

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik 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 İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin 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 topoizomeras 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 İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin Toz

Beyaz ile sarımsı beyaz arası renkte liyofilize toz.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

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.



## 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

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  $\geq 2$  oran şeklinde tanımlanan HER2 pozitif tümör durumu belgelemiş olmalıdır. CE işareti taşıyan bir IVD mevcut değilse, HER2 durumu onaylı alternatif bir test ile değerlendirilmelidir.

### **Pozoloji:**

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.

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	
Önerilen başlangıç dozu	5,4 mg/kg
İlk doz azaltımı	4,4 mg/kg
İkinci doz azaltımı	3,2 mg/kg
Daha fazla doz azaltma gereksinimi	Tedaviyi sonlandırınız

**Tablo 2: Advers reaksiyonlar için doz değişiklikleri**

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



	Ve başlangıca göre mutlak azalma %10 ila %20'dir.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ENHERTU'ya ara veriniz.</li> <li>• LVEF değerlendirmesini 3 hafta içinde tekrarlayınız.</li> <li>• LVEF başlangıca göre %10'a kadar iyileşmezse, ENHERTU'yu kalıcı olarak sonlandırınız.</li> <li>• LVEF başlangıca göre %10'a kadar iyileşirse, aynı dozda ENHERTU ile tedaviye devam ediniz.</li> </ul>
	LVEF %40'ın altında veya başlangıca göre mutlak azalma %20'den fazladır	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ENHERTU'ya ara veriniz</li> <li>• LVEF değerlendirmesini 3 hafta içinde tekrarlayınız.</li> <li>• LVEF %40'ın altındaysa veya başlangıca göre %20'den fazla mutlak azalma doğrulanırsa, ENHERTU'yu kalıcı olarak sonlandırınız.</li> </ul>
	Semptomatik konjestif kalp yetmezliği (KKY)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• ENHERTU'yu kalıcı olarak sonlandırınız.</li> </ul>

Toksosite 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 [CLcr]  $\geq 60$  ve  $< 90$  mL/dak) veya orta derece (CLcr  $\geq 30$  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. 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)  $\leq 1,5$  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 belirlenmemektedir; 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.

#### **Geriyatrik 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.

#### **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 ettirebilir (bkz. Bölüm 4.2). Semptomatik İAH/pnömoni (Derece 2 veya üstü) için derhal kortikosteroid tedavisine başlanmalıdır (örn.  $\geq 1$  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 topoizomerez 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, topoizomerez 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).



ENHERTU, sükröz içermektedir. Nadir kalıtsal fruktoz intoleransı, glukoz-galaktoz malabsorpsiyon veya sukraz-izomaltaz yetmezliği problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### İzlenebilirlik

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

### **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 topoizomeras 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

Havuzlanmış güvenlilik popülasyonu, klinik çalışmalarda çok sayıda tümör tipinde en az bir doz ENHERTU 5,4 mg/kg (n=944) alan hastalarda değerlendirilmiştir. Bu havuzdaki medyan tedavi süresi 9,6 aydır (aralık: 0,2 ila 37,9 ay).

En yaygın advers reaksiyonlar bulantı (%76,8), yorgunluk (%56,1), kusma (%44,6), alopesi (%39,1), anemi (%35,1), nötropeni (%34,4), kabızlık (%34,3), iştah kaybı (%33,1), diyare (%29,3), transaminazlarda artış (%27,6), kas-iskelet ağrısı (%26,5), lökopeni (%24,3) ve trombositopeni (%24,2)'dir.

Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE v.5.0) Derece 3 veya 4 en yaygın advers reaksiyonlar, nötropeni (%16,3), anemi (%9,2), yorgunluk (%7,5), lökopeni (%6,3), trombositopeni (%5,9), bulantı (%5,6), lenfopeni (%4,8), transaminazlarda artış (%3,9), hipokalemi (%3,5), kusma (%2,2), pnömoni (%1,9), diyare (%1,8), iştah kaybı (%1,7), febril nötropeni (%1,2), dispne (%1,2), kandaki bilirubin düzeyinde





artış (%1,1), ejeksiyon fraksiyonunda azalma (%1,1) ve kas-iskelet ağrısı (%1,1) 'dir. İAH (%1.2) dahil olmak üzere hastaların %1,5'inde Derece 5 advers reaksiyonlar meydana gelmiştir.

ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %32,2'sinde advers reaksiyonlara bağlı doz kesintileri meydana gelmiştir. Doz kesintisi ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyonlar nötropeni (%12,2), yorgunluk (%4,6), anemi (%3,9), lökopeni (%3,6), İAH (%2,8), trombositopeni (%2,8), üst solunum yolu enfeksiyonu (%2,3), mide bulantısı (%2,1) ve pnömoni (%2,1)'dir. ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %19,7'sinde doz azaltma meydana gelmiştir. Doz azaltma ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyonlar mide bulantısı (%4,8), yorgunluk (%4,0), nötropeni (%3,0) ve trombositopeni (%2,3)'tür. ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %12,1'inde advers reaksiyon nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Kalıcı olarak sonlandırma ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyon İAH (%8,5)'dir.

#### 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 ile tedavi edilen hastalarda advers reaksiyonlar**

Sistem organ sınıfı/tercih edilen terim veya gruplandırılmış terim	Sıklık
<b>Enfeksiyonlar ve infestasyonlar</b>	
Üst solunum yolu enfeksiyonu <sup>a</sup>	Çok yaygın
Pnömoni	Yaygın
<b>Kan ve lenf sistemi hastalıkları</b>	
Anemi <sup>b</sup>	Çok yaygın
Nötropeni <sup>c</sup>	Çok yaygın
Trombositopeni <sup>d</sup>	Çok yaygın
Lökopeni <sup>e</sup>	Çok yaygın
Lenfopeni <sup>f</sup>	Yaygın
Febril nötropeni	Yaygın
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	
İştah azalması	Çok yaygın
Hipokalemi <sup>g</sup>	Çok yaygın
Dehidratasyon	Yaygın



<b>Sistem organ sınıfı/tercih edilen terim veya gruplandırılmış terim</b>	<b>Sıklık</b>
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Baş ağrısı <sup>h</sup>	Çok yaygın
Baş dönmesi	Çok yaygın
Disguzi	Yaygın
<b>Göz hastalıkları</b>	
Bulanık görme <sup>i</sup>	Yaygın
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</b>	
İnterstitiyel akciğer hastalığı <sup>j</sup>	Çok yaygın
Öksürük	Çok yaygın
Dispne	Çok yaygın
Epistaksis	Çok yaygın
<b>Gastrointestinal hastalıkları</b>	
Mide bulantısı	Çok yaygın
Kusma	Çok yaygın
Diyare	Çok yaygın
Kabızlık	Çok yaygın
Karın ağrısı <sup>k</sup>	Çok yaygın
Stomatit <sup>l</sup>	Çok yaygın
Dispepsi	Çok yaygın
Abdominal distensiyon	Yaygın
Flatulans	Yaygın
Gastrit	Yaygın
<b>Hepato-bilier hastalıkları</b>	
Transaminazlarda artış <sup>m</sup>	Çok yaygın
<b>Deri ve deri altı doku hastalıkları</b>	
Alopesi	Çok yaygın
Döküntü <sup>n</sup>	Çok yaygın
Kaşıntı	Yaygın
Cilt hiperpigmentasyonu <sup>o</sup>	Yaygın
<b>Kas-iskelet bozukluklar ve bağ doku ve kemik hastalıkları</b>	
Kas-iskelet ağrısı <sup>p</sup>	Çok yaygın



Sistem organ sınıfı/tercih edilen terim veya gruplandırılmış terim	Sıklık
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>	
Yorgunluk <sup>q</sup>	Çok yaygın
Pireksi	Çok yaygın
Periferik ödem	Yaygın
<b>Araştırmalar</b>	
Kilo kaybı	Çok yaygın
Ejeksiyon fraksiyonunda azalma <sup>r</sup>	Çok yaygın
Kandaki alkalın fosfatta artış	Yaygın
Kandaki bilirubinde artış <sup>s</sup>	Yaygın
Kandaki kreatininde artış	Yaygın
<b>Yaralanma ve zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar</b>	
İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar <sup>t</sup>	Yaygın

<sup>a</sup> Grip, grip benzeri hastalık, nazofarenjit, farenjit, sinüzit, rinit ve üst solunum yolu enfeksiyonunu içerir.

<sup>b</sup> Anemi, hemoglobinde azalma, kırmızı kan hücre sayısında azalma ve hematokritte azalma içerir.

<sup>c</sup> Nötropeni ve nötrofil sayısında azalma içerir.

<sup>d</sup> Trombositopeni ve trombosit sayısında azalma içerir.

<sup>e</sup> Lökopeni ve beyaz kan hücre sayısında azalma içerir.

<sup>f</sup> Lenfopeni ve lenfosit sayısında azalma içerir.

<sup>g</sup> Hipokalemi ve kan potasyumunda azalma içerir.

<sup>h</sup> Baş ağrısı, sinüs baş ağrısı ve migren içerir.

<sup>i</sup> Tüm tümör türleri için, bulanık görme ve görme bozukluğu dahildir.

<sup>j</sup> Tüm tümör türleri için, interstisyel akciğer hastalığı, İAH olarak değerlendirilen: pnömoni (n = 56), interstisyel akciğer hastalığı (n = 46), organize pnömoni (n = 5), pnömoni (n = 3), pulmoner kitle (n = 1), akut solunum yetmezliği (n = 1), akciğer infiltrasyonu (n = 1), lenfanjit (n = 1), pulmoner fibroz (n = 1), solunum yetmezliği (n = 4), radyasyon pnömonisi (n = 1) ve alveolit (n = 2) olayları içerir.

<sup>k</sup> Karın rahatsızlığı, gastrointestinal ağrı, karın ağrısı, alt karın ağrısı ve üst karın ağrısını içerir.

<sup>l</sup> Stomatit, aftöz ülser, ağız ülseri, oral mukoza erozyonu, oral mukozal bül oluşumu ve oral mukoza erüpsiyonu içerir.

<sup>m</sup> Transaminazlarda artış, aspartat aminotransferaz artışı, alanin aminotransferaz artışı, gama-glutamiltansferaz artışı, anormal karaciğer fonksiyon testi ve anormal karaciğer fonksiyonu içerir.

<sup>n</sup> Tüm tümör türleri için, döküntü, püstüler döküntü, papüler döküntü, maküler döküntü, kaşıntılı döküntü ve makülopapüler döküntü içerir.

<sup>o</sup> Ciltte hiperpigmentasyon, ciltte renk değişikliği ve pigmentasyon bozukluğu içerir.

<sup>p</sup> Sırt ağrısı, kas ağrısı, ekstremitte ağrısı, kas-iskelet ağrısı, kas spazmları, kemik ağrısı, boyun ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı ve uzuv rahatsızlığı içerir.

<sup>q</sup> Asteni, yorgunluk, halsizlik ve uyuşukluk içerir.



- <sup>r</sup> Tüm tümör türleri için, LVEF azalması (n = 146) ve/veya ejeksiyon fraksiyonu azalması (n = 32), kalp yetmezliği (n = 3), konjestif kalp yetmezliği (n = 1) ve sol ventrikül disfonksiyonu (n = 1) tercihli terimlerden oluşan laboratuvar parametrelerini içerir.
- <sup>s</sup> Kan bilirubin artışı, hiperbilirubinemi, konjuge bilirubin artışı ve konjuge olmayan kan bilirubin artışı içerir.
- <sup>t</sup> Tüm tümör türleri için, infüzyonla ilişkili reaksiyon vakaları arasında titreme (n = 1), infüzyonla ilişkili reaksiyon (n = 11), aşırı duyarlılık (n = 2), kızarıklık (n = 1) ve enjeksiyon bölgesi reaksiyonu (n = 1) bulunur.

### Seçilmiş advers reaksiyonların tanımı

#### *İnterstisyel akciğer hastalığı /pnömoni*

Birden fazla tümör tipinde yapılan klinik çalışmalarda, ENHERTU 5,4 mg/kg ile tedavi edilen hastaların (n=944) %12,2'sinde İAH meydana gelmiştir. İAH vakalarının çoğu Derece 1 (%3,0) ve Derece 2 (%7,1)'dir. Derece 3 vakalar hastaların %1,0'ında meydana gelmiştir ve Derece 4 vakalar meydana gelmemiştir. Derece 5 (ölümcül) olaylar hastaların %1,2'sinde meydana gelmiştir. İlk başlangıca kadar geçen medyan süre 5,5 aydır (aralık: 26 gün ila 23,3 ay) (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

#### *Nötropeni*

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 5,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n = 944), hastaların %34,4'ünde nötropeni bildirilmiştir ve %16,3'ünde Derece 3 veya 4 olay görülmüştür. Başlangıç medyan süresi 43 gündür (aralık: 1 gün ila 24,8 ay) ve ilk olayın medyan süresi 22 gündür (aralık: 1 gün ila 14,7 ay). Hastaların %1,3'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=944), LVEF azalması 36 hastada (%3,8) bildirilmiş ve bunların 4'ü (%0,4) Derece 1, 27'si (%2,9) Derece 2 ve 5'i (%0,5) Derece 3'tür. Laboratuvar parametrelerine (ekokardiyogram veya MUGA taraması) bağlı olarak gözlemlenen LVEF azalması sıklığı, Derece 2 için 139/874 (%15,9) ve Derece 3 için 7 (%0,8)'dir. ENHERTU ile tedavi, tedaviye başlamadan önce LVEF'si %50'den az olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

### İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 5,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n = 944), tümü Derece 1 veya Derece 2 şiddetinde olan 16 hastada (%1,7) infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir. Derece 3 vakalar bildirilmemiştir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların üç vakası (%0,3) 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 %2,0'ı (34/1668) ENHERTU ile tedaviyi takiben trastuzumab derukstekana karşı antikor geliştirmiştir. Trastuzumab



derukstekana karşı tedavi ile ortaya çıkan nötralize edici antikorların insidansı %0,1 (1/1668)'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=944) %23,8'i 65 yaş veya üzeri ve %4'ü 75 yaş veya üzeridir. 65 yaşın altındaki hastalara (%42) kıyasla, 65 yaş ve üzeri hastalarda (%51), advers reaksiyonlar nedeniyle daha fazla tedavi kesintisine yol açan daha yüksek Derece 3-4 advers reaksiyon insidansı gözlenmiştir.

#### **Etnik farklılıklar:**

Klinik çalışmalarda, farklı etnik gruplara ait hastalar arasında maruziyet veya etkililik açısından anlamlı bir fark gözlenmemiştir.

### **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 (TÜFAM)'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 ajanlar, 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



bağlanmaktadır. 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 geçirgen 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.

*İn vitro* çalışmalar, trastuzumab ile aynı amino asit sekansına sahip olan trastuzumab derukstekanın antikör kısmının ayrıca Fc $\gamma$ RIIIa'ya ve tamamlayıcı C1q'ye bağlandığını göstermektedir. Antikör, HER2'yi aşırı eksprese eden insan meme kanseri hücrelerinde antikora bağlı hücrel sitotoksositeye (ADCC) aracılık eder. Ek olarak antikör, HER2'yi aşırı eksprese eden insan meme kanseri hücrelerinde fosfatidilinositol 3-kinaz (PI3-K) yolağı aracılığıyla sinyalleşmeyi inhibe eder.

### Klinik etkililik

#### *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 veya semptomatik beyin metastazları olan hastalar, klinik olarak anlamlı kalp hastalığı öyküsü olan hastalar ve metastatik durumda daha önce bir anti-HER2 antikoru 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, 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); önceden tedavi edilmiş ve stabil beyin metastazları (%21,8); 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. Genel sağkalım (OS), analiz sırasında olgunlaşmamıştır.

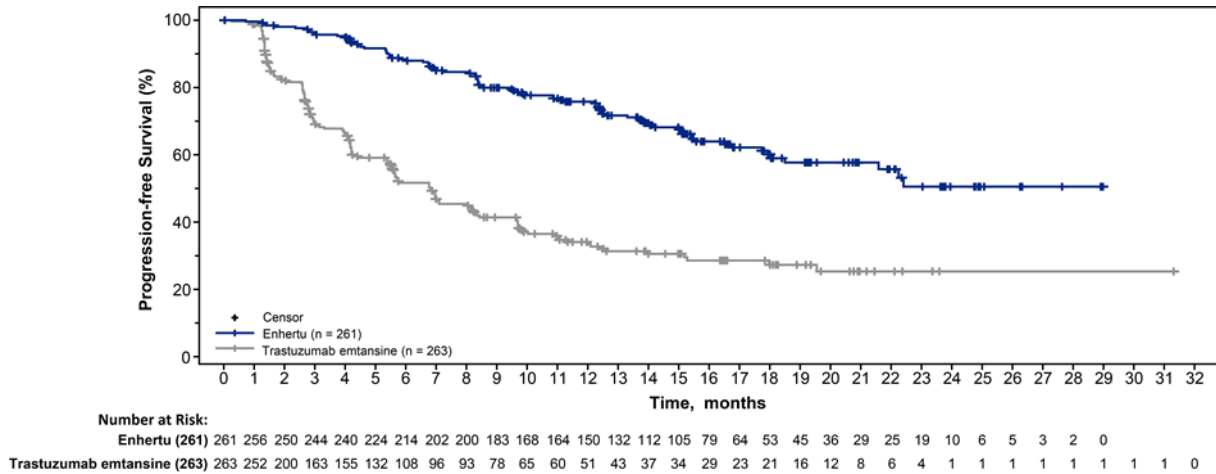
**Tablo 4: DESTINY-Breast03'teki etkililik sonuçları (tedavi amaçlı analiz seti)**

Etkililik Parametresi	ENHERTU N = 261	trastuzumab emtansin N = 263
<b>BICR'ye göre progresyonsuz sağkalım (PFS)</b>		
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 <sup>†</sup>	
<b>Genel sağkalım (OS)</b>		
Olay sayısı (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Medyan, ay (%95 GA)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
9 ayda genel sağkalım (%95 GA)	%96,1 (92,8; 97,9)	%91,3 (87,1; 94,2)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,55 (0,36; 0,86)	
<b>BICR'ye göre doğrulanmış objektif yanıt oranı (ORR)</b>		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
%95 GA	(74,3; 84,4)	(28,5; 40,3)
Tam yanıt n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
Kısmi yanıt n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)
<b>BICR'ye göre yanıt süresi</b>		
Medyan, ay (%95 GA)	NR (20,3; NE)	NR (12,6; NE)

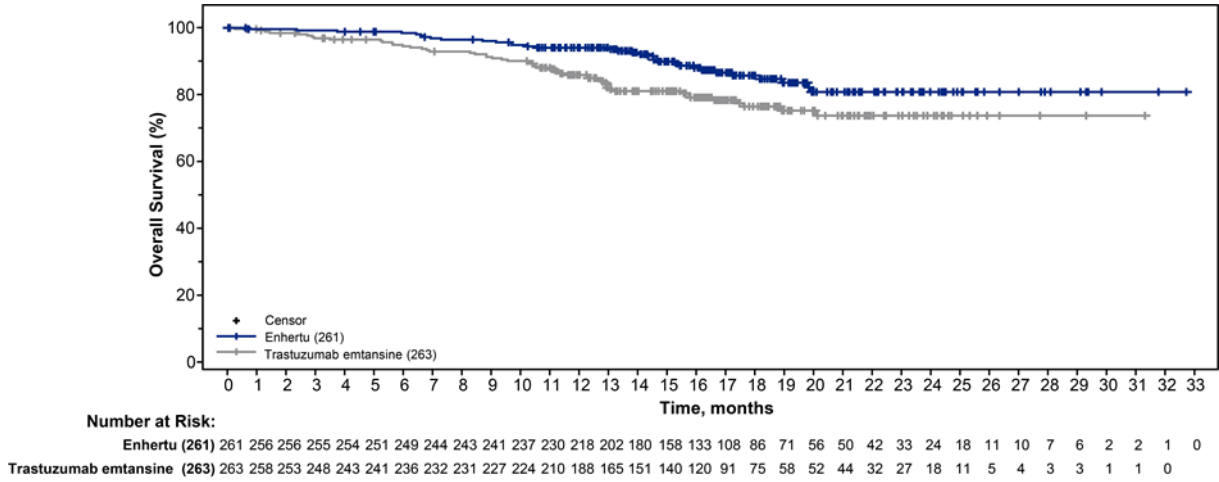
GA= güven aralığı; NE = tahmin edilemez; NR = ulaşılamadı

<sup>†</sup>6 ondalık basamak olarak sunulur

**Şekil 1: BICR'ye göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier grafiği (tedavi amaçlı analiz seti)**



**Şekil 2: Genel sağkalımın Kaplan-Meier grafiği (tedavi amaçlı analiz seti)**



Önceki pertuzumab tedavisi, hormon reseptör durumu, önceden belirlenmiş alt gruplarda benzer PFS sonuçları gözlemlenmiştir.

#### *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 gerekiyordu. 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, Solid Tümörlerde Yanıt Değerlendirme Kriterlerine (RECIST v1.1) 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 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  $\geq 6$  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 5'te gösterilmiştir.

**Tablo 5: DESTINY-Breast01'deki etkililik sonuçları (tedavi amaçlı analiz seti)**

	<b>DESTINY-Breast01 N = 184</b>
<b>Doğrulanmış objektif yanıt oranı (%95 GA)*<sup>†</sup></b>	%61,4 (54; 68,5)
Tam yanıt (CR)	%6,5
Kısmi yanıt (PR)	%54,9
<b>Yanıt süresi<sup>‡</sup></b>	
Medyan, ay (%95 GA)	20,8 (15; NR)
Yanıt süresi $\geq 6$ ay olan % (%95 GA) <sup>§</sup>	%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.

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

<sup>‡</sup>Sansürlü verilere sahip 73 hasta içerir

<sup>§</sup>Kaplan-Meier tahminine dayalı

NR = ulaşılamadı

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

### Pediyatrik popülasyon

Meme 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 topoizomera z I inhibitörü DXd'nin merkezi bölmesinin dağılım hacminin (Vc) sırasıyla 2,68 L ve 27,0 L olduğu tahmin edilmiştir.

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

*İn 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 yolaklar aracılığıyla küçük peptitlere ve amino asitlere indirgenmesi beklenir.

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

### Eliminasyon:

Popülasyon farmakokinetik analizinde, metastatik HER2 pozitif meme kanserli hastalarda trastuzumab derukstekanın intravenöz uygulamasını takiben, trastuzumab derukstekan klirensinin 0,41 L/gün ve DXd klirensinin 19,6 L/saat olduğu hesaplanmıştır. Metastatik HER2 pozitif meme kanserli hastalar için popülasyon farmakokinetik analizine dayanarak DXd klirensinin 446 L/gün olduğu hesaplanmıştır. 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.

### İn vitro etkileşimler:

*ENHERTU'nun diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerindeki etkileri*

*İn vitro* çalışmalar, DXd'nin CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 ve 3A dahil olmak üzere majör CYP450 enzimlerini inhibe etmediğini göstermektedir. *İn 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 % 30 ve merkezi dağılım hacmi için sırasıyla %15 ve %47'dir. 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]  $\geq$  60 ve <90 mL/dk) veya orta derecede (CLcr  $\geq$  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  $\geq$  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 topoizomerez 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 fertiletete 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

24 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 ile 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 ( $\leq 30$  °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 flakonu, 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.
- Flakonu tamamen çözünene kadar hafifçe döndürünüz. Çalkalamayınız.



- Hemen kullanılmayacaksa, sulandırılmış ENHERTU flakonlarını, sulandırıldığı andan itibaren 24 saate kadar buzdolabında 2 °C ila 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 ila 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 ila 8 °C) saklandıysa, uygulamadan önce çözeltinin ışıktan korunarak oda sıcaklığına gelmesi sağlanır.
- ENHERTU'yu yalnızca 0,2 $\geq$  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 ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü” yönetmeliklerine uygun olarak imha edilmelidir.

## **7. RUHSAT SAHİBİ**

Daiichi Sankyo İlaç Tic. Ltd. Şti.  
Ünalın Mah. Libadiye Cad.  
Emaar Square Sit. F Blok Apt.  
No:82 F/57 34700  
Üsküdar/İstanbul  
Tel: 0 216 577 65 05



Faks: 0 216 577 65 07

**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**

