

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Enhertu 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg trastuzumaba derukstekāna (*trastuzumabum deruxtecenum*). Pēc sagatavošanas viens flakons ar 5 ml šķīduma satur 20 mg/ml trastuzumaba derukstekāna (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Trastuzumaba derukstekāns ir antivielas–zāļu konjugāts (*antibody-drug conjugate* – ADC), kas satur humanizētu anti-HER2 IgG1 monoklonālo antivielu (*monoclonal antibody* – mAb) ar tādu pašu aminoskābju secību kā trastuzumabam, iegūtu no zīdītāju (Ķīnas kāmjā olnīcu) šūnām, kuras kovalenti saistītas ar eksatekāna atvasinājumu un topoizomerāzes I inhibitoru DXd, izmantojot uz tetrapeptīda bāzes sašķelamu saiti. Katrai antivielu molekulai ir piesaistītas apmēram 8 derukstekāna molekulas.

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs 100 mg flakons satur 1,5 mg polisorbāta 80 (E433).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts līdz dzeltenīgi balts liofilizēts pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Krūts vēzis

##### *HER2 pozitīvs krūts vēzis*

Enhertu monoterapijā ir paredzēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir nerezecējams vai metastātisks HER2 pozitīvs krūts vēzis un kuri iepriekš ir saņēmuši vienu vai vairākas anti-HER2 shēmas.

##### *Zema HER2 līmeņa un īpaši zema HER2 līmeņa krūts vēzis*

Enhertu monoterapijā ir paredzēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir nerezecējams vai metastātisks

- hormonu receptoru (HR) pozitīvs, zema HER2 vai īpaši zema HER2 līmeņa krūts vēzis un kuri ir saņēmuši vismaz vienu endokrīnu terapiju metastātiskas slimības ārstēšanai, un kuri nav atzīti par piemērotiem endokrīnai terapijai kā nākamajai terapijas shēmai (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu);

- zema HER2 līmeņa krūts vēzis un kuri iepriekš ir saņēmuši ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai vai kuriem ir attīstījies slimības recidīvs adjuvantas ķīmijterapijas laikā vai 6 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Nesīkšņu plaušu vēzis (NSŠPV)

Enhertu monoterapijā ir paredzēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir progresējošs NSŠPV, kuru audzējiem ir aktivizējoša HER2 (ERBB2) mutācija un kuriem ir nepieciešama sistēmiska terapija pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas ar imūnterapiju vai bez tās.

### Kuņģa vēzis

Enhertu monoterapijā ir paredzēts pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir progresējoša HER2 pozitīva kuņģa vai gastroezofageālās pārejas (GEP) adenokarcinoma un kuri iepriekš ir saņēmuši trastuzumabu saturošu terapijas shēmu.

### Citi nerezecējami vai metastātiski norobežoti audzēji

Enhertu monoterapijas veidā ir paredzēts tādu pieaugušu pacientu ārstēšanai, kuriem ir nerezecējami vai metastātiski HER2 pozitīvi (IHC3+) norobežoti audzēji, kuri ir saņēmuši iepriekšēju ārstēšanu un kuriem nav pieejamas apmierinošas ārstēšanas iespējas (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu; informāciju par pacientu atlasī, pamatojoties uz biomarkšiem, skatīt 4.2. apakšpunktā).

## **4.2. Devas un lietošanas veids**

Enhertu parakstīt var tikai ārstš, un zāles ir jāievada pretvēža zāļu izmantošanā pieredzējuša veselības aprūpes speciālista uzraudzībā. Lai novērstu zāļu ievadīšanas kļūdas, ir svarīgi pārbaudīt flakona marķējumu, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Enhertu (trastuzumaba derukstekāns), nevis trastuzumabs vai trastuzumaba emtansīns.

Enhertu nedrīkst aizstāt ar trastuzumabu vai trastuzumaba emtansīnu.

### Pacientu atlase

#### *HER2 pozitīvs krūts vēzis*

Pacientiem, kuriem trastuzumaba derukstekānu lieto krūts vēža ārstēšanai, jābūt dokumentētam HER2 pozitīvam audzēja statusam, kas definēts kā 3+ vērtējums, nosakot ar imūnhistoķīmijas (*immunohistochemistry* – IHC) metodi, vai attiecība  $\geq 2$ , nosakot ar *in situ* hibridizācijas (ISH) vai fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) metodi, un ko novērtē ar CE zīmi marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisku ierīci. Ja ar CE zīmi marķēta IVD ierīce nav pieejama, HER2 statuss jānovērtē ar citu validētu testu.

#### *Zema HER2 līmeņa vai īpaši zema HER2 līmeņa krūts vēzis*

Pacientiem, kurus ārstē ar trastuzumaba derukstekānu, jābūt dokumentētam zema HER2 līmeņa audzēja statusam, kas definēts kā IHC 1+ vai IHC 2+/ISH-, vai īpaši zema HER2 līmeņa audzēja statusam, kas definēts kā IHC 0 ar membrānas iekrāsošanos (IHC  $> 0 < 1+$ ) un kas novērtēts ar CE zīmi marķētu IVD medicīnisku ierīci. Ja ar CE zīmi marķēta IVD ierīce nav pieejama, HER2 statuss jānovērtē ar citu validētu testu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *NSŠPV*

Pacientiem, kuriem trastuzumaba derukstekānu lieto progresējoša NSŠPV ārstēšanai, aktivizējošajai HER2 (ERBB2) mutācijai ir jābūt noteiktai ar CE zīmi marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisku ierīci. Ja ar CE zīmi marķēta IVD nav pieejama, HER2 mutācijas statuss ir jānovērtē ar citu validētu testu.

### *Kuņģa vēzis*

Pacientiem, kuriem trastuzumaba derukstekānu lieto kuņģa vai gastroezofageālās pārejas vēža ārstēšanai, jābūt dokumentētam HER2 pozitīvam audzēja statusam, kas definēts kā 3+ vērtējums, nosakot ar imūnhistoķīmijas (*immunohistochemistry* – IHC) metodi, vai attiecība  $\geq 2,0$ , nosakot ar *in situ* hibridizācijas (ISH) vai fluorescences *in situ* hibridizācijas (FISH) metodi, un ko novērtē ar CE zīmi marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnisku ierīci. Ja ar CE zīmi marķēta IVD ierīce nav pieejama, HER2 statuss jānovērtē ar citu validētu testu.

### *Citi nerezecējami vai metastātiski norobežotie audzēji*

Pacientiem, kuriem lieto trastuzumaba derukstekānu norobežotu audzēju ārstēšanai, jābūt dokumentētam HER2 pozitīvam (IHC 3+) audzēja statusam, kas ir novērtēts ar CE marķētu *in vitro* diagnostikas (IVD) medicīnas ierīci. Ja ar CE zīmi marķēta IVD ierīce nav pieejama, HER2 statuss jānovērtē ar citu validētu testu.

### Devas

#### *Krūts vēzis, NSŠPV un citi nerezecējami vai metastātiski norobežoti audzēji*

Ieteicamā Enhertu deva ir 5,4 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (21 dienas ciklā) līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

#### *Kuņģa vēzis*

Ieteicamā Enhertu deva ir 6,4 mg/kg ķermeņa masas, ko ievada intravenozas infūzijas veidā ik pēc 3 nedēļām (21 dienas ciklā) līdz slimības progresēšanai vai nepieņemamai toksicitātei.

Sākotnējā deva jāievada 90 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā. Ja iepriekšējās infūzijas panesība bijusi laba, tad nākamās Enhertu devas var ievadīt 30 minūšu ilgas infūzijas veidā.

Ja pacientam rodas ar Enhertu infūziju saistīti simptomi, jāsamazina infūzijas ātrums vai tā jāpārtrauc (skatīt 4.8. apakšpunktu). Ja reakcija uz infūziju ir smaga, Enhertu lietošana pilnīgi jāpārtrauc.

### Premedikācija

Enhertu ir emetogēns (skatīt 4.8. apakšpunktu), kas ietver vēlīnu sliktu dūšu un/vai vemšanu. Pirms katras Enhertu devas pacientiem ir jāsaņem premedikācija ar divu vai trīs zāļu kombinēto shēmu (piemēram, deksametazons ar 5-HT<sub>3</sub> receptoru antagonistu un/vai NK1 receptoru antagonistu, kā arī citas zāles, kā indicēts) ķīmijterapijas izraisītas sliktas dūšas un vemšanas profilaksei.

### Devas pielāgošana

Nevēlamo blakusparādību kontrolei var būt nepieciešama Enhertu lietošanas īslaicīga pārtraukšana, devas samazināšana vai ārstēšanas pilnīga pārtraukšana saskaņā ar 1. un 2. tabulā sniegtajām vadlīnijām.

Enhertu devu nedrīkst atkārtoti palielināt pēc devas samazināšanas.

#### **1. tabula. Devu samazināšanas grafiks**

| <b>Devu samazināšanas grafiks</b>                | <b>Krūts vēzis, NSŠPV un citi norobežoti audzēji</b> | <b>Kuņģa vēzis</b>          |
|--------------------------------------------------|------------------------------------------------------|-----------------------------|
| Ieteicamā sākuma deva                            | 5,4 mg/kg                                            | 6,4 mg/kg                   |
| Pirmā devas samazināšana                         | 4,4 mg/kg                                            | 5,4 mg/kg                   |
| Otrā devas samazināšana                          | 3,2 mg/kg                                            | 4,4 mg/kg                   |
| Nepieciešamība pēc turpmākas devas samazināšanas | Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu                          | Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu |

**2. tabula. Devu pielāgošana nevēlamu blakusparādību gadījumā**

| Nevēlamā blakusparādība                       | Smaguma pakāpe                                                                                                                                                                                                          |                                                                                   | Ārstēšanas pielāgošana                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Intersticiāla plaušu slimība (IPS)/pneimonīts | Asimptomātiska IPS/pneimonīts (1. pakāpe)                                                                                                                                                                               |                                                                                   | Pārtraukt Enhertu lietošanu, kamēr samazinās līdz 0. pakāpei, tad: <ul style="list-style-type: none"><li>saglabāt devu, ja samazinās 28 dienās vai īsākā periodā no sākuma datuma,</li><li>samazināt devu par vienu pakāpi (skatīt 1. tabulu), ja samazinās ilgākā periodā nekā 28 dienās no sākuma datuma,</li><li>apsvērt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, tiklīdz ir aizdomas par IPS/pneimonītu (skatīt 4.4. apakšpunktu)</li></ul> |
|                                               | Simptomātiska IPS/pneimonīts (2. pakāpes vai smagāks)                                                                                                                                                                   |                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar Enhertu.</li><li>Nekavējoties sākt ārstēšanu ar kortikosteroīdiem, tiklīdz ir aizdomas par IPS/pneimonītu (skatīt 4.4. apakšpunktu)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                     |
| Neitropēnija                                  | 3. pakāpe (mazāk par $1,0-0,5 \times 10^9/l$ )                                                                                                                                                                          |                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>Pārtraukt Enhertu lietošanu, kamēr samazinās līdz 2. pakāpei vai zemākai, tad devu saglabāt</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|                                               | 4. pakāpe (mazāk par $0,5 \times 10^9/l$ )                                                                                                                                                                              |                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>Pārtraukt Enhertu lietošanu, kamēr samazinās līdz 2. pakāpei vai zemākai.</li><li>Samazināt devu par vienu pakāpi (skatīt 1. tabulu)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Febrila neitropēnija                          | Absolūtais neitrofilo leukocītu skaits ir mazāks par $1,0 \times 10^9/l$ un temperatūra virs $38,3\text{ }^{\circ}\text{C}$ vai ilgāk par vienu stundu ir noturīga temperatūra $38\text{ }^{\circ}\text{C}$ vai vairāk. |                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>Pārtraukt Enhertu lietošanu, līdz stāvoklis normalizējas.</li><li>Samazināt devu par vienu pakāpi (skatīt 1. tabulu)</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Kreisā kambara disfunkcija (KKD)              | Kreisā kambara izsviedes frakcija (KKIF) pārsniedz 45 % un absolūtā samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ir no 10 % līdz 20 %                                                                               |                                                                                   | <ul style="list-style-type: none"><li>Turpināt ārstēšanu ar Enhertu</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                               | KKIF no 40 % līdz 45 %                                                                                                                                                                                                  | Un absolūtā samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ir mazāk par 10 %    | <ul style="list-style-type: none"><li>Turpināt ārstēšanu ar Enhertu.</li><li>3 nedēļu laikā atkārtoti novērtēt KKIF</li></ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|                                               |                                                                                                                                                                                                                         | Un absolūtā samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, ir no 10 % līdz 20 % | <ul style="list-style-type: none"><li>Pārtraukt Enhertu lietošanu.</li><li>3 nedēļu laikā atkārtoti novērtēt KKIF.</li><li>Ja KKIF nav atjaunojusies robežās līdz 10 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tad Enhertu lietošanu pilnīgi pārtraukt.</li><li>Ja KKIF atjaunojas robežās līdz 10 %, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, tad ārstēšanu ar Enhertu atsākt tādā pašā devā</li></ul>                                            |

| Nevēlamā blakusparādība | Smaguma pakāpe                                                                             | Ārstēšanas pielāgošana                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                         | KKIF zem 40 % vai absolūtā samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, pārsniedz 20 % | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pārtraukt Enhertu lietošanu.</li> <li>3 nedēļu laikā atkārtoti novērtēt KKIF.</li> <li>Ja tiek apstiprināta KKIF zem 40 % vai absolūtā samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, pārsniedz 20 %, tad Enhertu lietošanu pilnīgi pārtraukt</li> </ul> |
|                         | Simptomātiska sastrēguma sirds mazspēja (SSM)                                              | <ul style="list-style-type: none"> <li>Pilnīgi pārtraukt ārstēšanu ar Enhertu</li> </ul>                                                                                                                                                                                                          |

Toksicitātes pakāpes atbilst Nacionālā vēža institūta Vispārējo nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritēriju 5.0 versijai (NCI-CTCAE v.5.0).

### Atlikta vai izlaista deva

Ja plānotās devas ievadīšana ir atlikta vai izlaista, tā jāievada pēc iespējas ātrāk, negaidot līdz nākamajam plānotajam ciklam. Ievadīšanas grafiks ir jāpielāgo, lai saglabātu 3 nedēļu intervālu starp devām. Infūzija jāievada tādā devā un ātrumā, kādā pacients panesa pēdējā infūzijā.

### Īpašas pacientu grupas

#### *Gados vecāki cilvēki*

Enhertu deva 65 gadus veciem un vecākiem pacientiem nav jāpielāgo. Dati par pacientiem, kuru vecums  $\geq 75$  gadi, ir ierobežoti.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pacientiem ar viegliem (kreatinīna klīrenss [CLcr]  $\geq 60$  un  $< 90$  ml/min) vai vidēji smagiem (CLcr  $\geq 30$  un  $< 60$  ml/min) nieru darbības traucējumiem devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu). Iespējamo nepieciešamību pielāgot devu pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem vai nieru slimību terminālā stadijā nevar noteikt, jo smagi nieru darbības traucējumi bija izslēgšanas kritērijs klīniskajos pētījumos. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem novērota lielāka 1. un 2. pakāpes IPS/pneimonīta sastopamība, kas noved pie lielāka ārstēšanas pārtraukšanas gadījumu skaita. Pacientiem ar vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem sākotnējā stāvoklī, kuri saņēma 6,4 mg/kg Enhertu, novēroja lielāku nopietnu nevēlamo blakusparādību sastopamību salīdzinājumā ar pacientiem ar normālu nieru darbību. Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem ir rūpīgi jākontrolē attiecībā uz nevēlamo blakusparādību, tajā skaitā IPS/pneimonīta, rašanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

#### *Aknu darbības traucējumi*

Pacientiem, kuriem kopējais bilirubīna līmenis  $\leq 1,5$  reizes pārsniedz normas augšējo robežu (NAR) (neatkarīgi no aspartāta transamināzes (AsAT) vērtības), devas pielāgošana nav nepieciešama. Iespējamo nepieciešamību pielāgot devu pacientiem, kuriem kopējais bilirubīns  $> 1,5$  reizes pārsniedz NAR (neatkarīgi no AsAT vērtības), nevar noteikt, jo dati ir ierobežoti, tāpēc šie pacienti rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

#### *Pediatriskā populācija*

Enhertu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem un pusaudžiem vecumā līdz 18 gadiem, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

### Lietošanas veids

Enhertu paredzēts intravenozai lietošanai. Zāles jāgatavo un jāatšķaida veselības aprūpes speciālistam un jāievada intravenozas infūzijas veidā. Enhertu nedrīkst ievadīt kā intravenozu injekciju vai bolus injekciju.

Ieteikumus par zāļu sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

#### **4.3. Kontrindikācijas**

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

#### **4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Lai novērstu zāļu ievadīšanas kļūdas, ir svarīgi pārbaudīt flakona marķējumu, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Enhertu (trastuzumaba derukstekāns), nevis trastuzumabs vai trastuzumaba emtansīns.

##### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

##### Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts

Saistībā ar Enhertu ziņots par intersticiālas plaušu slimības (IPS) un/vai pneimonīta gadījumiem (skatīt 4.8. apakšpunktu). Novēroti letāli iznākumi. Pacienti jāiesaka nekavējoties ziņot par klepu, aizdusu, drudzi un/vai citiem jauniem elpceļu simptomiem vai to pastiprināšanos. Pacienti jākontrolē, vai viņiem nerodas IPS/pneimonīta pazīmes un simptomi. IPS/pneimonīta pazīmes ir jāizmeklē nekavējoties. Pacienti ar aizdomām par IPS/pneimonītu ir jāizvērtē ar radiogrāfisku izmeklējumu, vēlams, datortomogrāfisku (DT) skenēšanu. Jāapsver iespēja konsultēties ar pulmonologu. Asimptomātiskas (1. pakāpes) IPS/asimptomātiska pneimonīta gadījumā jāapsver terapija ar kortikosteroīdiem (piemēram, ar  $\geq 0,5$  mg/kg/dienā prednizolona vai līdzvērtīgām zālēm). Enhertu lietošana jāatliek, līdz pacients atlabis līdz 0. pakāpei, lietošanu var atsākt atbilstoši norādījumiem 2. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Simptomātiskas IPS/simptomātiska pneimonīta (2. pakāpes vai smagāka) gadījumā terapija ar kortikosteroīdiem jāuzsāk nekavējoties (piemēram,  $\geq 1$  mg/kg/dienā prednizolona vai līdzvērtīgas zāles) un jāturpina vismaz 14 dienas, un pēc tam pakāpeniski jāsamazina deva vismaz 4 nedēļas. Enhertu lietošana pilnīgi jāpārtrauc pacientiem, kuriem diagnosticēta simptomātiska (2. pakāpes vai smagāka) IPS/simptomātisks pneimonīts (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pacienti ar IPS/pneimonītu anamnēzē vai pacientiem ar vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem var būt paaugstināts IPS/pneimonīta attīstības risks, un šie pacienti ir rūpīgi jānovēro (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### Neitropēnija

Enhertu klīniskajos pētījumos ziņots par neitropēnijas ar letālu iznākumu, tajā skaitā febrilas neitropēnijas gadījumiem. Pirms Enhertu lietošanas uzsākšanas, pirms katras devas un atbilstoši klīniskajām indikācijām jākontrolē pilna asinsaina. Pamatojoties uz neitropēnijas smaguma pakāpi var būt nepieciešama Enhertu devu lietošanas pārtraukšana vai devas samazināšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

##### Kreisā kambara disfunkcija

Lietojot anti-HER2 terapiju, novērota kreisā kambara disfunkcija (KKD).

Lai novērtētu KKIF pirms Enhertu lietošanas uzsākšanas un ar regulāriem intervāliem ārstēšanas laikā atbilstoši klīniskajām indikācijām, ir jāveic sirds funkcijas standarta pārbaude (ehokardiogramma vai MUGA [daudzprojekciju] skenēšana). KKD ir jākontrolē, pārtraucot ārstēšanu. Enhertu lietošana pilnīgi jāpārtrauc, ja tiek apstiprināta KKIF mazāka par 40 % vai absolūtā samazināšanās, salīdzinot ar sākotnējo stāvokli, vairāk par 20 %. Pacienti ar simptomātisku sastrēguma sirds mazspēju (SSM) Enhertu lietošana ir pilnīgi jāpārtrauc (skatīt 2. tabulu 4.2. apakšpunktā).

## Toksiska ietekme uz embriju-augli

Enhertu lietošana var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniece. Pēcreģistrācijas ziņojumos konstatēts, ka HER2 receptoru antagonista trastuzumaba lietošana grūtniecības laikā izraisīja oligohidramniju, kas izpaudās kā letāla plaušu hipoplāzija, kā arī skeleta patoloģijas un jaundzimušo nāvi. Pamatojoties uz atradēm dzīvniekiem un darbības mehānismu, Enhertu topoizomerāzes I inhibitora komponents DXd var kaitēt arī embrijam-auglim, ja zāles ievada grūtniecei (skatīt 4.6. apakšpunktu).

Reproduktīvā vecuma sievietēm pirms Enhertu lietošanas uzsākšanas ir jāveic grūtniecības tests. Paciente jāinformē par iespējamo risku auglim. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā un vismaz 7 mēnešus pēc Enhertu pēdējās devas lietošanas jāiesaka lietot efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem, kuru partneres ir sievietes reproduktīvā vecumā, ārstēšanās ar Enhertu laikā un vismaz 4 mēnešus pēc Enhertu pēdējās devas lietošanas jāiesaka lietot efektīva kontracepcijas metode (skatīt 4.6. apakšpunktu).

## Pacienti ar vidēji smagiem vai smagiem aknu darbības traucējumiem

Dati par pacientiem ar vidēji smagiem aknu darbības traucējumiem ir ierobežoti, bet datu par pacientiem ar smagiem aknu darbības traucējumiem nav. Tā kā metabolisms un žults ekskrecija ir galvenie topoizomerāzes I inhibitora DXd eliminācijas ceļi, pacientiem ar vidēji smagiem un smagiem aknu darbības traucējumiem Enhertu ir jālieto piesardzīgi (skatīt 4.2. un 5.2. apakšpunktu).

## Efektivitāte attiecībā uz citiem nerezecējamiem vai metastātiskiem norobežotiem audzējiem

Enhertu efektivitāte citu nerezecējamu vai metastātisku HER2 pozitīvu (IHC3+) norobežotu audzēju gadījumā ir pierādīta pētījumos, kuros piedalījās pieauguši pacienti (N = 192). Enhertu labvēlīgā iedarbība šajā indikācijā ir pierādīta, pamatojoties uz objektīvas atbildes reakcijas rādītāju un atbildes reakcijas ilgumu dažādiem audzēju veidiem. Iedarbība var būt kvantitatīvi atšķirīga atkarībā no audzēja veida (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šo iemeslu dēļ Enhertu drīkst lietot tikai tad, ja nav citu ārstēšanas iespēju, kurām ir pierādīts klīniskais ieguvums, vai ja šādas ārstēšanas iespējas ir izsmeltas (t.i., nav apmierinošu ārstēšanas iespēju).

## **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Lietojot vienlaicīgi ar ritonavīru, OATP1B, CYP3A un P-gp inhibitoru, vai ar itraconazolu, spēcīgu CYP3A un P-gp inhibitoru, trastuzumaba derukstekāna vai atbrīvotā topoizomerāzes I inhibitora DXd iedarbība klīniski nozīmīgi (aptuveni par 10–20 %) nepalielinājās. Lietojot trastuzumaba derukstekānu vienlaicīgi ar zālēm, kas ir CYP3A, OATP1B vai P-gp transportieru inhibitori, devas pielāgošana nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Pirms Enhertu lietošanas uzsākšanas reproduktīvā vecuma sievietēm ir jāveic grūtniecības tests.

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar Enhertu un vismaz 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

Vīriešiem, kuru partneres ir sievietes reproduktīvā vecumā, ārstēšanās laikā ar Enhertu un vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas ir jālieto efektīva kontracepcijas metode.

### Grūtniecība

Dati par Enhertu lietošanu grūtniecības laikā nav pieejami. Tomēr HER2 receptoru antagonists trastuzumabs var kaitēt auglim, ja to lieto grūtniecības laikā. Pēcreģistrācijas ziņojumos konstatēts, ka trastuzumaba lietošana grūtniecības laikā dažos gadījumos izraisīja oligohidramniju, kas izpaudās kā

letāla plaušu hipoplāzija, kā arī skeleta patoloģijas un jaundzimušo nāvi. Pamatojoties uz atradēm dzīvniekiem un darbības mehānismu, sagaidāms, ka Enhertu topoizomerāzes I inhibitora komponents DXd var kaitēt arī embrijam-auglim, ja zāles lieto grūtniecei (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Enhertu lietošana grūtniecēm nav ieteicama, tāpēc pirms grūtniecības iestāšanās pacientes jāinformē par iespējamo risku auglim. Sievietēm, kurām iestājas grūtniecība, nekavējoties jāsazinās ar savu ārstu. Ja sievietei ārstēšanas laikā ar Enhertu vai 7 mēnešu laikā pēc Enhertu pēdējās devas lietošanas iestājas grūtniecība, ieteicama rūpīga kontrole.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai trastuzumaba derukstekāns izdalās cilvēka pienā. Cilvēka IgG izdalās cilvēka pienā, bet absorbcijas iespējamība un nopietnas nevēlamās blakusparādības zīdainim nav zināmas. Tāpēc ārstēšanas laikā ar Enhertu vai 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas sievietes nedrīkst bērnu barot ar krūti. Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt terapiju jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un/vai ieguvumu no terapijas ar Enhertu mātei.

#### Fertilitāte

Īpaši fertilitātes pētījumi ar trastuzumaba derukstekānu nav veikti. Pamatojoties uz toksicitātes pētījumu ar dzīvniekiem rezultātiem, Enhertu var pasliktināt vīriešu reproduktīvo funkciju un fertilitāti. Nav zināms, vai trastuzumaba derukstekāns vai tā metabolīti ir atrodami sēklas šķidrumā. Pirms terapijas uzsākšanas vīriešu dzimuma pacientiem jāiesaka konsultēties par spermas uzglabāšanu. Vīriešu dzimuma pacienti nedrīkst sasaldēt vai ziedot spermu visā terapijas periodā un vismaz 4 mēnešus pēc Enhertu pēdējās devas lietošanas.

### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

Enhertu var mazliet ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacientiem jāiesaka būt piesardzīgiem, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, ja ārstēšanas laikā ar Enhertu rodas nogurums, galvassāpes vai reibonis (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

#### Drošuma profila kopsavilkums

##### *Enhertu 5,4 mg/kg*

Apvienotajā drošuma populācijā tika izvērtēti pacienti, kuri klīniskajos pētījumos saņēma vismaz vienu Enhertu 5,4 mg/kg devu (n = 3057) vairākiem audzēju veidiem. Šīs apvienotās grupas ārstēšanas ilguma mediāna bija 9,9 mēneši (diapazons: no 0,2 līdz 76,0 mēnesim).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša (70,3 %), nogurums (56,9 %), vemšana (36,5 %), neitropēnija (35,9 %), anēmija (35,4 %), alopēcija (34,4 %), aizcietējums (33,0 %), caureja (30,3%), samazināta ēstgriba (29,3 %), paaugstināts transamināžu līmenis (27,2 %), muskuloskeletālas sāpes (24,0 %), trombocitopēnija (23,3 %) un leukopēnija (20,7 %).

Visbiežākās 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības pēc Nacionālā vēža institūta Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (NCI-CTCAE v.5.0) bija neitropēnija (18,5 %), anēmija (9,9 %), nogurums (8,2 %), leukopēnija (5,8 %), trombocitopēnija (5,2 %), slikta dūša (4,8 %), limfopēnija (4,2 %), hipokalēmija (3,6 %), paaugstināts transamināžu līmenis (3,6 %), caureja (2,5 %), vemšana (2,4 %), samazināta ēstgriba (1,6 %), pneimonija (1,4 %) un samazināta izsviedes frakcija (1,0 %). 5. pakāpes nevēlamās blakusparādības izpaudās 1,1 % pacientu, tostarp IPS/pneimonīts (1,0 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ devu lietošanu uz laiku pārtrauca 34,2 % ar Enhertu ārstēto pacientu. Visbiežākās ar devu lietošanas pārtraukšanu uz laiku saistītās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (12,7 %), nogurums (4,4 %), anēmija (4,3 %), augšējo elpceļu infekcija (3,8 %),

leikopēnija (3,1 %), IPS/pneimonīts (3,0 %), trombocitopēnija (2,8 %) un pneimonija (2,5 %). Devu samazināja 21,1 % ar Enhertu ārstēto pacientu. Visbiežākās ar devu samazināšanu saistītās blakusparādības bija nogurums (5,9 %), slikta dūša (4,9 %) un neitropēnija (3,3 %) un trombocitopēnija (2,2 %). Nevēlamas blakusparādības dēļ terapiju pārtrauca 10,8 % ar Enhertu ārstēto pacientu. Visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kas saistīta ar pilnīgu terapijas pārtraukšanu, bija IPS/pneimonīts (8,7 %).

#### *Enhertu 6,4 mg/kg*

Apvienotajā drošuma populācijā tika izvērtēti pacienti, kuri klīniskajos pētījumos saņēma vismaz vienu Enhertu 6,4 mg/kg devu (n = 1133) vairākiem audzēju veidiem. Šīs apvienotās grupas ārstēšanas ilguma mediāna bija 5,1 mēnesis (diapazons: no 0,4 līdz 41,0 mēnesim).

Visbiežākās nevēlamās blakusparādības bija slikta dūša (64,3 %), nogurums (57,3 %), anēmija (47,9 %), samazināta ēstgriba (46,8 %), neitropēnija (45,9 %), vemšana (34,7 %), caureja (33,0 %), trombocitopēnija (32,9 %), leikopēnija (31,2 %), alopecija (29,0 %), aizcietējums (28,2 %) un paaugstināts transamināžu līmenis (26,4 %).

Visbiežākās 3. vai 4. pakāpes nevēlamās blakusparādības pēc Nacionālā vēža institūta Vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0*) bija neitropēnija (28,4 %), anēmija (22,8 %), leikopēnija (12,3 %), trombocitopēnija (10,8 %), nogurums (8,6 %), hipokalēmija (5,8 %), pancitopēnija (5,6 %), slikta dūša (5,6 %), limfopēnija (5,5 %), samazināta ēstgriba (5,3 %), paaugstināts transamināžu līmenis (3,6 %), pneimonija (3,0 %), febrila neitropēnija (2,6 %), vemšana (2,6 %), caureja (1,9 %), samazināta ķermeņa masa (1,7 %), sāpes vēderā (1,5 %), paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs (1,2 %), paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (1,2 %), intersticiāla plaušu slimība (IPS, 1,1 %) un samazināta izsviedes frakcija (1,1 %). 5. pakāpes nevēlamās blakusparādības radās 2,2 % pacientu, tajā skaitā IPS (1,6 %).

Nevēlamo blakusparādību dēļ devu lietošanu uz laiku pārtrauca 40,7 % ar Enhertu ārstēto pacientu. Visbiežākās ar devu lietošanas pārtraukšanu uz laiku saistītās nevēlamās blakusparādības bija neitropēnija (14,7 %), anēmija (8,5 %), nogurums (6,0 %), IPS (4,7 %), leikopēnija (3,9 %), pneimonija (3,3 %), trombocitopēnija (3,2 %), samazināta ēstgriba (2,7 %) un augšējo elpceļu infekcija (2,6 %). Devu samazināja 29,1 % ar Enhertu ārstēto pacientu. Visbiežākās ar devu samazināšanu saistītās nevēlamās blakusparādības bija nogurums (8,4 %), neitropēnija (6,4 %), slikta dūša (5,6 %), samazināta ēstgriba (4,1 %) un trombocitopēnija (3,8 %). Nevēlamas blakusparādības dēļ terapiju pārtrauca 13,8 % ar Enhertu ārstēto pacientu. Visbiežākā nevēlamā blakusparādība, kas saistīta ar pilnīgu terapijas pārtraukšanu, bija IPS (10,1 %).

No pacientiem ar kuņģa vēzi, kuri tika ārstēti ar Enhertu 6,4 mg/kg (n = 546), 19,2 % saņēma transfūziju 28 dienu laikā pēc anēmijas vai trombocitopēnijas sākuma. Transfūzijas galvenokārt tika veiktas anēmijas dēļ.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

Nevēlamās blakusparādības pacientiem, kuri klīniskajos pētījumos saņēma vismaz vienu Enhertu devu, norādītas 3. tabulā. Nevēlamās blakusparādības ir norādītas pēc MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijas un biežuma kategorijām. Biežuma kategorijas definētas šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\,000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\,000$ ) un nav zināms (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

**3. tabula. Nevēlamās blakusparādības ar trastuzumaba derukstekānu 5,4 mg/kg un 6,4 mg/kg ārstētiem pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem**

| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b><br>Biežuma kategorija              | <b>5,4 mg/kg</b><br>Nevēlamā blakusparādība                                                                         | <b>6,4 mg/kg</b><br>Nevēlamā blakusparādība                                                                                                  |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Infekcijas un infestācijas</b>                                      |                                                                                                                     |                                                                                                                                              |
| Ļoti bieži                                                             | augšējo elpceļu infekcija <sup>a</sup>                                                                              | augšējo elpceļu infekcija <sup>a</sup>                                                                                                       |
| Bieži                                                                  | pneimoniya                                                                                                          | pneimoniya                                                                                                                                   |
| <b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>                        |                                                                                                                     |                                                                                                                                              |
| Ļoti bieži                                                             | anēmija <sup>b</sup> , trombocitopēnija <sup>d</sup> ,<br>neitropēnija <sup>c</sup> , leukopēnija <sup>e</sup> ,    | anēmija <sup>b</sup> , neitropēnija <sup>c</sup> ,<br>trombocitopēnija <sup>d</sup> , leukopēnija <sup>e</sup> ,<br>limfopēnija <sup>f</sup> |
| Bieži                                                                  | limfopēnija <sup>f</sup> , pancitopēnija <sup>g</sup>                                                               | febrila neitropēnija,<br>pancitopēnija <sup>g</sup>                                                                                          |
| Retāk                                                                  | febrila neitropēnija                                                                                                |                                                                                                                                              |
| <b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>                                |                                                                                                                     |                                                                                                                                              |
| Ļoti bieži                                                             | hipokalēmija <sup>h</sup> , samazināta<br>ēstgriba                                                                  | hipokalēmija <sup>h</sup> , samazināta<br>ēstgriba                                                                                           |
| Bieži                                                                  | dehidratācija                                                                                                       | dehidratācija                                                                                                                                |
| <b>Nervu sistēmas traucējumi</b>                                       |                                                                                                                     |                                                                                                                                              |
| Ļoti bieži                                                             | galvassāpes <sup>i</sup>                                                                                            |                                                                                                                                              |
| Bieži                                                                  | reibonis, disgeizija                                                                                                | reibonis, galvassāpes <sup>i</sup> ,<br>disgeizija                                                                                           |
| <b>Acu bojājumi</b>                                                    |                                                                                                                     |                                                                                                                                              |
| Bieži                                                                  | sausas acis, neskaidra redze <sup>j</sup>                                                                           | sausas acis, neskaidra redze <sup>j</sup>                                                                                                    |
| <b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b> |                                                                                                                     |                                                                                                                                              |
| Ļoti bieži                                                             | intersticiāla plaušu slimība <sup>k</sup> ,<br>klepus                                                               | intersticiāla plaušu slimība <sup>k</sup> ,<br>klepus                                                                                        |
| Bieži                                                                  | aizdusa, asiņošana no deguna                                                                                        | aizdusa, asiņošana no deguna                                                                                                                 |
| <b>Kuņģa un zarnu trakta traucējumi</b>                                |                                                                                                                     |                                                                                                                                              |
| Ļoti bieži                                                             | vemšana, slikta dūša, caureja,<br>vēdera sāpes <sup>l</sup> , aizcietējums,<br>stomatīts <sup>m</sup> , dispepsija, | slikta dūša, vemšana, caureja,<br>aizcietējums, vēdera sāpes <sup>l</sup> ,<br>stomatīts <sup>m</sup>                                        |
| Bieži                                                                  | gastrīts, vēdera uzpūšanās,<br>flatulence                                                                           | dispepsija, vēdera uzpūšanās,<br>gastrīts, flatulence                                                                                        |
| <b>Aknu un žults izvades sistēmas traucējumi</b>                       |                                                                                                                     |                                                                                                                                              |
| Ļoti bieži                                                             | paaugstināts transamināžu<br>līmenis <sup>n</sup>                                                                   | paaugstināts transamināžu<br>līmenis <sup>n</sup>                                                                                            |
| <b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>                                   |                                                                                                                     |                                                                                                                                              |
| Ļoti bieži                                                             | alopēcija                                                                                                           | alopēcija                                                                                                                                    |
| Bieži                                                                  | izsitumi <sup>o</sup> , ādas<br>hiperpigmentācija <sup>p</sup> , nieze                                              | izsitumi <sup>o</sup> , nieze, ādas<br>hiperpigmentācija <sup>p</sup>                                                                        |

|                                                                         |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                |
|-------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Orgānu sistēmu klasifikācija</b><br>Biežuma kategorija               | <b>5,4 mg/kg</b><br>Nevēlamā blakusparādība                                                                                                    | <b>6,4 mg/kg</b><br>Nevēlamā blakusparādība                                                                                                    |
| <b>Skeleta, muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>                  |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                |
| Ļoti bieži                                                              | muskuloskeletālas sāpes <sup>a</sup>                                                                                                           | muskuloskeletālas sāpes <sup>a</sup>                                                                                                           |
| <b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>              |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                |
| Ļoti bieži                                                              | nogurums <sup>r</sup> , pireksija                                                                                                              | nogurums <sup>r</sup> , pireksija, perifēriska tūska                                                                                           |
| Bieži                                                                   | perifēriska tūska                                                                                                                              |                                                                                                                                                |
| <b>Izmeklējumi</b>                                                      |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                |
| Ļoti bieži                                                              | samazināta izsviedes frakcija <sup>s</sup> , samazināts svars                                                                                  | samazināta izsviedes frakcija <sup>s</sup> , samazināts svars,                                                                                 |
| Bieži                                                                   | paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs <sup>t</sup> , paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs, paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs | paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis asinīs, paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs <sup>t</sup> , paaugstināts kreatinīna līmenis asinīs |
| <b>Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas</b> |                                                                                                                                                |                                                                                                                                                |
| Retāk                                                                   | ar infūziju saistītas reakcijas <sup>u</sup>                                                                                                   | ar infūziju saistītas reakcijas <sup>u</sup>                                                                                                   |

<sup>a</sup> Ietver gripu, gripai līdzīgu slimību, nazofaringītu, faringītu, sinusītu, rinītu, laringītu un augšējo elpceļu infekciju.

<sup>b</sup> Visiem audzēju veidiem, lietojot 5,4 mg/kg, gadījumi ietver anēmiju, pazeminātu hemoglobīna līmeni, samazinātu eritrocītu skaitu un pazeminātu hematokrīta līmeni. Visiem audzēju veidiem, lietojot 6,4 mg/kg, gadījumi ietver anēmiju, pazeminātu hemoglobīna līmeni, pazeminātu hematokrīta līmeni un samazinātu eritrocītu skaitu.

<sup>c</sup> Ietver neitropēniju un samazinātu neitrofilo leukocītu skaitu.

<sup>d</sup> Ietver trombocitopēniju un samazinātu trombocītu skaitu.

<sup>e</sup> Ietver leukopēniju un samazinātu leukocītu skaitu.

<sup>f</sup> Ietver limfopēniju un samazinātu limfocītu skaitu.

<sup>g</sup> Pancitopēnija tika definēta kā atbilstība visiem 3 kritērijiem: hemoglobīna līmenis < 100 g/l, neitrofilo leukocītu skaits < 1,5 x 10<sup>9</sup>/l, trombocītu skaits < 100 x 10<sup>9</sup>/l, pamatojoties uz to pašu laboratorisko paraugu ņemšanas datumu un/vai vēlamo terminu pancitopēnija.

<sup>h</sup> Ietver hipokalēmiju un pazeminātu kālija līmeni asinīs.

<sup>i</sup> Visiem audzēju veidiem, lietojot 5,4 mg/kg, gadījumi ietver galvassāpes, sinusa galvassāpes un migrēnu. Visiem audzēju veidiem, lietojot 6,4 mg/kg, gadījumi ietver galvassāpes un migrēnu.

<sup>j</sup> Ietver neskaidru redzi un redzes traucējumus.

<sup>k</sup> Visiem audzēju veidiem, lietojot 5,4 mg/kg, intersticiāla plaušu slimība ietver notikumus, kas tika izvērtēti kā IPS: akūta elpošanas mazspēja (n = 2), alveolīts (n = 2), atipiska pneimonija (n = 1), bronhektāzes (n = 1), bronhīts (n = 1), slimības progresēšana (n = 1), hipersensitivitātes pneimonīts (n = 1), idiopātiska intersticiāla pneimonija (n = 1), intersticiāla plaušu slimība (n = 121), apakšējo elpceļu infekcija (n = 1), plaušu bojājumi (n = 1), plaušu infiltrācija (n = 1), plaušu aizēnojumi (n = 4), limfangīts (n = 1), organizējoša pneimonija (n = 13), pneimonija (n = 9), bakteriāla pneimonija (n = 2), sēnīšu pneimonija (n = 1), pneimonīts (n = 160), plaušu fibroze (n = 2), veidojums plaušā (n = 1), plaušu toksicitāte (n = 4), staru pneimonīts (n = 6) un elpošanas mazspēja (n = 5). Visiem audzēju veidiem, lietojot 6,4 mg/kg, intersticiāla plaušu slimība ietver notikumus, kas izvērtēti kā IPS: alveolīts (n = 1), intersticiāla plaušu slimība (n = 68), plaušu aizēnojumi (n = 2), organizējoša pneimonija (n = 4), pneimonija (n = 1), pneimonīts (n = 98), plaušu toksicitāte (n = 1), staru pneimonīts (n = 1) un elpošanas mazspēja (n = 5).

<sup>l</sup> Ietver diskomfortu vēderā, sāpes kuņģa un zarnu traktā, vēdera sāpes, sāpes vēdera apakšējā daļā un sāpes vēdera augšdaļā.

<sup>m</sup> Visiem audzēju veidiem, lietojot 5,4 mg/kg, gadījumi ietver stomatītu, aftozu čūlu, mutes čūlas, mutes gļotādas eroziju un mutes gļotādas izsitumus. Visiem audzēju veidiem, lietojot 6,4 mg/kg, gadījumi ietver stomatītu, aftozu čūlu un mutes čūlas.

<sup>n</sup> Ietver paaugstinātu transamināžu līmeni, paaugstinātu aspartātaaminotransferāzes līmeni, paaugstinātu alanīnaminotransferāzes līmeni, paaugstinātu gamma glutamiltransferāzes līmeni, patoloģisku aknu funkciju,

patoloģisku aknu funkcionālo testu rezultātu, paaugstinātus aknu funkcionālo testu rādītājus un hipertransaminazēmiju.

- ° Visiem audzēju veidiem, lietojot 5,4 mg/kg, gadījumi ietver izsitumus, pustulozus izsitumus, makulopapulārus izsitumus, papulārus izsitumus, makulārus izsitumus un niezošus izsitumus. Visiem audzēju veidiem, lietojot 6,4 mg/kg, gadījumi ietver izsitumus, pustulozus izsitumus, makulopapulārus izsitumus, papulārus izsitumus un niezošus izsitumus.
- ° Visiem audzēju veidiem, lietojot 5,4 mg/kg, gadījumi ietver ādas hiperpigmentāciju, ādas krāsas pārmaiņas un pigmentācijas traucējumus. Visiem audzēju veidiem, lietojot 6,4 mg/kg, gadījumi ietver ādas hiperpigmentāciju un pigmentācijas traucējumus.
- ° Ietver muguras sāpes, mialģiju, sāpes ekstremitātē, muskuloskeletālas sāpes, muskuļu spazmas, kaulu sāpes, sāpes kaklā, muskuloskeletālas krūškurvja sāpes un diskomfortu ekstremitātē.
- ° Ietver astēniju, nogurumu, savārgumu un letarģiju.
- ° Visiem audzēju veidiem, lietojot 5,4 mg/kg devu, samazināta izsviedes frakcija ietver KKIF samazināšanās laboratoriskos rādītājus (n = 434) un/vai šādus vēlamos terminus: samazināta izsviedes frakcija (n = 170), sirds mazspēja (n = 5), akūta sirds mazspēja (n = 1), hroniska sirds mazspēja (n = 2), sastrēguma sirds mazspēja (n = 1) un kreisā kambara disfunkcija (n = 4). Visiem audzēju veidiem, lietojot 6,4 mg/kg devu, samazināta izsviedes frakcija ietver KKIF samazināšanās laboratoriskos rādītājus (n = 125) un/vai šādus vēlamos terminus: samazināta izsviedes frakcija (n = 20), kreisā kambara disfunkcija (n = 1), sirds mazspēja (n = 2), akūta sirds mazspēja (n = 1) un sastrēguma sirds mazspēja (n = 1).
- ° Visiem audzēju veidiem, lietojot 5,4 mg/kg, gadījumi ietver paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs, hiperbilirubinēmiju, paaugstinātu konjugēto bilirubīnu un paaugstinātu nekonjugētā bilirubīna līmeni asinīs. Visiem audzēju veidiem, lietojot 6,4 mg/kg, gadījumi ietver paaugstinātu bilirubīna līmeni asinīs, hiperbilirubinēmiju un paaugstinātu konjugēto bilirubīnu.
- ° Visiem audzēju veidiem, lietojot 5,4 mg/kg devu, ar infūziju saistītu reakciju gadījumi ietver ar infūziju saistītu reakciju (n = 26) un paaugstinātu jutību (n = 3). Visiem audzēju veidiem, lietojot 6,4 mg/kg devu, ar infūziju saistītu reakciju gadījumi ietver ar infūziju saistītu reakciju (n = 6) un paaugstinātu jutību (n = 1). Visiem ar infūziju saistītu reakciju gadījumiem bija 1. vai 2. pakāpe.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Intersticiāla plaušu slimība/pneimonīts*

Starp pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem, kurus klīniskajos pētījumos ārstēja ar Enhertu 5,4 mg/kg (n = 2553), pētnieks ziņoja par 13,8 % pacientu, kuriem attīstījās IPS, pneimonīts, organizējoša pneimonija un akūta intersticiāla pneimonija. Izvērtēšanas rezultātā IPS/pneimonīts tika apstiprināts 12,9 % pacientu, un tā dēļ zāļu lietošanas pilnīga pārtraukšana bija nepieciešama 8,7 % pacientu, bet devu lietošanas pārtraukšana bija nepieciešama 3,0 % pacientu. Vairākums IPS/pneimonīta gadījumu bija 1. pakāpes (3,0 %) un 2. pakāpes (8,1 %). 3. pakāpes gadījumi radās 0,7 % pacientu, un viens bija 4. pakāpes gadījums. 5. pakāpes gadījumi radās 1,0 % pacientu. Laika mediāna līdz pirmajai izpausmei bija 5,5 mēneši (diapazons: no -0,3 līdz 40,2), ieskaitot divus pacientus, kuriem tika apstiprināta jau esoša IPS. Simptomi neizzuda 26,8 % pacientu, kuriem tika apstiprināts IPS/pneimonīts; novērošanas laika mediāna bija 279,5 dienas (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem, kurus klīniskajos pētījumos ārstēja ar Enhertu 6,4 mg/kg (n = 1133), pētnieks ziņoja par 16,9 % pacientu, kuriem attīstījās pneimonīts, organizējoša pneimonija un akūts intersticiāls pneimonīts. Izvērtēšanas rezultātā IPS/pneimonīts tika apstiprināts 15,4 % pacientu, un tā dēļ zāļu lietošanas pilnīga pārtraukšana bija nepieciešama 10,1 % pacientu, bet devu lietošanas pārtraukšana bija nepieciešama 4,7 % pacientu. Vairākums IPS/pneimonīta gadījumu bija 1. pakāpes (4,1 %) un 2. pakāpes (8,6 %). 3. pakāpes gadījumi radās 1,1 % pacientu un 4. pakāpes gadījumi radās vienam pacientam. 5. pakāpes (letālas) blakusparādības radās 1,6 % pacientu. Laika mediāna līdz pirmajai izpausmei bija 4,1 mēnesis (diapazons: no -0,5 līdz 21,0), ieskaitot divus pacientus, kuriem izvērtēšanas laikā tika apstiprināta iepriekš esoša IPS. Simptomi neizzuda 37,4 % pacientu, kuriem tika apstiprināts IPS/pneimonīts; novērošanas laika mediāna bija 251 diena (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

##### *Neitropēnija*

Starp pacientiem ar dažāda veida audzējiem, kurus klīniskajos pētījumos ārstēja ar Enhertu 5,4 mg/kg (n = 3057), par neitropēniju ziņots 35,9 % pacientu un 3. vai 4. pakāpes gadījumi bija 18,5 %. Sākuma laika mediāna bija 43 dienas (diapazons: no 0 dienas līdz 51,5 mēnešiem), bet pirmā notikuma ilguma

mediāna – 22 diena (diapazons: no 1 dienas līdz 30,9 mēnešiem). Par febrilu neitropēniju ziņoja 0,9 % pacientu un 5. pakāpes gadījumi radās < 0,1 % pacientu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem, kurus klīniskajos pētījumos ārstēja ar Enhertu 6,4 mg/kg (n = 1133), par neitropēniju ziņots 45,9 % pacientu un 3. vai 4. pakāpes blakusparādības bija 28,4 %. Laika mediāna līdz sākumam bija 16 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 24,8 mēnešiem), bet pirmās blakusparādības ilguma mediāna – 9 dienas (diapazons: no 1 dienas līdz 17,2 mēnešiem). Par febrilu neitropēniju ziņoja 2,6 % pacientu un 0,1 % pacientu tā bija 5. pakāpes (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### *Kreisā kambara disfunkcija*

Starp pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem, kurus klīniskajos pētījumos ārstēja ar Enhertu 5,4 mg/kg (n = 3057), par kreisā kambara disfunkciju ziņoja 181 pacientam (5,9 %), no kuriem 17 (0,6 %) bija 1. pakāpes gadījumi, 147 (4,8 %) bija 2. pakāpes gadījumi, 16 (0,5 %) bija 3. pakāpes gadījumi un 1 (< 0,1 %) bija 4. pakāpes gadījums. Novērotais KKIF samazināšanās biežums, pamatojoties uz laboratoriskajiem rādītājiem (ehokardiogramma vai daudzprojekciju radionuklīdā skenēšana [*multigated acquisition* – MUGA]), bija 411/2740 (15,0%) 2. pakāpes gadījumi un 22/2740 (0,8%) 3. pakāpes gadījumi. Ārstēšana ar Enhertu nav pētīta pacientiem ar KKIF, kas pirms terapijas uzsākšanas ir mazāka par 50 % (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Kreisā kambara disfunkcijas dēļ ārstēšana tika pārtraukta 31/3057 (1,0 %) pacientiem. Laika mediāna līdz zemākās pakāpes KKIF attīstībai bija 6,9 mēneši, un laika mediāna līdz zemākās pakāpes KKIF novēršanai ( $\geq 90$  % salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) bija 2,8 mēneši.

Pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem, kurus klīniskajos pētījumos ārstēja ar Enhertu 6,4 mg/kg (n = 1133), par KKIF samazināšanos ziņoja 23 pacientiem (2,0 %), no kuriem 1 (0,1 %) bija 1. pakāpes gadījums, 16 (1,4 %) bija 2. pakāpes gadījumi un 6 (0,5 %) bija 3. pakāpes gadījumi. Novērotais KKIF samazināšanās biežums, pamatojoties uz laboratoriskajiem rādītājiem (ehokardiogramma vai daudzprojekciju radionuklīdā skenēšana [*multigated acquisition* – MUGA]), bija 114/953 (12,0 %) 2. pakāpes gadījumi un 11/953 (1,2 %) 3. pakāpes gadījumi.

Kreisā kambara disfunkcijas dēļ ārstēšana tika pārtraukta 6/1133 (0,5 %) pacientiem. Laika mediāna līdz zemākās pakāpes KKIF attīstībai bija 5,5 mēneši, un laika mediāna līdz zemākās pakāpes KKIF novēršanai ( $\geq 90$  % salīdzinājumā ar sākotnējo stāvokli) bija 2,8 mēneši.

#### Ar infūziju saistītas reakcijas

Pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem, kurus klīniskajos pētījumos ārstēja ar Enhertu 5,4 mg/kg (n = 3057), ar infūziju saistītas reakcijas tika ziņotas 29 pacientiem (0,9 %), vairumā tie bija 1. vai 2. smaguma pakāpes gadījumi. Sešos ar infūziju saistītos blakusparādību gadījumos (0,2 %) pārtrauca devas lietošanu, un 1 gadījumā (< 0,1 %) terapija tika pilnīgi pārtraukta.

Pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem, kurus klīniskajos pētījumos ārstēja ar Enhertu 6,4 mg/kg (n = 1133), ar infūziju saistītas reakcijas tika ziņotas 7 pacientiem (0,6 %), un visas bija 1. vai 2. smaguma pakāpes. Par 3. pakāpes blakusparādībām netika ziņots. Vienā ar infūziju saistītas blakusparādības gadījumā (0,1 %) pārtrauca devas lietošanu, taču nevienas blakusparādības dēļ terapija netika pilnīgi pārtraukta.

#### Imūngenitāte

Tāpat kā lietojot terapeitiskās olbaltumvielas, ir iespējama imūngenitāte. Klīniskajos pētījumos novērtētajās devās (5,4 mg/kg un 6,4 mg/kg) anti vielas pret trastuzumaba derukstekānu pēc ārstēšanas ar Enhertu izveidojās 2,2 % (70/3124) novērtējamo pacientu. Ārstēšanas izraisītas neitralizējošās anti vielas pret trastuzumaba derukstekānu izveidojās 0,1 % (3/3124) pacientu. Nebija acīmredzamas saistības starp anti vielu veidošanos un Enhertu farmakokinētiku, drošumu un/vai efektivitāti.

## Pediatriskā populācija

Drošums šajā populācijā nav pierādīts.

## Gados vecāki cilvēki

Pacienti ar dažādiem audzēju veidiem, kurus klīniskajos pētījumos ārstēja ar Enhertu 5,4 mg/kg (n = 3057), 27,1 % bija 65 gadus veci vai vecāki un 5,8 % bija 75 gadus veci vai vecāki. 3. un 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību sastopamība bija lielāka 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem (48,2 %) nekā pacientiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem (44,3 %), tāpēc nevēlamo blakusparādību dēļ ārstēšanu pārtrauca biežāk. Letālu nevēlamo blakusparādību biežums 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija 2,2 %, bet pacientiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem, šis rādītājs bija 0,8 %.

No 1133 pacientiem ar dažādiem audzēju veidiem, kurus klīniskajos pētījumos ārstēja ar Enhertu 6,4 mg/kg, 39,6 % bija 65 gadus veci vai vecāki un 7,9 % bija 75 gadus veci vai vecāki. 3. un 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību sastopamība 65 gadus veciem vai vecākiem pacientiem bija 60,8 %, bet pacientiem, kuri bija jaunāki par 65 gadiem – 61,1 %. Pacientiem, kuri bija 75 gadus veci vai vecāki, 3. un 4. pakāpes nevēlamo blakusparādību sastopamība bija lielāka (64,4 %) nekā pacientiem, kuri bija jaunāki par 75 gadiem (60,7 %). Pacientiem, kuri bija 75 gadus veci vai vecāki, nopietnu nevēlamo blakusparādību (34,4 %) un letālu blakusparādību (4,4 %) sastopamība bija lielāka nekā pacientiem, kuri bija jaunāki par 75 gadiem (attiecīgi 21,2 % un 1,6 %). Dati par drošumu pacientiem, kuri ir 75 gadus veci vai vecāki, ir ierobežoti.

## Etniskās atšķirības

Klīniskajos pētījumos pacientiem no dažādām etniskām grupām nenovēroja nozīmīgas zāļu iedarbības vai efektivitātes atšķirības. Pacientiem ar aziātu izcelsmi, kuri saņēma Enhertu 6,4 mg/kg, bija lielāka neitropēnijas (58,3 %, salīdzinot ar 29,4 %), anēmijas (55,2 %, salīdzinot ar 38,3 %), leikopēnijas (46,7 %, salīdzinot ar 10,5 %) un trombocitopēnijas (43,1 %, salīdzinot ar 19,3 %) sastopamība (atšķirība  $\geq 10$  %), salīdzinot ar pacientiem ar citu izcelsmi. 14 dienu laikā pēc trombocitopēnijas sākuma 3,4 % pacientiem ar aziātu izcelsmi novēroja asiņošanas blakusparādības, salīdzinot ar 0,8 % pacientu ar citu izcelsmi.

## Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9. Pārdozēšana**

Trastuzumaba derukstekāna maksimālā panesamā deva nav noteikta. Klīniskajos pētījumos nav pārbaudītas vienreizējas devas, kas pārsniedz 8,0 mg/kg. Pārdozēšanas gadījumā pacienti rūpīgi jākontrolē, vai nerodas nevēlamo blakusparādību pazīmes vai simptomi, un jāsāk atbilstoša simptomātiska ārstēšana.

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, HER2 (cilvēka epidermālā augšanas faktora receptors 2) inhibitori, ATK kods: L01FD04

## Darbības mehānisms

Enhertu, trastuzumaba derukstekāns, ir pret HER2 mērķēts antivielas–zāļu konjugāts. Antiviela ir humanizēts anti–HER2 IgG1, kas piesaistīts derukstekānam, topoizomerāzes I inhibitoram (DXd), un ko saista tetrapeptīdu saturoša sašķelama saite. Antivielas–zāļu konjugāts plazmā ir stabils. Antivielas daļas funkcija ir saistīties ar HER2, kas ekspresējas uz noteiktu audzēja šūnu virsmas. Pēc saistīšanās trastuzumaba derukstekāna komplekss tiek ielauts šūnā, un šūnu iekšienē notiek saišu šķelšana ar lizosomu enzīmu palīdzību, kuru daudzums vēža šūnās tiek palielināts. Atbrīvojoties, membrānu caurlaidīgais DXd izraisa DNS bojājumu un apoptotisko šūnu nāvi. Eksatekāna atvasinājums DXd ir aptuveni 10 reižu spēcīgāks par irinotekāna aktīvo metabolītu SN-38.

*In vitro* pētījumi liecina, ka trastuzumaba derukstekāna antivielu daļa, kuras aminoskābju sekvenca ir tāda pati kā trastuzumabam, arī saistās ar FcγRIIIa un papildina C1q. Antiviela mediē no antivielām atkarīgu šūnu citotoksicitāti (*antibody-dependent cellular cytotoxicity – ADCC*) cilvēka krūts vēža šūnās, kurās pārmērīgi ekspresēts HER2. Turklāt anti-HER2 antivielas inhibē signālu pārvadi pa fosfatidilinozitolu 3-kināzes (PI3-K) ceļu cilvēka krūts vēža šūnās, kurās pārmērīgi ekspresēts HER2.

## Klīniskā efektivitāte

### *HER2 pozitīvs krūts vēzis*

#### DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

Enhertu efektivitāte un drošums tika pētīts daudzcentru, atklātā, aktīvās vielas kontrolētā, randomizētā, divu grupu 3. fāzes pētījumā DESTINY-Breast03, kurā iesaistīja pacientus ar HER2-pozitīvu, nerezecējamu vai metastātisku krūts vēzi, kuri iepriekš bija saņēmuši trastuzumaba un taksānu terapiju metastātiskas slimības ārstēšanai vai kuriem bija radies slimības recidīvs adjuvantas terapijas laikā vai 6 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas.

Lai pierādītu HER2 pozitīvo statusu, kas definēts kā HER2 IHC 3+ (imūnhistoķīmija) vai pozitīvs ISH (hibridizācija *in situ*) rezultāts, bija nepieciešami arhivēti krūts audzēja paraugi. Pētījumā neiekļāva pacientus ar IPS/pneimonītu anamnēzē, kuriem bija nepieciešama ārstēšana ar steroīdiem, vai ar IPS/pneimonītu skrīninga laikā, pacientus ar neārstētām un simptomātiskām metastāzēm galvas smadzenēs, pacientus ar klīniski nozīmīgu sirds slimību anamnēzē un pacientus ar iepriekšēju anti-HER2 antivielu–zāļu konjugāta terapiju metastātiskas slimības ārstēšanai. Pacientus randomizēja attiecībā 1:1 Enhertu 5,4 mg/kg (N = 261) vai trastuzumaba emtazīna 3,6 mg/kg (N = 263) lietošanai, zāles ievadot intravenozas infūzijas veidā ik pēc trīs nedēļām. Randomizāciju stratificēja pēc hormonu receptoru stāvokļa, iepriekšējās ārstēšanas ar pertuzumabu un iekšējo orgānu slimības anamnēzē. Ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai, nāvei, piekrišanas atsaukšanai vai nepieļaujamai toksicitātei.

Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival – PFS*), ko izvērtēja maskēta neatkarīga centrālā izvērtēšanas grupa (*blinded independent central review – BICR*) saskaņā ar Norobežotu audzēju atbildes reakcijas novērtējuma kritērijiem (*Response Evaluation Criteria in Solid Tumors – RECIST v1.1*). Kopējā dzīvildze (*overall survival – OS*) bija galvenais sekundārais efektivitātes iznākuma rādītājs. PFS saskaņā ar pētnieka izvērtējumu, apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate – ORR*) un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response – DOR*) bija sekundārie mērķa kritēriji.

Pacientu sākotnējā stāvokļa demogrāfiskie un slimības raksturojuma rādītāji bija līdzsvaroti starp ārstēšanas grupām. 524 randomizēto pacientu sākotnējā stāvokļa demogrāfiskie un slimības raksturojuma rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 54 gadi (diapazons: no 20 līdz 83); vecums 65 gadi vai vairāk (20,2 %); sievietes (99,6 %); aziāti (59,9 %), baltā rase (27,3 %), melnā rase vai afroamerikāņi (3,6 %); Austrumu Kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group – ECOG*) funkcionālais stāvoklis 0 (62,8 %) vai 1 (36,8 %); hormonu receptoru statuss (pozitīvs: 51,9 %); iekšējo orgānu slimības esamība (73,3 %); metastāzes galvas smadzenēs sākumstāvoklī (15,6 %); un 48,3 % pacientu bija saņēmuši vienu sistēmiskas terapijas shēmu metastātiskas slimības ārstēšanai. Pacientu procentuālais daudzums kuri nebija saņēmuši iepriekšēju

metastātiskas slimības ārstēšanu, bija 9,5 %. Tādu pacientu procentuālais daudzums, kuri bija saņēmusi iepriekšēju ārstēšanu ar pertuzumabu, bija 61,1 %.

Iepriekš noteiktā PFS starpposma analīzē, kas pamatojās uz 245 blakusparādībām (73% no visām blakusparādībām, kas bija ieplānotas galīgai analīzei), pētījums apliecināja statistiski nozīmīgu PFS uzlabojumu saskaņā ar BICR pacientiem, kuri bija randomizēti Enhertu grupā, salīdzinot ar trastuzumaba emtansīnu. PFS dati saskaņā ar BICR no primārās analīzes (datu apkopošanas datums: 2021. gada 21. maijs) un atjauninātie OS, ORR un DOR rezultāti datu apkopošanas datumā 2022. gada 25. jūlijā ir parādīti 4. tabulā.

#### 4. tabula. DESTINY-Breast03 efektivitātes rezultāti

| Efektivitātes parametrs                                                                       | Enhertu<br>N = 261        | trastuzumaba emtansīns<br>N = 263 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------|-----------------------------------|
| <b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) saskaņā ar BICR<sup>a</sup></b>                 |                           |                                   |
| Blakusparādību skaits (%)                                                                     | 87 (33,3)                 | 158 (60,1)                        |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                                                     | NS (18,5; NN)             | 6,8 (5,6; 8,2)                    |
| Riska attiecība (95 % TI)                                                                     | 0,28 (0,22; 0,37)         |                                   |
| p vērtība                                                                                     | p < 0,000001 <sup>†</sup> |                                   |
| <b>Kopējā dzīvildze (OS)<sup>b</sup></b>                                                      |                           |                                   |
| Blakusparādību skaits (%)                                                                     | 72 (27,6)                 | 97 (36,9)                         |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                                                     | NS (40,5; NN)             | NS (34,0; NN)                     |
| Riska attiecība (95 % TI)                                                                     | 0,64 (0,47; 0,87)         |                                   |
| p vērtība <sup>c</sup>                                                                        | p = 0,0037                |                                   |
| <b>PFS saskaņā ar BICR (atjaunināts)<sup>b</sup></b>                                          |                           |                                   |
| Notikumu skaits (%)                                                                           | 117 (44,8)                | 171 (65,0)                        |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                                                     | 28,8 % (22,4; 37,9)       | 6,8 % (5,6; 8,2)                  |
| Riska attiecība (95 % TI)                                                                     | 0,33 (0,26; 0,43)         |                                   |
| <b>Apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR) saskaņā ar BICR<sup>b</sup></b> |                           |                                   |
| n (%)                                                                                         | 205 (78,5)                | 92 (35,0)                         |
| 95 % TI                                                                                       | (73,1; 83,4)              | (29,2; 41,4)                      |
| Pilnīga atbildes reakcija, n (%)                                                              | 55 (21,1)                 | 25 (9,5)                          |
| Daļēja atbildes reakcija, n (%)                                                               | 150 (57,5)                | 67 (25,5)                         |
| <b>Atbildes reakcijas ilgums saskaņā ar BICR<sup>b</sup></b>                                  |                           |                                   |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                                                     | 36,6 (22,4; NN)           | 23,8 (12,6; 34,7)                 |

TI = ticamības intervāls; NN = nav nosakāms; NS = nav sasniegts.

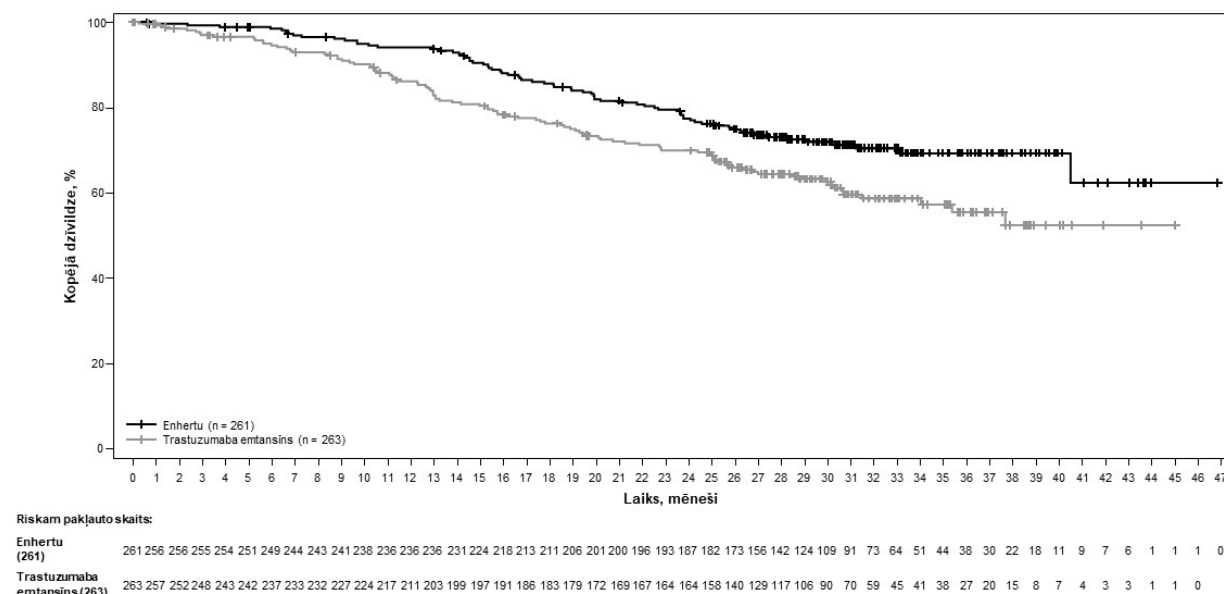
<sup>†</sup> Parādīts ar 6 zīmēm aiz komata.

<sup>a</sup> Datu apkopošanas datums: 2021. gada 21. maijs.

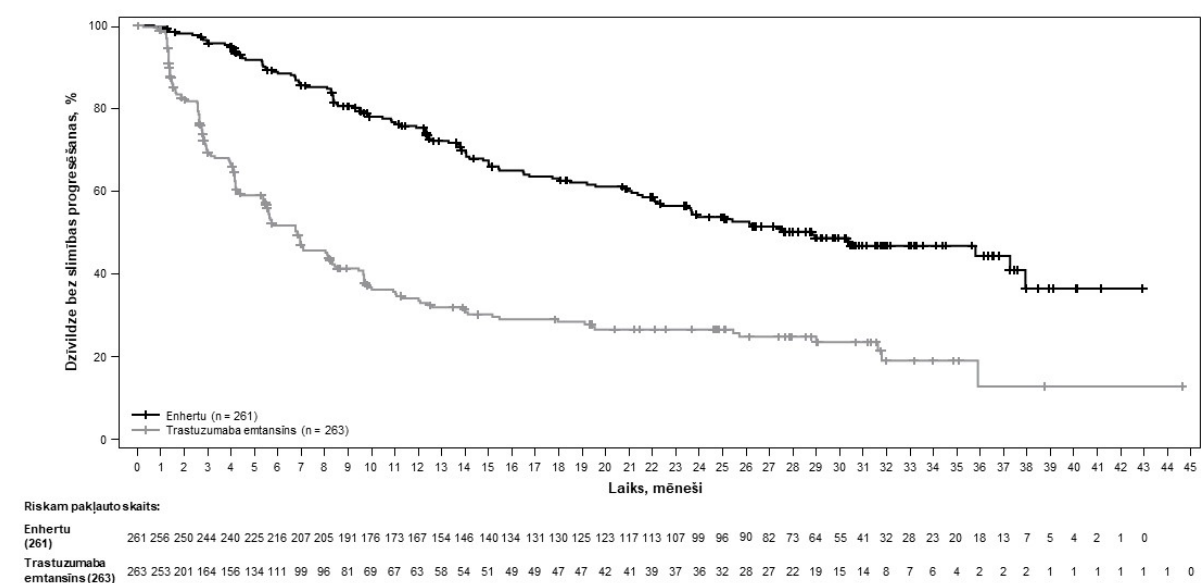
<sup>b</sup> Datu apkopošanas datums: 2022. gada 25. jūlijs iepriekš plānotajai OS pagaidu analīzei.

<sup>c</sup> p vērtība pamatota ar stratificēto *Log-rank* testu; pārsniedza efektivitātes robežu 0,013.

**1. attēls. Kaplana-Meijera grafiks kopējai dzīvildzei (datu apkopošanas datums: 2022. gada 25. jūlijs)**



**2. attēls. Kaplana-Meijera grafiks dzīvildzei bez slimības progresēšanas saskaņā ar BICR (datu apkopošanas datums: 2022. gada 25. jūlijs)**



Līdzīgi PFS rezultāti tika novēroti dažādās iepriekš noteiktās apakšgrupās, ieskaitot iepriekšēju ārstēšanu ar pertuzumabu, hormonu receptoru statusu un iekšējo orgānu slimības esamību.

**DESTINY-Breast02 (NCT03523585)**

Enhertu efektivitāte un drošums tika pētīts 3. fāzes, randomizētā, daudzcentru, atklātā, aktīvās vielas kontrolētā pētījumā DESTINY-Breast02, kurā iesaistīja pacientus ar HER2 pozitīvu, nerezecējamu vai metastātisku krūts vēzi, kuriem bija rezistence vai kuri bija refraktāri uz iepriekšēju T-DM1 terapiju. Lai pierādītu HER2 pozitīvo statusu, kas definēts kā HER2 IHC 3+ vai pozitīvs ISH rezultāts, bija nepieciešami arhivēti krūts audzēja paraugi. Pētījumā neiekļāva pacientus ar IPS/pneimonītu anamnēzē, kuriem bija nepieciešama ārstēšana ar steroīdiem, vai ar IPS/pneimonītu atlases laikā, pacientus ar neārstētām un simptomātiskām metastāzēm galvas smadzenēs un pacientus ar klīniski nozīmīgu sirds slimību anamnēzē. Pacientus randomizēja attiecībā 2:1 Enhertu 5,4 mg/kg (n = 406) saņemšanai, zāles ievadot intravenozas infūzijas veidā reizi trīs nedēļās, vai terapijai pēc ārsta izvēles (n = 202, trastuzumabs kopā ar kapecitabīnu vai lapatinibs kopā ar kapecitabīnu). Randomizāciju stratificēja pēc hormonu receptoru stāvokļa, iepriekšējās ārstēšanas ar pertuzumabu un iekšējo orgānu

slimības anamnēzē. Ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai, nāvei, piekrišanas atsaukšanai vai nepieļaujamai toksicitātei.

Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* – PFS), ko izvērtēja maskēta neatkarīga centrālā izvērtēšanas grupa (*blinded independent central review* – BICR) saskaņā ar RECIST v1.1. Kopējā dzīvildze (*overall survival* – OS) bija galvenais sekundārais efektivitātes iznākuma rādītājs. PFS saskaņā ar pētnieka izvērtējumu, apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate* – ORR) un atbildes reakcijas ilgums (*duration of response* – DOR) bija sekundārie mērķa kritēriji.

Pacientu sākotnējā stāvokļa demogrāfiskie un slimības raksturojuma rādītāji bija līdzīgi starp ārstēšanas grupām. 608 randomizēto pacientu raksturojuma rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 54 gadi (diapazons: no 22 līdz 88); sievietes (99,2 %); baltā rase (63,2 %), aziāti (29,3 %), melnā rase vai afroamerikāņi (2,8 %); Austrumu Kooperatīvās onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) funkcionālais stāvoklis 0 (57,4 %) vai 1 (42,4 %); hormonu receptoru statuss (pozitīvs: 58,6 %); iekšējo orgānu slimības esamība (78,3 %); metastāzes galvas smadzenēs sākumstāvoklī (18,1 %) un 4,9 % pacientu bija saņēmuši vienu sistēmiskas terapijas shēmu metastātiskas slimības ārstēšanai.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 5. tabulā un 3. un 4. attēlā.

**5. tabula. DESTINY-Breast02 efektivitātes rezultāti**

| Efektivitātes parametrs                                                    | Enhertu<br>N = 406        | Terapija pēc ārsta<br>ieskatiem<br>N = 202 |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------|--------------------------------------------|
| PFS saskaņā ar BICR                                                        |                           |                                            |
| Notikumu skaits (%)                                                        | 200 (49,3)                | 125 (61,9)                                 |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                                  | 17,8 (14,3; 20,8)         | 6,9 (5,5; 8,4)                             |
| Riska attiecība (95 % TI)                                                  | 0,36 (0,28; 0,45)         |                                            |
| p vērtība                                                                  | p < 0,000001 <sup>†</sup> |                                            |
| Kopējā dzīvildze (OS)                                                      |                           |                                            |
| Notikumu skaits (%)                                                        | 143 (35,2)                | 86 (42,6)                                  |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                                  | 39,2 (32,7; NN)           | 26,5 (21,0; NN)                            |
| Riska attiecība (95 % CI)                                                  | 0,66 (0,50; 0,86)         |                                            |
| p vērtība <sup>a</sup>                                                     | p = 0,0021                |                                            |
| PFS saskaņā ar pētnieka novērtējumu                                        |                           |                                            |
| Notikumu skaits (%)                                                        | 206 (50,7)                | 152 (75,2)                                 |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                                  | 16,7 (14,3; 19,6)         | 5,5 (4,4; 7,0)                             |
| Riska attiecība (95 % TI)                                                  | 0,28 (0,23; 0,35)         |                                            |
| Apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (ORR) saskaņā ar BICR |                           |                                            |
| n (%)                                                                      | 283 (69,7)                | 59 (29,2)                                  |
| 95% TI                                                                     | (65,0; 74,1)              | (23,0; 36,0)                               |
| Pilnīga atbildes reakcija n (%)                                            | 57 (14,0)                 | 10 (5,0)                                   |
| Daļēja atbildes reakcija n (%)                                             | 226 (55,7)                | 49 (24,3)                                  |
| Atbildes reakcijas ilgums saskaņā ar BICR                                  |                           |                                            |

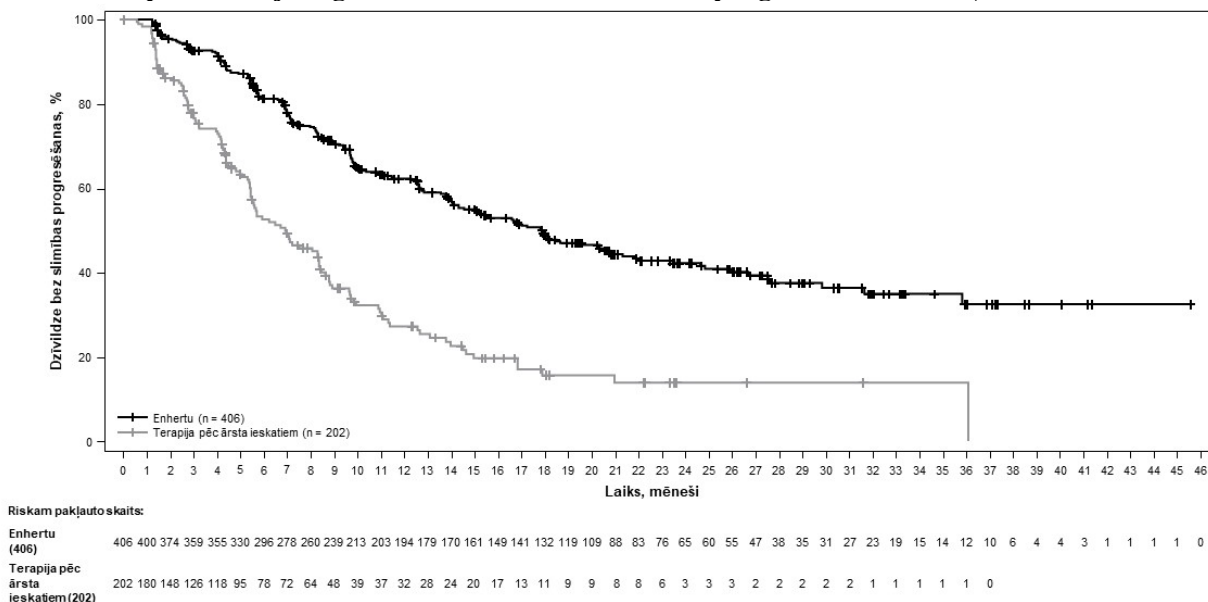
| Efektivitātes parametrs   | Enhertu<br>N = 406 | Terapija pēc ārsta<br>ieskatiem<br>N = 202 |
|---------------------------|--------------------|--------------------------------------------|
| Mediāna, mēneši (95 % TI) | 19,6 (15,9; NN)    | 8,3 (5,8; 9,5)                             |

TI = ticamības intervāls; NN = nav nosakāms

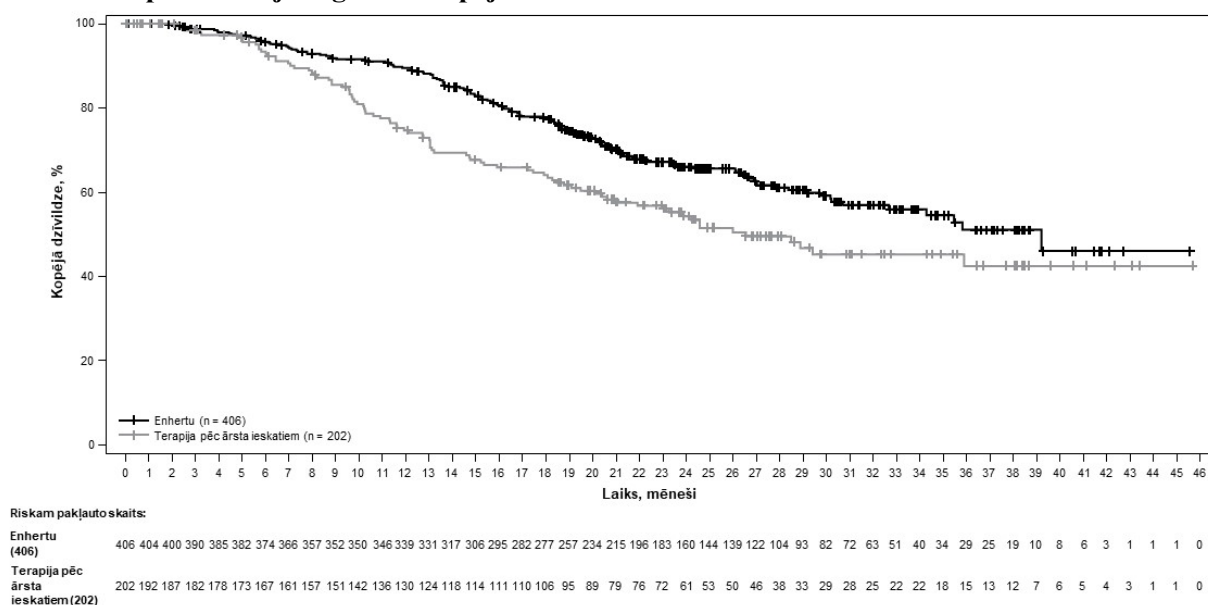
† Parādīts ar 6 zīmēm aiz komata

<sup>a</sup> p vērtība pamatota ar stratificēto *Log-rank* testu; pārsniedza efektivitātes robežu 0,004.

### 3. attēls. Kaplana-Meijera grafiks dzīvildzei bez slimības progresēšanas saskaņā ar BICR



### 4. attēls. Kaplana-Meijera grafiks kopējai dzīvildzei



### DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Enhertu efektivitāte un drošums tika pētīti daudzcentru, atklātā, vienas grupas 2. fāzes pētījumā DESTINY-Breast01, kurā iesaistīja pacientus ar HER2 pozitīvu, nerezecējamu un/vai metastātisku krūts vēzi, kuri iepriekš bija saņēmuši divas vai vairāk anti-HER2 shēmas, tajā skaitā trastuzumabu emtansīnu (100 %), trastuzumabu (100 %) un pertuzumabu (65,8 %). Lai pierādītu HER2 pozitivitāti, kas definēta kā HER2 IHC 3+ (imūnhistoķīmija) vai pozitīva ISH (hibridizācija *in situ*), bija nepieciešami arhivēti krūts audzēja paraugi. Pētījumā neiekļāva pacientus, kuriem anamnēzē bija ārstēta IPS vai IPS skrīningā, pacientus ar neārstētām vai simptomātiskām metastāzēm galvas

smadzenēs un pacientus ar klīniski nozīmīgu sirds slimību anamnēzē. Iesaistītajiem pacientiem bija vismaz 1 nosakāms bojājums atbilstoši RECIST v1.1. Enhertu ievadīja intravenozas infūzijas veidā 5,4 mg/kg ik pēc trīs nedēļām līdz slimības progresēšanai, nāvei, piekrišanas atsaukšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate* – ORR) saskaņā ar RECIST v1.1 ārstēt paredzēto pacientu (*intent-to-treat* – ITT) populācijā atbilstoši neatkarīga centrālā pārskata novērtējumam (*independent central review*, ICR). Sekundārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija atbildes reakcijas ilgums (*duration of response* – DOR).

Sākotnējā stāvokļa demogrāfiskais un slimības raksturojums 184 pacientiem, kurus iesaistīja pētījumā DESTINY-Breast01, bija šāds: vecuma mediāna 55 gadi (diapazons: no 28 līdz 96); 65 gadi vai vecākas (23,9 %); sievietes (100 %); eiropiešu rases (54,9 %), aziātes (38,0 %), melnās rases vai afroamerikānietes (2,2 %); Austrumu Sadarbības onkoloģijas grupas (*Eastern Cooperative Oncology Group* – ECOG) funkcionālais stāvoklis 0 (55,4 %) vai 1 (44,0 %); hormonu receptoru statuss (pozitīvs: 52,7 %); iekšējo orgānu iesaistīšanās (91,8 %); iepriekš ārstētas un stabilas metastāzes galvas smadzenēs (13,0 %); metastāžu iepriekšējo terapijas kursu skaita mediāna: 5 (diapazons: no 2 līdz 17); mērķa bojājumu diametru summa (< 5 cm: 42,4 %, ≥ 5 cm: 50,0 %).

Agrāka analīze (novērošanas ilguma mediāna 11,1 mēnesis [diapazons: no 0,7 līdz 19,9 mēnešiem]) uzrādīja apstiprinātu objektīvas atbildes reakcijas rādītāju 60,9 % (95 % TI: 53,4; 68,0); 6,0 % pacientu atbildes reakcija bija pilnīga, un 54,9 % pacientu – daļēja; 36,4 % pacientu bija stabila slimība, 1,6 % pacientu slimība bija progresējoša, un 1,1 % pacientu nebija novērtējams. Tajā laikā atbildes reakcijas ilguma mediāna bija 14,8 mēneši (95 % TI: 13,8; 16,9), 81,3 % pacientu atbildes reakcija bija ≥ 6 mēnešus (95 % TI: 71,9; 87,8). Efektivitātes rezultāti, kas iegūti atjauninātā datu apkopošanas datumā ar novērošanas ilguma mediānu 20,5 mēneši (diapazons: no 0,7 līdz 31,4 mēnešiem), parādīti 6. tabulā.

**6. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā DESTINY-Breast01 (ārstēt paredzēto pacientu analīzes kopa)**

|                                                                         | <b>DESTINY-Breast01<br/>N = 184</b> |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------|
| <b>Apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (95 % TI)*†</b> | 61,4 % (54,0; 68,5)                 |
| Pilnīga atbildes reakcija ( <i>complete response</i> – CR)              | 6,5 %                               |
| Daļēja atbildes reakcija ( <i>partial response</i> – PR)                | 54,9 %                              |
| <b>Atbildes reakcijas ilgums‡</b>                                       |                                     |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                               | 20,8 (15,0; NR)                     |
| % ar atbildes reakcijas ilgumu ≥ 6 mēnešus (95 % TI)§                   | 81,5 % (72,2; 88,0)                 |

ORR 95 % TI aprēķināts, izmantojot Klopera–Pīrsona (*Clopper-Pearson*) metodi.

TI = ticamības intervāls.

95 % TI aprēķināti, izmantojot Brukmeijera–Kroulija (*Brookmeyer-Crowley*) metodi.

\* Apstiprinātās atbildes reakcijas (ar maskētu neatkarīgu centrālo pārskatu) tika definētas kā reģistrēta vai nu pilnīga, vai daļēja atbildes reakcija (CR/PR), ko apstiprina atkārtota attēldiagnostika ne mazāk kā 4 nedēļas pēc vizītes, kad pirmo reizi novērota atbildes reakcija.

† No 184 pacientiem 35,9 % pacientu bija stabila slimība, 1,6 % bija progresējoša slimība, un 1,1 % nebija novērtējams.

‡ Ietver 73 pacientus ar cenzētiem datiem.

§ Pamatojoties uz Kaplana–Meijera (*Kaplan-Meier*) aprēķinu.

NR = nav sasniegts.

Pamatojoties uz iepriekšējo terapiju ar pertuzumabu un hormonu receptoru statusu, iepriekš noteiktās apakšgrupās tika novērota konsekventa pretaudzēja aktivitāte.

## *Zema HER2 līmeņa un īpaši zema HER2 līmeņa krūts vēzis*

### DESTINY-Breast06 (NCT04494425)

Enhertu efektivitāte un drošums tika pētīti randomizētā, daudzcentru, atklātā, 3. fāzes pētījumā DESTINY-Breast06, kurā randomizēja 866 pieaugušus pacientus ar progresējošu vai metastātisku HR+ krūts vēzi ar zema HER2 līmeņa (IHC 1+ vai IHC 2+/ISH-) vai īpaši zema HER2 līmeņa ekspresiju, kā noteikts ar PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5), kas novērtēts centrālajā laboratorijā. Īpaši zema HER2 līmeņa ekspresija (IHC 0 ar membrānas iekrāsošanos, kas pētījumā raksturota kā IHC > 0 < 1+), kas definēta kā vāja, daļēja membrānas HER2 iekrāsošanās mazāk nekā 10 % vēža šūnu. Pacienti bija piemēroti pētījumam, ja viņiem slimība progresēja pēc a) vismaz 2 endokrīnās terapijas shēmu saņemšanas metastātiskas slimības ārstēšanai vai b) vienas endokrīnās terapijas shēmas saņemšanas metastātiskas slimības ārstēšanai un pierādīta slimības progresēšana 24 mēnešu laikā pēc adjuvantas endokrīnās terapijas uzsākšanas vai 6 mēnešu laikā pēc pirmās endokrīnās terapijas shēmas kombinācijā ar CDK 4/6 inhibitoru uzsākšanas metastātiskas slimības ārstēšanai. Pacienti, kuri iepriekš saņēma ķīmijterapiju neo-adjuvantas vai adjuvantas terapijas ietvaros, bija piemēroti pētījumam, ja laika intervāls bez slimības bija ilgāks par 12 mēnešiem. Pētījumā neiekļāva pacientus, kuri iepriekš bija saņēmuši ķīmijterapiju progresējošas vai metastātiskas slimības ārstēšanai, pacientus ar IPS/pneimonītu anamnēzē, kuriem bija nepieciešama ārstēšana ar steroidiem, vai ar IPS/pneimonītu atlases laikā, pacientus ar nekontrolētu vai kliniski nozīmīgu sirds un asinsvadu slimību, pacientus ar neārstētām vai simptomātiskām galvas smadzeņu metastāzēm vai ECOG funkcionālo stāvokli > 1.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu Enhertu 5,4 mg/kg (N = 436) intravenozas infūzijas veidā ik pēc trim nedēļām, vai ārsta izvēles ķīmijterapiju ar vienu līdzekli (N = 430, kapecitabīnu 60 %, nab-paklitakselu 24 % vai paklitakselu 16 %). Randomizācija tika stratificēta pēc iepriekšējās CDK4/6 inhibitoru lietošanas (jā vai nē), iepriekšējās taksānu lietošanas nemetastātiskas slimības ārstēšanai (jā vai nē) un audzēju paraugu HER2 IHC statusa (IHC 2+/ISH-, IHC 1+, IHC > 0 < 1+). Terapiju ar Enhertu lietoja līdz slimības progresēšanai, nāvei, piekrišanas atsaukšanai vai nepieļaujamai toksicitātei.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija PFS pacientiem ar zema HER2 līmeņa krūts vēzi, kas tika novērtēta ar BICR, pamatojoties uz RECIST v1.1. Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija PFS, kas tika novērtēta ar BICR, pamatojoties uz RECIST v1.1 kopējā populācijā (pacienti ar zemu HER2 un īpaši zemu HER2 līmeni), OS pacientiem ar zemu HER2 līmeni un OS kopējā populācijā. ORR un DOR bija sekundārie mērķa kritēriji.

Kopējā populācijā demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa audzēja raksturojuma rādītāji starp ārstēšanas grupām bija līdzīgi. No 866 pacientiem, kuri tika randomizēti, vecuma mediāna bija 57 gadi (diapazons: no 28 līdz 87); 31 % bija 65 gadus veci vai vecāki; 99,9 % bija sievietes; 53 % bija baltās rases, 35 % bija aziāti un 1 % bija melnās rases vai afroamerikāņi. Sākotnēji pacientiem ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 (59 %) vai 1 (39 %); 18 % bija IHC > 0 < 1+, 55 % bija IHC 1+, 27 % bija IHC 2+/ISH-; 67 % bija metastāzes aknās, 32 % bija metastāzes plaušās, 8 % bija metastāzes smadzenēs un 3 % bija metastāzes tikai kaulos. Iepriekš saņemto endokrīnās terapijas shēmu skaita mediāna metastātiskas slimības ārstēšanai bija 2 shēmas (diapazons: no 1 līdz 5); 17 % pacientu iepriekš bija saņēmuši 1 un 68 % bija saņēmuši 2 endokrīnās terapijas shēmas. Astoņdesmit deviņi procenti pacientu iepriekš bija saņēmuši endokrīno terapiju kombinācijā ar CDK4/6 inhibitoru metastātiskas slimības ārstēšanai, 47 % iepriekš bija lietojuši antraciklīnus un 41 % bija iepriekš lietojuši taksānus nemetastātiskas slimības ārstēšanai.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 7. tabulā un 5. un 6. attēlā.

### **7. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā DESTINY-Breast06**

| Efektivitātes<br>parametrs                                  | Zems HER2 līmenis    |                            | Kopējā populācija<br>(Zems un īpaši zems HER2 līmenis) |                            |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                             | Enhertu<br>(N = 359) | Ķīmijterapija<br>(N = 354) | Enhertu<br>(N = 436)                                   | Ķīmijterapija<br>(N = 430) |
| <b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas saskaņā ar BICR</b> |                      |                            |                                                        |                            |

| Efektivitātes parametrs                                                           | Zems HER2 līmenis    |                            | Kopējā populācija<br>(Zems un īpaši zems HER2 līmenis) |                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------|----------------------------|
|                                                                                   | Enhertu<br>(N = 359) | Ķīmijterapija<br>(N = 354) | Enhertu<br>(N = 436)                                   | Ķīmijterapija<br>(N = 430) |
| Notikumu skaits (%)                                                               | 225 (62,7)           | 232 (65,5)                 | 269 (61,7)                                             | 271 (63,0)                 |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                                         | 13,2 (11,4; 15,2)    | 8,1 (7,0; 9,0)             | 13,2 (12,0; 15,2)                                      | 8,1 (7,0; 9,0)             |
| Riska attiecība (95 % TI)                                                         | 0,62 (0,52; 0,75)    |                            | 0,64 (0,54; 0,76)                                      |                            |
| p vērtība                                                                         | < 0,0001             |                            | < 0,0001                                               |                            |
| Kopējā dzīvildze*                                                                 |                      |                            |                                                        |                            |
| Notikumu skaits (%)                                                               | 136 (37,9)           | 146 (41,2)                 | 161 (36,9)                                             | 174 (40,5)                 |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                                         | 28,9 (25,7; 33,7)    | 27,1 (23,5; 29,9)          | 28,9 (26,4; 32,7)                                      | 27,4 (23,9; 29,9)          |
| Riska attiecība (95 % TI)                                                         | 0,83 (0,66; 1,05)    |                            | 0,81 (0,66; 1,01)                                      |                            |
| Apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs saskaņā ar BICR <sup>†</sup> |                      |                            |                                                        |                            |
| n (%)                                                                             | 203 (56,5)           | 114 (32,2)                 | 250 (57,3)                                             | 134 (31,2)                 |
| 95% TI                                                                            | 51,2; 61,7           | 27,4; 37,3                 | 52,5, 62,0                                             | 26,8; 35,8                 |
| Atbildes reakcijas ilgums saskaņā ar BICR <sup>†</sup>                            |                      |                            |                                                        |                            |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                                         | 14,1 (11,8; 15,9)    | 8,6 (6,7; 11,3)            | 14,3 (12,5; 15,9)                                      | 8,6 (6,9; 11,5)            |

Datu apkopošanas datums: 2024. gada 18. marts.

TI = ticamības intervāls.

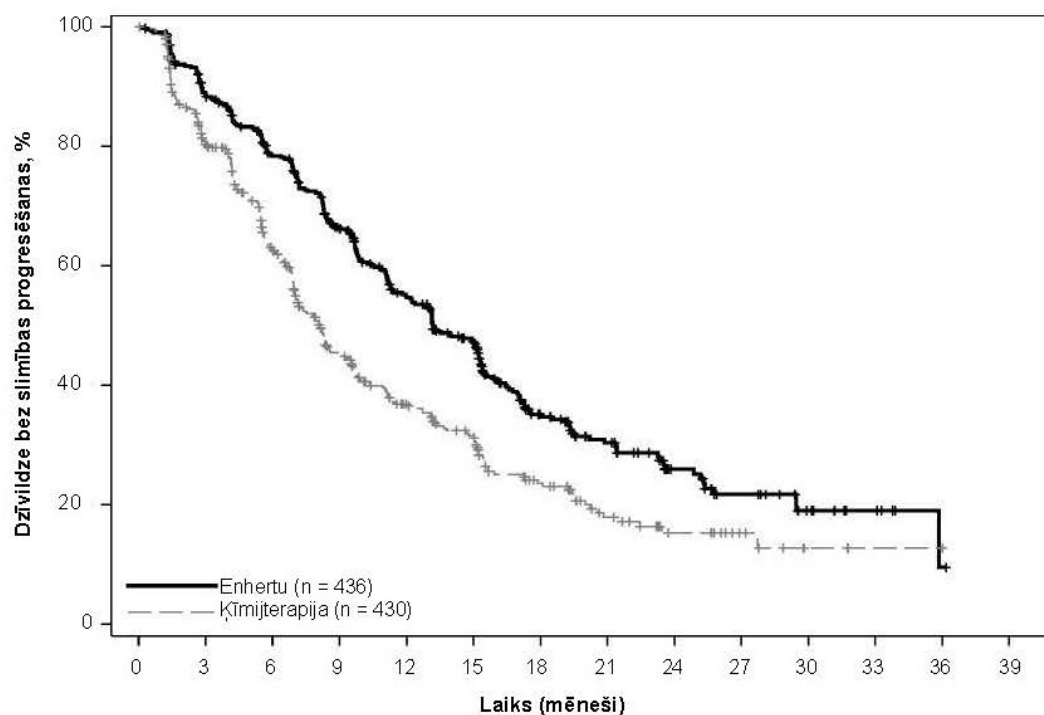
\*Pirmā plānotā starpposma analīze.

<sup>†</sup>Rezultāti netika kontrolēti attiecībā uz 1. tipa kļūdu, tādēļ interpretācija jāveic piesardzīgi.

Konsekventi PFS ieguvums tika novērots iepriekš noteiktās apakšgrupās, ieskaitot HER2 ekspresiju (IHC > 0 < 1+, IHC 1+, IHC 2+/ISH-), iepriekšēju CDK4/6 inhibitoru lietošanu (jā vai nē), iepriekšēju taksānu lietošanu nemetastātiskas slimības ārstēšanai (jā vai nē) un iepriekš lietoto endokrīnās terapijas shēmu skaitu metastātiskas slimības ārstēšanai.

Īpaši zema HER2 līmeņa apakšgrupā (n = 152) PFS mediāna bija 13,2 mēneši (95 % TI: 9,8; 17,3) pacientiem, kuri tika randomizēti Enhertu grupā (N = 76), salīdzinot ar 8,3 mēnešiem (95 % TI: 5,8; 15,2) pacientiem, kuri tika randomizēti ķīmijterapijai ar riska attiecību 0,78 (95 % TI: 0,50; 1,21). OS mediāna bija 29,5 mēneši (95 % TI: 27,9; nebija nosakāms) pacientiem, kuri tika randomizēti Enhertu grupā, salīdzinot ar 27,4 mēnešiem (95 % TI: 19,4; nebija nosakāms) pacientiem, kuri tika randomizēti ķīmijterapijai ar riska attiecību 0,75 (95 % TI: 0,43; 1,29). Apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs bija attiecīgi 61,8 % (95 % TI: 50,0; 72,8) un 26,3 % (95 % TI: 16,9; 37,7) pacientiem, kuri tika randomizēti Enhertu grupā, un pacientiem, kuri tika randomizēti ķīmijterapijai. Atbildes reakcijas ilguma mediāna bija attiecīgi 14,3 mēneši (95 % TI: 9,2; 20,7) un 14,1 mēnesis (95 % TI: 5,9; nebija nosakāms) pacientiem, kuri tika randomizēti Enhertu grupā, un pacientiem, kuri tika randomizēti ķīmijterapijai.

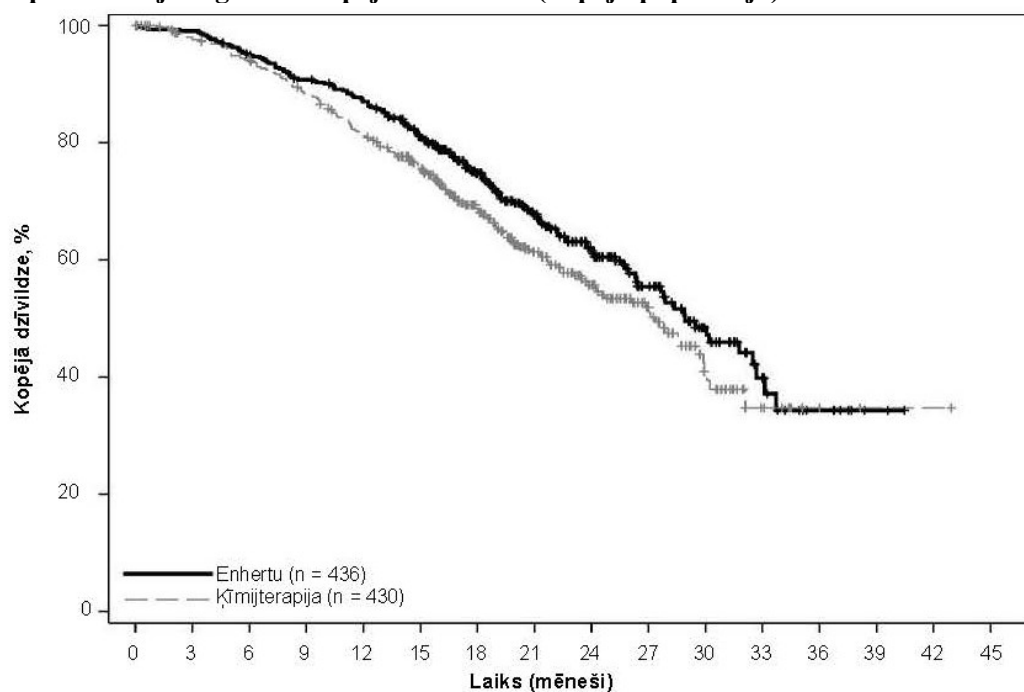
5. attēls. Kaplana-Meijera grafiks dzīvildzei bez slimības progresēšanas (kopējā populācija)



Riskam pakļauto skaits

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

6. attēls. Kaplana-Meijera grafiks kopējai dzīvildzei (kopējā populācija)



Riskam pakļauto skaits

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

#### DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Enhertu efektivitāte un drošums tika pētīts 3. fāzes, randomizētā, daudzcentru, atklātā pētījumā DESTINY-Breast04, kurā iesaistīja 557 pieaugušus pacientus ar nerezecējamu vai metastātisku zema HER2 līmeņa krūts vēzi. Pētījumā tika iekļautas 2 grupas: 494 hormonu receptoru pozitīvi (HR+) pacienti un 63 hormonu receptoru negatīvi (HR-) pacienti. Zema HER2 līmeņa ekspresija tika definēta kā IHC 1+ (definēta kā vāja, daļēja membrānas iekrāsošanās vairāk nekā 10 % vēža šūnu) vai IHC 2+/ISH-, kā noteikts ar PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5), kas novērtēts centrālajā laboratorijā. Pacienti bija jābūt saņēmušiem ķīmijterapiju metastātiskas slimības ārstēšanai vai viņiem vajadzēja būt slimības recidīvam adjuvantas ķīmijterapijas laikā vai 6 mēnešu laikā pēc tās pabeigšanas. Saskaņā ar iekļaušanas kritērijiem pacientiem, kuriem bija HR+, bija jābūt saņēmušiem vismaz vienu endokrīnu terapiju, un randomizācijas laikā viņi nedrīkstēja būt piemēroti turpmākai endokrīnai terapijai. Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1, lai saņemtu vai nu Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) intravenozas infūzijas veidā ik pēc trim nedēļām, vai ārsta izvēles ķīmijterapiju (N = 184, eribulīnu 51,1 %, kapecitabīnu 20,1 %, gemcitabīnu 10,3 %, albumīna-paklitaksela nanodaļiņas 10,3 % vai paklitakselu 8,2 %). Randomizācija tika stratificēta pēc audzēju paraugu HER2 IHC statusa (IHC 1+ vai IHC 2+/ISH-), iepriekšējo ķīmijterapiju kursu skaita metastātiskas slimības ārstēšanai (1 vai 2) un HR statusa/iepriekšējas CDK4/6i terapijas (HR+ ar iepriekšēju CDK4/6 inhibitoru terapiju, HR+ bez iepriekšējas CDK4/6 inhibitoru terapijas, vai HR-). Terapiju lietoja līdz slimības progresēšanai, nāvei, piekrišanas atsaukšanai vai nepieļaujamai toksicitātei. Pētījumā neiekļāva pacientus ar IPS/pneimonītu anamnēzē, kuriem bija nepieciešama ārstēšana ar steroīdiem, vai ar IPS/pneimonītu atlases laikā, kā arī pacientus ar klīniski nozīmīgu sirds slimību. Pacientus neiekļāva arī, ja viņiem bija neārstētas vai simptomātiskas galvas smadzeņu metastāzes vai ECOG funkcionālais stāvoklis > 1.

Primārais efektivitātes mērķa kritērijs bija dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival* – PFS) pacientiem ar HR+ krūts vēzi, kas tika novērtēta ar BICR, pamatojoties uz RECIST v1.1. Galvenie sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija PFS, kas tika novērtēts ar BICR, pamatojoties uz RECIST v1.1 kopējā populācijā (visi randomizētie HR+ un HR- pacienti), kopējā dzīvildze (OS) HR+ pacientiem un OS kopējā populācijā. ORR, DOR un pacientu ziņotie rezultāti (*patient-reported outcomes* – PRO) bija sekundārie mērķa kritēriji.

Pacientu demogrāfiskie un sākotnējā stāvokļa audzēja raksturojuma rādītāji starp ārstēšanas grupām bija līdzīgi. No 557 pacientiem, kuri tika randomizēti, vecuma mediāna bija 57 gadi (diapazons: no 28 līdz 81); 23,5 % bija 65 gadus veci vai vecāki; 99,6 % bija sievietes un 0,4 % vīrieši; 47,9 % bija baltās rases, 40,0 % bija aziāti un 1,8 % bija melnās rases vai afroamerikāņi. Sākotnēji pacientiem ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 (54,8 %) vai 1 (45,2 %); 57,6 % bija IHC 1+, 42,4 % bija IHC 2+/ISH-; 88,7 % bija HR+ un 11,3 % HR-; 69,8 % bija metastāzes aknās, 32,9 % bija metastāzes plaušās un 5,7 % bija metastāzes smadzenēs. To pacientu procentuālais daudzums, kuri iepriekš bija lietojuši antraciklīnus (neo)adjuvantas terapijas laikā, bija 46,3 % un 19,4 % attiecīgi lokāli progresējošas un/vai metastātiskas slimības ārstēšanas gadījumā. Metastātiskas slimības ārstēšanas gadījumā pacientiem mediāni bija 3 iepriekšēji sistēmiskās terapijas kursi (diapazons: no 1 līdz 9); 57,6 % bija iepriekš saņēmuši 1 un 40,9 % bija saņēmuši 2 ķīmijterapijas shēmas; 3,9 % slimība bija agrīni progresējusi (progresēšana neo/adjuvantas terapijas laikā). HR+ pacientiem mediānais iepriekšējo endokrīnas terapijas kursu skaits bija 2 (diapazons: no 0 līdz 9) un 70 % iepriekš bija ārstēti ar CDK4/6 inhibitoriem.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 8. tabulā un 7. un 8. attēlā.

**8. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā DESTINY-Breast04**

| Efektivitātes<br>parametrs                                            | HR+ grupa            |                            | Kopējā populācija<br>(HR+ un HR- grupa) |                            |
|-----------------------------------------------------------------------|----------------------|----------------------------|-----------------------------------------|----------------------------|
|                                                                       | Enhertu<br>(N = 331) | Ķīmijterapija<br>(N = 163) | Enhertu<br>(N = 373)                    | Ķīmijterapija<br>(N = 184) |
| Kopējā dzīvildze                                                      |                      |                            |                                         |                            |
| Notikumu skaits (%)                                                   | 126 (38,1)           | 73 (44,8)                  | 149 (39,9)                              | 90 (48,9)                  |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                             | 23,9 (20,8; 24,8)    | 17,5 (15,2; 22,4)          | 23,4 (20,0; 24,8)                       | 16,8 (14,5; 20,0)          |
| Riska attiecība (95 % TI)                                             | 0,64 (0,48; 0,86)    |                            | 0,64 (0,49; 0,84)                       |                            |
| p vērtība                                                             | 0,0028               |                            | 0,001                                   |                            |
| Dzīvildze bez slimības progresēšanas saskaņā ar BICR                  |                      |                            |                                         |                            |
| Notikumu skaits (%)                                                   | 211 (63,7)           | 110 (67,5)                 | 243 (65,1)                              | 127 (69,0)                 |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                             | 10,1 (9,5; 11,5)     | 5,4 (4,4; 7,1)             | 9,9 (9,0; 11,3)                         | 5,1 (4,2; 6,8)             |
| Riska attiecība (95 % TI)                                             | 0,51 (0,40; 0,64)    |                            | 0,50 (0,40; 0,63)                       |                            |
| p vērtība                                                             | < 0,0001             |                            | < 0,0001                                |                            |
| Apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs saskaņā ar BICR* |                      |                            |                                         |                            |
| n (%)                                                                 | 175 (52,6)           | 27 (16,3)                  | 195 (52,3)                              | 30 (16,3)                  |
| 95 % TI                                                               | 47,0; 58,0           | 11,0; 22,8                 | 47,1; 57,4                              | 11,3; 22,5                 |
| Pilnīga atbildes reakcija, n (%)                                      | 12 (3,6)             | 1 (0,6)                    | 13 (3,5)                                | 2 (1,1)                    |
| Daļēja atbildes reakcija, n (%)                                       | 164 (49,2)           | 26 (15,7)                  | 183 (49,1)                              | 28 (15,2)                  |
| Atbildes reakcijas ilgums saskaņā ar BICR*                            |                      |                            |                                         |                            |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)                                             | 10,7 (8,5; 13,7)     | 6,8 (6,5; 9,9)             | 10,7 (8,5; 13,2)                        | 6,8 (6,0; 9,9)             |

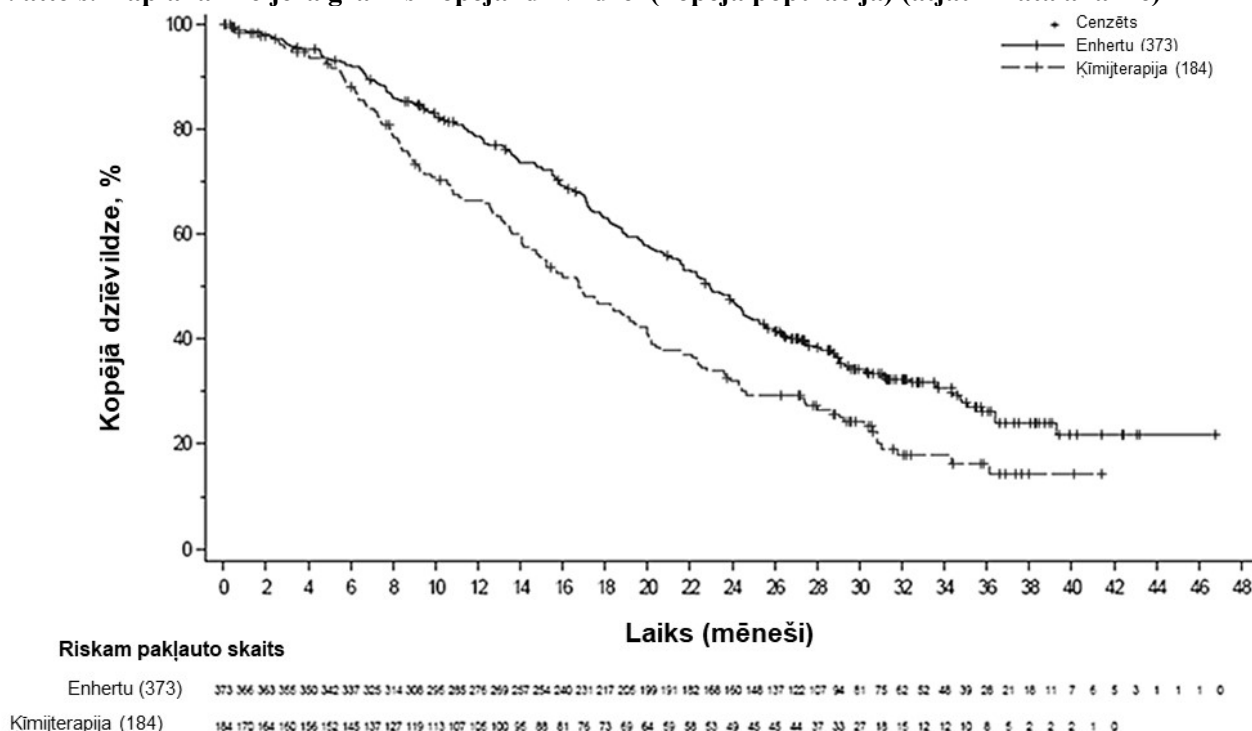
TI = ticamības intervāls.

\*Pamatojoties uz datiem no elektroniskās gadījuma ziņojuma anketas HR+ grupai: N = 333 Enhertu grupai un N = 166 ķīmijterapijas grupai.

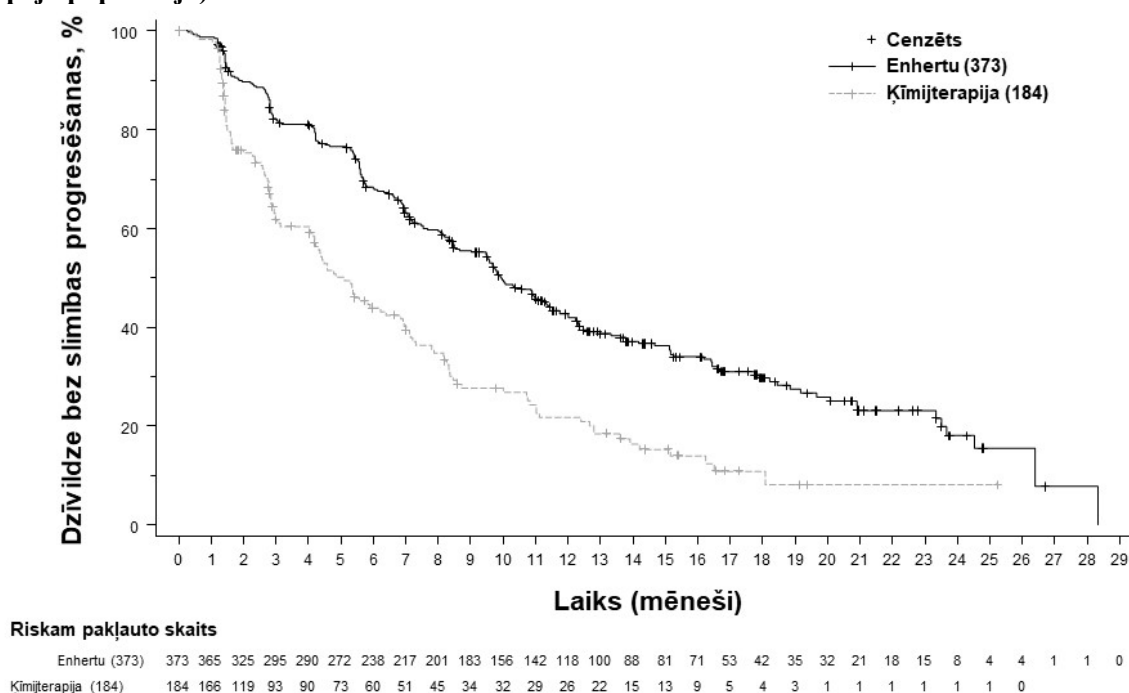
Konsekventi OS un PFS ieguvumi tika novēroti iepriekš noteiktās apakšgrupās, ieskaitot HR statusu, iepriekšēju CDK4/6i terapiju, iepriekšēju ķīmijterapijas kursu skaitu un IHC 1+ un IHC 2+/ISH-statusu. HR- apakšgrupā OS mediāna bija 18,2 mēneši (95 % TI: 13,6; nebija nosakāms) pacientiem, kas randomizēti Enhertu grupā, salīdzinot ar 8,3 mēnešiem (95 % TI: 5,6; 20,6) pacientiem, kuri tika randomizēti ķīmijterapijai ar riska attiecību 0,48 (95 % TI: 0,24; 0,95). PFS mediāna bija 8,5 mēneši (95 % TI: 4,3; 11,7) pacientiem, kuri tika randomizēti Enhertu grupā, salīdzinot ar 2,9 mēnešiem (95 % TI: 1,4; 5,1) pacientiem, kuri tika randomizēti ķīmijterapijai, ar riska attiecību 0,46 (95 % TI: 0,24; 0,89).

Atjauninātajā aprakstošajā analīzē ar novērošanas perioda mediānu 32 mēneši OS uzlabojumi atbilda primārajai analīzei. HR kopējā populācijā bija 0,69 (95% TI: 0,55; 0,86) ar OS mediānu 22,9 mēneši (95% TI: 21,2; 24,5) Enhertu grupā, salīdzinot ar 16,8 mēnešiem (95% TI: 14,1; 19,5) ķīmijterapijas grupā. Kaplana-Meijera grafiks atjauninātajai OS analīzei ir parādīts 7. attēlā.

## 7. attēls. Kaplana-Meijera grafiks kopējai dzīvildzei (kopējā populācija) (atjauninātā analīze)



## 8. attēls. Kaplana-Meijera grafiks dzīvildzei bez slimības progresēšanas saskaņā ar BICR (kopējā populācija)



NSŠPV

### DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

Enhertu efektivitāti un drošumu pētīja 2. fāzes, randomizētā pētījumā DESTINY-Lung02, kurā izvērtēja divus devu līmeņus. Ārstēšanas devu nozīmējumi bija maskēti pacientam un pētniekiem. Pētījumā iekļāva pieaugušos pacientus ar metastātisku HER2-mutācijas NSŠPV, kuri bija saņēmuši vismaz vienu platīnu saturošu ķīmijterapijas shēmu. Aktivizējošas HER2 (ERBB2) mutācijas noteikšana tika veikta prospektīvi audzēja audos vietējās laboratorijās, izmantojot validētu testu, piemēram, nākamās paaudzes sekvencēšanu, polimerāzes ķēdes reakciju vai masas spektometriju.

Pacienti tika randomizēti attiecībā 2:1 Enhertu saņemšanai attiecīgi 5,4 mg/kg vai 6,4 mg/kg reizi 3 nedēļās. Randomizācija tika stratificēta pēc iepriekšējas anti-programmētas šūnu nāves receptora-1 (PD-1) un/vai programmētas šūnu nāves liganda 1 (PD-L1) terapijas (ir vai nav). Ārstēšana tika veikta līdz slimības progresēšanai, nāvei, piekrišanas atsaukšanai vai nepieņemamai toksicitātei. No pētījuma izslēdza pacientus, kuriem anamnēzē bija IPS/pneimonijs un bija nepieciešama ārstēšana ar steroīdiem, vai IPS/pneimonijs atslāpēšanas laikā un klīniski nozīmīga plaušu slimība. No pētījuma tika izslēgti arī pacienti ar neārstētām un simptomātiskām smadzeņu metastāzēm vai ECOG funkcionālais stāvoklis, kas > 1.

Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija apstiprināta ORR, ko novērtēja BICR pēc RECIST v1.1. Sekundārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija DOR.

Pētījumā 5,4 mg/kg grupā iekļauto 102 pacientu demogrāfiskie un sākumstāvokļa slimības raksturlielumi bija šādi: vecuma mediāna 59,4 gadi (diapazons: 31–84), sievietes (63,7 %); aziāti (63,7 %), baltā rase (22,5 %) vai cita rase (13,7 %), ECOG funkcionālais stāvoklis 0 (28,4 %) vai 1 (71,6 %), 97,1 % bija mutācija ERBB2 kināzes domēnā, 2,9 % ekstracelulārajā domēnā, 96,1 % bija HER2 mutācija 19. eksonā vai 20. eksonā, 34,3 % bija stabilas metastāzes smadzenēs, 46,1 % bija bijušie smēķētāji, neviens nebija pašreizējs smēķētājs, 21,6 % bija iepriekšēja plaušu rezekcija. Metastāžu gadījumā 32,4 % bija saņēmuši vairāk nekā 2 iepriekšējas sistēmiskas terapijas, 100 % bija saņēmuši platīnu saturošu terapiju, 73,5 % bija saņēmuši anti-PD-1/PD-L1 terapiju un 50,0 % bija saņēmuši kombinēto platīnu saturošo terapiju un anti-PD-1/PD-L1 terapiju.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 9. tabulā. Novērošanas ilguma mediāna bija 11,5 mēneši (datu apkopošanas datums: 2022. gada 23. decembris).

#### 9. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā DESTINY-Lung02

| Efektivitātes parametrs                                                                                                     | DESTINY-Lung02<br>5,4 mg/kg<br>N = 102 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------|
| <b>Apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (<i>confirmed objective response rate, ORR</i>) saskaņā ar BICR</b> |                                        |
| <b>n (%)</b>                                                                                                                | 50 (49,0)                              |
| <b>(95 % TI)*</b>                                                                                                           | (39,0; 59,1)                           |
| Pilnīga atbildes reakcija ( <i>complete response, CR</i> ) n (%)                                                            | 1 (1,0)                                |
| Daļēja atbildes reakcija ( <i>partial response, PR</i> ) n (%)                                                              | 49 (48,0)                              |
| <b>Atbildes reakcijas ilgums</b>                                                                                            |                                        |
| Mediāna, mēneši (95 % TI)†                                                                                                  | 16,8 (6,4; NN)                         |

\*95 % TI aprēķināts ar Klopera-Pīrsona (*Clopper-Pearson*) metodi.

TI = ticamības intervāls, NN = nav nosakāms.

†95 % TI aprēķināts, izmantojot Brukmeijera-Kroulija (*Brookmeyer-Crowley*) metodi.

#### Kuņģa vēzis

##### DESTINY-Gastric04 (NCT04704934)

Enhertu efektivitāte un drošums tika pētīts ranomizētā, daudzcentru, atklātā, aktīvi kontrolētā 3. fāzes pētījumā DESTINY-Gastric04. Pētījumā iesaistīja pieaugušus pacientus ar lokāli progresējošu, nerezecējamu vai metastātisku HER2 pozitīvu kuņģa vai GEP adenokarcinomu, kuriem slimība progresēja, iepriekš saņemot trastuzumabu saturošu shēmu vai pēc tās. Pacienti tika randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu vai nu Enhertu (N = 246), vai ramucirumabu kombinācijā ar paklitakselu (N = 248). Randomizācija tika stratificēta pēc HER2 statusa, (IHC 3+ vai IHC 2+/pozitīvs ISH rezultāts), ģeogrāfiskā reģiona (Āzija [neiekļaujot kontinentālo Ķīnu] vai Rietumeiropa, vai kontinentālā Ķīna/pārējā pasaule) un laika līdz slimības progresēšanai ar pirmās līnijas terapiju (< 6 mēneši vai ≥ 6 mēneši). Lai lokāli vai centrāli apstiprinātu HER2 pozitīvo statusu, kas definēts kā IHC 3+ vai IHC 2+/ISH pozitīvs rezultāts, bija nepieciešami audzēja paraugi. Pētījumā neiekļāva pacientus ar IPS/pneimonijs anamnēzē, kuriem bija nepieciešama ārstēšana ar steroīdiem, vai ar

IPS/pneimonītu skrīningā, pacientus ar klīniski nozīmīgu sirds slimību anamnēzē un pacientus ar aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs. Zāles ievadīja līdz slimības progresēšanai, nāvei vai nepieļaujamai toksicitātei. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS). Sekundārie mērķa kritēriji bija PFS, apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*, ORR) un DOR.

Sākotnējā stāvokļa demogrāfiskais un slimības raksturojums ārstēšanas grupās bija līdzīgs. Pētījuma DESTINY-Gastric04 494 pacientu vecuma mediāna bija 63,7 gadi (diapazons: no 21,1 līdz 87,0); 79,4 % no tiem bija vīrieši; 49,8 % piederēja eiropiešu rasei, 40,1 % bija aziāti un 0,4 % bija melnās rases vai afroamerikāņi. Pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija vai nu 0 (37,4 %), vai 1 (61,9 %); 61,1 % bija kuņģa adenokarcinoma un 38,9 % bija GEP adenokarcinoma; 84 % bija IHC 3+ un 16 % bija IHC 2+/ISH pozitīvs rezultāts; 70 % pacientu metastāzes bija konstatētas divās vai vairāk vietās, 61,7 % bija metastāzes aknās, 6,9 % bija metastāzes smadzenēs; 15,6 % pacientu iepriekš bija saņēmuši imūnterapiju.

Efektivitātes rezultāti ir apkopoti 10. tabulā un 9. attēlā.

**10. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā DESTINY-Gastric04**

| Efektivitātes parametrs                                                      | Enhertu<br>N = 246 | Ramucirumabs<br>kombinācijā ar<br>paklitakselu<br>N = 248 |
|------------------------------------------------------------------------------|--------------------|-----------------------------------------------------------|
| Kopējā dzīvildze (OS)                                                        |                    |                                                           |
| Notikumu skaits (%)                                                          | 124 (50,4)         | 142 (57,3)                                                |
| Mediāna, mēneši (95% TI)                                                     | 14,7 (12,1; 16,6)  | 11,4 (9,9; 15,5)                                          |
| Riska attiecība (95% TI)*                                                    | 0,70 (0,55; 0,90)  |                                                           |
| p vērtība†                                                                   | P = 0,0044         |                                                           |
| Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) saskaņā ar BICR                   |                    |                                                           |
| Notikumu skaits (%)                                                          | 166 (67,5)         | 156 (62,9)                                                |
| Mediāna, mēneši (95% TI)                                                     | 6,7 (5,6; 7,1)     | 5,6 (4,9; 5,8)                                            |
| Riska attiecība (95% TI)*                                                    | 0,74 (0,59; 0,92)  |                                                           |
| p vērtība †                                                                  | p = 0,0074         |                                                           |
| Apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas (ORR) rādītājs saskaņā ar BICR†† |                    |                                                           |
| n (%)                                                                        | 104 (44,3)         | 69 (29,1)                                                 |
| 95% TI                                                                       | (37,8; 50,9)       | (23,4; 35,3)                                              |
| p vērtība§                                                                   | p = 0,0006         |                                                           |
| Pilnīga atbildes reakcija, n (%)                                             | 7 (3,0)            | 3 (1,3)                                                   |
| Daļēja atbildes reakcija, n (%)                                              | 97 (41,3)          | 66 (27,8)                                                 |
| Atbildes reakcijas ilgums (DOR) saskaņā ar BICR                              |                    |                                                           |
| Mediāna, mēneši (95% TI)                                                     | 7,4 (5,7; 10,1)    | 5,3 (4,1; 5,7)                                            |

TI = ticamības intervāls.

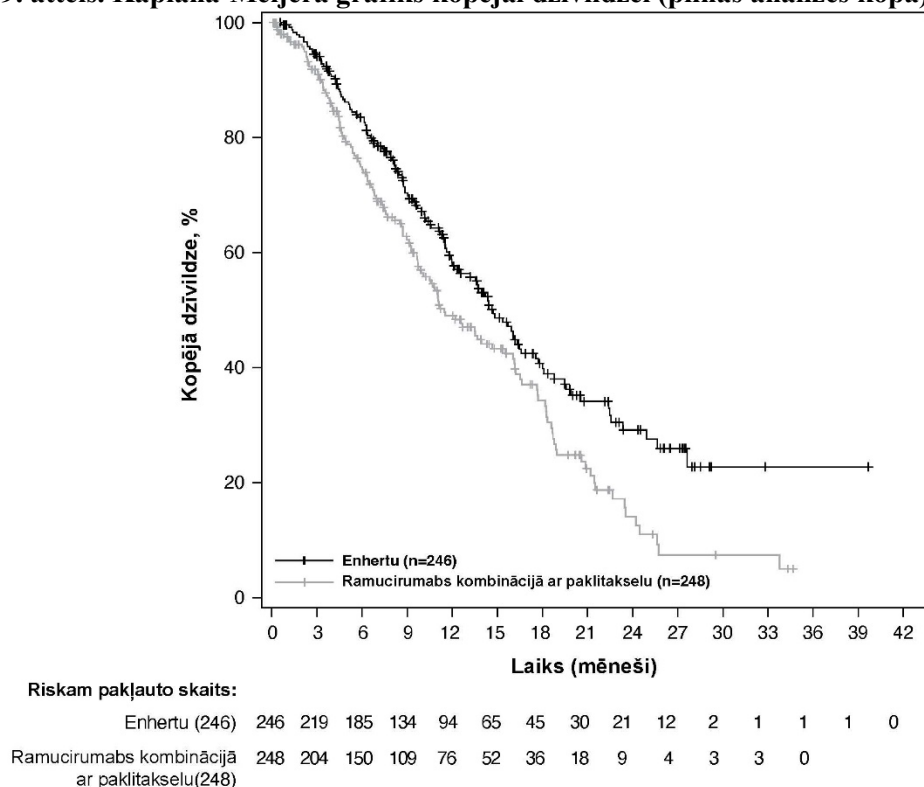
\*Divpusēja p vērtība no stratificētā logaritmiskā rangu testa un stratificētā Koksas (Cox) proporcionālā riska modeļa, kas pielāgota pēc IRT stratifikācijas faktoriem: HER2 statuss (IHC 3+ vai IHC 2+/ISH+).

†Pamatojoties uz logaritmisko rangu testu, kas stratificēts pēc HER2 statusa (IHC 3+ vai IHC 2+/ISH+).

††ORR atbilstīgie pētījuma dalībnieki ir tie, kas tika randomizēti vismaz 77 dienas (t. i., 2 × 6 nedēļas – 1 nedēļa) pirms starpposma analīzes DCO datuma. Apstiprinātas ORR tika aprēķinātas, saucējā izmantojot atbilstīgos pētījuma dalībniekus: Enhertu = 235, ramucirumabs kopā ar paklitakselu = 237.

§ORR atšķirību p vērtība tika aprēķināta, izmantojot Kohreina-Mantela-Henšela (Cochran-Mantel-Haenszel) testu, kas pielāgots pēc stratifikācijas faktora: HER2 statuss (IHC 3+ vai IHC 2+/ISH+).

## 9. attēls. Kaplana-Meijera grafiks kopējai dzīvildzei (pilnas analīzes kopa)



### DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Enhertu efektivitāte un drošums tika pētīti daudzcentru, atklātā, vienas grupas 2. fāzes pētījumā DESTINY-Gastric02 centros Eiropā un ASV. Pētījumā iesaistīja pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku HER2 pozitīvu kuņģa vai GEP adenokarcinomu, kuriem slimība progresēja, iepriekš saņemot trastuzumabu saturošu shēmu. Pacientiem bija jābūt centrāli apstiprinātam HER2 pozitīvam statusam, kas definēts kā IHC 3+ vai IHC 2+/pozitīvs ISH rezultāts. Pētījumā neiekļāva pacientus ar IPS/pneimonītu anamnēzē, kuriem bija nepieciešama ārstēšana ar steroīdiem, vai ar IPS/pneimonītu skrīningā, pacientus ar klīniski nozīmīgu sirds slimību anamnēzē un pacientus ar aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs. Enhertu ievadīja intravenozas infūzijas veidā 6,4 mg/kg ik pēc trīs nedēļām līdz slimības progresēšanai, nāvei, piekrišanas atsauksmai vai nepieļaujamai toksicitātei. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija apstiprinātas ORR atbilstoši ICR novērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1. Sekundārie mērķa kritēriji bija DOR un OS.

Sākotnējā stāvokļa demogrāfiskais un slimības raksturojums 79 pacientiem, kurus iesaistīja pētījumā DESTINY-Gastric02 bija šāds: vecuma mediāna 61 gads (diapazons: no 20 līdz 78); 72 % bija vīrieši; 87 % piederēja eiropiešu rasei, 5,0 % bija aziāti un 1,0 % bija melnās rases vai afroamerikāņi. Pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 (37 %) vai 1 (63 %); 34 % bija kuņģa adenokarcinoma un 66 % bija GEP adenokarcinoma; 86 % bija IHC 3+ un 13 % bija IHC 2+/ISH pozitīvs; 63 % pacientu bija metastāzes aknās.

ORR un DOR efektivitātes rezultāti ir apkopoti 11. tabulā.

### 11. tabula. Efektivitātes rezultāti pētījumā DESTINY-Gastric02 (pilnas analīzes kopa\*)

| Efektivitātes parametrs                                                                       | DESTINY-Gastric02<br>N = 79 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Datu apkopošanas datums 2021. gada 8. novembris</i>                                        |                             |
| Apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs <sup>†</sup><br>% (95 % TI) <sup>‡</sup> | 41,8 (30,8; 53,4)           |

| Efektivitātes parametrs                                                                  | DESTINY-Gastric02<br>N = 79 |
|------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------|
| <i>Datu apkopošanas datums 2021. gada 8. novembris</i>                                   |                             |
| Pilnīga atbildes reakcija, n (%)                                                         | 4 (5,1)                     |
| Daļēja atbildes reakcija, n (%)                                                          | 29 (36,7)                   |
| <b>Atbildes reakcijas ilgums</b><br>Mediāna <sup>§</sup> , mēneši (95 % TI) <sup>¶</sup> | 8,1 (5,9; NN)               |

NN = nav nosakāms.

\*Ietver visus pacientus, kuri saņēmuši vismaz vienu Enhertu devu.

<sup>†</sup>Neatkarīga centrālā pārskata novērtējums.

<sup>‡</sup>Aprēķināts, izmantojot Klopera-Pirsona (*Clopper-Pearson*) metodi.

<sup>§</sup>Pamatojoties uz Kaplana-Meijera (*Kaplan-Meier*) aprēķinu.

<sup>¶</sup>Aprēķināts, izmantojot Brukmeijera-Kroulija (*Brookmeyer and Crowley*) metodi.

### DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Enhertu efektivitāte un drošums tika pētīti daudzcentru, atklātā, randomizētā 2. fāzes pētījumā DESTINY-Gastric01 centros Japānā un Dienvidkorejā. Šajā atbalstošajā pētījumā iesaistīja pieaugušus pacientus ar lokāli progresējošu vai metastātisku HER2 pozitīvu kuņģa vai GEP adenokarcinomu, kuriem slimība progresēja, iepriekš saņemot vismaz divas terapijas shēmas, tajā skaitā trastuzumabu, fluorpirimidīna līdzekli un platīnu saturošu terapiju. Pacientus randomizēja attiecībā 2:1, lai saņemtu Enhertu (N = 126) vai ārsta izvēlētu ķīmijterapiju: irinotekānu (N = 55) vai paklitakselu (N = 7). Lai centrāli apstiprinātu HER2 pozitīvo statusu, kas definēts kā IHC 3+ vai IHC 2+/ ISH pozitīvs rezultāts, bija nepieciešami audzēja paraugi. Pētījumā neiekļāva pacientus ar IPS/pneimonītu anamnēzē, kuriem bija nepieciešama ārstēšana ar steroīdiem, vai ar IPS/pneimonītu skrīningā, pacientus ar klīniski nozīmīgu sirds slimību anamnēzē un pacientus ar aktīvām metastāzēm galvas smadzenēs. Ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai, nāvei, piekrišanas atsaukšanai vai nepieļaujamai toksicitātei. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija neapstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*, ORR) atbilstoši ICR novērtējumam saskaņā ar RECIST v1.1. Kopējā dzīvildze (*overall survival*, OS), dzīvildze bez slimības progresēšanas (*progression-free survival*, PFS), atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*, DOR) un apstiprinātas ORR bija sekundārie iznākuma rādītāji.

Sākotnējā stāvokļa demogrāfiskais un slimības raksturojums ārstēšanas grupās bija līdzīgs. Pētījuma 188 pacientu vecuma mediāna bija 66 gadi (diapazons: no 28 līdz 82), 76 % no tiem bija vīrieši un 100 % pacientu bija aziātu izcelsme. Pacientu ECOG funkcionālais stāvoklis bija 0 (49 %) vai 1 (51 %); 87 % bija kuņģa adenokarcinoma un 13 % bija GEP adenokarcinoma; 76 % bija IHC 3+ un 23 % bija IHC 2+/ ISH pozitīvs rezultāts; 54 % pacientu bija metastāzes aknās; 29 % pacientu bija metastāzes plaušās; 47 % pacientu mērķa bojājumu diametru summa bija < 5 cm, 30 % tā bija no ≥ 5 līdz < 10 cm un 17 % tā bija ≥ 10 cm; 55 % pacientu iepriekš bija saņēmuši divas terapijas shēmas un 45 % iepriekš bija saņēmuši trīs vai vairāk terapijas shēmas lokāli progresējoša vai metastātiska audzēja ārstēšanai.

Enhertu (n = 126) efektivitātes rezultāti (datu apkopošanas datums: 2020. gada 3. jūnijs), salīdzinot ar ārsta izvēlētu ķīmijterapiju (n = 62), bija apstiprināts ORR 39,7 % (95 % TI: 31,1; 48,8), salīdzinot ar 11,3 % (95 % TI: 4,7; 21,9). Pilnīgas atbildes reakcijas rādītājs bija 7,9 %, salīdzinot ar 0 %, un daļējas atbildes reakcijas rādītājs bija 31,7 %, salīdzinot ar 11,3 %. Papildu efektivitātes rezultāti Enhertu, salīdzinot ar ārsta izvēlētu ķīmijterapiju, bija DOR mediāna 12,5 mēneši (95 % TI: 5,6; NN), salīdzinot ar 3,9 mēnešiem (95 % TI: 3,0; 4,9). PFS mediāna bija 5,6 mēneši (95 % TI: 4,3; 6,9), salīdzinot ar 3,5 mēnešiem (95 % TI: 2,0; 4,3; riska attiecība = 0,47 [95 % TI: 0,31; 0,71]). OS analīze, iepriekš noteikta pēc 133 nāves gadījumiem, liecināja par ieguvumu attiecībā uz dzīvildzi pēc ārstēšanas ar Enhertu salīdzinājumā ar ārsta izvēlētās terapijas grupu (risku attiecība = 0,60). OS mediāna Enhertu grupā bija 12,5 mēneši (95 % TI: 10,3; 15,2), bet ārsta izvēlētās terapijas grupā tā bija 8,9 mēneši (95 % TI: 6,4; 10,4).

### *Citi nerezecējami vai metastātiski norobežoti audzēji*

Enhertu efektivitāte un drošums tika novērtēts pieaugušiem pacientiem ar iepriekš ārstētiem nerezecējamiem vai metastātiskiem HER2 pozitīviem norobežotiem audzējiem, kuri tika iesaistīti vienā no trim 2. fāzes daudzcentru pētījumiem: DESTINY-PanTumor02 un atbalsta pētījumi DESTINY-Lung01 un DESTINY-CRC02.

#### DESTINY-PanTumor02

DESTINY-PanTumor02 bija 2. fāzes daudzcentru, atklāts pētījums, kurā tika iesaistīti un ārstēti 267 pieaugušie pacienti ar lokāli progresējošiem, nerezecējamiem vai metastātiskiem HER2 ekspresējošiem (IHC3+, IHC2+) norobežotiem audzējiem, kuru slimība bija progresējusi pēc vismaz vienas iepriekšējas sistēmiskās terapijas shēmas vai kuriem vairs nebija pieejamas apmierinošas alternatīvas ārstēšanas iespējas. Pacienti saņēma Enhertu 5,4 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ik pēc trim nedēļām. Ārstēšanu turpināja līdz slimības progresēšanai, nāvei, pacienta piekrišanas atsaukšanai vai nepieņemamai toksicitātei. Pētījumā neiekļāva pacientus ar ILD/pneimonītu anamnēzē, kuriem bija nepieciešama ārstēšana ar steroīdiem, vai ILD/pneimonītu atlases laikā, kā arī pacientus ar klīniski nozīmīgu sirds slimību. Pacienti netika iekļauti arī neārstētu un simptomātisku smadzeņu metastāžu vai ECOG funkcionālā stāvokļa >1 gadījumā.

Efektivitāte tika novērtēta *post-hoc* pacientu apakšgrupā (N = 111) ar HER2 pozitīviem (IHC3+ ar lokālo vai centrālo novērtējumu) norobežotiem audzējiem. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija pētnieka novērtētais apstiprinātais objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (*objective response rate*, ORR), un sekundārais efektivitātes iznākuma rādītājs bija atbildes reakcijas ilgums (*duration of response*, DOR). Pētījumā retrospektīvi tika piemērota neatkarīga centrālā izvērtēšana (*independent central review*, ICR), pamatojoties uz RECIST v1.1.

No 111 pacientiem demogrāfiskie un sākotnējie slimības raksturojuma rādītāji bija šādi: vecuma mediāna 64 gadi (diapazons: no 23 līdz 85); 59,5 % bija sievietes; 57,7 % bija baltās rases pārstāvji, 34,2 % bija aziāti un 3,6 % bija melnās rases vai afroamerikāņi. Pacientu ECOG funkcionālā stāvokļa statuss sākotnēji bija 0 (48,6 %) vai 1 (51,4 %). Iepriekš saņemto shēmu skaita mediāna bija 2 (diapazons: no 0 līdz 9).

HER2 pozitīvu (IHC3+) norobežoto audzēju efektivitātes rezultāti ir apkopoti 12. tabulā un 13. tabulā.

**12. tabula. Efektivitātes rezultāti HER2 pozitīviem (IHC3+) pacientiem pētījumā DESTINY-PanTumor02**

| Efektivitātes parametrs                                                 | DESTINY-PanTumor02<br>N = 111 |
|-------------------------------------------------------------------------|-------------------------------|
| <b>Apstiprinātas objektīvas atbildes reakcijas rādītājs<sup>†</sup></b> |                               |
| n (%)                                                                   | 58 (52,3)                     |
| 95 % TI <sup>‡</sup>                                                    | (42,6; 61,8)                  |
| Pilnīga atbildes reakcija, n (%)                                        | 12 (10,8)                     |
| Daļēja atbildes reakcija, n (%)                                         | 46 (41,4)                     |
| <b>Atbildes reakcijas ilgums<sup>†</sup></b>                            |                               |
| Mediāna <sup>§</sup> , mēneši (95 % TI)                                 | 21,1 (10,6; 25,0)             |

TI = ticamības intervāls

<sup>†</sup>Saskaņā ar pētnieka novērtējumu

<sup>‡</sup>TI aprēķināts ar Kļopera-Pīrsona (*Clopper-Pearson*) metodi

<sup>§</sup>Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera (*Kaplan-Meier*) aprēķinu

TI aprēķināts ar Brukmeijera-Kroulija (*Brookmeyer-Crowley*) metodi.

**13. tabula. Efektivitātes rezultāti HER2 pozitīviem (IHC3+) pacientiem atbilstoši audzēja veidam pētījumā DESTINY-PanTumor02**

| Audzēja veids                        | Pacienti<br>N | Apstiprināts ORR <sup>†</sup><br>% (95 % TI) <sup>‡</sup> | DOR<br>Mediāna <sup>§</sup> , mēneši (95 % TI) <sup>‡</sup> |
|--------------------------------------|---------------|-----------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------|
| Urīnpūšļa vēzis                      | 27            | 44,4 (25,5; 64,7)                                         | 8,7 (4,1; 10,6)                                             |
| Žults izvades sistēmas<br>vēzis      | 22            | 40,9 (20,7; 63,6)                                         | 8,6 (2,1; NN)                                               |
| Endometrija vēzis                    | 16            | 62,5 (35,4; 84,8)                                         | 28,8 (4,2; NN)                                              |
| Olnīcu vēzis                         | 15            | 73,3 (44,9; 92,2)                                         | 22,1 (2,8; NN)                                              |
| Dzemdes kakla vēzis                  | 10            | 80,0 (44,4; 97,5)                                         | NN (9,3; NN)                                                |
| Siekalu dziedzeru vēzis              | 9             | 55,6 (21,2; 86,3)                                         | 10,9 (4,1; NN)                                              |
| Aizkuņģa dziedzera vēzis             | 5             | 0,0 (0,0; 52,2)                                           | NN                                                          |
| Ekstramamālā Pedžeta<br>slimība      | 1             | 100,0 (2,5; 100,0)                                        | 23,6 (NN; NN)                                               |
| Galvas un kakla                      | 1             | 100,0 (2,5; 100,0)                                        | NN                                                          |
| Lūpu un/vai mutes dobuma<br>vēzis    | 1             | 0,0 (0; 97,5)                                             | NN                                                          |
| Barības vada<br>adenokarcinoma       | 1             | 100 (2,5; 100)                                            | NN                                                          |
| Barības vada plakanšūnu<br>karcinoma | 1             | 0,0 (0; 97,5)                                             | NN                                                          |
| Orofaringeāls audzējs                | 1             | 100,0 (2,5; 100,0)                                        | 21,1 (NN; NN)                                               |
| Vulvas vēzis                         | 1             | 100,0 (2,5; 100,0)                                        | NN                                                          |

TI = ticamības intervāls, NN = nav nosakāms

<sup>†</sup>Saskaņā ar pētnieka novērtējumu

<sup>‡</sup>TI aprēķināts ar Kļopera-Pīrsona (*Clopper-Pearson*) metodi

<sup>§</sup>Pamatojoties uz Kaplāna-Meijera (*Kaplan-Meier*) aprēķinu

### Atbalstošie pētījumi

DESTINY-Lung01 bija 2. fāzes, daudzcentru, atklāts, divu kohortu pētījums, kurā iesaistīja un ārstēja 181 pacientu ar iepriekš ārstētu, nerezecējamu vai metastātisku, HER2 ekspresējošu (IHC3+ vai IHC2+) vai HER2 mutācijas nesīkšūnu plaušu vēzi (*non-small cell lung cancer*, NSCLC). Pacienti saņēma Enhertu 5,4 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ik pēc trim nedēļām. Efektivitāte tika novērtēta pacientu apakšgrupā (N = 17) ar centrāli apstiprinātu HER2 pozitīvu (IHC3+) nesīkšūnu plaušu vēzi. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs apstiprinātam ORR bija 52,9% (95 % TI 27,8; 77,0), un galvenais sekundārais efektivitātes iznākuma rādītājs DOR bija 6,9 mēneši (95% TI 4,0; 9,8). Visi rezultāti tika novērtēti ar neatkarīgu centrālo izvērtējumu (*independent central review*, ICR), pamatojoties uz RECIST v1.1.

DESTINY-CRC02 bija 2. fāzes, daudzcentru, randomizēts, divu grupu pētījums, kurā iesaistīja un ārstēja 122 pacientus ar iepriekš ārstētu, nerezecējamu vai metastātisku, HER2 ekspresējošu (IHC3+ vai IHC2+/ISH+) kolorektālo vēzi (*colorectal cancer*, CRC). Pacienti saņēma Enhertu 5,4 mg/kg intravenozas infūzijas veidā ik pēc trim nedēļām. Efektivitāte tika novērtēta pacientu apakšgrupā (N = 64) ar centrāli apstiprinātu HER2 pozitīvu (IHC3+) CRC. Primārais efektivitātes iznākuma rādītājs apstiprinātam ORR bija 46,9 % (95 % TI 34,3; 59,8), un galvenais sekundārais efektivitātes iznākuma rādītājs DOR bija 5,5 mēneši (95% TI 4,2; 8,1). Visi rezultāti tika novērtēti ar neatkarīgu centrālo izvērtējumu (*independent central review*, ICR), pamatojoties uz RECIST v1.1.

### Pediatrikā populācija

Eiropas Zāļu aģentūra atbrīvojusi no pienākuma iesniegt pētījumu rezultātus visās pediatrikās populācijas apakšgrupās krūts vēža, NSŠPV un kuņģa vēža indikācijā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lietojot Enhertu ieteicamo devu pacientiem ar metastātisku krūts vēzi, nesīkšūnu plaušu vēzi un HER2 pozitīviem (IHC 3+) norobežotiem audzējiem (5,4 mg/kg), trastuzumaba derukstekāna un topoizomerāzes I inhibitora DXd ģeometriskais vidējais (variācijas koeficients [VK]%)  $C_{\max}$  līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 131 µg/ml (22 %) un 5,1 ng/ml (47 %), un trastuzumaba derukstekāna un DXd AUC līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 739 µg dienā/ml (34 %) un 30,7 ng dienā/ml (49 %).

Lietojot Enhertu ieteicamo devu pacientiem ar HER2 pozitīvu kuņģa vēzi (6,4 mg/kg), trastuzumaba derukstekāna un DXd ģeometriskais vidējais  $C_{\max}$  līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 131 µg/ml (21 %) un 5,2 ng/ml (42,0 %), un trastuzumaba derukstekāna un DXd AUC līdzsvara stāvoklī bija attiecīgi 762 µg dienā/ml (29 %) un 32,1 ng dienā/ml (44,1 %).

### Uzsūkšanās

Trastuzumaba derukstekānu ievada intravenozi. Pētījumi ar citiem ievadīšanas veidiem nav veikti.

### Izkliede

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, aprēķinātais trastuzumaba derukstekāna un DXd centrālā nodalījuma izklijes tilpums ( $V_c$ ) bija attiecīgi 2,8 l un 28,0 l. Trastuzumaba derukstekāna perifērās telpas ( $V_p$ ) izklijes tilpums tika aprēķināts kā 6,0 l.

*In vitro* DXd vidējā saistīšanās ar cilvēka plazmas olbaltumvielām bija aptuveni 97 %.

*In vitro* DXd koncentrācijas asinīs un plazmā attiecība bija aptuveni 0,6.

### Biotransformācija

Trastuzumaba derukstekānu šūnu iekšienē sašķel lizosomu enzīmi, atbrīvojot DXd.

Paredzams, ka humanizētā HER2 IgG1 monoklonālā antivielā sadalīsies mazos peptīdos un aminoskābēs, izmantojot katabolisma ceļus, tāpat kā endogēnais IgG.

Metabolisma pētījumi ar cilvēka aknu mikrosomām *in vitro* liecina, ka DXd metabolizē galvenokārt CYP3A4, izmantojot oksidācijas ceļus, un netiek nozīmīgi metabolizēts ar uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzēm (UGT) vai citiem CYP enzīmiem.

### Eliminācija

Pēc trastuzumaba derukstekāna intravenozas ievadīšanas pacientiem ar metastātisku HER2 pozitīvu, zema HER2 līmeņa krūts vēzi vai HER2 mutācijas NSŠPV trastuzumaba derukstekāna klīrenss populācijas farmakokinētikas analīzē tika aprēķināts kā 0,4 l/dienā, bet DXd klīrenss bija 18,4 l/h. Pacientiem ar lokāli progresējošu vai metastātisku kuņģa vai GEP adenokarcinomu aprēķinātais trastuzumaba derukstekāna klīrenss bija aptuveni par 20 % augstāks nekā pacientiem ar metastātisku HER2 pozitīvu krūts vēzi. 3. ciklā trastuzumaba derukstekāna un atbrīvotā DXd šķietamais eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) bija aptuveni 7 dienas. Tika novērota mērena trastuzumaba derukstekāna uzkrāšanās (aptuveni 35 % 3. ciklā, salīdzinot ar 1. ciklu).

Pēc DXd intravenozas ievadīšanas žurkām galvenais ekskrecijas ceļš, izmantojot izvadīšanu ar žulti, bija fēces. DXd bija visvairāk pārstāvētais komponents urīnā, fēcēs un žultī. Neizmainītā veidā izdalītais DXd bija visvairāk pārstāvētais komponents urīnā un fēcēs pēc trastuzumaba derukstekāna (6,4 mg/kg) vienreizējas intravenozas ievadīšanas pērtiķiem. DXd ekskrecija cilvēkiem netika pētīta.

## Mijiedarbība in vitro

### *Enhertu ietekme uz citu zāļu farmakokinētiku*

Pētījumi *in vitro* liecina, ka DXd neinhibē galvenos CYP450 enzīmus, ieskaitot CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 un 3A. Pētījumi *in vitro* liecina, ka DXd neinhibē OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP vai BSEP transportvielas.

### *Citu zāļu ietekme uz Enhertu farmakokinētiku*

*In vitro* DXd bija P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 un BCRP substrāts.

Klīniski nozīmīga mijiedarbība ar zālēm, kas ir MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B vai BCRP transportvielu inhibitori, nav sagaidāma (skatīt 4.5. apakšpunktu).

## Linearitāte/nelinearitāte

Trastuzumaba derukstekāna un atbrīvotā DXd iedarbība, ievadot intravenozi, palielinājās proporcionāli devai devu diapazonā no 3,2 mg/kg līdz 8,0 mg/kg (kas ir aptuveni 0,6 – 1,5 reizes lielākas par ieteicamo devu) ar mazu līdz vidēju mainību dažādiem cilvēkiem. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, trastuzumaba derukstekāna un DXd eliminācijas klīrensu mainība dažādiem cilvēkiem bija attiecīgi 24 % un 28 %, bet centrālā izkliedes tilpuma attiecība – attiecīgi 16 % un 55 %. Trastuzumaba derukstekāna un DXd AUC (laukums zem koncentrācijas serumā pret laika līkni) mainība dažādiem cilvēkiem bija attiecīgi aptuveni 8 % un 14 %.

## Īpašas pacientu grupas

Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, vecums (20–96 gadi), rase, etniskā izcelsme, dzimums un ķermeņa masa klīniski nozīmīgi neietekmē trastuzumaba derukstekāna vai atbrīvotā DXd iedarbību.

### *Gados vecāki cilvēki*

Populācijas farmakokinētikas (FK) analīze liecināja, ka vecums (diapazons: 20–96 gadi) neietekmē trastuzumaba derukstekāna FK.

### *Nieru darbības traucējumi*

Īpašs pētījums par nieru darbības traucējumiem nav veikts. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, ietverot pacientus ar viegliem (kreatinīna klīrenss [CL<sub>Cr</sub>] ≥ 60 un < 90 ml/min) vai vidēji smagiem (CL<sub>Cr</sub> ≥ 30 un < 60 ml/min) nieru darbības traucējumiem (aprēķināts pēc *Cockcroft–Gault*), atbrīvotā DXd farmakokinētiku neietekmēja viegli vai vidēji smagi nieru darbības traucējumi, salīdzinot ar normālu nieru darbību (CL<sub>Cr</sub> ≥ 90 ml/min).

### *Aknu darbības traucējumi*

Īpašs pētījums par aknu darbības traucējumiem nav veikts. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētikas analīzi, izmaiņu ietekme uz trastuzumaba derukstekāna farmakokinētiku pacientiem ar kopējo bilirubīna līmeni ≤ 1,5 reizes virs NAR (neatkarīgi no AsAT koncentrācijas) nav klīniski nozīmīga. Dati par pacientiem ar kopējo bilirubīna līmeni > 1,5 – 3 reizes virs NAR (neatkarīgi no AsAT koncentrācijas) ir ierobežoti, lai izdarītu secinājumus, un nav pieejami dati par pacientiem ar kopējo bilirubīna līmeni > 3 reizes virs NAR (neatkarīgi no AsAT koncentrācijas) (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

### *Pediatriskā populācija*

Pētījumi, lai noteiktu trastuzumaba derukstekāna farmakokinētiku bērniem vai pusaudžiem, nav veikti.

## **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Dzīvniekiem toksicitāte tika novērota limfātiskajos un asinsrades orgānos, zarnās, nierēs, plaušās, sēkliniekos un ādā pēc trastuzumaba derukstekāna ievades, ja topoizomerāzes I inhibitora (DXd) iedarbības līmenis bija zemāks par klīnisko koncentrāciju plazmā. Šiem dzīvniekiem antivielas–zāļu

konjugāta (*antibody-drug conjugate* – ADC) iedarbības līmenis bija līdzīgs klīniskajai iedarbībai plazmā vai bija augstāks par klīnisko koncentrāciju plazmā.

DXd bija klastogēns gan žurku kaulu smadzeņu mikrokodolu testā *in vivo*, gan Ķīnas kāmjū plaušu hromosomu aberācijas testā *in vitro*, bet baktēriju reversās mutācijas testā *in vitro* tas nebija mutagēns.

Kancerogenitātes pētījumi ar trastuzumaba derukstekānu nav veikti.

Īpaši fertilitātes pētījumi ar trastuzumaba derukstekānu nav veikti. Pamatojoties uz rezultātiem galvenajos toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem, trastuzumaba derukstekāns var pasliktināt vīriešu reproduktīvo funkciju un fertilitāti.

Trastuzumaba derukstekāna reproduktīvās vai ontogēnēzes toksicitātes pētījumi ar dzīvniekiem nav veikti. Pamatojoties uz rezultātiem vispārējās toksicitātes pētījumos ar dzīvniekiem, trastuzumaba derukstekāns un DXd bija toksiski šūnām, kas ātri dalās (limfātiskie/asinsrades orgāni, zarnas vai sēklinieki), bet DXd bija genotoksisks, kas liecina par embriotoksicitātes un teratogenitātes potenciālu.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

L-Histidīns  
L-Histidīna hidrohlorīda monohidrāts  
Saharoze  
Polisorbāts 80 (E433)

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot 6.6. apakšpunktā minētās.

Sagatavošanai vai atšķaidīšanai nedrīkst lietot nātrija hlorīda šķīdumu infūzijām, jo tas var izraisīt daļiņu veidošanos.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

Neatvērts flakons

4 gadi.

Sagatavots šķīdums

Ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta līdz 48 stundām temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C.

No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, par uzglabāšanas laiku un apstākļiem pirms lietošanas atbild lietotājs, un tas parasti nedrīkst pārsniegt 24 stundas temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, ja vien sagatavošana ir notikusi kontrolētos un apstiprinātos aseptiskos apstākļos.

Atšķaidīts šķīdums

Atšķaidīto šķīdumu ieteicams izlietot nekavējoties. Ja šķīdumu neizlieto nekavējoties, tad sagatavoto šķīdumu, kas atšķaidīts infūzijas maisos ar 5 % glikozes šķīdumu, ne ilgāk kā 4 stundas var uzglabāt istabas temperatūrā ( $\leq 30$  °C), ieskaitot laiku šķīduma sagatavošanai un infūzijai, vai ne ilgāk kā 24 stundas ledusskapī temperatūrā no 2 °C līdz 8 °C, sargājot no gaismas.

#### 6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C – 8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3. apakšpunktā.

#### 6.5. Iepakojuma veids un saturs

Enhertu tiek piegādāts 10 ml 1. tipa dzintarkrāsas borsilikāta stikla flakonā, kas noslēgts ar butilgumijas aizbāzni, kurš laminēts ar fluora sveķiem, un dzeltenu, noņemamu polipropilēna/alumīnija vāciņu. Katrā kastītē ir 1 flakons.

#### 6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Lai novērstu zāļu ievadīšanas kļūdas, ir svarīgi pārbaudīt flakona marķējumu, lai pārliecinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Enhertu (trastuzumaba derukstekāns), nevis trastuzumabs vai trastuzumaba emtansīns.

Ir jāizmanto piemērotas procedūras ķīmijterapijas zāļu pagatavošanai. Tālāk norādītajās sagatavošanas un atšķaidīšanas procedūrās ir jāizmanto atbilstoša aseptikas metode.

##### Sagatavošana

- Sagatavojiet tieši pirms atšķaidīšanas.
- Pilnai devai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons. Aprēķiniet devu (mg), kopējo nepieciešamo sagatavotā Enhertu šķīduma tilpumu un nepieciešamo Enhertu flakonu skaitu (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Katru 100 mg flakonu sagatavojiet ar sterilu šļirci, katrā flakonā lēnām injicējot 5 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 20 mg/ml.
- Viegli virpiniet flakonu, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. **Nekratiet!**
- No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 48 stundas, uzglabājot 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Sagatavotie Enhertu flakoni jāuzglabā ledusskapī 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, sargājot no gaismas. Nesasaldēt.
- Sagatavotās zāles nesatur konservantus un ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

##### Atšķaidīšana

- Ievelciet aprēķināto daudzumu no flakona(-iem) sterilā šļircē. Pārbaudiet, vai sagatavotais šķīdums nesatur daļiņas un nav mainījis krāsu. Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam. Nelietojiet to, ja novērojamas redzamas daļiņas vai ja šķīdums ir duļķains vai mainījis krāsu.
- Aprēķināto sagatavotā Enhertu tilpumu atšķaidiet infūzijas maisā, kas satur 100 ml 5 % glikozes šķīduma infūzijām. Nelietojiet nātrija hlorīda šķīdumu (skatīt 6.2. apakšpunktu). Ieteicams izmantot infūzijas maisu, kas izgatavots no polivinilhlorīda vai poliolefīna (etilēna un polipropilēna kopolimēra).
- Infūzijas maisu uzmanīgi apvēršiet, lai rūpīgi sajauktu šķīdumu. **Nekratiet!**
- Nosedziet infūzijas maisu, lai pasargātu no gaismas.

- Ja to neizmantojat nekavējoties, tad uzglabāiet istabas temperatūrā ( $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ne ilgāk kā 4 stundas, ieskaitot šajā periodā sagatavošanu un infūziju vai ne ilgāk kā 24 stundas ledusskapī temperatūrā no  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  līdz  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , sargājot no gaismas. Nesasaldēt.
- Iznīciniet flakonā palikušo neizmantoto daļu.

#### Ievadīšana

- Ja sagatavotais infūzijas šķīdums tika uzglabāts ledusskapī (no  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  līdz  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), pirms ievadīšanas ieteicams ļaut šķīdumam līdzsvaroties līdz istabas temperatūrai, sargājot no gaismas.
- Ievadiet Enhertu intravenozas infūzijas veidā tikai ar 0,20 vai 0,22 mikronu poliētera sulfona (PES) vai polisulfona (PS) filtru.
- Sākotnējā deva jāievada 90 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā. Ja iepriekšējās infūzijas panesība bijusi laba, nākamās Enhertu devas var ievadīt 30 minūšu ilgas infūzijas veidā. Neievadiet intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā (skatīt 4.2. apakšpunktu).
- Nosedziet infūzijas maisu, lai pasargātu no gaismas.
- Nesajauciet Enhertu ar citām zālēm un neievadiet citas zāles caur to pašu intravenozo sistēmu.

#### Likvidēšana

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

### **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Vācija

### **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/20/1508/001

### **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2021. gada 18. janvāris  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2025. gada 21. novembris

### **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

{GGGG. gada DD. mēnesis}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<https://www.ema.europa.eu>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Lonza AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Šveice

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Vācija

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Regulas (EK) Nr. 507/2006 9. pantā, un attiecīgi reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums reizi 6 mēnešos.

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

Drošai un efektīvai zāļu izmantošanai nepieciešami papildu riska mazināšanas pasākumi.

Pirms trastuzumaba derukstekāna laišanas tirgū katrā dalībvalstī reģistrācijas apliecības īpašniekam ir jāvienojas ar valsts kompetento iestādi par izglītojošās programmas (veselības aprūpes speciālista

ceļvedi, pacienta IPS/pneimonīta karti un veselības aprūpes speciālista ceļvedi par zāļu lietošanas kļūdām, kas saistītas ar zāļu sajaukšanu) saturu un formātu, tajā skaitā par saziņas līdzekļiem, izplatīšanas veidiem un citiem programmas aspektiem.

Izglītojošās programmas mērķis ir:

- I) nodrošināt savlaicīgu intersticiālas plaušu slimības (IPS)/pneimonīta atpazīšanu, lai būtu iespējams veikt tūlītēju atbilstošu ārstēšanu un novērst stāvokļa pasliktināšanos;
- II) uzlabot veselības aprūpes speciālista informētību par iespējamo risku, kas saistīts ar zāļu lietošanas kļūdām, sajaucot tās, jo tirgū ir pieejamas vairākas trastuzumabu saturošas zāles, kā arī trastuzumaba emtansīns.

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jānodrošina, ka katrā dalībvalstī, kuras tirgū nonāks trastuzumaba derukstekāns, visi veselības aprūpes speciālisti un pacienti, kuriem ievadīs/kuri saņems trastuzumaba derukstekānu, saņems tālāk norādītos izglītojošos materiālus.

### **I) Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem par IPS/pneimonītu**

Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem ietver šādus galvenos elementus:

- kopsavilkumu par klīniskajos pētījumos novērotām būtiskām atradēm attiecībā uz trastuzumaba derukstekāna izraisītu IPS/pneimonītu (piemēram, biežums, smaguma pakāpe, laiks līdz sākumam);
- aprakstu par piemērotu IPS/pneimonīta kontroli un izvērtēšanu pacientiem, kuri saņem trastuzumaba derukstekānu;
- detalizētu aprakstu par IPS/pneimonīta ārstēšanu pacientiem, kurus ārstē ar trastuzumaba derukstekānu, tajā skaitā norādes par zāļu lietošanas pārtraukšanu, devas samazināšanu un IPS/pneimonīta ārstēšanas pārtraukšanu;
- atgādinājumu veselības aprūpes speciālistiem, ka katrā pacienta vizītē ir jāatkārto informācija par IPS/pneimonītu pazīmēm un simptomiem, kā arī par gadījumiem, kad pacientam jāvēršas pie veselības aprūpes speciālista (piemēram, par simptomiem, kuri jānovēro, un par to, cik būtiski ir ierasties uz iepļānotajām vizītēm);
- atgādinājumu veselības aprūpes speciālistiem izsniegt pacientam pacienta kartīti (PK) un ieteikt pacientam vienmēr nēsāt PK sev līdzi.

### **II) Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem par kļūdainas zāļu lietošanas novēršanu**

Rokasgrāmata veselības aprūpes speciālistiem ietver šādus galvenos elementus:

- brīdinājumu veselības aprūpes speciālistiem par potenciālo risku sajaukt Enhertu (trastuzumaba derukstekāns) ar citām trastuzumabu saturošām zālēm un pret HER2 mērķēto antivielas–zāļu konjugātu Kadcyļa (trastuzumaba emtansīns);
- pasākumus ar aktīvās vielas līdzīgo nosaukumu saistīto parakstīšanas kļūdu mazināšanai un ārsta kļūdu novēršanai parakstīšanas laikā;
- Enhertu (trastuzumaba derukstekānu) un citu trastuzumabu saturošo zāļu un HER2 mērķēto antivielas–zāļu konjugāta Kadcyļa (trastuzumaba emtansīna) komerciālā izskata salīdzinājumu;
- iespējamās risku mazināšanas stratēģijas, lai izvairītos no farmaceitu kļūdām sagatavošanas fāzē;
- detalizētu informāciju par devām, lietošanas veidu un sagatavošanu, kā arī norādījumus medmāsām, lai izvairītos no kļūdainas zāļu lietošanas ievadīšanas fāzē.

### **III) Pacienta kartīte**

Pacienta kartīte ietver šādus galvenos elementus:

- aprakstu par būtiskiem IPS/pneimonīta riskiem, kas saistīti ar trastuzumaba derukstekāna lietošanu;

- galveno IPS/pneimonīta pazīmju un simptomu aprakstu un norādījumus par gadījumiem, kad jāvērsas pie veselības aprūpes speciālista;
- speciālista, kurš parakstījis trastuzumaba derukstekānu, kontaktinformāciju;
- savstarpēju atsauci uz lietošanas instrukciju.

**E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14-a. pantu, RAĪ noteiktajā laika posmā jāpabeidz šāds pasākums:

| <b>Apraksts</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | <b>Izpildes termiņš</b>  |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------|
| Lai apstiprinātu Enhertu efektivitāti un drošumu, ārstējot pieaugušos pacientus ar progresējošu NSŠPV, kuru audzējiem ir aktivizējoša HER2 (ERBB2) mutācija un kuriem ir nepieciešama sistēmiska terapija pēc platīnu saturošas ķīmijterapijas ar imūnterapiju vai bez tās, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pētījuma DESTINY-Lung04 rezultāti, kas ir atklāts, randomizēts, daudzcentru, 3. fāzes pētījums, lai izvērtētu trastuzumaba derukstekāna efektivitāti un drošumu, izmantojot to kā pirmās izvēles terapiju, ārstējot nerecežējamu, lokāli progresējošu vai metastātisku NSŠPV ar HER2 19. vai 20. eksona mutācijām. | 2026. gada 31. decembris |
| Lai apstiprinātu Enhertu efektivitāti un drošumu, ārstējot pieaugušos pacientus ar nerecežējamiem vai metastātiskiem HER2 pozitīviem (IHC3+) norobežotiem audzējiem, kuri bija saņēmuši iepriekšēju ārstēšanu un kuriem nav pieejamu apmierinošu ārstēšanas iespēju, reģistrācijas apliecības īpašniekam jāiesniedz pētījuma DESTINY-PanTumor02 (kas ir II fāzes, daudzcentru atklāts pētījums, lai izvērtētu trastuzumaba derukstekāna (T-DXd, DS-8201a) efektivitāti un drošumu, ārstējot atsevišķus HER2 ekspresējošus audzējus) 2 daļas A kohorta rezultāti.                                                                              | 2027. gada 30. jūnijs    |

### **III PIELIKUMS**

#### **MARĶĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

#### **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJĀ KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

Enhertu 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
trastuzumabum deruxtecanum

#### **2. AKTĪVĀS VIELAS NOSAUKUMS UN DAUDZUMS**

Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur: 100 mg trastuzumabum deruxtecanum.

Pēc sagatavošanas viens flakons ar 5 ml šķīduma satur 20 mg/ml trastuzumabum deruxtecanum.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: L-Histidīns, L-Histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80 (E433).

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

1 flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS**

Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

Citotoksisks

Enhertu nedrīkst aizstāt ar trastuzumabu vai trastuzumaba emtansīnu.

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS****11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Daiichi Sankyo Europe GmbH

Zielstattstrasse 48

81379 Munich

Vācija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS**

EU/1/20/1508/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA****15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC

SN

NN

|                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA<br/>FLAKONA ETIĶETE</b> |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------|

|                                               |
|-----------------------------------------------|
| <b>1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS</b> |
|-----------------------------------------------|

Enhertu 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
trastuzumabum deruxtecanum  
i. v. lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas

|                            |
|----------------------------|
| <b>2. LIETOŠANAS VEIDS</b> |
|----------------------------|

|                            |
|----------------------------|
| <b>3. DERĪGUMA TERMIŅŠ</b> |
|----------------------------|

EXP

|                          |
|--------------------------|
| <b>4. SĒRIJAS NUMURS</b> |
|--------------------------|

Lot

|                                                      |
|------------------------------------------------------|
| <b>5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS</b> |
|------------------------------------------------------|

100 mg

|                |
|----------------|
| <b>6. CITA</b> |
|----------------|

Citotoksisks

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Enhertu 100 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai trastuzumaba derukstekāns (*trastuzumabum deruxtecanum*)

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

**Pirms Jums tiek ievadītas šīs zāles, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Enhertu un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Enhertu ievadīšanas
3. Kā Jums ievadīs Enhertu
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Enhertu
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### 1. Kas ir Enhertu un kādam nolūkam to lieto

##### Kas ir Enhertu

Enhertu ir pretvēža zāles, kas satur aktīvo vielu trastuzumaba derukstekānu. Šo zāļu viena daļa ir monoklonāla antivielas, kas īpaši saistās ar šūnām, uz kuru virsmas ir olbaltumviela HER2 (HER2 pozitīvas), kas ir dažām vēža šūnām. Enhertu otra aktīvā daļa ir DXd, viela, kas var iznīcināt vēža šūnas. Tiklīdz zāles piesaistījušās HER2 pozitīvajām vēža šūnām, DXd iekļūst šūnās un iznīcina tās.

##### Kādam nolūkam Enhertu lieto

Enhertu lieto pieaugušo ārstēšanai,

- kuriem ir **HER2 pozitīvs krūts vēzis**, kas izplatījies uz citām organisma daļām (metastātiska slimība) vai ko nevar izoperēt, un kuri ir izmēģinājuši vienu vai vairākus citus ārstēšanas līdzekļus tieši HER2 pozitīva krūts vēža ārstēšanai;
- kuriem ir **zema HER2 līmeņa vai īpaši zema HER2 līmeņa krūts vēzis**, kas ir izplatījies uz citām organisma daļām (metastātiska slimība) vai ko nevar izoperēt, un kuri jau iepriekš ir saņēmuši ārstēšanu. Tiks veikta pārbaude, lai pārliecinātos, vai Enhertu ir Jums piemērots;
- kuriem ir **HER2 mutācijas nesīkšūnu plaušu vēzis**, kas izplatījies uz citām ķermeņa daļām vai kuru nevar izņemt ķirurģiski un kurš ir iepriekš ārstēts. Tiks veikta pārbaude, lai pārliecinātos, vai Enhertu ir piemērots tieši Jums;
- kuriem ir **HER2 pozitīvs kuņģa vēzis**, kas izplatījies uz citām organisma daļām vai vietām kuņģa tuvumā, ko nevar izoperēt, un kuri izmēģinājuši arī citu ārstēšanas līdzekli tieši HER2 pozitīva kuņģa vēža ārstēšanai;
- kuriem ir **citi HER2 pozitīvi norobežoti audzēji**, kas izplatījušies uz citām organisma daļām (metastātiska slimība) vai kurus nevar izoperēt, un kuri jau iepriekš ir saņēmuši ārstēšanu un kuriem nav citu ārstēšanas iespēju. Tiks veikta pārbaude, lai pārliecinātos, ka Enhertu ir Jums piemērots.

## 2. Kas Jums jāzina pirms Enhertu ievadīšanas

### Jums nedrīkst ievadīt Enhertu,

- ja Jums ir alerģija pret trastuzumaba derukstekānu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Ja neesat pārliecināts, vai Jums ir alerģija, pirms Enhertu ievadīšanas konsultējieties ar ārstu vai medmāsu.

### Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Enhertu ievadīšanas vai ārstēšanas laikā konsultējieties ar ārstu vai medmāsu, ja Jums ir:

- klepus, elpas trūkums, drudzis vai citi elpošanas traucējumi vai tie pastiprinās. Tie var būt nopietnas un potenciāli letālas plaušu slimības, ko sauc par intersticiālu plaušu slimību, simptomi. Iepriekš esoša plaušu slimība vai nieru problēmas var palielināt intersticiālas plaušu slimības attīstības risku. Laikā, kad lietojat šīs zāles, ārstam ir jāuzrauga Jūsu plaušas;
- drebuļi, drudzis, čūlas mutē, vēdera sāpes vai sāpes urinējot. Tie var būt infekcijas simptomi, ko izraisa balto asins šūnu, ko sauc par neitrofiliem leukocītiem, samazināts skaits;
- jauns vai pastiprināts elpas trūkums, klepus, nogurums, potīšu vai kāju pietūkums, neregulāra sirdsdarbība, pēkšņa ķermeņa masas palielināšanās, reibonis vai samaņas zudums. Tie var būt tāda stāvokļa simptomi, kad sirds nespēj pietiekami labi sūknēt asinis (kreisā kambara disfunkcija);
- aknu darbības traucējumi. Ārstam var būt jākontrolē Jūsu aknas, kamēr lietojat šīs zāles.

Ārsts veiks pārbaudes pirms ārstēšanas kursa ar Enhertu un tā laikā.

### Bērni un pusaudži

Enhertu lietošana nav ieteicama nevienam, kas jaunāks par 18 gadiem. Tas ir tāpēc, ka nav informācijas par to, cik labi šīs zāles darbojas šajā vecuma grupā.

### Citas zāles un Enhertu

Pastāstiet ārstam vai medmāsai par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot.

### Grūtniecība, barošana ar krūti, kontracepcija un fertilitāte

#### • Grūtniecība

Enhertu lietošana **nav ieteicama** grūtniecības laikā, jo šīs zāles var kaitēt nedzimušajam bērnam.

Nekavējoties konsultējieties ar ārstu, ja esat grūtniece, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību pirms ārstēšanas vai tās laikā.

#### • Barošana ar krūti

Ārstējoties ar Enhertu un vismaz 7 mēnešus pēc pēdējās devas lietošanas Jūs **nedrīkstat barot bērnu ar krūti**. Tas ir tāpēc, ka nav zināms, vai Enhertu izdalās mātes pienā. Par to konsultējieties ar savu ārstu.

#### • Kontracepcija

Lai izvairītos no grūtniecības iestāšanās, kamēr ārstējaties ar Enhertu, lietojiet efektīvu kontracepcijas metodi.

Sievietēm, kuras lieto Enhertu, kontracepcijas līdzekļi jāturpina lietot vismaz 7 mēnešus pēc pēdējās Enhertu devas lietošanas.

Vīriešiem, kuri lieto Enhertu un kuru partnerei var iestāties grūtniecība, efektīva kontracepcijas metode jālieto:

- ārstēšanas laikā un
- vismaz 4 mēnešus pēc pēdējās Enhertu devas lietošanas.

Konsultējieties ar ārstu par Jums piemērotāko kontracepcijas metodi. Konsultējieties ar ārstu arī pirms kontracepcijas metodes lietošanas pārtraukšanas.

- **Fertilitāte**

Ja esat vīrietis, kurš tiek ārstēts ar Enhertu, 4 mēnešus pēc ārstēšanas Jūs nedrīkstat kļūt par bērna tēvu un pirms ārstēšanas jākonsultējas par spermas saglabāšanu, jo šīs zāles var mazināt Jūsu auglību. Tāpēc pirms ārstēšanas uzsākšanas pārrunājiet to ar savu ārstu.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Nav ticams, ka Enhertu mazinās Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Ievērojiet piesardzību, ja jūtaties noguris vai ja Jums ir reibonis vai galvassāpes.

## **Enhertu satur polisorbātu 80**

Šīs zāles satur 1,5 mg polisorbāta 80 katrā 100 mg flakonā.

Polisorbāti var izraisīt alerģiskas reakcijas. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir alerģija.

## **3. Kā Jums ievadīs Enhertu**

Enhertu Jums ievadīs slimnīcā vai klīnikā.

- Enhertu ieteicamā deva:
  - HER2 pozitīva vai zema HER2 līmeņa, vai īpaši zema HER2 līmeņa krūts vēža, HER2 mutācijas nesīkšūnu plaušu vēža vai citu HER2 pozitīvu norobežotu audzēju ārstēšanai ir 5,4 mg uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām;
  - HER2 pozitīva kuņģa vēža ārstēšanai ir 6,4 mg uz kilogramu ķermeņa masas ik pēc 3 nedēļām.
- Ārsts vai medmāsa Enhertu ievadīs infūzijas (pilināšanas) veidā vēnā.
- Pirmo infūziju ievadīs 90 minūtes. Ja tā noritēs labi, tad nākamajos apmeklējumos infūziju varēs ievadīt 30 minūtēs.
- Ārsts izlems, cik reižu Jums būs jāievada zāles.
- Pirms katras Enhertu infūzijas ārsts var Jums dot zāles, kas palīdz novērst slikto dūšu un vemšanu.
- Ja Jums radīsies ar infūziju saistīti simptomi, ārsts vai medmāsa var palēnināt infūziju vai pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai pilnīgi.
- Pirms ārstēšanas ar Enhertu un tās laikā ārsts nozīmēs pārbaudes, kas var ietvert:
  - asins analīzes, lai pārbaudītu asins šūnas, aknas un nieres;
  - izmeklējumus sirds un plaušu pārbaudei.
- Radušos blakusparādību dēļ ārsts var samazināt devu vai arī pārtraukt ārstēšanu uz laiku vai pilnīgi.

## **Ja esat izlaidis Enhertu ievadīšanas vizīti**

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, lai vizīti pārceltu.

Ir ļoti svarīgi neizlaist nevienu šo zāļu devu.

## **Ja pārtraucat Enhertu lietošanu**

Nepārtrauciet ārstēšanu ar Enhertu, nekonsultējoties ar ārstu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiel ārstam vai medmāšai.

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Pastāstiet ārstam, ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, tajā skaitā tādas, kas nav minētas šajā instrukcijā.

**Nekavējoties konsultējieties ar ārstu**, ja pamanāt kādu no tālāk minētajiem simptomiem. Tie var būt nopietna, potenciāli letāla stāvokļa pazīmes. Tūlītēja medicīniskās palīdzības saņemšana var palīdzēt nepieļaut, ka šie traucējumi kļūst nopietni.

**Ļoti bieži** (var attīstīties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- plaušu slimība, ko sauc par intersticiālu plaušu slimību, ar simptomiem, kas var ietvert klepu, elpas trūkumu, drudzi, vai citi jauni elpošanas traucējumi vai to pastiprināšanās;
- infekcija, ko izraisa samazināts neitrofilo leukocītu (balto asins šūnu veids) skaits, ar simptomiem, kas var ietvert drebuļus, drudzi, čūlas mutē, vēdera sāpes vai sāpes urinējot;
- sirdsdarbības traucējumi, ko sauc par kreisā kambara disfunkciju, ar simptomiem, kas var ietvert elpas trūkuma parādīšanos vai pasliktināšanos, klepu, nogurumu, potīšu vai kāju pietūkumu, neregulāru sirdsdarbību, pēkšņu ķermeņa masas palielināšanos, reiboni vai bezsamaņu.

#### Citas blakusparādības

Blakusparādību biežums un smagums var atšķirties atkarībā no saņemtās devas. Pastāstiet ārstam vai medmāšai, ja pamanāt kādu no šādām blakusparādībām.

**Ļoti bieži** (var attīstīties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem):

- slikta dūša, vemšana;
- noguruma sajūta (nespēks);
- samazināta ēstgriba;
- asins analīzēs samazināts sarkano vai balto asins šūnu vai trombocītu skaits;
- matu izkrišana (alopēcija);
- caureja;
- aizcietējums;
- asins analīzēs paaugstināts aknu enzīmu, piemēram, transamināžu, līmenis;
- sāpes muskuļos un kaulos;
- vēdera sāpes;
- drudzis (pireksija);
- ķermeņa masas samazināšanās;
- deguna un rīkles infekcijas, ieskaitot gripai līdzīgus simptomus;
- galvassāpes;
- čūliņas mutē vai ap muti (stomatīts);
- klepus;
- asins analīzēs zems kālija līmenis asinīs;
- plaušu problēmas (intersticiāla plaušu slimība);
- pavājināta sirds sūknēšanas spēja.

**Bieži** (var attīstīties ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10):

- klepus ar krēpām, drudzis, drebuļi (pneimonija);
- gremošanas traucējumi (dispepsija);
- apgrūtināta elpošana (dispnoja);
- potīšu un pēdu pietūkums (perifēra tūska);
- deguna asiņošana (epistakse);
- izmainīta/slikta garša mutē (disgeizija);
- reibonis;
- izsitumi;
- asins analīzēs paaugstināts bilirubīna, sārmainās fosfatāzes vai kreatinīna līmenis;
- asins analīzēs pazemināts eritrocītu, leukocītu un trombocītu skaits (pancitopēnija);

- nieze (prurīts);
- sausas acis;
- ādas krāsas maiņa uz tumšāku (ādas hiperpigmentācija);
- neskaidra redze;
- slāpju sajūta, sausa mute (dehidratācija);
- kuņģa iekaisums (gastrīts);
- pārmērīga gāzu veidošanās kuņģī vai zarnās, vēdera piepūšanās;
- reakcijas, kas saistītas ar zāļu infūziju, tās var ietvert drudzi, drebuļus, pietvīkumu, niezi vai izsitumus;
- drudzis kopā ar samazinātu balto asins šūnu (neitrofilo leukocītu) skaitu.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Enhertu**

Enhertu uzglabās veselības aprūpes speciālisti slimnīcā vai klīnikā, kurā Jūs ārstēsieties. Informācija par uzglabāšanu ir norādīta tālāk.

- Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.
- Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes un flakona pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.
- Uzglabāt ledusskapī (2° C – 8 °C). Uzglabāt oriģinālajā kastītē, lai pasargātu no gaismas. Nesasaldēt.
- Pagatavotais šķīdums infūzijām 2 °C – 8 °C temperatūrā un pasargāts no gaismas ir stabils ne ilgāk par 24 stundām, bet pēc tam tas jāiznīcina.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Enhertu satur**

- Aktīvā viela ir trastuzumaba derukstekāns.  
Viens flakons ar pulveri infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai satur 100 mg trastuzumaba derukstekāna. Pēc sagatavošanas viens flakons ar 5 ml šķīduma satur 20 mg/ml trastuzumaba derukstekāna.
- Citas sastāvdaļas ir L-Histidīns, L-Histidīna hidrohlorīda monohidrāts, saharoze, polisorbāts 80 (E433).

### **Enhertu ārējais izskats un iepakojums**

Enhertu ir balts līdz dzeltenīgi balts liofilizēts pulveris, kas tiek piegādāts caurspīdīgā dzintarkrāsas flakonā ar gumijas aizbāzni, alumīnija aizdari un noņemamu plastmasas vāciņu.

Katrā kastītē ir 1 flakons.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 Munich  
Vācija

**Ražotājs**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Vācija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf  
Sími: +354 540 8000

**Lietuva**

UAB AstraZeneca Lietuva  
Tel: +370 5 2660550

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

AstraZeneca Kft.  
Tel.: +36 1 883 6500

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Sverige**

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

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}**

Šīs zāles ir reģistrētas „ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo lietošanas instrukciju.

**Citi informācijas avoti**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <https://www.ema.europa.eu>.

---

**Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.**

Lai novērstu zāļu ievadīšanas kļūdas, ir svarīgi pārbaudīt flakona marķējumu, lai pārliccinātos, ka pagatavojamās un ievadāmās zāles ir Enhertu (trastuzumaba derukstekāns), nevis trastuzumabs vai trastuzumaba emtansīns.

Ir jāizmanto piemērotas procedūras ķīmijterapijas zāļu pagatavošanai. Tālāk norādītajās sagatavošanas un atšķaidīšanas procedūrās ir jāizmanto atbilstoša aseptikas metode.

**Sagatavošana**

- Sagatavojiet tieši pirms atšķaidīšanas.
- Pilnai devai var būt nepieciešams vairāk nekā viens flakons. Aprēķiniet devu (mg), kopējo nepieciešamo sagatavotā Enhertu šķīduma tilpumu un nepieciešamo Enhertu flakonu skaitu.
- Katru 100 mg flakonu sagatavojiet ar sterilu šļirci, katrā flakonā lēnām injicējot 5 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 20 mg/ml.
- Viegli virpiniet flakonu, līdz saturs ir pilnībā izšķīdis. Nekratiet!
- No mikrobioloģiskā viedokļa zāles jāizlieto nekavējoties. Ja tās netiek izlietotas nekavējoties, ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas laikā ir pierādīta 48 stundas, uzglabājot 2 °C līdz 8 °C temperatūrā. Sagatavotie Enhertu flakoni jāuzglabā ledusskapī 2 °C līdz 8 °C temperatūrā, sargājot no gaismas. Nesasaldēt.
- Sagatavotās zāles nesatur konservantus un ir paredzētas tikai vienreizējai lietošanai.

**Atšķaidīšana**

- Ievelciet aprēķināto daudzumu no flakona(-iem) sterilā šļircē. Pārbaudiet, vai sagatavotais šķīdums nesatur daļiņas un nav mainījis krāsu. Šķīdumam jābūt dzidram un bezkrāsainam līdz gaiši dzeltenam. Nelietojiet to, ja novērojamas redzamas daļiņas vai ja šķīdums ir duļķains vai mainījis krāsu.
- Aprēķināto sagatavotā Enhertu tilpumu atšķaidiet infūzijas maisā, kas satur 100 ml 5 % glikozes šķīduma infūzijām. Nelietojiet nātrija hlorīda šķīdumu. Ieteicams izmantot infūzijas maisu, kas izgatavots no polivinilhlorīda vai poliolefīna (etilēna un polipropilēna kopolimēra).
- Infūzijas maisu uzmanīgi apvērsiet, lai rūpīgi sajauktu šķīdumu. Nekratiet!

- Nosedziet infūzijas maisu, lai pasargātu no gaismas.
- Ja to neizmantojat nekavējoties, tad uzglabāiet istabas temperatūrā ( $\leq 30\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ne ilgāk kā 4 stundas, ieskaitot šajā periodā sagatavošanu un infūziju vai ne ilgāk kā 24 stundas ledusskapī temperatūrā no  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  līdz  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ , sargājot no gaismas. Nesasaldēt.
- Iznīciniet flakonā palikušo neizmantoto daļu.

### **Ievadišana**

- Ja sagatavotais infūzijas šķīdums tika uzglabāts ledusskapī (no  $2\text{ }^{\circ}\text{C}$  līdz  $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ), pirms ievadišanas ieteicams ļaut šķīdumam līdzsvaroties līdz istabas temperatūrai, sargājot no gaismas.
- Ievadiet Enhertu intravenozas infūzijas veidā tikai ar 0,20 vai 0,22 mikronu poliētera sulfona (PES) vai polisulfona (PS) filtru.
- Sākotnējā deva jāievada 90 minūšu ilgas intravenozas infūzijas veidā. Ja iepriekšējās infūzijas panesība bijusi laba, nākamās Enhertu devas var ievadīt 30 minūšu ilgas infūzijas veidā. Neievadiet intravenozas injekcijas vai bolus injekcijas veidā.
- Nosedziet infūzijas maisu, lai pasargātu no gaismas.
- Nesajauciet Enhertu ar citām zālēm un neievadiet citas zāles caur to pašu intravenozo sistēmu.

### **Likvidēšana**

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.