

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. Yhtein vasta-ainemolekyylisiin on kiinnittynyt noin 8 derukstekaanimolekyylä.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai kellertävänvalkoinen kylmäkuivattu jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

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

4.2 Annostus ja antotapa

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

Enhertu-valmistetta ei saa korvata trastutsumabilla tai trastutsumabiemtansiinilla.

Trastutsumabi-derukstekaania saavilla potilailla on oltava dokumentoidusti HER2-positiivinen kasvain, joka määritellään immunohistokemiallisessa (IHC) määrittämisessä 3+ pisteeksi (ICH 3+) tai suhdeluvuksi $\geq 2,0$ *in situ* -hybridisaatiossa (ISH) tai fluoresenssin *in situ* -hybridisaatiossa (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

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

Aloitusannos on annettava 90 minuuttia kestäväenä infuusiona laskimoon. Jos potilas sietä aiemman infuusion hyvin, seuraavat Enhertu-annokset voidaan antaa 30 minuuttia kestävinä infuusiona. Potilaalle voidaan antaa pahoinvointilääkkeitä joko pahoinvoinnin ennaltaehkäisyyn tai hallintaan paikallisen käytännön mukaisesti ja potilaan sietokyvyn mukaan.

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

Annosmuutokset

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

Enhertu-annosta ei pidä suurentaa uudelleen annoksen pienentämisen jälkeen.

Taulukko 1: Annoksen pienentämisen aikataulu

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

Taulukko 2: Annoksen muutokset haittavaikutustilanteissa

Haittavaikutus	Vaikeusaste	Hoidon muutos
Interstitiaalinen keuhkosairaus (ILD) / pneumoniitti	Oireeton ILD/pneumoniitti (aste 1)	<p>Keskeytä Enhertu-hoito, kunnes haittavaikutus paranee asteeseen 0, ja sen jälkeen</p> <ul style="list-style-type: none">• jos haittavaikutus on parantunut 28 vuorokauden sisällä hoidon aloittamisesta tai aiemmin, pidä annos samana• jos haittavaikutus on parantunut yli 28 vuorokauden kuluttua hoidon aloittamisesta, annosta on pienennettävä yhdellä tasolla (ks. taulukko 1)• harkitse kortikosteroidihoitoa heti, kun ILD:tä/pneumoniittia epäillään (ks. kohta 4.4).
	Oireellinen ILD/pneumoniitti (aste 2 tai korkeampi)	<ul style="list-style-type: none">• Lopeta Enhertu-hoito pysyvästi.• Aloita kortikosteroidihoito heti, kun ILD:tä/pneumoniittia epäillään (ks. kohta 4.4).
Neutropenia	Aste 3 (alle $1,0-0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Enhertu-hoito, kunnes haittavaikutus paranee vähintään asteeseen 2. Sitten säilytä annos samana.
	Aste 4 (alle $0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none">• Keskeytä Enhertu-hoito, kunnes haittavaikutus paranee vähintään asteeseen 2.

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

Toksisuusasteet ovat National Cancer Institute -laitoksen haittavaikutusten yleisten termikriteerien version 4.03 mukaisia (NCI-CTCAE v.4.03).

Annoksen viivästyminen tai antamatta jääminen

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

Erityisryhmät

Ikäkkäät

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 sairastavien potilaiden mahdollista annosmuutostarvetta ei voida arvioida, koska tietoja ei ole riittävästi. Suurempaa asteen 1 ja 2 ILD:n ilmaantuvuutta on havaittu potilailla, joilla on keskivaikea munuaisten vajaatoiminta. Keskivaikeaa tai vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita on tarkkailtava huolellisesti (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

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

Pediatriset potilaat

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

Antotapa

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

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

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

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

Jäljitettävyys

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

Interstitiaalinen keuhkosairaus / pneumoniitti

Interstitiaalisen keuhkosairauden (ILD) ja/tai pneumoniitin tapauksia on raportoitu Enhertu-hoidon yhteydessä (ks. kohta 4.8). Kuolemaan johtaneita tapauksia on havaittu. Potilaita on neuvottava ilmoittamaan välittömästi yskästä, hengenahdistuksesta, kuumeesta ja/tai kaikista uusista tai pahenevista hengitystieoireista. Potilaita on seurattava ILD:n/pneumoniitin merkkien ja oireiden varalta. ILD:n/pneumoniitin merkit on tutkittava viipymättä. Potilaat, joilla epäillään ILD:tä/pneumoniittia, on arvioitava kuvantamistutkimuksella, mieluiten tietokonetomografiakuvauksella (TT). Keuhkolääkärin konsultaatiota on harkittava. Oireettomassa (asteen 1) ILD:ssä/pneumoniitissa on harkittava kortikosteroidihoitoa (esim. $\geq 0,5$ mg/kg prednisolonia tai vastaavaa). Enhertu-hoito on keskeytettävä, kunnes haittavaikutus paranee luokkaan 0, ja sitä voidaan jatkaa taulukon 2 ohjeiden mukaan (ks. kohta 4.2). Oireelliseen ILD:hen/pneumoniittiin (aste 2 tai korkeampi) on viipymättä aloitettava kortikosteroidihoito (esim. ≥ 1 mg/kg prednisolonia tai vastaavaa) ja sitä on jatkettava vähintään 14 vuorokautta tai kunnes kliiniset oireet ja rintakehän TT-kuvauksen löydökset ovat normalisoituneet täysin. Sen jälkeen annostusta on pienennettävä asteittain vähintään 4 viikon kuluessa. Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla diagnosoidaan jokin oireellinen (asteen 2 tai korkeampi) ILD/pneumoniitti

(ks. kohta 4.2). Potilaille, joilla on aiemmin ollut ILD/pneumoniitti, on suurempi riski uuden ILD:n/pneumoniitin kehittymiseen.

Neutropenia

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

Vasemman kammion ejektiofraktion pienentyminen

Vasemman kammion ejektiofraktion (LVEF) pienentymistä on havaittu anti-HER2-hoitojen yhteydessä. Enhertu-hoitoa 5,4 mg/kg saaneista 234 potilaasta, joilla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai metastasoitunut HER2-positiivinen rintasyöpä, kolmella (1,3 %) raportoitiin oireetonta LVEF:n pienentymistä. Näistä tapauksista kaksi (0,9 %) oli asteen 2 tapauksia ja yksi (0,4 %) oli asteen 3 tapaus. LVEF:n pienentymistä, joka todettiin laboratorioparametrien (kaikukardiografian tai sydämen pumppaustoiminnan gammakuvausten [MUGA]) perusteella, esiintyi 37 potilaalla (16,9 %); kaikki olivat asteen 2 tapauksia. LVEF:n pienenemistä alle 40 %:iin tai yli 20 %:n absoluuttista laskua lähtötilanteesta ei havaittu. Enhertu-hoitoa ei ole tutkittu potilailla, joiden LVEF on alle 50 % ennen hoidon aloittamista (ks. kohta 4.8).

LVEF tulee arvioida tavanomaisella sydämen toiminnan tutkimuksella (kaikukardiografia MUGA) ennen Enhertu-hoidon aloittamista ja säännöllisin väliajoin hoidon aikana kliinisen tarpeen mukaan. Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi, jos LVEF on alle 40 % tai absoluuttinen lasku lähtötilanteesta on vahvistetusti yli 20 %. Enhertu-hoito on lopetettava pysyvästi, jos potilaalla on oireellinen kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (CHF) (ks. kohta 4.2).

Toksisuus 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-derukstekaaniatistuksen 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 vaikutusmekanismin perusteella Enhertu-valmisteen topoisomeraasi I -estäjäkomponentin, DXd:n, voi odottaa aiheuttavan haittaa alkioille 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, erittyykö trastutsumabi-derukstekaani ihmisen rintamaitoon. Ihmisen IgG erittyy ihmisen rintamaitoon, eikä imeväiseen kohdistuvaa imeytymisen ja vakavien haittavaikutusten mahdollisuutta tunneta. Siksi naiset eivät saa imettää Enhertu-hoidon aikana tai 7 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja/tai Enhertu-hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Trastutsumabi-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

Yleisimpiä haittavaikutuksia olivat pahoinvointi (79,9 %), väsymys (60,3 %), oksentelu (48,7 %), hiustenlähtö (46,2 %), ummetus (35,9 %), ruokahalun heikentyminen (34,6 %), anemia (33,8 %), neutropenia (32,5 %), ripuli (30,8 %), trombositopenia (23,1 %), yskä (21,4 %), leukopenia (20,5 %) ja päänsärky (20,1 %).

Yleisimpiä National Cancer Institute -laitoksen haittavaikutusten yleisten termikriteerien (NCI-CTCAE v.4.03) mukaisia asteen ≥ 3 haittavaikutuksia olivat neutropenia (18,8 %), anemia (9,0 %), pahoinvointi (6,8 %), väsymys (6,4 %), leukopenia (5,6 %), lymfopenia (5,1 %), oksentelu (4,3 %), trombositopenia (4,3 %), hypokalemia (3,4 %), interstiaalinen keuhkosairaus (ILD, 3,0 %), ripuli (2,6 %), kuumeinen neutropenia (1,7 %), hengenahdistus (1,7 %), vatsakipu (1,3 %), ruokahalun heikentyminen (1,3 %) ja alaniiniaminotransferaasiarvon nousu (1,3 %). 2,6 %:lla potilaista ILD johti kuolemaan.

Lääkkeenanto keskeytettiin haittavaikutusten vuoksi 27 %:lla Enhertu-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä hoidon keskeytykseen liittyviä haittavaikutuksia olivat neutropenia (14,5 %), anemia (3,4 %), ylähengitysteiden infektio (3,0 %), leukopenia (3,0 %), ILD (2,6 %), trombositopenia (2,6 %) ja väsymys (2,1 %). Annosta pienennettiin 15 %:lla Enhertu-hoitoa saaneista potilaista. Yleisimpiä annoksen pienennykseen liittyviä haittavaikutuksia olivat väsymys (3,8 %), pahoinvointi (3,4 %) ja neutropenia (3,4 %). Hoito lopetettiin haittavaikutusten vuoksi 12 %:lla Enhertu-hoitoa saaneista potilaista. Yleisin pysyvään hoidon lopetukseen liittyvä haittavaikutus oli ILD (9,4 %).

Haittavaikutustaulukko

Enhertu-valmisteen turvallisuutta on arvioitu yhdistetyssä 234 potilaan analyysissä. Potilailla oli leikkaushoitoon soveltumaton tai metastasoitunut HER2-positiivinen rintasyöpä, ja he saivat vähintään yhden 5,4 mg/kg Enhertu-annoksen kliinisissä tutkimuksissa. Enhertu-altistuksen mediaanikesto oli 9,8 kuukautta (vaihteluväli 0,7–37,1 kuukautta).

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-derukstekaanilla hoidetuilla potilailla esiintyneet haittavaikutukset

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

Elinjärjestelmäluokka / suositeltu termi tai yhdistetty termi	Yleisyys
Kuumeinen neutropenia	Yleinen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Hypokalemia	Hyvin yleinen
Ruokahalun heikentyminen	Hyvin yleinen
Hermosto	
Päänsärky ^g	Hyvin yleinen
Huimaus	Hyvin yleinen
Silmät	
Silmien kuivuminen	Hyvin yleinen
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Interstitiaalinen keuhkosairaus ^h	Hyvin yleinen
Hengenahdistus	Hyvin yleinen
Yskä	Hyvin yleinen
Nenäverenvuoto	Hyvin yleinen
Ruoansulatuselimistö	
Pahoinvointi	Hyvin yleinen
Oksentelu	Hyvin yleinen
Ripuli	Hyvin yleinen
Vatsakipu ⁱ	Hyvin yleinen
Ummetus	Hyvin yleinen
Stomatiitti ^j	Hyvin yleinen
Dyspepsia	Hyvin yleinen
Iho ja ihonalainen kudος	
Hiustenlähtö	Hyvin yleinen
Ihottuma ^k	Hyvin yleinen
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Väsytys ^l	Hyvin yleinen
Tutkimukset	
Alaniiniaminotransferaasiarvon nousu	Hyvin yleinen
Aspartaattiaminotransferaasiarvon nousu	Hyvin yleinen
Ejektiofraktion lasku ^m	Hyvin yleinen
Vammat, myrkytykset ja hoitokomplikaatiot	
Infuusioon liittyvät reaktiot ⁿ	Yleinen

^a Sisältää influenssan, influenssan kaltaisen sairauden ja ylähengitysteiden infektion.

^b Sisältää neutropenian ja neutrofiilimäärän laskun.

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

- ^d Sisältää leukopenian ja valkosolumäärän laskun.
- ^e Sisältää lymfopenian ja lymfosyyttimäärän laskun.
- ^f Sisältää trombositopenian ja verihiutaleimäärän laskun.
- ^g Sisältää päänsäryn, sinuspäänsäryn ja migreenin.
- ^h Interstitiaalinen keuhkosairaus sisältää tapahtumat, jotka arvioitiin ILD:ksi, pneumoniitti, interstitiaalinen keuhkosairaus, hengitysvajaus, organisoitua keuhkokuume, akuutti hengitysvajaus, keuhkoinfiltraatio, lymfangiitti ja alveoliitti.
- ⁱ Sisältää epämukavan tunteen vatsassa, ruoansulatuskanavan kivun, vatsakivun, alavatsakivun ja ylävatsakivun.
- ^j Sisältää stomatiitin, aftahaavauman, suun haavaumat, suun limakalvon eroosion ja suun limakalvon rakkuloitumisen.
- ^k Sisältää ihottuman, märkärakkulaisen ihottuman ja makulopapulaarisen ihottuman.
- ^l Sisältää väsymyksen ja voimattomuuden.
- ^m Sisältää laboratorioparametrien LVEF:n pieneneminen (n = 37) ja/tai seuraavat suositellut termit: ejektiofraktion lasku (n = 3), sydämen vajaatoiminta (n = 1) ja kongestiivinen sydämen vajaatoiminta (n = 1).
- ⁿ Infuusioon liittyviä reaktioita ovat infuusioon liittyvä reaktio (n = 4), yliherkkyys (n = 1) ja punoitus (n = 1).

Kuvaus valikoiduista haittavaikutuksista

Interstitiaalinen keuhkosairaus

Kliinisissä tutkimuksissa (n = 234) ILD:tä ilmeni 15,0 %:lla potilaista. Useimmat ILD-tapaukset olivat asteen 1 (3,0 %), asteen 2 (8,5 %) tai asteen 3 (0,4 %) tapahtumia. Asteen 5 tapahtumia ilmeni 3,0 %:lla potilaista. Mediaaniaika ensimmäiseen esiintymään oli 5,5 kuukautta (vaihteluväli: 1,2–20,8) (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Neutropenia

Kliinisissä tutkimuksissa (n = 234) neutrofiilimäärän laskua raportoitiin 32,5 %:lla potilaista, ja 18,8 % tapauksista oli asteen 3 tai 4 tapahtumia. Mediaaniaika ensimmäiseen esiintymään oli 53 vuorokautta (vaihteluväli: 8 vuorokautta – 18,0 kuukautta) ja ensimmäisen tapahtuman mediaanikesto oli 22 vuorokautta (vaihteluväli: 2 vuorokautta – 9,0 kuukautta). Kuumeista neutropeniaa raportoitiin 1,7 %:lla potilaista (ks. kohta 4.2).

Immunogeenisuus

Kuten kaikkien terapeuttisten proteiinien kohdalla, immunogeenisuuden mahdollisuus on olemassa. Kaikkien kliinisissä tutkimuksissa arvioitujen annosten joukossa 0,6 %:lle (4/640) arviointikelpoisista potilaista kehittyi vasta-aineita trastutsumabi-deruksteakaanille Enhertu-hoidon jälkeen. Yhteyttä vasta-aineiden kehittymisen ja allergiatyyppisten reaktioiden välillä ei ollut.

Pediatriiset potilaat

Turvallisuutta tälle potilasryhmälle ei ole määritetty.

Läkkäät

234 potilaasta, joiden HER2-positiivista rintasyöpää hoidettiin Enhertu-annoksella 5,4 mg/kg, 26 % oli vähintään 65-vuotiaita ja 5 % vähintään 75-vuotiaita. Vähintään 65-vuotiailla potilailla (49 %) esiintyi enemmän asteen 3–4 haittavaikutuksia kuin nuoremmilla potilailla (39 %) ja siten enemmän haittavaikutuksista johtuvaa hoidon lopettamista.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

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, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC41

Vaikutusmekanismi

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

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

Kliininen teho

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 trastutsumabiemtansiinia (100 %), trastutsumabia (100 %) ja pertutsumabia (65,8 %). Arkistossa olevien rintakasvainnäytteissä oli todettava HER2-positiivisuus, jonka määritelmänä oli HER2 IHC 3+ tai ISH-positiivisuus. Tutkimukseen ei otettu potilaita, joilla oli ollut hoidettu ILD aiemmin tai joilla oli ILD seulontavaiheessa, joilla oli hoitamattomia tai oireellisia aivometastaaseja tai joilla oli ollut kliinisesti merkittävä sydänsairaus. Tutkimukseen otetuilla potilailla oli ainakin yksi mitattavissa oleva leesio kiinteiden kasvaimien vastearviointikriteerien (RECIST v1.1) mukaisesti. Enhertu-valmistetta annettiin laskimoinfuusiona 5,4 mg/kg kolmen viikon välein sairauden etenemiseen, kuolemaan, suostumuksen peruuttamiseen tai ei hyväksyttävissä olevan toksisuuden ilmaantumiseen saakka. Ensimmäinen tehon tulostittari oli RECIST v1.1 -kriteerien mukaisesti vahvistettu objektiivinen vasteprocentti (ORR) hoitoaikeen mukaisessa (ITT) ryhmässä riippumattomasti ja keskitetysti arvioituna. Toissijainen tehon tulostittari oli vasteen kesto (DOR).

DESTINY-Breast01-tutkimukseen otettujen 184 potilaan lähtötilanteen väestö- ja sairausominaisuudet olivat: mediaani-ikä 55 vuotta (vaihteluväli: 28–96); vähintään 65 vuotta (23,9 %); naiset (100 %); valkoihoiset (54,9 %), aasialaiset (38,0 %), mustat tai afrikkalaisamerikkalaiset (2,2 %); Eastern

Cooperative Oncology Group (ECOG) -toimintakyky 0 (55,4 %) tai 1 (44,0 %);
hormonireseptoristatus (positiivinen: 52,7 %); sisäelimiin levinnyt tauti (91,8 %); aiemmin hoidetut ja stabiilit aivometastaasit (13,0 %); aiempien hoitojen mediaanimäärä metastaasitapauksissa: 5 (vaihteluväli: 2–17); kohdelesioiden halkaisijoiden summa (< 5 cm: 42,4 %, ≥ 5 cm: 50,0 %).

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

Taulukko 4: DESTINY-Breast01-tutkimuksen tehon tulokset (hoitoaikeen mukainen analyysijoukko)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Vahvistettu objektiivinen vasteosuus (95 %:n CI)*†	61,4 % (54,0; 68,5)‡
Täydellinen vaste (CR)	6,5 %
Osittainen vaste (PR)	54,9 %
Vasteen kesto‡	
Mediaani, kuukautta (95 %:n CI)	20,8 (15,0; NR)
% 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

NR = ei saavutettu

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

Pediatriiset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt vapautuksen velvoitteesta toimittaa tutkimustulokset Enhertu-valmisteen käytöstä rintasyövän hoidossa kaikissa pediatriisissa 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-derukstekaanin ja topoisomeraasi I:n estäjä DXd:n sentraalisen jakautumistilavuuden (V_c) arvioitiin olevan 2,77 l ja 27,4 l, vastaavasti.

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

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

Biotransformaatio

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

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

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

Eliminaatio

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

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

In vitro -yhteisvaikutukset

Enhertu-valmisteiden 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-valmisteiden farmakokinetiikkaan

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

Lineaarisuus/ei-lineaarisuus

Laskimoon annetun trastutsumabi-derukstekaanin ja vapautuneen DXd:n altistus suureni suhteessa annokseen annosalueella 3,2–8,0 mg/kg (noin 0,6–1,5 kertaa suositeltu annos) ja vaihtelu tutkittavien välillä oli vähäistä tai kohtalaista. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella tutkittavien välinen vaihtelu trastutsumabi-derukstekaanin ja DXd:n eliminaatiopuhdistumissa oli noin 25 % ja keskijakautumistilavuus oli noin 16 % ja 42 %, 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 (23–96 vuotta), rotu, etnisyys, sukupuoli ja paino eivät vaikuttaneet kliinisesti merkittävästi trastutsumabi-derukstekaaniin tai vapautuneen DXd:n altistukseen.

Iäkkäät

Populaatiofarmakokineettinen analyysi osoitti, että ikä (vaihteluväli 23–96 vuotta) ei vaikuttanut trastutsumabi-derukstekaaniin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Erityistä munuaisten vajaatoimintatutkimusta ei ole tehty. Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella, kun siihen sisällytettiin lievää (kreatiniinipuhdistuma [CLcr] ≥ 60 ja < 90 ml/min) tai keskivaikeaa (CLcr ≥ 30 ja < 60 ml/min) munuaisten vajaatoimintaa sairastavia potilaita (Cockcroft-Gaultin kaavalla arvioituna), vapautuneen DXd:n farmakokinetiikkaan ei vaikuttanut lievä tai keskivaikea munuaisten vajaatoiminta verrattuna normaaliin munuaisten toimintaan (CLcr ≥ 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. Potilaita, joiden kokonaisbilirubiini on $> 1,5$ – 3 kertaa ULN (ASAT-arvosta riippumatta), ei ole riittävästi tietoa johtopäätösten tekemiseen, ja potilaita, 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 topoisoisomeraasi 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 alkio- ja teratogeenisuuden mahdollisuuteen.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

L-histidiini
L-histidiinihydrokloridimonohydraatti
Sakkarooosi
Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

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

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

6.3 Kesto aika

Avaamaton injektio pullo

3 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

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

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

Laimennettu liuos

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

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).

Ei saa jäätyä.

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

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko (pakkauskoot)

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

Yksi pahvikotelo sisältää 1 injektio pullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämislle 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 injektiopullo. Laske annos (mg), käyttökuntoon saatetun Enhertu-liuoksen tarvittava kokonaismäärä ja tarvittavien Enhertu-injektiopullojen määrä (ks. kohta 4.2).
- 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 liennut täysin. Älä ravista.
- Tarkista käyttökuntoon saatettu liuos hiukkasten ja värimuutosten varalta. Liuoksen pitäisi olla kirkasta ja väritöntä tai vaaleankeltaista. Älä käytä liuosta, jos siinä näkyy hiukkasia tai jos liuos on sameaa tai väärän väristä.
- Jos valmistetta ei käytetä välittömästi, käyttökuntoon saatettuja Enhertu-injektiopulloja saa säilyttää jääkaapissa lämpötilassa 2–8 °C enintään 24 tuntia käyttökuntoon saattamisesta lähtien suojattuna valolta. Ei saa jäätyä.
- Käyttökuntoon saatettu valmiste ei sisällä säilöntäaineita, ja se on tarkoitettu vain kertakäyttöön.

Laimennus

- 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 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 (ks. kohta 4.2).
- 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

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

12. marraskuu 2021

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