

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

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

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Enhertu 100 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

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

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

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai kellertävänvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

#### Rintasyöpä

##### *HER2-positiivinen rintasyöpä*

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

##### *Heikosti HER2-positiivinen rintasyöpä*

Enhertu on tarkoitettu monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton tai metastasoitunut heikosti HER2-positiivinen rintasyöpä, ja jotka ovat aiemmin saaneet solunsalpaajahoidon metastasoituneeseen tautiin tai joilla tauti on uusiutunut adjuvantti solunsalpaajahoidon aikana tai 6 kuukauden sisällä sen päättymisestä (ks. kohta 4.2).

#### Ei-pienisolainen keuhkosityöpä

Enhertu on tarkoitettu monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on pitkälle edennyt ei-pienisolainen keuhkosityöpä, joiden kasvaimissa on aktivoiva HER2 (ERBB2) -mutaatio, ja jotka tarvitsevat systeemistä hoitoa saatuaan platinapohjaista kemoterapiaa joko yhdessä immunoterapian kanssa tai ilman sitä.

## Mahasyöpä

Enhertu on tarkoitettu monoterapiana sellaisten aikuispotilaiden hoitoon, joilla on pitkälle edennyt HER2-positiivinen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma, ja jotka ovat saaneet aiempaa trastutsumabipohjaista hoitoa.

### **4.2 Annostus ja antotapa**

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

Enhertu-valmistetta ei saa korvata trastutsumabilla tai trastutsumabiemtansiinilla.

## Potilaiden valinta

### *HER2-positiivinen rintasyöpä*

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

### *Heikosti HER2-positiivinen rintasyöpä*

Trastutsumabi-derukstekaania saavilla potilailla on oltava dokumentoidusti heikosti HER2-positiivinen kasvain, jonka määritelmänä on IHC 1+ tai IHC 2+ / ISH-negatiivisuus, kun määrittäminen tehdään CE-merkityllä IVD-laitteella. Jos CE-merkittyä IVD-laitetta ei ole saatavilla, HER2-status on määritettävä jollakin vaihtoehtoisella validoidulla testillä (ks. kohta 5.1).

### *Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä*

Trastutsumabi-derukstekaania pitkälle edenneeseen ei-pienisoluiseen keuhkosityöpään saavilla potilailla on oltava aktivoiva HER2 (ERBB2) -mutaatio, joka on määritetty CE-merkityllä *in vitro* -diagnostiikkaan (IVD) tarkoitettulla lääkinällisellä laitteella. Jos CE-merkittyä IVD-laitetta ei ole saatavilla, HER2-mutaation status on määritettävä jollakin vaihtoehtoisella validoidulla testillä.

## *Mahasyöpä*

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

## Annostus

### *Rintasyöpä*

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

### *Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä*

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

## Mahasyöpä

Suosittelut Enhertu-annos on 6,4 mg/kg laskimoinfuusiona kolmen viikon välein (21 vuorokauden sykli), kunnes sairaus etenee tai ilmaantuu ei-hyvaksyttävissä olevaa toksisuutta.

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

Enhertu-valmistein infuusionopeutta on hidastettava tai infuusio on keskeytettävä, jos potilaalla ilmenee infuusion liittyviä oireita (ks. kohta 4.8). Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi, mikäli potilaalla ilmenee vaikeita infuusioreaktioita.

## Esilääkitys

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

## Annosmuutokset

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

Enhertu-annosta ei pidä suurentaa uudelleen annoksen pienentämisen jälkeen.

**Taulukko 1: Annoksen pienentämisen aikataulu**

<b>Annoksen pienentämisen aikataulu</b>	<b>Rintasyöpä ja ei-pienisoluinen keuhkosyöpä</b>	<b>Mahasyöpä</b>
Suosittelu aloituseros	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Ensimmäinen pienennetty annos	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Toinen pienennetty annos	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Jos annosta on tarpeen yhä pienentää	Lopeta hoito	Lopeta hoito

**Taulukko 2: Annoksen muutokset haittavaikutustilanteissa**

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

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

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

#### Annoksen viivästyminen tai antamatta jääminen

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

## Erityisryhmät

### *Iäkkäät*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

Annosta ei tarvitse muuttaa potilaille, joilla on lievä (kreatiniinipuhdistuma [CLcr]  $\geq 60$  ja  $< 90$  ml/min) tai keskivaikea (CLcr  $\geq 30$  ja  $< 60$  ml/min) munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 5.2). Vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa tai loppuvaiheen munuaissairautta sairastavien potilaiden mahdollista annosmuutostarvetta ei voida arvioida, koska vaikea munuaissairaus oli poissulkukriteeri kliinisissä tutkimuksissa. Potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta, on havaittu korkeampi ilmaantuvuus asteen 1 ja 2ILD/pneumoniitille, joka on johtanut lisääntyneeseen lääkityksen lopettamiseen. Lähtötilanteessa keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla, jotka saivat Enhertu-valmistetta 6,4 mg/kg, havaittiin enemmän vakavia haittavaikutuksia kuin potilailla, joiden munuaistoiminta oli normaali. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti haittavaikutusten varalta, mukaan lukien ILDPneumoniitti (ks. kohta 4.4).

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

## Antotapa

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

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

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

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

## Jäljitettävyyys

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

## Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti

Interstitiaalisen keuhkosairauden (ILD) ja/tai pneumoniitin tapauksia on raportoitu Enhertu-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kuolemaan johtaneita tapauksia on havaittu. Potilaita on neuvottava

ilmoittamaan välittömästi yskästä, hengenahdistuksesta, kuumeesta ja/tai kaikista uusista tai pahenevista hengitystieoireista. Potilaita on seurattava ILD:n/pneumoniitin merkkien ja oireiden varalta. ILD:n/pneumoniitin merkit on tutkittava viipymättä. Potilaat, joilla epäillään ILD:tä/pneumoniittia, on arvioitava kuvantamistutkimuksella, mieluiten tietokonetomografiakuvauksella (TT). Keuhkolääkärin konsultaatiota on harkittava. Oireettomassa (asteen 1) ILD:ssä/pneumoniitissa on harkittava kortikosteroidihoitoa (esim.  $\geq 0,5$  mg/kg/vrk prednisolonia tai vastaavaa). Enhertu-hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus paranee luokkaan 0, ja sitä voidaan jatkaa taulukon 2 ohjeiden mukaan (ks. kohta 4.2). Oireelliseen ILD:hen/pneumoniittiin (aste 2 tai korkeampi) on viipymättä aloitettava kortikosteroidihoito (esim.  $\geq 1$  mg/kg/vrk prednisolonia tai vastaavaa) ja sitä on jatkettava vähintään 14 vuorokautta, minkä jälkeen annostusta on pienennettävä asteittain vähintään 4 viikon kuluessa. Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla diagnosoidaan oireellinen (asteen 2 tai korkeampi) ILD/pneumoniitti (ks. kohta 4.2). Potilailla, joilla on aiemmin ollut ILD/pneumoniitti, tai potilailla, joilla on keskivaikea tai vaikea munuaisten vajaatoiminta, on suurempi riski uuden ILD:n/pneumoniitin kehittymiseen ja heitä on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 4.2).

### Neutropenia

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

### Vasemman kammion ejektiofraktion pienentyminen

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienentymistä on havaittu anti-HER2-hoitojen yhteydessä. LVEF tulee arvioida tavanomaisella sydämen toiminnan tutkimuksella (sydämen kaikokuvaus tai MUGA-tutkimus [tasapainotila-angiografia]) ennen Enhertu-hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. LVEF:n pienentymistä on hoidettava keskeyttämällä Enhertu-hoito. Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi, jos LVEF on alle 40 % tai absoluuttinen lasku lähtötilanteesta on vahvistetusti yli 20 %. Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on oireellinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (CHF) (ks. taulukko 2 kohdassa 4.2).

### Toksisuus alkion ja sikiölle

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

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

### Potilaat, joilla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta

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

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Samanaikainen ritonaviiriin (OATP1B:n, CYP3A:n ja P-gp:n estäjä) tai itrakonatsolin (voimakas CYP3A:n ja P-gp:n estäjä) käyttö aiheutti noin 10–20 % trastutsumabi-derukstekaani-altistuksen tai topoisomeraasi I -estäjän, DXd:n, vapautumisen lisääntymistä, mitä ei pidetä kliinisesti merkittävänä. Annosta ei tarvitse muuttaa annettaessa trastutsumabi-derukstekaania samanaikaisesti CYP3A:n, OATP1B:n tai P-gp-kuljettajaproteiinin estäjien kanssa (ks. kohta 5.2).

#### 4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

##### Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi / miesten ja naisten ehkäisy

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

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

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

##### Raskaus

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

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

##### Imetys

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

##### Hedelmällisyys

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



## 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

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

## 4.8 Haittavaikutukset

### Yhteenveto turvallisuusprofiilista

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

Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa on arvioitu potilaat, jotka saivat vähintään yhden Enhertu-annoksen 5,4 mg/kg (n = 1449) eri kasvaintyypeissä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Hoidon mediaanikesto tässä turvallisuuspopulaatiossa oli 9,8 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–45,1 kuukautta).

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (75,0 %), uupumus (57,3 %), oksentelu (42,1 %), hiustenlähtö (37,6 %), neutropenia (35,2 %), ummetus (35,0 %), anemia (34,4 %), ruokahalun heikentyminen (33,1 %), ripuli (28,8 %), transaminaasiarvojen nousu (26,5 %), tuki- ja liikuntaelinkipu (26,2 %), trombosytopenia (24,5 %) ja leukopenia (23,7 %).

Yleisimpiä National Cancer Institute -laitoksen haittavaikutusten yleisten termikriteerien (NCI-CTCAE v.5.0) mukaisia asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia olivat neutropenia (17,0 %), anemia (9,5 %), uupumus (8,4 %), leukopenia (6,4 %), pahoinvointi (5,9 %), trombosytopenia (5,0 %), lymfopenia (4,8 %), hypokalemia (3,8 %), transaminaasiarvojen nousu (3,6 %), oksentelu (2,7 %), ripuli (2,0 %), ruokahalun heikentyminen (1,7 %), pneumonia (1,4 %) ja ejektiofraktion pienentyminen (1,1 %). Asteen 5 haittavaikutuksia ilmeni 1,4 %:lla potilaista, mukaan lukienILD (1,0 %).

Lääkkeenanto keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 34,3 %:lla Enhertu-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeytykseen liittyviä haittavaikutuksia olivat neutropenia (13,3 %), uupumus (5,0 %), anemia (4,7 %), leukopenia (3,7 %), trombosytopenia (3,0 %), ylähengitysteiden infektio (2,7 %) jaILD (2,6 %). Annosta pienennettiin 20,6 %:lla Enhertu-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä annoksen pienennykseen liittyviä haittavaikutuksia olivat uupumus (5,0 %), pahoinvointi (4,9 %), neutropenia (3,5 %) ja trombosytopenia (2,1 %). Hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 13,0 %:lla Enhertu-hoitoa saaneista potilaista. Yleisin pysyvään hoidon lopetukseen liittyvä haittavaikutus oliILD (9,2 %).

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

Yhdistetyssä turvallisuuspopulaatiossa on arvioitu potilaat, jotka saivat vähintään yhden Enhertu-annoksen 6,4 mg/kg (n = 669) eri kasvaintyypeissä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. Hoidon mediaanikesto tässä turvallisuuspopulaatiossa oli 5,7 kuukautta (vaihteluväli: 0,7–41,0 kuukautta).

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (72,2 %), uupumus (58,4 %), ruokahalun heikentyminen (53,5 %), anemia (44,7 %), neutropenia (43,5 %), oksentelu (40,1 %), ripuli (35,9 %), hiustenlähtö (35,4 %), ummetus (32,3 %), trombosytopenia (30,8 %), leukopenia (29,3 %) ja transaminaasiarvojen nousu (24,2 %).

Yleisimpiä National Cancer Institute -laitoksen haittavaikutusten yleisten termikriteerien (NCI-CTCAE v.5.0) mukaisia asteen 3 tai 4 haittavaikutuksia olivat neutropenia (28,7 %), anemia (22,6 %), leukopenia (13,3 %), trombosytopenia (9,1 %), uupumus (8,4 %), ruokahalun heikentyminen (7,8 %), lymfopenia (6,9 %), pahoinvointi (5,8 %), transaminaasiarvojen nousu (4,3 %), hypokalemia (4,3 %), pneumonia (3,1 %), kuumeinen neutropenia (2,8 %), oksentelu (2,4 %), ripuli (2,2 %), painon lasku (1,9 %), veren alkalisen fosfataasin arvon nousu (1,6 %), interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD, 1,5 %), hengenahdistus (1,2 %), ejektiofraktion pienentyminen (1,2 %) ja veren bilirubiiniarvon nousu (1,2 %). Asteen 5 haittavaikutuksia ilmeni 2,7 %:lla potilaista, mukaan lukienILD (2,1 %).

Lääkkeenanto keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 40,7 %:lla Enhertu-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeytykseen liittyviä haittavaikutuksia olivat neutropenia (16,6 %), anemia

(7,8 %), uupumus (5,7 %), ILD (4,8 %), leukopenia (4,2 %), ruokahalun heikentyminen (3,7 %), pneumonia (3,6 %), ylähengitysteiden infektio (3,4 %) ja trombosytopenia (3,1 %). Annosta pienennettiin 31,1 %:lla Enhertu-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä annoksen pienennykseen liittyviä haittavaikutuksia olivat uupumus (10,6 %), neutropenia (6,6 %), pahoinvointi (6,4 %), ruokahalun heikentyminen (5,4 %) ja trombosytopenia (3,0 %). Hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 17,6 %:lla Enhertu-hoitoa saaneista potilaista. Yleisin pysyvään hoidon lopetukseen liittyvä haittavaikutus oli ILD (12,9 %).

Enhertu-hoitoa 6,4 mg/kg:n annoksella saaneista mahasyöpää sairastavista potilaista (n = 229) 25,3 %:lle tehtiin verensiirto 28 vuorokauden kuluessa anemian tai trombosytopenian alkamisesta. Verensiirrot tehtiin pääasiassa anemian vuoksi.

### Haittavaikutustaulukko

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

**Taulukko 3: Trastutsumabi-derukstekaaniannoksilla 5,4 mg/kg ja 6,4 mg/kg hoidetuilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset eri kasvaintyypeissä**

Elinjärjestelmäluokka Yleisyysluokka	5,4 mg/kg Haittavaikutus	6,4 mg/kg Haittavaikutus
<b>Infektiot</b>		
Hyvin yleinen	ylähengitysteiden infektio <sup>a</sup>	pneumonia, ylähengitysteiden infektio <sup>a</sup>
Yleinen	pneumonia	
<b>Veri ja imukudos</b>		
Hyvin yleinen	anemia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>c</sup> , trombosytopenia <sup>d</sup> , leukopenia <sup>e</sup> , lymfopenia <sup>f</sup>	anemia <sup>b</sup> , neutropenia <sup>c</sup> , trombosytopenia <sup>d</sup> , leukopenia <sup>e</sup> , lymfopenia <sup>f</sup>
Yleinen		kuumeinen neutropenia
Melko harvinainen	kuumeinen neutropenia	
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		
Hyvin yleinen	hypokalemia <sup>g</sup> , ruokahalun heikentyminen	hypokalemia <sup>g</sup> , ruokahalun heikentyminen
Yleinen	kuivuminen	kuivuminen
<b>Hermosto</b>		
Hyvin yleinen	päänsärky <sup>h</sup> , huimaus	päänsärky <sup>h</sup> , dysgeusia
Yleinen	dysgeusia	huimaus
<b>Silmät</b>		
Yleinen	silmien kuivuminen, näön sumeneminen <sup>i</sup>	silmien kuivuminen, näön sumeneminen <sup>i</sup>

<b>Elinjärjestelmäluokka</b> Yleisyysluokka	<b>5,4 mg/kg</b> Haittavaikutus	<b>6,4 mg/kg</b> Haittavaikutus
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		
Hyvin yleinen	interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>j</sup> , hengenahdistus, yskä, nenäverenvuoto	interstitiaalinen keuhkosairaus <sup>j</sup> , hengenahdistus, yskä
Yleinen		nenäverenvuoto
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
Hyvin yleinen	pahoinvointi, oksentelu, ummetus, ripuli, vatsakipu <sup>k</sup> , stomatiitti <sup>l</sup> , dyspepsia	pahoinvointi, oksentelu, ripuli, ummetus, vatsakipu <sup>k</sup> , stomatiitti <sup>l</sup>
Yleinen	vatsan turvotus, gastriitti, ilmavaivat	dyspepsia, vatsan turvotus, gastriitti, ilmavaivat
<b>Maksa ja sappi</b>		
Hyvin yleinen	transaminaasiarvojen nousu <sup>m</sup>	transaminaasiarvojen nousu <sup>m</sup>
<b>Iho ja ihonalainen kudus</b>		
Hyvin yleinen	hiustenlähtö	hiustenlähtö
Yleinen	ihottuma <sup>n</sup> , kutina, ihon hyperpigmentaatio <sup>o</sup>	ihottuma <sup>n</sup> , kutina, ihon hyperpigmentaatio <sup>o</sup>
<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		
Hyvin yleinen	tuki- ja liikuntaelinkipu <sup>p</sup>	tuki- ja liikuntaelinkipu <sup>p</sup>
<b>Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		
Hyvin yleinen	uupumus <sup>q</sup> , kuume	uupumus <sup>q</sup> , kuume, perifeerinen turvotus
Yleinen	perifeerinen turvotus	
<b>Tutkimukset</b>		
Hyvin yleinen	ejektiofraktion pienentyminen <sup>r</sup> , painon lasku	ejektiofraktion pienentyminen <sup>r</sup> , painon lasku
Yleinen	veren alkalisen fosfataasin nousu, veren bilirubiiniarvon nousu <sup>s</sup> , veren kreatiiniarvon nousu	veren alkalisen fosfataasin nousu, veren bilirubiiniarvon nousu <sup>s</sup> , veren kreatiiniarvon nousu
<b>Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot</b>		
Yleinen	infuusioon liittyvät reaktiot <sup>t</sup>	infuusioon liittyvät reaktiot <sup>t</sup>

<sup>a</sup> Sisältää influenssan, influenssan kaltaisen sairauden, nasofaryngiitin, faryngiitin, sinuiitin, nuhan, kurkunpää tulehduksen ja ylähengitysteiden infektiota.

<sup>b</sup> Kaikille kasvaintyypeille annoksella 5,4 mg/kg sisältää anemian, hemoglobiiniarvon laskun, punasolumäärän laskun ja hematokriittiarvon laskun. Kaikille kasvaintyypeille annoksella 6,4 mg/kg sisältää anemian, veren hemoglobiiniarvon laskun ja veren punasolujen määrän laskun.

<sup>c</sup> Sisältää neutropenian ja neutrofilimäärän laskun.

<sup>d</sup> Sisältää trombosytopenian ja verihiutalemäärän laskun.

<sup>e</sup> Sisältää leukopenian ja valkosolumäärän laskun.

<sup>f</sup> Sisältää lymfopenian ja lymfosyyttimäärän laskun.

<sup>g</sup> Sisältää hypokalemian ja veren kaliumarvon laskun.

- <sup>h</sup> Kaikille kasvaintyypeille annoksella 5,4 mg/kg sisältää päänsäryn, sinuspäänsäryn ja migreenin. Kaikille kasvaintyypeille annoksella 6,4 mg/kg sisältää päänsäryn ja migreenin.
- <sup>i</sup> Sisältää näön sumenemisen ja näön heikentymisen.
- <sup>j</sup> Kaikille kasvaintyypeille annoksella 5,4 g/kg interstitiaalinen keuhkosairaus sisältää seuraavat tapahtumat, jotka arvioitiin ILD:ksi: pneumoniitti (n = 88), interstitiaalinen keuhkosairaus (n = 72), organisoituva pneumonia (n = 6), pneumonia (n = 4), hengitysvajaus (n = 5), sädepneumoniitti (n = 2), alveoliitti (n = 2), keuhkotoksisuus (n = 2), sieniperäinen pneumonia (n = 1), keuhkotiivistymä (n = 1), akuutti hengitysvajaus (n = 1), keuhkoinfiltraatio (n = 1), lymfangiitti (n = 1), keuhkofibroosi (n = 1), idiopaattinen interstitiaalinen pneumonia (n = 1), keuhkosairaus (n = 1), yliherkkyyspneumoniitti (n = 1) ja keuhkovarjostuma (n = 1). Kaikille kasvaintyypeille annoksella 6,4 g/kg interstitiaalinen keuhkosairaus sisältää tapahtumat, jotka arvioitiin ILD:ksi: pneumoniitti (n = 75), interstitiaalinen keuhkosairaus (n = 39), organisoituva pneumonia (n = 4), hengitysvajaus (n = 4), keuhkovarjostuma (n = 2), pneumonia (n = 1) ja sädepneumoniitti (n = 1).
- <sup>k</sup> Sisältää epä mukavan tunteen vatsassa, ruoansulatuskanavan kivun, vatsakivun, alavatsakivun ja ylävatsakivun.
- <sup>l</sup> Kaikille kasvaintyypeille annoksella 5,4 mg/kg sisältää stomatiitin, suun limakalvon haavauman, suun haavaumat, suun limakalvon eroosion ja suun äkilliset limakalvo-oireet. Kaikille kasvaintyypeille annoksella 6,4 mg/kg sisältää vain stomatiitin.
- <sup>m</sup> Sisältää transaminaasiarvojen nousun, alaniiniaminotransferaasiarvon nousun, aspartaattiaminotransferaasiarvon nousun, gamma-glutamyyli transferaasiarvon nousun, poikkeavan maksan toiminnan, poikkeavat maksa-arvot, maksa-arvojen nousun ja hypertransaminasemian.
- <sup>n</sup> Kaikille kasvaintyypeille annoksella 5,4 g/kg sisältää ihottuman, märkärakkulaisen ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman, papulaarisen ihottuman, makulaarisen ihottuman ja kutisevan ihottuman. Kaikille kasvaintyypeille annoksella 6,4 g/kg sisältää ihottuman, märkärakkulaisen ihottuman, makulopapulaarisen ihottuman ja kutisevan ihottuman.
- <sup>o</sup> Kaikille kasvaintyypeille annoksella 5,4 mg/kg sisältää ihon hyperpigmentaation, ihon värjäytymisen ja pigmentaatiohäiriön. Kaikille kasvaintyypeille annoksella 6,4 mg/kg sisältää hyperpigmentaation ja pigmentaatiohäiriön.
- <sup>p</sup> Sisältää selkäkivun, lihaskivun, raajakivun, tuki- ja liikuntaelinkivun, lihaskouristukset, luukivun, niskakivun, tuki- ja liikuntaelinperäisen rintakivun ja epä mukavan tunteen raajassa.
- <sup>q</sup> Sisältää voimattomuuden, uupumuksen, huonovointisuuden ja letargian.
- <sup>r</sup> Kaikille kasvaintyypeille annoksella 5,4 mg/kg ejektiofraktion pienentyminen sisältää LVEF:n pienentymisen laboratoriparametrit (n = 214) ja/tai seuraavat suositellut termit: ejektiofraktion pienentyminen (n = 52), sydämen vajaatoiminta (n = 3), kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (n = 1) ja vasemman kammion toimintahäiriö (n = 2). Kaikille kasvaintyypeille annoksella 6,4 mg/kg ejektiofraktion pienentyminen sisältää LVEF:n pienentymisen laboratoriparametrit (n = 97) ja/tai seuraavat suositellut termit: ejektiofraktion pienentyminen (n = 11) ja vasemman kammion toimintahäiriö (n = 1).
- <sup>s</sup> Kaikille kasvaintyypeille annoksella 5,4 mg/kg sisältää veren bilirubiiniarvon nousun, hyperbilirubinemian, konjugoituneen bilirubiinin arvon nousun ja veren konjugoimattoman bilirubiinin arvon nousun. Kaikille kasvaintyypeille annoksella 6,4 mg/kg sisältää veren bilirubiinin arvon nousun, hyperbilirubinemian ja veren konjugoimattoman bilirubiinin arvon nousun.
- <sup>t</sup> Kaikille kasvaintyypeille annoksella 5,4 mg/kg infuusioon liittyviä reaktioita ovat infuusioon liittyvä reaktio (n = 16) ja yliherkkyys (n = 2). Kaikille kasvaintyypeille annoksella 6,4 mg/kg infuusioon liittyviä reaktioita ovat infuusioon liittyvä reaktio (n = 6) ja yliherkkyys (n = 1). Kaikkien infuusioon liittyvien reaktioiden aste oli 1 tai 2.

### Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

#### *Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti*

ILD:tä ilmeni eri kasvaintyypeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 12,5 %:lla potilaista (n = 1449), joita hoidettiin Enhertu-annoksella 5,4 mg/kg. Useimmat ILD-tapaukset olivat asteen 1 (3,2 %) ja asteen 2 (7,4 %) tapahtumia. Asteen 3 tapahtumia ilmeni 0,8 %:lla ja asteen 4 tapahtumia ei ilmennyt. Asteen 5 (kuolemaan johtavia) tapahtumia ilmeni 1,0 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäiseen esiintymään oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli: 26 vuorokautta – 31,5 kuukautta) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

ILD:tä ilmeni eri kasvaintyypeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 17,9 %:lla potilaista (n = 669), joita hoidettiin Enhertu-annoksella 6,4 mg/kg. Useimmat ILD-tapaukset olivat asteen 1 (4,9 %) ja asteen 2 (9,4 %) tapahtumia. Asteen 3 tapahtumia ilmeni 1,3 %:lla ja asteen 4 tapahtumia 0,1 %:lla. Asteen 5 (kuolemaan johtava) tapahtumia ilmeni 2,1 %:lla potilaista. Yhdellä potilaalla oli ennestään ILD, joka paheni hoidon jälkeen ja johti asteen 5 (kuolemaan johtava) ILD:hen. Mediaaniaika ensimmäiseen esiintymään oli 4,2 kuukautta (vaihteluväli: -0,5–21,0) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

### *Neutropenia*

Neutropeniaa raportoitiin 35,2 %:lla potilaista (n = 1449), joita hoidettiin Enhertu-annoksella 5,4 mg/kg eri kasvaintyypeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. 17,0 % tapauksista oli asteen 3 tai 4 tapahtumia. Mediaaniaika ensimmäiseen ilmenemiseen oli 43 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 31,9 kuukautta), ja ensimmäisen tapahtuman mediaanikesto oli 22 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 17,1 kuukautta). Kuumeista neutropeniaa raportoitiin 0,9 %:lla potilaista, ja 0,1 % tapauksista oli asteen 5 tapahtumia (ks. kohta 4.2).

Neutropeniaa raportoitiin 43,5 %:lla potilaista (n = 669), joita hoidettiin Enhertu-annoksella 6,4 mg/kg eri kasvaintyypeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa. 28,7 % tapauksista oli asteen 3 tai 4 tapahtumia. Mediaaniaika ensimmäiseen ilmenemiseen oli 16 vuorokautta (vaihteluväli: 1 vuorokausi – 24,8 kuukautta), ja ensimmäisen tapahtuman mediaanikesto oli 9 vuorokautta (vaihteluväli: 2 vuorokautta – 17,2 kuukautta). Kuumeista neutropeniaa raportoitiin 3,0 %:lla potilaista, ja niistä 0,1 % oli asteen 5 tapahtumia (ks. kohta 4.2).

### *Vasemman kammion ejektiofraktion pienentyminen*

LVEF:n pienentymistä raportoitiin eri kasvaintyypeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa Enhertu-annoksella 5,4 mg/kg 57 potilaalla (3,9 %; n = 1449), joista 10:llä (0,7 %) oli asteen 1 tapahtuma, 40:llä (2,8 %) asteen 2 tapahtuma, ja 7:llä (0,5 %) asteen 3 tapahtuma. Laboratorioparametreihin (sydämen kaikukuvaus tai MUGA-tutkimus) perustuva LVEF:n pienentymisen esiintyvyys oli 202/1 341 (15,1 %) asteen 2 osalta ja 12/1 341 (0,9 %) asteen 3 osalta. Enhertu-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joiden LVEF oli alle 50 % ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.2).

Enhertu-annoksella 6,4 mg/kg LVEF:n pienentymistä raportoitiin eri kasvaintyypeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa 12 potilaalla (1,8 %; n = 669), joista 1:llä (0,1 %) oli asteen 1 tapahtuma, 8:lla (1,2 %) asteen 2 tapahtuma, ja 3:lla (0,4 %) asteen 3 tapahtuma. Laboratorioparametreihin (kaikukardiografia tai MUGA-skannaus) perustuva LVEF:n pienentymisen esiintyvyys oli 89/597 (14,9 %) asteen 2 osalta ja 8/597 (1,3 %) asteen 3 osalta.

### Infuusioon liittyvät reaktiot

Potilaista, jotka saivat Enhertu-hoitoa annoksella 5,4 mg/kg eri kasvaintyypeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (n = 1449), infuusioon liittyviä reaktioita raportoitiin 18 potilaalla (1,2 %). Kaikki reaktiot olivat vaikeusasteeltaan 1 tai 2. Asteen 3 reaktioita ei raportoitu. Kolme infuusioon liittyvää reaktiota (0,2 %) johti lääkkeen annon keskeytykseen. Hoidon lopettamiseen johtaneita tapahtumia ei esiintynyt.

Potilaista, jotka saivat Enhertu-hoitoa annoksella 6,4 mg/kg eri kasvaintyypeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (n = 669), infuusioon liittyviä reaktioita raportoitiin 7 potilaalla (1,0 %). Kaikki reaktiot olivat vaikeusasteeltaan 1 tai 2. Asteen 3 reaktioita ei raportoitu. Yksi infuusioon liittyvä reaktio (0,1 %) johti lääkkeen annon keskeytykseen. Hoidon lopettamiseen johtaneita tapahtumia ei esiintynyt.

### Immunogeenisuus

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien kohdalla, immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa. Kaikkien kliinisissä tutkimuksissa arvioidujen annosten joukossa 2,1 %:lle (47/2213) arviointikelpoisista potilaista kehittyi vasta-aineita trastutsumabi-derukstekaanille Enhertu-hoidon jälkeen. Hoidon aikana ilmaantuneiden neutraloivien trastutsumabi-derukstekaanin vasta-aineiden ilmaantuvuus oli 0,1 % (2/2213). Yhteyttä vasta-aineiden kehittymisen ja allergiatyyppisten reaktioiden välillä ei ollut.

### Pediatriiset potilaat

Turvallisuutta tälle potilasryhmälle ei ole määritetty.

## Läkkäät

Eri kasvaintyypeillä tehdyissä kliinisissä tutkimuksissa (Enhertu-annos 5,4 mg/kg) potilaista (n = 1449) 24,2 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 4,3 % vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 65-vuotiailla potilailla (50,0 %) esiintyi enemmän asteen 3–4 haittavaikutuksia kuin alle 65-vuotiailla potilailla (42,7 %) ja siten enemmän haittavaikutuksista johtuvaa hoidon lopettamista.

Enhertu-hoitoa annoksella 6,4 mg/kg saaneista 669 eri kasvaintyypeillä tehtyjen kliinisten tutkimusten potilaasta 39,2 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 7,6 % vähintään 75-vuotiaita. Asteen 3–4 haittavaikutusten ilmaantuvuus vähintään 65-vuotiailla potilailla oli 59,9 % ja nuoremmilla potilailla 62,9 %. Vähintään 75-vuotiailla potilailla esiintyi enemmän asteen 3–4 haittavaikutuksia (64,7 %) kuin alle 75-vuotiailla potilailla (61,5 %). Vähintään 75-vuotiailla potilailla esiintyi enemmän vakavia haittavaikutuksia (37,3 %) ja kuolemaan johtaneita tapahtumia (7,8 %) kuin alle 75-vuotiailla potilailla (20,7 % ja 2,3 %). Tietoja, joiden avulla voidaan arvioida turvallisuutta vähintään 75-vuotiaille potilaille, on niukasti.

## Etniset erot

Kliinisissä tutkimuksissa ei havaittu oleellisia eroja altistuksessa ja tehossa eri etnisten potilasryhmien välillä. Enhertu-hoitoa 6,4 mg/kg:n annoksella saaneilla aasialaisilla potilailla esiintyi ei-aasialaisiin potilaisiin verrattuna enemmän ( $\geq 10$  %:n ero) neutropeniaa (58,1 % vs. 18,6 %), anemiaa (51,1 % vs. 32,4 %), leukopeniaa (42,7 % vs. 6,9 %), trombosytopeniaa (40,5 % vs. 15,4 %) ja lymfopeniaa (17,6 % vs. 7,3 %). Aasialaisista potilaista 4,3 %:lla esiintyi verenvuototapahtuma 14 vuorokauden kuluessa trombosytopenian alkamisesta verrattuna 1,6 %:iin ei-aasialaisista potilaista.

## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

## **4.9 Yliannostus**

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

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

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

### Vaikutusmekanismi

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

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

## Kliininen teho

### *HER2-positiivinen rintasyöpä*

#### DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

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

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

Ensisijainen tehon tulostittari oli etenemisvapaa elinaika (PFS), jonka arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (BICR) kiinteiden kasvainten hoitovasteen arviointikriteerien (RECIST v1.1) mukaisesti. Kokonaiselossaoloaika (OS) oli tärkeä toissijainen tehon tulostittari. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat tutkijan arviointiin perustuva PFS, vahvistettu objektiivinen vaste (ORR) ja vasteen kesto (DOR).

Potilaiden demografiset ominaisuudet ja lähtötilanteen kasvaimen ominaisuudet olivat tasapainossa hoitohaarojen välillä. Lähtötilanteen väestötiedot ja sairausominaisuudet 524 satunnaistetulla potilaalla olivat: mediaani-ikä 54 vuotta (vaihteluväli: 20–83); vähintään 65-vuotiaita (20,2 %); naisia (99,6 %); aasialaisia (59,9 %), valkoihoisia (27,3 %), mustia tai afrikkalaisamerikkalaisia (3,6 %); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakyky 0 (62,8 %) tai 1 (36,8 %); hormonireseptoristatus (positiivinen: 51,9 %); sisäelimiin levinnyt tauti (73,3 %); olemassa olevat aivometastaasit (15,6 % lähtötilanteessa); 48,3 % potilaista oli saanut yhden linjan aikaisempaa systeemistä hoitoa metastasoituneeseen tautiin ja 9,5 % potilaista ei ollut aiemmin saanut hoitoa metastasoituneeseen tautiin. 61,1 % potilaista oli aikaisemmin hoidettu pertutsumabilla.

Ennalta määritettyä etenemisvapaata elinaikaa (PFS) koskeva välianalyysi perustui 245 tapahtumaan (73 % lopulliseen analyysiin suunniteltujen tapahtumien kokonaismäärästä). Tutkimus osoitti tilastollisesti merkitsevän paranemisen BICR:n arvioiman PFS:n suhteen Enhertu-hoitoon satunnaistetuilla potilailla verrattuna trastutsumabiemtansiinilla hoidettuihin potilaisiin. BICR:n mukaiset PFS-tiedot ensisijaisesta analyysistä (tiedonkeruun katkaisu 21. toukokuuta 2021) ja päivitetyt OS-, ORR- ja DOR-tulokset tiedonkeruun katkaisusta 25. heinäkuuta 2022 on esitetty taulukossa 4.

**Taulukko 4: DESTINY-Breast03-tutkimuksen tehon tulokset**

Tehon parametri	Enhertu N = 261	trastutsumabieptansiini N = 263
<b>Etenemisvapaa elinaika (PFS) BICR:n mukaan<sup>a</sup></b>		
Tapahtumien lukumäärä (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	ES (18,5, EA)	6,8 (5,6, 8,2)
Hasardisuhde (95 %:n CI)	0,28 (0,22, 0,37)	
p-arvo	p < 0,000001 <sup>†</sup>	
<b>Kokonaiselossaoloaika (OS)<sup>b</sup></b>		
Tapahtumien lukumäärä (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	ES (40,5, EA)	ES (34,0, EA)
Hasardisuhde (95 %:n CI)	0,64 (0,47, 0,87)	
p-arvo <sup>c</sup>	p = 0,0037	
<b>PFS BICR:n mukaan (päivitetty)<sup>b</sup></b>		
Tapahtumien lukumäärä (%)	117 (44,8)	171 (65,0)
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	28,8 (22,4, 37,9)	6,8 (5,6, 8,2)
Hasardisuhde (95 %:n CI)	0,33 (0,26, 0,43)	
<b>Vahvistettu objektiivinen vaste (ORR) BICR<sup>b</sup>:n mukaan</b>		
n (%)	205 (78,5)	92 (35,0)
95 % CI	(73,1, 83,4)	(29,2, 41,1)
Täydellinen vaste n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Osittainen vaste n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
<b>Vasteen kesto BICR<sup>b</sup>:n mukaan</b>		
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	36,6 (22,4, EA)	23,8 (12,6, 34,7)

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

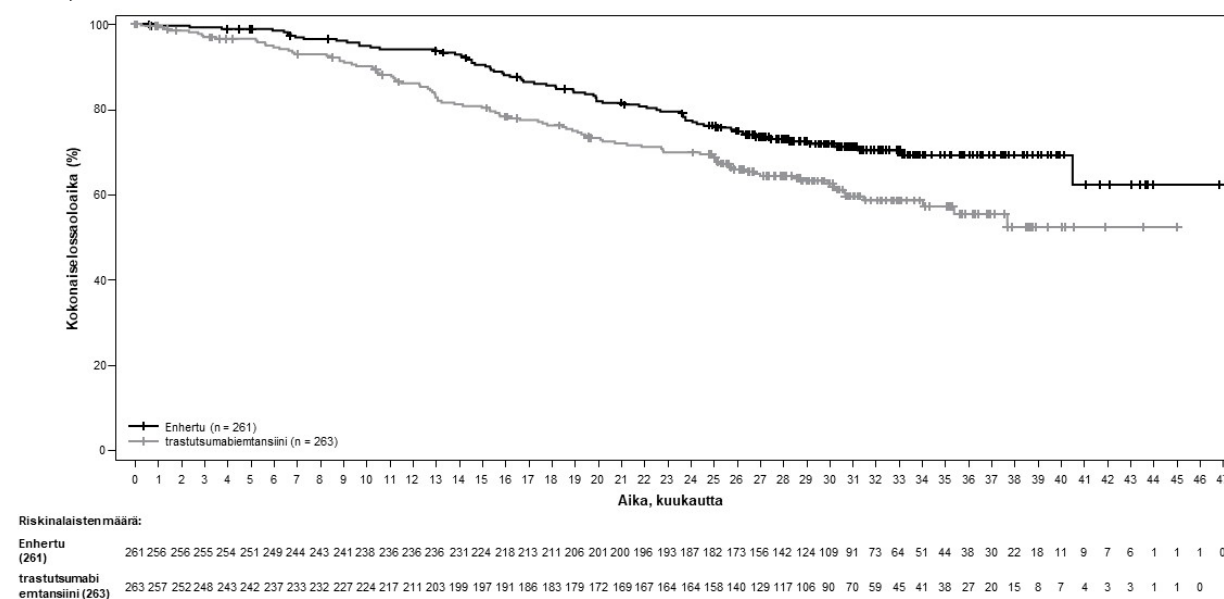
<sup>†</sup>esitetiin 6 desimaalilla

<sup>a</sup> Tiedonkeruun katkaisu 21. toukokuuta 2021

<sup>b</sup> Tiedonkeruun katkaisu 25. heinäkuuta 2022 ennalta suunniteltua kokonaiselossaoloajan väliaika-analyysia varten

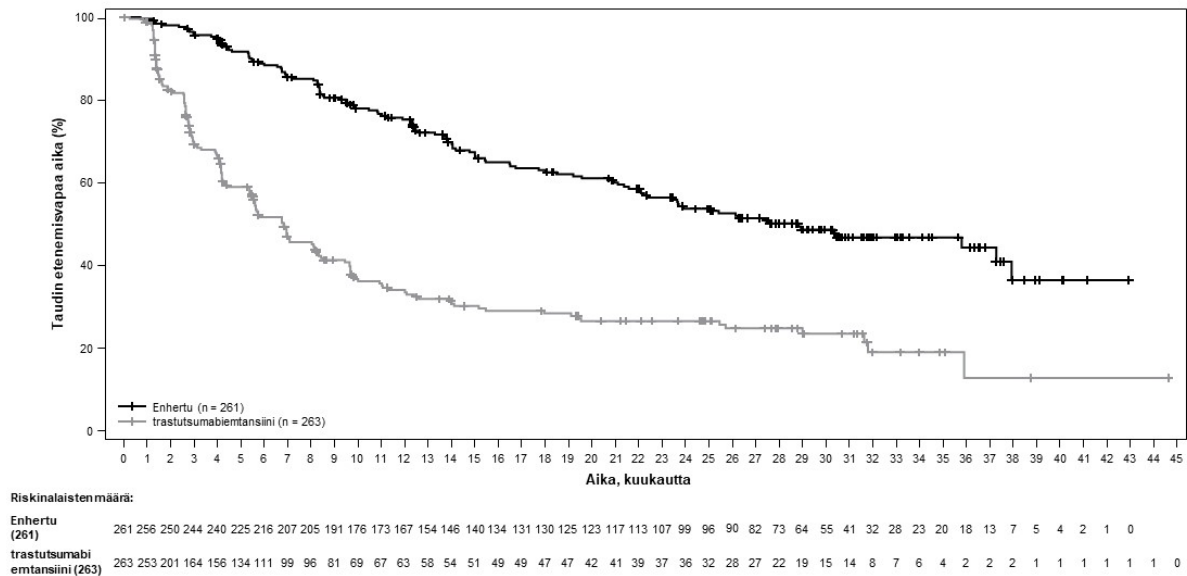
<sup>c</sup> P-arvo perustuu stratifioituun log-rank-testiin; ylitti 0,013:n tehokkuusrajan.

**Kuva 1: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselossaoloajasta (tiedonkeruun katkaisu 25. heinäkuuta 2022)**





**Kuva 2: Kaplan-Meier-kuvaaja taudin etenemisvapaasta elinajasta BICR-arvioinnin mukaan (tiedonkeruun katkaisu 25. heinäkuuta 2022)**



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

#### DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

Enherthu-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin DESTINY-Breast02-tutkimuksessa, joka oli vaiheen 3 satunnaistettu, avoin, aktiivikontrolloitu monikeskustutkimus. Tutkimukseen otettiin mukaan potilaita, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai metastasoitunut HER2-positiivinen rintasyöpä, ja jotka olivat resistenttejä tai reagoivat huonosti aiempaan T-DM1-hoitoon. Tutkimukseen osallistuvien potilaiden arkistoiduista rintakasvainnäytteistä oli osoitettava HER2-positiivisuus, jonka määritelmänä oli HER2 IHC 3+ tai ISH-positiivisuus. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli ollut aiemmin steroidihoitoa edellyttävä ILD/pneumoniitti tai joilla oli ILD/pneumoniitti seulontavaiheessa. Tutkimukseen ei myöskään otettu mukaan potilaita, joilla oli hoitamattomia tai oireellisia aivometastaaseja, tai joilla oli aikaisemmin ollut kliinisesti merkittävä sydänsairaus. Potilaat satunnaistettiin 2:1 saamaan joko Enherthu-valmistetta 5,4 mg/kg (n = 406) infuusiona laskimoon kolmen viikon välein tai lääkärin valitsemaa hoitoa (n = 202, trastutsumabi yhdessä kapesitabiinin kanssa tai lapatinibi yhdessä kapesitabiinin kanssa). Satunnaistaminen ositettiin hormonireseptoristatuksen, aikaisemman pertutsumabihoidon ja anamneesissa olevan sisäelimiin levinneen taudin mukaisesti. Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni, tutkittava kuoli, tutkittava peruutti suostumuksensa tai toksisuutta ei voitu hyväksyä.

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

Potilaiden väestötiedot ja taudin lähtötilanteen ominaisuudet olivat samankaltaisia hoitohaarojen välillä. 608 satunnaistetun potilaan mediaani-ikä oli 54 vuotta (vaihteluväli: 22–88 vuotta); naisia (99,2 %); valkoihoisia (63,2 %) aasialaisia (29,3 %), mustaihoisia tai afroamerikkalaisia (2,8 %); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakyky 0 (57,4 %) tai 1 (42,4 %); hormonireseptoristatus (positiivinen: 58,6 %); sisäelimiin levinnyt tauti (78,3 %); lähtötilanteessa olemassa olevat aivometastaasit (18,1 %), ja 4,9 % potilaista oli saanut yhden linjan aikaisempaa systemistä hoitoa metastasoituneeseen tautiin.

Yhteenveto tehon tuloksista on esitetty taulukossa 5 ja kuvissa 3 ja 4.

**Taulukko 5: DESTINY-Breast02-tutkimuksen tehon tulokset**

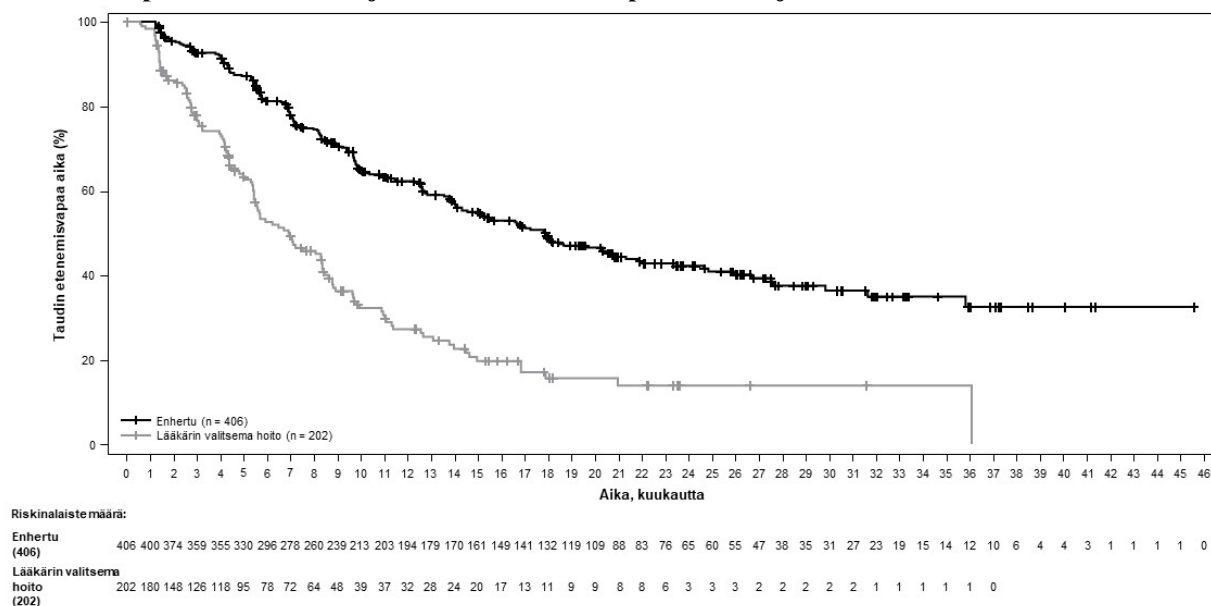
<b>Tehon parametri</b>	<b>Enhertu N = 406</b>	<b>Lääkärin valitsema hoito N = 202</b>
<b>PFS BICR:n mukaan</b>		
Tapahtumien lukumäärä (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Mediaani, kuukautta (95 % CI)	17,8 (14,3, 20,8)	6,9 (5,5, 8,4)
Hasardisuhde (95 %:n CI)	0,36 (0,28, 0,45)	
p-arvo	p < 0,000001 <sup>†</sup>	
<b>Kokonaiselossaoloaika (OS)</b>		
Tapahtumien lukumäärä (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	39,2 (32,7, EA)	26,5 (21,0, EA)
Hasardisuhde (95 %:n CI)	0,66 (0,50, 0,86)	
p-arvo <sup>a</sup>	p = 0,0021	
<b>PFS tutkijan arvion mukaan</b>		
Tapahtumien lukumäärä (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	16,7 (14,3, 19,6)	5,5 (4,4, 7,0)
Hasardisuhde (95 %:n CI)	0,28 (0,23, 0,35)	
<b>Vahvistettu objektiivinen vaste (ORR) BICR:n mukaan</b>		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
95 %:n CI	(65,0, 74,1)	(23,0, 36,0)
Täydellinen vaste n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Osittainen vaste n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
<b>Vasteen kesto BICR:n mukaan</b>		
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	19,6 (15,9, EA)	8,3 (5,8, 9,5)

CI = luottamusväli; EA = ei arvioitavissa

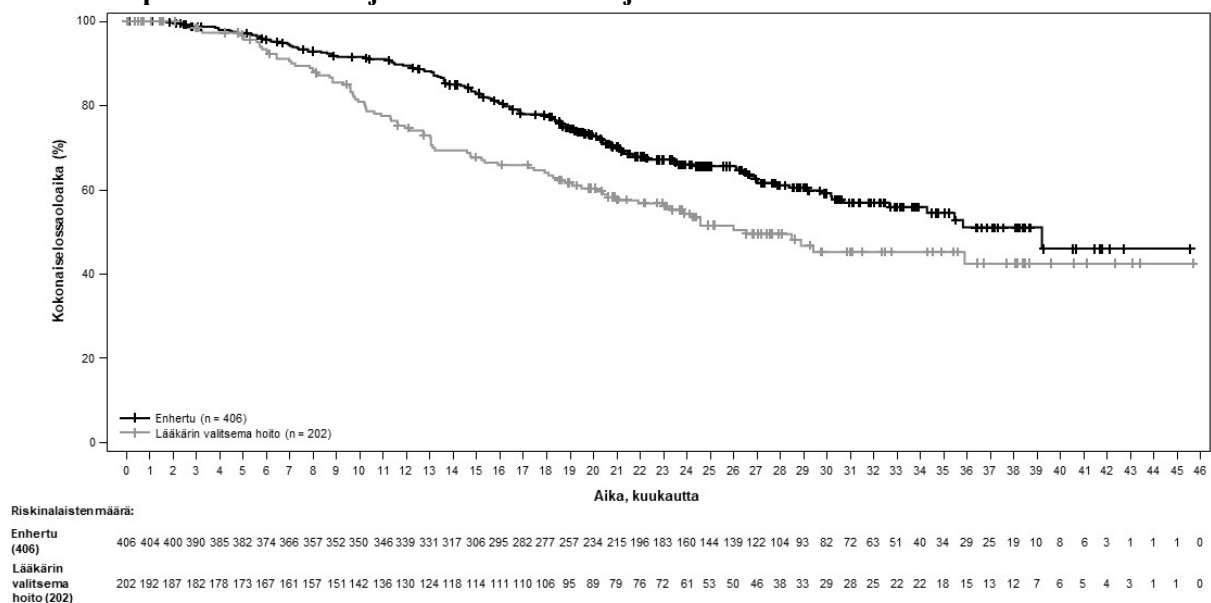
<sup>†</sup> esitettiin 6 desimaalilla

<sup>a</sup> P-arvo perustuu stratifioituun log-rank-testiin: ylitti 0,004:n tehokkuusrajan.

**Kuva 3: Kaplan-Meier-kuvaaja taudin etenemisvapaasta elinajasta BICR-arvioinnin mukaan**



**Kuva 4: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselossoloajasta**



**DESTINY-Breast01 (NCT03248492)**

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

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

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

**Taulukko 6: DESTINY-Breast01-tutkimuksen tehon tulokset (hoitoaikeen mukainen analyysijoukko)**

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

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

CI = luottamusväli

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

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

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

‡Mukaan lukien 73 potilasta, joiden tiedot sensuroitiin

§Perustuu Kaplan-Meierin arviointiin

ES = ei saavutettu

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

### *Heikosti HER2-positiivinen rintasyöpä*

#### DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

Enhertu-valmisteiden tehoa ja turvallisuutta tutkittiin DESTINY-Breast04-tutkimuksessa, joka oli vaiheen 3, satunnaistettu, avoin, monikeskustutkimus ja johon otettiin 557 aikuispotilasta, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai metastasoitunut heikosti HER2-positiivinen-rintasyöpä. Tutkimuksessa oli 2 kohorttia, joista toinen käsitti 494 hormonireseptoriposiitivista (HR-positiivista) potilasta ja toinen 63 hormonireseptorinegatiivista (HR-negatiivista) potilasta. Heikon HER2-positiivisuuden määritelmänä oli IHC 1+ (joka määriteltiin heikoksi, osittaiseksi solukalvon värjäytymiseksi yli 10 %:ssa syöpäsoluista) tai IHC 2+ / ISH- keskuslaboratorion suorittamassa PATHWAY/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) -testissä. Mukaan otettavien potilaiden oli pitänyt saada solunsalpaajaa metastasoituneeseen tautiin tai heidän tautinsa oli pitänyt uusiutua adjuvanttisolunsalpaajahoidon aikana tai 6 kuukauden sisällä sen päättymisestä. Lisäksi

osallistumiskriteerien mukaan HR+-potilaiden oli pitänyt saada vähintään yhtä hormonihoidoa ja heidän piti satunnaistamisen yhteydessä olla soveltumattomia lisähormonihoidoihin. Potilaat satunnaistettiin 2:1 saamaan joko Enhertu-valmistetta 5,4 mg/kg (N = 373) infuusiona laskimoon kolmen viikon välein tai lääkärin valitsemaa solunsalpaajaa (N = 184, eribuliini 51,1 %, kapetitabiini 20,1 %, gemitabiini 10,3 %, nab-paklitakseli 10,3 %, paklitakseli 8,2 %). Satunnaistaminen ositettiin seuraavasti: kasvainnäytteiden HER2 IHC -status (IHC 1+ tai IHC 2+ / ISH-), metastasoituneeseen tautiin annettujen solunsalpaajahoitolinjojen lukumäärä (1 tai 2) sekä HR-status ja aiempi CDK4/6-estäjähoito (HR+ ja aiempi CDK4/6-estäjähoito, HR+ ilman aiempaa CDK4/6-estäjähoitoa tai HR-). Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni, tutkittava kuoli, tutkittava peruutti suostumuksensa tai toksisuutta ei voitu hyväksyä. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli ollut aiemmin steroidihoitoa vaativa ILD/pneumoniitti tai joilla oli seulontavaiheessa ILD/pneumoniitti tai kliinisesti merkittävä sydänsairaus. Tutkimukseen ei myöskään otettu potilaita, joilla oli hoitamattomia tai oireellisia aivometastaaseja tai joiden ECOG-toimintakyky oli > 1.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli HR-positiivista rintasyöpää sairastavien potilaiden taudin etenemisvapaa aika (PFS), jonka arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (BICR) RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. Tärkeitä toissijaisia tehon päätetapahtumia olivat BICR:n RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti arvioima PFS kokonaispopulaatiossa (kaikki satunnaistetut HR-positiiviset ja HR-negatiiviset potilaat), kokonaiselossaoloaika (OS) HR-positiivisilla potilailla ja OS kokonaispopulaatiossa. Muita toissijaisia päätetapahtumia olivat vahvistettu objektiivinen vaste (ORR), vasteen kesto (DOR) ja potilaiden raportoimat tulokset (PRO).

Potilaiden demografiset ominaisuudet ja lähtötilanteen kasvaimen ominaisuudet olivat samankaltaisia hoitohaarojen välillä. Satunnaistettujen 557 potilaan mediaani-ikä oli 57 vuotta (vaihteluväli: 28–81), ja potilaista 23,5 % oli vähintään 65-vuotiaita, 99,6 % naisia ja 0,4 % miehiä, 47,9 % valkoihoisia, 40,0 % aasialaisia ja 1,8 % mustaihoisia tai afrikkalaisamerikkalaisia. Potilaiden lähtötilanteen ECOG-toimintakyky oli 0 (54,8 %) tai 1 (45,2 %). 57,6 %:lla potilaista HER2-tulos oli IHC 1+ ja 42,4 %:lla potilaista IHC 2+ / ISH-, 88,7 % potilaista oli HR-positiivisia ja 11,3 % HR-negatiivisia, ja 69,8 %:lla potilaista oli maksametastaaseja, 32,9 %:lla keuhkometastaaseja ja 5,7 %:lla aivometastaaseja. Potilaista 46,3 % oli aiemmin saanut antrasykliiniä (neo)adjuvanttihoitona ja 19,4 % oli aiemmin saanut antrasykliiniä paikallisesti pitkälle edenneeseen ja/tai metastasoituneeseen tautiin. Metastasoituneeseen tautiin hoitoa saaneiden potilaiden aiempien systeemisten hoitolinjojen mediaani oli 3 (vaihteluväli: 1–9), ja 57,6 % potilaista oli saanut 1:tä ja 40,9 % potilaista 2:ta aiempaa solunsalpaajahoitoa. Tauti oli edennyt varhain (neoadjuvantti- tai adjuvanttihoidon aikana) 3,9 %:lla potilaista. HR-positiivisten potilaiden aiempien hormonihoitolinjojen mediaani oli 2 (vaihteluväli: 0–9), ja 70 % potilaista oli saanut aiemmin CDK4/6-estäjähoitoa.

Yhteenveto tehon tuloksista on esitetty taulukossa 7 sekä kuvissa 5 ja 6.

**Taulukko 7: DESTINY-Breast04-tutkimuksen tehon tulokset**

Tehon parametri	HR-positiivisten potilaiden kohortti		Kokonaispopulaatio (HR-positiivisten ja HR-negatiivisten potilaiden kohortit)	
	Enhertu (N = 331)	Solunsalpaajahoito (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Solunsalpaajahoito (N = 184)
<b>Kokonaiselossaoloaika</b>				
Tapahtumien lukumäärä (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Mediaani, kuukautta (95 %-n CI)	23,9 (20,8, 24,8)	17,5 (15,2, 22,4)	23,4 (20,0, 24,8)	16,8 (14,5, 20,0)
Hasardisuhde (95 %-n CI)	0,64 (0,48, 0,86)		0,64 (0,49, 0,84)	
p-arvo	0,0028		0,001	
<b>Taudin etenemistä vapaa aika BICR:n mukaan</b>				
Tapahtumien lukumäärä (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Mediaani, kuukautta (95 %-n CI)	10,1 (9,5, 11,5)	5,4 (4,4, 7,1)	9,9 (9,0, 11,3)	5,1 (4,2, 6,8)
Hasardisuhde (95 %-n CI)	0,51 (0,40, 0,64)		0,50 (0,40, 0,63)	
p-arvo	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Vahvistettu objektiivinen vaste BICR:n mukaan*</b>				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95 %-n CI	47,0, 58,0	11,0, 22,8	47,1, 57,4	11,3, 22,5
Täydellinen vaste n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Osittainen vaste n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
<b>Vasteen kesto BICR:n mukaan*</b>				
Mediaani, kuukautta (95 %-n CI)	10,7 (8,5, 13,7)	6,8 (6,5, 9,9)	10,7 (8,5, 13,2)	6,8 (6,0, 9,9)

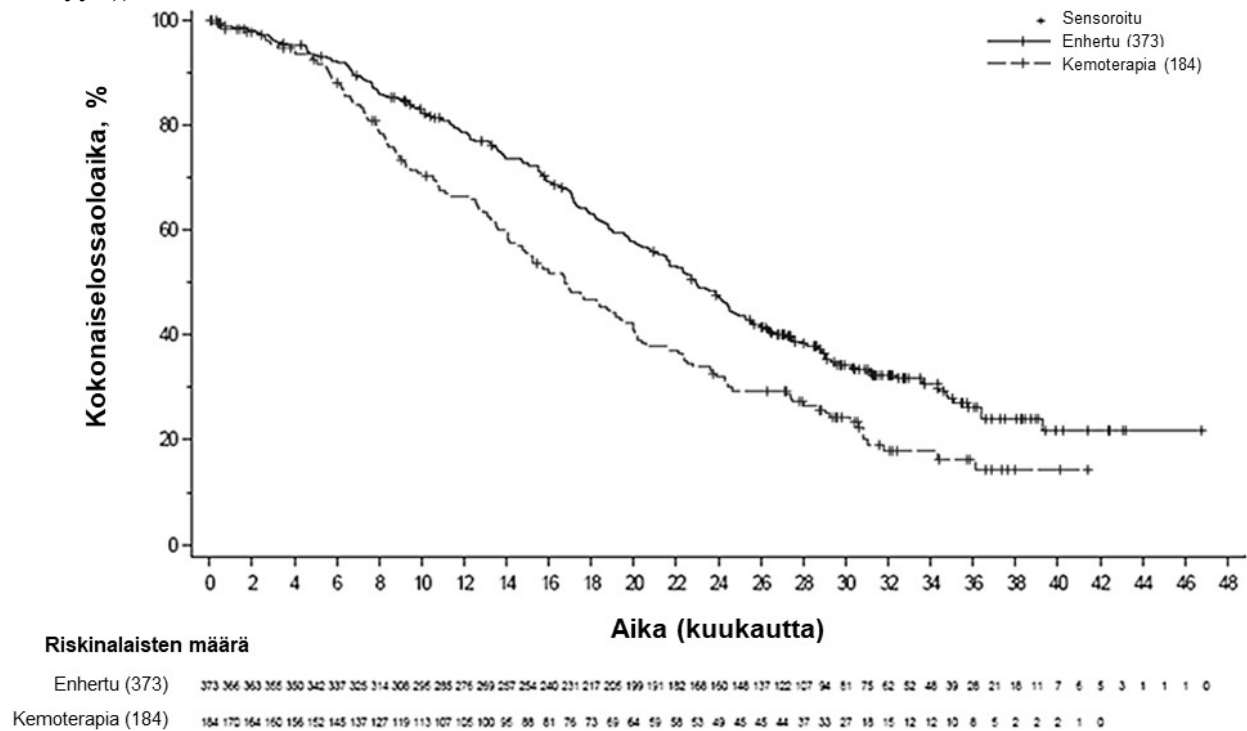
CI = luottamusväli

\*Perustuu sähköisestä tapauskertomuslomakkeesta saatuihin HR-positiivisia potilaita koskeviin tietoihin (Enhertu-ryhmä N = 333 ja solunsalpaajahoitoryhmä N = 166).

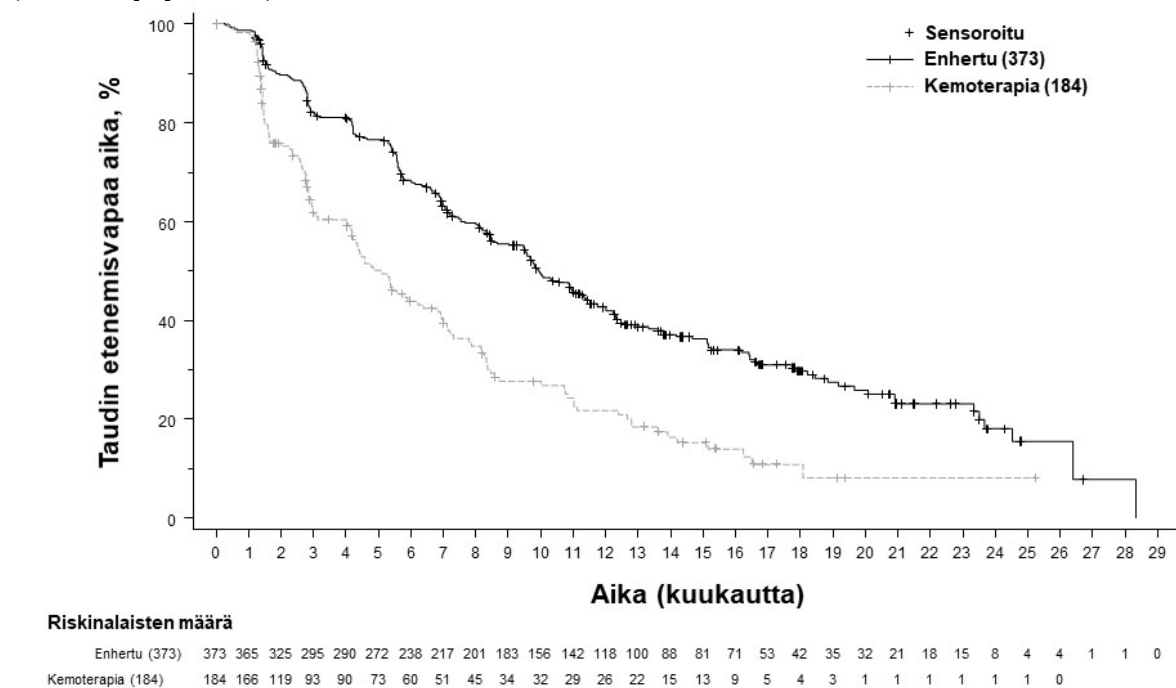
Kokonaiselossaoloajan (OS) ja taudin etenemistä vapaan ajan (PFS) suhteen havaittiin johdonmukaista hyötyä kaikissa ennalta määritetyissä alaryhmissä, mukaan lukien hormonireseptoristatus, aiempi CDK4/6-estäjähoito, aiempien solunsalpaajahoitojen lukumäärä ja HER2 IHC -status (IHC 1+ ja IHC 2+ / ISH-). HR-negatiivisten potilaiden alaryhmässä OS:n mediaani oli 18,2 kuukautta (95 %-n luottamusväli: 13,6, ei arvioitavissa) Enhertu-hoitoon satunnaistetuilla potilailla verrattuna 8,3 kuukauteen (95 %-n luottamusväli: 5,6, 20,6) solunsalpaajaan satunnaistetuilla potilailla; hasardisuhde 0,48 (95 %-n luottamusväli: 0,24, 0,95). PFS:n mediaani oli 8,5 kuukautta (95 %-n luottamusväli: 4,3, 11,7) Enhertu-hoitoon satunnaistetuilla potilailla ja 2,9 kuukautta (95 %-n luottamusväli: 1,4, 5,1) solunsalpaajaan satunnaistetuilla potilailla; hasardisuhde 0,46 (95 %-n luottamusväli: 0,24, 0,89).

Päivitettyssä kuvailevassa analyysissä, joka käsitti 32 kuukauden pituisen mediaaniseuranta-ajan, OS:n parannukset olivat yhdenmukaisia ensisijaisen analyysin kanssa. Hasardisuhde kokonaispopulaatiossa oli 0,69 (95 %:n luottamusväli: 0,55, 0,86), ja OS:n mediaani oli 22,9 kuukautta Enhertu-ryhmässä (95 %:n luottamusväli: 21,2, 24,5) vs. 16,8 kuukautta solunsalpaajahoitoryhmässä (95 %:n luottamusväli: 14,1, 19,5). Kaplan-Meierin käyrä päivitetylle OS-analyysille on esitetty kuvassa 5.

**Kuva 5: Kaplan-Meier-kuvaaja kokonaiselossaoloajasta (kokonaispopulaatio) (päivitetty analyysi)**



**Kuva 6: Kaplan-Meier-kuvaaja taudin etenemisvapaasta elinajasta BICR-arvioinnin mukaan (kokonaispopulaatio)**



## Ei-pienisoluinen keuhkosityöpä

### DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

Enhertu-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin DESTINY-Lung02-tutkimuksessa, joka oli vaiheen 2 satunnaistettu tutkimus, jossa arvioitiin kahta annostasoa. Hoidon annostus oli sokkoutettu potilaille ja tutkijoille. Tutkimukseen otettiin aikuispotilaita, joilla oli metastasoitunut HER2-mutantti ei-pienisoluinen keuhkosityöpä, ja jotka olivat saaneet vähintään yhtä hoitoa, joka sisälsi platinapohjaista kemoterapiaa. Paikalliset laboratoriot määrittivät aktivoivan HER2 (ERBB2) -mutaation prospektiivisesti kasvainkudoksessa käyttämällä validoitua testiä, kuten seuraavan sukupolven sekvensointia, polymeraasiketjureaktiota tai massaspektrometriaa. Potilaat satunnaistettiin 2:1 saamaan Enhertu-valmistetta 5,4 mg/kg tai 6,4 mg/kg kolmen viikon välein. Satunnaistaminen ositettiin aiemman PD-1:n estäjillä ja/tai PD-1-ligandin estäjillä saadun hoidon mukaan (kyllä vs. ei). Hoitoa annettiin, kunnes tauti eteni, tutkittava kuoli, tutkittava perui suostumuksensa tai toksisuutta ei voitu hyväksyä. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli ollut aiemmin steroidihoitoa vaativa ILD/pneumoniitti tai joilla oli seulontavaiheessa ILD/pneumoniitti tai kliinisesti merkittävä sydänsairaus. Tutkimukseen ei myöskään otettu potilaita, joilla oli hoitamattomia ja oireellisia aivometastaaseja tai joiden ECOG-toimintakyky oli > 1.

Ensisijainen tehon päätetapahtuma oli vahvistettu objektiivinen vasteprosentti (ORR), jonka arvioi sokkoutettu riippumaton keskitetty arvioijataho (BICR) RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. Toissijainen tehon päätetapahtuma oli vasteen kesto (DOR).

Demografiset ja lähtötilanteen sairausominaisuudet 5,4 mg/kg:n ryhmään otettujen 102 potilaan osalta olivat: mediaani-ikä 59,4 vuotta (vaihteluväli 31–84), nainen (63,7 %), aasialainen (63,7 %), valkoihoinen (22,5 %) tai muu (13,7 %); ECOG-toimintakyky 0 (28,4 %) tai 1 (71,6 %); mutaatio ERBB2-kinaasidomeenissa (97,1 %) tai solun ulkoisessa domeenissa (2,9 %); HER2-mutaatio eksonissa 19 tai eksonissa 20 (96,1 %); vakaita aivometastaaseja (34,3 %); aikaisempi tupakointi (46,1 %) (kukaan tutkittavista ei tupakoinut nykyisin); aikaisemmin tehty keuhkoresektio (21,6 %). Metastaasien suhteen 32,4 % oli saanut useampaa kuin kahta aikaisempaa systeemistä hoitoa, 100 % sai platinapohjaista hoitoa, 73,5 % sai hoitoa PD-1:n/PD-1-ligandin estäjillä, ja 50,0 % oli aikaisemmin saanut platinapohjaisen hoidon ja PD-1:n/PD-1-ligandin estäjähoidon yhdistelmää.

Yhteenveto tehon tuloksista on esitetty taulukossa 8. Seurannan mediaanikesto oli 11,5 kuukautta (tiedonkeruun katkaisuhetki: 23. joulukuuta 2022).

**Taulukko 8: DESTINY-Lung02-tutkimuksen tehon tulokset**

Tehon parametri	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N = 102
<b>Vahvistettu objektiivinen vasteprosentti (ORR) BICR:n mukaan</b>	
n (%)	50 (49,0)
(95 %:n luottamusväli)*	(39,0, 59,1)
Täydellinen vaste (CR) n (%)	1 (1,0)
Osittainen vaste (PR) n (%)	49 (48,0)
<b>Vasteen kesto</b>	
Mediaani, kuukautta (95 %:n luottamusväli)†	16,8 (6,4, EA)

\*95 %:n luottamusväli on laskettu Clopper-Pearsonin menetelmällä

EA = ei arvioitavissa

†95 %:n luottamusväli on laskettu Brookmeyer-Crowleyn menetelmällä

## Mahasyöpä

### DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Enhertu-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin DESTINY-Gastric02-tutkimuksessa, joka oli vaiheen 2, avoin, yksihaarainen monikeskustutkimus, joka toteutettiin Euroopassa ja Yhdysvalloissa.



Tutkimukseen otettiin potilaita, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastasoitunut HER2-positiivinen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoma, ja joiden tauti oli edennyt aiemman trastutsumabipohjaisen hoidon aikana. Kasvainnäytteistä oli keskitetysti vahvistettu HER2-positiivisuus, jonka määritelmä oli IHC 3+ tai IHC 2+/ISH-positiivisuus. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli ollut aiemmin kliinisesti merkittävä sydänsairaus, aktiivisia aivometastaaseja, aiemmin steroidihoitoa edellyttänyt ILD/pneumoniitti tai joilla oli ILD/pneumoniitti seulontavaiheessa. Enhertu-valmistetta annettiin laskimoinfuusiona 6,4 mg/kg kolmen viikon välein, kunnes tauti eteni, tutkittava kuoli, tutkittava peruutti suostumuksensa tai toksisuutta ei voitu hyväksyä. Ensisijainen tehon tulostittari oli vahvistettu objektiivinen vasteprosentti (ORR), jonka arvioi riippumaton keskitetty arvioijataho (ICR) RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. Toissijaisia päätetapahtumia olivat vasteen kesto (DOR) ja kokonaiselossaoloaika (OS).

DESTINY-Gastric02-tutkimukseen otetun 79 potilaan demografiset ja lähtötilanteen sairausominaisuudet olivat: mediaani-ikä 61 vuotta (vaihteluväli 20–78), miehiä 72 %, valkoihoisia 87 %, aasialaisia 5,0 % ja mustaihoisia tai afroamerikkalaisia 1,0 %. Potilaiden ECOG-toimintakyky oli joko 0 (37 %) tai 1 (63 %). Potilaista 34 %:lla oli mahalaukun adenokarsinoma ja 66 %:lla ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoma. HER2-status oli 86 %:lla potilaista IHC 3+ ja 13 %:lla IHC 2+/ISH-positiivinen. Potilaista 63 %:lla oli maksametastaaseja.

Taulukossa 9 on yhteenveto tehon tuloksista (ORR ja DOR).

**Taulukko 9: DESTINY-Gastric02-tutkimuksen tehon tulokset (koko analyysijoukko\*)**

Tehon parametri	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Tiedonkeruun katkaisuhetki 8. marraskuuta 2021</i>	
<b>Vahvistettu objektiivinen vasteprosentti<sup>†</sup></b> % (95 %:n CI) <sup>‡</sup>	41,8 (30,8, 53,4)
Täydellinen vaste (%)	4 (5,1)
Osittainen vaste (%)	29 (36,7)
<b>Vasteen kesto</b> Mediaani <sup>§</sup> , kuukautta (95 %:n CI) <sup>¶</sup>	8,1 (5,9, EA)

EA = Ei arvioitavissa

\*Sisältää kaikki potilaat, jotka saivat vähintään yhden annoksen Enhertu-valmistetta

<sup>†</sup>Riippumattoman, keskitetyn arvioijatahon arvioima

<sup>‡</sup>Laskettu Clopper-Pearsonin menetelmällä

<sup>§</sup>Perustuu Kaplan-Meierin arviointiin

<sup>¶</sup>Laskettu Brookmeyerin ja Crowleyn menetelmällä

#### DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Enhertu-valmisteen tehoa ja turvallisuutta tutkittiin DESTINY-Gastric01-tutkimuksessa, joka oli vaiheen 2, avoin, satunnaistettu monikeskustutkimus, joka toteutettiin Japanissa ja Etelä-Koreassa. Tähän arviointia tukevaan tutkimukseen otettiin aikuisia potilaita, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastasoitunut HER2-positiivinen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinoma, ja joiden tauti oli edennyt vähintään kahden aiemman (mukaan lukien trastutsumabia, fluoropyrimidiinia ja platinaa sisältäneen) hoidon aikana. Potilaat satunnaistettiin 2:1 saamaan joko Enhertu-valmistetta (N = 126) tai lääkärin valinnan mukaan joko irinotekaania (N = 55) tai paklitakselia (N = 7). Kasvainnäytteiden HER2-positiivisuus oli vahvistettava keskitetysti, ja sen määritelmä oli IHC 3+ tai IHC 2+/ISH-positiivisuus. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli kliinisesti merkittävä sydänsairaus, aktiivisia aivometastaaseja, aiemmin steroidihoitoa vaatinut ILD/pneumoniitti tai joilla oli ILD/pneumoniitti seulontavaiheessa. Hoitoa jatkettiin, kunnes tauti eteni, tutkittava kuoli, tutkittava peruutti suostumuksensa tai toksisuutta ei voitu hyväksyä. Ensisijainen tehon tulostittari oli vahvistamaton objektiivinen vasteprosentti (ORR), jonka arvioi riippumaton keskitetty arvioijataho (ICR) RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti. Toissijaisia

tulosmittareita olivat kokonaiselossaoloaika (OS), etenemisvapaa elinaika (PFS), vasteen kesto (DOR) ja vahvistettu ORR.

Potilaiden demografiset ja lähtötilanteen sairausominaisuudet olivat samankaltaisia hoitohaarojen välillä. Potilaiden (N = 188) mediaani-ikä oli 66 vuotta (vaihteluväli 28–82), ja potilaista 76 % oli miehiä ja 100 % aasialaisia. Potilaiden ECOG-toimintakyky oli joko 0 (49 %) tai 1 (51 %). Potilaista 87 %:lla oli mahalaukun adenokarsinooma ja 13 %:lla ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma. HER2-status oli 76 %:lla potilaista IHC 3+ ja 23 %:lla IHC 2+/ISH-positiivinen. Potilaista 54 %:lla oli maksametastaaseja ja 29 %:lla keuhkometastaaseja. Kohdeleesioiden halkaisijoiden summa oli 47 %:lla potilaista < 5 cm, 30 %:lla potilaista  $\geq 5 - < 10$  cm ja 17 %:lla potilaista  $\geq 10$  cm. Potilaista 55 % oli saanut kahta aiempaa ja 45 % vähintään kolmea aiempaa hoitoa paikallisesti pitkälle edenneeseen tai metastasoituneeseen tautiin.

Tehon tulokset (tiedonkeruun katkaisuhetki: 3. kesäkuuta 2020) Enhertu-hoidolle (n = 126) vs. lääkärin valitsemalle kemoterapialle (n = 62) olivat vahvistetun objektiivisen vasteprosentin (ORR) osalta 39,7 % (95 %:n luottamusväli: 31,1, 48,8) vs. 11,3 % (95 %:n luottamusväli: 4,7, 21,9). Täydellisen vasteen saavuttaneiden osuudet olivat vastaavasti 7,9 % vs. 0 % ja osittaisen vasteen saavuttaneiden osuudet 31,7 % vs. 11,3 %. Muut tehon tulokset Enhertu-hoidolle vs. lääkärin valitsemalle kemoterapialle olivat: vasteen keston (DOR) mediaani: 12,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 5,6, ei arvioitavissa) vs. 3,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 3,0, 4,9). Etenemisvapaan elinajan (PFS) mediaani oli 5,6 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 4,3, 6,9) vs. 3,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 2,0, 4,3; hasardisuhde = 0,47 [95 %:n luottamusväli: 0,31, 0,71]). Kokonaiselossaoloajan analyysi, joka oli ennalta määritetty 133 kuolemaan, osoitti Enhertu-hoidon elossaolohyödyn verrattuna lääkärin valitsemaa hoitoa saavien ryhmään (hasardisuhde = 0,60). Kokonaiselossaoloajan mediaani oli Enhertu-ryhmässä 12,5 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 10,3, 15,2) ja lääkärin valitsemaa hoitoa saavien ryhmässä 8,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli: 6,4, 10,4).

### Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Enhertu-valmisteen käytöstä rintasyövän, ei-pienisoluisen keuhkosityövän ja mahasyövän hoidossa kaikissa pediatrisissa potilasryhmissä (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

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

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

## **5.2 Farmakokinetiikka**

### Imeytyminen

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

### Jakautuminen

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella trastutsumabi-derukstekaaniin ja topoisomeraasi I:n estäjä DXd:n sentraalisen jakautumistilavuuden (V<sub>c</sub>) arvioitiin olevan 2,68 l ja 28,0 l, vastaavasti.

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

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

## Biotransformaatio

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

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

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

## Eliminaatio

Kun trastutsumabi-derukstekaania annettiin laskimoon metastasoitunutta HER2-positiivista, heikosti HER2-positiivista rintasyöpää tai HER2-mutanttia ei-pienisoluista keuhkosityöpää sairastaville potilaille, trastutsumabi-derukstekaanin puhdistuman laskettiin populaatiofarmakokineettisessä analyysissä olevan 0,4 l/vrk ja DXd:n puhdistuma 18,4 l/h. Potilailla, joilla oli paikallisesti pitkälle edennyt tai metastasoitunut mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma, trastutsumabi-derukstekaanin puhdistuma oli 20 % suurempi kuin metastasoitunutta HER2-positiivista rintasyöpää sairastavilla potilailla. Trastutsumabi-derukstekaanin ja vapautuneen DXd:n näennäinen eliminaation puoliintumisaika ( $t_{1/2}$ ) oli syklissä 3 noin 7 vuorokautta. Kohtalaista trastutsumabi-derukstekaanin kertymistä havaittiin (noin 35 % syklissä 3 verrattuna sykliin 1).

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

## *In vitro* -yhteisvaikutukset

### *Enhertu-valmisteen vaikutukset muiden lääkevalmisteiden farmakokinetiikkaan*

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

### *Muiden lääkevalmisteiden vaikutukset Enhertu-valmisteen farmakokinetiikkaan*

DXd oli *in vitro* P-gp-, OATP1B1-, OATP1B3-, MATE2-K-, MRP1- ja BCRP-substraatti. Kliinisesti merkittäviä yhteisvaikutuksia ei odoteta esiintyvän sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, jotka ovat MATE2-K, MRP1-, P-gp-, OATP1B- tai BCRP-kuljettajaproteiinien estäjiä (ks. kohta 4.5).

## Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Laskimoon annetun trastutsumabi-derukstekaanin ja vapautuneen DXd:n altistus suureni suhteessa annokseen annosalueella 3,2–8,0 mg/kg (noin 0,6–1,5 kertaa suositeltu annos) ja vaihtelu tutkittavien välillä oli vähäistä tai kohtalaista. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tutkittavien välinen vaihtelu trastutsumabi-derukstekaanin ja DXd:n eliminaatiopuhdistumissa oli 24 % ja 28 %, vastaavasti, ja sentraalisissa jakautumistilavuuksissa 16 % ja 55 %, vastaavasti. Trastutsumabi-derukstekaanin ja DXd:n AUC-arvojen (seerumipitoisuuden vs. ajan käyrän alapuolinen pinta-ala) vaihtelu tutkittavien välillä oli noin 8 % ja 14 %, vastaavasti.

## Erityisryhmät

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

### *Iäkkäät*

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

### *Munuaisten vajaatoiminta*

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

### *Maksan vajaatoiminta*

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

### *Pediatriset potilaat*

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

## **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

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

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

Trastutsumabi-derukstekaaniin ei ole tehty karsinogeenisuustutkimuksia.

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

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

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

L-histidiini

L-histidiinihydrokloridimonohydraatti

Sakkarosi

Polysorbaatti 80

## 6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

## 6.3 Kestoaika

### Avaamaton injektiopullo

4 vuotta.

### Käyttökuntoon saatettu liuos

Käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu enintään 48 tuntia 2–8 °C:ssa.

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

### Laimennettu liuos

On suositeltavaa käyttää laimennettu liuos välittömästi. Jos sitä ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saatettua, laimennettua liuosta infuusiopusseissa, joissa on 5-prosenttista glukoosiliuosta, voidaan säilyttää huoneenlämmössä ( $\leq 30$  °C) enintään 4 tuntia (tähän aikaan sisältyy valmisteluun ja infuusion käyttöön aika) tai jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C enintään 24 tuntia valolta suojattuna.

## 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

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

## 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Yksi pahvikotelo sisältää 1 injektiopullon.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

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

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

### Käyttökuntoon saattaminen

- Saatettava käyttökuntoon välittömästi ennen laimennusta.
- Täyteen annokseen saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektio-pullo. Laske annos (mg), käyttökuntoon saatetun Enhertu-liuoksen tarvittava kokonaismäärä ja tarvittavien Enhertu-injektio-pullojen määrä (ks. kohta 4.2).
- Saata jokainen 100 mg:n injektio-pullo käyttökuntoon käyttämällä steriiliä ruiskua. Injektoi hitaasti 5 ml injektioneiteisiin käytettävää vettä kuhunkin injektio-pulloon, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 20 mg/ml.
- Pyöritä injektio-pulloa varovasti, kunnes aine on liennut täysin. Älä ravista.
- Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu enintään 48 tuntia 2–8 °C:ssa. Säilytä käyttökuntoon saatettuja Enhertu-injektio-pulloja jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C suojattuna valolta. Ei saa jäätyä.
- Käyttökuntoon saatettu valmiste ei sisällä säilöntäaineita, ja se on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

### Laimennus

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

### Antaminen

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

### Hävittäminen

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

**7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Saksa

**8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1508/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18. tammikuuta 2021  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 28. lokakuuta 2024

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

{PP kuukausi VVVV}

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

## **LIITE II**

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



## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJA JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVA VALMISTAJA**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajan nimi ja osoite

Lonza AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Sveitsi

### Erän vapauttamisesta vastaavan valmistajan nimi ja osoite

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Saksa

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

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

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

### **• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty asetuksen (EY) N:o 507/2006 9 artiklassa, ja sen mukaisesti myyntiluvan haltijan tulee toimittaa määräaikaiset turvallisuuskatsaukset kuuden kuukauden välein.

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

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

### **• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

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

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

Ennen trastutsumabi-derukstekaanin markkinoille tuloa kussakin jäsenvaltiossa myyntiluvan haltijan on sovittava kansallisen toimivaltaisen viranomaisen kanssa koulutusohjelman sisällöstä ja muodosta (terveydenhuollon ammattilaisten opas, ILD/pneumoniitti-potilaskortti ja terveydenhuollon ammattilaisten opas tuotesekaannuksiin liittyvien lääkitysvirheiden ehkäisemiseksi), mukaan lukien viestintävälineistä, jakelutavoista ja muista ohjelmaan liittyvistä seikoista.

Koulutusohjelman tavoitteena on:

- I) varmistaa interstitiaalisen keuhkosairauden ILD/pneumoniitin varhainen tunnistaminen, mahdollistaa nopea ja asianmukainen hoito ja lieventää tilan pahenemista
- II) parantaa terveydenhuollon ammattilaisten tietoisuutta tuotesekaannuksiin liittyvien lääkitysvirheiden mahdollisesta riskistä, joka johtuu useiden trastutsumabia sisältävien valmisteiden ja trastutsumabientansiinin saatavuudesta.

Myyntiluvan haltijan on huolehdittava siitä, että koulutusmateriaali toimitetaan jokaisessa trastutsumabi-derukstekaanin markkinoivassa jäsenvaltiossa kaikille terveydenhuollon ammattilaisille ja potilaille, joiden odotetaan antavan tai saavan trastutsumabi-derukstekaanin.

### **I) Opas terveydenhuollon ammattilaiselle ILD:n/pneumoniitin hoitoon**

Terveydenhuollon ammattilaisen opas sisältää seuraavat pääosat:

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

### **Potilaskortti**

Potilaskortti sisältää seuraavat pääosat:

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

### **II) Opas terveydenhuollon ammattilaiselle lääkitysvirheiden ehkäisemiseen**

Terveydenhuollon ammattilaisen opas sisältää seuraavat pääosat:

- Varoitus terveydenhuollon ammattilaisille Enhertu-valmisteen (trastutsumabi-derukstekaanin) ja muiden trastutsumabia sisältävien valmisteiden sekä HER2-reseptoriin kohdistuvan Kadcyli-vasta-aine-lääkekonjugaatin (trastutsumabientansiini) välisen sekaannuksen mahdollisesta riskistä
- Toimenpiteet samankaltaisista vaikuttavan aineen nimistä johtuvien lääkemääräysvirheiden ehkäisemiseen ja keinot lääkemääräyksen kirjoittamisvaiheen virheiden välttämiseen lääkäreille

- Enhertu-valmisteeseen (trastutsumabi-derukstekaani) ja muiden trastutsumabia sisältävien valmisteiden sekä HER2-reseptoriin kohdistuvan Kadcy-la-vasta-aine-lääkekonjugaatin (trastutsumabiemtansiini) ulkonäön vertailu
- Mahdolliset ohjeet valmisteluvaiheen aikaisten virheiden välttämiseen apteekkihenkilökunnalle
- Yksityiskohtaista tietoa annostuksesta, antotavasta ja valmistelusta sekä ohjeet lääkitysvirheiden välttämiseen antovaiheen aikana sairaanhoitajille

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

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

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Enhertu-valmisteeseen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, joilla on pitkälle edennyt HER2-positiivinen mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma ja jotka ovat saaneet aiempaa trastutsumabipohjaista hoitoa, myyntiluvan haltijan on toimitettava lopulliset tulokset tutkimuksesta DS-8201-A-U306, joka on vaiheen 3 kaksiahaarainen, satunnaistettu, avoin monikeskustutkimus tutkittavilla, joilla on HER2-positiivinen, metastasoitunut ja/tai leikkaushoitoon soveltumaton mahalaukun tai ruokatorvi-mahalaukkurajan adenokarsinooma, joka on edennyt trastutsumabia sisältävän hoidon aikana tai sen jälkeen.	Q4 2025
Enhertu-valmisteeseen tehon ja turvallisuuden varmistamiseksi sellaisten aikuispotilaiden hoidossa, joilla on pitkälle edennyt ei-pienisoluihin keuhkosityöpä, jonka kasvaimissa on aktivoiva HER2 (ERBB2) -mutaatio, ja jotka tarvitsevat systeemistä hoitoa saatuaan platinapohjaista kemoterapiaa yhdessä immunoterapian kanssa tai ilman sitä, myyntiluvan haltijan on toimitettava tulokset tutkimuksesta DESTINY-Lung04, joka on avoin, satunnaistettu, vaiheen 3 monikeskustutkimus, jossa arvioidaan trastutsumabi-derukstekaaniin tehoa ja turvallisuutta ensilinjan hoitona potilaille, joilla on leikkaushoitoon soveltumaton, paikallisesti pitkälle edennyt tai metastaattinen ei-pienisoluihin keuhkosityöpä sekä HER2-mutaatio eksonissa 19 tai eksonissa 20.	Q4 2025

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

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

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

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

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

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

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

1 injektio pullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

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

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

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

Sytotoksinen

Enhertu-valmistetta ei saa korvata trastutsumabilla tai trastutsumabiemtansinilla.

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.  
Ei saa jäätyä.

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

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Saksa

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/20/1508/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

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

Vapautettu pistekirjoituksesta.

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC  
SN  
NN

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

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

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

**2. ANTOTAPA**

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

100 mg

**6. MUUTA**

Sytotoksinen



## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

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

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

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

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

**Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:**

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

#### **1. Mitä Enhertu on ja mihin sitä käytetään**

##### **Mitä Enhertu on**

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

##### **Mihin Enhertu-valmistetta käytetään**

Enhertu-valmistetta käytetään hoitamaan aikuisia

- joilla on **HER2-positiivinen rintasyöpä**, joka on levinnyt elimistön muihin osiin (metastasoitunut tauti) tai jota ei voi poistaa leikkauksella, ja joille on kokeiltu vähintään yhtä muuta hoitoa nimenomaan HER2-positiiviseen rintasyöpään.
- joilla on **heikosti HER2-positiivinen rintasyöpä**, joka on levinnyt elimistön muihin osiin (metastasoitunut tauti) tai jota ei voi poistaa leikkauksella, ja jotka ovat aiemmin saaneet hoitoa metastasoituneeseen tautiin, tai joiden tauti on uusiutunut liittämissä hoitoon annetun solunsalpaajahoidon aikana tai 6 kuukauden sisällä sen päättymisestä (leikkauksen jälkeen). Enhertu-hoidon sopivuus sinulle varmistetaan testin avulla.
- joilla on **HER2-mutantti ei-pienisolainen keuhkosyöpä**, joka on levinnyt elimistön muihin osiin tai jota ei voida poistaa leikkauksella, ja joille on kokeiltu muuta aikaisempaa hoitoa. Enhertu-hoidon sopivuus sinulle varmistetaan testin avulla.
- joilla on **HER2-positiivinen mahasyöpä**, joka on levinnyt elimistön muihin osiin tai mahan lähialueille ja jota ei voi poistaa leikkauksella, ja joille on myös kokeiltu muuta hoitoa nimenomaan HER2-positiiviseen mahasyöpään.

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

### Sinulle ei saa antaa Enhertu-valmistetta

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

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

### Varoitukset ja varotoimet

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

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

Lääkäri teettää testejä ennen Enhertu-hoitoa ja sen jälkeen.

### Lapset ja nuoret

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

### Muut lääkevalmisteet ja Enhertu

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

### Raskaus, imetys, ehkäisy ja hedelmällisyys

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

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

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

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

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

- **Hedelmällisyys**

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

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

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

### **3. Miten Enhertu-valmistetta annetaan**

Enhertu annetaan sinulle sairaalassa tai lääkärin vastaanotolla:

- Suositeltu Enhertu-annos on:
  - heikosti HER2-positiivisen rintasyövän hoidossa 5,4 mg jokaista painokiloa kohti kolmen viikon välein
  - HER2-mutanttiin ei-pienisoluisen keuhkasyövän hoidossa 5,4 mg jokaista painokiloa kohti kolmen viikon välein
  - HER2-positiivisen mahasyövän hoidossa 6,4 mg jokaista painokiloa kohti kolmen viikon välein.
- Lääkäri tai sairaanhoitaja antaa sinulle Enhertu-valmistetta infuusiona (tiputuksena) laskimoon.
- Ensimmäinen infuusio annetaan 90 minuutin kestoisena. Jos se sujuu hyvin, seuraavat infuusiot saatetaan antaa 30 minuutin kestoisina.
- Lääkäri päättää, kuinka monta hoitokertaa tarvitset.
- Ennen kutakin Enhertu-infuusiota lääkäri saattaa antaa sinulle lääkkeitä, jotka auttavat ehkäisemään pahoinvointia ja oksentelua.
- Jos saat infuusioon liittyviä oireita, lääkäri tai sairaanhoitaja saattaa hidastaa infuusiota tai keskeyttää tai lopettaa sen.
- Lääkäri teettää testejä ennen Enhertu-hoitoa ja sen jälkeen. Niitä voivat olla esimerkiksi:
  - verikokeet verisolu-, maksa- ja munuaisarvojen tarkistamiseksi
  - sydämen ja keuhkojen toiminnan tutkimukset.
- Lääkäri voi pienentää annostasi tai lopettaa hoidon väliaikaisesti tai pysyvästi saamiesi haittavaikutusten mukaan.

### **Jos sinulta jää välistä Enhertu-valmisteen saamiskäynti**

Ota välittömästi yhteyttä lääkäriin ja sovi uudesta ajasta.

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

### **Jos lakkaat saamasta Enhertu-hoitoa**

Älä lopeta Enhertu-hoitoa keskustelematta asiasta lääkärin kanssa.

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

#### 4. Mahdolliset haittavaikutukset

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

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

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

- keuhkosairaus nimeltä interstitiaalinen keuhkosairaus, jonka oireita voivat olla yskä, hengenahdistus, kuume tai muut uudet tai pahenevat hengitysvaikeudet
- neutrofiilien (tietynlaisia valkosoluja) vähäisestä määrästä johtuva infektio, jonka oireita voivat olla esimerkiksi vilunväreet, kuume, suun haavaumat, vatsakipu tai virtsaamiskipu
- sydänongelma nimeltä vasemman kammion ejektiofraktion pienentyminen, jonka oireita voivat olla hengenahdistuksen, yskän, väsymyksen, nilkkojen tai säärien turvotuksen, epäsäännöllisen sykkeen, äkillisen painonnousun, huimauksen tai tajuttomuuden alkaminen tai paheneminen.

#### **Muut haittavaikutukset**

Haittavaikutusten todennäköisyys ja vaikeusaste saattavat vaihdella saamasi annoksen mukaan. Kerro lääkärille tai sairaanhoitajalle, jos havaitset jonkin seuraavista haittavaikutuksista:

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

- pahoinvointi, oksentelu
- väsymys
- ruokahalun heikentyminen
- puna- tai valkosolumäärän tai verihiutalemäärän pienentyminen verikokeissa
- hiustenlähtö
- ripuli
- ummetus
- maksaentsyymien, kuten transaminaasien, tason nousu verikokeissa
- kipu lihaksissa ja luissa
- painon lasku
- kuume
- vatsakipu (mahakipu)
- nenän ja nielun infektiot, mukaan lukien flunssan kaltaiset oireet
- päänsärky
- rakkulat suussa tai suuta ympäröivällä alueella
- yskä
- matala kaliumtaso verikokeissa
- ruoansulatusvaivat
- keuhkoinfektio
- hengitysvaikeudet
- nenäverenvuoto
- nilkkojen ja jalkaterien turvotus
- huimaus
- muuttunut/paha maku suussa.

**Yleinen** (voi esiintyä korkeintaan 1 henkilöllä 10:stä)

- ihottuma
- bilirubiinin, alkalisen fosfataasin tai kreatiniinin tason nousu verikokeissa
- kutina
- silmien kuivuminen
- ihon värjäytyminen
- näön sumeneminen
- jano, suun kuivuminen

- turvotus
- kuume sekä neutrofiileiksi kutsuttujen valkosolujen pienentynyt määrä
- mahatulehdus
- liiallinen kaasun määrä mahassa tai suolistossa (ilmavaivat)
- lääkeinfuusion liittyvät reaktiot, joita voivat olla esimerkiksi kuume, vilunväreet, kuumotus, kutina tai ihottuma.

### **Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

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

## **5. Enhertu-valmisteen säilyttäminen**

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

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

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

## **6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa**

### **Mitä Enhertu sisältää**

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

### **Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko (-koot)**

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

### **Myyntiluvan haltija**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstrasse 48  
81379 München  
Saksa

**Valmistaja**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Luitpoldstrasse 1  
85276 Pfaffenhofen  
Saksa

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

АстраЗенека България ЕООД  
Тел.: +359 24455000

**Česká republika**

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

**Danmark**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Tlf: +45 (0) 33 68 19 99

**Deutschland**

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

**Eesti**

AstraZeneca  
Tel: +372 6549 600

**Ελλάδα**

AstraZeneca A.E.  
Τηλ: +30 210 6871500

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Sími: +354 5357000

**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: +47 (0) 21 09 38 29

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

AstraZeneca Pharma SRL  
Tel: +40 21 317 60 41

**Slovenija**

AstraZeneca UK Limited  
Tel: +386 1 51 35 600

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ  
Τηλ: +357 22490305

**Latvija**

SIA AstraZeneca Latvija  
Tel: +371 67377100

**Suomi/Finland**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

**Sverige**

Daiichi Sankyo Nordics ApS  
Tel: +46 (0) 40 699 2524

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK.VVVV}**

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

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

**Muut tiedonlähteet**

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

---

**Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:**

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

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

**Käyttökuntoon saattaminen**

- Saatettava käyttökuntoon välittömästi ennen laimennusta.
- Täyteen annokseen saatetaan tarvita enemmän kuin yksi injektiopullo. Laske annos (mg), käyttökuntoon saatetun Enhertu-liuoksen tarvittava kokonaismäärä ja tarvittavien Enhertu-injektiopullojen määrä.
- Saata jokainen 100 mg:n injektiopullo käyttökuntoon käyttämällä steriiliä ruiskua. Injektoi hitaasti 5 ml injektionesteisiin käytettävää vettä kuhunkin injektiopulloon, jotta lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 20 mg/ml.
- Pyöritä injektiopulloa varovasti, kunnes aine on liuennut täysin. Älä ravista.
- Mikrobiologiselta kannalta valmiste on käytettävä välittömästi. Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käytönaikaiseksi kemialliseksi ja fysikaaliseksi säilyvyydeksi on osoitettu enintään 48 tuntia 2–8 °C:ssa. Säilytä käyttökuntoon saatettuja Enhertu-injektiopulloja jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C suojattuna valolta. Ei saa jäätyä.
- Käyttökuntoon saatettu valmiste ei sisällä säilöntäaineita, ja se on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

**Laimennus**

- Vedä laskettu määrä injektiopullo(i)sta steriiliin ruiskuun. Tarkista käyttökuntoon saatettu liuos hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuoksen on oltava kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy hiukkasia tai jos liuos on sameaa tai väärän väristä.



- Laimenna käyttökuuntoon saatetun Enhertu-valmisteen laskettu tilavuus infuusiopussissa, jossa on 100 ml 5-prosenttista glukoosiliuosta. Älä käytä fysiologista keittosuolaliuosta. Polyvinyylidikloridista tai polyolefiinista (etyleenin ja polypropeenin kopolymeeri) valmistettua infuusiopussia suositellaan.
- Käännä infuusiopussi varovasti ylösalaisin, jotta liuos sekoittuu perusteellisesti. Älä ravista.
- Suojaa infuusiopussi valolta peittämällä se.
- Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, sitä saa säilyttää huoneenlämmössä enintään 4 tunnin ajan (tähän aikaan sisältyy valmisteluun ja infuusioon käytetty aika) tai jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C enintään 24 tunnin ajan suojattuna valolta. Ei saa jäätyä.
- Hävitä injektiopulloon jäänyt käyttämätön liuos.

### **Antaminen**

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

### **Hävittäminen**

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.