida Onkoloogiaalse Koostöörühma (ECOG) järgi oli sooritusvõime staatus 0 (57,4%) või 1 (42,4%); hormoonretseptori staatus positiivne: 58,6%; siseelundite haiguse olemasolu: 78,3%; ravielsete ajumetastaaside olemasolu: 18,1%; ning 4,9% patsientidest oli saanud metastaatilise haiguse raviks ühe varasema süsteemse ravikuuri.

Efektiivsusega seotud tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 5 ja joonistel 3 ja 4.

Tabel 5. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus DESTINY-Breast02

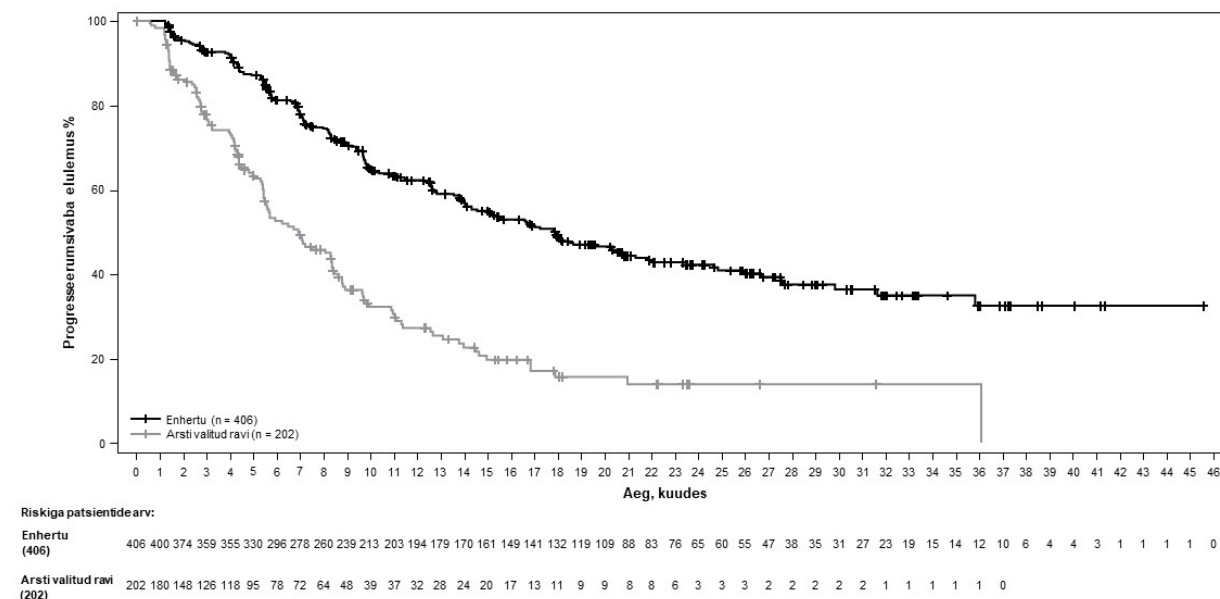
Tabel 3. Efektiivsusega seotud tulemusel üldmõõdetes DESTINY-Breast02		
Efektiivsuse parameeter	Enhertu N = 406	Arsti valitud ravi N = 202
PFS pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena		
Juhtude arv (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Mediaan, kuudes (95% CI)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,36 (0,28; 0,45)	
p-väärtus	p < 0,000001 [†]	
Üldine elulemus (OS)		
Juhtude arv (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Mediaan, kuudes (95% CI)	39,2 (32,7; NE)	26,5 (21,0; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,66 (0,50; 0,86)	
p-väärtus ^a	p = 0,0021	
PFS uurija hinnangul		
Juhtude arv (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Mediaan, kuudes (95% CI)	16,7 (14,3; 19,6)	5,5 (4,4; 7,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,28 (0,23; 0,35)	
Kinnitatud objektiivse ravivastuse esinemissagedus (ORR) pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
95% CI	(65,0; 74,1)	(23,0; 36,0)
Täielik ravivastus, n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Osaline ravivastus, n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
Ravivastuse kestus pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena		
Mediaan, kuudes (95% CI)	19,6 (15,9; NE)	8,3 (5,8; 9,5)

CI = usaldusvahemik; NE = mittehinnatav

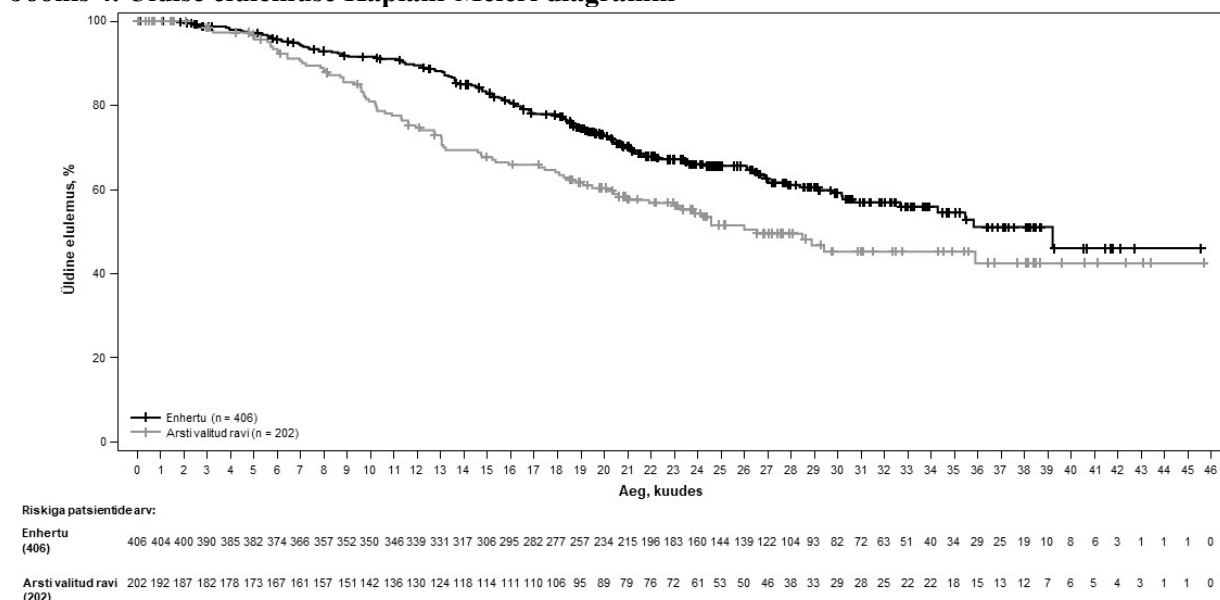
[†] Esitatud 6 kümnendkohaga

^a p-väärtus põhineb stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil; ületas efektiivsuspiiri 0,004.

Joonis 3. Progresseerumisvaba elulemuse Kaplani-Meieri diagramm pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena



Joonis 4. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri diagramm



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Enherthu efektiivsust ja ohutust vaadeldi mitmekeskuselises, avatud, ühe uuritavate rühmaga II faasi uuringus DESTINY-Breast01, mis hõlmas HER2-positiivse mitteresetseeritava ja/või metastaatilise rinnavähiga patsiente, kes olid saanud varem vähemalt kaks korda HER2-vastast ravi, k.a trastuzumabemtansiini (100%), trastuzumabi (100%) ja pertuzumabi (65,8%). HER2-positiivsuse (määratud kui HER2 IHC 3+ või ISH-positiivne) näitamiseks olid nõutavad arhiveeritud rinnakasvaja proovid. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli varem ravitud interstitsiaalset kopsuhaigust või kellel tuvastati skriiningu käigus interstitsiaalne kopsuhaigus, ravimata või sümptomaatiliste aju metastaasidega patsiendid ja varasema kliiniliselt olulise südamehaigusega patsiendid. Uuringusse kaasatud patsientidel oli RECIST v1.1 kriteeriumite kohaselt vähemalt 1 mõõdetav haiguskolle. Enherthu manustati intravenoosse infusioonina annuses 5,4 mg/kg iga kolme nädala tagant kuni haiguse progresseerumise, surma, nõusoleku tagasivõtmise või vastuvõetamatu toksilisuseni. Primaarne efektiivsuse tulemusnäitaja mõõtmise alus oli RECIST v1.1 kohaselt kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ravikavatsusega (*intent-to-treat*, ITT) patsiendirühmas sõltumatu keskse hinnangu (*independent central review*, ICR) põhjal. Sekundaarne efektiivsuse tulemusnäitaja mõõtmise alus oli ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR).

Uuringus DESTINY-Breast01 osaleva 184 patsiendi demograafilised ja haigusega seotud põhinäitajad olid järgmised: vanuse mediaan 55 aastat (vahemik: 28...96); vähemalt 65-aastased (23,9%); naised (100%); europiidsest rassist (54,9%), asiaadid (38,0%), mustanahalised või afroameeriklased (2,2%); ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) sooritusvõime 0 (55,4%) või 1 (44,0%); hormoonireseptori staatus (positiivne: 52,7%); vistseraalse haiguse esinemine (91,8%); varem ravitud ja stabiilsed aju metastaasid (13,0%); varasemate ravikordade arvu mediaan metastaaside korral: 5 (vahemik: 2...17); sihtkollete läbimõõtude summa (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Varasem analüüs (järelkontrolli mediaanne kestus 11,1 kuud [vahemik: 0,7 kuni 19,9 kuud]) näitas kinnitatud objektiivsete ravivastuste esinemissageduseks 60,9% (95% usaldusvahemik: 53,4; 68,0), kusjuures 6,0% olid täieliku ravivastusega ja 54,9% osalise ravivastusega; 36,4%-l oli haigus stabiilne, 1,6%-l oli haigus progresseerunud ja 1,1% ei olnud hinnatavad. Sel ajal oli ravivastuse mediaanne kestus 14,8 kuud (95% usaldusvahemik: 13,8; 16,9), kusjuures 81,3%-l ravivastusega osalejatest oli ravivastus püsunud ≥ 6 kuud (95% usaldusvahemik: 71,9; 87,8). Efektiivsusega seotud tulemuste kokkuvõtte uuendatud andmete põhjal, mis põhinesid järelkontrollil mediaanse kestusega 20,5 kuud (vahemik 0,7 kuni 31,4 kuud), on toodud tabelis 6.

Tabel 6. Efektiivsuse tulemused DESTINY-Breast01 puhul (ravikavatsuse analüüsi kogum)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Kinnitatud objektiivse ravivastuse esinemissagedus (95% CI)*†	61,4% (54,0; 68,5)
Täielik ravivastus (CR)	6,5%
Osaline ravivastus (PR)	54,9%
Ravivastuse kestus‡	
Mediaan, kuudes (95% CI)	20,8 (15,0; NR)
% ravivastuse kestuse korral ≥ 6 kuud (95% CI)§¶	81,5% (72,2; 88,0)

ORR-i 95% usaldusintervall on arvutatud Clopperi-Pearsoni meetodil

CI = usaldusvahemik

95% usaldusintervallid on arvutatud Brookmayeri-Crowley meetodil

* Kinnitatud ravivastused (pimendatud sõltumatu keskne hinnang) määrati kui CR-i/PR-ina registreeritud ravivastused, mida kinnitati korduva piltuuringu abil vähemalt 4 nädalat pärast visiiti, mille käigus täheldati ravivastust esimest korda.

† 184 patsiendist 35,9%-l oli stabiilne haigus, 1,6%-l progresseeruv haigus ja 1,1% ei olnud hinnatavad.

‡ Hõlmab 73 patsienti tsenseeritud andmetega

§ Kaplani-Meieri hinnangu põhjal

NR = ei saavutatud

Eelmääratud alarühmades täheldati pidevat kasvjavastast toimet, põhinedes varasemal ravil pertuzumabiga ja hormoonireseptori olekul.

Madala HER2-tasemega ja ülimaldala HER2-tasemega rinnavähk

DESTINY-Breast06 (NCT04494425)

Enhertu efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi randomiseeritud, mitmekeskuselises avatud uuringus DESTINY-Breast06, milles randomiseeriti 866 kaugelearenenud või metastaatilise hormoonretseptor-positiivse (HR+) rinnavähiga täiskasvanud patsienti, kellel oli madal HER2 ekspressioon (IHC 1+ või IHC 2+/ISH-) või ülimaldala HER2 ekspressioon, mis määrati keskses laboris PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) abil. Ülimaldala HER2 ekspressiooni (IHC 0 membraani värvumisega, kirjeldatud uuringus kui IHC > 0 < 1+) määratletakse HER2 membraani õrna, osalise värvumisena, mida on näha 10%-l või vähemal kasvajakududel. Patsiendid vastasid osalemise tingimustele, kui nende haigus oli progresseerunud (a) metastaatilise haiguse korral pärast vähemalt kahte endokriinravi kuuri või (b) metastaatilise haiguse korral pärast ühte endokriinravi kuuri ja progresseerunud 24 kuu

jooksul alates adjuvantse endokriinravi alustamisest või metastaatilise haiguse korral 6 kuu jooksul alates esimese valiku endokriinravi alustamisest kombinatsioonis CDK 4/6 inhibiitoriga. Varem neoadjuvantset või adjuvantset keemiaravi saanud patsiendid vastasid osalemise tingimustele, kui neil oli olnud rohkem kui 12 kuu pikkune haigusevaba intervall. Uuringust jäeti välja patsiendid, kes olid varem saanud keemiaravi kaugelearenenud või metastaatilise haiguse tõttu, patsiendid, kellel oli anamneesis steroidravi vajanud interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit või oli skriinimise ajal interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit või kellel oli ravile mittealluv või oluline südame-veresoonkonna haigus, ravimata ja sümptomaatilised aju metastaasid või ECOG järgi sooritusvõime staatus > 1.

Patsiendid randomiseeriti suhtega 1 : 1 rühmadesse, kellele manustati kas Enhertu 5,4 mg/kg (N = 436) intravenoosse infusioonina iga kolme nädala järel või arsti valitud keemiaravi ainsa ravimiga (N = 430, kapetsitabiin 60%, nab-paklitaksel 24% või paklitaksel 16%). Randomiseerimine stratifitseeriti varasema CDK4/6 inhibiitori kasutamise (jah või ei), varasema taksaanide kasutamise järgi mittemetastaatilise haiguse korral (jah või ei) ja kasvajaaproovide HER2 IHC-staatus järgi (IHC 2+/ISH–, IHC 1+, IHC > 0 < 1+). Ravi manustati kuni haiguse progresseerumiseni, surmani, nõusoleku tagasivõtmiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) madala HER2-tasemega rinnavähiga patsientidel, mida hinnati pimendatud sõltumatu keskse hindamise käigus RECIST v1.1 põhjal. Põhilised teisesed efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, mida hinnati pimendatud sõltumatu keskse hindamise käigus RECIST v1.1 põhjal üldisel populatsioonil (madala HER2-tasemega ja ülimadala HER2-tasemega patsiendid), üldine elulemus (*overall survival*, OS) madala HER2-tasemega patsientidel ja OS üldisel populatsioonil. Teisesed tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR).

Demograafilised andmed ja kasvaja ravieelsed omadused olid üldises populatsioonis ravirühmadel sarnased. 866 randomiseeritud patsiendi mediaanne vanus oli 57 aastat (vahemik: 28 kuni 87); 31% olid 65-aastased või vanemad; 99,9% olid naised; 53% olid euroopiidsest rassist, 35% olid asiaadid ja 1% olid mustanahalised või afroameeriklased. Patsientide ravieelne sooritusvõime ECOG järgi oli 0 (59%) või 1 (39%); 18% olid IHC > 0 < 1+, 55% olid IHC 1+, 27% olid IHC 2+/ISH–; 67%-l olid metastaasid maksas, 32%-l olid metastaasid kopsus, 8%-l ajumetastaasid ja 3%-l ainult luu metastaasid. Metastaasidega patsiendid olid saanud mediaanselt 2 varasemat endokriinravi kuuri (vahemik: 1 kuni 5), 17% oli saanud ühe ja 68% 2 varasemat kuuri. 89% patsientidest oli varem saanud metastaatilise haiguse korral endokriinravi kombinatsioonis CDK4/6 inhibiitoriga, 47% oli varem kasutanud antratsükliini ja 41% oli varem kasutanud taksaane mittemetastaatilise haiguse korral.

Efektiivsusega seotud tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 7 ja joonistel 5 ja 6.

Tabel 7. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus DESTINY-Breast06

Tabel 7. Efektiivsusega seotud tulemusel üldingis DES-ATV-Breastos				
Efektiivsuse parameeter	Madal HER2		Üldine populatsioon (madal HER2 ja ülimadal HER2)	
	Enhertu (N = 359)	Keemiaravi (N = 354)	Enhertu (N = 436)	Keemiaravi (N = 430)
Progresseerumisvaba elulemus pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena				
Juhtude arv (%)	225 (62,7)	232 (65,5)	269 (61,7)	271 (63,0)
Mediaan, kuudes (95% CI)	13,2 (11,4; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)	13,2 (12,0; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,62 (0,52; 0,75)		0,64 (0,54; 0,76)	
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
Üldine elulemus*				
Juhtude arv (%)	136 (37,9)	146 (41,2)	161 (36,9)	174 (40,5)

Efektiivsuse parameeter	Madal HER2		Üldine populatsioon (madal HER2 ja ülimadal HER2)	
	Enhertu (N = 359)	Keemiaravi (N = 354)	Enhertu (N = 436)	Keemiaravi (N = 430)
Mediaan, kuudes (95% CI)	28,9 (25,7; 33,7)	27,1 (23,5; 29,9)	28,9 (26,4; 32,7)	27,4 (23,9; 29,9)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,83 (0,66; 1,05)		0,81 (0,66; 1,01)	
Kinnitatud objektiivse ravivastuse määr pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena [†]				
n (%)	203 (56,5)	114 (32,2)	250 (57,3)	134 (31,2)
95% CI	51,2; 61,7	27,4; 37,3	52,5; 62,0	26,8; 35,8
Ravivastuse kestus pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena [†]				
Mediaan, kuudes (95% CI)	14,1 (11,8; 15,9)	8,6 (6,7; 11,3)	14,3 (12,5; 15,9)	8,6 (6,9; 11,5)

Andmed 18. märtsi 2024. aasta seisuga.

CI = usaldusvahemik

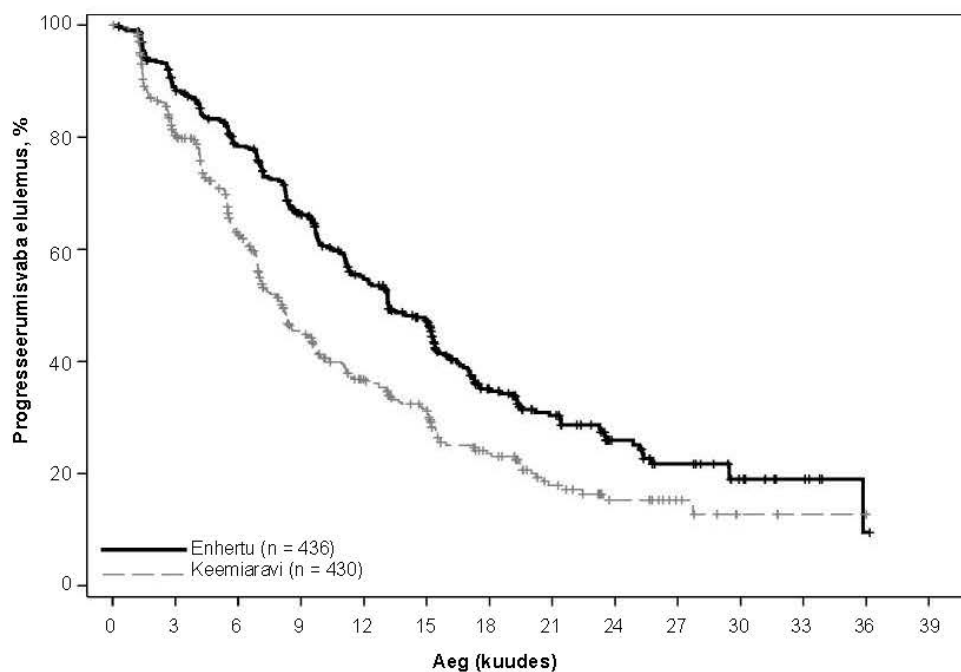
* Esimene kavandatud vaheanalüüs

[†] Tulemusi ei kontrollitud 1. tüüpi vigade suhtes ning neid tuleb tõlgendada kirjeldavalt

Ühtlast kasulikkust progresseerumisvaba elulemuse suhtes täheldati mitmes eelnevalt määratletud alarühmas, sealhulgas HER2 ekspressiooni (IHC > 0 < 1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH–), varasema CDK4/6 inhibiitori kasutamise (jah või ei), varasema taksaanide kasutamise mittemetastaatilise haiguse korral (jah või ei) ning metastaatilise haiguse korral varasemate endokriinravi kuuride arvu põhjal.

Ülimadala HER2-tasemega alarühmas (n = 152) oli mediaanne progresseerumisvaba elulemus Enhertu rühma randomiseeritud patsientidel (N = 76) 13,2 kuud (95% CI: 9,8; 17,3) ja keemiaravi rühma randomiseeritud patsientidel 8,3 kuud (95% CI: 5,8; 15,2) riskitiheduste suhtega 0,78 (95% CI: 0,50; 1,21). Mediaanne üldine elulemus oli Enhertu rühma randomiseeritud patsientidel 29,5 kuud (95% CI: 27,9; mittehinnatav) ja keemiaravi rühma randomiseeritud patsientidel 27,4 kuud (95% CI: 19,4; mittehinnatav) riskitiheduste suhtega 0,75 (95% CI: 0,43; 1,29). Kinnitatud objektiivne ravivastuse määr oli Enhertu rühma ja keemiaravi rühma randomiseeritud patsientidel vastavalt 61,8% (95% CI: 50,0; 72,8) ja 26,3% (95% CI: 16,9; 37,7). Ravivastuse kestuse mediaan oli Enhertu rühma ja keemiaravi rühma randomiseeritud patsientidel vastavalt 14,3 kuud (95% CI: 9,2; 20,7) ja 14,1 kuud (95% CI: 5,9; mittehinnatav).

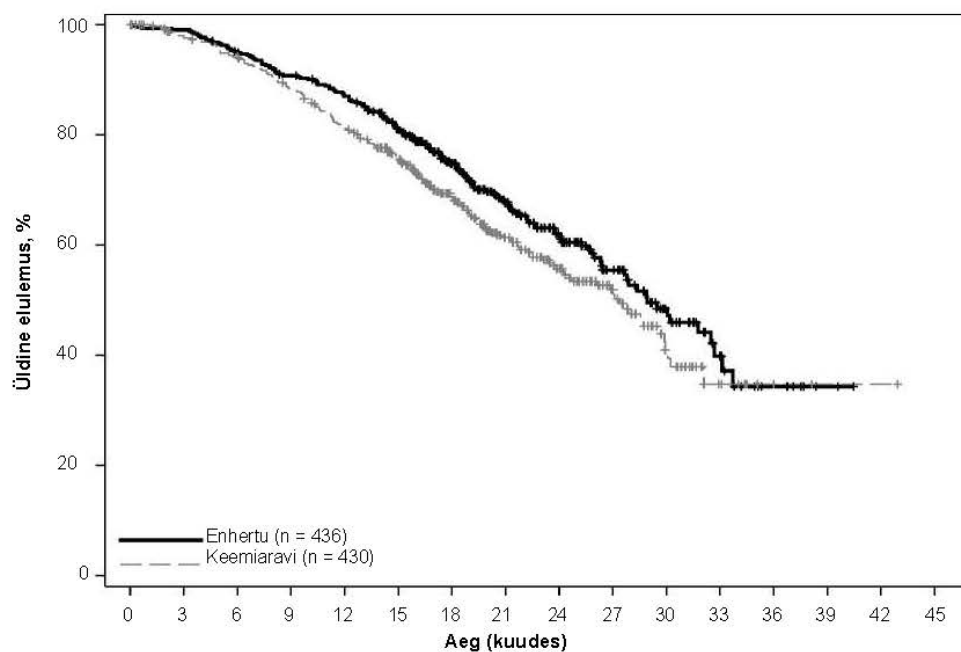
Joonis 5. Progresseerumisvaba elumuse Kaplani-Meieri diagramm (üldine populatsioon)



Riskiga patsientide arv

Enheru	436	375	319	258	199	156	82	56	32	21	11	6	1	0
Keemiaravi	430	306	224	142	103	79	44	25	13	7	2	1	1	0

Joonis 6. Üldise elumuse Kaplani-Meieri diagramm (üldine populatsioon)



Riskiga patsientide arv

Enheru	436	431	412	391	373	329	235	169	120	69	39	16	7	2	0	0
Keemiaravi	430	402	387	360	328	292	210	143	101	62	27	9	3	1	1	0

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Enheru efektiivsust ja ohutust uuriti III faasi randomiseeritud, mitmekeskuselises avatud uuringus DESTINY-Breast04, millesse kaasati 557 mitteresetseeritava või metastaatilise madala HER2-

tasemega rinnavähiga täiskasvanud patsienti. Uuringus oli 2 kohorti: 494 hormoonretseptor-positiivset (HR+) patsienti ja 63 hormoonretseptor-negatiivset (HR-) patsienti. Madalat HER2 ekspressiooni määratleti IHC skoorina 1+ (määratletud membraani õrna, osalise värvumisena rohkem kui 10%-l vähirakkudest) või IHC skoorina 2+/ISH-, mis määrati keskses laboris PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) abil. Patsiendid pidid olema saanud metastaatilise haiguse keemiaravi või neil pidi olema haigus taastekkinud adjuvantse keemiaravi ajal või 6 kuu jooksul pärast selle lõpetamist. Kaasamiskriteeriumite kohaselt pidid HR+ patsiendid olema saanud vähemalt ühte endokriinravi ja olema randomiseerimise ajal edasiseks endokriinraviks sobimatud. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2 : 1 rühmadesse, kellele manustati kas Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) intravenoosse infusioonina iga kolme nädala järel või arsti valitud keemiaravi (N = 184, eribuliin 51,1%, kapetsitabiin 20,1%, gemtsitabiin 10,3%, nab-paklitakseel 10,3% või paklitakseel 8,2%). Randomiseerimine stratifitseeriti kasvajaaproovide HER2 IHC-staatuse järgi (IHC 1+ või IHC 2+/ISH-), varasemate metastaatilise haiguse keemiaravi kuuride arvu (1 või 2) ja HR-staatuse / varasema CDK4/6i ravi järgi (HR+ varasema raviga CDK4/6 inhibiitoriga, HR+ ilma varasema ravita CDK4/6 inhibiitoriga või HR-). Ravi manustati kuni haiguse progresseerumiseni, surmani, nõusoleku tagasivõtmiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli olnud steroidravi vajanud interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit või oli skriinimise ajal interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit ja kliiniliselt oluline südamehaigus. Samuti jäeti välja ravimata või sümptomaatiliste ajumetastaasidega patsiendid või kellel oli sooritusvõime staatus ECOG järgi > 1.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli progresseerumisvaba elulemus (*progression-free survival*, PFS) HR+ rinnavähiga patsientidel, mida hinnati pimendatud sõltumatu keskse hindamise käigus RECIST v1.1 põhjal. Põhilised teised efektiivsuse tulemusnäitajad olid PFS, mida hinnati pimendatud sõltumatu keskse hindamise käigus RECIST v1.1 põhjal üldisel populatsioonil (kõik randomiseeritud HR+ ja HR- patsiendid), üldine elulemus (*overall survival*, OS) HR+ patsientidel ja OS üldisel populatsioonil. Teised tulemusnäitajad olid objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR), ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR) ja patsientide teatatud ravitulemused (*patient-reported outcomes*, PROs).

Demograafilised andmed ja kasvaja ravieelsed omadused olid ravirühmadel sarnased. 557 randomiseeritud patsiendi mediaanne vanus oli 57 aastat (vahemik: 28 kuni 81); 23,5% olid 65-aastased või vanemad; 99,6% olid naised ja 0,4% olid mehed; 47,9% olid euroopiidsest rassist, 40,0% olid asiaadid ja 1,8% olid mustanahalised või afroameeriklased. Patsientide ravieelne sooritusvõime ECOG- järgi oli 0 (54,8%) või 1 (45,2%); 57,6% olid IHC 1+, 42,4% olid IHC 2+/ISH-; 88,7% olid HR+ ja 11,3% HR-; 69,8%-l olid metastaasid maksas, 32,9%-l olid metastaasid kopsus ja 5,7%-l ajumetastaasid. Antratsükliini oli varem kasutanud (neo)adjuvantravina 46,3%-l patsientidest ja 19,4%-l paiksest levinud ja/või metastaasidega haiguse korral. Metastaasidega patsiendid olid saanud mediaanselt 3 varasemat süsteemse ravi kuuri (vahemik: 1 kuni 9), 57,6% oli saanud ühe ja 40,9% 2 varasemat keemiaraviskeemi; 3,9%-l oli haigus varakult progresseerunud (progresseerumine (neo)adjuvantravi ajal). HR+ patsientidel oli varasemate endokriinravi kuuride mediaanarv 2 (vahemik: 0 kuni 9) ja 70% oli varem saanud ravi CDK4/6 inhibiitoriga.

Efektiivsusega seotud tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 8 ja joonistel 7 ja 8.

Tabel 8. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus DESTINY-Breast04

Tabel 6. Elulemusega seotud tulemused auringas DESTINY-Breast01

Efektiivsuse parameeter	HR+ kohort		Üldine populatsioon (HR+ ja HR– kohort)	
	Enhertu (N = 331)	Keemiaravi (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Keemiaravi (N = 184)
Üldine elulemus				
Juhtude arv (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Mediaan, kuudes (95% CI)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
p-väärtus	0,0028		0,001	
Progresseerumisvaba elulemus pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena				
Juhtude arv (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Mediaan, kuudes (95% CI)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
p-väärtus	< 0,0001		< 0,0001	
Kinnitatud objektiivse ravivastuse määr pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena*				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95% CI	47,0; 58,0	11,0; 22,8	47,1; 57,4	11,3; 22,5
Täielik ravivastus, n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Osaline ravivastus, n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Ravivastuse kestus pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena*				
Mediaan, kuudes (95% CI)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)

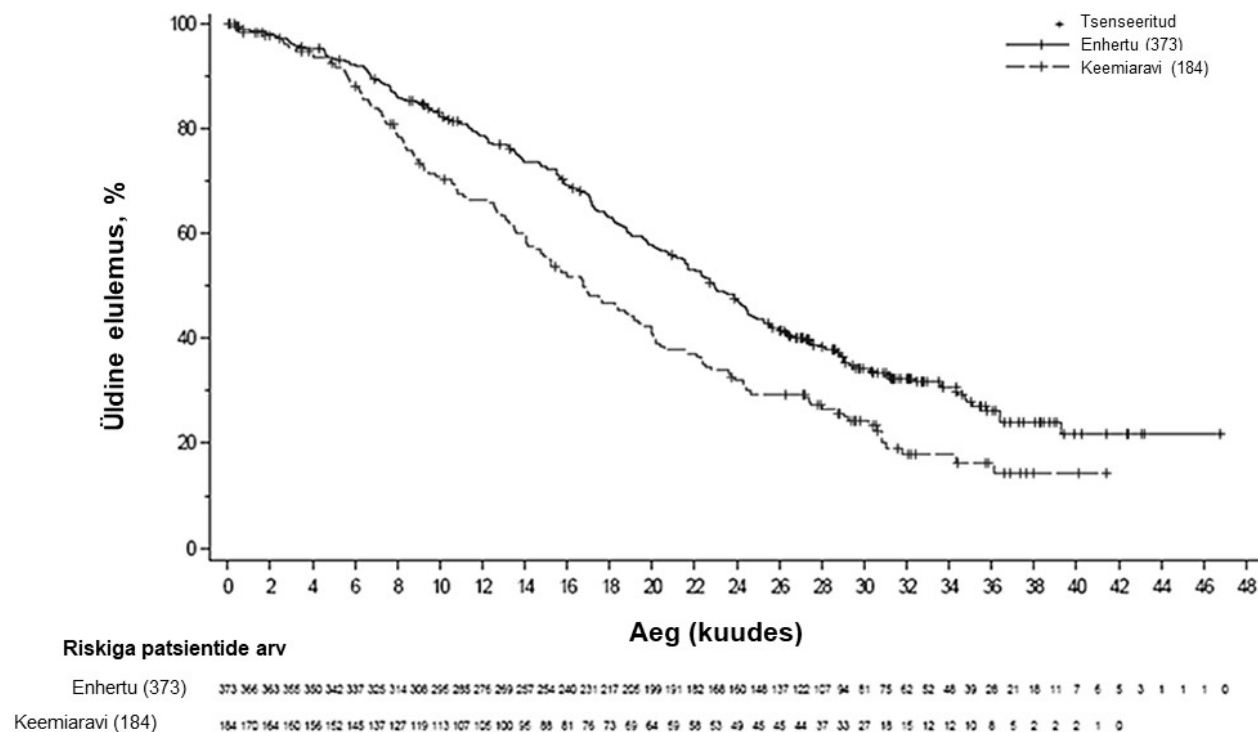
CI = usaldusvahemik

* HR+ kohordi elektroonilise osaleja andmekaardi andmete põhjal: N = 333 Enhertu rühmas ja N = 166 keemiaravi rühmas.

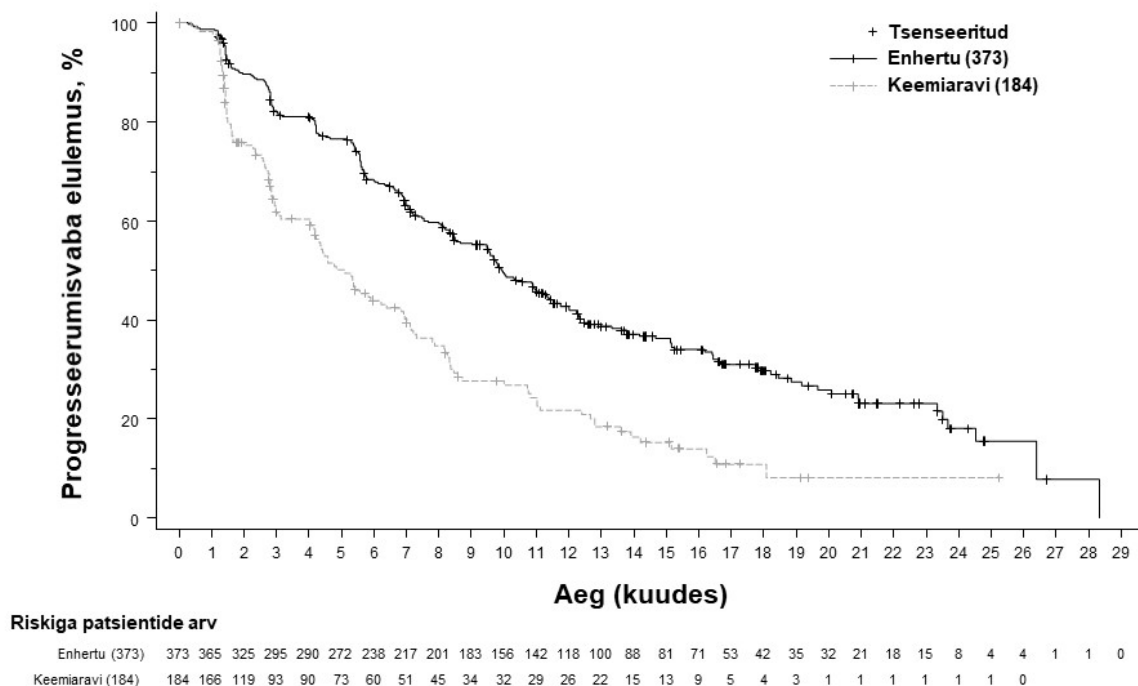
Eelnevalt kindlaksmääratud alarühmades täheldatud üldine elulemus ja progresseerumisvaba elulemus olid omavahel kooskõlas, sealhulgas HR-staatus, varasem ravi CDK4/6i-ga, varasemate keemiaravide arv ning IHC 1+ ja IHC 2+/ISH– staatus. HR– alarühmas oli Enhertu rühma randomiseeritud patsientide mediaanne üldine elulemus 18,2 kuud (95% usaldusvahemik: 13,6; mittehinnatav) võrreldes 8,3 kuuga (95% usaldusvahemik: 5,6; 20,6) keemiaravi rühma randomiseeritud patsientidel, riskitiheduste suhtega 0,48 (95% usaldusvahemik: 0,24; 0,95). Mediaanne progresseerumisvaba elulemus oli Enhertu rühma randomiseeritud patsientidel 8,5 kuud (95% usaldusvahemik: 4,3; 11,7) ja keemiaravi rühma randomiseeritud patsientidel 2,9 kuud (95% usaldusvahemik: 1,4; 5,1), riskitiheduste suhtega 0,46 (95% usaldusvahemik: 0,24; 0,89).

Uuendatud kirjeldavas analüüsis mediaanse järelkontrolli kestusega 32 kuud olid üldise elulemuse paranemised kooskõlas esmase analüüsiga. Üldise populatsiooni riskitiheduste suhe oli 0,69 (95% usaldusvahemik: 0,55; 0,86) mediaanse üldise elulemusega Enhertu rühmas 22,9 kuud (95% usaldusvahemik: 21,2; 24,5) võrreldes 16,8 kuuga (95% usaldusvahemik: 14,1; 19,5) keemiaravi rühmas. Üldise elulemuse uuendatud analüüsi Kaplani-Meieri diagramm on esitatud joonisel 7.

Joonis 7. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri diagramm (üldine populatsioon) (uuendatud analüüs)



Joonis 8. Progresseerumisvaba elulemuse Kaplani-Meieri diagramm pimendatud sõltumatu keskse hindamise tulemusena (üldine populatsioon)



DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

Enhertu efektiivsust ja ohutust uuriti uuringus DESTINY-Lung02, mis oli II faasi randomiseeritud uuring kahe annusetaseme hindamiseks. Raviannuse määramine toimus patsientidele ja uurijatele pimendatult. Uuringus osalesid metastaatilise HER2-mutatsiooniga väikerakk-kopsuvähiga täiskasvanud patsiendid, keda oli ravitud vähemalt ühe platinapõhise keemiaraviskeemiga. Aktiveeriva HER2 (ERBB2) mutatsiooni olemasolu määrati kasvajakoes prospektiivselt kohalikes laborites, kasutades valideeritud testi, nagu järgmise põlvkonna sekveneerimine, polümeraasi ahelreaktsioon või mass-spektromeetria. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2 : 1 rühmadesse, kellele manustati Enhertut vastavalt 5,4 mg/kg või 6,4 mg/kg iga 3 nädala järel. Randomiseerimine stratifitseeriti varasema ravi järgi kas programmeeritud rakusurma retseptor-1 (PD-1) ja/või programmeeritud rakusurma ligand 1 (PD-L1) antikehadega (jah või ei). Ravi manustati kuni haiguse progresseerumiseni, surmani, nõusoleku tagasivõtmiseni või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Uuringust jäeti välja patsiendid, kelle interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit oli vajanud ravi steroididega, või patsiendid, kellel oli skriinimise ajal interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit ja kliiniliselt oluline südamehaigus. Välja jäeti ka patsiendid, kellel olid ravimata ja sümptomaatilised aju metastaasid või ECOG sooritusvõime staatus > 1.

Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli kinnitust leidnud ORR, mida hinnati pimendatud sõltumatu keske hindamise teel, kasutades RECIST v1.1. Teisene ravi efektiivsuse näitaja oli DOR.

5,4 mg/kg rühma kaasatud 102 patsiendil olid järgmised demograafilised ja ravieelsed iseärasused: mediaanne vanus 59,4 aastat (vahemik 31 kuni 84); naised (63,7%); asiaadid (63,7%), valgenahalised (22,5%) või muud (13,7%); ECOG sooritusvõime staatus 0 (28,4%) või 1 (71,6%); 97,1%-l oli mutatsioon ERBB2 kinaasi domeenis, 2,9% rakuvälises domeenis; 96,1%-l oli HER2-mutatsioon 19. eksonis või 20. eksonis; 34,3%-l olid stabiilsed ajumetastaasid; 46,1% olid endised suitsetajad, praegusi suitsetajaid ei olnud; 21,6%-l oli olnud kopsu resektsioon. Metastaasidega haiguse korral olid 32,4% saanud rohkem kui 2 varasemat süsteemset ravi, 100% olid saanud platinapõhist ravi, 73,5% olid saanud ravi PD-1/PD-L1 antikehadega ning 50,0% olid saanud varem platinapõhise ravi ja PD-1/PD-L1 antikehade kombinatsioonravi.

Efektiivsusega seotud tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 9. Mediaanne järelkontrolli kestus oli 11,5 kuud (andmed 23. detsembri 2022 seisuga).

Tabel 9. Efektiivsusega seotud tulemused uuringus DESTINY-Lung02

Efektiivsuse parameeter	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N = 102
Kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (ORR) pimendatud sõltumatu keske hindamise tulemusena	
n (%)	50 (49,0)
(95% usaldusvahemik)*	(39,0; 59,1)
Täielik ravivastus (CR), n (%)	1 (1,0)
Osaline ravivastus (PR), n (%)	49 (48,0)
Ravivastuse kestus	
Mediaan, kuudes (95% usaldusvahemik)†	16,8 (6,4; mittehinnatav)

*95% usaldusvahemik arvatud Clopperi-Pearsoni meetodil

†95% usaldusvahemik arvatud Brookmeyer-Crowley meetodil

Maovähk

DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)

Enhertu efektiivsust ja ohutust hinnati III faasi randomiseeritud, mitmekeskuselises avatud, aktiivse ravi kontrollrühmaga uuringus DESTINY-Gastric04. Uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid,

kellel oli lokaalselt levinud, mitteresetseeritav või metastaatiline HER2-positiivne mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoom ning kelle haigus oli varasema trastuzumabi sisaldava raviskeemi ajal või pärast seda progresseerunud. Patsiendid randomiseeriti suhtega 1 : 1 rühmadesse, kellele manustati kas Enhertu (N = 246) või ramutsirumabi pluss paklitakseeli (N = 248). Randomiseerimine stratifitseeriti HER2-staatuse järgi (IHC 3+ või IHC 2+/ISH-positiivne), geograafilise piirkonna järgi (Aasia [välja arvatud Hiina mandriosa] versus Lääne-Euroopa versus Hiina mandriosa / ülejäänud maailm) ja esmavaliku raviga progresseerumiseni kulunud aja järgi (< 6 kuud või ≥ 6 kuud). Kasvajaproovidel pidi olema kohapeal või tsentraalselt kinnitatud HER2-positiivsus, määratletud kui IHC 3+ või IHC 2+/ISH-positiivne. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis steroidravi vajanud interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit või skriinimise ajal interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit; patsiendid, kellel oli anamneesis kliiniliselt oluline südamehaigus, ning aktiivsete ajumetastaasidega patsiendid. Ravi manustati kuni haiguse progresseerumiseni, surmani või vastuvõetamatu toksilisuse tekkimiseni. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli üldine elulemus (*overall survival*, OS). Teised tulemusnäitajad olid progresseerumisvaba elulemus (*progression-free survival*, PFS), kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (*objective response rate*, ORR) ja ravivastuse kestus (*duration of response*, DOR).

Demograafilised ja uuringueelsed haiguse näitajad olid ravirühmadel sarnased. Uuringusse DESTINY-Gastric04 kaasatud 494 patsiendi vanuse mediaan oli 63,7 aastat (vahemik: 21,1 kuni 87,0); 79,4% olid mehed; 49,8% valgenahalised, 40,1% Aasia päritolu ja 0,4% mustanahalised või afroameeriklased. Patsientide sooritusvõime staatus ECOG järgi oli kas 0 (37,4%) või 1 (61,9%); 61,1%-l oli mao adenokartsinoom ja 38,9%-l mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoom; 84% oli IHC 3+ ja 16% oli IHC 2+/ISH-positiivsed; 70%-l oli kaks või enam metastaasikollet, 61,7%-l olid maksametastaasid, 6,9%-l olid ajumetastaasid; 15,6% patsientidest oli varem saanud immuunravi.

Efektiivsuse tulemused on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 10 ja joonisel 9.

Tabel 10. Efektiivsuse tulemused uuringus DESTINY-Gastric04

Efektiivsuse näitaja	Enhertu N = 246	Ramutsirumab pluss paklitakseel N = 248
Üldine elulemus (OS)		
Juhtude arv (%)	124 (50,4)	142 (57,3)
Mediaan, kuudes (95% CI)	14,7 (12,1; 16,6)	11,4 (9,9; 15,5)
Riskitiheduste suhe (95% CI)*	0,70 (0,55; 0,90)	
p-väärtus†	P = 0,0044	
Progresseerumisvaba elulemus (PFS) uurija hinnangul		
Juhtude arv (%)	166 (67,5)	156 (62,9)
Mediaan, kuudes (95% CI)	6,7 (5,6; 7,1)	5,6 (4,9; 5,8)
Riskitiheduste suhe (95% CI)*	0,74 (0,59; 0,92)	
p-väärtus†	p = 0,0074	
Kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (ORR) uurija hinnangul††		
n (%)	104 (44,3)	69 (29,1)
95% CI	(37,8; 50,9)	(23,4; 35,3)
p-väärtus§	p = 0,0006	
Täielik ravivastus, n (%)	7 (3,0)	3 (1,3)
Osaline ravivastus, n (%)	97 (41,3)	66 (27,8)
Ravivastuse kestus (DOR) uurija hinnangul		
Mediaan, kuudes (95% CI)	7.4 (5.7; 10.1)	5.3 (4.1; 5.7)

CI = usaldusvahemik

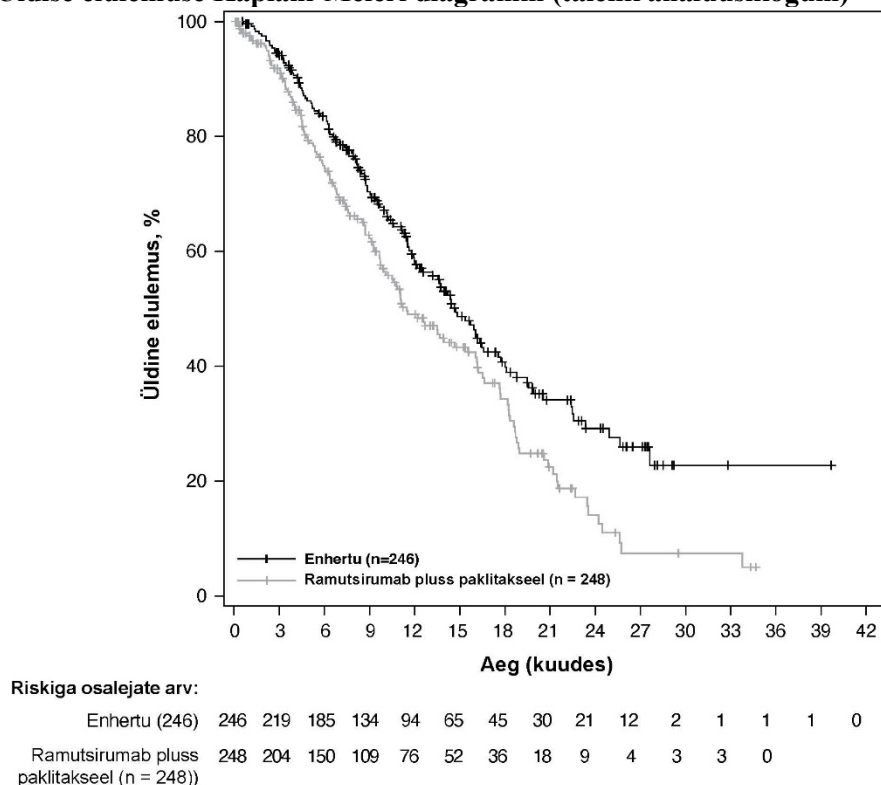
* Kahepoolne p-väärtus stratifitseeritud logaritmilise astaktesti ja stratifitseeritud Coxi võrdeliste riskide mudeli põhjal, mis on kohandatud IRT stratifitseerimisteguritega: HER2 staatusega (IHC 3+ või IHC 2+/ISH+).

† HER2 staatuse järgi (IHC3+ või IHC2+/ISH+) stratifitseeritud logaritmilise astaktesti põhjal.

†† ORR-i määramise tingimustele vastavad uuringus osalejad randomiseeriti vähemalt 77 päeva (s.t 2 × 6 nädalat – 1 nädal) enne vaheanalüüsi andmete lõpu kuupäeva. Kinnitatud ORR on arvatud, kasutades nimetajana tingimustele vastavate uuringus osalejate arvu: Enhertu = 235, ramutsirumab pluss paklitakseel = 237

§ ORR-ide vahe p-väärtus on määratud Cochran-Manteli-Haenszeli testiga, mida on kohandatud stratifitseerimisteguriga: HER2 staatusega (IHC 3+ või IHC 2+/ISH+).

Joonis 9. Üldise elulemuse Kaplani-Meieri diagramm (täielik analüüsikogum)



DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Enhertu ohutust ja efektiivsust uuriti II faasi mitmekeskuselises avatud, ühe ravirühmaga uuringus DESTINY-Gastric02, mis viidi läbi Euroopa ja Ameerika Ühendriikide uuringukeskustes. Uuringusse kaasati patsiendid, kellel oli lokaalselt levinud või metastaatiline HER2-positiivne mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoom ning kelle haigus oli varasema trastuzumabipõhise raviskeemiga progresseerunud. Patsientidel pidi olema tsentraalselt kinnitatud HER2-positiivsus, määratletud kui IHC 3+ või IHC 2+/ISH-positiivne. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis steroidravi vajanud interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit, või patsiendid, kellel oli skriinimisperioodil interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit; patsiendid, kellel oli anamneesis kliiniliselt oluline südamehaigus, ning aktiivsete ajumetastaasidega patsiendid. Enhertut manustati intravenoosse infusioonina annuses 6,4 mg/kg kohta iga kolme nädala järel kuni haiguse progresseerumiseni, surmani, nõusoleku tagasivõtmiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Esmane efektiivsuse tulemusnäitaja oli sõltumatu keskse hinnangu (ICR) põhjal RECIST v1.1 kohaselt kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (ORR). Teised tulemusnäitajad olid ravivastuse kestus (DOR) ja üldine elulemus (OS).

Uuringusse DESTINY-Gastric02 kaasatud 79 patsiendi demograafilised ja uuringueelsed haiguse näitajad olid: vanuse mediaan 61 aastat (vahemik: 20 kuni 78); 72% olid mehed; 87% valgenahalised, 5,0% Aasia päritolu ja 1,0% mustanahalised või afroameeriklased. Patsientide sooritusvõime ECOG järgi oli kas 0 (37%) või 1 (63%); 34%-l oli mao adenokartsinoom ja 66%-l mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoom; 86% olid IHC 3+ ja 13% olid IHC 2+/ISH-positiivsed ning 63%-l olid maksametastaasid.

Efektiivsuse tulemused objektiivse ravivastuse määra ja üldise elulemuse osas on kokkuvõtlikult esitatud tabelis 11.

Tabel 11. Efektiivsuse tulemused uuringus DESTINY-Gastric02 (täisanalüüsi kogum*)

Efektiivsuse näitaja	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Andmete kogumise lõpp: 8. november 2021</i>	
Kinnitatud objektiivse ravivastuse määr[†] % (95% CI) [‡]	41,8 (30,8; 53,4)
Täielik ravivastus n (%)	4 (5,1)
Osaline ravivastus n (%)	29 (36,7)
Ravivastuse kestus Mediaan [§] , kuudes (95% CI) [¶]	8,1 (5,9; NE)

NE = mittehinnatav (*not estimable*)

* Sh kõik patsiendid, kes said vähemalt ühe annuse Enhertut

[†] Sõltumatu keskse hinnangu põhjal

[‡] Arvutatud Clopperi-Pearsoni meetodil

[§] Põhineb Kaplani-Meieri hinnangul

[¶] Arvutatud Brookmeyer ja Crowley meetodil

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Enhertu ohutust ja efektiivsust uuriti II faasi mitmekeskuselises avatud randomiseeritud uuringus DESTINY-Gastric01, mis viidi läbi Jaapani ja Lõuna-Korea uuringukeskustes. Sellesse toetavasse uuringusse kaasati täiskasvanud patsiendid, kellel oli lokaalselt levinud või metastaatiline HER2-positiivne mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoom ning kelle haigus oli progresseerunud vähemalt kahe varasema raviskeemiga, mis hõlmas trastuzumabi, fluoropürimidiini ja platiinapõhist ainet. Patsiendid randomiseeriti suhtega 2 : 1 saama kas Enhertut (N = 126) või arsti valitud keemiaravimit: kas irinotekaani (N = 55) või paklitakseeli (N = 7). Tsentraalselt HER2-positiivsuse kinnitamiseks IHC 3+ või IHC 2+/ISH-positiivsena vajati kasvajakproove. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis steroidravi vajanud interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit, või patsiendid, kellel oli skriinimisperioodil interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit; patsiendid, kellel oli anamneesis kliiniliselt oluline südamehaigus, ning aktiivsete ajumetastaasidega patsiendid. Ravimit manustati kuni haiguse progresseerumiseni, surmani, nõusoleku tagasivõtmiseni või vastuvõetamatu toksilisuseni. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli sõltumatu keskse hinnangu (ICR) põhjal RECIST v1.1 kohaselt kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (ORR). Teised tulemusnäitajad olid üldine elulemus (OS), progresseerumisvaba elulemus (PFS), ravivastuse kestus (DOR) ja kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (ORR).

Demograafilised ja uuringueelsed haiguse näitajad olid ravirühmades sarnased. 188 patsiendi vanuse mediaan oli 66 aastat (vahemik: 28...82); 76% olid mehed; 100% Aasia päritolu. Patsientide sooritusvõime ECOG järgi oli kas 0 (49%) või 1 (51%); 87%-l oli mao adenokartsinoom ja 13%-l mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoom; 76% olid IHC 3+ ja 23% olid IHC 2+/ISH-positiivsed; 54%-l olid maksametastaasid; 29%-l olid kopsu- ja luumetastaasid; sihtkollete läbimõõtude summa oli 47%-l < 5 cm, 30%-l ≥ 5 kuni < 10 cm ja 17%-l ≥ 10 cm; lokaalselt levinud või metastaatilises staadiumis olid 55% eelnevalt saanud kahte ja 45% kolme või enam raviskeemi.

Efektiivsuse tulemused (andmete kogumise lõpp: 3. juuni 2020) Enhertu (n = 126) kasutamisel võrreldes arsti valitud keemiaraviga (n = 62) olid kinnitatud ORR 39,7% (95% usaldusvahemik: 31,1; 48,8) vs. 11,3% (95% usaldusvahemik: 4,7; 21,9). Täieliku ravivastuse määr oli 7,9% vs. 0% ja osalise ravivastuse määr 31,7% vs. 11,3%. Täiendavad efektiivsustulemused Enhertu kasutamisel võrreldes arsti valitud keemiaraviga olid mediaanne DOR 12,5 kuud (95% usaldusvahemik: 5,6; mittehinnatav) vs. 3,9 kuud (95% usaldusvahemik: 3,0; 4,9). Mediaanne PFS oli 5,6 kuud (95% usaldusvahemik: 4,3; 6,9) vs. 3,5 kuud (95% usaldusvahemik: 2,0; 4,3; riskitiheduste suhe = 0,47 [95% usaldusvahemik: 0,31; 0,71]). Üldise elulemuse analüüs eelmäaratletud 133 surma järel näitas Enhertu-ravi eeliseid elulemuse osas võrreldes arsti valitud ravi rühmaga (riskitiheduste suhe = 0,60). Üldise elulemuse

mediaan Enhertu rühmas oli 12,5 kuud (95% usaldusvahemik: 10,3; 15,2) ja arsti valitud ravi rühmas 8,9 kuud (95% usaldusvahemik: 6,4; 10,4).

Teised mitteresetseeritavad või metastaatilised soliidtuumorid

Enhertu efektiivsust ja ohutust hinnati täiskasvanud patsientidel, kellel oli varem ravitud mitteresetseeritavad või metastaatilised HER2-positiivsed soliidtuumorid ja kes osalesid ühes kolmest II faasi mitmekeskuselisesest uuringust: DESTINY-PanTumor02 ja toetavates uuringutes DESTINY-Lung01 ja DESTINY-CRC02.

DESTINY-PanTumor02

DESTINY-PanTumor02 oli II faasi mitmekeskuseline avatud raviga uuring, kuhu kaasati ja kus raviti 267 täiskasvanud patsienti, kellel olid lokaalselt levinud, mitteresetseeritavad või metastaatilised HER2 ekspresseerivad (IHC3+, IHC2+) soliidtuumorid, mis olid progresseerunud pärast vähemalt ühte eelnevat süsteemset ravi või mille jaoks puudus sobiv alternatiivne ravivõimalus. Patsiendid said Enhertut 5,4 mg/kg intravenoosse infusioonina iga kolme nädala järel. Ravi manustati kuni haiguse progresseerumise, surma, nõusoleku tagasivõtmise või vastuvõetamatu toksilisuse tekkeni. Uuringust jäeti välja patsiendid, kellel oli anamneesis steroidravi vajav interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit või sõelumise ajal interstitsiaalne kopsuhaigus / pneumoniit ja kliiniliselt oluline südamehaigus. Patsiendid jäeti välja ka ravimata ja sümptomaatiliste ajumetastaaside korral või kui sooritusvõime staatus ECOG järgi oli > 1.

Efektiivsust hinnati *post hoc* HER2-positiivsete (IHC3+ kas lokaalse või tsentraalse hinnangu alusel) soliidtuumoritega patsientide alarühmas (N = 111). Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja oli uurija hinnatud kinnitatud objektiivse ravivastuse määr (ORR) ja teisene efektiivsuse tulemusnäitaja oli ravivastuse kestus (DOR). Uuringus rakendati retrospektiivselt RECIST v1.1-l põhinevat sõltumatut kesket hindamist.

111 patsiendi demograafilised ja haiguse ravieelsed näitajad olid järgmised: mediaanvanus 64 aastat (vahemik 23 kuni 85); 59,5% olid naised; 57,7% olid europiidsest rassist, 34,2% olid asiaadid ja 3,6% olid mustanahalised või afroameeriklased. Patsientide ravieelne sooritusvõime staatus ECOG järgi oli kas 0 (48,6%) või 1 (51,4%). Varasemate ravikuuride mediaanarv oli 2 (vahemik: 0 kuni 9).

Efektiivsuse tulemused HER2-positiivsete (IHC3+) soliidtuumorite puhul on kokku võetud tabelites 12 ja 13.

Tabel 12. Efektiivsuse tulemused HER2-positiivsetel (IHC3+) patsientidel uuringus DESTINY-PanTumor02

Efektiivsuse näitaja	DESTINY-PanTumor02 N = 111
Kinnitatud objektiivse ravivastuse määr[†]	
n (%)	58 (52,3)
95% CI [‡]	(42,6; 61,8)
Täielik ravivastus, n (%)	12 (10,8)
Osaline ravivastus, n (%)	46 (41,4)
Ravivastuse kestus[†]	
Mediaan [§] , kuud (95% CI) [¶]	21,1 (10,6; 25,0)

CI = usaldusvahemik (*confidence interval*)

[†] Uurija hinnangul

[‡] CI tuletatakse Clopper-Pearsoni meetodil

[§] Arvutatud Kaplani-Meieri meetodil

[¶] CI tuletatud Brookmeyer-Crowley meetodil.

Tabel 13. Efektiivsuse tulemused HER2-positiivsetel (IHC3+) patsientidel vähitüübi järgi uuringus DESTINY-PanTumor02

Vähitüüp	Patsientide arv	Kinnitatud ORR [†] % (95% CI) [‡]	DOR Mediaan [§] , kuud (95% CI) [‡]
Kusepõievähk	27	44,4 (25,5; 64,7)	8,7 (4,1; 10,6)
Sapiteede vähk	22	40,9 (20,7; 63,6)	8,6 (2,1; NE)
Endomeetriumi vähk	16	62,5 (35,4; 84,8)	28,8 (4,2; NE)
Munasarjavähk	15	73,3 (44,9; 92,2)	22,1 (2,8; NE)
Emakakaelavähk	10	80,0 (44,4; 97,5)	NE (9,3; NE)
Süljenäärmevähk	9	55,6 (21,2; 86,3)	10,9 (4,1; NE)
Kõhunäärmevähk	5	0,0 (0,0; 52,2)	NE
Ekstramammaarne Pageti tõbi	1	100,0 (2,5; 100,0)	23,6 (NE, NE)
Pea- ja kaelapiirkonna vähk	1	100,0 (2,5; 100,0)	NE
Huule- ja/või suuõõnevähk	1	0,0 (0; 97,5)	NE
Söögitoru adenokartsinoom	1	100 (2,5; 100)	NE
Söögitoru lamerakk-kartsinoom	1	0,0 (0; 97,5)	NE
Suu-neelukasvaja	1	100,0 (2,5; 100,0)	21,1 (NE, NE)
Häbemevähk	1	100,0 (2,5; 100,0)	NE

CI = usaldusvahemik, NE = mittehinnatav (*not estimable*)

[†] Uurija hinnangul

[‡] CI tuletaud Clopperi-Pearsoni meetodil

[§] Arvutatud Kaplani-Meieri meetodil

Toetavad uuringud

DESTINY-Lung01 oli II faasi mitmekeskuseline avatud raviga kahe kohordiga uuring, kuhu kaasati ja kus raviti 181 patsienti, kellel oli varem ravitud mitteresetseeritav või metastaatiline, HER2-ekspresseeriv (IHC3+ või IHC2+) või HER2-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähk. Patsiendid said Enhertut 5,4 mg/kg intravenoosse infusioonina iga kolme nädala tagant. Efektiivsust hinnati patsientide alarühmas (N = 17), kellel oli tsentraalselt kinnitatud HER2-positiivne (IHC3+) mitteväikerakk-kopsuvähk. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja, kinnitatud üldise ravivastuse määr (ORR) oli 52,9% (95% CI: 27,8; 77,0) ja peamine teisene efektiivsuse tulemusnäitaja, ravivastuse kestus (DOR) oli 6,9 kuud (95% CI: 4,0; 9,8). Kõiki tulemusi hindas sõltumatu keskne hindaja RECIST v1.1 põhjal.

DESTINY-CRC02 oli II faasi mitmekeskuseline, randomiseeritud, kahe rühmaga uuring, kuhu kaasati ja kus raviti 122 patsienti, kellel oli varem ravitud mitteresetseeritav või metastaatiline HER2-ekspressiooniga (IHC3+ või IHC2+/ISH+) kolorektaalvähk. Patsiendid said Enhertut 5,4 mg/kg intravenoosse infusioonina iga kolme nädala järel. Efektiivsust hinnati patsientide alarühmas (N = 64), kellel oli tsentraalselt kinnitatud HER2-positiivne (IHC3+) kolorektaalvähk. Esmase efektiivsuse tulemusnäitaja, kinnitatud üldise ravivastuse määr (ORR) oli 46,9% (95% CI: 34,3; 59,8) ja peamine teisene efektiivsuse tulemusnäitaja, ravivastuse kestus (DOR) oli 5,5 kuud (95% CI: 4,2; 8,1). Kõiki tulemusi hindas sõltumatu keskne hindaja (ICR) RECIST v1.1 põhjal.

Lapsed

Euroopa Ravimiamet ei kohusta esitama läbi viidud uuringute tulemusi laste kõikide alarühmade kohta rinnavähi, mitteväikerakk-kopsuvähi ja maovähi korral (teave lastel kasutamise kohta: vt lõik 4.2).

Ravimipreparaat on saanud müügiloa tingimusliku heakskiidu alusel.

See tähendab, et selle ravimpreparaadi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid. Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimpreparaadi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ravimi omaduste kokkuvõtet ajakohastatakse.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Enhertu soovitatava annuse korral metastaatilise rinnanäärmevähi, mitteväikerakk-kopsuvähi ja HER2-positiivsete (IHC 3+) soliidtuumoritega patsientidele (5,4 mg/kg) oli trastuzumabderukstekaani ja topoisomeraas I inhibiitori DXd geomeetiline keskmine (variatsioonikordaja [CV]%) C_{max} tasakaalukontsentratsiooni korral vastavalt 131 µg/ml (22%) ja 5,1 ng/ml (47%) ning AUC trastuzumabderukstekaani ja DXd tasakaalukontsentratsiooni korral oli vastavalt 739 µg päev/ml (34%) ja 30,7 ng päev/ml (49%).

Enhertu soovitatava annuse korral HER2-positiivse maovähiga patsientidele (6,4 mg/kg) oli trastuzumabderukstekaani ja DXd geomeetiline keskmine C_{max} tasakaalukontsentratsiooni korral vastavalt 131 µg/ml (21%) ja 5,2 ng/ml (42,0%) ning AUC trastuzumabderukstekaani ja DXd tasakaalukontsentratsiooni korral oli vastavalt 762 µg päev/ml (29%) ja 32,1 ng päev/ml (44,1%).

Imendumine

Trastuzumabderukstekaani manustatakse intravenoosselt. Teisi manustamisteid pole uuringutes käsitletud.

Jaotumine

Patsiendirühma farmakokineetika analüüsi põhjal oli trastuzumabderukstekaani ja DXd tsentraalse kambri jaotusruumala (V_c) hinnangu kohaselt 2,8 l ja 28,0 l. Trastuzumabderukstekaani perifeerse kambri jaotusruumala (V_p) oli hinnanguliselt 6,0 l.

In vitro oli DXd inimplasmavalguga seondumise protsent ligikaudu 97%.

In vitro oli DXd vere ja plasma kontsentratsioonisuhe ligikaudu 0,6.

Biotransformatsioon

Lüsoosomaalsed ensüümid lõhustavad trastuzumabderukstekaani linkeri intratsellulaarselt, et DXd vabastada.

Humaniseeritud HER2 IgG1 monoklonaalne antikeha lagundatakse eeldatavalt kataboolsete radade kaudu väikesteks peptiidideks ja aminohapeteks, nagu endogeenne IgG.

Inimese maksa mikrosoomide ainevahetuse *in vitro* uuringud näitavad, et DXd metaboliseeritakse peamiselt CYP3A4 oksüdatiivsete radade kaudu ning see ei metaboliseeru oluliselt uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaaside (UGT) ega teiste CYP-ensüümide vahendusel.

Eritumine

Pärast trastuzumabderukstekaani intravenoosset manustamist metastaatilise HER2-positiivse, madala HER2-ga rinnavähiga või HER2-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähiga patsientidele oli trastuzumabderukstekaani kliirens populatsiooni farmakokineetika analüüsi põhjal arvutuslikult 0,4 l ööpäevas ja DXd kliirens oli 18,4 l/h. Lokaalselt levinud või metastaatilise mao või mao-söögitoru ühenduskoha adenokartsinoomiga patsientidel oli trastuzumabderukstekaani kliirens ligikaudu 20% suurem kui metastaatilise HER2-positiivse rinnavähiga patsientidel. 3. tsüklis oli näiv eritumise poolväärtusaeg ($t_{1/2}$) trastuzumabderukstekaani ja vabanenud DXd puhul ligikaudu 7 päeva. Täheldati trastuzumabderukstekaani mõõdukat akumulatsiooni (ligikaudu 35% 3. tsüklis võrreldes 1. tsükliga).

Pärast DXd intravenoosset manustamist rottidele oli peamine eritumistee roojaga sapiteede kaudu. DXd-d leidis kõige rohkem uriinis, roojas ja sapis. Pärast trastuzumabderukstekaani (6,4 mg/kg) ühekordset intravenoosset manustamist ahvidele leidis muutumatut vabanenud DXd-d kõige rohkem uriinis ja roojas. DXd eritumist inimestel ei uuritud.

In vitro koostoimed

Enhertu mõju teiste ravimpreparaatide farmakokineetilistele omadustele

In vitro uuringud näitavad, et DXd ei inhibeeri peamisi CYP450 ensüüme, sh CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ja 3A. *In vitro* uuringud näitavad, et DXd ei inhibeeri OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP või BSEP transportereid.

Teiste ravimpreparaatide mõju Enhertu farmakokineetilistele omadustele

In vitro uuringus oli DXd P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 ja BCRP substraat. Ravimpreparaatide puhul, mis on MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B või BCRP transporterite inhibiitorid, ei eeldata kliiniliselt olulist koostoimet (vt lõik 4.5).

Lineaarsus/mittelineaarsus

Trastuzumabderukstekaani ja vabanenud DXd kontsentratsioon suurenes intravenoosse manustamise korral annuse suhtes proportsionaalselt annusevahemikus 3,2...8,0 mg/kg (soovitatava annuse suhtes ligikaudu 0,6 kuni 1,5 korda), nii et uuringus osalejate vaheline variatiivsus oli madal kuni mõõdukas. Patsiendirühma farmakokineetika analüüsi põhjal oli trastuzumabderukstekaani ja DXd eritumise kliirensi varieeruvus uuringus osalejate vahel vastavalt 24% ja 28% ning keske jaotusruumala puhul vastavalt 16% ja 55%. Trastuzumabderukstekaani ja DXd AUC-väärtuste (seerumi kontsentratsiooni ja aja kõvera alune pindala) puhul oli uuringus osalejatel individuaalne varieeruvus vastavalt ligikaudu 8% ja 14%.

Patsientide erirühmad

Patsiendirühma farmakokineetika analüüsi põhjal ei avaldanud vanus (20...96 aastat), rass, etniline päritolu, sugu ega kehakaal trastuzumabderukstekaani või vabanenud DXd toimele kliiniliselt olulist mõju.

Eakad

Patsiendirühma farmakokineetika analüüs näitas, et vanus (vahemik: 20...96 aastat) ei mõjutanud trastuzumabderukstekaani farmakokineetilisi omadusi.

Neerukahjustus

Spetsiaalset neerukahjustuse uuringut ei tehtud. Patsiendirühma farmakokineetika analüüsi põhjal, mis hõlmas ka kerge (kreatiniini kliirens [CLcr] ≥ 60 ja < 90 ml/min) või mõõduka (CLcr ≥ 30 ja < 60 ml/min) neerukahjustusega (hinnatuna Cockcroft-Gaulti järgi) patsiente, ei mõjutanud kerge või mõõdukas neerukahjustus normaalse neerutalitlusega võrreldes (CLcr ≥ 90 ml/min) vabanenud DXd farmakokineetilisi omadusi.

Maksakahjustus

Spetsiaalset maksakahjustuse uuringut ei tehtud. Patsiendirühma farmakokineetika analüüsi põhjal ei ole trastuzumabderukstekaani farmakokineetiliste omaduste muutuste mõju patsientidel, kellel on üldbilirubiin $\leq 1,5$ korda normi ülempiirist, olenemata ASAT-i aktiivsusest, kliiniliselt oluline. Patsientide kohta, kellel on üldbilirubiin $> 1,5...3$ korda normi ülempiirist, olenemata ASAT-i aktiivsusest, on andmed järeltõlgimiseks piiratud, ja patsientide kohta, kellel on üldbilirubiin > 3 korda normi ülempiirist, olenemata ASAT-i aktiivsusest, andmed puuduvad (vt lõigud 4.2 ja 4.4).

Lapsed

Pole tehtud ühtki uuringut, mis uuriks trastuzumabderukstekaani farmakokineetilisi omadusi lastel või noorukitel.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Loomadel täheldati pärast trastuzumabderukstekaani manustamist lümfi- ja vere loomeelundites, sooltes, neerudes, kopsudes, munandites ja nahas toksilisust topoisoмераas I inhibiitori (DXd) sisaldustel, mis on kliinilistest plasmakontsentratsioonidest madalamad. Nende loomade puhul olid ravimi-antikeha konjugaadi (*antibody-drug conjugate*, ADC) kontsentratsioonide tasemed kliiniliste plasmakontsentratsioonidega sarnased või neist kõrgemad.

DXd oli klastogeenne nii *in vivo* roti luuüdi mikrotuuma analüüsis kui ka *in vitro* hiina hamstri kopsude kromosoomide aberratsiooni analüüsis ning polnud mutageenne *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni analüüsis.

Trastuzumabderukstekaani pole tehtud kantserogeensuse uuringuid.

Trastuzumabderukstekaani pole tehtud spetsiaalseid fertiilsuse uuringuid. Loomadega tehtud üldiste toksilisuse uuringute põhjal võib trastuzumabderukstekaani halvendada meeste reproduktiivtalitlust ja fertiilsust.

Trastuzumabderukstekaani ei ole tehtud loomadel reproduktiiv- või arengutoksilisuse uuringuid. Loomadega tehtud üldiste toksilisuse uuringute tulemuste põhjal on trastuzumabderukstekaani ja DXd toksilised kiiresti jagunevate rakkude suhtes (lümfi-/hematopoeetilised organid, soolestik või munandid) ja DXd on genotoksiline, viidates potentsiaalsele embrüotoksilisusele ja teratogeensusele.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Histidiin
Histidiinvesinikkloriidmonohüdraat
Sahharoos
Polüsorbaat 80 (E433)

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

Lahuse manustamiskõlblikuks muutmiseks või lahjendamiseks ei tohi kasutada naatriumkloriidi sisaldavat infusioonilahust, kuna see võib põhjustada tahkete osakeste moodustumist.

6.3 Kõlblikkusaeg

Avamata viaal

4 aastat.

Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

Ravimi kasutusaegne keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 48 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, vastutab selle säilitamisaja ja -tingimuste eest kasutaja. Ravimit võib säilitada kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C, välja arvatud juhul, kui manustamiskõlblikuks muutmine on toimunud kontrollitud ja valideeritud aseptilistes tingimustes.

Lahjendatud lahus

Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe, võib 5% glükoosilahust sisaldavates infusioonikottides lahjendatud lahust säilitada valguse eest kaitstult toatemperatuuril ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) kuni 4 tundi (kaasa arvatud ettevalmistamise ja infusiooni aeg) või külmkapis temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni 24 tundi.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis ($2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Mitte lasta külmuda.

Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Enhertut tarnitakse 10 ml 1. tüüpi merevaikkollases boorsilikaatklaasist viaalis, mis on suletud fluorvaiguga lamineeritud butüülkummist punnkorgi ja polüpropüleenist/alumiiniumist kollase eemaldatava kattega.

Igas karbis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Ravimpreparaadiga seotud vigade ennetamiseks on oluline kontrollida viaalide etikette, et ravimpreparaat, mida ette valmistatakse ja manustatakse, oleks Enhertu (trastuzumabderukstekaan), mitte trastuzumab või trastuzumabemtansiin.

Järgida tuleb keemiaravis kasutatavate ravimpreparaatide jaoks ette nähtud ettevalmistamisprotseduure. Lahuse järgmiselt manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb järgida aseptika nõudeid.

Manustamiskõlblikuks muutmine

- Muutke lahus manustamiskõlblikuks vahetult enne selle lahjendamist.
- Vajaliku annuse saamiseks võib olla tarvis mitut viaali. Arvutage välja annus (mg), nõutava manustamiskõlblikuks muudetud Enhertu lahuse kogumaht ja vajalike Enhertu viaalide arv (vt lõik 4.2).
- Muutke iga 100 mg viaal manustamiskõlblikuks, süstides steriilse süstla abil igasse viaali aeglaselt 5 ml süstevett, et saavutada lõplik kontsentratsioon 20 mg/ml.
- Pöörake viaali ettevaatlikult ümber, kuni selle sisu on täielikult lahustunud. Ärge raputage.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe ära, on keemilis-füüsikaline stabiilsus kasutamisel tõestatud temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ kuni 48 tunni jooksul. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldavaid Enhertu viaale tuleb hoida valguse eest kaitstult külmkapis temperatuuril $2\text{ }^{\circ}\text{C}\dots 8\text{ }^{\circ}\text{C}$. Mitte lasta külmuda.
- Manustamiskõlblikuks muudetud ravim ei sisalda säilitusaineid ja on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahjendamine

- Tõmmake arvutatud kogus viaali(de)st steriilse süstlaga välja. Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust osakeste sisaldumise või värvimuutuse suhtes. Lahus

peab olema selge ja värvitu kuni helekollane. Ärge kasutage lahust, kui täheldate nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune või selle värvus on muutunud.

- Lahjendage vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud Enhertu lahust infusioonikotis, mis sisaldab 100 ml 5% glükoosi infusioonilahust. Ärge kasutage naatriumkloriidilahust (vt lõik 6.2). Soovitatav on kasutada polüvinüülkloriidist või polüolefiinist (etüleen ja polüpropüleen kopolümeer) infusioonikotti.
- Pöörake infusioonikotti ettevaatlikult ümber, et lahust põhjalikult segada. Ärge raputage.
- Katke infusioonikott, et seda valguse eest kaitsta.
- Kui lahust ei kasutata kohe ära, säilitage seda valguse eest kaitstult toatemperatuuril ($\leq 30\text{ °C}$) kuni 4 tundi (k.a ettevalmistamine ja infusioon) või kuni 24 tundi külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Mitte lasta külmuda.
- Hävitage viaali jäänud kasutamata lahus.

Manustamine

- Kui ettevalmistatud infusioonilahust on hoitud külmkapis ($2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ juures), on soovitatav lasta lahusel enne manustamist toatemperatuurini soojeneda, kaitstes seda valguse eest.
- Manustage Enhertut intravenoosse infusioonina, kasutades üksnes 0,20- või 0,22-mikronist süsteemisest polüetersulfoonist (PES) või polysulfoonist (PS) filtrit.
- Algannus tuleb manustada 90-minutilise intravenoosse infusioonina. Kui patsient talus eelmist infusiooni hästi, võib järgmisi Enhertu annuseid manustada 30-minutiliste infusioonidena. Ärge manustage ravimpreparaati kiire intravenoosse süste või boolussüstena (vt lõik 4.2).
- Infusioonikott tuleb valguse eest kaitsmiseks katta.
- Ärge segage Enhertut teiste ravimpreparaatidega ega manustage sama intravenoosse süsteemi kaudu teisi ravimpreparaate.

Kõrvaldamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksamaa

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1508/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 18. jaanuar 2021
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 21. november 2025

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

{PP. kuu AAAA}

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<https://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA
RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST
VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE
KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**
- E. ERIKOHUSTUS TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE
MEETMETE TÄITMISEKS**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Biooloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveits

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksamaa

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud määruse (EÜ) nr 507/2006 artiklis 9, mille kohaselt peab müügiloa hoidja esitama ohutusaruanded iga 6 kuu järel.

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

Ravimi ohutuks ja efektiivseks kasutamiseks on vajalikud riski minimeerimise lisameetmed.

Enne trastuzumabderukstekaani turuletoomist igas liikmesriigis peab müügiloa hoidja kooskõlastama liikmesriigi pädeva ametiasutusega teabematerjalide (juhend tervishoiutöötajatele, patsiendikaart interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi kohta ning ravimite segiajamisest põhjustatud ravivigade

juhend tervishoiutöötajatele) vormi ja sisu, sealhulgas teavitamiskanalid, levitamiskiisid ja programmi muud aspektid.

Teabeprogrammi eesmärk on:

- I) tagada interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi varakult diagnoosimine kiire sobiva ravi võimaldamiseks ja seisundi halvenemise leevendamiseks;
- II) tervishoiutöötajate teadlikkuse tõstmine ravimi segiajamisest põhjustatud ravivigade tekkimise võimalikust riskist, sest lisaks on saadaval mitu trastuzumabi sisaldavat ravimit ja trastuzumabemtansiin.

Müügiloa hoidja tagab, et igas liikmesriigis, kus trastuzumabderukstekaani turule tuuakse, varustatakse järgmiste teabematerjalidega kõik tervishoiutöötajad, kes eeldatavalt trastuzumabderukstekaani manustavad, ja patsiendid, kellele seda manustatakse.

I) Juhend tervishoiutöötajatele teabega interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi kohta

Juhend tervishoiutöötajatele sisaldab järgmisi põhielemente:

- kokkuvõtte olulistest leidudest kliinilistes uuringutes trastuzumabderukstekaani poolt esilekutsutud interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi kohta (nt esinemissagedus, raskusaste, aeg tekkimiseni)
- trastuzumabderukstekaani saavate patsientide interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi suhtes sobiva jälgimise ja hindamise kirjeldus
- trastuzumabderukstekaani saavate patsientide interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi ravi üksikasjalik kirjeldus, sealhulgas juhised annustamise katkestamise, annuse vähendamise ja ravi lõpetamise kohta interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi tekkimisel
- meeldetuletus tervishoiutöötajale korrata patsiendile igal viisiil teavet interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi nähtude ja sümptomite kohta, sealhulgas, millal patsient peab pöörduma tervishoiutöötaja poole (nt milliste sümptomite suhtes jälgida, ettenähtud visiitide jälgimise tähtsus)
- meeldetuletus tervishoiutöötajale anda patsiendile patsiendikaart, sealhulgas soovitada kanda patsiendikaarti alati kaasas

II) Juhend tervishoiutöötajale ravi määramise vigade ennetamiseks

Juhend tervishoiutöötajatele sisaldab järgmisi põhielemente:

- tervishoiutöötaja tähelepanu juhtimine Enhertu (trastuzumabderukstekaani) teiste trastuzumabi sisaldavate ravimitega ja HER2-le suunatud antikeha-ravimi konjugaadi Kadcyli-ga (trastuzumabemtansiin) segiajamisega seotud potentsiaalsele ohule
- leevendusmeetmed ravi määramise vigade korral toimeaine nimetuse sarnasuse tõttu ja meetmed arstile ravi määramisel vigade vältimiseks
- Enhertu (trastuzumabderukstekaani) ja teiste trastuzumabi sisaldavate ravimite ja HER2-le suunatud antikeha-ravimi konjugaadi Kadcyli (trastuzumabemtansiin) kaubanduslike pakendite võrdlus
- potentsiaalsed vigade vältimise leevendamisstrateegiad apteekritele ettevalmistamise etapil
- üksikasjalik teave annustamise, manustamiskiisi ja valmistamise kohta koos juhistega meditsiiniõdedele ravimi manustamisel vigade vältimiseks

III) Patsiendikaart

Patsiendikaart sisaldab järgmisi põhielemente:

- trastuzumabderukstekaani kasutamisel esinevate tähtsate interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi tekkimise riskide kirjeldus
- interstitsiaalse kopsuhaiguse / pneumoniidi põhiliste nähtude ja sümptomite kirjeldus ja juhised selle kohta, millal tervishoiutöötaja poole pöörduda
- trastuzumabderukstekaani väljakirjutaja kontaktandmed
- viited pakendi infolehele

E. ERIKOHUSTUS TINGIMUSLIKU MÜÜGILOA JÄRGSETE MEETMETE TÄITMISEKS

Tingimusliku müügiloo ja vastavalt EÜ määruse nr 726/2004 artiklile 14-a rakendab müügiloo hoidja ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
Enhertu efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks kaugelearenenud väikerakk-kopsuvähi raviks aktiveeriva HER2 (ERBB2) mutatsiooniga kasvaja täiskasvanud patsientidel, kes vajavad süsteemset ravi pärast platinapõhist keemiaravi koos immuunraviga või ilma, peab müügiloo hoidja esitama uuringu DESTINY-Lung04 tulemused, mis on III faasi avatud, randomiseeritud, mitmekeskuseline uuring trastuzumabderuksteakaani efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks mitteresetseeritava, lokaalselt levinud või metastaatilise mitteväikerakk-kopsuvähi esmavaliku ravina patsientidel, kellel on 19. või 20. eksonis HER2-mutatsioon.	31. detsember 2026
Enhertu efektiivsuse ja ohutuse kinnitamiseks täiskasvanud patsientide ravis, kellel on mitteresetseeritavad või metastaatilised HER2-positiivsed (IHC3+) soliidtuumorid, kes on saanud eelnevalt ravi ja kellel puuduvad sobivad ravivõimalused, peab müügiloo hoidja esitama 2. osa kohordi A tulemused uuringust DESTINY-PanTumor02, mis on II faasi mitmekeskuselise avatud uuring trastuzumabderuksteakaani (T-DXd, DS-8201a) efektiivsuse ja ohutuse hindamiseks HER2-ekspresseerivate kasvaja ravis.	30. juuni 2027

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

VÄLISKARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Enhertu 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber
trastuzumabum deruxtecanum

2. TOIMEAINE SISALDUS

Üks viaal infusioonilahuse kontsentraadi pulbrit sisaldab: 100 mg trastuzumabderukstekaani.
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 5 ml lahust kontsentratsiooniga 20 mg/ml trastuzumabderukstekaani.

3. ABIAINED

Abiained: histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80 (E433).

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE

Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.
Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

Tsütotoksiline

Enhertut ei tohi asendada trastuzumabi või trastuzumabemtansiiniga.

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte lasta külmuda.
Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksamaa

12. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/20/1508/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**15. KASUTUSJUHEND****16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE

Enhertu 100 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
trastuzumabum deruxtecanum
Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist

2. MANUSTAMISVIIS

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

100 mg

6. MUU

Tsütotoksiline

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Enhertu 100 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber trastuzumabderukstekaan (*trastuzumabum deruxtecanum*)

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne, kui teile ravimit manustatakse, lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Enhertu ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne, kui teile Enhertut manustatakse
3. Kuidas Enhertut teile manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Enhertut säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Enhertu ja milleks seda kasutatakse

Mis on Enhertu

Enhertu on vähiravim, mis sisaldab toimeainena trastuzumabderukstekaan. Üks osa ravimist on monoklonaalne antikeha, mis kinnitub spetsiifiliselt rakkudele, mille pinnal on HER2 (HER2-positiivsed), nagu see on mõningatel vähirakkudel. Enhertu teine aktiivne osa on aine DXd, mis on suuteline hävitama vähirakke. Kui ravim on kinnitunud HER2-positiivsetele vähirakkudele, siseneb DXd rakkudesse ja hävitab need.

Milleks Enhertut kasutatakse

Enhertut kasutatakse täiskasvanute raviks, kellel on:

- **HER2-positiivne rinnavähk**, mis on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline haigus) või mida ei saa kirurgiliselt eemaldada, ning kellel on proovitud varem üht või mitut spetsiaalselt HER2-positiivse rinnavähi ravi;
- **madala HER2-tasemega või ülimaldala HER2-tasemega rinnavähk**, mis on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline haigus) või mida ei saa kirurgiliselt eemaldada, ning mida on varem ravitud. Tehakse uuring, et veenduda, et Enhertu sobib teile;
- **HER2-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähk**, mis on levinud teistesse kehaosadesse või mida ei saa kirurgiliselt eemaldada ning kellel on varem proovitud muud ravi. Tehakse uuring, et veenduda, et Enhertu sobib teile;
- **HER2-positiivne maovähk**, mis on levinud teistesse kehaosadesse või mao lähedal asuvatesse piirkondadesse ja mida ei saa kirurgiliselt eemaldada, ning kellel on proovitud ka muud spetsiifilist HER2-positiivse maovähi ravi;
- **teised HER2-positiivsed soliidtuumorid**, mis on levinud teistesse kehaosadesse (metastaatiline haigus) või mida ei saa kirurgiliselt eemaldada ning mida on eelnevalt ravitud ja millel puuduvad sobivad ravivõimalused. Tehakse uuring, et veenduda Enhertu sobivuses teile.

2. Mida on vaja teada enne, kui teile Enhertut manustatakse

Enhertut ei tohi kasutada,

- kui olete trastuzumabderukstekaani või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Kui te ei ole kindel, kas olete allergiline, pidage enne Enhertu kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne Enhertu kasutamist või ravi käigus pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega, kui teil esinevad järgmised nähud:

- köha, õhupuudus, palavik või muud äsja tekkinud või halvenevad hingamisprobleemid. Need võivad olla raske ja potentsiaalselt surmava kopsuhaiguse ehk interstitsiaalse kopsuhaiguse sümptomid. Varem põetud kopsuhaigus või varasemad neeruhäired võivad suurendada interstitsiaalse kopsuhaiguse tekkimise riski. Teie arstil võib olla vajalik selle ravimi kasutamise ajal teie kopse jälgida;
- külmavärinad, palavik, suuhaavandid, kõhuvalu või valu urineerimisel. Need võivad olla infektsiooni sümptomid, mida põhjustab teatud vere valgeliblede, neutrofiilide, vähesus;
- äsja tekkinud või halvenev õhupuuduse tunne, köha, väsimus, pahklude või jalgade turse, ebaregulaarne südame löögisagedus, äkiline kaalutõus, pearinglus või teadvusekaotus. Need sümptomid võivad viidata seisundile, mille korral süda ei suuda piisavalt verd pumbata (vasaku vatsakese funktsioonihäire);
- maksaprobleemid. Arst võib jälgida ravimi võtmise ajal teie maksa.

Arst teeb enne ja pärast Enhertuga ravimist analüüse.

Lapsed ja noorukid

Enhertut ei soovitata kasutada alla 18 aasta vanustel isikutel, kuna ravimi toime kohta selles vanuserühmas andmed puuduvad.

Muud ravimid ja Enhertu

Teatage oma arstile või meditsiiniõele, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid.

Rasedus, imetamine, rasestumisest hoidumine ja viljakus

- **Rasedus**
Enhertut **ei tohi** kasutada raseduse ajal, kuna ravim võib sünnimata last kahjustada. Kui te olete rase, arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist või ravi ajal viivitamata nõu oma arstiga.
- **Imetamine**
Enhertuga ravimise ajal ja vähemalt 7 kuu jooksul alates viimase annuse võtmisest **ei tohi last rinnaga toita**. Ei ole teada, kas Enhertu eritub rinnapiima. Pidage nõu oma arstiga.
- **Rasestumisest hoidumine**
Kasutage Enhertuga ravimise ajal raseduse vältimiseks efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid.

Enhertut kasutavad naised peavad jätkama rasestumisvastaste vahendite kasutamist vähemalt 7 kuud pärast viimase Enhertu annuse võtmisest.

Rasestumisvõimelise partneriga mehed, kes kasutavad Enhertut, peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid:

- ravi käigus ja
- vähemalt 4 kuud pärast viimase Enhertu annuse võtmist.

Pidage nõu oma arstiga teie jaoks sobivaima rasestumisvastase vahendi leidmiseks. Pidage nõu arstiga ka enne rasestumisvastaste vahendite kasutamise lõpetamist.

- **Viljakus**

Kui olete mees, keda ravitakse Enhertuga, ei tohi te eostada last 4 kuud pärast ravi lõppu ning peate küsima enne ravi alustamist nõu sperma säilitamise kohta, kuna ravim võib vähendada teie viljakust. Pidage enne ravi alustamist nõu oma arstiga.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Enhertu tõenäoliselt ei vähenda teie võimet autot juhtida või masinatega töötada. Olge ettevaatlik, kui tunnete väsimust, pearinglust või peavalu.

Enhertu sisaldab polüsorbaat 80

Ravim sisaldab 1,5 mg polüsorbaat 80 ühes 100 mg viaalis.

Polüsorbaadid võivad põhjustada allergilisi reaktsioone. Teavitage oma arsti, kui teil on teadaolevaid allergiaid.

3. Kuidas Enhertut teile manustatakse

Enhertut manustatakse teile haiglas või päevaravi osakonnas.

- Soovitav Enhertu annus on:
 - HER2-positiivse või madala HER2-tasemega või ülimaldala HER2-tasemega rinnavähi, HER2-mutatsiooniga mitteväikerakk-kopsuvähi või teiste HER2-positiivsete soliidtuumorite korral 5,4 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta manustatuna iga 3 nädala tagant.
 - HER2-positiivse maovähi korral 6,4 mg kehakaalu iga kilogrammi kohta manustatuna iga 3 nädala tagant.
- Arst või meditsiiniõde manustab Enhertut teile (tilk)infusioonina veeni.
- Esimene infusioon võtab aega 90 minutit. Kui see õnnestub, võidakse järgmistel visiitidel infundeerida ravimit 30 minuti jooksul.
- Arst otsustab, mitut ravikorda vajate.
- Arst annab teile enne iga Enhertu infusiooni ravimeid, mis aitavad vältida iivelduse ja oksendamise tekkimist.
- Kui teil tekivad infusiooniga seotud sümptomid, võib arst või meditsiiniõde infusiooni aeglustada või katkestada või ravi peatada.
- Arst teeb enne Enhertuga ravimist ja ravi ajal analüüse, sealhulgas:
 - vereanalüüsid vererakkude arvu, maksa ja neerude kontrollimiseks;
 - analüüsid teie südame ja kopsude kontrollimiseks.
- Arst võib olenevalt kõrvaltoimetest annust vähendada või ravi ajutiselt või jäädavalt peatada.

Kui Enhertu manustamiseks ettenähtud visiit jääb vahele

Võtke kohe uue visiidi aja kokkuleppimiseks ühendust oma arstiga.

On väga oluline, et ükski ravimiannus ei jääks manustamata.

Kui teile lõpetatakse Enhertu manustamine

Ärge lõpetage Enhertuga ravimist ilma arstiga nõu pidamata.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud.

Pidage kohe nõu oma arstiga, kui täheldate mõnd järgmistest sümptomitest. Need võivad viidata tõsisele, potentsiaalselt surmaga lõppevale seisundile. Kohene meditsiiniline ravi võib ennetada probleemide tõsisemaks muutumist.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- Kopsuhaigus nimetusega interstitsiaalne kopsuhaigus, mille sümptomid võivad olla köha, õhupuudus, palavik või muud äsja tekkinud või halvenevad hingamisprobleemid.
- Neutrofiilide (vere valgeliblede tüüp) vähesusest põhjustatud infektsioon, mille sümptomid võivad olla külmavärinad, palavik, suuhaavandid, kõhuvalu või valu urineerimisel.
- Südameprobleem nimetusega vasaku vatsakese funktsioonihäire, mille sümptomid on äsja tekkinud või halvenev õhupuuduse tunne, köha, väsimus, pahklude või jalgade turse, ebaregulaarne südame löögisagedus, äkiline kaalutõus, pearinglus või teadvusekaotus.

Muud kõrvaltoimed

Kõrvaltoimete sagedus ja raskus võib olenevalt ravimi annusest varieeruda. Võtke kohe ühendust oma arsti või meditsiiniõega, kui täheldate mõnd järgmistest sümptomitest.

Väga sage (võib tekkida rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- iiveldus, oksendamine
- väsimus (kurnatus)
- söögiisu vähenemine
- vereanalüüsides vere puna- või valgeliblede või vereliistakute vähenemine
- juuste väljalangemine (alopeetsia)
- kõhulahtisus
- kõhukinnisus
- vereanalüüsides maksaensüümide, näiteks transaminaaside aktiivsuse suurenemine
- luu- ja lihasevalu
- kõhuvalu
- palavik (püreksia)
- kehakaalu langus
- nina- ja kurguinfektsioonid, sh gripilaadsed sümptomid
- peavalu
- villid suus või suu ümber (stomatiit)
- köha
- vereanalüüsides madal vere kaaliumisisaldus
- kopsuhaigused (interstitsiaalne kopsuhaigus)
- südame pumbafunktsiooni nõrgemine

Sage (võib tekkida kuni 1 inimesel 10-st)

- köha koos rögaeritusega, palavik, külmavärinad (kopsupõletik)
- seedehäired (düspepsia)
- hingamisraskused (düsnoe)
- pahklude ja labajalgade turse (perifeerne ödeem)
- ninaverejooks (epistaksis)
- muutunud/halb maitse suus (düsgeusia)
- pearinglus
- lööve

- vereanalüüsides bilirubiini või kreatiniini sisalduse või aluselise fosfataasi aktiivsuse suurenemine
- vereanalüüsides vere punaliblede, vere valgeliblede ja trombotsüütide arvu vähenemine (pantsütopeenia)
- sügelus
- silmade kuivus
- naha tumenemine (naha hüperpigmentatsioon)
- ähmastunud nägemine
- janu, suukuivus (dehüdratsioon)
- mao limaskestast põletik (gastrit)
- liigne gaas kõhus või sooles, puhitus (kõhupuhitus)
- ravimi infusiooniga seotud reaktsioonid, milleks võivad olla palavik, külmavärinad, õhetus, sügelus või lööve
- palavik koos neutrofiilideks nimetatavate valgeliblede arvu vähenemisega

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Enhertut säilitada

Tervishoiutöötajad säilitavad Enhertut haiglas või kliinikus, kus teid ravitakse. Säilitamise üksikasjad on järgmised.

- Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.
- Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud väliskarbil ja viaalil pärast „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.
- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.
- Ettevalmistatud infusioonilahus on stabiilne kuni 24 tundi temperatuuril 2 °C...8 °C säilitamisel valguse eest kaitstult, pärast seda tuleb ravim hävitada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Enhertu sisaldab

- Toimeaine on trastuzumabderukstekaan. Üks viaal infusioonilahuse kontsentratsiooni pulbrit sisaldab 100 mg trastuzumabderukstekaan. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks viaal 5 ml lahusega kontsentratsiooniga 20 mg/ml trastuzumabderukstekaan.
- Teised koostisosad on histidiin, histidiinvesinikkloriidmonohüdraat, sahharoos, polüsorbaat 80 (E433).

Kuidas Enhertu välja näeb ja pakendi sisu

Enhertu on valge kuni kollakasvalge lüofiliseeritud pulber, mida tarnitakse läbipaistvas merevaikkollases viaalis kummist punnkorgi, alumiiniumümbrise ja eemaldatava plastkattega. Igas karbis on 1 viaal.

Müügiloa hoidja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Saksamaa

Tootja

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Saksamaa

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

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 80 83 12 11

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +45 80 83 12 11

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +45 80 83 12 11

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +45 80 83 12 11

Infoleht on viimati uuendatud {kuu AAAA}

Ravim on saanud tingimusliku heakskiidu.

See tähendab, et selle ravimi omaduste kohta oodatakse lisatõendeid.

Euroopa Ravimiamet vaatab vähemalt igal aastal läbi ravimi kohta saadud uue teabe ja vajadusel ajakohastatakse seda infolehte.

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <https://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Ravimpreparaadiga seotud vigade ennetamiseks tuleb kontrollida viaalide etikette, et ravimpreparaat, mida ette valmistatakse ja manustatakse, oleks Enhertu (trastuzumabderukstekaan), mitte trastuzumab või trastuzumabemtansiin.

Järgida tuleb keemiaravis kasutatavate ravimpreparaatide jaoks ette nähtud ettevalmistamisprotseduure. Lahuse järgmiselt manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb järgida aseptika nõudeid.

Manustamiskõlblikuks muutmine

- Muutke lahus manustamiskõlblikuks vahetult enne selle lahjendamist.
- Vajaliku annuse saamiseks võib olla tarvis mitut viaali. Arvutage välja annus (mg), nõutava manustamiskõlblikuks muudetud Enhertu lahuse kogumaht ja vajalike Enhertu viaalide arv.
- Muutke iga 100 mg viaal manustamiskõlblikuks, süstides steriilse süstla abil igasse viaali aeglaselt 5 ml süstevett, et saavutada lõplik kontsentratsioon 20 mg/ml.
- Pöörake viaali ettevaatlikult ümber, kuni selle sisu on täielikult lahustunud. Ärge raputage.
- Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim kohe ära kasutada. Kui ravimit ei kasutata kohe ära, on keemilis-füüsikaline stabiilsus kasutamisel tõestatud temperatuuril 2 °C...8 °C kuni 48 tunni jooksul. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust sisaldavaid Enhertu viaale tuleb hoida valguse eest kaitstult külmkapis temperatuuril 2 °C...8 °C. Mitte lasta külmuda.
- Manustamiskõlblikuks muudetud ravim ei sisalda säilitusaineid ja on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Lahjendamine

- Tõmmake arvutatud kogus viaali(de)st steriilse süstlaga välja. Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust osakeste sisaldumise või värvimuutuse suhtes. Lahus peab olema selge ja värvitu kuni helekollane. Ärge kasutage lahust, kui täheldate nähtavaid osakesi või kui lahus on hägune või selle värvus on muutunud.
- Lahjendage vajalik kogus manustamiskõlblikuks muudetud Enhertu lahust infusioonikotis, mis sisaldab 100 ml 5% glükoosi infusioonilahust. Ärge kasutage naatriumkloriidilahust. Soovitatav on kasutada polüvinüülkloriidist või polüolefiinist (etüleen ja polüpropüleen) kopolümeer) infusioonikotti.
- Pöörake infusioonikotti ettevaatlikult ümber, et lahust põhjalikult segada. Ärge raputage.
- Katke infusioonikott, et seda valguse eest kaitsta.
- Kui lahust ei kasutata kohe ära, säilitage seda valguse eest kaitstult toatemperatuuril ($\leq 30\text{ °C}$) kuni 4 tundi (k.a ettevalmistamine ja infusioon) või kuni 24 tundi külmkapis temperatuuril $2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$. Mitte lasta külmuda.
- Hävitage viaali jäänud kasutamata lahus.

Manustamine

- Kui ettevalmistatud infusioonilahust on hoitud külmkapis ($2\text{ °C} \dots 8\text{ °C}$ juures), on soovitatav lasta lahusel enne manustamist toatemperatuurini soojeneda, kaitstes seda valguse eest.
- Manustage Enhertut intravenoosse infusioonina, kasutades üksnes 0,20- või 0,22-mikronist süsteemisest polüeetersulfoonist (PES) või polüsulfoonist (PS) filtrit.
- Algannus tuleb manustada 90-minutilise intravenoosse infusioonina. Kui patsient talus eelmist infusiooni hästi, võib järgmisi Enhertu annuseid manustada 30-minutiliste infusioonidena. Ärge manustage ravimpreparaati kiire intravenoosse süste või boolussüstena.
- Infusioonikott tuleb valguse eest kaitsmiseks katta.
- Ärge segage Enhertut teiste ravimpreparaatidega ega manustage sama intravenoosse süsteemi kaudu teisi ravimpreparaate.

Kõrvaldamine

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.