

I PRIEDAS
PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enhertu 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 100 mg trastuzumabo derukstekano (*trastuzumabum deruxtecenum*). Paruošus viename 5 ml tirpalo flakone yra 20 mg/ml trastuzumabo derukstekano (žr. 6.6 skyrių).

Trastuzumabas derukstekanas yra antikūno ir vaisto konjugatas (AVK), kurio sudėtyje yra humanizuoto anti-HER2 IgG1 monokloninio antikūno (mAk), kurio aminorūgščių seka yra tokia pati kaip trastuzumabo, pagaminto žinduolių (kininio žiurkėnuko kiaušidžių) ląstelėse ir kovalentine jungtimi per suskaidomą tetrapeptido pagrindo linkerį sujungto su eksatekano dariniu ir topoizomerazės I inhibitoriumi DXd. Maždaug 8 derukstekano molekulės yra prisijungusios prie kiekvienos antikūno molekulės.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename 100 mg flakone yra 1,5 mg polisorbato 80 (E433).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Balti arba gelsvai balti liofilizuoti milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Krūties vėžys

HER2 teigiamas krūties vėžys

Enhertu monoterapija skirta nerezekuotinu arba metastaziniu žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) teigiamu krūties vėžiu sergančių suaugusių pacientų, kuriems jau taikytas vienas arba daugiau prieš HER2 nukreiptų gydymo režimų, gydymui.

Mažos HER2 ir ultramažos HER2 raiškos krūties vėžys

Enhertu monoterapija skirta suaugusiems pacientams, sergantiems nerezekuotinu arba metastaziniu

- hormonų receptoriams (HR) teigiamu, mažos HER2 arba ultramažos HER2 raiškos krūties vėžiu, kuriems jau buvo taikyta bent viena eilė endokrininės metastazių terapijos ir kurie buvo laikomi netinkamais endokrininei terapijai kaip kitos eilės gydymui (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius);
- mažos HER2 raiškos krūties vėžiu, kuriems jau taikyta metastazinės ligos chemoterapija arba kuriems liga atsinaujino adjuvantinės chemoterapijos metu arba per 6 mėnesius nuo jos pabaigos (žr. 4.2 skyrių).

Nesmulkialąstelinis plaučių vėžys (NSPV)

Enhertu monoterapija skirta išplitusiu NSPV sergantiems suaugusiems pacientams, kurių navikai turi aktyvuojančią HER2 (ERBB2) mutaciją ir kuriems reikalingas sisteminis gydymas po chemoterapijos platinos pagrindu su imunoterapija arba be jos, gydyti.

Skrandžio vėžys

Enhertu monoterapija skirta išplitusia HER2 teigiama skrandžio ar skrandžio ir stemplės jungties (SSJ) adenokarcinoma sergančių suaugusių pacientų, kuriems jau taikytas gydymo režimas trastuzumabo pagrindu, gydymui.

Kiti nerezekuotini arba metastaziniai solidiniai navikai

Enhertu monoterapija skirta suaugusiems pacientams, sergantiems nerezekuotinais arba metastaziniais HER2 teigiamais (IHC3+) solidiniais navikais, kuriems anksčiau taikytas gydymas ir kuriems nėra tinkamų gydymo galimybių (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius; apie pacientų atranką pagal biologinius žymenis žr. 4.2 skyriuje).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Enhertu turi skirti gydytojas, jis turi būti vartojamas prižiūrint sveikatos priežiūros specialistui, turinčiam gydymo priešvėžiniais vaistiniais preparatais patirties. Kad nebūtų suklysta dėl vaistinio preparato, svarbu patikrinti flakonų etiketes, užtikrinant, kad vaistinis preparatas, kurį ketinama ruošti ir lašinti, yra Enhertu (trastuzumabas derukstekanas), o ne trastuzumabas arba trastuzumabas emtansinas.

Negalima vietoj Enhertu skirti trastuzumabo ar trastuzumabo emtansino.

Pacientų atranka

HER2 teigiamas krūties vėžys

Pacientams, gydomiems trastuzumabu derukstekanu nuo krūties vėžio, turi būti dokumentais patvirtinta HER2 teigiama naviko būklė, apibrėžiama kaip 3 + balas pagal imunohistocheminį tyrimą (IHC) arba $\geq 2,0$ santykis naudojant *in situ* hibridizacijos (ISH) arba fluorescencinės *in situ* hibridizacijos (FISH) metodą, vertinant CE ženklų pažymėta *in vitro* diagnostikos (IVD) medicinos priemone. Jeigu CE ženklų pažymėtos IVD medicinos priemonės nėra, HER2 būklę reikia įvertinti kitu patvirtintu tyrimu.

Mažos HER2 arba ultramažos HER2 raiškos krūties vėžys

Pacientams, gydomiems trastuzumabu derukstekanu, turi būti dokumentais patvirtinta mažos HER2 raiškos naviko būklė, apibrėžiama kaip IHC 1+ arba IHC 2+/ISH- balas arba ultramažos HER2 raiškos naviko būklė, apibūdinama kaip IHC 0 su membranos nusidažymu (IHC $> 0 < 1+$), vertinant CE ženklų pažymėta IVD medicinos priemone. Jeigu CE ženklų pažymėtos IVD medicinos priemonės nėra, HER2 būklę reikia įvertinti kitu patvirtintu tyrimu (žr. 5.1 skyrių).

NSPV

Pacientams, gydomiems trastuzumabu derukstekanu nuo išplitusio NSPV, aktyvuojanti HER2 (ERBB2) mutacija turi būti nustatyta CE ženklų pažymėta *in vitro* diagnostikos (IVD) medicinos priemone. Jeigu CE ženklų pažymėtos IVD medicinos priemonės nėra, HER2 mutacijos būklę reikia įvertinti kitu patvirtintu tyrimu.

Skrandžio vėžys

Pacientams, gydomiems trastuzumabu derukstekanu nuo skrandžio ar skrandžio ir stemplės jungties vėžio, turi būti dokumentais patvirtinta HER2 teigiama naviko būklė, apibrėžiama kaip 3 + balas pagal imunohistocheminį tyrimą (IHC) arba ≥ 2 santykis naudojant *in situ* hibridizacijos (ISH) arba fluorescencinės *in situ* hibridizacijos (FISH) metodą, vertinant CE ženklų pažymėta *in vitro* diagnostikos (IVD) medicinos priemone. Jeigu CE ženklų pažymėtos IVD medicinos priemonės nėra, HER2 būklę reikia įvertinti kitu patvirtintu tyrimu.

Kiti nerezekuotini arba metastaziniai solidiniai navikai

Pacientams, gydomiems trastuzumabu derukstekanu nuo solidinių navikų, turi būti dokumentais patvirtinta HER2 teigiama (IHC3+) naviko būklė, vertinant CE ženklų pažymėta *in vitro* diagnostikos (IVD) medicinos priemone. Jeigu CE ženklų pažymėtos IVD medicinos priemonės nėra, HER2 būklę reikia įvertinti kitu patvirtintu tyrimu.

Dozavimas

Krūties vėžys, NSPV ir kiti nerezekuotini arba metastaziniai solidiniai navikai

Rekomenduojama Enhertu dozė yra 5,4 mg/kg kūno svorio, suleidžiama infuzija į veną kas 3 savaites (21 dienos ciklas) iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Skrandžio vėžys

Rekomenduojama Enhertu dozė yra 6,4 mg/kg kūno svorio, suleidžiama infuzija į veną kas 3 savaites (21 dienos ciklas) iki ligos progresavimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Pradinė dozė turi būti sulašinama infuzija į veną per 90 minučių. Jeigu ankstesnė infuzija buvo gerai toleruojama, kitas Enhertu dozes galima sulašinti per 30 minučių.

Jeigu pacientui atsiranda su infuzija susijusių simptomų, Enhertu infuziją reikia sulėtinti arba laikinai sustabdyti (žr. 4.8 skyrių). Pasireiškus sunkioms reakcijoms į infuziją, gydymą Enhertu reikia visiškai nutraukti.

Premedikacija

Enhertu yra emetogeniškas vaistinis preparatas (žr. 4.8 skyrių), kuris gali sukelti uždelstą pykinimą ir (arba) vėmimą. Prieš kiekvieną Enhertu dozę pacientams reikia iš anksto paskirti dviejų arba trijų vaistinių preparatų derinį (pvz., deksametazoną su 5-HT₃ receptorių antagonistu ir (arba) NK1 receptorių antagonistu, taip pat kitais vaistiniais preparatais pagal indikaciją) siekiant išvengti chemoterapijos sukulto pykinimo ir vėmimo.

Dozės koregavimas

Nepageidaujamoms reakcijoms mažinti gali reikėti laikinai sustabdyti gydymą, sumažinti dozę arba nutraukti gydymą Enhertu pagal rekomendacijas, pateikiamas 1 ir 2 lentelėse.

Sumažinus Enhertu dozę, jos vėl padidinti negalima.

1 lentelė. Dozės mažinimo schema

Dozės mažinimo schema	Krūties vėžys, NSPV ir kiti solidiniai navikai	Skrandžio vėžys
Rekomenduojama pradinė dozė	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Pirmasis dozės mažinimas	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Antrasis dozės mažinimas	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Reikia dar sumažinti dozę	Nutraukite gydymą	Nutraukite gydymą

2 lentelė. Dozės koregavimas, pasireiškus nepageidaujamoms reakcijoms

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas		Gydymo koregavimas
Intersticinė plaučių liga (IPL) / pneumonitas	Besimptomė IPL / pneumonitas (1 laipsnio)		Sustabdykite gydymą Enhertu, kol reakcijos sumažės iki 0 laipsnio, tada: - jeigu reakcijos praėjo per 28 arba mažiau dienų nuo atsiradimo dienos, palikite esamą dozę; - jeigu reakcijos praėjo per daugiau kaip 28 dienas nuo atsiradimo dienos, sumažinkite dozę vienu lygiu (žr. 1 lentelę); - jeigu įtariama IPL / pneumonitas, iš karto apsvarstykite galimybę skirti gydymą kortikosteroidais (žr. 4.4 skyrių).
	Simptominė IPL / pneumonitas (2 arba didesnio laipsnio)		- Visiškai nutraukite gydymą Enhertu. - Jeigu įtariama IPL / pneumonitas, nedelsdami pradėkite gydymą kortikosteroidais (žr. 4.4 skyrių).
Neutropenija	3 laipsnio (mažiau nei $1,0 - 0,5 \times 10^9/l$)		Sustabdykite gydymą Enhertu, kol reakcijos sumažės iki 2 arba mažesnio laipsnio, tada palikite esamą dozę.
	4 laipsnio (mažiau nei $0,5 \times 10^9/l$)		- Sustabdykite gydymą Enhertu, kol reakcijos sumažės iki 2 arba mažesnio laipsnio. - Sumažinkite dozę vienu lygiu (žr. 1 lentelę).
Febrilinė neutropenija	Absoliutus neutrofilų skaičius mažesnis nei $1,0 \times 10^9/l$ ir temperatūra aukštesnė nei $38,3^\circ C$ arba ilgiau kaip valandą besilaikanti $38^\circ C$ arba aukštesnė temperatūra.		- Sustabdykite gydymą Enhertu, kol reakcijos praeis. - Sumažinkite dozę vienu lygiu (žr. 1 lentelę).
Kairiojo skilvelio disfunkcija (KSD)	Sumažėjusi kairiojo skilvelio išstūmimo frakcija (KSIF) yra didesnė nei 45 % ir absoliutus sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo yra nuo 10 % iki 20 %.		Tęskite gydymą Enhertu.
	KSIF yra nuo 40 % iki 45 %	Ir absoliutus sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo yra mažesnis nei 10 %	- Tęskite gydymą Enhertu. - Per 3 savaites pakartotinai įvertinkite KSIF.
		Ir absoliutus sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo yra nuo 10 % iki 20%.	- Laikina sustabdykite gydymą Enhertu. - Per 3 savaites pakartotinai įvertinkite KSIF. - Jeigu KSIF sumažėjimas nepagerėjo iki 10 % nuo pradinio įvertinimo, visiškai nutraukite gydymą Enhertu. - Jeigu KSIF sumažėjimas pagerėjo iki 10 % nuo pradinio įvertinimo,

Nepageidaujama reakcija	Sunkumas		Gydymo koregavimas
			tęskite gydymą ta pačia Enhertu doze.
	KSIF yra mažesnė nei 40 % arba absoliutus sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo yra didesnis nei 20 %.		• Laikina sustabdykite gydymą Enhertu. • Per 3 savaites pakartotinai įvertinkite KSIF. • Jeigu patvirtinama, kad KSIF yra mažesnė nei 40 % arba absoliutus sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo yra didesnis nei 20 %, visiškai nutraukite gydymą Enhertu.
	Simptominis stazinis širdies nepakankamumas (SŠN)		• Visiškai nutraukite gydymą Enhertu.

Toksinio poveikio laipsniai atitinka Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijų (angl. *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI-CTCAE v.5.0) 5.0 versiją.

Uždelsta arba praleista dozė

Pavėlavus sulašinti arba praleidus planuotą dozę, ją reikia sulašinti kiek galima greičiau, nelaukiant kito numatyto gydymo ciklo. Vartojimo grafiką reikia pakoreguoti, kad tarp dozių būtų išlaikomas 3 savaitių intervalas. Infuzijos dozė ir greitis turi būti tokie, kokius pacientas toleravo per paskutinę infuziją.

Ypatingos populiacijos

Senyvi pacientai

65 metų arba vyresniems pacientams Enhertu dozės koreguoti nereikia. Duomenų apie ≥ 75 metų pacientus nepakanka.

Sutrikusi inkstų funkcija

Pacientams, kuriems yra lengvas (kreatinino klirensas [KLkr] ≥ 60 ir < 90 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (KLkr ≥ 30 ir < 60 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). Potencialaus poreikio koreguoti dozę pacientams, kuriems yra sunkus inkstų funkcijos sutrikimas arba paskutinės stadijos inkstų liga, nustatyti negalima, nes klinikinių tyrimų metu sunkus inkstų funkcijos sutrikimas buvo neįtraukimo kriterijus. 1 ir 2 laipsnio IPL / pneumonitas, dėl kurio dažniau reikėjo nutraukti gydymą, dažniau nustatytas pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas. Pacientams, kuriems pradinio įvertinimo metu buvo vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas ir kurie vartojo 6,4 mg/kg Enhertu dozę, nustatytas didesnis sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis, palyginti su pacientais, kurių inkstų funkcija buvo normali. Pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, reikia atidžiai stebėti, ar nepasireiškia nepageidaujamos reakcijos, įskaitant IPL / pneumonitą (žr. 4.4 skyrių).

Sutrikusi kepenų funkcija

Pacientams, kurių bendro bilirubino koncentracija $\leq 1,5$ karto viršija viršutinę normos ribą (VNR), nepriklausomai nuo aspartattransaminazės (AST) aktyvumo vertės, dozės koreguoti nereikia. Potencialaus poreikio koreguoti dozę pacientams, kurių bendro bilirubino koncentracija $> 1,5$ karto

viršija VNR, nepriklausomai nuo AST aktyvumo vertės, nustatyti negalima, nes nepakanka duomenų, todėl šiuos pacientus reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Enhertu saugumas ir veiksmingumas jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Enhertu skirtas leisti į veną. Jį turi paruošti ir praskiesti sveikatos priežiūros specialistas, jį reikia sulašinti infuzija į veną. Enhertu negalima leisti į veną srove arba boliusu.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kad nebūtų suklysta dėl vaistinio preparato, svarbu patikrinti flakonų etiketes, užtikrinant, kad vaistinis preparatas, kurį ketinama ruošti ir lašinti, yra Enhertu (trastuzumabas derukstekanas), o ne trastuzumabas arba trastuzumabas emtansinas.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Intersticinė plaučių liga / pneumonitas

Gydant Enhertu, nustatyti intersticinės plaučių ligos (IPL) ir (arba) pneumonito atvejai (žr. 4.8 skyrių). Kai kurie atvejai baigėsi mirtimi. Pacientams reikia nurodyti nedelsiant pranešti apie kosulį, dispneją (dusulį), karščiavimą ir (arba) naujus arba pasunkėjusius kvėpavimo takų sutrikimų simptomus. Reikia stebėti, ar pacientams nepasireiškia IPL / pneumonito požymių ir simptomų. IPL / pneumonito požymius reikia nedelsiant iširti. Pacientus, kuriems įtariama IPL / pneumonitas, reikia įvertinti atliekant radiografinį tyrimą, pageidautina kompiuterinės tomografijos (KT) tyrimą. Reikia apsvarstyti galimybę pasitarti su pulmonologu. Besimptomės (1 laipsnio) IPL / pneumonito atveju apsvarstykite galimybę skirti gydymą kortikosteroidais (pvz., $\geq 0,5$ mg/kg per parą prednizolono arba ekvivalento). Gydymą Enhertu reikia sustabdyti, kol liga susilpnės iki 0 laipsnio, gydymą galima tęsti pagal nurodymus, pateikiamus 2 lentelėje (žr. 4.2 skyrių). Simptominės IPL / pneumonito (2 arba didesnio laipsnio) atveju nedelsdami pradėkite gydymą kortikosteroidais (pvz., ≥ 1 mg/kg per parą prednizolono arba ekvivalento) ir tęskite gydymą bent 14 dienų, po to dozę laipsniškai mažinkite bent 4 savaites. Gydymą Enhertu reikia visiškai nutraukti pacientams, kuriems diagnozuota simptominė (2 arba didesnio laipsnio) IPL / plaučių uždegimas (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kurie anksčiau sirgo IPL / pneumonitu arba pacientams, kuriems buvo vidutinio sunkumo arba sunkus inkstų funkcijos sutrikimas, gali būti didesnė IPL / pneumonito pasireiškimo rizika ir juos reikia atidžiai stebėti (žr. 4.2 skyrių).

Neutropenija

Klinikinių Enhertu tyrimų metu nustatyti neutropenijos, įskaitant febrilinę neutropeniją, pasibaigusios mirtimi, atvejai. Prieš pradėdant gydymą Enhertu, prieš kiekvieną dozę ir kai yra klinikinių indikacijų, reikia atlikti bendrą kraujo tyrimą. Remiantis neutropenijos sunkumu, gali reikėti laikinai sustabdyti Enhertu vartojimą arba sumažinti dozę (žr. 4.2 skyrių).

Kairiojo skilvelio disfunkcija

Gydant anti-HER2 vaistiniais preparatais, nustatyta kairiojo skilvelio disfunkcija (KSD). Prieš pradedant gydymą Enhertu bei reguliariai gydymo metu pagal kliniškes indikacijas reikia atlikti standartinius širdies funkcijos tyrimus (echokardiogramą arba MUGA [radioizotopinės ventrikulografijos (angl. *multigated acquisition scanning*)] skenavimą), siekiant įvertinti KSIF. KSD reikia gydyti nutraukiant gydymą. Jeigu patvirtinama, kad KSIF yra mažesnė nei 40 % arba absoliutus sumažėjimas nuo pradinio įvertinimo yra didesnis nei 20 %, gydymą Enhertu reikia visiškai nutraukti. Gydymą Enhertu reikia visiškai nutraukti pacientams, sergantiems simptominiu staziniu širdies nepakankamumu (SSN) (žr. 2 lentelę 4.2 skyriuje).

Toksinis poveikis embrionui ir vaisiui

Vartojant nėštumo metu, Enhertu gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui. Vaistinį preparatą pateikus į rinką, vartojant HER2 receptorių antagonistą trastuzumabą nėštumo metu, nustatyti vaisiaus oligohidramniono atvejai, kurie buvo susiję su mirtimi pasibaigusia vaisiaus plaučių hipoplazija, skeleto formavimosi ydomis ir naujagimio mirtimi. Gydant nėščias moteris, Enhertu komponentas topoizomerazės I inhibitorius DXd taip pat gali turėti kenksmingą poveikį embrionui ir vaisiui, remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis ir šio komponento veikimo mechanizmu (žr. 4.6 skyrių).

Prieš pradedant gydymą Enhertu, reikia patikrinti vaisingo amžiaus moterų nėštumo būklę. Pacientą reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui. Vaisingo amžiaus moterims reikia nurodyti naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo metu ir bent 7 mėnesius po paskutinės Enhertu dozės. Pacientai vyrai, kurių partnerės yra vaisingo amžiaus moterys, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Enhertu metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės Enhertu dozės vartojimo (žr. 4.6 skyrių).

Pacientai, kuriems yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas

Duomenų apie pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo kepenų funkcijos sutrikimas, nepakanka; duomenų apie pacientus, kuriems yra sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, nėra. Kadangi metabolizmas ir pašalinimas su tulžimi yra pagrindiniai topoizomerazės I inhibitoriaus DXd eliminacijos keliai, pacientus, kuriems yra vidutinio sunkumo ir sunkus kepenų funkcijos sutrikimas, gydyti Enhertu reikia atsargiai (žr. 4.2 ir 5.2 skyrius).

Veiksmingumas gydant kitus nerezekuotinus arba metastazinius solidinius navikus

Enhertu veiksmingumas gydant kitus nerezekuotinus arba metastazinius HER2 teigiamus (IHC3+) solidinius navikus nustatytas tyrimais, kuriuose dalyvavo suaugę pacientai (N = 192). Teigiamas Enhertu poveikis esant šiai indikacijai nustatytas pagal objektyvaus atsako dažnį ir atsako trukmę gydant visų tipų navikus. Poveikis gali kiekybiškai skirtis priklausomai nuo naviko tipo (žr. 5.1 skyrių). Dėl šių priežasčių Enhertu reikia skirti tik tada, kai nėra gydymo galimybių, kurių klinikinė nauda yra nustatyta, arba kai tokios gydymo galimybės yra išnaudotos (t. y., nėra tinkamų gydymo galimybių).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Vartojant kartu su ritonaviru, OATP1B, CYP3A ir P-gp inhibitoriumi, arba kartu su itrakonazolu, stipriu CYP3A ir P-gp inhibitoriumi, trastuzumabo derukstekano arba atpalaiduojamo topoizomerazės I inhibitoriaus DXd ekspozicija kliniškai reikšmingai (maždaug 10-20 %) nepadidėjo. Skiriant trastuzumabą derukstekaną kartu su vaistiniais preparatais, kurie yra CYP3A, OATP1B arba P-gp nešiklių inhibitoriai, dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moterys / vyrų ir moterų kontracepcija

Prieš pradėdant gydymą Enhertu, reikia patikrinti vaisingo amžiaus moterų nėštumo būklę.

Vaisingo amžiaus moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Enhertu metu ir paskui bent 7 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo.

Vyrai, kurių partnerės yra vaisingo amžiaus moterys, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo Enhertu metu ir bent 4 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo.

Nėštumas

Duomenų apie Enhertu vartojimą nėštumo metu nėra. Tačiau vartojant nėštumo metu, HER2 receptorių antagonistas trastuzumabas gali sukelti kenksmingą poveikį vaisiui. Vaistinių preparatų pateikus į rinką, vartojant trastuzumabą nėštumo metu, nustatyti vaisiaus oligohidramniono atvejai, kurie kai kuriais atvejais buvo susiję su mirtimi pasibaigusia vaisiaus plaučių hipoplazija, skeleto formavimosi ydomis ir naujagimio mirtimi. Tikėtina, kad, gydant nėščias moteris, Enhertu komponentas topoizomazės I inhibitorius DXd turės kenksmingą poveikį embrionui ir vaisiui, remiantis tyrimų su gyvūnais duomenimis ir šio komponento veikimo mechanizmu (žr. 5.3 skyrių).

Nėščioms moterims Enhertu skirti nerekomenduojama, pacientės prieš joms pastojant reikia informuoti apie galimą riziką vaisiui. Pastojusios moterys turi nedelsdamos kreiptis į gydytoją. Jeigu moteris pastoja gydymo Enhertu metu arba per 7 mėnesius po paskutinės Enhertu dozės vartojimo, rekomenduojama atidžiai ją stebėti.

Žindymas

Nežinoma, ar trastuzumabas derukstekanas išsiskiria į motinos pieną. Žmogaus IgG išsiskiria į motinos pieną, absorbcijos ir sunkių nepageidaujamų reakcijų kūdikiui galimybė nežinoma. Todėl moterims negalima žindyti kūdikio gydymo Enhertu metu arba 7 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir (arba) gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti gydymą Enhertu.

Vaisingumas

Specialių trastuzumabo derukstekano poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta. Remiantis su gyvūnais atliktais toksinio poveikio tyrimais, Enhertu gali veikti vyrų reprodukciją ir vaisingumą. Nežinoma, ar trastuzumabas derukstekanas arba jo metabolitai išsiskiria į spermą. Prieš pradėdant gydymą, pacientams vyrams patartina pasikonsultuoti dėl spermos išsaugojimo. Pacientams vyrams negalima užšaldyti spermos arba būti jos donorais viso gydymo laikotarpiu ir bent 4 mėnesius po paskutinės Enhertu dozės vartojimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Enhertu gali silpnai veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientams reikia nurodyti būti atsargiems vairuojant arba valdant mechanizmus, jeigu gydymo Enhertu metu jiems pasireiškia nuovargis, galvos skausmas arba svaigulys (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Enhertu 5,4 mg/kg

Klinikinių tyrimų metu buvo vertinama jungtinė saugumo populiacija, kurią sudarė pacientai, gydyti bent viena 5,4 mg/kg (n = 3 057) Enhertu doze, kuriems buvo įvairių tipų navikų. Šios jungtinės populiacijos gydymo trukmės mediana buvo 9,9 mėnesio (intervalas: nuo 0,2 iki 76,0 mėnesio).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (70,3 %), nuovargis (56,9 %), vėmimas (36,5 %), neutropenija (35,9 %), anemija (35,4 %), nuplikimas (34,4 %), vidurių užkietėjimas (33,0 %), viduriavimas (30,3 %), sumažėjęs apetitas (29,3 %), padidėjęs transaminazių aktyvumas (27,2 %), skeleto ir raumenų skausmas (24,0 %), trombocitopenija (23,3 %) ir leukopenija (20,7 %).

Dažniausios 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. NCI-CTCAE v.5.0) buvo neutropenija (18,5 %), anemija (9,9 %), nuovargis (8,2 %), leukopenija (5,8 %), trombocitopenija (5,2 %), pykinimas (4,8 %), limfopenija (4,2 %), hipokalemija (3,6 %), padidėjęs transaminazių aktyvumas (3,6 %), viduriavimas (2,5 %), vėmimas (2,4 %), sumažėjęs apetitas (1,6 %), pneumonija (1,4 %) ir sumažėjusi išstūmimo frakcija (1,0 %). 5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 1,1 % pacientų, įskaitant IPL / pneumonitą (1,0 %).

Dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą 34,2 % Enhertu gydytų pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su laikinu vaistinio preparato vartojimo sustabdymu, buvo neutropenija (12,7 %), nuovargis (4,4 %), anemija (4,3 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (3,8 %), leukopenija (3,1 %), IPL / pneumonitas (3,0 %), trombocitopenija (2,8 %) ir pneumonija (2,5 %). Vaistinio preparato dozę reikėjo mažinti 21,1 % Enhertu gydytų pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su dozės mažinimu, buvo nuovargis (5,9 %), pykinimas (4,9 %), neutropenija (3,3 %) ir trombocitopenija (2,2 %). Dėl nepageidaujamos reakcijos reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą 10,8 % Enhertu gydytų pacientų. Dažniausia nepageidaujama reakcija, susijusi su visišku vaistinio preparato vartojimo nutraukimu, buvo IPL / pneumonitas (8,7 %).

Enhertu 6,4 mg/kg

Klinikinių tyrimų metu buvo vertinama jungtinė saugumo populiacija, kurią sudarė pacientai, gydyti bent viena 6,4 mg/kg (n = 1 133) Enhertu doze, kuriems buvo įvairių tipų navikų. Šios jungtinės populiacijos gydymo trukmės mediana buvo 5,1 mėnesio (intervalas: nuo 0,4 iki 41,0 mėnesio).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo pykinimas (64,3 %), nuovargis (57,3 %), anemija (47,9 %), sumažėjęs apetitas (46,8 %), neutropenija (45,9 %), vėmimas (34,7 %), viduriavimas (33,0 %), trombocitopenija (32,9 %), leukopenija (31,2 %), nuplikimas (29,0 %), vidurių užkietėjimas (28,2 %) ir padidėjęs transaminazių aktyvumas (26,4 %).

Dažniausios 3 arba 4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pagal Nacionalinio vėžio instituto bendruosius nepageidaujamų reiškinių terminologijos kriterijus (angl. NCI-CTCAE v.5.0) buvo neutropenija (28,4 %), anemija (22,8 %), leukopenija (12,3 %), trombocitopenija (10,8 %), nuovargis (8,6 %), hipokalemija (5,8 %), pancitopenija (5,6 %), pykinimas (5,6 %), limfopenija (5,5 %), sumažėjęs apetitas (5,3 %), padidėjęs transaminazių aktyvumas (3,6 %), plaučių uždegimas (3,0 %), febrilinė neutropenija (2,6 %), vėmimas (2,6 %), viduriavimas (1,9 %), sumažėjęs svoris (1,7 %), pilvo skausmas (1,5 %), padidėjęs kraujo šarminės fosfatazės aktyvumas (1,2 %), padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje (1,2 %), intersticinė plaučių liga (IPL, 1,1 %) ir sumažėjusi išstūmimo frakcija (1,1 %). 5 laipsnio nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 2,2 % pacientų, įskaitant IPL (1,6 %).

Dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą 40,7 % Enhertu gydytų pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su laikinu vaistinio preparato vartojimo sustabdymu, buvo neutropenija (14,7 %), anemija (8,5 %), nuovargis (6,0 %), IPL (4,7 %), leukopenija (3,9 %), plaučių uždegimas (3,3 %), trombocitopenija (3,2 %), sumažėjęs apetitas (2,7 %)

ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija (2,6 %). Vaistinio preparato dozę reikėjo mažinti 29,1 % Enhertu gydytų pacientų. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos, susijusios su dozės mažinimu, buvo nuovargis (8,4 %), neutropenija (6,4 %), pykinimas (5,6 %), sumažėjęs apetitas (4,1 %) ir trombocitopenija (3,8 %). Dėl nepageidaujamos reakcijos reikėjo nutraukti vaistinio preparato vartojimą 13,8 % Enhertu gydytų pacientų. Dažniausia nepageidaujama reakcija, susijusi su visišku vaistinio preparato vartojimo nutraukimu, buvo IPL (10,1 %).

Skrandžio vėžiu sergantiems pacientams, gydytiems 6,4 mg/kg Enhertu (n = 546), 19,2 % pacientų per 28 dienas nuo anemijos arba trombocitopenijos pradžios buvo atliktas kraujo perpylimas. Kraujo perpylimai daugiausia buvo atliekami dėl anemijos.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, kurie klinikinių tyrimų metu buvo gydyti bent viena Enhertu doze, nurodytos 3 lentelėje. Nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klasę (OSK) ir dažnio kategorijas. Dažnio kategorijos apibrėžiamos taip: labai dažnas ($\geq 1/10$), dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažnas (nuo $\geq 1/1\,000$ iki $< 1/100$), retas (nuo $\geq 1/10\,000$ iki $< 1/1\,000$), labai retas ($< 1/10\,000$) ir dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

3 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios pacientams, kuriems buvo įvairių tipų navikų, gydytiems 5,4 mg/kg ir 6,4 mg/kg trastuzumabo derukstekano

Organų sistemų klasė Dažnio kategorija	5,4 mg/kg Nepageidaujama reakcija	6,4 mg/kg Nepageidaujama reakcija
Infekcijos ir infestacijos		
Labai dažnas	viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^a	viršutinių kvėpavimo takų infekcija ^a
Dažnas	pneumonija	pneumonija
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Labai dažnas	anemija ^b , trombocitopenija ^d , neutropenija ^c , leukopenija ^e	anemija ^b , neutropenija ^c , trombocitopenija ^d , leukopenija ^e , limfopenija ^f
Dažnas	limfopenija ^f , pancitopenija ^g	febrilinė neutropenija, pancitopenija ^g
Nedažnas	febrilinė neutropenija	
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažnas	hipokalemija ^h , sumažėjęs apetitas	hipokalemija ^h , sumažėjęs apetitas
Dažnas	dehidratacija	dehidratacija
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažnas	galvos skausmas ⁱ	
Dažnas	svaigulys, disgeuzija	svaigulys, galvos skausmas ⁱ , disgeuzija
Akių sutrikimai		
Dažnas	sausos akys, neryškus matymas ^j	sausos akys, neryškus matymas ^j

Organų sistemų klasė Dažnio kategorija	5,4 mg/kg Nepageidaujama reakcija	6,4 mg/kg Nepageidaujama reakcija
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Labai dažnas	intersticinė plaučių liga ^k , kosulys	intersticinė plaučių liga ^k , kosulys
Dažnas	dispnėja, kraujavimas iš nosies	dispnėja, kraujavimas iš nosies
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažnas	vėmimas, pykinimas, viduriavimas, pilvo skausmas ^l , vidurių užkietėjimas, stomatitas ^m , dispepsija	pykinimas, vėmimas, viduriavimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas ^l , stomatitas ^m
Dažnas	gastritas, vidurių pūtimas, dujų kaupimasis	dispepsija, vidurių pūtimas, gastritas, dujų kaupimasis
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
Labai dažnas	padidėjęs transaminazių aktyvumas ⁿ	padidėjęs transaminazių aktyvumas ⁿ
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažnas	nuplikimas	nuplikimas
Dažnas	išbėrimas ^o , odos hiperpigmentacija ^p , niežėjimas	išbėrimas ^o , niežėjimas, odos hiperpigmentacija ^p
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Labai dažnas	skeleto ir raumenų skausmas ^q	skeleto ir raumenų skausmas ^q
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažnas	nuovargis ^r , karščiavimas	nuovargis ^r , karščiavimas, periferinė edema
Dažnas	periferinė edema	
Tyrimai		
Labai dažnas	sumažėjusi išstūmimo frakcija ^s , sumažėjęs svoris	sumažėjusi išstūmimo frakcija ^s , sumažėjęs svoris
Dažnas	padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje ^t , padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje, padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje	padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas kraujyje, padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje ^t , padidėjusi kreatinino koncentracija kraujyje
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos		
Nedažnas	su infuzija susijusios reakcijos ^u	su infuzija susijusios reakcijos ^u

^a Įeina gripas, į gripą panašūs simptomai, nazofaringitas, faringitas, sinusitas, rinitas, laringitas ir viršutinių kvėpavimo takų infekcija.

^b Viesiems navikų tipams vartojant 5,4 mg/kg dozę, įeina anemija, sumažėjusi hemoglobino koncentracija, sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius ir sumažėjęs hematokritas. Viesiems navikų tipams vartojant 6,4 mg/kg dozę, įeina anemija, sumažėjusi hemoglobino koncentracija, sumažėjęs hematokritas ir sumažėjęs raudonųjų kraujo ląstelių skaičius.

^c Įeina neutropenija ir sumažėjęs neutrofilų skaičius.

^d Įeina trombocitopenija ir sumažėjęs trombocitų skaičius.

- ^e Įeina leukopenija ir sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius.
- ^f Įeina limfopenija ir sumažėjęs limfocitų skaičius.
- ^g Pancitopenija buvo apibrėžiama kaip tiriamasis, kuris atitiko visus 3 kriterijus: hemoglobino koncentracija < 100 g/l, neutrofilų skaičius < $1,5 \times 10^9/l$ bei trombocitų skaičius < $100 \times 10^9/l$, remiantis ta pačia laboratorijos mėginių ėmimo data ir (arba) rekomenduojamu terminu „pancitopenija“.
- ^h Įeina hipokalemija ir sumažėjusi kalio koncentracija kraujyje.
- ⁱ Visiems navikų tipams vartojant 5,4 mg/kg dozę, įeina galvos skausmas, sinusų skausmas ir migrena. Visiems navikų tipams vartojant 6,4 mg/kg dozę, įeina galvos skausmas ir migrena.
- ^j Įeina neryškus matymas ir sutrikęs regėjimas.
- ^k Visiems navikų tipams vartojant 5,4 mg/kg dozę, intersticinė plaučių liga apima reiškinius, kurie buvo patvirtinti kaip IPL: ūminis kvėpavimo nepakankamumas (n = 2), alveolitas (n = 2), atipinė pneumonija (n = 1), bronchiektazė (n = 1), bronchitas (n = 1), ligos progresavimas (n = 1), padidėjusio jautrumo sukeltas pneumonitas (n = 1), idiopatinė intersticinė pneumonija (n = 1), intersticinė plaučių liga (n = 121), apatinių kvėpavimo takų infekcija (n = 1), plaučių sutrikimas (n = 1), plaučių infiltracija (n = 1), paryškėjęs plaučių piešinys (n = 4), limfangitas (n = 1), organizuojanti pneumonija (n = 13), pneumonija (n = 9), bakterinė pneumonija (n = 2), grybelinė pneumonija (n = 1), pneumonitas (n = 160), plaučių fibrozė (n = 2), plaučių darinys (n = 1), toksinis poveikis plaučiams (n = 4), radiacinis pneumonitas (n = 6) ir kvėpavimo nepakankamumas (n = 5). Visiems navikų tipams vartojant 6,4 mg/kg dozę, intersticinei plaučių ligai priskiriami reiškiniai, kurie buvo patvirtinti kaip su vaistiniu preparatu susijusi IPL: alveolitas (n = 1), intersticinė plaučių liga (n = 68), paryškėjęs plaučių piešinys (n = 2), organizuojanti pneumonija (n = 4), pneumonija (n = 1), pneumonitas (n = 98), toksinis poveikis plaučiams (n = 1), radiacinis pneumonitas (n = 1) ir kvėpavimo nepakankamumas (n = 5).
- ^l Įeina pilvo diskomfortas, skrandžio ir žarnyno skausmas, pilvo skausmas, apatinės pilvo dalies skausmas ir viršutinės pilvo dalies skausmas.
- ^m Visiems navikų tipams vartojant 5,4 mg/kg dozę, įeina stomatitas, aftinė opa, burnos opėjimas, burnos gleivinės erozija ir burnos gleivinės išbėrimas. Visiems navikų tipams vartojant 6,4 mg/kg dozę, įeina stomatitas, aftinė opa ir burnos opėjimas.
- ⁿ Įeina padidėjęs transaminazių aktyvumas, padidėjęs alaninaminotransferazės aktyvumas, padidėjęs aspartataminotransferazės aktyvumas, padidėjęs gama glutamiltransferazės aktyvumas, sutrikusi kepenų funkcija, nenormalūs kepenų funkcijos tyrimo rezultatai, padidėję kepenų funkcijos tyrimo rezultatai ir hipertransaminazemija.
- ^o Visiems navikų tipams vartojant 5,4 mg/kg dozę, įeina išbėrimas, pustulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas, makulinis išbėrimas ir niežintis išbėrimas. Visiems navikų tipams vartojant 6,4 mg/kg dozę, įeina išbėrimas, pustulinis išbėrimas, makulopapulinis išbėrimas, papulinis išbėrimas ir niežintis išbėrimas.
- ^p Visiems navikų tipams vartojant 5,4 mg/kg dozę, įeina odos hiperpigmentacija, pakitusi odos spalva ir pigmentacijos sutrikimas. Visiems navikų tipams vartojant 6,4 mg/kg dozę, įeina odos hiperpigmentacija ir pigmentacijos sutrikimas.
- ^q Įeina nugaros skausmas, mialgija, galūnių skausmas, skeleto ir raumenų skausmas, raumenų spazmai, kaulų skausmas, kaklo skausmas, skeleto ir raumenų skausmas krūtinėje ir diskomfortas galūnėse.
- ^r Įeina astenija, nuovargis, negalavimas ir letargija.
- ^s Visiems navikų tipams vartojant 5,4 mg/kg dozę, sumažėjusi išstūmimo frakcija apima KSIF sumažėjimo laboratorinius rodiklius (n = 434) ir (arba) sumažėjusios išstūmimo frakcijos (n = 170), širdies nepakankamumo (n = 5), ūminio širdies nepakankamumo (n = 1), lėtinio širdies nepakankamumo (n = 2), stazinio širdies nepakankamumo (n = 1) ir kairiojo skilvelio disfunkcijos (n = 4) tinkamiausius terminus. Visiems navikų tipams vartojant 6,4 mg/kg dozę, sumažėjusi išstūmimo frakcija apima KSIF sumažėjimo laboratorinius rodiklius (n = 125) ir (arba) sumažėjusios išstūmimo frakcijos (n = 20), kairiojo skilvelio disfunkcijos (n = 1), širdies nepakankamumo (n = 2), ūminio širdies nepakankamumo (n = 1) ir stazinio širdies nepakankamumo (n = 1) tinkamiausius terminus.
- ^t Visiems navikų tipams vartojant 5,4 mg/kg dozę, įeina padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, hiperbilirubinemija, padidėjusi konjuguoto bilirubino koncentracija ir padidėjusi nekonjuguoto bilirubino koncentracija kraujyje. Visiems navikų tipams vartojant 6,4 mg/kg dozę, įeina padidėjusi bilirubino koncentracija kraujyje, hiperbilirubinemija ir padidėjusi konjuguoto bilirubino koncentracija kraujyje.
- ^u Visiems navikų tipams vartojant 5,4 mg/kg dozę, tarp su infuzija susijusių reakcijų atvejų yra su infuzija susijusi reakcija (n = 26) ir padidėjęs jautrumas (n = 3). Visiems navikų tipams vartojant 6,4 mg/kg dozę, tarp su infuzija susijusių reakcijų atvejų yra su infuzija susijusi reakcija (n = 6) ir padidėjęs jautrumas (n = 1). Visi su infuzija susijusių reakcijų atvejai buvo 1 ir 2 laipsnio.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Intersticinė plaučių liga / pneumonitas

Tyrėjas pranešė, kad klinikinių tyrimų metu (n = 2 553) IPL, pneumonitas, organizuojanti pneumonija ir ūminis intersticinis pneumonitas pasireiškė 13,8 % pacientų, kuriems buvo įvairių tipų navikų, gydytų 5,4 mg/kg Enhertu. IPL / pneumonitas buvo patvirtintas 12,9 % pacientų, dėl jo vaistinio preparato vartojimą reikėjo nutraukti 8,7 % pacientų, laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą – 3,0 % pacientų. Dauguma IPL / pneumonito atvejų buvo 1 laipsnio (3,0 %) ir 2 laipsnio (8,1 %). 0,7 % atvejų buvo 3 laipsnio, 4 laipsnio atvejis buvo vienas. 5 laipsnio (mirtini) reiškiniai nustatyti 1,0 % pacientų. Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 5,5 mėnesio (intervalas: nuo -0,3 iki 40,2), įskaitant du pacientus, kurie buvo patvirtinti kaip jau sergantys IPL. 26,8 % pacientų, kuriems patvirtintas IPL / pneumonitas, ligos susilpnėjimo nenustatyta, kai tolesnio stebėjimo mediana buvo 279,5 dienos (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Tyrėjas pranešė, kad klinikinių tyrimų metu (n = 1 133) IPL, pneumonitas, organizuojanti pneumonija ir ūminis intersticinis pneumonitas pasireiškė 16,9 % pacientų, kuriems buvo įvairių tipų navikų, gydytų 6,4 mg/kg Enhertu. IPL / pneumonitas buvo patvirtintas 15,4 % pacientų, dėl jo vaistinio preparato vartojimą reikėjo nutraukti 10,1 % pacientų, laikinai sustabdyti vaistinio preparato vartojimą – 4,7 % pacientų. Dauguma IPL / pneumonito atvejų buvo 1 laipsnio (4,1 %) ir 2 laipsnio (8,6 %). 1,1 % atvejų buvo 3 laipsnio, o vienas atvejis buvo 4 laipsnio. 5 laipsnio (mirtini) reiškiniai nustatyti 1,6 % pacientų. Laiko iki pirmojo pasireiškimo mediana buvo 4,1 mėnesio (intervalas: nuo -0,5 iki 21,0), įskaitant du pacientus, kurie buvo patvirtinti kaip jau sergantys IPL. 37,4 % pacientų, kuriems patvirtintas IPL / pneumonitas, ligos susilpnėjimo nenustatyta, kai tolesnio stebėjimo mediana buvo 251 diena (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Neutropenija

Klinikinių tyrimų metu (n = 3 057) neutropenija nustatyta 35,9 % pacientų, kuriems buvo įvairių tipų navikų, gydytų 5,4 mg/kg Enhertu, 18,5 % buvo 3 arba 4 laipsnio reiškiniai. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 43 dienos (nuo 0 dienos iki 51,5 mėnesio intervalas), pirmojo reiškinio trukmės mediana buvo 22 dienos (nuo 1 dienos iki 30,9 mėnesio intervalas). Febrilinė neutropenija nustatyta 0,9 % pacientų, < 0,1 % buvo 5 laipsnio (žr. 4.2 skyrių).

Klinikinių tyrimų metu (n = 1 133) neutropenija nustatyta 45,9 % pacientų, kuriems buvo įvairių tipų navikų, gydytų 6,4 mg/kg Enhertu, 28,4 % buvo 3 arba 4 laipsnio reiškiniai. Laiko iki pasireiškimo mediana buvo 16 dienų (nuo 1 dienos iki 24,8 mėnesio intervalas), pirmojo reiškinio trukmės mediana buvo 9 dienos (nuo 1 dienos iki 17,2 mėnesio intervalas). Febrilinė neutropenija nustatyta 2,6 % pacientų, 0,1 % buvo 5 laipsnio (žr. 4.2 skyrių).

Kairiojo skilvelio disfunkcija

Klinikinių tyrimų metu (n = 3 057) 181 (5,9 %) pacientui, kuriam buvo įvairių tipų navikų, gydytam 5,4 mg/kg Enhertu doze, nustatyta kairiojo skilvelio disfunkcija, iš jų 17 (0,6 %) buvo 1 laipsnio, 147 (4,8 %) buvo 2 laipsnio, 16 (0,5 %) buvo 3 laipsnio ir 1 (< 0,1 %) buvo 4 laipsnio. Sumažėjusios KSIF dažnis pagal laboratorinius rodiklius (echokardiogramą arba radioizotopinės ventrikulografijos (angl. *multigated acquisition scanning*, MUGA) skenavimą) buvo 411 iš 2 740 (15,0 %) 2 laipsnio ir 22 iš 2 740 (0,8 %) 3 laipsnio. Pacientams, kurių KSIF prieš pradedant gydymą buvo mažesnė nei 50 %, gydymas Enhertu neiširtas (žr. 4.2 skyrių).

Dėl kairiojo skilvelio disfunkcijos gydymą laikinai sustabdyti reikėjo 31 iš 3 057 (1,0 %) pacientų. Laiko iki blogiausio laipsnio KSIF mediana buvo 6,9 mėnesio, laiko iki ligos susilpnėjimo (≥ 90 % nuo pradinio įvertinimo) mediana nuo blogiausio laipsnio KSIF buvo 2,8 mėnesio.

Klinikinių tyrimų metu (n = 1 113) 23 (2,0 %) pacientų, kuriems buvo įvairių tipų navikų, gydytų 6,4 mg/kg Enhertu doze, nustatytas KSIF sumažėjimas, iš jų 1 (0,1 %) buvo 1 laipsnio, 16 (1,4 %) buvo 2 laipsnio ir 6 (0,5 %) buvo 3 laipsnio. Sumažėjusios KSIF dažnis pagal laboratorinius rodiklius (echokardiogramą arba MUGA skenavimą) buvo 114 iš 953 (12,0 %) 2 laipsnio ir 11 iš 953 (1,2 %) 3 laipsnio.

Dėl kairiojo skilvelio disfunkcijos gydymą laikinai sustabdyti reikėjo 6 iš 1 133 (0,5 %) pacientų. Laiko iki blogiausio laipsnio KSIF mediana buvo 5,5 mėnesio, laiko iki ligos susilpnėjimo (≥ 90 % nuo pradinio įvertinimo) mediana nuo blogiausio laipsnio KSIF buvo 2,8 mėnesio.

Su infuzija susijusios reakcijos

Iš pacientų, kuriems buvo įvairių tipų navikų, gydytų 5,4 mg/kg Enhertu doze ($n = 3\,057$), su infuzija susijusių reakcijų nustatyta 29 pacientams (0,9 %), dauguma jų buvo 1 arba 2 laipsnio sunkumo. Dėl šešių su infuzija susijusių reakcijų reiškinų (0,2 %) gydymą reikėjo laikinai sustabdyti, ir dėl 1 reiškinio ($< 0,1$ %) reikėjo gydymą nutraukti.

Iš pacientų, kuriems buvo įvairių tipų navikų, gydytų 6,4 mg/kg doze ($n = 1\,133$), su infuzija susijusių reakcijų nustatyta 7 pacientams (0,6 %), visos jos buvo 1 arba 2 sunkumo laipsnio. 3 laipsnio reiškinų nenustatyta. Dėl vieno su infuzija susijusios reakcijos reiškinio (0,1 %) gydymą reikėjo laikinai sustabdyti, nė dėl vieno reiškinio nereikėjo gydymo nutraukti.

Imunogeniškumas

Kaip ir vartojant visus terapinius baltymus, yra imunogeniškumo galimybė. Gydant visomis klinikinių tyrimų metu vertintomis 5,4 mg/kg ir 6,4 mg/kg dozėmis, 2,2 % (70 iš 3 124) vertinti tinkamų pacientų po gydymo Enhertu atsirado antikūnų prieš trastuzumabą derukstekaną. Gydymo metu atsiradusių neutralizuojančių antikūnų prieš trastuzumabą derukstekaną dažnis buvo 0,1 % (3 iš 3 124). Aiškaus antikūnų atsiradimo poveikio farmakokinetikai, saugumui ir (arba) Enhertu veiksmingumui nebuvo.

Vaikų populiacija

Saugumas šiai populiacijai neištirtas.

Senyvi pacientai

Klinikinių tyrimų metu ($n = 3\,057$) 27,1 % pacientų, kuriems buvo įvairių tipų navikų, gydytų 6,3 mg/kg Enhertu doze, buvo 65 metų arba vyresni ir 5,8 % buvo 75 metų arba vyresni. 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažniau nustatytos 65 metų arba vyresniems pacientams (48,2 %) nei jaunesniems nei 65 metų pacientams (44,3 %), dėl to dėl nepageidaujamų reakcijų reikėjo dažniau nutraukti gydymą. Mirtimi pasibaigusios nepageidaujamos reakcijos dažnis buvo 2,2 % 65 metų arba vyresniems pacientams ir 0,8 % jaunesniems kaip 65 metų pacientams.

Iš 1 133 klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų, kuriems buvo įvairių tipų navikų, gydytų 6,4 mg/kg Enhertu doze, 39,6 % buvo 65 metų arba vyresni, o 7,9 % buvo 75 metų arba vyresni. 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos nustatytos 60,8 % 65 metų arba vyresnių pacientų, palyginti su 61,1 % jaunesnių pacientų. 3-4 laipsnio nepageidaujamos reakcijos dažniau nustatytos 75 metų arba vyresniems pacientams (64,4 %) nei jaunesniems nei 75 metų pacientams (60,7 %). 75 metų ir vyresniems pacientams dažniau pasireiškė sunkių nepageidaujamų reakcijų (34,4 %) ir mirtinų reiškinų (4,4 %), palyginti su jaunesniais nei 75 metų pacientais (21,2 % ir 1,6 %). Duomenų, leidžiančių nustatyti 75 metų ar vyresnių pacientų saugumą, nepakanka.

Etniniai skirtumai

Klinikinių tyrimų metu nenustatyta jokių reikšmingų ekspozicijos ar veiksmingumo skirtumų tarp skirtingų etninių grupių pacientų. Azijiečiams, vartojusiems 6,4 mg/kg Enhertu dozę, dažniau (≥ 10 % skirtumas) pasireiškė neutropenija (58,3 %, plg. su 29,4 %), anemija (55,2 %, plg. su 38,3 %), leukopenija (46,7 %, plg. su 10,5 %) ir trombocitopenija (43,1 %, plg. su 19,3 %), palyginti su ne azijiečiais. Per 14 dienų po trombocitopenijos pradžios 3,4 % azijiečių nustatytas kraujavimo reiškinys, palyginti su 0,8 % ne azijiečių.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Didžiausia toleruojama trastuzumabo derukstekano dozė nenustatyta. Klinikinių tyrimų metu didesnės nei 8,0 mg/kg vienkartinės dozės neiširtos. Perdozavimo atveju reikia atidžiai stebėti, ar pacientams nepasireiškia nepageidaujamų reakcijų požymių ar simptomų, ir pradėti taikyti atitinkamą simptominių gydymą.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplastiniai vaistiniai preparatai, HER2 (žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2) inhibitoriai, ATC kodas – L01FD04

Veikimo mechanizmas

Enhertu, trastuzumabas derukstekanas, yra į HER2 nukreiptas antikūno ir vaisto konjugatas. Antikūnas yra humanizuotas anti-HER2 IgG1, per suskaidomą tetrapeptido pagrindo linkerį sujungtas su derukstekanu, topoizomerazės I inhibitoriumi (DXd). Antikūno ir vaistinio preparato konjugatas plazmoje yra stabilus. Antikūno dalies funkcija yra prisijungti prie HER2, kurio raiška yra tam tikrų naviko ląstelių paviršiuje. Prisijungus vyksta trastuzumabo derukstekano komplekso internalizacija ir vėžio ląstelėse reguliuojamų lizosominių fermentų sąlygojamas jo intraląstelinio linkerio skilimas. Atpalaidavus, pralaidžios membranos DXd sukelia DNR pažaidą ir apoptozinę ląstelių žūtį. DXd, eksatekano darinys, yra maždaug 10 kartų stipresnis už SN-38, aktyvų irinotekano metabolitą.

In vitro tyrimai rodo, kad trastuzumabo derukstekano sudėtyje esanti antikūno dalis, kurios aminorūgščių seka yra tokia pati kaip trastuzumabo, taip pat jungiasi su FcγRIIIa ir komplementu C1q. Antikūnas sąlygoja nuo antikūno priklausomą citotoksišką poveikį ląstelėms (angl. *antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) žmogaus krūties vėžio ląstelėse, kuriose yra per didelė HER2 raiška. Taip pat antikūnas slopina signalizavimą fosfatidilinozitolio 3-kinazės (PI3-K) keliu žmogaus krūties vėžio ląstelėse, kuriose yra per didelė HER2 raiška.

Klinikinis veiksmingumas

HER2 teigiamas krūties vėžys

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

Enhertu veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas atliekant daugiacentrį, atvirąjį, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą, atsitiktinių imčių, dviejų grupių, 3 fazės tyrimą DESTINY-Breast03, į kurį buvo įtraukti pacientai, sergantys HER2 teigiamu, nerezekuotinu arba metastaziniu krūties vėžiu, kuriems jau taikytas metastazinės ligos gydymas trastuzumabu ir taksanu arba kuriems liga atsinaujino per 6 mėnesius nuo adjuvantinio gydymo pabaigos.

Buvo reikalingi archyviniai krūties vėžio mėginiai HER2 teigiamumui, apibrėžiamam kaip HER2 IHC 3+ arba ISH teigiamas rodmuo, parodyti. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau sirgo IPL / pneumonitu, reikalaujančiu gydymo steroidais arba buvo IPL / pneumonitas atrankos metu, pacientai su negydomomis ir simptominėmis smegenų metastazėmis, pacientai, anksčiau sirgę kliniškai reikšminga širdies liga, ir pacientai, kuriems anksčiau buvo taikomas metastazių gydymas į HER2 nukreipto antikūno ir vaistinio preparato konjugatu. Pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu

1:1 buvo paskirta kas tris savaites intravenine infuzija sulašinti 54 mg/kg Enhertu (N = 261) arba 3,6 mg/kg trastuzumabo emtansino (N = 263). Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal hormonų receptorių būklę, ankstesnį gydymą pertuzumabu ir ankstesnę vidaus organų ligą. Gydymas buvo taikomas iki ligos progresavimo, mirties, sutikimo atsiėmimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal solidinių navikų atsako vertinimo kriterijus (angl. *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours*, RECIST v1.1), nustatytas nepriklausomu koduotu centralizuotu vertinimu (angl. *independent central review*, BICR). Bendras išgyvenamumas (BI) buvo pagrindinis antrinis veiksmingumo kriterijus. Antriniai kriterijai buvo IBLP pagal tyrėjo vertinimą, patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT).

Gydymo grupėse pacientų demografinės ir pradinės ligų charakteristikos buvo panašios. 524 atsitiktinai atrinktų pacientų demografinės ir pradinės ligų charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 54 metai (intervalas: 20-83); 65 metų arba vyresni (20,2 %); moterys (99,6 %); azijiečiai (59,9 %), baltaodžiai (27,3 %), juodaodžiai arba afroamerikiečiai (3,6 %); funkcinė būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę buvo 0 (62,8 %) arba 1 (36,8 %); hormonų receptorių būklė (teigiama: 51,9 %); vidaus organų ligos buvimas (73,3 %); smegenų metastazių buvimas pradinio įvertinimo metu (15,6 %); 48,3 % pacientų anksčiau taikyta viena eilė sisteminio metastazių gydymo. Pacientų, kuriems anksčiau nebuvo taikytas metastazinės ligos gydymas, procentinė dalis buvo 9,5 %. Pacientų, kuriems anksčiau buvo taikytas gydymas pertuzumabu, procentinė dalis buvo 61,1 %.

Atliekant iš anksto nurodytą tarpinę IBLP analizę, paremtą 245 reiškiniais (73 % iš visų reiškinų, numatytų įtraukti į galutinę analizę), tyrimas parodė statistiškai reikšmingą IBLP pagerėjimą remiantis BICR įvertinimu pacientams, kuriems atsitiktinių imčių būdu buvo paskirtas Enhertu, palyginti su trastuzumabo emtansino grupe. Atliekant pirminę analizę gauti IBLP pagal BICR duomenys (duomenų atnaujinimo data: 2021 m. gegužės 21 d.) ir atnaujinti BI, OAD ir AT rezultatai (duomenų atnaujinimo data: 2022 m. liepos 25 d.) pateikiami 4 lentelėje.

4 lentelė. Tyrimo DESTINY-Breast03 veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo rodiklis	Enhertu N = 261	trastuzumabas emtansinas N = 263
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal BICR^a		
Reiškinių skaičius (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	NP (18,5; NV)	6,8 (5,6; 8,2)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,28 (0,22; 0,37)	
p vertė	p < 0,000001 [†]	
Bendras išgyvenamumas (BI)^b		
Reiškinių skaičius (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	NP (40,5; NV)	NP (34,0; NV)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,64 (0,47; 0,87)	
p vertė ^c	p = 0,0037	
IBLP pagal BICR (atnaujinta)^b		
Reiškinių skaičius (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Mediana, mėnesiai (95% PI)	28,8 (22,4; 37,9)	6,8 (5,6; 8,2)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,33 (0,26; 0,43)	
Patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (OAD) pagal BICR^b		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
95 % PI	(73,1; 83,4)	(29,2; 41,1)
Visiškas atsakas, n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Dalinis atsakas, n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
Atsako trukmė pagal BICR^b		
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	36,6 (22,4; NV)	23,8 (12,6; 34,7)

PI = pasikliautinasis intervalas; NV = negalima vertinti; NP = nepasiekta

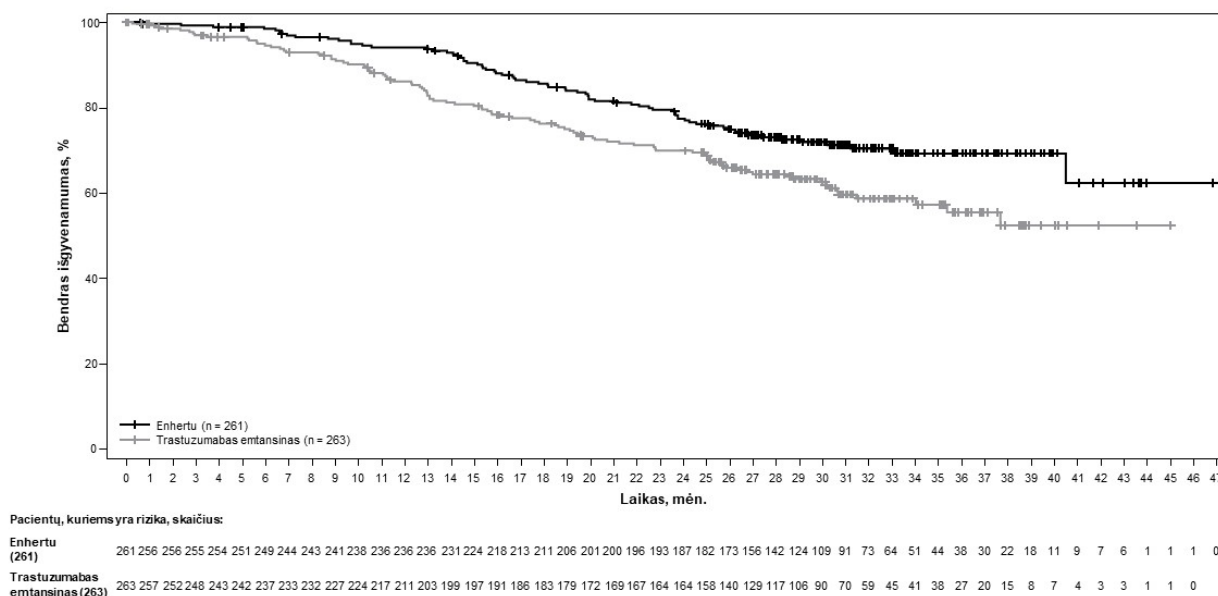
[†] Pateikiama su 6 ženklais po kablelio

^a Duomenų atnaujinimo data: 2021 m. gegužės 21 d.

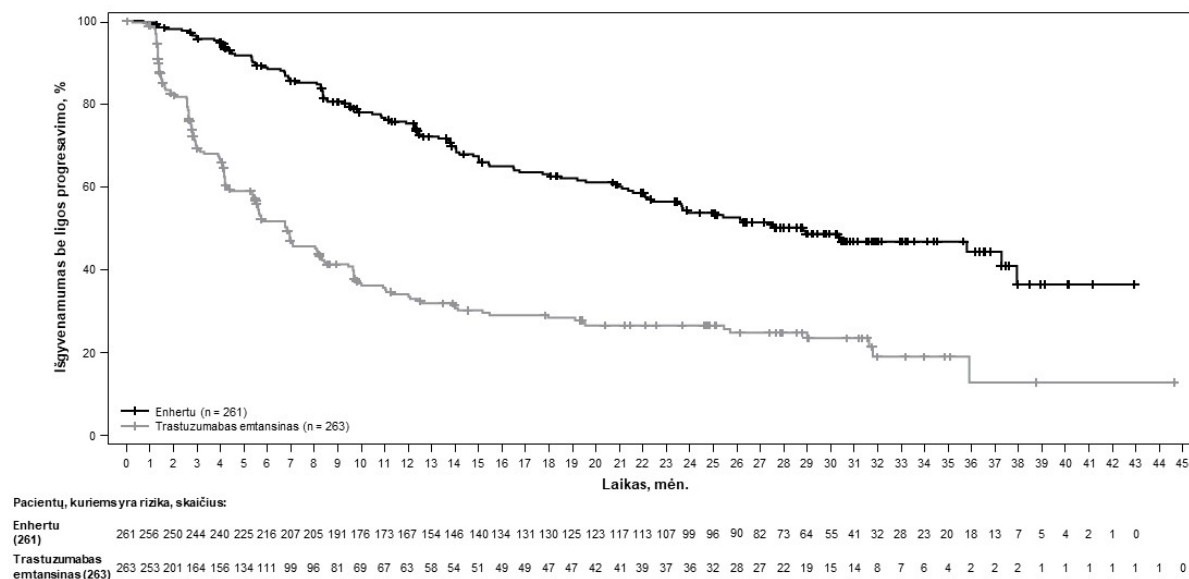
^b Iš anksto planuojamos BI tarpinės analizės duomenų atnaujinimo data: 2022 m. liepos 25 d.

^c p vertė remiantis stratifikuotu „log-rank“ testu; peržengė 0,013 veiksmingumo ribą.

1 pav. Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo grafikas (duomenų atnaujinimo data: 2022 m. liepos 25 d.)



2 pav. Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo be ligos progresavimo grafikas pagal BICR (duomenų atnaujinimo data: 2022 m. liepos 25 d.)



Panašūs IBLP rezultatai gauti visuose iš anksto nurodytuose pogrupiuose, įskaitant ankstesnį gydymą pertuzumabu, hormonų receptorių būklę ir visceralinės ligos buvimą.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

Enhertu veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami atliekant 3 fazės, atsitiktinių imčių, daugiacentrį, atvirąjį, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tyrimą DESTINY-Breast02, į kurį buvo įtraukti pacientai, sergantys HER2 teigiamu, nerezekuotinu arba metastaziniu krūties vėžiu, kurie buvo atsparūs ankstesniam gydymui T-DM1 arba gydymas buvo neveiksmingas. Buvo reikalingi archyviniai krūties vėžio mėginiai HER2 teigiamumui, apibrėžiamam kaip HER2 IHC 3+ arba ISH teigiamas rodmuo, parodyti. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau sirgo IPL / pneumonitu, reikalaujančiu gydymo steroidais, arba buvo IPL / pneumonitas atrankos metu, pacientai su negydomomis arba simptominėmis smegenų metastazėmis ir pacientai, anksčiau sirgę kliniškai

reikšminga širdies liga. Pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo paskirta kas tris savaites infuzija į veną sulašinti Enhertu 5,4 mg/kg (n = 406) arba gydytojo parinkto chemoterapinio vaistinio preparato (n = 202, trastuzumabo su kapecitabinu arba lapatinibo su kapecitabinu). Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal hormonų receptorių būklę, ankstesnį gydymą pertuzumabu ir ankstesnę vidaus organų ligą. Gydymas buvo taikomas iki ligos progresavimo, mirties, sutikimo atsiėmimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal RECIST v1.1, nustatytas nepriklausomu centralizuotu vertinimu (angl. *independent central review*, BICR). Bendras išgyvenamumas (BI) buvo pagrindinis antrinis veiksmingumo kriterijus. Antriniai kriterijai buvo IBLP pagal tyrėjo vertinimą, patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT).

Gydymo grupėse demografinės ir pradinės ligos charakteristikos buvo panašios. 608 atsitiktinai atrinktų pacientų amžiaus mediana buvo 54 metai (intervalas: 22-88); moterys (99,2 %); baltaodžiai (63,2 %), azijiečiai (29,3 %), juodaodžiai arba afroamerikiečiai (2,8 %); funkcinė būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę buvo 0 (57,4 %) arba 1 (42,4 %); hormonų receptorių būklė (teigiama: 58,6 %); vidaus organų ligos buvimas (78,3 %); smegenų metastazių buvimas pradinio įvertinimo metu (18,1 %) ir 4,9 % pacientų anksčiau taikyta viena eilė sisteminio metastazių gydymo.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 5 lentelėje ir 3 bei 4 pav.

5 lentelė. Tyrimo DESTINY-Breast02 veiksmingumo rezultatai

Tyrinimo BICRIN-1 BICR02 Veiksmingumo Rezultatai		
Veiksmingumo rodiklis	Enhertu N = 406	Gydytojo parinktas gydymas N = 202
IBLP pagal BICR		
Reiškinių skaičius (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,36 (0,28; 0,45)	
p vertė	p < 0,000001†	
Bendras išgyvenamumas (BI)		
Reiškinių skaičius (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	39,2 (32,7; NV)	26,5 (21,0; NV)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,66 (0,50; 0,86)	
p vertė ^a	p = 0,0021	
IBLP pagal tyrėjo vertinimą		
Reiškinių skaičius (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	16,7 (14,3; 19,6)	5,5 (4,4; 7,0)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,28 (0,23; 0,35)	
Patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (OAD) pagal BICR		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
95 % PI	(65,0; 74,1)	(23,0; 36,0)
Visiškas atsakas, n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Dalinis atsakas, n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)

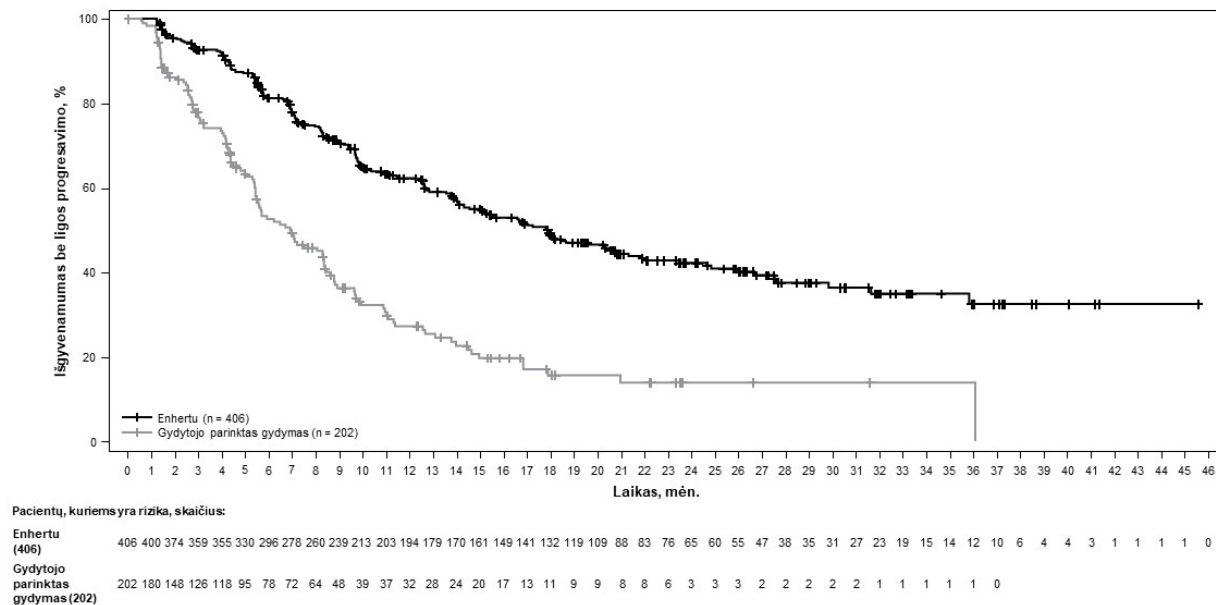
Veiksmingumo rodiklis	Enhertu N = 406	Gydytojo parinktas gydymas N = 202
Atsako trukmė pagal BICR		
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	19,6 (15,9; NV)	8,3 (5,8; 9,5)

PI = pasikliautinis intervalas; NV = negalima vertinti.

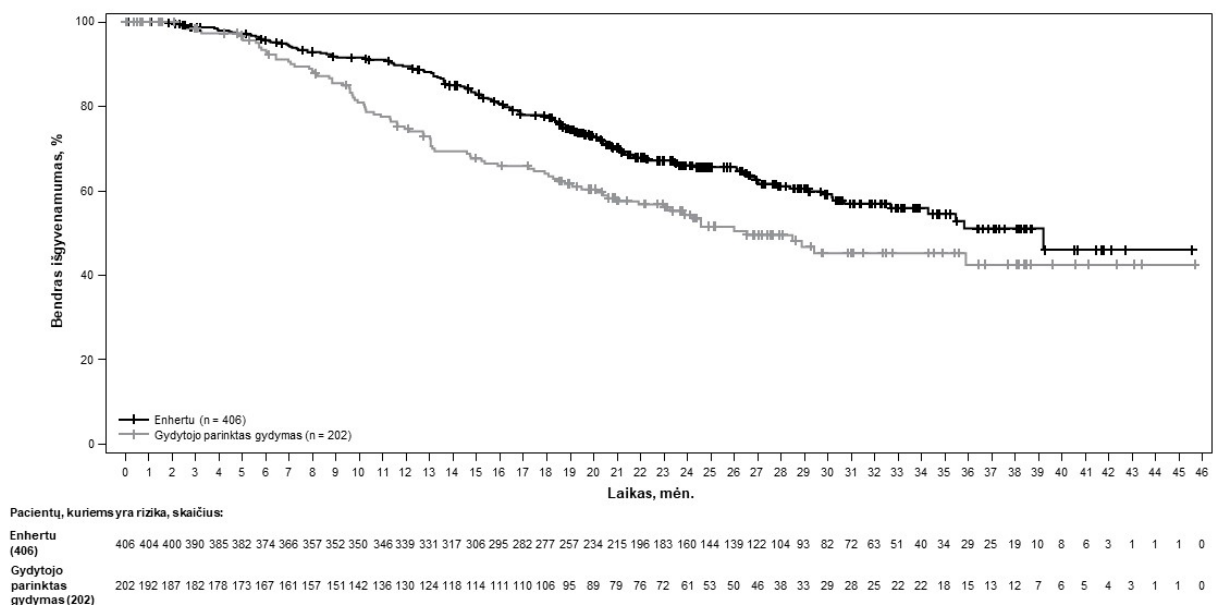
† Pateikiama su 6 ženklais po kablelio.

^a p vertė remiantis stratifikuotu „log-rank“ testu; peržengė 0,004 veiksmingumo ribą.

3 pav. Kaplano-Mejerio išgyvenamumo be ligos progresavimo grafikas pagal BICR



4 pav. Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo grafikas



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Enhertu veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas atliekant daugiacentrį, atvirąjį, vienos grupės, 2 fazės tyrimą DESTINY-Breast01, į kurį buvo įtraukti pacientai, sergantys HER2 teigiamu, nerezekutuotu ir (arba) metastaziniu krūties vėžiu, kuriems jau taikyti du arba daugiau prieš HER2 nukreipti gydymo režimai, įskaitant trastuzumabą emtansiną (100 %), trastuzumabą (100 %) ir pertuzumabą (65,8 %). Buvo reikalingi archyviniai krūties vėžio mėginiai HER2 teigiamumui,

apibrėžiamam kaip HER2 IHC 3+ arba ISH teigiamas rodmuo, parodyti. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems anksčiau buvo gydoma IPL arba buvo IPL atrankos metu, pacientai su negydomomis arba simptominėmis smegenų metastazėmis ir pacientai, anksčiau sirgę kliniškai reikšminga širdies liga. Įtrauktiems pacientams buvo bent 1 išmatuojamas pažeidimas pagal RECIST v1.1. Enhertu buvo sulašinamas infuzija į veną 5,4 mg/kg doze kas tris savaites iki ligos progresavimo, mirties, sutikimo atsiėmimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (OAD) pagal RECIST v1.1 įtrauktoje į tyrimą (angl. *intent-to-treat*, ITT) populiacijoje, nustatytas nepriklausomu centralizuotu vertinimu (angl. *independent central review*, ICR). Antrinis veiksmingumo kriterijus buvo atsako trukmė (AT).

184 pacientų, įtrauktų į tyrimą DESTINY-Breast01, pradinės demografinės ir ligos charakteristikos buvo amžiaus mediana 55 metai (intervalas: 28-96); 65 metų arba vyresni (23,9 %); moterys (100 %); baltaodžiai (54,9 %), azijiečiai (38,0 %), juodaodžiai arba afroamerikiečiai (2,2 %); funkcinė būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę buvo 0 (55,4 %) arba 1 (44,0 %); hormonų receptorių būklė (teigiama: 52,7 %); vidaus organų ligos buvimas (91,8 %); anksčiau gydytos ir stabilios smegenų metastazės (13,0 %); anksčiau taikytų metastazių gydymo režimų skaičiaus mediana: 5 (intervalas: 2-17); tikslinių pažeidimų skersmenų suma (< 5 cm: 42,4 %, ≥ 5 cm: 50,0 %).

Ankstesnė analizė (kontrolinio stebėjimo trukmės mediana 11,1 mėnesio [intervalas: 0,7-19,9 mėnesio]) parodė patvirtintą objektyvaus atsako dažnį 60,9 % (95 % PI: 53,4; 68,0), 6,0 % nustatytas visiškas atsakas ir 54,9 % nustatytas dalinis atsakas; 36,4 % sirgo stabilia liga, 1,6 % sirgo progresuojančia liga ir 1,1 % nebuvo galima įvertinti. Atsako trukmės mediana tuo metu buvo 14,8 mėnesio (95 % PI: 13,8; 16,9), 81,3 % šių atvejų atsako trukmė buvo ≥ 6 mėnesiai (95 % PI: 71,9; 87,8). Veiksmingumo rezultatai duomenų atnaujinimo metu, kai kontrolinio stebėjimo trukmės mediana buvo 20,5 mėnesio (intervalas: 0,7-31,4 mėnesio), pateikiami 6 lentelėje.

6 lentelė. Tyrimo DESTINY-Breast01 veiksmingumo rezultatai (įtrauktos į tyrimą populiacijos analizė)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (95 % PI)*†	61,4 % (54,0; 68,5)
Visiškas atsakas (VA)	6,5 %
Dalinis atsakas (DA)	54,9 %
Atsako trukmė‡	
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	20,8 (15,0; NP)
%, kai atsako trukmė yra ≥ 6 mėnesiai (95 % PI)§	81,5 % (72,2; 88,0)

OAD 95 % PI, apskaičiuotas Clopper-Pearson metodu

PI = pasikliautinis intervalas

95 % PI apskaičiuoti Brookmeyer-Crowley metodu

*Patvirtintas atsakas (nustatytas nepriklausomu koduotu centralizuotu vertinimu) buvo apibrėžiamas kaip užregistruotas VA/DA atsakas, patvirtintas kartotiniaus vaizdo tyrimais praėjus ne mažiau kaip 4 savaitėms po apsilankymo, kai atsakas buvo pirmą kartą pastebėtas

†Iš 184 pacientų 35,9 % pacientų sirgo stabilia liga, 1,6 % sirgo progresuojančia liga ir 1,1 % nebuvo galima įvertinti

‡Įeina 73 pacientai, kurių duomenys buvo cenzūruoti

§Remiantis Kaplan-Meier įverčiu

NP = nepasiekta

Nustatytas nuolatinis priešnavikinis aktyvumas visuose iš anksto nurodytuose pogrupiuose, remiantis ankstesniu gydymu pertuzumabu ir hormonų receptorių būkle.

DESTINY-Breast06 (NCT04494425)

Enhertu veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas atliekant atsitiktinių imčių, daugiacentrį, atvirąjį, 3 fazės tyrimą DESTINY-Breast06, į kurį atsitiktinių imčių būdu buvo įtraukti 866 suaugę pacientai, sergantys išplitusiu arba metastaziniu HR+ krūties vėžiu su maža HER2 (IHC 1+ arba IHC 2+/ISH-) arba ultramaža HER2 raiška, nustatčius pagal PATHWAY/VENTANA anti HER2/neu (4B5), vertinant centrinėje laboratorijoje. Ultramaža HER2 raiška (IHC 0 su membranos nusidažymu, tyrime apibūdinamu kaip IHC > 0 < 1+), apibrėžiama kaip silpnas, dalinis membranos HER2 nusidažymas, kuris pastebimas 10 % arba mažiau vėžinių ląstelių. Pacientai buvo tinkami dalyvauti tyrime, jeigu jų liga progresavo po (a) bent 2 eilių metastazių endokrininės terapijos arba (b) vienos eilės metastazių endokrininės terapijos ir nustatytas ligos progresavimas per 24 mėnesius nuo adjuvantinės endokrininės terapijos pradžios arba per 6 mėnesius nuo pirmosios eilės endokrininės terapijos kartu taikant gydymą CDK4/6 inhibitoriais pradžios. Pacientai, kuriems anksčiau taikyta chemoterapija (neo)adjuvantinio arba adjuvantinio gydymo metu, buvo tinkami dalyvauti tyrime, jeigu jų liga neprogresavo ilgiau nei 12 mėnesių. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kuriems jau taikyta išplitusios arba metastazinės ligos chemoterapija, pacientai, kurie anksčiau sirgo IPL / pneumonitu, reikalaujančiu gydymo steroidais, kuriems buvo IPL / pneumonitas atrankos metu, nekontroliuojama arba reikšminga širdies ir kraujagyslių liga, negydomos ir simptominės smegenų metastazės arba kurių funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo > 1.

Pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo paskirta kas tris savaites intravenine infuzija sulašinti Enhertu 5,4 mg/kg (N = 436) arba gydytojo parinkto vieno chemoterapinio vaistinio preparato (N = 430, 60 % kapecitabino, 24 % nab paklitakselio arba 16 % paklitakselio). Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal ankstesnį CDK4/6 inhibitorių vartojimą (taip arba ne), ankstesnį taksanų vartojimą nesant metastazių (taip arba ne) ir HER2 IHC navikų mėginių būklę (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC > 0 < 1+). Gydymas Enhertu buvo taikomas iki ligos progresavimo, mirties, sutikimo atsiėmimo arba nepriimtino toksinio poveikio.

Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo mažos HER2 raiškos krūties vėžiu sergančių pacientų IBLP pagal RECIST v1.1, nustatytas BICR. Pagrindiniai antriniai veiksmingumo kriterijai buvo IBLP pagal RECIST v1.1, nustatytas BICR, bendroje populiacijoje (mažos HER2 ir ultramažos HER2 raiškos), BI mažos HER2 raiškos krūties vėžiu sergantiems pacientams ir BI bendroje populiacijoje. OAD ir AT buvo antriniai kriterijai.

Bendros populiacijos gydymo grupėse demografinės ir pradinės navikų charakteristikos buvo panašios. 866 atsitiktinai atrinktų pacientų amžiaus mediana buvo 57 metai (intervalas: nuo 28 iki 87); 31 % buvo 65 metų amžiaus arba vyresni; 99,9 % buvo moterys; 53 % buvo baltieji, 35 % buvo azijiečiai ir 1 % buvo juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Pradinio įvertinimo metu pacientų funkcinė būklė pagal ECOG buvo 0 (59 %) arba 1 (39 %); 18 % buvo IHC > 0 < 1+, 55 % buvo IHC 1+; 27 % buvo IHC 2+/ISH-; 67 % buvo kepenų metastazių, 32 % buvo metastazių plaučiuose, 8 % buvo metastazių smegenyse ir 3 % buvo metastazių tik kauluose. Pacientams ankstesnių endokrininės metastazių terapijos eilių skaičiaus mediana buvo 2 (intervalas: nuo 1 iki 5), 17 % taikyta 1 ir 68 % taikytos 2 eilės. Aštuoniasdešimt devyniems procentams pacientų anksčiau taikyta endokrininė terapija kartu su gydymu CDK4/6i esant metastazių, 47 % anksčiau vartojo antraciklinus ir 41 % anksčiau vartojo taksanus nesant metastazių.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinami 7 lentelėje ir 5 bei 6 pav.

7 lentelė. Tyrimo DESTINY-Breast06 veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo rodiklis	Maža HER2 raiška		Bendra populiacija (maža HER2-ir ultramaža HER2-raiška)	
	Enhertu (N = 359)	Chemoterapija (N = 354)	Enhertu (N = 436)	Chemoterapija (N = 430)
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal BICR				

Veiksmingumo rodiklis	Maža HER2 raiška		Bendra populiacija (maža HER2-ir ultramaža HER2-raiška)	
	Enhertu (N = 359)	Chemoterapija (N = 354)	Enhertu (N = 436)	Chemoterapija (N = 430)
Reiškinių skaičius (%)	225 (62,7)	232 (65,5)	269 (61,7)	271 (63,0)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	13,2 (11,4; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)	13,2 (12,0; 15,2)	8,1 (7,0; 9,0)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,62 (0,52; 0,75)		0,64 (0,54; 0,76)	
p vertė	< 0,0001		< 0,0001	
Bendras išgyvenamumas*				
Reiškinių skaičius (%)	136 (37,9)	146 (41,2)	161 (36,9)	174 (40,5)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	28,9 (25,7; 33,7)	27,1 (23,5; 29,9)	28,9 (26,4; 32,7)	27,4 (23,9; 29,9)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,83 (0,66; 1,05)		0,81 (0,66; 1,01)	
Patvirtintas objektyvaus atsako dažnis pagal BICR†				
n (%)	203 (56,5)	114 (32,2)	250 (57,3)	134 (31,2)
95 % PI	51,2; 61,7	27,4; 37,3	52,5; 62,0	26,8; 35,8
Atsako trukmė pagal BICR†				
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	14,1 (11,8; 15,9)	8,6 (6,7; 11,3)	14,3 (12,5; 15,9)	8,6 (6,9; 11,5)

Duomenų atnaujinimo data: 2024 m. kovo 18 d.

PI = pasikliautinis intervalas

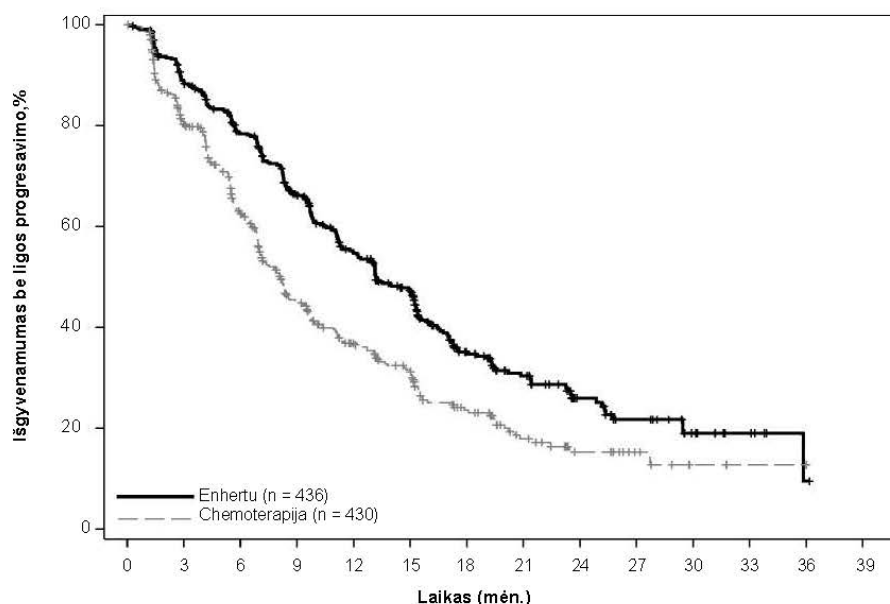
*Pirmoji planuojama tarpinė analizė

†1 tipo klaidos rezultatai nebuvo kontroliuojami, juos reikia aiškinti aprašant

Nuolatinė IBLP nauda nustatyta visuose iš anksto nurodytuose pogrupiuose, įskaitant HER2 raišką (IHC > 0 < 1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), ankstesnį CDK4/6 inhibitorių vartojimą (taip arba ne), ankstesnį taksanų vartojimą nesant metastazių (taip arba ne) ir ankstesnių endokrininės metastazių terapijos eilių skaičių.

HER2 ultramažos raiškos pogrupyje (n = 152) IBLP mediana buvo 13,2 mėnesio (95 % PI: 9,8; 17,3) pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti Enhertu (N = 76), ir 8,3 mėnesio (95 % PI: 5,8; 15,2) pacientams, atsitiktinai atrinktiems būti gydomiems chemoterapija, santykinė rizika buvo 0,78 (95 % PI: 0,50; 1,21). BI mediana buvo 29,5 mėnesio (95 % PI: 27,9; NV) pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti Enhertu, ir 27,4 mėnesio (95 % PI: 19,4; NV) pacientams, atsitiktinai atrinktiems būti gydomiems chemoterapija, santykinė rizika buvo 0,75 (95 % PI: 0,43; 1,29). Patvirtintas objektyvaus atsako dažnis buvo atitinkamai 61,8 % (95 % CI: 50,0; 72,8) ir 26,3 % (95 % PI: 16,9; 37,7) pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti Enhertu ir atsitiktinai atrinktiems būti gydomiems chemoterapija. Atsako trukmės mediana buvo atitinkamai 14,3 mėnesio (95 % PI: 9,2; 20,7) ir 14,1 mėnesio (95 % PI: 5,9; negalima vertinti) pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti Enhertu ir atsitiktinai atrinktiems būti gydomiems chemoterapija.

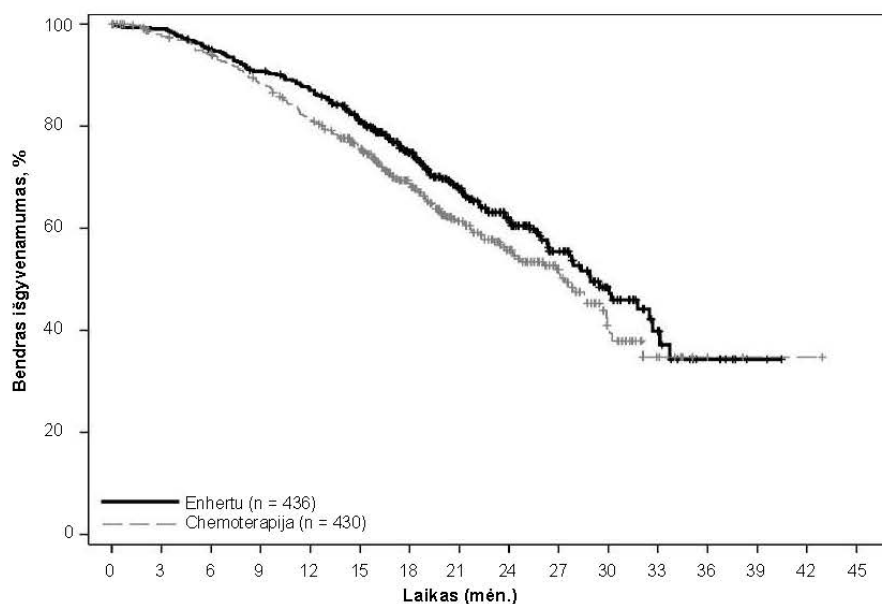
5 pav. Kaplano-Mejerio išgyvenamumo be ligos progresavimo grafikas (bendra populiacija)



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

6 pav. Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo grafikas (bendra populiacija)



Pacientų, kuriems yra rizika, skaičius

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

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Enhertu veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami atliekant 3 fazės, atsitiktinių imčių, daugiacentrį, atvirąjį tyrimą DESTINY-Breast04, į kurį buvo įtraukti 557 suaugę pacientai, sergantys mažos HER2 raiškos, nerezekuotinu arba metastaziniu krūties vėžiu. Tyrimą sudarė 2 kohortos: 494 pacientai, sergantys hormonų receptoriams teigiamu (HR+) krūties vėžiu, ir 63 pacientai, sergantys hormonų receptoriams neigiamu (HR-) krūties vėžiu. Maža HER2 raiška buvo apibrėžiama kaip IHC 1+ (apibrėžiama kaip silpnas, dalinis membranos nusidažymas daugiau kaip 10 % vėžinių ląstelių) arba IHC 2+/ISH-, nustatčius pagal PATHWAY/VENTANA anti HER2/neu (4B5), vertinant

centrinėje laboratorijoje. Pacientams turėjo jau būti taikyta metastazinės ligos chemoterapija arba liga turėjo būti atsinaujinusi adjuvantinės chemoterapijos metu arba per 6 mėnesius nuo jos pabaigos. Pagal įtraukimo kriterijus atsitiktinės atrankos metu pacientams, kuriems buvo HR+, turėjo jau būti taikyta bent viena endokrininė terapija ir jie turėjo būti netinkami tolesnei endokrininei terapijai. Pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo paskirta kas tris savaites infuzija į veną sulašinti Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) arba gydytojo parinkto chemoterapinio vaistinio preparato (N = 184, 51,1 % eribulino, 20,1 % kapecitabino, 10,3 % gemcitabino, 10,3 % nab paklitakselio arba 8,2 % paklitakselio). Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal HER2 IHC navikų mėginių būklę (IHC 1+ arba IHC 2+/ISH-), ankstesnių metastazių chemoterapijos eilių skaičių (1 arba 2) ir HR būklę / ankstesnį CDK4/6i gydymą (HR+ su anksčiau taikytu gydymu CDK4/6 inhibitoriais, HR+ be anksčiau taikyto gydymo CDK4/6 inhibitoriais arba HR-). Gydymas buvo taikomas iki ligos progresavimo, mirties, sutikimo atsiėmimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau sirgo IPL / pneumonitu, reikalaujančiu gydymo steroidais, arba buvo IPL / pneumonitas atrankos metu ir kliniškai reikšminga širdies liga. Taip pat į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai su negydomomis arba simptominėmis smegenų metastazėmis arba kurių funkcinė būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę buvo > 1.

Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo HR+ krūties vėžiu sergančių pacientų išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal RECIST v1.1, nustatytas nepriklausomu koduotu centralizuotu vertinimu (angl. *independent central review*, BICR). Pagrindiniai antriniai veiksmingumo kriterijai buvo IBLP vertinant BICR pagal RECIST v1.1 bendroje populiacijoje (visi atsitiktinai atrinkti HR+ ir HR- pacientai), bendras išgyvenamumas (BI) HR+ pacientams ir BI bendroje populiacijoje. OAD, AT ir paciento praneštos baigtys (PPB) buvo antriniai kriterijai.

Gydymo grupėse demografinės ir pradinės navikų charakteristikos buvo panašios. 557 atsitiktinai atrinktų pacientų amžiaus mediana buvo 57 metai (intervalas: nuo 28 iki 81); 23,5 % buvo 65 metų amžiaus arba vyresni; 99,6 % buvo moterys ir 0,4 % buvo vyrai; 47,9 % buvo baltodžiai, 40,0 % buvo azijiečiai ir 1,8 % buvo juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Pradinio įvertinimo metu pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 (54,8 %) arba 1 (45,2 %); 57,6 % buvo IHC 1+, 42,4 % buvo IHC 2+/ISH-; 88,7 % buvo HR+ ir 11,3 % HR-; 69,8 % buvo kepenų metastazių, 32,9 % buvo metastazių plaučiuose ir 5,7 % buvo metastazių smegenyse. Pacientų, kurie anksčiau vartojo antraciklinus (neo)adjuvantinio gydymo metu, procentinė dalis buvo 46,3 % ir 19,4 %, esant vietiniam ligos išplitimui ir (arba) esant metastazių. Pacientams taikytų ankstesnio sisteminio metastazių gydymo eilių mediana buvo 3 (intervalas: nuo 1 iki 9), 57,6 % taikytas 1 ir 40,9 % taikyti 2 ankstesni chemoterapijos režimai; 3,9 % nustatytas ankstyvas progresavimas (progresavimas taikant (neo)adjuvantinį gydymą). HR+ pacientams ankstesnių endokrininės terapijos eilių skaičiaus mediana buvo 2 (intervalas: nuo 0 iki 9) ir 70 % anksčiau taikytas gydymas CDK4/6 inhibitoriais.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinami 8 lentelėje ir 7 bei 8 pav.

8 lentelė. Tyrimo DESTINY-Breast04 veiksmingumo rezultatai

Pacientų tyrimo BESPAT-Breast04 veiksmingumo rezultatai				
Veiksmingumo rodiklis	HR+ kohorta		Bendra populiacija (HR+ ir HR- kohorta)	
	Enhertu (N = 331)	Chemoterapija (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Chemoterapija (N = 184)
Bendras išgyvenamumas				
Reiškinių skaičius (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
p vertė	0,0028		0,001	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal BICR				
Reiškinių skaičius (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Santykinė rizika (95 % PI)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
p vertė	< 0,0001		< 0,0001	
Patvirtintas objektyvus atsako dažnis pagal BICR*				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95 % PI	47,0; 58,0	11,0; 22,8	47,1; 57,4	11,3; 22,5
Visiškas atsakas, n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Dalinis atsakas, n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Atsako trukmė pagal BICR*				
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)

PI = pasikliautinas intervalas

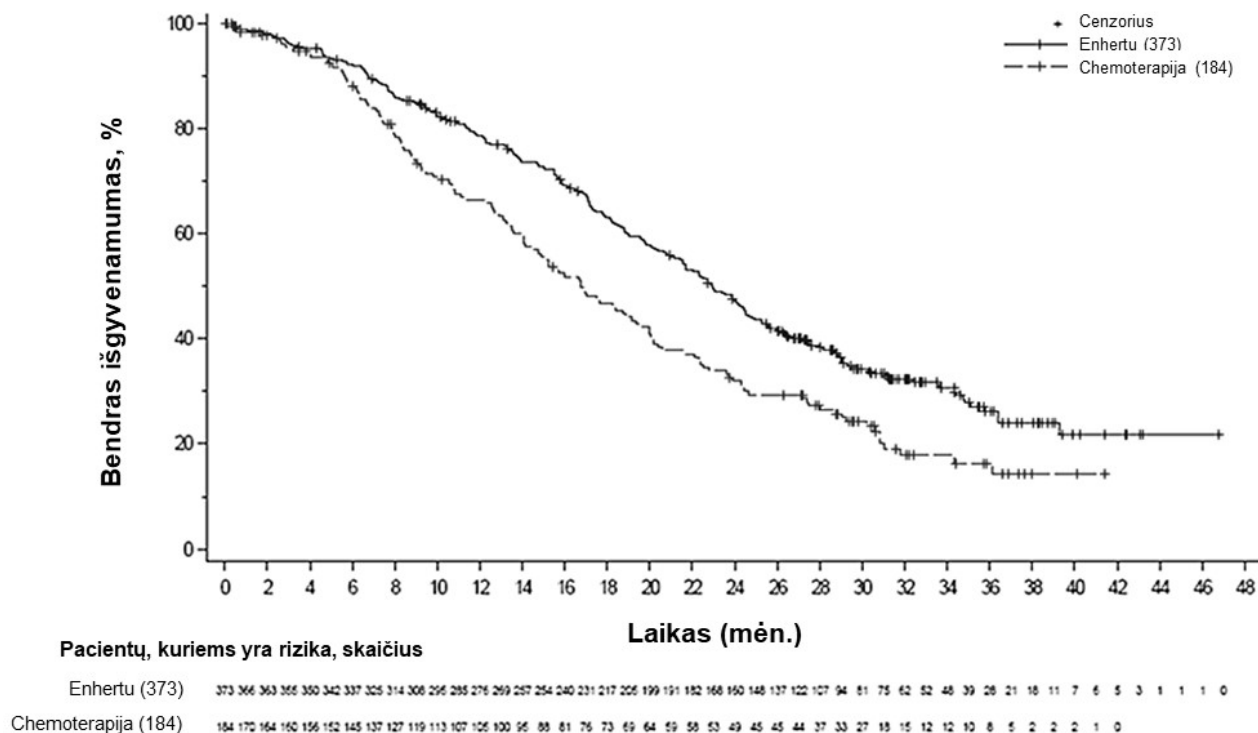
*Remiantis HR+ kohortos elektroninės tiriamojo duomenų anketos formos (eDAF) duomenimis: N = 333 Enhertu grupėje ir N = 166 chemoterapijos grupėje.

Nuolatinė BI ir IBLP nauda nustatyta visuose iš anksto nurodytuose pogrupiuose, įskaitant HR būklę, ankstesnį gydymą CDK4/6i, anksčiau taikytą chemoterapiją skaičių ir IHC 1+ bei IHC 2+/ISH- būklę. HR- pogrupyje BI mediana buvo 18,2 mėnesio (95 % PI: 13,6, negalima įvertinti) pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti Enhertu, palyginti su 8,3 mėnesio (95 % PI: 5,6; 20,6) pacientams, atsitiktinai atrinktiems būti gydomiems chemoterapija, santykinė rizika buvo 0,48 (95 % PI: 0,24; 0,95). IBLP mediana buvo 8,5 mėnesio (95 % PI: 4,3; 11,7) pacientams, atsitiktinai atrinktiems vartoti Enhertu, ir 2,9 mėnesio (95 % PI: 1,4; 5,1) pacientams, atsitiktinai atrinktiems būti gydomiems chemoterapija, santykinė rizika buvo 0,46 (95 % PI: 0,24; 0,89).

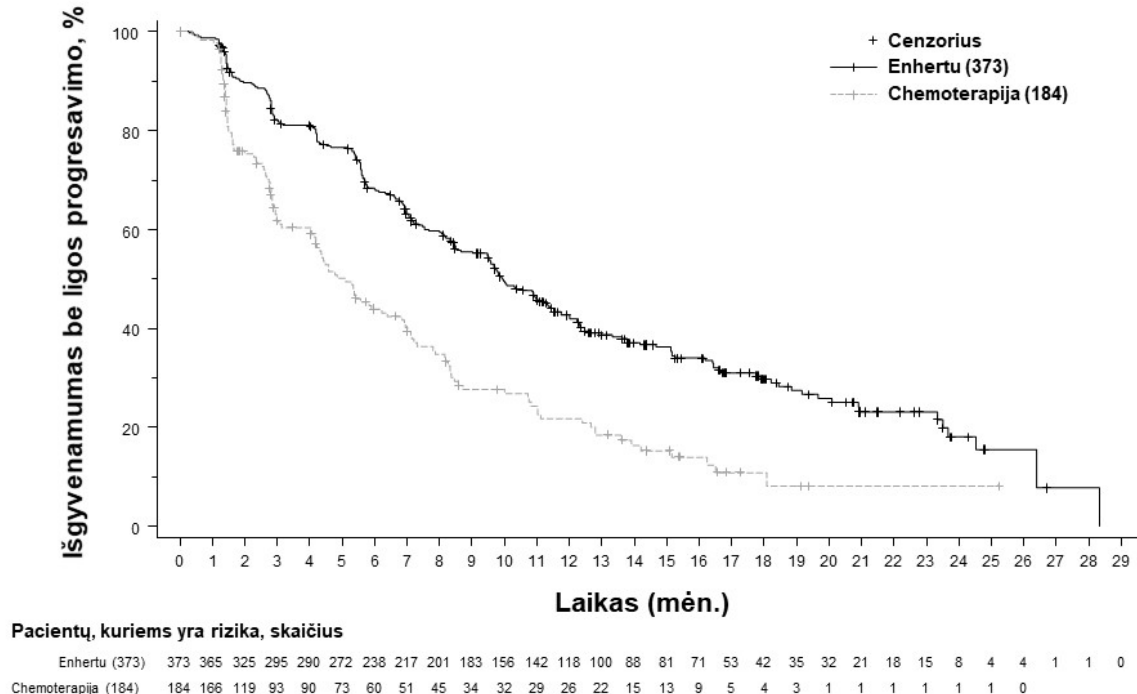
Atliekant atnaujintą aprašomąją analizę, kurios kontrolinio stebėjimo mediana buvo 32 mėnesiai, nustatytas BI pagerėjimas, atitinkantis pirminę analizę. Bendros populiacijos SR buvo 0,69 (95 % PI: 0,55; 0,86); BI mediana buvo 22,9 mėnesio (95 % PI: 21,2; 24,5) Enhertu grupėje, palyginti su

16,8 mėnesio (95 % PI: 14,1; 19,5) chemoterapijos grupėje. 7 pav. pateikiama Kaplano-Mejerio kreivė pagal atnaujintos BI analizės duomenis.

7 pav. Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo grafikas (bendra populiacija) (atnaujinta analizė)



8 pav. Kaplano-Mejerio išgyvenamumo be ligos progresavimo grafikas pagal BICR (bendra populiacija)



NSPV

DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

Enhertu veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami atliekant 2 fazės, atsitiktinių imčių tyrimą DESTINY-Lung02, kuriame buvo vertinamas dviejų dozių vartojimas. Pacientai ir tyrėjai nežinojo,

kokia buvo skiriama dozė. Tyrime dalyvavo suaugę pacientai, sergantys metastaziniu HER2 mutavusiu NSPV, kuriems buvo taikytas bent vienas chemoterapijos platinos preparatais režimas. Aktyvuojančios HER2 (ERBB2) mutacijos identifikavimas buvo perspektyviai nustatytas naviko audinyje vietos laboratorijose, naudojant patvirtintą testą, pavyzdžiui, naujos kartos sekoskaitą, polimerazės grandininę reakciją arba masių spektrometriją. Pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo paskirta kas 3 savaites vartoti atitinkamai 5,4 mg/kg arba 6,4 mg/kg Enhertu dozė. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal ankstesnį gydymą nuo ląstelių mirties receptoriaus-1 (PD-1) ir (arba) nuo ląstelių mirties ligando-1 (PD-L1) (taip ir ne). Gydymas buvo skiriamas iki ligos progresavimo, mirties, sutikimo atšaukimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, anksčiau sirgę IPL ir (arba) pneumonitu, dėl kurių reikėjo gydymo steroidais, arba IPL ir (arba) pneumonitu atrankos metu bei kliniškai reikšminga širdies liga. Pacientai taip pat nebuvo įtraukiami į tyrimą, jei jiems buvo negydomos ir simptominės metastazės smegenyse arba jų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo > 1.

Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo patvirtintas OAD, vertinant BICR pagal RECIST v1.1. Antrinis veiksmingumo kriterijus buvo AT.

102 pacientų, įtrauktų į 5,4 mg/kg dozės grupę, demografinės ir pradinės ligų charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 59,4 metų (intervalas: 31-84 metai); moterys (63,7 %); azijiečiai (63,7 %), baltodžiai (22,5 %) arba kiti (13,7 %); funkcinė būklė pagal ECOG skalę 0 (28,4 %) arba 1 (71,6 %); 97,1 % buvo nustatyta ERBB2 kinazės srities mutacija, 2,9 % – ekstraląstelinės srities mutacija; 96,1 % buvo nustatyta HER2 mutacija 19 arba 20 egzone; 34,3 % buvo stabilios metastazės smegenyse; 46,1 % pacientų anksčiau rūkė, nė vienas nebuvo rūkantis tyrimo metu; 21,6 % anksčiau buvo atlikta plaučių rezekcija. 32,4 % pacientų anksčiau buvo taikytos daugiau nei 2 sisteminio metastazių gydymo eilės, 100 % pacientų buvo taikytas gydymas platinos preparatų pagrindu, 73,5 % pacientų buvo taikytas gydymas PD-1/PD-L1 inhibitoriais, o 50,0 % pacientų anksčiau buvo taikytas gydymas platinos preparatais ir PD-1/PD-L1 inhibitoriais derinys.

Veiksmingumo rezultatų santrauka pateikiama 9 lentelėje. Stebėjimo trukmės mediana buvo 11,5 mėnesio (duomenų atnaujinimo data: 2022 m. gruodžio 23 d.).

9 lentelė. Tyrimo DESTINY-Lung02 veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo rodiklis	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N = 102
Patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (OAD) pagal BICR	
n (%)	50 (49,0)
(95 % PI)*	(39,0; 59,1)
Visiškas atsakas (VA), n (%)	1 (1,0)
Dalinis atsakas (DA), n (%)	49 (48,0)
Atsako trukmė	
Mediana, mėnesiai (95 % PI) [†]	16,8 (6,4; NV)

*95 % PI apskaičiuotas Clopper-Pearson metodu

PI = pasikliautinas intervalas; NV = negalima vertinti

[†]95 % PI apskaičiuotas Brookmeyer-Crowley metodu

Skrandžio vėžys

DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)

Enhertu veiksmingumas ir saugumas buvo tiriamas atliekant 3 fazės, atsitiktinių imčių, daugiacentrį, atvirąjį, veikliuoju vaistiniu preparatu kontroliuojamą tyrimą DESTINY-Gastric04. Tyrime dalyvavo suaugę pacientai, sergantys HER2 teigiama, vietiskai išplitusia, nerezekutuota arba metastazine skrandžio arba SSJ adenokarcinoma, kuriems liga progresavo taikant ankstesnį gydymo režimą trastuzumabo pagrindu arba po jo taikymo. Pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 1:1 buvo

paskirta vartoti Enhertu (N = 246) arba ramucirumabą su paklitakseliu (N = 248). Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal HER2 būklę (IHC 3+ arba IHC 2+/ISH teigiama), geografinį regioną (Azija [neskaitant kontinentinės Kinijos], palyginti su Vakarų Europa, palyginti su kontinentine Kinija / likusiu pasauliu), ir laiką iki progresavimo taikant pirmos eilės gydymą (< 6 mėn. arba ≥ 6 mėn.). Turėjo būti vietiškai arba centralizuotai patvirtintas navikų mėginių HER2 teigiamumas, apibrėžiamas kaip IHC 3+ arba IHC 2+/ISH teigiamas. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau sirgo IPL / pneumonitu, reikalaujančiu gydymo steroidais, arba buvo IPL / pneumonitas atrankos metu, pacientai, anksčiau sirgę kliniškai reikšminga širdies liga, ir pacientai su aktyviomis smegenų metastazėmis. Gydymas buvo taikomas iki ligos progresavimo, mirties arba nepriimtino toksinio poveikio. Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo bendras išgyvenamumas (BI). Antriniai kriterijai buvo IBLP, patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (OAD) ir atsako trukmė (AT).

Gydymo grupėse demografijos ir pradinės ligos charakteristikos buvo panašios. 494 pacientų, įtrauktų į tyrimą DESTINY-Gastric04, amžiaus mediana buvo 63,7 metai (intervalas: 21,1-87,0); 79,4 % buvo vyrai; 49,8 % – baltaodžiai, 40,1 % – azijiečiai ir 0,4 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 (37,4 %) arba 1 (61,9 %); 61,1 % pacientų sirgo skrandžio adenokarcinoma, o 38,9 % – SSJ adenokarcinoma; 84 % buvo IHC 3+, o 16 % – IHC 2+/ISH teigiami; 70 % buvo dvi arba daugiau metastazinių vietų; 61,7 % buvo kepenų metastazių; 6,9 % buvo smegenų metastazių; 15,6 % pacientų anksčiau buvo taikoma imunoterapija.

Veiksmingumo rezultatai apibendrinti 10 lentelėje ir 9 pav.

10 lentelė. Tyrimo DESTINY-GAstric04 veiksmingumo rezultatai

Veiksmingumo parametras	Enhertu N = 246	Ramucirumabas su paklitakseliu N = 248
Bendras išgyvenamumas (BI)		
Reiškinių skaičius (%)	124 (50,4)	142 (57,3)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	14,7 (12,1; 16,6)	11,4 (9,9; 15,5)
Santykinė rizika (95 % PI)*	0,70 (0,55; 0,90)	
p vertė†	P = 0,0044	
Išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP) pagal tyrėjo vertinimą		
Reiškinių skaičius (%)	166 (67,5)	156 (62,9)
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	6,7 (5,6; 7,1)	5,6 (4,9; 5,8)
Santykinė rizika (95 % PI)*	0,74 (0,59; 0,92)	
p vertė†	p = 0,0074	
Patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (OAD) pagal tyrėjo vertinimą††		
n (%)	104 (44,3)	69 (29,1)
95 % PI	(37,8; 50,9)	(23,4; 35,3)
p vertė§	p = 0,0006	
Visiškas atsakas, n (%)	7 (3,0)	3 (1,3)
Dalinis atsakas, n (%)	97 (41,3)	66 (27,8)
Atsako trukmė (AT) pagal tyrėjo vertinimą		
Mediana, mėnesiai (95 % PI)	7,4 (5,7; 10,1)	5,3 (4,1; 5,7)

PI = pasikliautinis intervalas

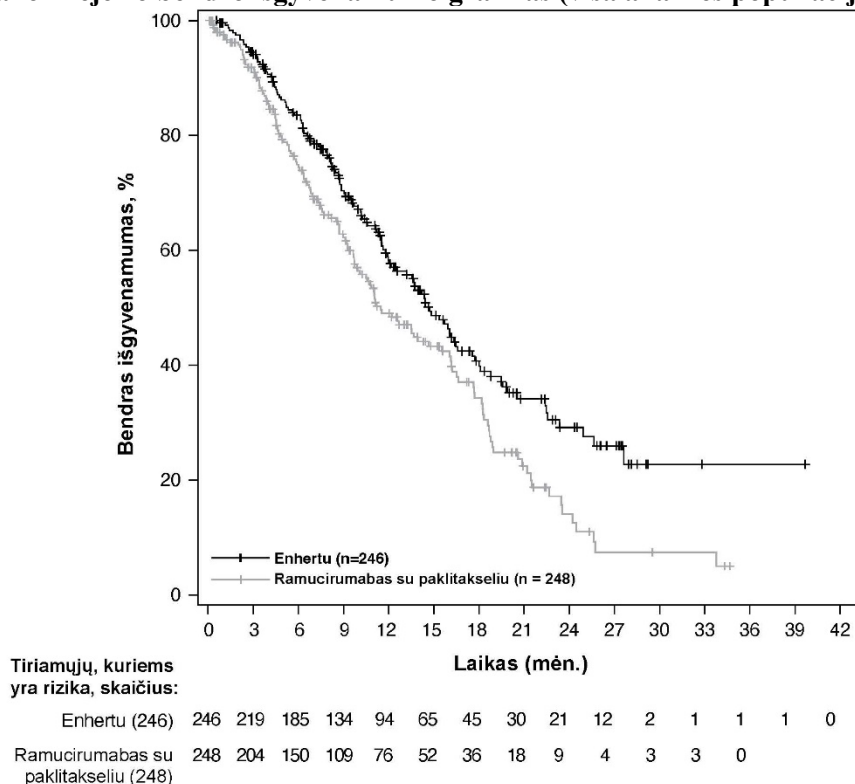
*Dvipusė p vertė, remiantis stratifikuotu „log-rank“ testu ir stratifikuotu Cox proporcingos rizikos modeliu, koreguotu pagal IRT stratifikacijos faktorius: HER2 būklė (IHC 3+ arba IHC 2+/ISH+).

†Remiantis „log-rank“ testu, stratifikuotu pagal HER2 būsenos (IHC3+ arba IHC2+/ISH+)

††Tiriamieji, atitinkantys OAD reikalavimus, – tiriamieji, kurie atsitiktinių imčių būdu buvo atrinkti, likus bent 77 dienoms (t. y., nuo 2 × 6 savaičių iki 1 savaitės) iki tarpinės analizės duomenų atnaujinimo datos. Patvirtintas OAD apskaičiuojamas vardiklyje naudojant reikalavimus atitinkančius tiramuosius: Enhertu = 235, ramucirumabas su paklitakseliu = 237

§OAD skirtumo p vertė nustatoma naudojant Cochran-Mantel-Haenszel testą, koreguotą pagal stratifikacijos faktorių. HER2 būklė (IHC 3+ arba IHC 2+/ISH+).

9 pav. Kaplano-Mejerio bendro išgyvenamumo grafikas (visa analizės populiacija)



DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Enhertu veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami atliekant 2 fazės, daugiacentrį, atvirąjį, vienos grupės tyrimą DESTINY-Gastric02, kuris buvo atliekamas Europos ir Jungtinių Valstijų tyrimo centruose. Tyrime dalyvavo pacientai, sergantys vietiškai išplitusia arba metastazine HER2 teigiama skrandžio arba SSJ adenokarcinoma, kuriems liga progresavo taikant ankstesnį gydymo režimą trastuzumabo pagrindu. Buvo reikalaujama, kad būtų centralizuotai patvirtintas HER2 teigiamumas, apibrėžiamas kaip IHC 3+ arba IHC 2+/ISH teigiamas. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau sirgo IPL / pneumonitu, reikalaujančiu gydymo steroidais, arba buvo IPL / pneumonitas atrankos metu, pacientai, anksčiau sirgę kliniškai reikšminga širdies liga, ir pacientai su aktyviomis smegenų metastazėmis. Enhertu buvo sulašinamas infuzija į veną 6,4 mg/kg doze kas tris savaites iki ligos progresavimo, mirties, sutikimo atsiėmimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo patvirtintas OAD pagal RECIST v1.1, nustatytas remiantis ICR vertinimu. AT ir BI buvo papildomi antriniai veiksmingumo kriterijai.

79 pacientų, įtrauktų į tyrimą DESTINY-Gastric02, demografinės ir pradinės ligų charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 61 metai (intervalas: 20-78); 72 % buvo vyrai; 87 % – baltodžiai, 5,0 % – azijiečiai ir 1,0 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 (37 %) arba 1 (63 %); 34 % pacientų sirgo skrandžio adenokarcinoma, o 66 % – SSJ adenokarcinoma; 86 % buvo IHC 3+, o 13 % – IHC 2+/ISH teigiami; 63 % buvo kepenų metastazių.

OAD ir AT veiksmingumo rezultatų santrauka pateikiama 11 lentelėje.

11 lentelė. Tyrimo DESTINY-Gastric02 veiksmingumo rezultatai (visa analizės grupė*)

Veiksmingumo rodiklis	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Duomenų atnaujinimo data: 2021 m. lapkričio 8 d.</i>	
Patvirtintas objektyvaus atsako dažnis[†] % (95 % PI) [‡]	41,8 (30,8; 53,4)
Visiškas atsakas, n (%)	4 (5,1)
Dalinis atsakas n (%)	29 (36,7)
Atsako trukmė Mediana [§] , mėnesiai (95 % PI) [¶]	8,1 (5,9; NV)

NV = negalima vertinti

*Apima visus pacientus, vartojusius bent vieną Enhertu dozę

[†]Nustatyta nepriklausomu centralizuotu vertinimu

[‡]Apskaičiuota Clopper-Pearson metodu

[§]Remiantis Kaplano-Mejerio įverčiu

[¶]Apskaičiuota Brookmeyer-Crowley metodu

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Enhertu veiksmingumas ir saugumas buvo tiriami atliekant 2 fazės, daugiacentrį, atvirąjį, atsitiktinių imčių tyrimą DESTINY-Gastric01, kuris buvo atliekamas Japonijos ir Pietų Korėjos tyrimo centruose. Šiame pagalbiniaame tyrime dalyvavo suaugę pacientai, sergantys vietiškai išplitusia arba metastazine HER2 teigiama skrandžio arba SSJ adenokarcinoma, kuriems liga progresavo taikant ne mažiau kaip du ankstesnius gydymo režimus, įskaitant gydymą trastuzumabu, fluoropirimidinu ir platinos preparatu. Pacientams atsitiktinių imčių būdu santykiu 2:1 buvo paskirta sulašinti Enhertu (N = 126) arba gydytojo pasirinktą chemoterapiją: irinotekaną (N = 55) arba paklitakselį (N = 7). Buvo reikalaujama, kad būtų centralizuotai patvirtintas vėžio mėginių HER2 teigiamumas, apibrėžiamas kaip IHC 3+ arba IHC 2+/ISH teigiamas. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau sirgo IPL / pneumonitu, reikalaujančiu gydymo steroidais, arba buvo IPL / pneumonitas atrankos metu, pacientai, anksčiau sirgę kliniškai reikšminga širdies liga, ir pacientai su aktyviomis smegenų metastazėmis. Gydymas buvo taikomas iki ligos progresavimo, mirties, sutikimo atsiėmimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo nepatvirtintas OAD pagal RECIST v1.1, nustatytas ICR. Bendras išgyvenamumas (BI), išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBLP), AT ir patvirtinta OAD buvo antriniai veiksmingumo kriterijai.

Gydymo grupėse pacientų demografinės ir pradinės ligų charakteristikos buvo panašios. 188 pacientų amžiaus mediana buvo 66 metai (intervalas: 28-82); 76 % pacientų buvo vyrai; 100 % pacientų buvo azijiečiai. Pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 (49 %) arba 1 (51 %); 87 % pacientų sirgo skrandžio adenokarcinoma, o 13 % – SSJ adenokarcinoma; 76 % buvo IHC 3+, o 23 % – IHC 2+/ISH teigiami; 54 % buvo kepenų metastazių; 29 % buvo plaučių metastazių; 47 % tikslinių pažeidimų skersmenų suma buvo < 5 cm, 30 % – nuo ≥ 5 iki < 10 cm ir 17 % – ≥ 10 cm; 55 % buvo anksčiau taikyti du vietiškai išplitusios arba metastazinės ligos gydymo režimai, o 45 % – trys ar daugiau.

Enhertu veiksmingumo rezultatai (duomenų atnaujinimo data: 2020 m. birželio 3 d.) (n = 126), palyginti su gydytojo pasirinkta chemoterapija (n = 62), buvo patvirtintas OAD 39,7 % (95 % PI: 31,1; 48,8), plg. su 11,3 % (95 % PI: 4,7; 21,9). Visiško atsako dažnis buvo 7,9 %, plg. su 0 %, dalinio atsako dažnis buvo 31,7 %, plg. su 11,3 %. Papildomi Enhertu veiksmingumo rezultatai, palyginti su gydytojo pasirinkta chemoterapija, buvo AT 12,5 mėn. (95 % PI: 5,6; NV), plg. su 3,9 mėn. (95 % PI: 3,0; 4,9). IBLP mediana buvo 5,6 mėn. (95 % PI: 4,3; 6,9), plg. su 3,5 mėn. (95 % PI: 2,0; 4,3; rizikos santykis = 0,47 [95 % PI: 0,31; 0,71]). BI analizė, kurioje iš anksto nustatytas 133 mirties atvejų skaičius, rodė, kad gydymas Enhertu, palyginti su gydytojo pasirinkto gydymo grupe, yra naudingesnis išgyvenamumo atžvilgiu (santykinė rizika = 0,60). BI mediana Enhertu grupėje buvo 12,5 mėnesio (95 % PI: 10,3; 15,2), o gydytojo pasirinkto gydymo grupėje – 8,9 mėnesio (95 % PI: 6,4; 10,4).

Kiti nerezekuotini arba metastaziniai solidiniai navikai

Enhertu veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami suaugusiems pacientams, kuriems nustatyti anksčiau gydyti nerezekuotini arba metastaziniai HER2 teigiami solidiniai navikai, įtrauktiems į vieną iš trijų 2 fazės daugiacentrių tyrimų: DESTINY-PanTumor02 ir pagalbinis tyrimas DESTINY-Lung01 bei DESTINY-CRC02.

DESTINY-PanTumor02

DESTINY-PanTumor02 buvo 2 fazės, daugiacentris, atvirasis tyrimas, į kurį buvo įtraukti ir gydomi 267 suaugę pacientai, kuriems nustatyti vietiškai išplitę, nerezekuotini arba metastaziniai HER2 teigiami (IHC3+, IHC2+) solidiniai navikai, kurie progresavo taikant ne mažiau kaip vieną ankstesnį sisteminio gydymo režimą arba kuriems nėra tinkamų kitų gydymo galimybių. Pacientams buvo suleidžiama Enhertu 5,4 mg/kg infuzija į veną kas tris savaites. Gydymas buvo taikomas iki ligos progresavimo, mirties, sutikimo atsiėmimo arba nepriimtino toksinio poveikio. Į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai, kurie anksčiau sirgo IPL / pneumonitu, reikalaujančiu gydymo steroidais, arba kurie sirgo IPL / pneumonitu atrankos metu ir kliniškai reikšminga širdies liga. Taip pat į tyrimą nebuvo įtraukti pacientai su negydomomis arba simptominėmis smegenų metastazėmis arba kurių funkcinė būklė pagal Rytų jungtinės onkologijos grupės (angl. *Eastern Cooperative Oncology Group*, ECOG) skalę buvo > 1.

Veiksmingumas buvo vertinamas *post-hoc* analize pogrupyje pacientų (N = 111), kuriems nustatyti HER2 teigiami (IHC3+, remiantis vietiniu arba centriniu vertinimu) solidiniai navikai. Pirminis veiksmingumo kriterijus buvo tyrėjo patvirtintas objektyvaus atsako dažnis (OAD), antrinis veiksmingumo kriterijus buvo atsako trukmė (AT). Tyrimo metu buvo retrospektyviai atliktas nepriklausomas centralizuotas vertinimas (angl. *independent central review*, ICR) pagal RECIST v1.1.

111 pacientų demografinės ir pradinės ligų charakteristikos buvo tokios: amžiaus mediana 64 metai (intervalas: 23-85); 59,5 % buvo moterys; 57,7 % – baltodžiai, 34,2 % – azijiečiai ir 3,6 % – juodaodžiai arba afroamerikiečiai. Pradinio įvertinimo metu pacientų funkcinė būklė pagal ECOG skalę buvo 0 (48,6 %) arba 1 (51,4 %). Anksčiau taikytų gydymo režimų skaičiaus mediana buvo 2 (intervalas: 0-9).

Veiksmingumo rezultatai gydant HER2-teigiamus (IHC3+) solidinius navikus apibendrinti 12 lentelėje ir 13 lentelėje.

12 lentelė. Tyrimo DESTINY-PanTumor02 veiksmingumo rezultatai gydant pacientus su HER2-teigiamais (IHC3+) navikais

Veiksmingumo parametras	DESTINY-PanTumor02 N = 111
Patvirtintas objektyvaus atsako dažnis[†]	
n (%)	58 (52,3)
95 % PI [‡]	(42,6; 61,8)
Visiškas atsakas, n (%)	12 (10,8)
Dalinis atsakas, n (%)	46 (41,4)
Atsako trukmė[†]	
Mediana [§] , mėnesiai (95 % PI) [¶]	21,1 (10,6; 25,0)

PI = pasikliautinis intervalas

[†]Nustatyta tyrėjo

[‡]PI apskaičiuotas Clopper-Pearson metodu

[§]Apskaičiuota Kaplano-Mejerio metodu

[¶]PI apskaičiuotas Brookmeyer-Crowley metodu

13 lentelė. Tyrimo DESTINY-PanTumor02 veiksmingumo rezultatai gydant pacientus su HER2-teigiamais (IHC3+) navikais pagal naviko tipą

Naviko tipas	Pacientai N	Patvirtintas OAD [†] % (95 % PI) [‡]	AT Mediana [§] , mėnesiai (95 % PI) [‡]
Šlapimo pūslės vėžys	27	44,4 (25,5; 64,7)	8,7 (4,1; 10,6)
Tulžies takų vėžys	22	40,9 (20,7; 63,6)	8,6 (2,1; NV)
Endometriumo vėžys	16	62,5 (35,4; 84,8)	28,8 (4,2; NV)
Kiaušidžių vėžys	15	73,3 (44,9; 92,2)	22,1 (2,8; NV)
Gimdos kaklelio vėžys	10	80,0 (44,4; 97,5)	NV (9,3; NV)
Seilių liaukų vėžys	9	55,6 (21,2; 86,3)	10,9 (4,1; NV)
Kasos vėžys	5	0,0 (0,0; 52,2)	NV
Ekstramamarinė Pedžeto liga	1	100,0 (2,5; 100,0)	23,6 (NV; NV)
Galva ir kaklas	1	100,0 (2,5; 100,0)	NV
Lūpų ir (arba) burnos ertmės vėžys	1	0,0 (0; 97,5)	NV
Stemplės adenokarcinoma	1	100 (2,5; 100)	NV
Stemplės plokščialąstelinė karcinoma	1	0,0 (0; 97,5)	NV
Burnos ir ryklės navikas	1	100,0 (2,5; 100,0)	21,1 (NV; NV)
Išorinių lyties organų vėžys	1	100,0 (2,5; 100,0)	NV

PI = pasikliautinasis intervalas; NV = negalima vertinti

[†]Nustatyta tyrėjo

[‡]PI apskaičiuotas Clopper-Pearson metodu

[§]Apskaičiuota Kaplano-Mejerio metodu

Pagalbiniai tyrimai

DESTINY-Lung01 buvo 2 fazės, daugiacentris, atvirasis, 2 kohortų tyrimas, į kurį buvo įtrauktas ir kuriame buvo gydomas 181 pacientas, sergantis anksčiau gydytu, nerezekuotinu arba metastaziniu, HER2 teigiamu (IHC3+ ar IHC2+) arba HER2 mutavusiu nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu (NSPV). Pacientams buvo suleidžiama Enhertu 5,4 mg/kg infuzija į veną kas 3 savaites. Veiksmingumas buvo vertinamas tiriant pogrupį pacientų (N = 17), sergančių centralizuotai patvirtintu HER2 teigiamu (IHC3+) nesmulkiąsteliu plaučių vėžiu. Pirminis veiksmingumo kriterijus – patvirtintas OAD – buvo 52,9 % (95 % PI 27,8; 77,0), pagrindinis antrinis veiksmingumo kriterijus – AT – buvo 6,9 mėnesio (95 % PI 4,0; 9,8). Visos baigtys buvo vertinamos atliekant nepriklausomą centralizuotą vertinimą (angl. *independent central review*, ICR) pagal RECIST v1.1.

DESTINY-CRC02 buvo 2 fazės, daugiacentris, atvirasis, 2 grupių tyrimas, į kurį buvo įtraukti ir kuriame buvo gydomi 122 pacientai, sergantys anksčiau gydytu, nerezekuotinu arba metastaziniu, HER2 teigiamu (IHC3+ ar IHC2+/ISH+) kolorektaliniu vėžiu (KRV). Pacientams buvo suleidžiama Enhertu 5,4 mg/kg infuzija į veną kas 3 savaites. Veiksmingumas buvo vertinamas tiriant pogrupį pacientų (N = 64), sergančių centralizuotai patvirtintu HER2 teigiamu (IHC3+) KRV. Pirminis veiksmingumo kriterijus – patvirtintas OAD – buvo 46,9 % (95 % PI 34,3; 59,8), pagrindinis antrinis veiksmingumo kriterijus – AT – buvo 5,5 mėnesio (95 % PI 4,2; 8,1). Visos baigtys buvo vertinamos atliekant nepriklausomą centralizuotą vertinimą (angl. *independent central review*, ICR) pagal RECIST v1.1.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atleido nuo įpareigojimo pateikti tyrimų su visais vaikų populiacijos pogrupiais duomenis krūties vėžio, NSPV ir skrandžio vėžio indikacijai (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Vartojant rekomenduojamą Enhertu dozę, pacientams, kuriems nustatytas metastazinis krūties vėžys, NSPV ir HER2 teigiami (IHC 3+) solidiniai navikai (5,4 mg/kg), C_{max} geometrinis vidurkis (variacijos koeficientas [VK] %) esant pusiausvyrinei trastuzumabo derukstekano ir topoizomerazės I inhibitoriaus, DXd koncentracijai buvo atitinkamai 131 µg/ml (22 %) ir 5,1 ng/ml (47 %), AUC esant pusiausvyrinei trastuzumabo derukstekano ir DXd koncentracijai buvo atitinkamai 739 µg d./ml (34 %) ir 30,7 ng d./ml (49 %).

Vartojant rekomenduojamą Enhertu dozę, pacientams, sergantiems HER2 teigiamu skrandžio vėžiu (6,4 mg/kg), geometrinis vidutinis C_{max} esant pusiausvyrinei trastuzumabo derukstekano ir DXd koncentracijai buvo atitinkamai 131 µg/ml (21 %) ir 5,2 ng/ml (42,0 %), AUC esant pusiausvyrinei trastuzumabo derukstekano ir DXd koncentracijai buvo atitinkamai 762 µg d./ml (29 %) ir 32,1 ng d./ml (44,1 %).

Absorbcija

Trastuzumabas derukstekanas lašinamas į veną. Kitų vartojimo būdų tyrimų neatlikta.

Pasiskirstymas

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, įvertintas trastuzumabo derukstekano ir DXd centrinės kameros pasiskirstymo tūris (V_c) buvo atitinkamai 2,8 l ir 28,0 l. Įvertintas trastuzumabo derukstekano periferinės kameros pasiskirstymo tūris (V_p) buvo 6,0 l.

In vitro vidutinis DXd jungimasis prie žmogaus plazmos baltymų buvo maždaug 97 %.

In vitro DXd koncentracijos kraujyje ir plazmoje santykis buvo maždaug 0,6.

Biotransformacija

Vyksta lizosominių fermentų sąlygojamas trastuzumabo derukstekano intraląstelinis skilimas, kad būtų atpalaiduojamas DXd.

Tikėtina, kad humanizuotas HER2 IgG1 monokloninis antikūnas skyla į mažus peptidus ir aminorūgštis kataboliniais keliais taip pat kaip endogeninis IgG.

In vitro metabolizmo tyrimai su žmogaus kepenų mikrosomomis rodo, kad DXd daugiausiai metabolizuoja CYP3A4 oksidaciniais keliais ir jis nėra reikšmingai metabolizuojamas uridino difosfato-gliukuronoziltransferazių (UGT) arba kitų CYP fermentų.

Eliminacija

Metastazavusiu HER2 teigiamu, mažos HER2 raiškos krūties vėžiu arba HER2 mutavusiu NSPV sergantiems pacientams sulašinus į veną trastuzumabo derukstekano, remiantis populiacijų farmakokinetikos analize, trastuzumabo derukstekano klirensas buvo 0,4 l per parą, DXd klirensas buvo 18,4 l/h. Vietiškai išplitusia arba metastazine skrandžio arba SSJ adenokarcinoma sergantiems pacientams trastuzumabo derukstekano klirensas buvo maždaug 20 % didesnis nei metastaziniu HER2 teigiamu krūties vėžiu sergantiems pacientams. 3 ciklo metu tariamasis trastuzumabo derukstekano ir atpalaiduoto DXd pusinės eliminacijos laikas ($t_{1/2}$) buvo maždaug 7 paros. Nustatytas vidutinis trastuzumabo derukstekano kaupimasis (maždaug 35 % 3 ciklo metu, palyginti su 1 ciklu).

Suleidus DXd į veną žiurkėms, daugiausiai vaistinio preparato buvo pašalinama su išmatomis per tulžį. DXd buvo gausiausiai aptinkamas komponentas šlapime, išmatose ir tulžyje. Beždžionėms vieną kartą suleidus trastuzumabo derukstekano (6,4 mg/kg) į veną, nepakitęs atpalaiduotas DXd buvo gausiausiai aptinkamas komponentas šlapime ir išmatose. DXd pašalinimas žmonėms neištirtas.

In vitro sąveika

Enhertu poveikis kitų vaistinių preparatų farmakokinetikai

In vitro tyrimai rodo, kad DXd neslopina pagrindinių CYP450 fermentų, įskaitant CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ir 3A. *In vitro* tyrimai rodo, kad DXd neslopina OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP arba BSEP nešiklių.

Kitų vaistinių preparatų poveikis Enhertu farmakokinetikai

In vitro DXd buvo P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 ir BCRP substratas.

Vartojant vaistinius preparatus, kurie yra MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B arba BCRP nešiklių inhibitoriai, kliniškai reikšminga sąveika nėra tikėtina (žr. 4.5 skyrių).

Tiesinis / netiesinis pobūdis

Į veną suleisto trastuzumabo derukstekano ir atpalaiduoto DXd ekspozicija didėjo proporcingai dozei vartojant nuo 3,2 mg/kg iki 8,0 mg/kg dozių intervalą (maždaug 0,6-1,5 karto didesnę už rekomenduojamą dozę), kintamumas tarp pacientų buvo mažas arba vidutinis. Remiantis populiacijų farmakokinetikos analize, trastuzumabo derukstekano ir DXd eliminacijos klirenso kintamumas tarp pacientų buvo atitinkamai 24 % ir 28 %, pasiskirstymo centrinis tūris buvo atitinkamai 16 % ir 55 %. Trastuzumabo derukstekano ir DXd AUC verčių (ploto po koncentracijos serume ir laiko kreive) kintamumas tarp pacientų buvo atitinkamai maždaug 8 % ir 14 %.

Ypatingos populiacijos

Remiantis populiacijų farmakokinetikos analize, amžius (20-96 metai), rasė, etninė kilmė, lytis ir kūno svoris kliniškai reikšmingos įtakos trastuzumabo derukstekano arba atpalaiduoto DXd ekspozicijai neturėjo.

Senyvi pacientai

Populiacijos FK analizė parodė, kad amžius (20-96 metų intervalas) neveikė trastuzumabo derukstekano FK.

Sutrikusi inkstų funkcija

Specialaus inkstų funkcijos sutrikimo tyrimo neatlikta. Remiantis populiacijų farmakokinetikos analize, į kurią buvo įtraukti pacientai, kuriems buvo lengvas (kreatinino klirensas [KLkr] ≥ 60 ir < 90 ml/min.) arba vidutinio sunkumo (KLkr ≥ 30 ir < 60 ml/min.) inkstų funkcijos sutrikimas (vertinamas pagal Cockcroft-Gault metodą), atpalaiduoto DXd farmakokinetikai lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų funkcijos sutrikimas, palyginti su normalia inkstų funkcija (KLkr ≥ 90 ml/min.), įtakos neturėjo.

Sutrikusi kepenų funkcija

Specialaus kepenų funkcijos sutrikimo tyrimo neatlikta. Remiantis populiacijų farmakokinetikos analize, pakitimų poveikis trastuzumabo derukstekano farmakokinetikai pacientams, kurių bendro bilirubino koncentracija $\leq 1,5$ karto viršija VNR, nepriklausomai nuo AST aktyvumo, nėra kliniškai reikšmingas. Duomenų apie pacientus, kurių bendro bilirubino koncentracija nuo $> 1,5$ iki 3 kartų viršija VNR, nepriklausomai nuo AST aktyvumo, nepakanka, todėl negalima daryti išvadų; duomenų apie pacientus, kurių bendro bilirubino koncentracija > 3 kartus viršija VNR, nepriklausomai nuo AST aktyvumo, nėra (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vaikų populiacija

Trastuzumabo derukstekano farmakokinetikos tyrimų, kuriuose dalyvautų vaikai arba paaugliai, neatlikta.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Gyvūnams nustatytas toksinis poveikis limfinės ir hematopoetinės sistemos organams, žarnynui, inkstams, plaučiams, sėklidėms ir odai po trastuzumabo derukstekano vartojimo, esant topoizomerazės I inhibitoriaus (DXd) ekspozicijai mažesnei už klinikinę ekspoziciją plazmoje. Šiems gyvūnams antikūno ir vaisto konjugato (AVK) ekspozicija yra panaši arba didesnė už klinikinę ekspoziciją plazmoje.

DXd buvo klastogeniškas atliekant *in vivo* žiurkių kaulų čiulpų mikrobranduolių tyrimą ir *in vitro* chromosomų nukrypimų tyrimą su kininio žiurkėnuko plaučių ląstelėmis, jis nebuvo mutageniškas atliekant *in vitro* atvirkštinės bakterijų mutacijos tyrimą.

Trastuzumabo derukstekano kancerogeniškumo tyrimų neatlikta.

Specialių trastuzumabo derukstekano poveikio vaisingumui tyrimų neatlikta. Remiantis su gyvūnais atliktais bendrais toksinio poveikio tyrimais, trastuzumabas derukstekanas gali veikti vyrų reprodukcinę funkciją ir vaisingumą.

Trastuzumabo derukstekano toksinio poveikio gyvūnų reprodukcijai arba vystymuisi tyrimų neatlikta. Remiantis su gyvūnais atliktais bendrais toksinio poveikio tyrimais, trastuzumabas derukstekanas ir DXd turėjo toksinį poveikį greitai besidalijančioms ląstelėms (limfinės sistemos / hematopoetiniams organams, žarnynui arba sėklidėms), DXd turėjo genotoksinį poveikį, tai rodo galimą toksinį poveikį embrionui ir teratogeninį poveikį.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

L-histidinas
L-histidino hidrochloridas monohidratas
Sacharozė
Polisorbatas 80 (E433)

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

Natrio chlorido infuzinio tirpalo negalima naudoti ruošiant arba skiedžiant, nes gali susidaryti dalelių.

6.3 Tinkamumo laikas

Neatidarytas flakonas

4 metai.

Paruoštas tirpalas

Nustatyta, kad atidarius pakuotę vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios iki 48 valandų, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje.

Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Jeigu vaistinis preparatas nėra iš karto vartojamas, už laikymo trukmę ir sąlygas atidarius pakuotę atsako vartotojas; paprastai leidžiama laikyti ne ilgiau kaip 24 valandas 2 °C – 8 °C temperatūroje, išskyrus tuos atvejus, kai buvo ruošama kontroliuojamomis ir patvirtintomis aseptinėmis sąlygomis.

Praskiestas tirpalas

Rekomenduojama praskiestą tirpalą iš karto vartoti. Jeigu vaistinis preparatas nėra iš karto vartojamas, paruoštą tirpalą, praskiestą infuziniuose maišeliuose, kuriuose yra 5 % gliukozės tirpalo, galima laikyti kambario temperatūroje ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) ne ilgiau kaip 4 valandas, įskaitant ruošimą ir infuziją, arba šaldytuve $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas, saugant nuo šviesos.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Enhertu tiekiamas 10 ml 1 tipo gintaro spalvos borosilikatinio stiklo flakone, užkimštame fluoro kaučiuku laminuoto butilo kaučiuko kamščiu ir uždengtame geltonu nuplėšiamuoju polipropileno / užlankstyto aliuminio dangteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Kad nebūtų suklysta dėl vaistinio preparato, svarbu patikrinti flakonų etiketes, užtikrinant, kad vaistinis preparatas, kurį ketinama ruošti ir lašinti, yra Enhertu (trastuzumabas derukstekanas), o ne trastuzumabas arba trastuzumabas emtansinas.

Reikia taikyti atitinkamas chemoterapinių vaistinių preparatų ruošimo procedūras. Toliau nurodytas ruošimo ir skiedimo procedūras reikia vykdyti laikantis atitinkamų aseptikos reikalavimų.

Ruošimas

- Vaistinį preparatą reikia ruošti prieš pat skiedžiant.
- Visai dozei gali prireikti daugiau nei vieno flakono. Apskaičiuokite dozę (mg), bendrą reikiamo paruošto Enhertu tirpalo tūrį ir reikiamą Enhertu flakono (-ų) skaičių (žr. 4.2 skyrių).
- Paruoškite kiekvieną 100 mg flakoną, steriliu švirkštu lėtai suleisdami 5 ml injekcinio vandens į kiekvieną flakoną, kad gautumėte galutinę 20 mg/ml koncentraciją.
- Švelniai pavartykite flakoną, kol vaistinis preparatas visiškai ištirps. Nekratykite.
- Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Nustatyta, kad jeigu vaistinis preparatas nėra iš karto vartojamas, vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios iki 48 valandų, laikant $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje. Paruoštus Enhertu flakonus laikykite šaldytuve $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje, saugodami nuo šviesos. Negalima užšaldyti.
- Paruoštame vaistiniame preparate nėra konservantų, jis skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Skiedimas

- Apskaičiuotą kiekį iš flakono (-ų) įtraukite steriliu švirkštu. Patikrinkite, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir ar nepakito jo spalva. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis arba gelsvas. Jei pastebėjote matomų dalelių arba tirpalas yra drumstas ar pakito jo spalva, tirpalo nevartokite.
- Praskieskite apskaičiuotą paruošto Enhertu tūrį infuziniame maišelyje, kuriame yra 100 ml 5 % gliukozės infuzinio tirpalo. Negalima naudoti natrio chlorido tirpalo (žr. 6.2 skyrių).

Rekomenduojama naudoti infuzinį maišelį, pagamintą iš polivinilchlorido arba poliolefino (etileno ir polipropileno kopolimero).

- Švelniai apverskite infuzinį maišelį, kad tirpalas gerai susimaišytų. Nekratykite.
- Uždenkite infuzinį maišelį, kad apsaugotumėte nuo šviesos.
- Jeigu vaistinis preparatas nėra iš karto vartojamas, laikykite kambario temperatūroje ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) ne ilgiau kaip 4 valandas, įskaitant ruošimą ir infuziją, arba šaldytuve $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas, saugodami nuo šviesos. Negalima užšaldyti.
- Nesuvartotą flakone likusį tirpalą išmeskite.

Vartojimas

- Jeigu paruoštas infuzinis tirpalas buvo laikomas šaltai ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$), rekomenduojama prieš vartojant palaukti, kol tirpalas sušils iki kambario temperatūros, saugant nuo šviesos.
- Lašinkite Enhertu infuziją į veną, naudodami tik 0,20 arba 0,22 mikrono įtaisytoji polietersulfono (PES) arba polisulfono (PS) filtrą.
- Pradinė dozė turi būti sulašinama infuzija į veną per 90 minučių. Jeigu ankstesnė infuzija buvo gerai toleruojama, kitas Enhertu dozes galima sulašinti per 30 minučių. Negalima leisti į veną srove arba boliusu (žr. 4.2 skyrių).
- Uždenkite infuzinį maišelį, kad apsaugotumėte nuo šviesos.
- Negalima maišyti Enhertu su kitais vaistiniais preparatais arba leisti kitus vaistinius preparatus per tą pačią intraveninę liniją.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vokietija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/20/1508/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2021 m. sausio 18 d.
Paskutinio perregistravimo data 2025 m. lapkričio 21 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS
IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI
REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR
VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI
UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI
POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS
REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveicarija

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vokietija

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Reglamento (EB) Nr. 507/2006 9 straipsnyje, atsižvelgiant į tai, registruotojas pateikia PASP kas 6 mėnesius.

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatyta Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

Saugiam ir veiksmingam vaistinio preparato vartojimui reikalingos papildomos rizikos mažinimo priemonės.

Prieš trastuzumabą derukstekaną pateikdamas į rinką kiekvienoje valstybėje narėje, registruotojas privalo suderinti švietimo programos (Sveikatos priežiūros specialisto [SPS] vadovo, IPL / pneumonitui skirtos paciento kortelės ir SPS vadovo dėl klaidų, susijusių su vaistų supainiojimu) turinį

ir formą, įskaitant visuomenės informavimo, platinimo metodus ir visus kitus programos aspektus, su kompetentinga nacionaline institucija.

Švietimo programos tikslai:

- I) užtikrinti ankstyvą intersticinės plaučių ligos (IPL) / pneumonito atpažinimą, kad būtų galima nedelsiant skirti tinkamą gydymą ir mažinti būklės blogėjimą;
- II) pagerinti SPS informuotumą apie galimą su vaistinių preparatų supainiojimu susijusią vaistinio preparato klaidų riziką dėl to, kad yra daug vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trastuzumabo ir trastuzumabo emtansino.

Registruotojas užtikrina, kad kiekvienoje valstybėje narėje, kurios rinkai tiekiamas trastuzumabas derukstekanas, visiems SPS ir pacientams, kurie, tikėtina, skirs arba kuriems bus skiriamas trastuzumabas derukstekanas, būtų pateikiama toliau nurodyta mokomoji medžiaga.

I) Rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams (SPS) dėl IPL / pneumonito

Rekomendacijose SPS yra šie pagrindiniai elementai:

- svarbių duomenų apie trastuzumabo derukstekano sukeliamą IPL / pneumonitą (pvz., dažnį, laipsnį, laiką iki pradžios), gautų klinikinių tyrimų metu, santrauka;
- trastuzumabu derukstekanu gydomų pacientų IPL / pneumonito atitinkamos stebėsenos ir vertinimo aprašymas;
- trastuzumabu derukstekanu gydomų pacientų IPL / pneumonito gydymo išsamus aprašymas, įskaitant rekomendacijas dėl laikino vaisto vartojimo sustabdymo, dozės sumažinimo ir gydymo nutraukimo;
- priminimas SPS, kad kiekvieno paciento apsilankymo metu jie turi pakartoti informaciją apie IPL / pneumonito požymius ir simptomus, įskaitant, kada pacientas turi kreiptis į SPS (pvz., simptomus, į kuriuos reikia atkreipti dėmesį, kaip svarbu dalyvauti numatytuose apsilankymuose);
- priminimas SPS pateikti pacientui paciento kortelę (PK), įskaitant patarimą, kad pacientas visada turėtų PK su savimi.

II) Rekomendacijos sveikatos priežiūros specialistams, kad būtų išvengta vaistinio preparato klaidų

Rekomendacijose SPS yra šie pagrindiniai elementai:

- įspėjimas SPS apie galimą Enhertu (trastuzumabo derukstekano) bei kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trastuzumabo, ir į HER2 nukreipto antikūno ir vaisto konjugato Kadcylo (trastuzumabo emtansino) sumaišymo riziką;
- priemonės, skirtos vaistinio preparato recepto išrašymo klaidų dėl veikliųjų medžiagų pavadinimų panašumų rizikai sumažinti, ir priemonės, skirtos gydytojams klaidoms išvengti recepto išrašymo fazėje;
- Enhertu (trastuzumabo derukstekano) bei kitų vaistinių preparatų, kurių sudėtyje yra trastuzumabo, ir į HER2 nukreipto antikūno ir vaisto konjugato Kadcylo (trastuzumabo emtansino) prekinės išvaizdos palyginimas;
- galimos rizikos mažinimo strategijos, padedančios vaistininkams išvengti klaidų vaistinio preparato ruošimo fazėje;
- išsami informacija apie dozavimą, vartojimo metodą ir ruošimą bei nurodymus slaugytojams, kad būtų išvengta vaistinio preparato klaidų vartojimo fazėje.

III) Paciento kortelė

Paciento kortelėje yra šie pagrindiniai elementai:

- svarbios IPL / pneumonito rizikos, susijusios su trastuzumabo derukstekano vartojimu, aprašymas;
- pagrindinių IPL / pneumonito požymių bei simptomų aprašymas ir rekomendacijos, kada pacientas turi kreiptis į SPS;

- trastuzumabą derukstekaną skiriančio asmens kontaktiniai duomenys;
- abipusė nuoroda į paciento informacinį lapelį.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINIS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14-a straipsniu, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šias užduotis:

Aprašymas	Terminas
Siekiant patvirtinti Enhertu veiksmingumą ir saugumą gydant suaugusius pacientus, sergančius išplitusiu NSPV, kurių navikai turi aktyvuojančią HER2 (ERBB2) mutaciją ir kuriems reikalingas sisteminis gydymas po chemoterapijos platinos pagrindu su imunoterapija arba be jos, registruotojas turi pateikti rezultatus tyrimo DESTINY-Lung04 – atviro, atsitiktinių imčių, daugiacentrio, 3 fazės tyrimo, skirto įvertinti trastuzumabo derukstekano kaip pirmos eilės gydymo veiksmingumą ir saugumą gydant nerezekuotinę, vietiškai išplitusį arba metastazinę NSPV, turintį HER2 egzono 19 arba 20 mutacijas.	2026 m. gruodžio 31 d.
Siekiant patvirtinti Enhertu veiksmingumą ir saugumą gydant suaugusius pacientus, kuriems nustatyti nerezekuotini arba metastaziniai HER2 teigiami (IHC3+) solidiniai navikai, kuriems buvo taikomas ankstesnis gydymas ir kuriems nėra tinkamų gydymo galimybių, registruotojas turi pateikti tyrimo DESTINY-PanTumor02 – 2 fazės, daugiacentrio, atvirojo tyrimo, skirto įvertinti trastuzumabo derukstekano (T-DXd, DS-8201a) veiksmingumą ir saugumą gydant atrinktus HER2 teigiamus navikus, – rezultatus.	2027 m. birželio 30 d.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Enhertu 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabum deruxtecanum

2. VEIKLIOJI MEDŽIAGA IR JOS KIEKIS

Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 100 mg trastuzumabo derukstekano.
Paruošus viename 5 ml tirpalo flakone yra 20 mg/ml trastuzumabo derukstekano.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė, polisorbatas 80 (E433).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS

Leisti į veną paruošus ir praskiedus.
Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITI SPECIALŪS ĮSPĖJIMAI (JEI REIKIA)

Citotoksiškas

Negalima vietoj Enhertu skirti trastuzumabo ar trastuzumabo emtansino.

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Munich

Vokietija

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/20/1508/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA****16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC

SN

NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ
FLAKONO ETIKETĖ**

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS

Enhertu 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
trastuzumabum deruxtecanum
Leisti i.v. paruošus ir praskiedus

2. VARTOJIMO METODAS

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

100 mg

6. KITA

Citotoksiškas

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Enhertu 100 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui trastuzumabas derukstekanas (*trastuzumabum deruxtecanum*)

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokią Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jums lašinant vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Enhertu ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jums lašinant Enhertu
3. Kaip Jums bus lašinamas Enhertu
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Enhertu
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Enhertu ir kam jis vartojamas

Kas yra Enhertu

Enhertu yra vaistas nuo vėžio, kurio sudėtyje yra veikliosios medžiagos trastuzumabo derukstekano. Viena vaisto dalis yra monokloninis antikūnas, kuris specifiskai jungiasi su ląstelėmis, kurių paviršiuje yra baltymo žmogaus epidermio augimo faktoriaus receptoriaus 2 (angl. *human epidermal growth factor receptor 2*, HER2) (HER2 teigiamomis), kaip ir kai kuriose vėžinėse ląstelėse. Kita veiklioji Enhertu dalis yra DXd – medžiaga, galinti žudyti vėžines ląsteles. Vaistui prisijungus prie HER2 teigiamų vėžinių ląstelių, DXd patenka į ląsteles ir žudo jas.

Kam Enhertu vartojamas

Enhertu skirtas gydyti suaugusiesiems:

- kurie serga **HER2 teigiamu krūties vėžiu**, kuris išplito į kitas kūno dalis (metastazine liga) arba kurio negalima pašalinti operacija, ir kuriems buvo mėginta taikyti vieną arba daugiau kitų gydymo režimų, specifiskai skirtų HER2 teigiamam krūties vėžiui gydyti;
- kurie serga **mažos HER2 arba ultramažos HER2 raiškos krūties vėžiu**, kuris išplito į kitas kūno dalis (metastazine liga) arba kurio negalima pašalinti operacija, ir kuriems jau taikytas gydymas. Bus atliktas tyrimas, kuriuo bus patikrinta, ar Enhertu Jums tinka;
- kurie serga **HER2 mutavusiu nesmulkiąstelinio plaučių vėžiu**, kuris išplito į kitas kūno dalis, arba kurio negalima pašalinti operacija, ir kurie buvo gydyti anksčiau. Bus atliktas tyrimas, kuriuo bus patikrinta, ar Enhertu Jums tinka;
- kurie serga **HER2 teigiamu skrandžio vėžiu**, kuris išplito į kitas kūno dalis arba į šalia skrandžio esančias sritis ir kurio negalima pašalinti operacija, ir kuriems buvo mėginta taikyti kitą gydymo režimą, specifiskai skirtą HER2 teigiamam skrandžio vėžiui gydyti.
- **Kiti HER2 teigiami solidiniai navikai**, kurie išplito į kitas kūno dalis (metastazinė liga) arba kurių negalima pašalinti chirurginiu būdu, kuriems buvo taikomas ankstesnis gydymas ir kuriems nėra tinkamų gydymo galimybių. Bus atliktas tyrimas, siekiant patikrinti, ar Enhertu Jums tinka.

2. Kas žinotina prieš Jums lašinant Enhertu

Enhertu Jums lašinti draudžiama

- jeigu yra alergija trastuzumabui derukstekanui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje).

Jeigu abejojate, ar Jums yra alergija, prieš Jums lašinant Enhertu, pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju, prieš pradedant Jums lašinti Enhertu arba gydymo metu, jeigu Jums yra:

- kosulys, dusulys, karščiavimas arba kiti nauji arba pasunkėję kvėpavimo sutrikimai. Tai gali būti sunkios ir galimai mirtinos plaučių ligos, vadinamos intersticine plaučių liga, simptomai. Ankstesnė plaučių liga arba inkstų funkcijos sutrikimai gali padidinti intersticinės plaučių ligos pasireiškimo riziką. Gydytojui gali reikėti stebėti Jūsų plaučių būklę, kol vartosite šį vaistą;
- šaltkrėtis, karščiavimas, žaizdelės burnoje, skrandžio skausmas arba skausmas šlapinantis. Tai gali būti infekcijos, kurią sukelia sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičius, simptomai;
- naujai atsiradęs arba pasunkėjęs dusulys, kosulys, nuovargis, kulkšnių arba kojų patinimas, nereguliarus širdies plakimas, staigus svorio prieaugis, svaigulys arba sąmonės netekimas. Tai gali būti būklės, dėl kurios širdis negeba pakankamai gerai pumpuoti kraujo (kairiojo skilvelio disfunkcijos), simptomai;
- kepenų funkcijos sutrikimai. Gydytojui gali reikėti stebėti Jūsų kepenų būklę, kol vartosite šį vaistą.

Prieš pradedant gydymą Enhertu ir gydymo metu gydytojas atliks tyrimus.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 18 metų pacientams Enhertu vartoti nerekomenduojama. Taip yra dėl to, kad nėra informacijos apie tai, kaip vaistas veikia šią amžiaus grupę.

Kiti vaistai ir Enhertu

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba slaugytojui.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

- Nėštumas**
Enhertu **nerekomenduojama** vartoti nėštumo metu, nes šis vaistas gali pakenkti Jūsų negimusiam kūdikiui.
Jeigu esate nėščia, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti prieš gydymą arba gydymo metu, nedelsdama pasitarkite su gydytoju.
- Žindymas**
Negalima žindyti gydymo Enhertu metu ir bent 7 mėnesius po paskutinės dozės vartojimo. Žindyti negalima dėl to, kad nežinoma, ar Enhertu išsiskiria į motinos pieną. Aptarkite tai su gydytoju.
- Kontracepcija**
Gydymo Enhertu metu naudokite veiksmingą kontracepcijos (apsaugos nuo nėštumo) metodą, kad nepastotumėte.

Enhertu vartojančios moterys turi toliau naudoti kontracepcijos metodą bent 7 mėnesius po paskutinės Enhertu dozės vartojimo.

Enhertu vartojantys vyrai, kurių partnerė gali pastoti, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą:

- gydymo metu ir
- bent 4 mėnesius po paskutinės Enhertu dozės vartojimo.

Pasitarkite su gydytoju dėl Jums tinkamiausio kontracepcijos metodo. Taip pat pasitarkite su gydytoju prieš nustodami naudoti kontracepcijos metodą.

- **Vaisingumas**

Jeigu esate vyras, gydomas Enhertu, Jums negalima pradėti vaiko 4 mėnesius po gydymo ir prieš gydymą turite pasitarti dėl spermos užkonservavimo, nes vaistas gali sumažinti Jūsų vaisingumą. Todėl prieš pradėdami gydymą, turite aptarti tai su gydytoju.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Enhertu gebėjimo vairuoti ar valdyti mechanizmus veikti neturėtų. Būkite atsargūs, jeigu jaučiatės pavargę, apsvaigę arba skauda galvą.

Enhertu sudėtyje yra polisorbato 80

Kiekviename šio vaisto 100 mg flakone yra 1,5 mg polisorbato 80.

Polisorbatai gali sukelti alerginių reakcijų. Jei žinote, kad Jūs esate alergiškas bet kokiai medžiagai, pasakykite gydytojui.

3. Kaip Jums bus lašinamas Enhertu

Enhertu Jums bus lašinamas ligoninėje arba klinikoje:

- Rekomenduojama Enhertu dozė, skirta:
 - HER2 teigiamam arba mažos HER2 raiškos ar ultramažos HER2 raiškos krūties vėžiui, HER2 mutavusiam nesmulkiašteliniam plaučių vėžiui arba kitiems HER2 teigiamiems solidiniams navikams gydyti, yra 5,4 mg kiekvienam Jūsų kūno svorio kilogramui, vartojama kas 3 savaites;
 - HER2 teigiamam skrandžio vėžiui gydyti, yra 6,4 mg kiekvienam Jūsų kūno svorio kilogramui, vartojama kas 3 savaites.
- Gydytojas arba slaugytojas Jums lašins Enhertu į veną infuzijos būdu (lašeline).
- Pirmoji infuzija truks 90 minučių. Jeigu pirmoji infuzija praeis gerai, kitų apsilankymų metu infuzija gali būti sulašinama per 30 minučių.
- Gydytojas nuspręs, kiek gydymo ciklą Jums reikės.
- Prieš kiekvieną Enhertu infuziją gydytojas gali skirti vaistų, kurie padės išvengti pykinimo ir vėmimo.
- Jeigu Jums pasireiškia su infuzija susijusių simptomų, gydytojas arba slaugytojas gali sulėtinti infuziją arba laikinai sustabdyti arba nutraukti gydymą.
- Prieš pradėdami gydymą Enhertu ir gydymo metu gydytojas atliks tyrimus, tarp kurių gali būti:
 - kraujo tyrimai, skirti kraujo ląstelėms, kepenims ir inkstams patikrinti;
 - tyrimai, skirti širdžiai ir plaučiams patikrinti.
- Gydytojas gali sumažinti Jūsų dozę arba laikinai ar visiškai nutraukti gydymą, priklausomai nuo Jums pasireiškiančio šalutinio poveikio.

Jeigu praleidote apsilankymą, kad Jums būtų sulašintas Enhertu

Nedelsdami kreipkitės į gydytoją, kad susitartumėte dėl kito apsilankymo.

Labai svarbu nepraleisti šio vaisto dozės.

Jeigu nustota Jums lašinti Enhertu

Negalima nutraukti gydymo Enhertu nepasitarus su gydytoju.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba slaugytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui.

Jeigu Jums pasireiškė bet kuris iš toliau nurodytų simptomų, **nedelsdami pasitarkite su gydytoju**. Tai gali būti sunkios, galimai mirtinos būklės požymiai. Nedelsiant pradedant gydymą, galima išvengti šių sutrikimų pasunkėjimo.

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- Plaučių liga, vadinama intersticine plaučių liga, su simptomais, tarp kurių gali būti kosulys, dusulys, karščiavimas arba kiti nauji arba pasunkėję kvėpavimo sutrikimai.
- Infekcija, kurią sukelia sumažėjęs neutrofilų (tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių) skaičius su simptomais, tarp kurių yra šaltkrėtis, karščiavimas, žaizdelės burnoje, skrandžio skausmas arba skausmas šlapinantis.
- Širdies sutrikimas, vadinamas kairiojo skilvelio disfunkcija, su simptomais, tarp kurių gali būti naujas arba pasunkėjęs dusulys, kosulys, nuovargis, kulkšnių arba kojų patinimas, nereguliarus širdies plakimas, staigus svorio prieaugis, svaigulys arba sąmonės netekimas.

Kitas šalutinis poveikis

Šalutinio poveikio dažnis ir sunkumas gali skirtis priklausomai nuo dozės. Jeigu pasireiškė bet kuris toliau nurodytas šalutinis poveikis, pasakykite gydytojui arba slaugytojui:

Labai dažnas (gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- pykinimas (pykinimo pojūtis), vėmimas;
- nuovargio pojūtis (nuovargis);
- sumažėjęs apetitas;
- kraujo tyrimai, rodantys sumažėjusį raudonųjų arba baltųjų kraujo ląstelių arba trombocitų skaičių;
- plaukų slinkimas (alopecija);
- viduriavimas;
- vidurių užkietėjimas;
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusį kepenų fermentų, pvz., transaminazių, aktyvumą;
- raumenų ir kaulų skausmas;
- pilvo skausmas;
- karščiavimas (pireksija);
- svorio kritimas;
- nosies ir gerklės infekcijos, įskaitant į gripą panašius simptomus;
- galvos skausmas;
- pūslelės burnoje arba aplink burną (stomatitas);
- kosulys;
- kraujo tyrimai, rodantys mažą kalio koncentraciją kraujyje;
- plaučių sutrikimai (intersticinė plaučių liga);
- susilpnėjusi širdies pumpavimo funkcija.

Dažnas (gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų)

- kosulys su skrepliais, karščiavimas, šaltkrėtis (plaučių uždegimas);
- nevirškinimas (dispepsija);

- kvėpavimo sutrikimai (dispnėja);
- kulkšnių ir pėdų patinimas (periferinė edema);
- kraujavimas iš nosies (epistaksė);
- pakitęs / blogas skonis burnoje (disgeuzija);
- svaigulys;
- išbėrimas;
- kraujo tyrimai, rodantys padidėjusią bilirubino koncentraciją, padidėjusį šarminės fosfatazės aktyvumą arba kreatinino koncentraciją;
- kraujo tyrimai, rodantys sumažėjusį raudonųjų kraujo ląstelių, baltųjų kraujo ląstelių ir trombocitų skaičių (pancitopenija);
- niežėjimas;
- sausos akys;
- odos patamsėjimas (odos hiperpigmentacija);
- neryškus matymas;
- troškulis, džiūstanti burna (dehidratacija);
- skrandžio uždegimas (gastritas);
- padidėjęs dujų kaupimasis skrandyje arba žarnyne, pilvo pūtimas;
- reakcijos, susijusios su vaisto infuzija, tarp kurių gali būti karščiavimas, šaltkrėtis, veido paraudimas, niežulys arba išbėrimas;
- karščiavimas kartu su sumažėjusiu baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičiumi.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Enhertu

Sveikatos priežiūros specialistai laikys Enhertu ligoninėje arba klinikoje, kurioje Jums taikomas gydymas. Laikymo sąlygos nurodytos toliau.

- Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.
- Ant išorinės dėžutės ir flakono po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.
- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C). Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos. Negalima užšaldyti.
- Paruoštas infuzinis tirpalas išlieka stabilus iki 24 valandų, laikant 2 °C - 8 °C temperatūroje saugant nuo šviesos, po to jį reikia išmesti.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Enhertu sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra trastuzumabas derukstekanas.
Viename miltelių infuzinio tirpalo koncentratui flakone yra 100 mg trastuzumabo derukstekano. Paruošus viename 5 ml tirpalo flakone yra 20 mg/ml trastuzumabo derukstekano.
- Pagalbinės medžiagos yra L-histidinas, L-histidino hidrochloridas monohidratas, sacharozė ir polisorbatas 80 (E433).

Enhertu išvaizda ir kiekis pakuotėje

Enhertu yra balti arba gelsvai balti liofilizuoti milteliai, tiekiami skaidraus gintaro spalvos stiklo flakone, užkimštame guminiu kamščiu, apgaubtame aliuminio gaubtelio bei uždengtame plastikiniu nuplėšiamuoju dangteliu.

Kiekvienoje dėžutėje yra 1 flakonas.

Registruotojas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 Munich
Vokietija

Gamintojas

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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 Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m. {mėnesio} mėn.}.

Šio vaisto registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistą. Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<https://www.ema.europa.eu/>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams.

Kad nebūtų suklysta dėl vaistinio preparato, patikrinkite flakonų etiketes, kad užtikrintumėte, jog vaistinis preparatas, kurį ketinama ruošti ir lašinti, yra Enhertu (trastuzumabas derukstekanas), o ne trastuzumabas arba trastuzumabas emtansinas.

Reikia taikyti atitinkamas chemoterapinių vaistinių preparatų ruošimo procedūras. Toliau nurodytas ruošimo ir skiedimo procedūras reikia vykdyti laikantis atitinkamų aseptikos reikalavimų.

Ruošimas

- Vaistinį preparatą reikia ruošti prieš pat skiedžiant.
- Visai dozei gali prireikti daugiau nei vieno flakono. Apskaičiuokite dozę (mg), bendrą reikiamo paruošto Enhertu tirpalo turį ir reikiamą Enhertu flakono (-ų) skaičių.
- Paruoškite kiekvieną 100 mg flakoną, steriliu švirkštu lėtai suleidami 5 ml injekcinio vandens į kiekvieną flakoną, kad gautumėte galutinę 20 mg/ml koncentraciją.
- Švelniai pavartykite flakoną, kol vaistinis preparatas visiškai ištirps. Nekratykite.
- Kad būtų išvengta užteršimo mikroorganizmais, vaistinį preparatą reikia vartoti nedelsiant. Nustatyta, kad jeigu vaistinis preparatas nėra iš karto vartojamas, vaistinio preparato cheminės ir fizinės savybės išlieka stabilios iki 48 valandų, laikant 2 °C – 8 °C temperatūroje. Paruoštus

Enhertu flakonus laikykite šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje, saugodami nuo šviesos. Negalima užšaldyti.

- Paruoštame vaistiniame preparate nėra konservantų, jis skirtas tik vienkartiniam vartojimui.

Skiedimas

- Apskaičiuotą kiekį iš flakono (-ų) įtraukite steriliu švirkštu. Patikrinkite, ar paruoštame tirpale nėra dalelių ir ar nepakito jo spalva. Tirpalas turi būti skaidrus ir bespalvis arba gelsvas. Jei pastebėjote matomų dalelių arba tirpalas yra drumstas ar pakito jo spalva, tirpalo nevartokite.
- Praskieskite apskaičiuotą paruošto Enhertu tūrį infuziniame maišelyje, kuriame yra 100 ml 5 % gliukozės infuzinio tirpalo. Negalima naudoti natrio chlorido tirpalo. Rekomenduojama naudoti infuzinį maišelį, pagamintą iš polivinilchlorido arba poliolefino (etileno ir polipropileno kopolimero).
- Švelniai apverskite infuzinį maišelį, kad tirpalas gerai susimaišytų. Nekratykite.
- Uždenkite infuzinį maišelį, kad apsaugotumėte nuo šviesos.
- Jeigu vaistinis preparatas nėra iš karto vartojamas, laikykite kambario temperatūroje ($\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$) ne ilgiau kaip 4 valandas, įskaitant ruošimą ir infuziją, arba šaldytuve 2 °C – 8 °C temperatūroje ne ilgiau kaip 24 valandas, saugodami nuo šviesos. Negalima užšaldyti.
- Nesuvartotą flakone likusį tirpalą išmeskite.

Vartojimas

- Jeigu paruoštas infuzinis tirpalas buvo laikomas šaltai (2 °C – 8 °C), rekomenduojama prieš vartojant palaukti, kol tirpalas sušils iki kambario temperatūros, saugant nuo šviesos.
- Lašinkite Enhertu infuziją į veną, naudodami tik 0,20 arba 0,22 mikrono įtaisytąjį polietersulfono (PES) arba polisulfono (PS) filtrą.
- Pradinė dozė turi būti sulašinama infuzija į veną per 90 minučių. Jeigu ankstesnė infuzija buvo gerai toleruojama, kitas Enhertu dozes galima sulašinti per 30 minučių. Negalima leisti į veną srove arba boliusu.
- Uždenkite infuzinį maišelį, kad apsaugotumėte nuo šviesos.
- Negalima maišyti Enhertu su kitais vaistiniais preparatais arba leisti kitus vaistinius preparatus per tą pačią intraveninę liniją.

Atliekų tvarkymas

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.