

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ENHERTU® 100 mg IV infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz

Steril

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİMİ

Etkin madde:

Bir flakon infüzyonluk çözelti için konsantre toz, 100 mg trastuzumab derukstekan içerir. Sulandırıldıktan sonra 5 mL'lik bir flakon çözelti 20 mg/mL trastuzumab derukstekan içerir (bkz. Bölüm 6.6).

Trastuzumab derukstekan, bir tetrapeptid bazlı bölünebilir bağlayıcıyla bir eksatekan türevi ve bir topoizomeraz I inhibitörü olan derukstekana (DXd) kovalent olarak bağlı, memeli (Çin Hamsteri Overi) hücreleri tarafından üretilen, trastuzumab ile aynı amino asit sekansına sahip hümanize bir anti-HER2 (insan epidermal büyüme faktör reseptörü 2) IgG1 monoklonal antikoru (mAb) içeren bir antikor-ilaç konjugatıdır (ADC). Her antikor molekülüne yaklaşık 8 molekül derukstekan eklenir.

Yardımcı madde(ler):

Yardımcı maddeler için Bölüm 6.1'e bakınız.

3. FARMASÖTİK FORM

IV infüzyonluk çözelti hazırlamada kullanılacak konsantre için toz.

Beyaz ile sarımsı beyaz arası renkte liyofilize toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Meme kanseri

HER2 pozitif meme kanseri

Monoterapi olarak ENHERTU, cerrahi olarak çıkarılması mümkün olmayan veya metastatik hastalık için daha önce en az bir veya daha fazla taksan ve anti-HER2 bazlı rejim almış olan, aktif beyin metastazı olmayan, ECOG performans durumu 0 ve 1 olan yetişkin HER2 pozitif meme kanseri olan hastaların tedavisinde endikedir.

HER2 düşük meme kanseri

Monoterapi olarak ENHERTU, cerrahi olarak çıkarılması mümkün olmayan veya metastatik hastalık için daha önce kemoterapi almış veya adjuvan kemoterapi sırasında veya tamamlandıktan sonra 6 ay içinde hastalık nüksü gelişen, yetişkin metastatik HER2 düşük meme kanseri olan hastaların tedavisinde endikedir (bkz. Bölüm 4.2).

Küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK)

Monoterapi olarak ENHERTU, tümörleri Exon 19 veya 20 aktive edici HER2 (ERBB2) mutasyonuna sahip ve immünoterapi ile birlikte veya immünoterapi olmadan en az bir basamak platin bazlı kemoterapiyi takiben sistemik tedavi gerektiren ileri evre Nonskuamöz KHDAK'li yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

Mide kanseri

Monoterapi olarak ENHERTU, daha önce trastuzumab bazlı bir tedavi rejimi almış olan ileri evre HER2 pozitif mide veya gastroözofageal bileşke (GEJ) adenokarsinomu olan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

ENHERTU bir doktor tarafından reçete edilmeli ve antikanser ilaçların kullanımında deneyimli bir sağlık uzmanının gözetiminde uygulanmalıdır. Tıbbi ürün hatalarını önlemek amacıyla, hazırlanan ve uygulanan tıbbi ürünün trastuzumab veya trastuzumab emtansin değil ENHERTU (trastuzumab derukstekan) olduğundan emin olmak için flakon etiketlerinin kontrol edilmesi önemlidir.

Trastuzumab veya trastuzumab emtansin, ENHERTU yerine kullanılmamalıdır.

Hasta seçimi

HER2 pozitif meme kanseri

Meme kanseri için trastuzumab derukstekan ile tedavi edilen hastaların, CE işareti taşıyan bir tıbbi *in vitro* tanı cihazıyla (IVD) değerlendirilen immünohistokimya (IHC) aracılığıyla + 3 skor veya *in situ* hibridizasyon (ISH) veya floresan *in situ* hibridizasyon (FISH) aracılığıyla ≥ 2 oran şeklinde tanımlanan HER2 pozitif tümör durumu belgelemiş olmalıdır. CE işareti taşıyan bir IVD mevcut değilse, HER2 durumu onaylı alternatif bir test ile değerlendirilmelidir.

HER2 düşük meme kanseri

Trastuzumab derukstekan ile tedavi edilen hastaların, CE işareti taşıyan bir tıbbi IVD cihazıyla değerlendirilen, IHC 1+ veya IHC 2+ /ISH- skor şeklinde tanımlanan HER2 düşük tümör durumunu belgelenmiş olmalıdır. CE işareti taşıyan bir IVD mevcut değilse, HER2 durumu onaylı alternatif bir test ile değerlendirilmelidir (bkz. Bölüm 5.1).

KHDAK

İleri evre KHDAK için trastuzumab derukstekan ile tedavi edilen hastaların, CE işareti taşıyan bir *in vitro* tanı (IVD) tıbbi cihazıyla tespit edilen aktive edici HER2 (ERBB2) mutasyonu bulunmalıdır. CE işareti taşıyan bir IVD mevcut değilse, HER2 mutasyon durumu onaylı alternatif bir test ile değerlendirilmelidir.

Mide kanseri

Mide veya gastroözofageal bileşke kanseri için trastuzumab derukstekan ile tedavi edilen hastaların, CE işareti taşıyan bir tıbbi IVD cihazıyla değerlendirilen IHC aracılığıyla + 3 skor veya ISH veya floresans FISH aracılığıyla ≥ 2 oran şeklinde tanımlanan HER2 pozitif tümör durumunu belgelemiş olmalıdır. CE işareti taşıyan bir IVD mevcut değilse, HER2 durumu onaylı alternatif bir test ile değerlendirilmelidir.

Pozoloji:

Meme kanseri

Önerilen ENHERTU dozu, hastalığın ilerlemesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar her 3 haftada bir (21 günlük siklus) intravenöz infüzyon olarak verilen 5,4 mg/kg'dır.

KHDAK

Önerilen ENHERTU dozu, hastalığın ilerlemesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar her 3 haftada bir (21 günlük siklus) intravenöz infüzyon olarak verilen 5,4 mg/kg'dır.

Mide kanseri

Önerilen ENHERTU dozu, hastalığın ilerlemesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar her 3 haftada bir (21 günlük siklus) intravenöz infüzyon olarak verilen 6,4 mg/kg'dır.

Başlangıç dozu 90 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Önceki infüzyon iyi tolere edildiye, sonraki ENHERTU dozları 30 dakikalık infüzyonlar halinde uygulanabilir.

Hasta infüzyonla ilgili semptomlar geliştirirse ENHERTU'nun infüzyon hızı yavaşlatılmalı veya kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.8). Şiddetli infüzyon reaksiyonları durumunda ENHERTU kalıcı olarak sonlandırılmalıdır.

Premedikasyon

ENHERTU, emetojeniktir (bkz. Bölüm 4.8), bu durum gecikmiş bulantı ve/veya kusmayı da kapsamaktadır. Her ENHERTU dozundan önce, kemoterapinin neden olduğu bulantı ve kusmanın önlenmesi için hastalara iki veya üç tıbbi üründen oluşan bir kombinasyon rejimi (örn., 5-HT₃ reseptör antagonisti ve/veya NK1 reseptör antagonisti ile deksametazon ve ayrıca belirtilen diğer tıbbi ürünler) ile premedikasyon yapılmalıdır.

Doz değişiklikleri

Advers reaksiyonların tedavisi, Tablo 1 ve 2'de verilen kılavuzlara göre ENHERTU'nun geçici olarak kesilmesini, dozun azaltılmasını veya tedavinin sonlandırılmasını gerektirebilir.

Doz azaltımı yapıldıktan sonra ENHERTU dozu yeniden yükseltilmemelidir.

Tablo 1: Doz azaltma planı

Doz azaltma planı	Meme kanseri ve KHDAK	Mide kanseri
Önerilen başlangıç dozu	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
İlk doz azaltımı	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
İkinci doz azaltımı	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Daha fazla doz azaltma gereksinimi	Tedaviyi sonlandırınız	Tedaviyi sonlandırınız

Tablo 2: Advers reaksiyonlar için doz değişiklikleri

Advers reaksiyon	Şiddeti	Tedavi değişikliği
İnterstisyel akciğer hastalığı (İAH)/pnömoni	Asemptomatik İAH/pnömoni (Derece 1)	Derece 0'a düzelene kadar ENHERTU'ya ara veriniz, ardından: <ul style="list-style-type: none">Başlangıç tarihinden itibaren 28 gün veya daha kısa sürede düzelirse, aynı doza devam ediniz.Başlangıç tarihinden itibaren 28 günden daha uzun süre içinde düzelirse, dozu bir seviye azaltınız (bkz. Tablo 1).İAH/pnömoniden şüphelenildiği anda kortikosteroid tedavisini düşününüz (bkz. Bölüm 4.4).
	Semptomatik İAH/pnömoni (Derece 2 veya üstü)	<ul style="list-style-type: none">ENHERTU'yu kalıcı olarak sonlandırınız.İAH/pnömoniden şüphelenildiği anda hemen kortikosteroid tedavisine başlayınız (bkz. Bölüm 4.4).
Nötropeni	Derece 3 ($1-0,5 \times 10^9/L$ 'den az)	<ul style="list-style-type: none">Derece 2 veya daha azına düzelene kadar ENHERTU'ya ara veriniz, ardından aynı doza devam ediniz.
	Derece 4 ($0,5 \times 10^9/L$ 'den az)	<ul style="list-style-type: none">Derece 2 veya daha azına düzelene kadar ENHERTU'ya ara veriniz.Dozu bir seviye azaltınız (bkz. Tablo 1).
Febril nötropeni	Mutlak nötrofil sayısı $1 \times 10^9/L$ 'den az ve sıcaklık $38,3^\circ C$ 'den yüksek veya bir saatten uzun süre sürekli $38^\circ C$ veya daha yüksek sıcaklık	<ul style="list-style-type: none">Düzelene kadar ENHERTU'ya ara veriniz.Dozu bir seviye azaltınız (bkz. Tablo 1).
Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF)'de azalma	LVEF %45'ten fazla ve başlangıca göre mutlak azalma %10 ila %20'dir.	
	LVEF %40 ila %45	Ve başlangıca göre mutlak azalma %10'dan az
		Ve başlangıca göre mutlak azalma %10 ila %20'dir.
		<ul style="list-style-type: none">ENHERTU ile tedaviye devam ediniz.ENHERTU ile tedaviye devam ediniz.LVEF değerlendirmesini 3 hafta içinde tekrarlayınız.ENHERTU'ya ara veriniz.LVEF değerlendirmesini 3 hafta içinde tekrarlayınız.LVEF başlangıca göre %10'a kadar iyileşmezse, ENHERTU'yu kalıcı olarak sonlandırınız.LVEF başlangıca göre %10'a kadar iyileşirse, aynı dozda ENHERTU ile tedaviye devam ediniz.

Advers reaksiyon	Şiddeti	Tedavi değişikliği
	LVEF %40'ın altında veya başlangıca göre mutlak azalma %20'den fazladır	<ul style="list-style-type: none"> • ENHERTU'ya ara veriniz • LVEF değerlendirmesini 3 hafta içinde tekrarlayınız. • LVEF %40'ın altındaysa veya başlangıca göre %20'den fazla mutlak azalma doğrulanırsa, ENHERTU'yu kalıcı olarak sonlandırınız.
	Semptomatik konjestif kalp yetmezliği (KKY)	<ul style="list-style-type: none"> • ENHERTU'yu kalıcı olarak sonlandırınız.

Toksisite dereceleri, Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri Versiyon 5.0'a (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 5.0* (NCI-CTCAE v.5.0)) uygundur.

Geciken veya atlanan doz

Planlanan bir doz, gecikir veya atlanırsa; bir sonraki planlanan sıklusa kadar beklenmeden mümkün olan en kısa sürede uygulanmalıdır. Uygulama planı, dozlar arasında 3 haftalık bir aralık sağlayacak şekilde ayarlanmalıdır. İnfüzyon, hastanın en son infüzyonda tolere ettiği dozda ve hızda uygulanmalıdır.

Uygulama şekli:

ENHERTU intravenöz kullanım içindir. Bir sağlık uzmanı tarafından sulandırılmalı ve seyreltilmeli ve intravenöz infüzyon olarak uygulanmalıdır. ENHERTU intravenöz puşe veya bolus olarak uygulanmamalıdır.

Uygulamadan önce tıbbi ürünün sulandırılması ve seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için bkz. Bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Hafif (kreatinin klirensi [CL_{Cr}] ≥ 60 ve < 90 mL/dak) veya orta derece (CL_{Cr} ≥ 30 ve < 60 mL/dk) böbrek yetmezliği olan hastalarda doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2). İleri derecede böbrek yetmezliği klinik çalışmaların dışında bırakma kriteri olduğundan, ileri derecede böbrek yetmezliği veya son evre böbrek yetmezliği olan hastalarda olası doz ayarlaması ihtiyacı belirlenmemektedir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda tedaviyi bırakmada artışa neden olan daha yüksek insidanda Derece 1 ve 2 İAH/Pnömoni insidansı gözlemlenmiştir. Başlangıçta orta derecede böbrek yetmezliği olan ve 6,4 mg/kg ENHERTU alan hastalarda, böbrek fonksiyonu normal olan hastalarla karşılaştırıldığında daha yüksek ciddi advers reaksiyon insidansı gözlemlenmiştir. Orta veya ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalar İAH/Pnömoni de dahil olmak üzere advers etkiler açısından dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Karaciğer yetmezliği:

Total bilirubini normalin üst sınırının (ULN) ≤ 1,5 katı olan hastalarda aspartat transaminaz (AST) değerinden bağımsız olarak doz ayarlaması gerekli değildir. AST değerinden bağımsız olarak, total bilirubini ULN'nin >1,5 katı olan hastalarda olası doz ayarlaması ihtiyacı, yetersiz

veri nedeniyle belirlenememektedir; bu nedenle bu hastalar dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

ENHERTU'nun çocuklarda ve 18 yaşın altındaki adolesanlarda güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

65 yaş ve üzeri hastalarda ENHERTU doz ayarlaması gerekli değildir. 75 yaş ve üzeri hastalarda sınırlı veri mevcuttur.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye veya Bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerden herhangi birine karşı aşırı duyarlılık bulunması durumunda kontrendikedir.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Tıbbi ürün hatalarını önlemek amacıyla, hazırlanan ve uygulanan tıbbi ürünün trastuzumab veya trastuzumab emtansin değil ENHERTU (trastuzumab derukstekan) olduğundan emin olmak için flakon etiketlerinin kontrol edilmesi önemlidir.

İzlenebilirlik

Biyolojik tıbbi ürünlerin izlenebilirliğini artırmak için uygulanan ürünün adı ve seri numarası anlaşılır bir şekilde kaydedilmelidir.

İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömoni

ENHERTU ile interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve/veya pnömoni vakaları bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Ölümcül sonuçlar gözlemlenmiştir. Hastalara öksürük, dispne, ateş ve/veya yeni veya kötüleşen solunum semptomlarını derhal bildirmeleri tavsiye edilmelidir. Hastalar, İAH/pnömoni belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. İAH/pnömoni kanıtları derhal araştırılmalıdır. İAH/pnömoni şüphesi olan hastalar, tercihen bilgisayarlı tomografi (BT) taraması olmak üzere radyografik görüntüleme ile değerlendirilmelidir. Bir göğüs hastalıkları uzmanı ile konsültasyon düşünülmelidir. Asemptomatik (Derece 1) İAH/pnömoni için kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir (örn. $\geq 0,5$ mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri). ENHERTU, Derece 0'a düzelineye kadar durdurulmalıdır ve Tablo 2'deki talimatlara göre devam ettirilebilir (bkz. Bölüm 4.2). Semptomatik İAH/pnömoni (Derece 2 veya üstü) için derhal kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır (örn. ≥ 1 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri) ve en az 14 gün devam edilmelidir, daha sonra en az 4 hafta boyunca kademeli olarak azaltılmalıdır. Semptomatik (Derece 2 veya üzeri) İAH/pnömoni teşhisi konan hastalarda ENHERTU kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). İAH/pnömoni öyküsü olan ya da orta veya ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda İAH/pnömoni gelişme riski daha yüksek olabilir ve bu hastalar dikkatle izlenmelidir (bkz. Bölüm 4.2).

Nötropeni

ENHERTU'nun klinik çalışmalarında ölümcül sonucu olan febril nötropeni dahil nötropeni vakaları bildirilmiştir. ENHERTU'nun başlatılmadan önce ve her dozdan önce ve klinik olarak endike olduğunda tam kan sayımı izlenmelidir. Nötropenin şiddetine bağlı olarak ENHERTU dozuna ara verilmesi veya dozun azaltılması gerektirebilir (bkz. Bölüm 4.2).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu azalması

Anti-HER2 tedavileri ile sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda (LVEF) azalma gözlemlenmiştir. ENHERTU tedavisine başlanmadan önce ve klinik olarak endike olduğunda tedavi sırasında düzenli aralıklarla LVEF'yi değerlendirmek için standart kardiyak fonksiyon testi (ekokardiyogram veya MUGA [çoklu geçişli alım] taraması) yapılmalıdır. LVEF azalması tedaviye ara verilerek yönetilmelidir. LVEF'nin %40'ın altında olması veya başlangıca göre %20'den fazla mutlak azalmanın doğrulanması durumunda ENHERTU kalıcı olarak kesilmelidir. Semptomatik konjestif kalp yetmezliği (KKY) olan hastalarda ENHERTU kalıcı olarak kesilmelidir (bkz. Bölüm 4.2, Tablo 2).

Embriyo-fetal toksisite

ENHERTU hamile bir kadına verildiğinde fetal hasara neden olabilir. Pazarlama sonrası raporlarda, bir HER2 reseptör antagonisti olan trastuzumabın hamilelik sırasında kullanımı, ölümcül pulmoner hipoplazi, iskelet anormallikleri ve neonatal ölüm olarak ortaya çıkan oligohidramnios vakalarıyla sonuçlanmıştır. Hayvanlardaki bulgulara ve etki mekanizmasına dayanarak, ENHERTU'nun topoizomeraz I inhibitör bileşeni DXd, hamile bir kadına uygulandığında embriyo-fetal hasara da neden olabilir (bkz. Bölüm 4.6).

ENHERTU tedavisine başlanmadan önce gebe kalma potansiyeli olan kadınların hamilelik durumu doğrulanmalıdır. Hasta, fetüse yönelik potansiyel riskler konusunda bilgilendirilmelidir. Gebe kalma potansiyeli olan kadınlara tedavi sırasında ve son ENHERTU dozundan sonra en az 7 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmaları tavsiye edilmelidir. Gebe kalma potansiyeline sahip eşleri olan erkek hastalara, ENHERTU ile tedavi sırasında ve ENHERTU'nun son dozundan sonra en az 4 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.6).

Orta veya ileri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalar

Orta derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda sınırlı veri mevcuttur ve ileri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda veri bulunmamaktadır. Metabolizma ve safra atılımı, topoizomeraz I inhibitörü DXd'nin primer eliminasyon yolları olduğundan, orta ve ileri derecede karaciğer yetmezliği olan hastalarda ENHERTU dikkatle uygulanmalıdır (bkz. Bölüm 4.2 ve Bölüm 5.2).

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Bir OATP1B, CYP3A ve P-gp inhibitörü olan ritonavir veya güçlü bir CYP3A ve P-gp inhibitörü olan itrakonazol ile birlikte uygulama, trastuzumab derukstekan veya salınan topoizomeraz I inhibitörü DXd maruziyetlerinde klinik olarak anlamlı (yaklaşık %10-20) bir artışa neden olmamıştır. Trastuzumab derukstekanın CYP3A veya OATP1B veya P-gp taşıyıcılarının inhibitörleri olan tıbbi ürünlerle birlikte uygulanması sırasında doz ayarlaması gerekli değildir (bkz. Bölüm 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Özel popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyonlara ilişkin etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/ Doğum kontrolü (kontrasepsiyon)

ENHERTU tedavisine başlanmadan önce çocuk doğurma potansiyeli olan kadınların hamilelik durumu doğrulanmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli olan kadınlar, ENHERTU tedavisi sırasında ve son dozu takiben en az 7 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalıdır.

Çocuk doğurma potansiyeli eşleri olan erkekler, ENHERTU ile tedavi sırasında ve son dozu takiben en az 4 ay boyunca etkili doğum kontrolü kullanmalıdır.

Gebelik dönemi

ENHERTU'nun hamile kadınlarda kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Bununla birlikte, bir HER2 reseptör antagonisti olan trastuzumab, hamile bir kadına uygulandığında fetal hasara neden olabilir. Pazarlama sonrası raporlarda, hamilelik sırasında trastuzumab kullanımı, bazı vakalarda ölümcül pulmoner hipoplazi, iskelet anormallikleri ve neonatal ölüm olarak ortaya çıkan oligohidramnios vakalarıyla sonuçlanmıştır. Hayvanlardaki bulgulara ve etki mekanizmasına dayanarak, ENHERTU'nun topoizomeras I inhibitör bileşeni DXd'nin hamile bir kadına uygulandığında embriyo-fetal hasara neden olması beklenebilir (bkz. Bölüm 5.3).

ENHERTU'nun hamile kadınlara uygulanması önerilmemektedir ve hastalar hamile kalmadan önce fetüse yönelik potansiyel riskler konusunda bilgilendirilmelidir. Hamile kalan kadınlar hemen doktorlarıyla iletişime geçmelidir. Bir kadın ENHERTU ile tedavi sırasında veya ENHERTU'nun son dozunu takip eden 7 ay içinde hamile kalırsa, yakından izlenmesi önerilir.

ENHERTU gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır.

ENHERTU gerekli olmadıkça gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Laktasyon dönemi

Trastuzumab derukstekanın insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. İnsan IgG'si insan sütüne salgılanır ve bebek için emilim ve ciddi advers reaksiyon potansiyeli bilinmemektedir. Bu nedenle, kadınlar ENHERTU tedavisi sırasında veya son dozdan sonraki 7 ay boyunca emzirmemelidir. Emzirmenin kesilmesine veya tedavinin kesilmesine, emzirmenin çocuk için yararı ve/veya anne için ENHERTU tedavisinin yararı dikkate alınarak karar verilmelidir.

Üreme yeteneği/Fertilite

Trastuzumab derukstekan ile özel bir fertilite çalışması yapılmamıştır. Hayvan toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, ENHERTU erkek üreme işlevine ve fertiliteye zara verebilir. Seminal sıvıda trastuzumab derukstekan veya metabolitlerinin bulunup bulunmadığı bilinmemektedir. Tedaviye başlamadan önce erkek hastalara sperm depolama konusunda danışmanlık almaları tavsiye edilmelidir. Erkek hastalar, tedavi süresi boyunca ve son ENHERTU dozundan sonra en az 4 ay boyunca sperm dondurmamalı veya bağışlamamalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

ENHERTU'nun araç ve makine kullanma yeteneği üzerinde küçük bir etkisi olabilir. ENHERTU tedavisi sırasında yorgunluk, baş ağrısı veya baş dönmesi yaşamaları durumunda, hastalara araç veya makine kullanırken dikkatli olmaları tavsiye edilmelidir (bkz. Bölüm 4.8).

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

ENHERTU 5,4 mg/kg

Havuzlanmış güvenlilik popülasyonu, klinik çalışmalarda çok sayıda tümör tipinde en az bir doz ENHERTU 5,4 mg/kg (n=1449) alan hastalarda değerlendirilmiştir. Bu havuzdaki medyan tedavi süresi 9,8 aydır (aralık: 0,7 ila 45,1 ay).

En yaygın advers reaksiyonlar bulantı (%75), yorgunluk (%57,3), kusma (%42,1), alopesi (%37,6), nötropeni (%35,2), kabızlık (%35), anemi (%34,4), iştah azalması (%33,1), diyare (%28,8), transaminazlarda artış (%26,5), kas-iskelet ağrısı (%26,2), trombositopeni (%24,25) ve lökopeni (%23,7)'dir.

Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE v.5.0) Derece 3 veya 4 en yaygın advers reaksiyonlar, nötropeni (%17), anemi (%9,5), yorgunluk (%8,4), lökopeni (%6,4), bulantı (%5,9), trombositopeni (%5), lenfopeni (%4,8), hipokalemi (%3,8), transaminazlarda artış (%3,6), kusma (%2,7), diyare (%2), iştah azalması (%1,7), pnömoni (%1,4) ve ejeksiyon fraksiyonunda azalma (%1,1)'dir. İAH (%1) dahil olmak üzere hastaların %1,4'ünde Derece 5 advers reaksiyonlar meydana gelmiştir.

ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %34,3'ünde advers reaksiyonlara bağlı doz kesintileri meydana gelmiştir. Doz kesintisi ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyonlar nötropeni (%13,3), yorgunluk (%5), anemi (%4,7), lökopeni (%3,7), trombositopeni (%3), üst solunum yolu enfeksiyonu (%2,7) ve İAH (%2,6)'dir. ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %20,6'sında doz azaltma meydana gelmiştir. Doz azaltma ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyonlar yorgunluk (%5), mide bulantısı (%4,9), nötropeni (%3,5) ve trombositopeni (%2,1)'dir. ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %13'ünde advers reaksiyon nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Kalıcı olarak sonlandırma ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyon İAH (%9,2)'dir.

ENHERTU 6,4 mg/kg

Havuzlanmış güvenlilik popülasyonu, klinik çalışmalarda çok sayıda tümör tipinde en az bir doz ENHERTU 6,4 mg/kg (n = 669) alan hastalarda değerlendirilmiştir. Bu havuzdaki medyan tedavi süresi 5,7 aydır (aralık: 0,7 ila 41 ay).

En yaygın advers reaksiyonlar bulantı (%72,2), yorgunluk (%58,4), iştah azalması (%53,5), anemi (%44,7), nötropeni (%43,5), kusma (%40,1), diyare (%35,9), alopesi (%35,4), kabızlık (%32,3), trombositopeni (%30,8), lökopeni (%29,3) ve transaminazlarda artış (%24,2)'dir.

Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE v.5.0) Derece 3 veya 4 advers reaksiyonlar, nötropeni (%28,7), anemi (%22,6), lökopeni (%13,3), trombositopeni (%9,1), yorgunluk (%8,4), iştah azalması (%7,8), lenfopeni (%6,9), bulantı (%5,8), transaminazlarda artış (%4,3), hipokalemi (%4,3), pnömoni (%3,1), febril nötropeni (%2,8), kusma (%2,4), diyare (%2,2), kilo kaybı (%1,9), kandaki alkalin fosfatada artış (%1,6), İAH (%1,5), dispne (%1,2), ejeksiyon fraksiyonunda azalma (%1,2) ve kan bilirubin artışı (%1,2)'dir. İAH (%2,1) dahil olmak üzere hastaların %2,7'sinde Derece 5 advers reaksiyonlar meydana gelmiştir.

ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %40,7'sinde advers reaksiyonlara bağlı doz kesintileri meydana gelmiştir. Doz kesintisi ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyonlar nötropeni (%16,6), anemi (%7,8), yorgunluk (%5,7), İAH (%4,8), lökopeni (%4,2), iştah azalması (%3,7), pnömoni (%3,6), üst solunum yolu enfeksiyonu (%3,4) ve trombositopeni (%3,1)'dir. ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %31,1'inde doz azaltma meydana gelmiştir. Doz azaltma ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyonlar yorgunluk (%10,6), nötropeni (%6,6), bulantı (%6,4), iştah azalması (%5,4) ve trombositopeni (%3)'tür. ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %17,6'sında advers reaksiyon nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Kalıcı olarak sonlandırma ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyon İAH (%12,9)'dur.

ENHERTU 6,4 mg/kg ile tedavi edilen (n = 229) mide kanserli hastaların %25,3'ünde anemi veya trombositopeni başlangıcından sonra 28 gün içinde transfüzyon uygulanmıştır. Transfüzyonlar öncelikle anemi içindir.

Advers reaksiyonların tablolanmış listesi

Klinik çalışmalarda en az bir doz ENHERTU alan hastalardaki advers reaksiyonlar Tablo 3'te sunulmuştur. Advers reaksiyonlar MedDRA sistem organ sınıfı (SOC) ve sıklık kategorilerine göre listelenmiştir. Sıklık kategorileri şu şekilde tanımlanmıştır: çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$), yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $< 1/100$), seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $< 1/1.000$), çok seyrek ($< 1/10.000$) ve bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Her bir sıklık grubu içinde, advers reaksiyonlar azalan ciddiyet sırasına göre sunulmuştur.

Tablo 3: Çoklu tümör türlerinde trastuzumab derukstekan 5,4 mg/kg ve 6,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda advers reaksiyonlar

Sistem organ sınıfı Sıklık kategorisi	5,4 mg/kg Advers reaksiyon	6,4 mg/kg Advers reaksiyon
Enfeksiyonlar ve infestasyonlar		
Çok yaygın	Üst solunum yolu enfeksiyonu ^a	Pnömoni, üst solunum yolu enfeksiyonu ^a
Yaygın	Pnömoni	
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Anemi ^b , nötropeni ^c , trombositopeni ^d , lökopeni ^e , lenfopeni ^f ,	Anemi ^b , nötropeni ^c , trombositopeni ^d , lökopeni ^e , lenfopeni ^f
Yaygın		Febril nötropeni
Yaygın olmayan	Febril nötropeni	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Çok yaygın	Hipokalemi ^g , iştah azalması	Hipokalemi ^g , iştah azalması
Yaygın	Dehidratasyon	Dehidratasyon
Sinir sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Baş ağrısı ^h , baş dönmesi	Baş ağrısı ^h , disguzi
Yaygın	Disguzi	Baş dönmesi

Sistem organ sınıfı Sıklık kategorisi	5,4 mg/kg Advers reaksiyon	6,4 mg/kg Advers reaksiyon
Göz hastalıkları		
Yaygın	Kuru göz, bulanık görme ⁱ	Kuru göz, bulanık görme ⁱ
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		
Çok yaygın	İnterstisyel akciğer hastalığı ^j , dispne, öksürük, epistaksis	İnterstisyel akciğer hastalığı ^j , dispne, öksürük
Yaygın		Epistaksis
Gastrointestinal hastalıkları		
Çok yaygın	Mide bulantısı, kusma, kabızlık, diyare, karın ağrısı ^k , stomatit ^l , dispepsi	Mide bulantısı, kusma, diyare, kabızlık, karın ağrısı ^k , stomatit ^l
Yaygın	Abdominal distensiyon, flatulans, gastrit	Dispepsi, abdominal distensiyon, flatulans, gastrit
Hepato-bilier hastalıkları		
Çok yaygın	Transaminazlarda artış ^m	Transaminazlarda artış ^m
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın	Alopesi	Alopesi
Yaygın	Döküntü ⁿ , kaşıntı, cilt hiperpigmentasyonu ^o	Döküntü ⁿ , kaşıntı, cilt hiperpigmentasyonu ^o
Kas-iskelet bozukluklar ve bağ doku ve kemik hastalıkları		
Çok yaygın	Kas-iskelet ağrısı ^p	Kas-iskelet ağrısı ^p
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		
Çok yaygın	Yorgunluk ^q , pireksi	Yorgunluk ^q , pireksi, periferik ödem
Yaygın	Periferik ödem	
Araştırmalar		
Çok yaygın	Ejeksiyon fraksiyonunda azalma ^r , kilo kaybı	Ejeksiyon fraksiyonunda azalma ^r , kilo kaybı
Yaygın	Kandaki alkalin fosfatazda artış, kandaki bilirubinde artış ^s , kandaki kreatininde artış	Kandaki alkalin fosfatazda artış, kandaki bilirubinde artış ^s , kandaki kreatininde artış
Cerrahi ve tıbbi prosedürler		
Yaygın	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ^t	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar ^t

^a Grip, grip benzeri hastalık, nazofarenjit, farenjit, sinüzit, rinit, larenjit ve üst solunum yolu enfeksiyonunu içerir.

^b 5,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için, anemi, hemoglobinde azalma, kırmızı kan hücre sayısında azalma ve hematokritte azalma içerir. 6,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için, anemi, hemoglobinde azalma ve kırmızı kan hücre sayısında azalma içerir.

- ^c Nötropeni ve nötrofil sayısında azalma içerir.
- ^d Trombositopeni ve trombosit sayısında azalma içerir.
- ^e Lökopeni ve beyaz kan hücre sayısında azalma içerir.
- ^f Lenfopeni ve lenfosit sayısında azalma içerir.
- ^g Hipokalemi ve kan potasyumunda azalma içerir.
- ^h 5,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için, baş ağrısı, sinüs baş ağrısı ve migren içerir. 6,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için, baş ağrısı ve migren içerir.
- ⁱ Tüm tümör türleri için, bulanık görme ve görme bozukluğu dahildir.
- ^j 5,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için, interstisyel akciğer hastalığı, İAH olarak değerlendirilen: pnömonit (n = 88), interstisyel akciğer hastalığı (n = 72), organize pnömoni (n =6), pnömoni (n = 4), solunum yetmezliği (n=5), radyasyon pnömonisi (n=2), alveolit (n=2), pulmoner toksisite (n=2), fungal pnömani (n=1), pulmoner kitle (n = 1), akut solunum yetmezliği (n = 1), akciğer infiltrasyonu (n = 1), lenfanjit (n = 1), pulmoner fibroz (n = 1), idiyopatik interstisyel pnömoni (n=1), akciğer bouzklığı (n=1), hipersensitivite pnömoniti (n=1) ve akciğer opasitesi (n=1) olayları içerir. 6,4 mg/kg dozunda tüm tümör tipleri için interstisyel akciğer hastalığı, İAH olarak değerlendirilen: pnömonit (n=75), interstisyel akciğer hastalığı (n=39), organize pnömoni (n =4), solunum yetmezliği (n=4), akciğer opasitesi (n=2), pnömoni (n =1) ve radyasyon pnömonisi (n = 1) olayları içerir.
- ^k Karın rahatsızlığı, gastrointestinal ağrı, karın ağrısı, alt karın ağrısı ve üst karın ağrısını içerir.
- ^l 5,4 mg/kg dozunda tüm tümör tipleri için stomatit, aftöz ülser, ağız ülseri, oral mukoza erozyonu ve oral mukoza erüpsiyonu içerir. 6,4 mg/kg dozunda tüm tümör tipleri için sadece stomatiti içerir.
- ^m Transaminazlarda artış, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, gama-glutamiltansferaz artışı, anormal karaciğer fonksiyon, anormal karaciğer fonksiyon testi, karaciğer fonksiyon testi artışı ve hipertransaminazemi içerir.
- ⁿ 5,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için, döküntü, püstüler döküntü, makülopapüler döküntü, papüler döküntü, maküler döküntü ve kaşıntılı döküntü içerir. 6,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için, döküntü, püstüler döküntü, makülopapüler döküntü ve kaşıntılı döküntü içerir.
- ^o 5,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için, ciltte hiperpigmentasyon, ciltte renk değişikliği ve pigmentasyon bozukluğu içerir. 6,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için, ciltte hiperpigmentasyon ve pigmentasyon bozukluğu içerir.
- ^p Sırt ağrısı, kas ağrısı, ekstremitte ağrısı, kas-iskelet ağrısı, kas spazmları, kemik ağrısı, boyun ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı ve uzuv rahatsızlığı içerir.
- ^q Asteni, yorgunluk, halsizlik ve uyuşukluk içerir.
- ^r 5,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için ejeksiyon fraksiyonu azalması; LVEF azalması (n = 214) ve/veya ejeksiyon fraksiyonu azalması (n = 52), kalp yetmezliği (n = 3), konjestif kalp yetmezliği (n = 1) ve sol ventrikül disfonksiyonu (n = 2) tercihli terimlerden oluşan laboratuvar parametrelerini içerir. 6,4 mg/kg dozunda tüm tümör tipleri için ejeksiyon fraksiyonu azalması; LVEF azalması (n=97) ve/veya ejeksiyon fraksiyonu azalması (n =11) ve sol ventriküler disfonksiyon (n =1) tercihli terimlerden oluşan laboratuvar parametrelerini içerir.
- ^s 5,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için kan bilirubin artışı, hiperbilirubinemi, konjuge bilirubin artışı ve konjuge olmayan kan bilirubin artışı içerir. 6,4 mg/kg dozunda tüm tümör tipleri için kan bilirubin artışı, hiperbilirubinemi ve konjuge bilirubin artışı içerir.
- ^t 5,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için, infüzyonla ilişkili reaksiyon vakaları arasında infüzyonla ilişkili reaksiyon (n = 16) ve aşırı duyarlılık (n = 2) bulunur. 6,4 mg/kg dozunda tüm tümör tipleri için infüzyonla ilişkili reaksiyon vakaları arasında infüzyonla ilişkili reaksiyon (n =6) ve aşırı duyarlılık (n =1) bulunur. İnfüzyonla ilişkili reaksiyon vakalarının tümü Derece 1ve Derece 2 idi.

Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

İnterstisyel akciğer hastalığı /pnömoni

Birden fazla tümör tipinde yapılan klinik çalışmalarda, ENHERTU 5,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, hastaların (n=1449) %12,5'inde İAH meydana gelmiştir. İAH vakalarının çoğu Derece 1 (%3,2) ve Derece 2 (%7,4)'dir. Derece 3 vakalar hastaların %0,8'inde meydana

gelmiştir ve Derece 4 vakalar meydana gelmemiştir. Derece 5 (ölümcül) olaylar hastaların %1'inde meydana gelmiştir. İlk başlangıca kadar geçen medyan süre 5,5 aydır (aralık: 26 gün ila 31,5 ay) (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Birden fazla tümör tipinde yapılan klinik çalışmalarda, ENHERTU 6,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, hastaların (n = 669) %17,9'unda İAH meydana gelmiştir. İAH vakalarının çoğu Derece 1 (%4,9) ve Derece 2 (%9,4)'tür. Derece 3 vakalar hastaların %1,3'ünde ve Derece 4 vakalar %0.1'inde meydana gelmiştir. Derece 5 (ölümcül) olaylar hastaların %2,1'inde meydana gelmiştir. Bir hasta, tedavi sonrası Derece 5 (ölümcül) İAH'ye yol açarak kötüleşen ve daha önce var olan İAH'ye sahipti. İlk başlangıca kadar geçen medyan süre 4,2 aydır (aralık: -0.5 ila 21) (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Nötropeni

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 5,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n = 1449), hastaların %35,2'sinde nötropeni bildirilmiştir ve %17'sinde Derece 3 veya 4 olay görülmüştür. Başlangıç medyan süresi 43 gündür (aralık: 1 gün ila 31,9 ay) ve ilk olayın medyan süresi 22 gündür (aralık: 1 gün ila 17,1 ay). Hastaların %0,9'unda febril nötropeni bildirilmiştir ve %0.1'i Derece 5'tir (bkz. Bölüm 4.2).

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 6,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n = 669), hastaların %43,5'inde nötropeni bildirilmiştir ve %28,7'sinde Derece 3 veya 4 olay görülmüştür. Başlangıç medyan süresi 16 gündür (aralık: 1 gün ila 24,8 ay) ve ilk olayın medyan süresi 9 gündür (aralık: 2 gün ila 17,2 ay). Hastaların %3'ünde febril nötropeni bildirilmiştir ve %0.1'i Derece 5'tir (bkz. Bölüm 4.2).

Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonunda azalma

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 5,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n=1449), LVEF azalması 57 hastada (%3,9) bildirilmiş ve bunların 10'u (%0,7) Derece 1, 40'ı (%2,8) Derece 2 ve 7'si (%0,5) Derece 3'tür. Laboratuvar parametrelerine (ekokardiyogram veya MUGA taraması) bağlı olarak gözlemlenen LVEF azalması sıklığı, Derece 2 için 202/1341 (%15,1) ve Derece 3 için 12/1341 (%0,9)'dur. ENHERTU ile tedavi, tedaviye başlamadan önce LVEF'si %50'den az olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 6,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n = 669), LVEF azalması 12 hastada (%1,8) bildirilmiştir ve bunların 1'i (%0,1) Derece 1, 8'i (%1,2) Derece 2 ve 3'ü (%0,4) Derece 3'tür. Laboratuvar parametrelerine (ekokardiyogram veya MUGA taraması) bağlı olarak gözlemlenen LVEF azalması sıklığı, Derece 2 için 89/597 (%14,9) ve Derece 3 için 8/597 (%1,3)'tür.

İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 5,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n = 1449), tümü Derece 1 veya Derece 2 şiddetinde olan 18 hastada (%1,2) infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir. Derece 3 vakalar bildirilmemiştir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların üç vakası (%0,2) doz kesintilerine yol açmıştır ve hiçbir vaka ilacın sonlandırılmasına yol açmamıştır.

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 6,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n = 669), tümü Derece 1 veya Derece 2 şiddetinde olan 7 hastada (%1) infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir. Derece 3 vakalar bildirilmemiştir. İnfüzyonla ilişkili

reaksiyonların bir vakası (%0,1) doz kesintilerine yol açmıştır ve hiçbir vaka ilacın sonlandırılmasına yol açmamıştır.

İmmünojenisite

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite potansiyeli vardır. Klinik çalışmalarda değerlendirilen tüm dozlarda, değerlendirilebilir hastaların %2,1'i (47/2213) ENHERTU ile tedaviyi takiben trastuzumab derukstekana karşı antikor geliştirmiştir. Trastuzumab derukstekana karşı tedavi ile ortaya çıkan nötralize edici antikorların insidansı %0,1 (2/2213)'dir. Antikor gelişimi ile alerjik tip reaksiyonlar arasında bir ilişki yoktu.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Pediyatrik popülasyon:

Bu popülasyonda güvenlilik belirlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 5,4 mg/kg ile tedavi edilen hastaların (n=1449) %24,2'si 65 yaş veya üzeri ve %4,3'ü 75 yaş veya üzeridir. 65 yaşın altındaki hastalara (%42,7) kıyasla, 65 yaş ve üzeri hastalarda (%50), advers reaksiyonlar nedeniyle daha fazla tedavi kesintisine yol açan daha yüksek Derece 3-4 advers reaksiyon insidansı gözlenmiştir.

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 6,4 mg/kg ile tedavi edilen 669 hastanın %39,2'si 65 yaş veya üzeri ve %7,6'sı 75 yaş veya üzeridir. 65 yaş ve üzeri hastalarda gözlemlenen Derece 3 ve 4 advers reaksiyon insidansı %59,9 ve genç hastalarda %62,9'dur. 75 yaş altı hastalara (%61,5) kıyasla 75 yaş ve üzeri hastalarda (%64,7) daha yüksek Derece 3 ve 4 advers reaksiyon insidansı gözlemlenmiştir. 75 yaşın altındaki hastalara (%20,7 ve %2,3) kıyasla 75 yaş ve üzeri hastalarda, ciddi advers reaksiyonların (%37,3) ve ölümcül olayların (%7,8) insidansı daha yüksekti. Veriler 75 yaş ve üzeri hastalarda güvenliliği belirlemek için sınırlıdır.

Etnik farklılıklar:

Klinik çalışmalarda, farklı etnik gruplara ait hastalar arasında maruziyet veya etkililik açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir. Asyalı olmayan hastalarla karşılaştırıldığında ENHERTU 6,4 mg/kg alan Asyalı hastalarda nötropeni (%58,1'e karşı %18,6), anemi (%51,1'e karşı %32,4), lökopeni (%42,7'ye karşı %6,9), trombositopeni (%40,5'e karşı %15,4) ve lenfopeni (%17,6'ya karşı %7,3) insidansı (\geq %10 fark) daha yüksek bulunmuştur. Asyalı olmayan hastaların %1,6'sına kıyasla Asyalı hastaların %4,3'ü trombositopeni başlangıcından sonraki 14 gün içinde bir kanama olayı yaşamıştır.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Trastuzumab derukstekanın tolere edilen maksimum dozu belirlenmemiştir. Klinik çalışmalarda, 8 mg/kg'dan yüksek tek dozlar test edilmemiştir. Doz aşımı durumunda, hastalar

advers reaksiyonların belirti ve semptomları açısından yakından izlenmeli ve uygun semptomatik tedavi başlatılmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ve immünomodülatör ajanlar, antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar ve antikor ilaç bileşikleri, HER2 (İnsan Epidermal Büyüme Faktör Reseptörü 2) inhibitörleri

ATC kodu: L01FD04

Etki mekanizması

ENHERTU, trastuzumab derukstekan, HER2 hedefli bir antikor-ilaç konjugatıdır. Antikor, tetrapeptit bazlı bölünebilir bir bağlayıcıyla bağlı bir topoizomerez I inhibitörü (DXd) olan derukstekana ekli hümanize bir anti-HER2 IgG1'dir. Antikor-ilaç konjugatı plazmada stabildir. Antikor bölümünün işlevi, belirli tümör hücrelerinin yüzeyinde eksprese edilen HER2'ye bağlanmaktır. Bağlandıktan sonra, trastuzumab derukstekan kompleksi, kanser hücrelerinde upregülasyona uğramış olan (artmış olan) lizozomal enzimler tarafından internalizasyona ve hücre içi bağlayıcı bölünmesine uğrar. Serbest kaldıktan sonra membran geçiren DXd, DNA hasarına ve apoptotik hücre ölümüne neden olur. Bir eksatekan türevi olan DXd, irinotekanın aktif metaboliti olan SN-38'den yaklaşık 10 kat daha güçlüdür.

In vitro çalışmalar, trastuzumab ile aynı amino asit sekansına sahip olan trastuzumab derukstekanın antikor kısmının ayrıca FcγRIIIa'ya ve tamamlayıcı C1q'ye bağlandığını göstermektedir. Antikor, HER2'yi aşırı eksprese eden insan meme kanseri hücrelerinde antikora bağlı hücrel sitotoksisteye (ADCC) aracılık eder. Ek olarak antikor, HER2'yi aşırı eksprese eden insan meme kanseri hücrelerinde fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3-K) yolağı aracılığıyla sinyalleşmeyi inhibe eder.

Klinik etkililik

HER2 pozitif meme kanseri

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

ENHERTU'nun etkililiği ve güvenliliği, HER2 pozitif, cerrahi olarak çıkarılmayan veya metastatik meme kanseri olan ve metastatik hastalık için daha önce trastuzumab ve taksan tedavisi alan veya adjuvan tedavi sırasında veya tamamladıktan sonraki 6 ay içinde hastalığı nüks eden hastaların dahil edildiği çok merkezli, açık etiketli, aktif kontrollü, randomize, iki kollu bir faz 3 DESTINY Breast03 çalışmasında incelenmiştir.

HER2 IHC 3+ veya ISH pozitif olarak tanımlanan HER2 pozitifliğini göstermek için arşiv meme tümörü örnekleri gerekli olmuştur. Çalışmaya, steroid tedavisi gerektiren İAH/pnömoni veya tarama sırasında İAH/pnömoni öyküsü olan hastalar, tedavi edilmemiş ve semptomatik beyin metastazları olan hastalar, klinik olarak anlamlı kalp hastalığı öyküsü olan hastalar ve metastatik durumda daha önce bir anti-HER2 antikorlu ilaç konjugatı ile tedavi görmüş hastalar alınmamıştır. Hastalar, her üç haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla uygulanan ENHERTU 5,4 mg/kg (N = 261) veya trastuzumab emtansin 3,6 mg/kg (N = 263) almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon, hormon reseptör durumu, pertuzumab ile önceki tedavi

ve viseral hastalık öyküsüne göre katmanlara ayrılmıştır. Tedavi, hastalık progresyonuna, ölüme, rızanın geri alınmasına veya kabul edilemez toksisiteye kadar uygulanmıştır.

Primer etkililik sonuç ölçütü, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterleri (RECIST v1.1)'e göre körlenmiş bağımsız merkezi inceleme (BICR) ile değerlendirildiği üzere progresyonsuz sağkalımdır (PFS). Genel sağkalım (OS), önemli bir sekonder etkinlik sonuç ölçütüdür. Araştırmacı değerlendirmesine dayalı PFS, doğrulanmış objektif yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresi (DOR) sekonder sonlanım noktalarıdır.

Hasta demografisi ve başlangıç hastalık özellikleri tedavi kolları arasında dengelenmiştir. Randomize edilen 524 hastanın başlangıç demografik ve hastalık özellikleri şunlardır: medyan yaş 54 (aralık: 20 - 83); 65 yaş ve üzeri (%20,2); kadın (%99,6); Asyalı (%59,9), Beyaz (%27,3), Siyahi veya Afro Amerikalı (%3,6); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu 0 (%62,8) veya 1 (%36,8); hormon reseptör durumu (pozitif: %51,9); visseral hastalık varlığı (%73,3); başlangıçta beyin metastazlarının varlığı (%15,6); ve hastaların %48,3'ü metastatik durumda daha önce bir basamak sistemik tedavi almıştır. Metastatik hastalık için daha önce tedavi almamış hastaların yüzdesi %9,5'tir. Daha önceden pertuzumab ile tedavi edilen hastaların yüzdesi %61,1'dir.

245 olaya dayalı PFS için önceden belirlenmiş ara analizde (son analiz için planlanan toplam olayların %73'ü), çalışma, ENHERTU'ya randomize edilen hastalarda trastuzumab emtansine kıyasla BICR'ye göre PFS'de istatistiksel olarak anlamlı bir iyileşme göstermiştir. Birincil analizden (veri kesimi 21 Mayıs 2021) BICR'ye göre PFS verileri ve veri kesimi 25 Temmuz 2022'den güncellenmiş OS, ORR ve DOR sonuçları Tablo 4'te sunulmaktadır.

Tablo 4: DESTINY-Breast03'teki etkililik sonuçları

Etkililik Parametresi	ENHERTU N = 261	trastuzumab emtansin N = 263
BICR'ye göre progresyonsuz sağkalım (PFS)^a		
Olay sayısı (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Medyan, ay (%95 GA)	NR (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,28 (0,22; 0,37)	
p-değeri	p < 0,000001 [†]	
Genel sağkalım (OS)^b		
Olay sayısı (%)	72 (27,6)	97 (36,9)
Medyan, ay (%95 GA)	NR (40,5; NE)	NR (34, NE)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,64 (0,47; 0,87)	
p-değeri ^c	p = 0,0037	
BICR'ye göre PFS (güncellenmiş)^b		
Olay sayısı (%)	117 (44,8)	171 (65)
Medyan, ay (%95 GA)	28,8 (22,4; 37,9)	6,8 (5,6; 8,2)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,33 (0,26; 0,43)	
BICR'ye göre doğrulanmış objektif yanıt oranı (ORR)^b		
n (%)	205 (78,5)	92 (35)
%95 GA	(73,1; 83,4)	(29,2; 41,1)
Tam yanıt n (%)	55 (21,1)	25 (9,5)
Kısmi yanıt n (%)	150 (57,5)	67 (25,5)
BICR'ye göre yanıt süresi^b		
Medyan, ay (%95 GA)	36,6 (22,4; NE)	23,8 (12,6; 34,7)

GA= güven aralığı; NE = tahmin edilemez; NR = ulaşılamadı

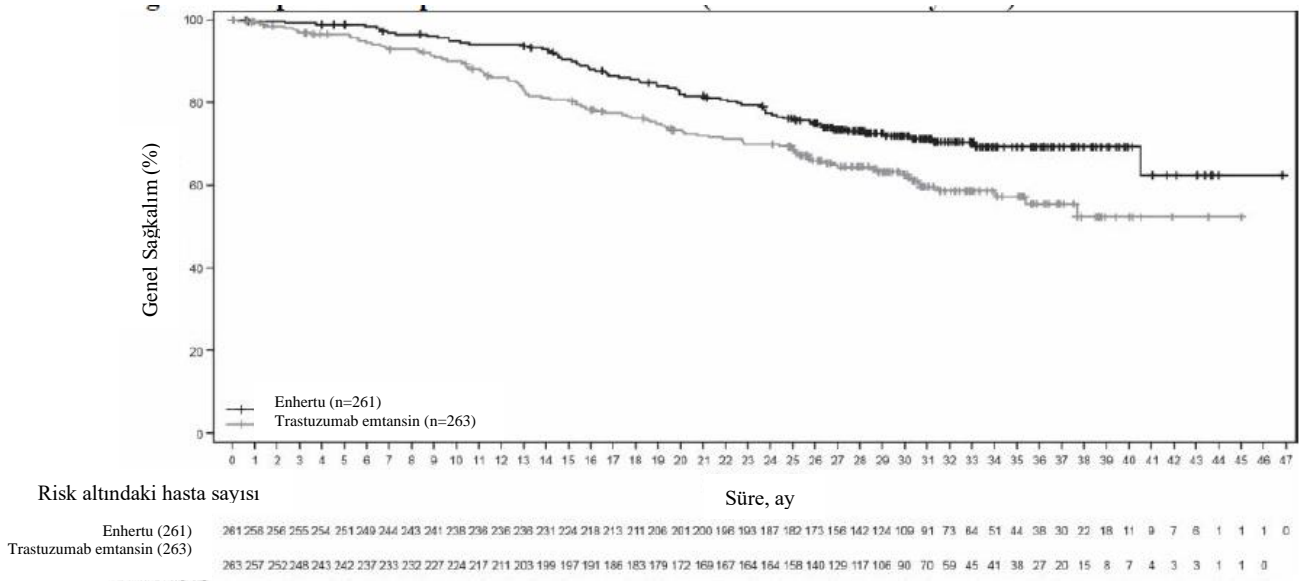
[†]6 ondalık basamak olarak sunulur

^a Veri kesimi 21 Mayıs 2021

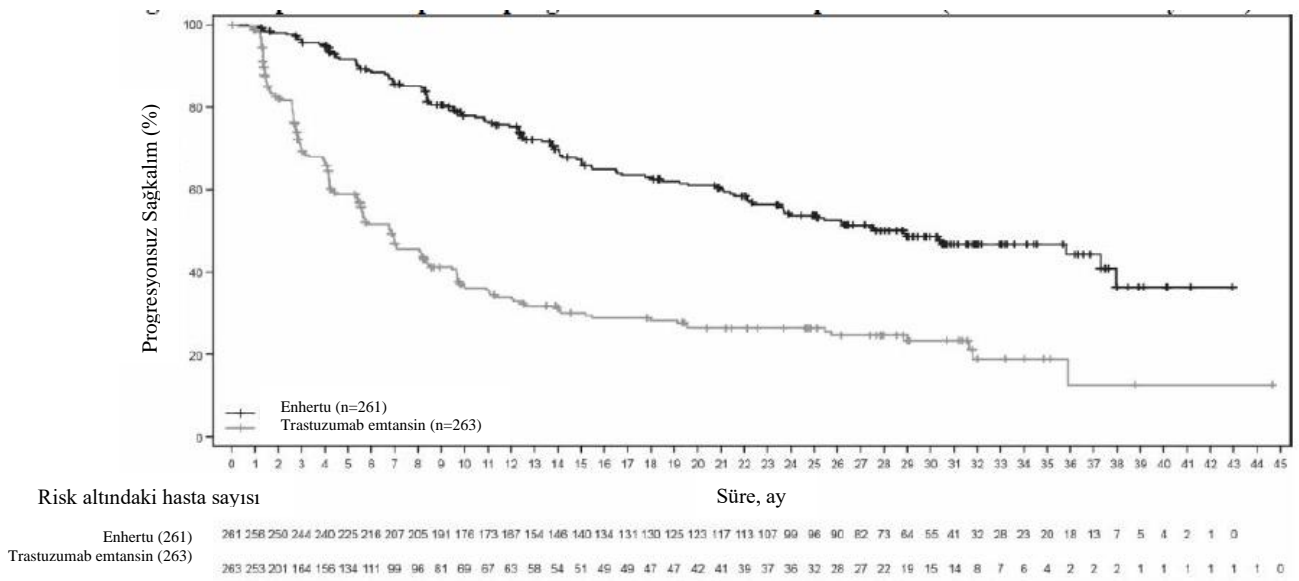
^b Veri kesimi 25 Temmuz 2022, önceden planlanmış OS ara analizi için

^c P değeri, katmanlı bir log-sıra testine dayanmaktadır; 0,013'lük etkililik sınırını geçmiştir.

Şekil 1: Genel sağkalımın Kaplan-Meier grafiği (Veri kesimi 25 Temmuz 2022)



Şekil 2: BICR'ye göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier grafiği (Veri kesimi 25 Temmuz 2022)



Önceki pertuzumab tedavisi, hormon reseptör durumu ve iç organ hastalığının varlığı dahil, önceden belirlenmiş alt gruplarda benzer PFS sonuçları gözlemlenmiştir.

DESTINY-Breast02 (NCT03523585)

ENHERTU'nun etkililiği ve güvenliliği, önceki T-DM1 tedavisine rezistan veya refrakter, rezeke edilemeyen veya metastatik HER2 pozitif meme kanseri olan hastaların dahil edildiği bir Faz 3, randomize, çok merkezli, açık etiketli, aktif kontrollü çalışma olan DESTINY-Breast02 çalışmasında değerlendirilmiştir. Arşivsel meme tümörü numunelerinin HER2 IHC 3+ veya ISH pozitif olarak tanımlanan HER2 pozitifliğini göstermesi gerekmiştir. Çalışmaya,

tarama sırasında steroid tedavisi gerektiren İAH/pnömonit öyküsü olan veya İAH/pnömonit olan hastalar, tedavi edilmemiş ve semptomatik beyin metastazı olan hastalar ve klinik olarak anlamlı kalp hastalığı öyküsü olan hastalar dahil edilmemiştir. Hastalar, her üç haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla ENHERTU 5,4 mg/kg (n = 406) veya doktorun tercih ettiği tedaviyi (n = 202, trastuzumab artı kapesitabin veya lapatinib artı kapesitabin) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon hormon reseptör durumu, pertuzumab ile önceki tedavi ve iç organ hastalığı öyküsüne göre katmanlaştırılmıştır. Tedavi, hastalık ilerlemesine, ölüme, rızanın geri çekilmesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar uygulanmıştır.

Birincil etkililik sonuç ölçütü, RECIST v1.1'e göre körleştirilmiş bağımsız merkezi inceleme (BICR) tarafından değerlendirilen progresyonsuz sağkalım (PFS) idi. Genel sağkalım (OS), önemli bir ikincil etkililik sonuç ölçütü idi. Araştırmacı değerlendirmesine dayalı PFS, doğrulanmış objektif yanıt oranı (ORR) ve yanıt süresi (DOR) ikincil hedeflerdi.

Demografik ve başlangıçtaki hastalık özellikleri tedavi kolları arasında benzerdir. Randomize edilen 608 hastanın medyan yaş 54 (aralık: 22-88 yaş); kadın (%99,2); Beyaz (%63,2), Asyalı (%29,3), Siyah veya Afrikalı-Amerikalı (%2,8); Doğu Kooperatif Onkoloji Grubu (ECOG) performans durumu 0 (%57,4) veya 1 (%42,4); hormon reseptör durumu (pozitif: %58,6); iç organ hastalığının varlığı (%78,3); başlangıçta beyin metastazı varlığı (%18,1) idi ve hastaların %4,9'u metastatik ortamda önceden bir basamak sistemik tedavi almıştır.

Etkililik sonuçları Tablo 5 ile Şekil 3 ve 4'te özetlenmiştir.

Tablo 5: DESTINY-Breast02'deki etkililik sonuçları

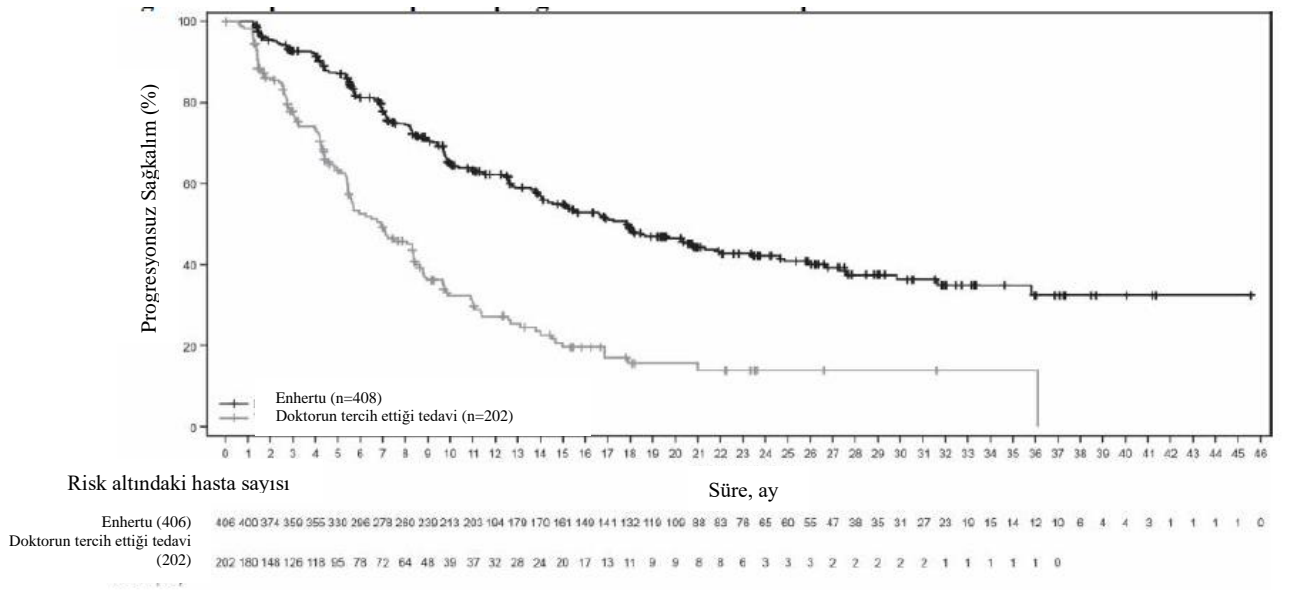
Etkililik Parametresi	ENHERTU N = 406	Doktorun tercih ettiği tedavi N = 202
BICR'ye göre PFS		
Olay sayısı (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Medyan, ay (%95 GA)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,36 (0,28; 0,45)	
p-değeri	p < 0,000001 [†]	
Genel sağkalım (OS)		
Olay sayısı (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Medyan, ay (%95 GA)	39,2 (32,7; NE)	26,5 (21; NE)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,66 (0,50; 0,86)	
p-değeri	p = 0,0021	
Araştırmacı değerlendirmesine göre PFS		
Olay sayısı (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Medyan, ay (%95 GA)	16,7 (14,3; 19,6)	5,5 (4,4; 7)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,28 (0,23; 0,35)	
BICR'ye göre doğrulanmış objektif yanıt oranı (ORR)		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
%95 GA	(65; 74,1)	(23; 36)
Tam yanıt n (%)	57 (14)	10 (5)
Kısmi yanıt n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
BICR'ye göre yanıt süresi		
Medyan, ay (%95 GA)	19,6 (15,9; NE)	8,3 (5,8; 9,5)

GA= güven aralığı; NE = tahmin edilemez; NR = ulaşılamadı

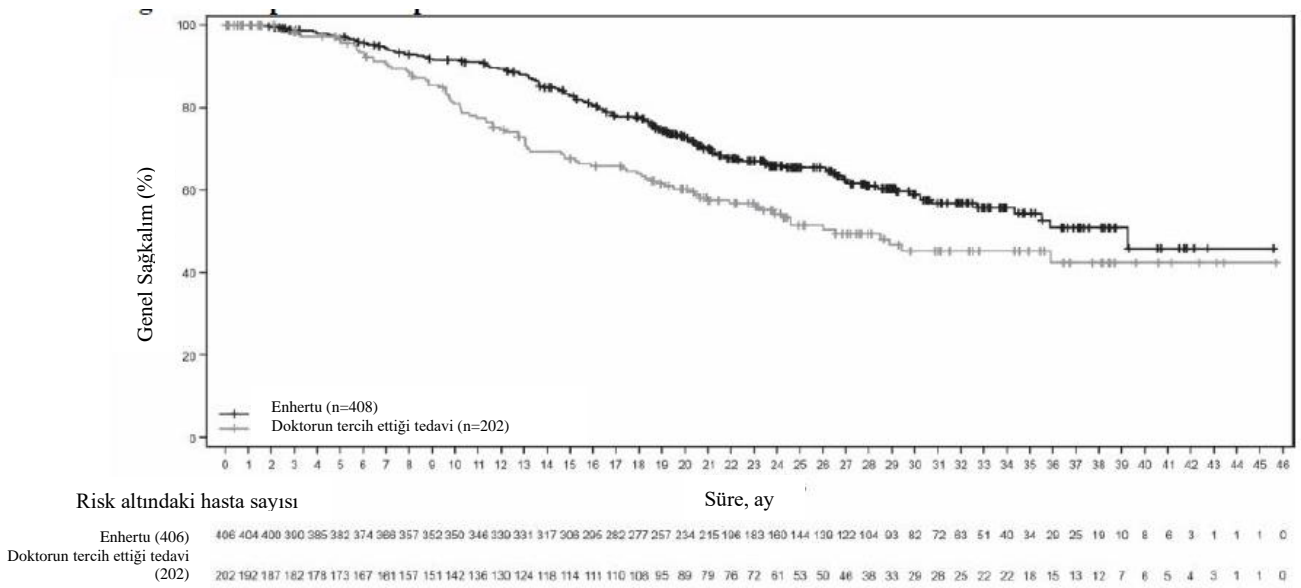
[†]6 ondalık basamak olarak sunulur

^a P değeri, katmanlı bir log-sıra testine dayanmaktadır; 0,004'lük etkililik sınırını geçmiştir.

Şekil 3: BICR'ye göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier grafiği



Şekil 4: Genel sağkalımın Kaplan-Meier grafiği



DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

ENHERTU'nun etkililiği ve güvenliliği, HER2 pozitif, cerrahi olarak çıkarılması mümkün olmayan ve/veya metastatik meme kanseri olup daha önce trastuzumab emtansin (%100), trastuzumab (%100) ve pertuzumab (%65,8) dahil olmak üzere iki veya daha fazla anti-HER2 bazlı rejimler almış hastaların dahil edildiği çok merkezli, açık etiketli, tek kollu bir Faz 2 çalışması olan DESTINY-Breast01'de incelenmiştir. HER2 IHC 3+ veya ISH-pozitif olarak tanımlanan HER2 pozitifliğini göstermek için arşiv meme tümörü numuneleri gereklidir. Tarama sırasında tedavi edilmiş İAH öyküsü veya İAH olan hastalar, tedavi edilmemiş veya semptomatik beyin metastazları olan hastalar ve klinik olarak anlamlı kalp hastalığı öyküsü olan hastalar çalışmaya alınmamıştır. Kaydedilen hastalarda, RECIST v1.1'e göre en az 1 ölçülebilir lezyon vardı. ENHERTU, hastalığın ilerlemesine, ölüme, onamın geri alınmasına veya kabul edilemez toksisiteye kadar her üç haftada bir 5,4 mg/kg'da intravenöz infüzyon

yoluyla uygulanmıştır. Primer etkililik sonuç ölçütü, bağımsız merkezi inceleme (ICR) tarafından değerlendirildiği üzere tedavi amaçlı (ITT) popülasyonda RECIST v1.1'e göre doğrulanmış objektif yanıt oranı (ORR) olmuştur. Sekonder etkililik sonuç ölçütü, yanıt süresiydi (DOR).

DESTINY-Breast01'e kayıtlı 184 hastanın başlangıç demografik ve hastalık özellikleri şunlardı: medyan yaş 55 (aralık: 28 ila 96); 65 yaş ve üzeri (%23,9); kadın (%100); Beyaz (%54,9), Asyalı (%38), Siyahi veya Afro-Amerikan (%2,2); ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) performans durumu 0 (%55,4) veya 1 (%44); hormon reseptör durumu (pozitif: %52,7); visseral hastalık varlığı (%91,8); önceden tedavi edilmiş ve stabil beyin metastazları (%13); metastatik durumda önceki tedavilerin medyan sayısı: 5 (aralık: 2 ila 17); hedef lezyonların çaplarının toplamı (< 5 cm: %42,4, ≥ 5 cm: %50).

Daha önceki bir analiz (medyan takip süresi 11,1 ay [aralık: 0,7 ila 19,9 ay]), %60,9'luk (%95 GA: 53,4, 68) doğrulanmış bir objektif yanıt oranı göstermiştir; tam yanıt verenler %6 ve kısmi yanıt verenler %54,9 idi; %36,4'ü stabil hastalığa sahipti, %1,6'sı progresif hastalığa sahipti ve %1,1'i değerlendirilebilir değildi. O sırada medyan yanıt süresi 14,8 aydı (%95 GA: 13,8, 16,9) ve yanıt verenlerin %81,3'ü ≥ 6 ay (%95 GA: 71,9, 87,8) yanıt vermiştir. Medyan takip süresi 20,5 ay (aralık: 0,7 ila 31,4 ay) olan güncellenmiş bir veri kesiminden elde edilen etkililik sonuçları Tablo 6'da gösterilmiştir.

Tablo 6: DESTINY-Breast01'deki etkililik sonuçları (tedavi amaçlı analiz seti)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Doğrulanmış objektif yanıt oranı (%95 GA)*†	%61,4 (54; 68,5)
Tam yanıt (CR)	%6,5
Kısmi yanıt (PR)	%54,9
Yanıt süresi‡	
Medyan, ay (%95 GA)	20,8 (15; NR)
Yanıt süresi ≥ 6 ay olan % (%95 GA)§	%81,5 (72,2; 88)

ORR %95 GA Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır

GA = güven aralığı

%95 GA'lar Brookmeyer-Crowley yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır

*Doğrulanmış yanıtlar (körlenmiş bağımsız merkezi inceleme ile), yanıtın ilk gözlemlendiği ziyaretten en az 4 hafta sonra tekrar görüntüleme ile teyit edilen CR/PR şeklinde kaydedilmiş bir yanıt olarak tanımlandı.

†184 hastanın %35,9'unda stabil hastalık, %1,6'sında progresif hastalık vardı ve %1,1'i değerlendirilebilir değildi.

‡Sansürlü verilere sahip 73 hasta içerir

§Kaplan-Meier tahminine dayalı

NR = ulaşılamadı

Önceki pertuzumab tedavisine ve hormon reseptör durumuna göre önceden belirlenmiş alt gruplarda tutarlı anti-tümör aktivitesi gözlemlenmiştir.

HER2-düşük meme kanseri

DESTINY-Breast04 (NCT03734029)

ENHERTU'nun etkililiği ve güvenliliği, cerrahi olarak çıkarılamayan veya metastatik HER2 düşük meme kanseri olan 557 yetişkin hastanın katıldığı, faz 3, randomize, çok merkezli, açık etiketli bir çalışma olan DESTINY-Breast04 çalışmasında incelenmiştir. Çalışma 2 kohort içermiştir: 494 hormon reseptör pozitif (HR+) hasta ve 63 hormon reseptör negatif (HR-) hasta. HER2 düşük ekspresyonu, merkezi bir laboratuvarında değerlendirilen PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) ile belirlendiği üzere IHC 1+ (kanseri hücrelerinin %10'undan fazlasında membranın soluk, kısmi boyanması olarak tanımlanan) veya IHC 2+/ISH- olarak tanımlanmıştır. Hastalar metastatik durumda kemoterapi almış olmalı veya adjuvan kemoterapi sırasında veya tamamladıktan sonraki 6 ay içinde hastalık nüksü geliştirmiş olmalıydı. Dahil etme kriterlerine göre, HR+ olan hastaların en az bir endokrin tedavisi almış olmalı ve randomizasyon sırasında daha fazla endokrin tedavisi için uygun olmamalıydı. Hastalar, her üç haftada bir intravenöz infüzyon yoluyla ENHERTU 5,4 mg/kg (N = 373) veya doktorun tercih ettiği kemoterapiyi (N = 184, eribulin %51,1, kapesitabin %20,1, gemitabin %10,3, nab paklitaksel %10,3 veya paklitaksel %8,2) almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon, tümör numunelerinin HER2 IHC durumuna (IHC 1+ veya IHC 2+/ISH-), metastatik durumda önceki kemoterapi basamaklarının sayısına (1 veya 2) ve HR durumu/önceki CDK4/6 tedavisine (önceden CDK4/6 inhibitör tedavisi almış olan HR+, önceden CDK4/6 inhibitör tedavisi almış olmayan HR+ veya HR-) göre katmanlara ayrılmıştır. Tedavi, hastalık progresyonuna, ölüme, rızanın geri çekilmesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar uygulanmıştır. Çalışmaya, steroidlerle tedavi gerektiren İAH/pnömoni öyküsü veya tarama sırasında İAH/pnömoni ve klinik olarak anlamlı kalp hastalığı olan hastalar hariç tutulmuştur. Ayrıca, tedavi edilmemiş veya semptomatik beyin metastazları veya ECOG performans durumu > 1 olan hastalar hariç tutulmuştur.

Primer etkililik sonlanım noktası, RECIST v1.1'e göre BICR tarafından değerlendirilen HR+ meme kanseri hastalarında progresyonsuz sağkalım (PFS) idi. Temel sekonder etkililik sonlanım noktaları, genel popülasyonda (tüm randomize HR+ ve HR- hastaları) RECIST v1.1'e göre BICR tarafından değerlendirilen PFS, HR+ hastalarda genel sağkalım (OS) ve genel popülasyonda OS idi. ORR, DOR ve hasta tarafından bildirilen sonuçlar (PRO'lar) sekonder sonlanım noktalarıydı.

Demografik özellikler ve başlangıçtaki tümör özellikleri tedavi kolları arasında benzerdi. Randomize edilen 557 hastanın medyan yaşı 57'ydı (aralık: 28 ila 81); %23,5'i 65 yaş ve üzerindediydi; %99,6'sı kadın, %0,4'ü erkekti; %47,9'u Beyaz, %40'ı Asyalı ve %1,8'i Siyah veya Afrikalı Amerikalıydı. Hastaların başlangıçta ECOG performans durumu 0 (%54,8) veya 1 (%45,2)'ydi; %57,6'sı IHC 1+, %42,4'ü IHC 2+/ISH-; %88,7'si HR+ ve %11,3'ü HR- idi; hastaların %69,8'inde karaciğer metastazı, %32,9'unda akciğer metastazı ve %5,7'sinde beyin metastazı vardı. (Neo)adjuvan durumda daha önce antrasiklin kullanmış olan hastaların yüzdesi %46,3 ve lokal ileri ve/veya metastatik ortamda %19,4 idi. Metastatik durumda, hastalar daha önce medyan 3 basamak sistemik tedavi almış (aralık: 1 - 9), %57,6'sı 1 ve %40,9'u daha önce 2 kemoterapi rejimi almıştır; bunlardan %3,9'u erken progresyonda (neo/adjuvan ortamda progresyon). HR+ hastalarda, önceki endokrin tedavisi basamaklarının medyan sayısı 2'ydı (aralık: 0 - 9) ve %70'i daha önce CDK4/6 inhibitör tedavisi görmüştü.

Etkililik sonuçları Tablo 7 ve Şekil 5 ve 6'da özetlenmiştir.

Tablo 7: DESTINY-Breast04'te etkililik sonuçları

	HR+ kohort	Genel popülasyon (HR+ ve HR- kohort)

Etkililik parametresi	ENHERTU (N = 331)	Kemoterapi (N = 163)	ENHERTU (N = 373)	Kemoterapi (N = 184)
Genel sağkalım				
Olay sayısı (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Medyan, ay (%95 GA)	23,9 (20,8, 24,8)	17,5 (15,2, 22,4)	23,4 (20, 24,8)	16,8 (14,5, 20)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,64 (0,48, 0,86)		0,64 (0,49, 0,84)	
p-değeri	0,0028		0,001	
BICR'ye göre progresyonsuz sağkalım				
Olay sayısı (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69)
Medyan, ay (%95 GA)	10,1 (9,5, 11,5)	5,4 (4,4, 7,1)	9,9 (9, 11,3)	5,1 (4,2, 6,8)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,51 (0,40, 0,64)		0,50 (0,40, 0,63)	
p-değeri	< 0,0001		< 0,0001	
BICR'ye göre doğrulanmış objektif yanıt oranı				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
%95 GA	47, 58	11, 22,8	47,1, 57,4	11,3, 22,5
Tam Yanıt n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Kısmi Yanıt n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
BICR'ye göre yanıt süresi*				
Medyan, ay (%95 GA)	10,7 (8,5, 13,7)	6,8 (6,5, 9,9)	10,7 (8,5, 13,2)	6,8 (6, 9,9)

GA = güven aralığı

* HR+ kohortu için elektronik vaka raporu formundaki verilere dayanmaktadır: ENHERTU kolu için N = 333 ve kemoterapi kolu için N = 166.

HR durumu, önceki CDK4/6i tedavisi, önceki kemoterapi sayısı ve IHC 1+ ve IHC 2+/ISH- durumu dahil olmak üzere önceden belirlenmiş alt gruplarda tutarlı OS ve PFS faydası gözlemlenmiştir. HR alt grubunda medyan OS, ENHERTU'ya randomize edilen hastalarda 18,2 ay (%95 GA: 13,6, tahmin edilemez) iken kemoterapiye randomize edilen hastalarda 8,3 ay (%95 GA: 5,6, 20,6) olup tehlike oranı 0,48 (%95 GA: 0,24, 0,95) idi. Medyan PFS, ENHERTU'ya randomize edilen hastalarda 8,5 ay (%95 GA: 4,3, 11,7) ve kemoterapiye randomize edilen hastalarda 2,9 ay (%95 GA: 1,4, 5,1) olup tehlike oranı 0,46 (%95 GA: 0,24, 0,89) idi.

32 aylık medyan takip süresine sahip güncellenmiş tanımlayıcı analizde, OS iyileşmeleri birincil analizle tutarlıydı. Genel popülasyonda HR ENHERTU kolunda 0,69 (%95 GA: 0,55; 0,86) ve ortalama OS 22,9 ay (%95 GA: 21,2; 24,5) iken kemoterapi kolunda 16,8 ay (%95 GA: 14,1; 19,5) idi. Güncellenmiş OS analizi için Kaplan-Meier eğrisi Şekil 5'te gösterilmektedir.

Şekil 5: Genel sağkalımın Kaplan-Meier grafiği (genel popülasyon) (güncellenmiş analiz)

HER2 mutant KHDAK'li yetişkin hastalar dahil edilmiştir. Aktive edici HER2 (ERBB2) mutasyonunun tanınması, yeni nesil dizileme, polimeraz zincir reaksiyonu veya kütle spektrometresi gibi valide edilmiş bir test kullanılarak yerel laboratuvarlar tarafından tümör dokusunda prospektif olarak belirlenmiştir. Hastalar sırasıyla 3 haftada bir 5,4 mg/kg veya 6,4 mg/kg ENHERTU almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Randomizasyon, önceki anti-programlanmış hücre ölümü reseptörü-1 (PD-1) ve/veya anti-programlanmış hücre ölümü ligandı 1 (PD-L1) tedavisine (evete karşı hayır) göre katmanlara ayrılmıştır. Tedavi, hastalık ilerlemesine, ölüme, onamın geri çekilmesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar uygulanmıştır. Çalışmaya, steroidlerle tedavi gerektiren İAH/pnömonit öyküsü veya tarama sırasında İAH/pnömonit ve klinik olarak anlamlı kalp hastalığı olan hastalar dahil edilmemiştir. Tedavi edilmemiş ve semptomatik beyin metastazları veya ECOG performans durumu >1 olan hastalar da çalışmaya dışı bırakılmıştır.

Birincil etkililik sonuç ölçütü, RECIST v1.1 kullanılarak BICR'ye göre değerlendirilen ORR olarak doğrulanmıştır. İkincil etkililik sonuç ölçütü DOR idi.

5,4 mg/kg koluna kaydedilen 102 hastanın demografik ve başlangıç hastalık özellikleri: ortalama yaş 59,4 (aralık: 31-84); kadın (%63,7); Asyalı (%63,7), Beyaz (%22,5) veya Diğer (%13,7) idi; ECOG performans durumu 0 (%28,4) veya 1 (%71,6); %97,1'inde ERBB2 kinaz alanında, %2,9'unda hücre dışı alanda mutasyon vardı; %96,1'inde ekson 19 veya ekson 20'de HER2 mutasyonu vardı; %34,3'ünde stabil beyin metastazı vardı; %46,1'i eskiden sigara kullanmıştır, hiçbir hasta halihazırda sigara içmiyordu; %21,6'sı daha önce akciğer rezeksiyonu geçirmiştir. Metastatik ortamda, %32,4'ü daha önce 2'den fazla sistemik tedavi görmüş, %100'ü platin bazlı tedavi almış, %73,5'i anti-PD-1/PD-L1 tedavisi almış ve %50'si daha önce kombinasyon halinde platin tedavisi ve anti-PD-1/PD-L1 tedavisi almıştır.

Etkililik sonuçları Tablo 8'de özetlenmiştir. Medyan takip süresi 11,5 ay (veri kesimi: 23 Aralık 2022) idi.

Tablo 8: DESTINY-Lung02'deki etkililik sonuçları

Etkililik parametresi	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N = 102
BICR'e göre doğrulanmış objektif yanıt oranı (ORR)	
n (%)	50 (49)
(%95 GA)*	(39; 59,1)
Tam yanıt (CR) n (%)	1 (1)
Kısmi yanıt (PR) n (%)	49 (48)
Yanıt süresi	
Medyan, ay (%95 GA) †	16,8 (6,4; NE)

*%95 GA Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır

CI = güven aralığı, NE = tahmin edilemez

†%95 GA Brookmeyer-Crowley yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır

mide kanseri

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

ENHERTU'nun etkililiği ve güvenliliği, Avrupa ve Amerika Birleşik Devletleri'ndeki tesislerde yürütülen Faz 2, çok merkezli, açık etiketli, tek kollu bir çalışma olan DESTINY-Gastric02 çalışmasında incelenmiştir. Çalışmaya, daha önce trastuzumab bazlı bir rejimde hastalığı

ilerlemiş, lokal olarak ileri veya metastatik HER2 pozitif mide veya GEJ adenokarsinomu olan hastalar katılmıştır. Hastaların IHC 3+ veya IHC 2+/ISH-pozitif olarak tanımlanan HER2 pozitifliğinin merkezi olarak doğrulanması gerekmiştir. Çalışmaya, tarama sırasında steroid tedavisi gerektiren İAH/pnömoni veya İAH/pnömoni öyküsü olan hastalar, klinik olarak anlamlı kalp hastalığı öyküsü olan hastalar ve aktif beyin metastazı olan hastalar dahil edilmemiştir. ENHERTU, hastalık progresyonuna, ölüme, rızanın geri çekilmesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar her üç haftada bir 6,4 mg/kg intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır. Primer etkililik sonuç ölçütü, RECIST v1.1'e göre ICR'nin değerlendirdiği doğrulanmış ORR idi. Sekonder sonlanım noktaları, DOR ve OS idi.

DESTINY-Gastric02 çalışmasına kayıtlı 79 hastanın demografik ve temel hastalık özellikleri: medyan yaş 61 (20 ila 78 arası) idi; %72'si erkekti; %87'si Beyaz, %5'i Asyalı ve %1'i Siyah veya Afrikalı Amerikalı idi. Hastaların ECOG performans durumu 0 (%37) veya 1 (%63) idi; %34'ünde mide adenokarsinomu ve %66'sında GEJ adenokarsinomu vardı; %86'sı IHC 3+ ve %13'ü IHC 2+/ISH-pozitif ve %63'ünde karaciğer metastazı vardı.

ORR ve DOR'a ilişkin etkililik sonuçları Tablo 9'da özetlenmiştir.

Tablo 9: DESTINY-Gastric02'deki etkililik sonuçları (tam analiz seti*)

Etkililik parametre	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Verilerin kesim tarihi 08 Kasım 2021</i>	
Doğrulanmış objektif yanıt oranı † % (%95 GA)‡	41,8 (30,8, 53,4)
Tam yanıt n (%)	4 (5,1)
Kısmi yanıt n (%)	29 (36,7)
Yanıt süresi Medyan§, ay (%95 GA)¶	8.1 (5.9, NE)

NE= Tahmin edilemez

* En az bir doz ENHERTU alan tüm hastaları içermektedir.

†Bağımsız merkezi inceleme tarafından değerlendirilmiştir.

‡ Clopper-Pearson yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

§ Kaplan-Meier tahminlerine dayanmaktadır.

¶ Brookmeyer ve Crowley yöntemi kullanılarak hesaplanmıştır.

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

ENHERTU'nun etkililiği ve güvenliliği, Japonya ve Güney Kore'deki tesislerde yürütülen Faz 2, çok merkezli, açık etiketli, randomize bir çalışma olan DESTINY-Gastric01 çalışmasında incelenmiştir. Bu destekleyici çalışma, trastuzumab, bir floropirimidin ajanı ve bir platin ajanı dahil olmak üzere önceki en az iki rejimde hastalığı ilerlemiş, lokal olarak ileri veya metastatik HER2 pozitif mide veya GEJ adenokarsinomlu yetişkin hastaları içermiştir. Hastalar ENHERTU (N = 126) veya doktorun tercih ettiği irinotekan (N = 55) veya paklitaksel (N = 7) kemoterapisini almak üzere 2:1 oranında randomize edilmiştir. Tümör numunelerinin, IHC 3+ veya IHC 2+/ISH-pozitif olarak tanımlanan merkezi olarak doğrulanmış HER2 pozitifliğine sahip olması gerekliydi. Çalışmaya, tarama sırasında steroid tedavisi gerektiren İAH/pnömoni veya İAH/pnömoni öyküsü olan hastalar, klinik olarak anlamlı kalp hastalığı öyküsü olan hastalar ve aktif beyin metastazı olan hastalar dahil edilmemiştir. Tedavi, hastalık progresyonuna, ölüme, rızanın geri çekilmesine veya kabul edilemez toksisiteye kadar uygulanmıştır. Primer etkililik sonuç ölçütü, RECIST v1.1'e göre ICR tarafından

değerlendirilen doğrulanmamış ORR idi. Genel sağkalım (OS), progresyonsuz sağkalım (PFS), DOR ve doğrulanmış ORR, ikincil sonuç ölçütleri idi.

Demografik ve başlangıçtaki hastalık özellikleri tedavi kolları arasında benzerdi. 188 hastanın ortalama yaşı 66'ydı (28 ila 82 arası); %76'sı erkekti; %100'ü Asyalıydı. Hastaların ECOG performans durumu 0 (%49) veya 1 (%51) idi; %87'si mide adenokarsinomu ve %13'ü GEJ adenokarsinomu vardı; %76'sı IHC 3+ ve %23'ü IHC 2+/ISH-pozitif idi; %54'ünde karaciğer metastazı; %29'unda akciğer metastazı vardı; hedef lezyonların çaplarının toplamı %47'sinde < 5 cm, %30'unda ≥ 5 ila < 10 cm ve %17'sinde ≥ 10 cm idi; lokal olarak ileri veya metastatik durumda %55'i iki, %45'i ise üç veya daha fazla önceden tedavi rejimi almıştır.

ENHERTU'ya (n=126) karşı doktorun tercih ettiği kemoterapi (n=62) için etkililik sonuçları (veri kesim tarihi: 03 Haziran 2020) doğrulanmış ORR %39,7'ye (%95 GA: 31,1; 48,8) karşı %11,3 (%95 GA: 4,7; 21,9) (P değeri <0,0001) idi. Tam yanıt oranı %7,9'a karşı %0 ve kısmi yanıt oranı %31,7'ye karşı %11,3 idi. ENHERTU'ya karşı doktorun tercih ettiği kemoterapi için ek etkililik sonuçları, medyan DOR 12,5 aya (%95 GA: 5,6, NE) karşı 3,9 ay (%95 GA: 3, 4,9). Medyan PFS 5,6 aya (%95 GA: 4,3, 6,9) karşı 3,5 ay (%95 GA: 2; 4,3; tehlike oranı=0,47 [%95 GA: 0,31, 0,71]) idi. Önceden 133 ölüm olarak belirlenen bir OS analizi, doktorun seçimi grubuna kıyasla ENHERTU tedavisinin sağkalım yararını göstermiştir (tehlike oranı = 0,60). Medyan OS, ENHERTU grubunda 12,5 ay (%95 GA: 10,3, 15,2) ve doktorun tercihi grubunda 8,9 ay (%95 GA: 6,4; 10,4) idi.

Pediyatrik popülasyon

Meme kanserinde, KHDAK ve mide kanserinde tüm pediyatrik popülasyon alt kümelerinde yapılan çalışmaların sonuçlarını sunma yükümlülüğünden feragat edilmiştir (pediyatrik kullanım hakkında bilgi için bkz. Bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Emilim:

Trastuzumab derukstekan intravenöz olarak uygulanır. Diğer uygulama yolları ile yapılmış herhangi bir çalışma bulunmamaktadır.

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, trastuzumab derukstekan ve topoizomeraaz I inhibitörü DXd'nin merkezi bölmesinin dağılım hacminin (Vc) sırasıyla 2,68 L ve 28 L olduğu tahmin edilmiştir.

In vitro olarak, DXd'nin ortalama insan plazma protein bağlanması yaklaşık %97 idi.

In vitro olarak, DXd'nin kan/plazma konsantrasyonu oranı yaklaşık olarak 0,6 idi.

Biyotransformasyon:

Trastuzumab derukstekan, DXd'yi serbest bırakmak için lizozomal enzimler tarafından hücre içi bölünmeye uğrar.

Hümanize HER2 IgG1 monoklonal antikorunun, endojen IgG ile aynı şekilde katabolik yollar aracılığıyla küçük peptitlere ve amino asitlere indirgenmesi beklenir.

İnsan karaciğer mikrozomlarında yapılan *in vitro* metabolizma çalışmaları, DXd'nin esas olarak oksidatif yollar aracılığıyla CYP3A4 tarafından metabolize edildiğini göstermektedir.

Eliminasyon:

Metastatik HER2 pozitif, HER2 düşük meme kanserli veya HER2-mutant KHDAK'li hastalarda trastuzumab derukstekanın intravenöz uygulamasını takiben, popülasyon farmakokinetik analizinde trastuzumab derukstekan klirensinin 0,4 L/gün olduğu hesaplanmıştır ve DXd klirensi 18,4 L/saat idi. Lokal olarak ileri veya metastatik mide veya GEJ adenokarsinomu olan hastalarda trastuzumab derukstekan klirensi, metastatik HER2 pozitif meme kanseri olan hastalara göre %20 daha fazla idi. 3.siklusda, trastuzumab derukstekan ve serbest kalan DXd'nin görünür eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 7 gündü. Orta düzeyde trastuzumab derukstekanın birikimi (1. siklusa kıyasla 3. siklusda yaklaşık %35) gözlemlenmiştir.

Sıçanlara intravenöz DXd uygulamasını takiben, başlıca atılım yolağı safra yolu aracılığıyla dışkı olmuştur. DXd, idrar, dışkı ve safrada en bol bulunan bileşendi. Maymunlara tek intravenöz trastuzumab derukstekan (6,4 mg/kg) uygulamasını takiben, değişmemiş serbest DXd, idrar ve dışkıda en bol bulunan bileşendi. DXd atılımı insanlarda çalışılmamıştır.

In vitro etkileşimler:

ENHERTU'nun diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerindeki etkileri

In vitro çalışmalar, DXd'nin CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A dahil olmak üzere majör CYP450 enzimlerini inhibe etmediğini göstermektedir. *In vitro* çalışmalar, DXd'nin OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP veya BSEP taşıyıcılarını inhibe etmediğini göstermektedir.

Diğer tıbbi ürünlerin ENHERTU farmakokinetiği üzerindeki etkileri

In vitro olarak DXd, P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 ve BCRP'nin bir substratıydı. MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1 veya BCRP taşıyıcılarının inhibitörleri olan tıbbi ürünlerle klinik olarak anlamlı bir etkileşim beklenmemektedir (bkz. Bölüm 4.5).

Doğrusallık/Doğrusal Olmayan Durum:

İntravenöz olarak uygulandığında trastuzumab derukstekan ve serbest kalan DXd maruziyeti, denekler arası düşük ila orta düzeyde değişkenlikle birlikte 3,2 mg/kg ila 8 mg/kg doz aralığında (yaklaşık olarak önerilen dozun 0,6 ila 1,5 katı) dozla orantılı olarak arttı. Popülasyon farmakokinetik analizine göre, trastuzumab derukstekan ve DXd eliminasyon klirenslerindeki denekler arası değişkenlik sırasıyla %24 ve %28 ve merkezi dağılım hacmi için sırasıyla %16 ve %55'tir. Trastuzumab derukstekan ve DXd EAA (zaman karşı serum konsantrasyon eğrisi altındaki alan) değerlerindeki denek içi değişkenlik sırasıyla yaklaşık %8 ve %14 olmuştur.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Popülasyon farmakokinetik (FK) analizine göre yaş (20-96 yaş), ırk, etnik köken, cinsiyet ve vücut ağırlığının trastuzumab derukstekan veya serbest kalan DXd maruziyeti üzerinde klinik olarak anlamlı bir etkisi olmamıştır.

Yaşlı hastalar:

Popülasyon FK analizi, yaşın (aralık: 20-96 yaş) trastuzumab derukstekanın FK'sini etkilemediğini göstermiştir.

Böbrek yetmezliği:

Özel bir böbrek yetmezliği çalışması yapılmamıştır. Hafif (kreatinin klirensi [CLcr] ≥ 60 ve <90 mL/dk) veya orta derecede (CLcr ≥ 30 ve <60 mL/dk) böbrek yetmezliği olan hastaları içeren popülasyon farmakokinetik analizine (Cockcroft-Gault ile hesaplanan) göre, serbest bırakılan DXd'nin farmakokinetiği, normal böbrek fonksiyonuyla (CLcr ≥ 90 mL/dak) karşılaştırıldığında hafif veya orta derecede böbrek yetmezliğinden etkilenmemiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Özel bir karaciğer yetmezliği çalışması yapılmamıştır. Popülasyon farmakokinetik analizine göre, AST düzeyinden bağımsız olarak total bilirubini ULN'nin $\leq 1,5$ katı olan hastalarda trastuzumab derukstekanın farmakokinetiği üzerindeki değişikliklerin etkisi klinik olarak anlamlı değildir. AST düzeyinden bağımsız olarak total bilirubini ULN'nin $> 1,5$ ila 3 katı olan hastalar için sonuç çıkarmak için yeterli veri yoktur ve AST düzeyinden bağımsız olarak total bilirubini ULN'nin > 3 katı olan hastalar için veri mevcut değildir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).).

Pediyatrik popülasyon:

Çocuklarda veya ergenlerde trastuzumab derukstekanın farmakokinetiğini araştırmak için herhangi bir çalışma yapılmamıştır.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Hayvanlarda, klinik plazma maruziyetinin altında topoizomeraz I inhibitörü (DXd) maruziyet seviyelerinde trastuzumab derukstekan uygulamasını takiben lenfatik ve hematopoietik organlar, bağırsaklar, böbrekler, akciğerler, testisler ve deride toksisite gözlemlenmiştir. Bu hayvanlarda, antikör-ilaç konjugatı (ADC) maruziyet seviyeleri benzer veya klinik plazma maruziyetinin üzerindeydi.

DXd, hem *in vivo* sıçan kemik iliği mikronükleus testinde hem de *in vitro* Çin hamsteri akciğer kromozomu aberasyon testinde klastojenikti ve *in vitro* bakteriyel revers mutasyon testinde mutajenik değildi.

Trastuzumab derukstekan ile karsinojenite çalışmaları yapılmamıştır.

Trastuzumab derukstekan ile özel fertilité çalışmaları yapılmamıştır. Genel hayvan toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, trastuzumab derukstekan erkek üreme fonksiyonuna ve fertiletaye zarar verebilir.

Trastuzumab derukstekan ile hayvan üreme veya gelişimsel toksisite çalışması yapılmamıştır. Genel hayvan toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, trastuzumab derukstekan ve DXd hızla bölünen hücreler (lenfatik/hematopoietik organlar, bağırsak veya testisler) için toksiktir ve DXd genotoksiktir, bu da embriyotoksisite ve teratojenisite potansiyelini düşündürür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

L-histidin
L-histidin hidroklorür monohidrat
Sükroz
Polisorbat 80

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmalarının olmaması nedeniyle bu tıbbi ürün, Bölüm 6.6'da belirtilenler dışında başka tıbbi ürünlerle karıştırılmamalıdır.

Sodyum klorür infüzyonluk çözelti, partikül oluşumuna neden olabileceğinden, sulandırma veya seyreltme için kullanılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

Açılmamış flakon

36 ay.

Sulandırılmış çözelti

Kimyasal ve fiziksel kullanımda stabilite 2 °C ila 8 °C'de 24 saate kadar kanıtlanmıştır.

Mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Hemen kullanılmazsa, kullanımdan önceki geçerli saklama süreleri ve koşulları kullanıcının sorumluluğundadır ve sulandırma kontrol edilmiş ve onaylanmış aseptik koşullarda gerçekleştirilmediği sürece normalde 2 °C ila 8 °C'de en fazla 24 saate kadar saklanabilir.

Seyreltilmiş çözelti

Seyreltilmiş çözeltinin hemen kullanılması tavsiye edilir. Hemen kullanılmadığı takdirde, %5 glukoz çözeltisi içeren infüzyon torbalarında seyreltilmiş sulandırılmış çözelti ışıktan korunarak oda sıcaklığında (≤ 30 °C) 4 saate kadar veya buzdolabında 2 °C ile 8 °C arasında 24 saate kadar saklanabilir. Bu saklama süreleri sulandırıldığı andan itibaren başlar.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2 °C - 8 °C) saklayınız.

Dondurmayınız.

Tıbbi ürünün sulandırılmasından ve seyreltilmesinden sonraki saklama koşulları için bkz. Bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

ENHERTU, bir flor- reçine lamine butil kauçuk tıpa ve bir polipropilen/alüminyum sarı geçmeli kapak ile kapatılmış 10 mL Tip 1 amber borosilikat cam flakonda sağlanır. Her kartonda 1 flakon bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Tıbbi ürün hatalarını önlemek amacıyla, hazırlanan ve uygulanan tıbbi ürünün trastuzumab veya trastuzumab emtansin değil ENHERTU (trastuzumab derukstekan) olduğundan emin olmak için flakon etiketinin kontrol edilmesi önemlidir.

Kemoterapötik tıbbi ürünlerin hazırlanması için uygun prosedürler kullanılmalıdır. Aşağıdaki sulandırma ve seyreltme prosedürleri için uygun aseptik teknik kullanılmalıdır.

Sulandırma

- Seyreltmeden hemen önce sulandırınız.
- Tam doz için birden fazla flakon gerekebilir. Dozu (mg), gerekli sulandırılmış ENHERTU çözeltisinin toplam hacmini ve gerekli ENHERTU flakon(lar)ının sayısını hesaplayınız (bkz. Bölüm 4.2).
- Her bir 100 mg'lık flaconu, 20 mg/mL'lik bir nihai konsantrasyon elde etmek için her flakona 5 mL enjeksiyonluk suyu yavaşça enjekte etmek için steril bir enjektör kullanarak sulandırınız.
- Flaconu tamamen çözünene kadar hafifçe döndürünüz. Çalkalamayınız.
- Hemen kullanılmayacaksa, sulandırılmış ENHERTU flakonlarını, sulandırıldığı andan itibaren 24 saate kadar buzdolabında 2 °C ile 8 °C'de ışıktan koruyarak saklayınız. Dondurmayınız.
- Sulandırılmış ürün koruyucu içermez ve yalnızca tek kullanımlıktır.

Seyreltme

- Hesaplanan miktarı flakondan steril bir enjektör kullanarak çekiniz. Sulandırılmış çözeltiyi partiküller ve renk değişimi açısından inceleyiniz. Çözelti berrak ve renksiz ile açık sarı arasında olmalıdır. Görünür partiküller gözlemleniyorsa veya çözelti bulanıksa veya rengi değişmişse kullanmayınız.
- Sulandırılmış ENHERTU'nun hesaplanan hacmini 100 mL %5 glukoz çözeltisi içeren bir infüzyon torbasında seyreltiniz. Sodyum klorür çözeltisi kullanmayınız (bkz. Bölüm 6.2). Polivinilklorür veya poliolefinden (etilen ve polipropilenin kopolimeri) yapılmış bir infüzyon torbası tavsiye edilir.
- Çözeltiyi iyice karıştırmak için infüzyon torbasını yavaşça ters çeviriniz. Çalkalamayınız.
- Işıktan korumak için infüzyon torbasını örtünüz.
- Hemen kullanılmayacaksa oda sıcaklığında hazırlama ve infüzyon dahil 4 saate kadar veya buzdolabında 2 °C ile 8 °C arasında 24 saate kadar ışıktan koruyarak saklayınız. Dondurmayın.
- Flakonda kalan kullanılmamış kısmı atınız.

Uygulama

- Hazırlanan infüzyon çözeltisi buzdolabında (2 °C ile 8 °C) saklandıysa, uygulamadan önce çözeltinin ışıktan korunarak oda sıcaklığına gelmesi sağlanır.
- ENHERTU'yu yalnızca 0,2 veya 0,22 mikron hat içi polietersülfon (PES) veya polisülfon (PS) filtre ile intravenöz infüzyon olarak uygulayınız.
- Başlangıç dozu 90 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Önceki infüzyon iyi tolere edildiyse, sonraki ENHERTU dozları 30 dakikalık infüzyonlar halinde uygulanabilir. İntravenöz puşe veya bolus olarak uygulamayınız (bkz. Bölüm 4.2).
- İnfüzyon torbasını ışıktan korumak için örtünüz.
- ENHERTU'yu diğer tıbbi ürünlerle karıştırmayınız veya başka tıbbi ürünleri aynı intravenöz yoldan uygulamayınız.

Kullanılmamış olan ürün ya da atık materyaller, “Tıbbi Atıkların Kontrolü” ve “Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Daiichi Sankyo İlaç Tic. Ltd. Şti.
Üsküdar/İstanbul

8. RUHSAT NUMARASI (LARI)

2024/154

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 27.05.2024
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ

22.04.2025