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 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.

Diğer rezeke edilemeyen veya metastatik solid tümörler
Monoterapi olarak ENHERTU, rezeke edilemeyen veya metastatik HER2-pozitif (IHC3+) solid tümörleri olan, daha önce tedavi görmüş ve uygun başka hiçbir tedavi seçeneği bulunmayan yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (bkz Bölüm 4.4 ve Bölüm 5.1; biyobelirteç tabanlı hasta seçimleri için bkz. Bölüm 4.2).

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.

Diğer rezeke edilemeyen veya metastatik solid tümörler
Solid tümörler için trastuzumab derukstekan ile tedavi edilen hastaların, CE işareti taşıyan bir tıbbi IVD cihazıyla değerlendirilen HER2-pozitif (IHC 3+) tümör durumu belgelenmiş olmalıdır. CE işareti taşıyan bir IVD mevcut değilse, HER2 durumu onaylı alternatif bir test ile değerlendirilmelidir.

Pozoloji:

Meme kanseri, KHDAK ve Diğer rezeke edilemeyen veya metastatik solid tümörler
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 vücut ağırlığıdır.

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 vücut ağırlığıdır.

Başlangıç dozu 90 dakikalık intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmalıdır. Önceki infüzyon iyi tolere edildiyse, 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, KHDAK ve Diğer Solid Tümörler	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)/pnömonit	Asemptomatik İAH/pnömonit (Derece 1)		Derece 0'a düzelene kadar ENHERTU'ya ara veriniz, ardından: • 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/pnömonitten şüphelenildiği anda kortikosteroid tedavisini düşününüz (bkz. Bölüm 4.4).
	Semptomatik İAH/pnömonit (Derece 2 veya üstü)		• ENHERTU'yu kalıcı olarak sonlandırınız. • İAH/pnömonitten şüphelenildiği anda hemen kortikosteroid tedavisine başlayınız (bkz. Bölüm 4.4).
Nötropeni	Derece 3 (1-0,5 × 10^9/L'den az)		• Derece 2 veya daha azına düzelene kadar ENHERTU'ya ara veriniz, ardından aynı doza devam ediniz.
	Derece 4 (0,5 × 10^9/L'den az)		• Derece 2 veya daha azına düzelene kadar ENHERTU'ya ara veriniz. • Dozu bir seviye azaltınız (bkz. Tablo 1).
Febril nötropeni	Mutlak nötrofil sayısı 1 × 10^9/L'den az ve sıcaklık 38,3°C'den yüksek veya bir saatten uzun süre sürekli 38 °C veya daha yüksek sıcaklık		• Düzelene kadar ENHERTU'ya ara veriniz. • Dozu bir seviye azaltınız (bkz. Tablo 1).
Sol ventrikül disfonksiyonu (LVD)	Sol ventrikül ejeksiyon fraksiyonu (LVEF) %45'ten fazla ve başlangıca göre mutlak azalma %10 ila %20'dir.		• ENHERTU ile tedaviye devam ediniz.
	LVEF %40 ila %45	Ve başlangıca göre mutlak azalma %10'dan az	• ENHERTU ile tedaviye devam ediniz. • LVEF değerlendirmesini 3 hafta içinde tekrarlayınız.
		Ve başlangıca göre mutlak azalma %10 ila %20'dir.	• ENHERTU'ya ara veriniz. • LVEF değerlendirmesini 3 hafta içinde tekrarlayınız. • LVEF başlangıca göre %10'a kadar iyileşmezse, ENHERTU'yu kalıcı olarak sonlandırınız.

Advers reaksiyon	Şiddeti		Tedavi değişikliği
			• LVEF başlangıca göre %10'a kadar iyileşirse, aynı dozda ENHERTU ile tedaviye devam ediniz.
	LVEF %40'ın altında veya başlangıca göre mutlak azalma %20'den fazladır		• 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)		• 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 siklusa 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] ≥ 60 ve < 90 mL/dak) veya orta derece (CLcr ≥ 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 belirlenememektedir. Orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda tedaviyi bırakmada artışa neden olan daha yüksek insidansta Derece 1 ve 2 İAH/Pnömonit 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/Pnömonit 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, sınırlı 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.

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.

<u>İzlenebilirlik</u>

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

<u>İnterstisyel akciğer hastalığı/pnömonit</u>

ENHERTU ile interstisyel akciğer hastalığı (İAH) ve/veya pnömonit 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/pnömonit belirti ve semptomları açısından izlenmelidir. İAH/pnömonit kanıtları derhal araştırılmalıdır. İAH/pnömonit 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/pnömonit için kortikosteroid tedavisi düşünülmelidir (örn. ≥ 0,5 mg/kg/gün prednizolon veya eşdeğeri). ENHERTU, Derece 0'a düzelinceye kadar durdurulmalıdır ve Tablo 2'deki talimatlara göre devam ettirilebilir (bkz. Bölüm 4.2). Semptomatik İAH/pnömonit (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/pnömonit teşhisi konan hastalarda ENHERTU kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). İAH/pnömonit öyküsü olan ya da orta veya ileri derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda İAH/pnömonit 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 disfonksiyonu

Anti-HER2 tedavileri ile sol ventrikül disfonksiyonu (LVD) 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. LVD 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).

Diğer rezeke edilemeyen veya metastatik solid tümörlerde etkililik

ENHERTU'nun diğer rezeke edilemeyen veya metastatik HER2-pozitif (IHC3+) solid tümörlerdeki etkililiği, yetişkin hastaları kapsayan çalışmalarda (N = 192) kanıtlanmıştır. ENHERTU'nun bu endikasyondaki olumlu etkileri, tümör türleri genelinde objektif yanıt oranı ve yanıt süresi temelinde gösterilmiştir. Etki, tümör türüne bağlı olarak kantitatif olarak farklılık gösterebilir (bkz. Bölüm 5.1). Bu nedenlerle, ENHERTU yalnızca klinik yararı kanıtlanmış tedavi seçeneklerinin bulunmadığı durumlarda veya bu tür tedavi seçeneklerinin tükenmiş olduğu durumlarda (yani, uygun tedavi seçeneğinin bulunmadığı durumlarda) kullanılmalıdır.

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 topoizomeraz 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=3057) alan hastalarda değerlendirilmiştir. Bu havuzdaki medyan tedavi süresi 9,9 aydır (aralık: 0,2 ila 76 ay).

En yaygın advers reaksiyonlar bulantı (%70,3), yorgunluk (%56,9), kusma (%36,5), nötropeni (%35,9), anemi (%35,4), alopesi (%34,4), kabızlık (%33), diyare (%30,3), iştah azalması (%29,3), transaminazlarda artış (%27,2), kas-iskelet ağrısı (%24), trombositopeni (%23,3) ve lökopenidir (%20,7).

Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE v.5.0) Derece 3 veya 4 en yaygın advers reaksiyonlar, nötropeni (%18,5), anemi (%9,9), yorgunluk (%8,2), lökopeni (%5,8), trombositopeni (%5,2), bulantı (%4,8), lenfopeni (%4,2), hipokalemi (%3,6), transaminazlarda artış (%3,6), diyare (%2,5), kusma (%2,4), iştah azalması (%1,6), pnömoni (%1,4) ve ejeksiyon fraksiyonunda azalmadır (%1). İAH/pnömonit (%1) dahil olmak üzere hastaların %1,1'inde Derece 5 advers reaksiyonlar meydana gelmiştir.

ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %34,2'sinde advers reaksiyonlara bağlı doz kesintileri meydana gelmiştir. Doz kesintisi ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyonlar nötropeni (%12,7), yorgunluk (%4,4), anemi (%4,3), üst solunum yolu enfeksiyonu (%3,8) lökopeni (%3,1), İAH/pnömonit (%3), trombositopeni (%2,8) ve pnömonidir (2,5). ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %21,1'inde doz azaltma meydana gelmiştir. Doz azaltma ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyonlar yorgunluk (%5,9), mide bulantısı (%4,9), nötropeni (%3,3) ve trombositopenidir (%2,2). ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %10,8'inde advers reaksiyon nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Kalıcı olarak sonlandırma ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyon İAH'dir (%8,7).

ENHERTU 6,4 mg/kg
Havuzlanmış güvenlilik popülasyonu, klinik çalışmalarda çok sayıda tümör tipinde en az bir doz ENHERTU 6,4 mg/kg (n = 1133) alan hastalarda değerlendirilmiştir. Bu havuzdaki medyan tedavi süresi 5,1 aydır (aralık: 0,4 ila 41 ay).

En yaygın advers reaksiyonlar bulantı (%64,3), yorgunluk (%57,3), anemi (%47,9), iştah azalması (%46,8), nötropeni (%45,9), kusma (%34,7), diyare (%33), trombositopeni (%32,9), lökopeni (%31,2), alopesi (%29), kabızlık (%28,2) ve transaminazlarda artıştır (%26,4).

Advers Olaylar için Ulusal Kanser Enstitüsü Ortak Terminoloji Kriterleri (NCI-CTCAE v.5.0) Derece 3 veya 4 advers reaksiyonlar, nötropeni (%28,4), anemi (%22,8), lökopeni (%12,3), trombositopeni (%10,8), yorgunluk (%8,6), hipokalemi (%5,8), pansitopeni (%5,6), bulantı (%5,6), lenfopeni (%5,5), iştah azalması (%5,3), transaminazlarda artış (%3,6), pnömoni (%3), febril nötropeni (%2,6), kusma (%2,6), diyare (%1,9), kilo kaybı (%1,7), karın ağrısı (%1,5), kandaki alkalen fosfatazda artış (%1,2), interstisyel akciğer hastalığı (İAH, %1,1), ve ejeksiyon fraksiyonunda azalmadır (%1,1). İAH (%1,6) dahil olmak üzere hastaların %2,2'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 (%14,7), anemi (%8,5), yorgunluk (%6), İAH (%4,7), lökopeni (%3,9), pnömoni (%3,3), trombositopeni (%3,2), iştah azalması (%2,7) ve üst solunum yolu enfeksiyonudur (%2,6). ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %29,1'inde doz azaltma meydana gelmiştir. Doz azaltma ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyonlar yorgunluk (%8,4), nötropeni (%6,4), bulantı (%5,6), iştah azalması (%4,1) ve trombositopenidir (%3,8). ENHERTU ile tedavi edilen hastaların %13,8'inde advers reaksiyon nedeniyle tedavi sonlandırılmıştır. Kalıcı olarak sonlandırma ile ilişkili en sık görülen advers reaksiyon İAH'dir (%10,1).

ENHERTU 6,4 mg/kg ile tedavi edilen (n = 546) mide kanserli hastaların %19,2'sinde 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 (≥1/10), yaygın (≥1/100 ila <1/10), yaygın olmayan (≥1/1.000 ila <1/100), seyrek (≥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]	Üst solunum yolu enfeksiyonu[a]
Yaygın	Pnömoni	Pnömoni

Sistem organ sınıfı Sıklık kategorisi	**5,4 mg/kg** Advers reaksiyon	**6,4 mg/kg** Advers reaksiyon
Kan ve lenf sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Anemi[b], trombositopeni[d], nötropeni[c], lökopeni[e]	Anemi[b], nötropeni[c], trombositopeni[d], lökopeni[e], lenfopeni[f]
Yaygın	Lenfopeni[f], pansitopeni[g]	Febril nötropeni, pansitopeni[g]
Yaygın olmayan	Febril nötropeni	
Metabolizma ve beslenme hastalıkları		
Çok yaygın	Hipokalemi[h], iştah azalması	Hipokalemi[h], iştah azalması
Yaygın	Dehidratasyon	Dehidratasyon
Sinir sistemi hastalıkları		
Çok yaygın	Baş ağrısı[i]	
Yaygın	Baş dönmesi, disguzi	Baş dönmesi, baş ağrısı[i], disguzi
Göz hastalıkları		
Yaygın	Kuru göz, bulanık görme[j]	Kuru göz, bulanık görme[j]
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları		
Çok yaygın	İnterstisyel akciğer hastalığı[k], öksürük	İnterstisyel akciğer hastalığı[k], öksürük
Yaygın	Dispne, epistaksis	Dispne, epistaksis
Gastrointestinal hastalıkları		
Çok yaygın	Kusma, mide bulantısı, diyare, karın ağrısı[l], kabızlık, stomatit[m], dispepsi	Mide bulantısı, kusma, diyare, kabızlık, karın ağrısı[l], stomatit[m],
Yaygın	Gastrit, abdominal distansiyon, flatulans	Dispepsi, abdominal distansiyon, gastrit, flatulans
Hepato-bilier hastalıkları		
Çok yaygın	Transaminazlarda artış[n]	Transaminazlarda artış[n]
Deri ve deri altı doku hastalıkları		
Çok yaygın	Alopesi	Alopesi
Yaygın	Döküntü[o], cilt hiperpigmentasyonu[p], kaşıntı	Döküntü[o], kaşıntı, cilt hiperpigmentasyonu[p]
Kas-iskelet bozukluklar ve bağ doku ve kemik hastalıkları		
Çok yaygın	Kas-iskelet ağrısı[q]	Kas-iskelet ağrısı[q]
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları		
Çok yaygın	Yorgunluk[r], pireksi	Yorgunluk[r], pireksi, periferik ödem

Sistem organ sınıfı Sıklık kategorisi	**5,4 mg/kg** Advers reaksiyon	**6,4 mg/kg** Advers reaksiyon
Yaygın	Periferik ödem	
Araştırmalar		
Çok yaygın	Ejeksiyon fraksiyonunda azalma[s], kilo kaybı	Ejeksiyon fraksiyonunda azalma[s], kilo kaybı
Yaygın	Kandaki bilirubinde artış[t], kandaki kreatininde artış, kandaki alkalen fosfatazda artış	Kandaki alkalen fosfatazda artış, kandaki bilirubinde artış[t], kandaki kreatininde artış
Cerrahi ve tıbbi prosedürler		
Yaygın olmayan	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar[u]	İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar[u]

[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] Pansitopeni, aynı laboratuvar numune toplama tarihi ve/veya tercih edilen terim pansitopeniye göre Hemoglobin seviyesi < 100 g/L, Nötrofil < $1,5x10^9$/L ve Trombosit < $100x10^9$/L olan üç kriterin tümünü karşılayan bir durum olarak tanımlanmıştır.

[h] Hipokalemi ve kan potasyumunda azalma içerir.

[i] 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.

[j] Tüm tümör türleri için, bulanık görme ve görme bozukluğu dahildir.

[k] 5,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için, interstisyel akciğer hastalığı, İAH olarak değerlendirilen: akut solunum yetmezliği (n=2), alveolit (n=2), atipik pnömoni (n=1), bronşektazi (n=1), bronşit (n=1), hastalık progresyonu (n=1), hipersensitivite pnömoniti (n=1), idiopatik interstisyel pnömoni (n=1), interstisyel akciğer hastalığı (n = 121), alt solunum yolu enfeksiyonu (n=1), akciğer hastalığı (n=1), akciğer infiltrasyonu (n = 1), akciğer opasitesi (n=4), lenfanjit (n = 1), organize pnömoni (n=13), pnömoni (n=9), bakteriyel pnömoni (n=2), fungal pnömoni (n=1), pnömonit (n=160), pulmoner fibroz (n = 2), pulmoner kitle (n=1), pulmoner toksisite (n=4), radyasyon pnömoniti (n=6), solunum yetmezliği (n=5) olaylarını içerir. 6,4 mg/kg dozunda tüm tümör tipleri için interstisyel akciğer hastalığı, ilaçla ilişkili İAH olarak değerlendirilen: alveolit (n=1), interstisyel akciğer hastalığı (n=68), akciğer opasitesi (n=2), organize pnömoni (n =4), pnömoni (n=1), pnömonit (n=98), pulmoner toksisite (n=1), radyasyon pnömoniti (n = 1) ve solunum yetmezliği (n=5) olaylarını içerir.

[l] Karın rahatsızlığı, gastrointestinal ağrı, karın ağrısı, alt karın ağrısı ve üst karın ağrısını içerir.

[m] 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 stomatit, aftöz ülser ve ağız ülserini içerir.

[n] Transaminazlarda artış, alanin aminotransferaz artışı, aspartat aminotransferaz artışı, gama-glutamiltransferaz artışı, anormal karaciğer fonksiyon, anormal karaciğer fonksiyon testi, karaciğer fonksiyon testi artışı ve hipertransaminazemi içerir.

[o] 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, papüler döküntü ve kaşıntılı döküntü içerir.

[p] 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.

[q] Sırt ağrısı, kas ağrısı, ekstremite ağrısı, kas-iskelet ağrısı, kas spazmları, kemik ağrısı, boyun ağrısı, kas-iskelet göğüs ağrısı ve uzuv rahatsızlığı içerir.

[r] Asteni, yorgunluk, halsizlik ve uyuşukluk içerir.

[s] 5,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için ejeksiyon fraksiyonu azalması; LVEF azalması (n = 434) ve/veya ejeksiyon fraksiyonu azalması (n = 170), kalp yetmezliği (n = 5), akut kalp yetmezliği (n=1), kronik kalp yetmezliği (n=2), konjestif kalp yetmezliği (n = 1) ve sol ventrikül disfonksiyonu (n = 4) tercihli terimlerden oluşan laboratuvar parametrelerini içerir. 6,4 mg/kg dozunda tüm tümör tipleri için ejeksiyon fraksiyonu azalması; LVEF azalması (n=125) ve/veya ejeksiyon fraksiyonu azalması (n =20), sol ventriküler disfonksiyon (n =1), kalp yetmezliği (n=2), akut kalp yetmezliği (n=1) ve konjestif kalp yetmezliği (n=1) tercihli terimlerden oluşan laboratuvar parametrelerini içerir.

[t] 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.

[u] 5,4 mg/kg dozunda tüm tümör türleri için, infüzyonla ilişkili reaksiyon vakaları arasında infüzyonla ilişkili reaksiyon (n = 26) ve aşırı duyarlılık (n = 3) 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 /pnömonit

Birden fazla tümör tipinde yapılan klinik çalışmalarda, ENHERTU 5,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda, hastaların (n=2553) %13,8'inde İAH, pnömonit, organize pnömoni ve akut interstisyel pnömonit, araştırmacı tarafından bildirilmiştir. İAH/pnömonit, hastaların %12,9'unda değerlendirme ile doğrulanmış, hastaların %8,7'sinde ilacın kesilmesine ve %3'ünde ilaca ara verilmesine yol açmıştır. İAH/pnömonit vakalarının çoğu Derece 1 (%3) ve Derece 2 (%8,1)'dir. Derece 3 vakalar hastaların %0,7'sinde meydana gelmiştir ve bir Derece 4 vaka meydana gelmiştir. Derece 5 (ölümcül) olaylar hastaların %1'inde meydana gelmiştir. Önceden mevcut İAH olduğu doğrulanan iki hasta dahil ilk başlangıca kadar geçen medyan süre 5,5 aydır (aralık: -0,3 ila 40,2) 279,5 günlük bir medyan takipte, doğrulanan İAH/pnömonitli hastaların %26,8'i için iyileşme bildirilmemiştir (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 = 1133) %16,9'unda İAH, pnömonit, organize pnömoni ve akut interstisyel pnömonit meydana gelmiştir. Hastaların %15,4'ünde İAH/pnömonit, değerlendirme sonucunda doğrulanmıştır; bu durum, hastaların %10,1'inde ilacın kesilmesine, %4,7'sinde ise ilacın ara verilmesine yol açmıştır. İAH/pnömonit vakalarının çoğu Derece 1 (%4,1) ve Derece 2 (%8,6)'dır. Derece 3 vakalar hastaların %1,1'inde meydana gelmiştir ve bir Derece 4 vaka meydana gelmiştir. Derece 5 (ölümcül) olaylar hastaların %1,6'sında meydana gelmiştir. İlk başlangıca kadar geçen medyan süre 4,1 aydır (aralık: -0.5 ila 21), bunlara önceden var olan İAH tanısı konmuş iki hasta da dahildir. Medyan takip süresi 251 gün olan, İAH/pnömonit tanısı konmuş hastaların %37,4'ünde iyileşme bildirilmemiştir (bkz. Bölüm 4.2 ve 4.4).

Nötropeni

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 5,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n = 3057), hastaların %35,9'unda nötropeni bildirilmiştir ve %18,5'inde Derece 3 veya 4 olay görülmüştür. Başlangıca kadar geçen medyan süre 43 gündür (aralık: 0 gün ila 51,5

ay) ve ilk olayın medyan süresi 22 gündür (aralık: 1 gün ila 30,9 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 = 1133), hastaların %45,9'unda nötropeni bildirilmiştir ve %28,4'ünde Derece 3 veya 4 olay görülmüştür. Başlangıca kadar geçen medyan süre 16 gündür (aralık: 1 gün ila 24,8 ay) ve ilk olayın medyan süresi 9 gündür (aralık: 1 gün ila 17,2 ay). Hastaların %2,6'sında febril nötropeni bildirilmiştir ve %0.1'i Derece 5'tir (bkz. Bölüm 4.2).

Sol ventrikül disfonksiyonu
Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 5,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n=3057), sol ventrikül disfonksiyonu 181 hastada (%5,9) bildirilmiş ve bunların 17'si (%0,6) Derece 1, 147'si (%4,8) Derece 2 ve 16'sı (%0,5) Derece 3 ve 1'i (<%0,1) Derece 4'tür. Laboratuvar parametrelerine (ekokardiyogram veya MUGA taraması) bağlı olarak gözlemlenen LVEF azalması sıklığı, Derece 2 için 411/2740 (%15) ve Derece 3 için 22/2740'tır (%0,8). ENHERTU ile tedavi, tedaviye başlamadan önce LVEF'si %50'den az olan hastalarda çalışılmamıştır (bkz. Bölüm 4.2).

Sol ventrikül disfonksiyonu, 31/3057 (%1) hastada tedaviye ara verilmesine yol açmıştır. En kötü derece LVEF'ye kadar geçen medyan süre 6,9 aydı ve en kötü derece LVEF'den iyileşmeye (≥%90 başlangıç) kadar geçen medyan süre 2,8 aydı.

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 6,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n = 1133), LVEF azalması 23 hastada (%2) bildirilmiştir ve bunların 1'i (%0,1) Derece 1, 16'sı (%1,4) Derece 2 ve 6'sı (%0,5) Derece 3'tür. Laboratuvar parametrelerine (ekokardiyogram veya MUGA taraması) bağlı olarak gözlemlenen LVEF azalması sıklığı, Derece 2 için 114/953 (%12) ve Derece 3 için 11/953'tür (%1,2).

Sol ventrikül disfonksiyonu, 6/1133 (%0,5) hastada tedaviye ara verilmesine yol açmıştır. En kötü derece LVEF'ye kadar geçen medyan süre 5,5 aydı ve en kötü derece LVEF'den iyileşmeye (≥%90 başlangıç) kadar geçen medyan süre 2,8 aydı.

<u>İnfüzyonla ilişkili reaksiyonlar</u>

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 5,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n = 3057), çoğunluğu Derece 1 veya Derece 2 şiddetinde olan 29 hastada (%0,9) infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bildirilmiştir. İnfüzyonla ilişkili reaksiyonların altı vaka (%0,2) doz kesintilerine yol açmıştır ve bir vaka (<%0,1) ilacın sonlandırılmasına yol açmıştır.

Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 6,4 mg/kg ile tedavi edilen hastalarda (n = 1133), tümü Derece 1 veya Derece 2 şiddetinde olan 7 hastada (%0,6) 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.

<u>İmmünojenisite</u>

Tüm terapötik proteinlerde olduğu gibi, immünojenisite potansiyeli vardır. Klinik çalışmalarda değerlendirilen 5,4 mg/kg ve 6,4 mg/kg dozlarda, değerlendirilebilir hastaların %2,2'si (70/3124) ENHERTU ile tedaviyi takiben trastuzumab derukstekana karşı antikor geliştirmiştir. Trastuzumab derukstekana karşı tedavi ile ortaya çıkan nötralize edici antikorların insidansı %0,1'dir (3/3124). Antikor gelişiminin ENHERTU farmakokinetiği, güvenliliği ve/veya etkililiği üzerinde belirgin bir etkisi bulunmamaktadır.

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=3057) %27,1'i 65 yaş veya üzeri ve %5,8'i 75 yaş veya üzeridir. 65 yaşın altındaki hastalara (%44,3) kıyasla, 65 yaş ve üzeri hastalarda (%48,2), advers reaksiyonlar nedeniyle daha fazla tedavi kesintisine yol açan daha yüksek Derece 3-4 advers reaksiyon insidansı gözlenmiştir. Ölümcül advers reaksiyonların insidansı, 65 yaş veya üzeri hastalarda %2,2 ve 65 yaşından küçük hastalarda %0,8'di.
Çoklu tümör tiplerinde yapılan klinik çalışmalarda ENHERTU 6,4 mg/kg ile tedavi edilen 1133 hastanın %39,6'sı 65 yaş veya üzeri ve %7,9'u 75 yaş veya üzeridir. 65 yaş ve üzeri hastalarda gözlemlenen Derece 3 ve 4 advers reaksiyon insidansı %60,8 ve genç hastalarda %61,1'dir. 75 yaş altı hastalara (%60,7) kıyasla 75 yaş ve üzeri hastalarda (%64,4) daha yüksek Derece 3 ve 4 advers reaksiyon insidansı gözlemlenmiştir. 75 yaşın altındaki hastalara (%21,2 ve %1,6) kıyasla 75 yaş ve üzeri hastalarda, ciddi advers reaksiyonların (%34,4) ve ölümcül olayların (%4,4) 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 (%58,3'e karşı %29,4), anemi (%55,2'ye karşı %38,3), lökopeni (%46,7'ye karşı %10,5) ve trombositopeni (%43,1'e karşı %19,3) insidansı (≥%10 fark) daha yüksek bulunmuştur. Asyalı olmayan hastaların %0,8'ine kıyasla Asyalı hastaların %3,4'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 (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 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 topoizomeraz I inhibitörü (DXd) olan derukstekana ekli hümanize bir anti-HER2 IgGl'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 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 antikor kısmının ayrıca FcγRIIIa'ya ve tamamlayıcı C1q'ye bağlandığını göstermektedir. Antikor, HER2'yi aşırı eksprese eden insan meme kanseri hücrelerinde antikora bağlı hücresel sitotoksisiteye (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 çıkarılamayan 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/pnömonit veya tarama sırasında İAH/pnömonit 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 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, 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

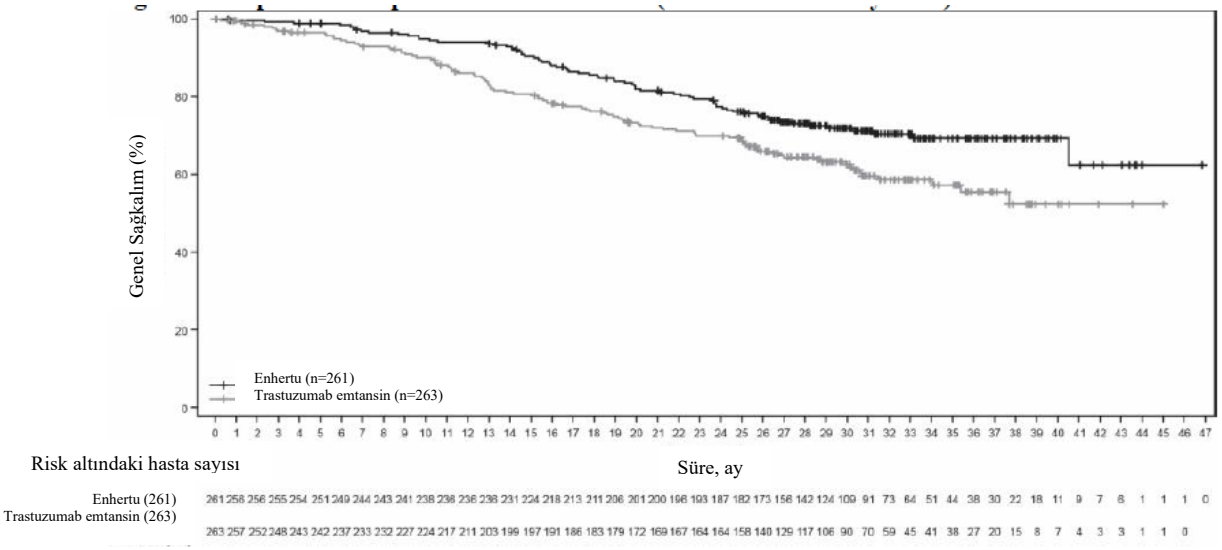
†6 ondalık basamak olarak sunulur

[a] Veri kesimi 21 Mayıs 2021

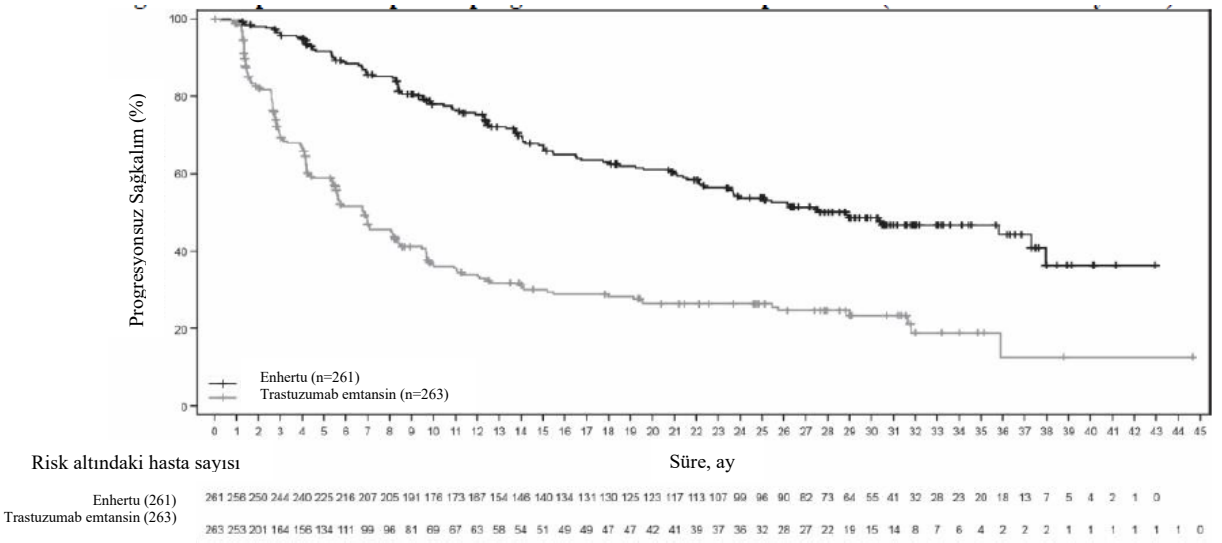
[b] Veri kesimi 25 Temmuz 2022, önceden planlanmış OS ara analizi için

[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

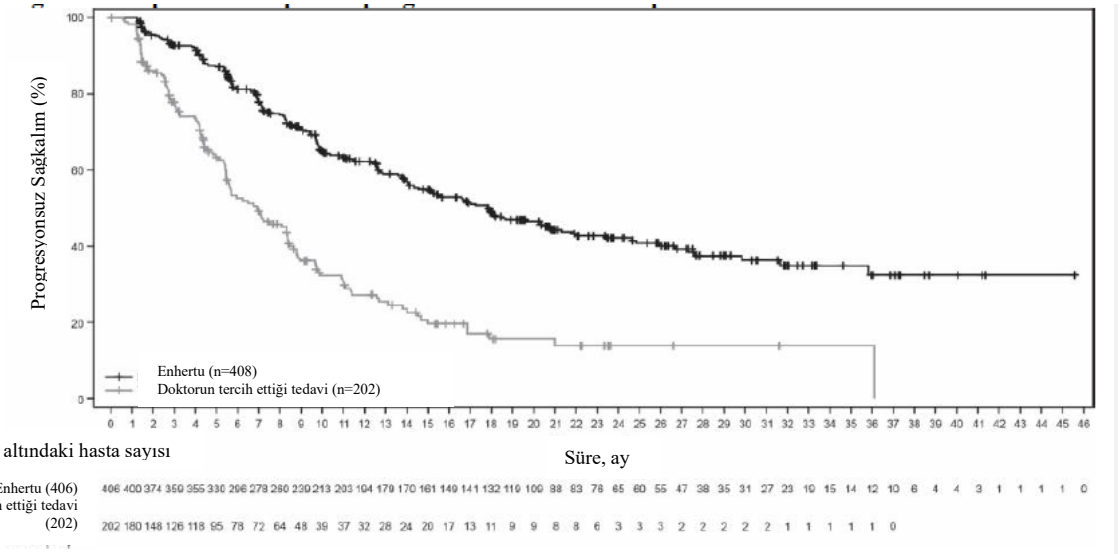
Etkililik Parametresi	**ENHERTU N = 406**	**Doktorun tercih ettiği tedavi N = 202**
BICR'ye göre PFS		
Olay sayısı (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Medyan, ay (%95 GA)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,36 (0,28; 0,45)	
p-değeri	p < 0,000001[†]	
Genel sağkalım (OS)		
Olay sayısı (%)	143 (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

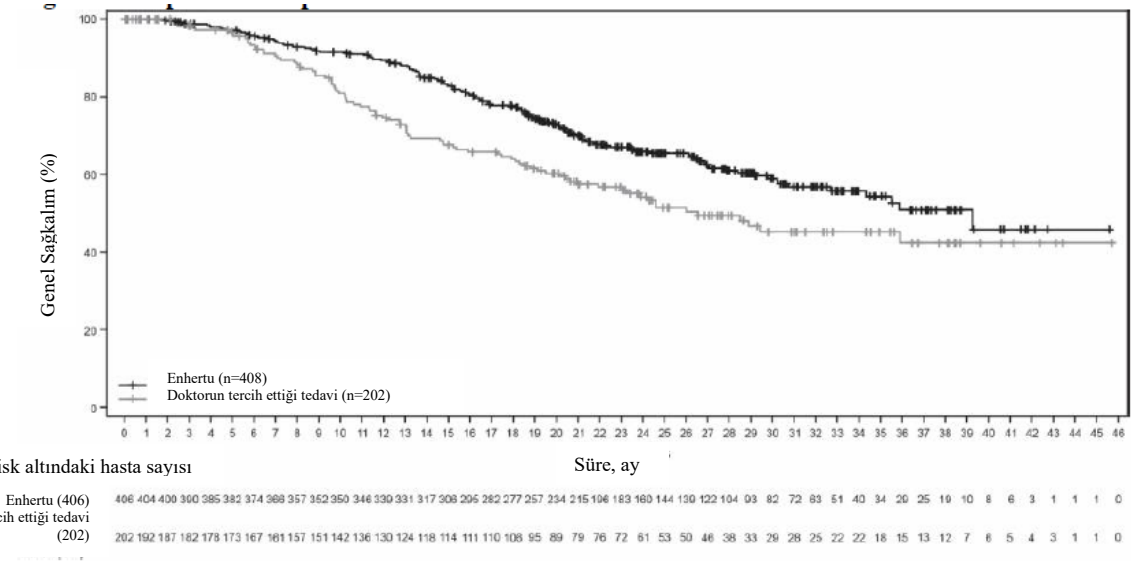
†6 ondalık basamak olarak sunulur

[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 gerekliydi. 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 laboratuvarda değerlendirilen PATHWAY/VENTANA anti-HER2/neu (4B5) ile belirlendiği üzere IHC 1+ (kanser 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, gemsitabin %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 CDK4/6i 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/pnömonit öyküsü veya tarama sırasında İAH/pnömonit 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'ydi (aralık: 28 ila 81); %23,5'i 65 yaş ve üzerindeydi; %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 progresyondu (neo/adjuvan ortamda progresyon). HR+ hastalarda, önceki endokrin tedavisi basamaklarının medyan sayısı 2'ydi (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

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

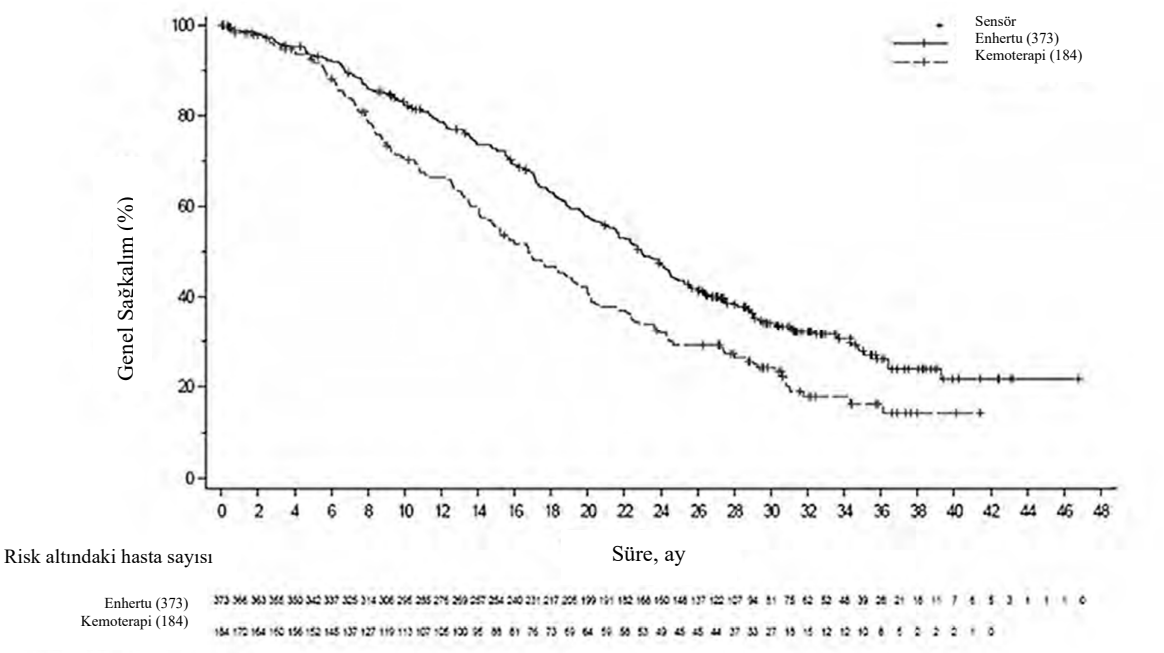
* HR+ kohortu için elektronik vaka raporu formundaki verilere dayanmaktadır: ENHERTU kolu için N = 333 ve kemoterapi kolu için N = 166.

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.

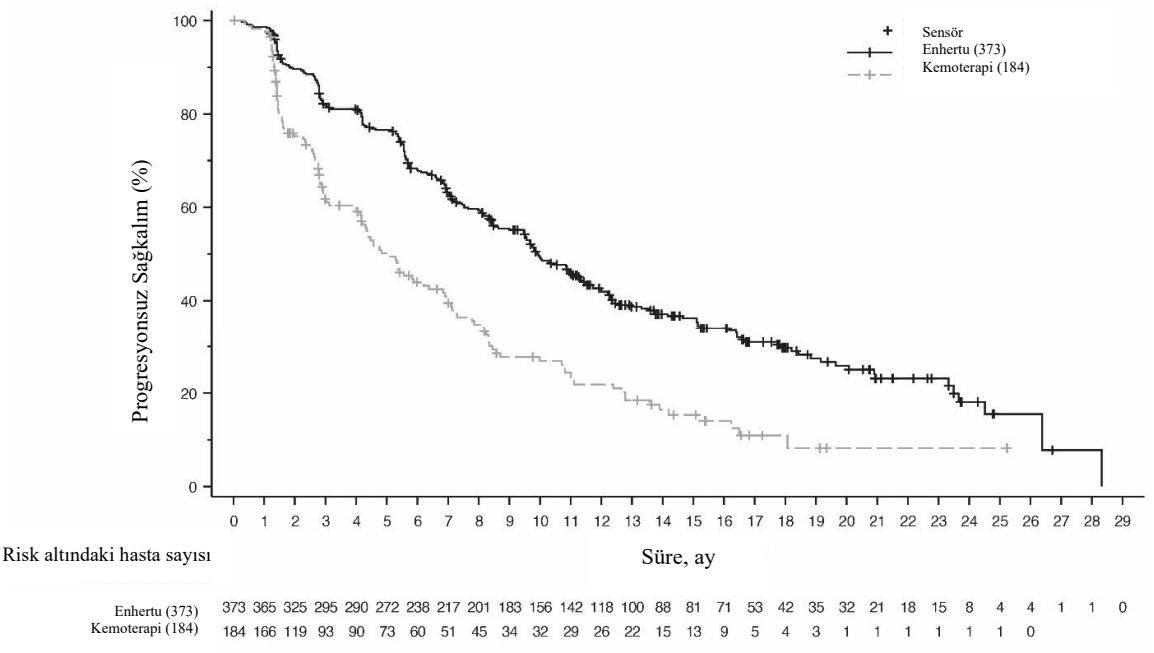
32 aylık medyan takip süresine sahip güncellenmiş tanımlayıcı analizde, OS iyileşmeleri birincil analizle tutarlıydı. Genel popülasyonda HR ENHERTU kolunda 0,69 (%95 GA: 0,55; 0,86) ve ortalama OS 22,9 ay (%95 GA: 21,2; 24,5) iken kemoterapi kolunda 16,8 ay (%95

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)



Şekil 6: BICR'ye göre progresyonsuz sağkalımın Kaplan-Meier grafiği (genel popülasyon)



KHDAK

DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

ENHERTU'nun etkililiği ve güvenliliği, iki doz seviyesini değerlendiren Faz 2, randomize DESTINY-Lung02 çalışmasında incelenmiştir. Tedavi dozajı ataması hastalar ve araştırmacılar için körleştirilmiştir. Çalışmaya platin bazlı kemoterapi içeren en az bir rejim almış metastatik HER2 mutant KHDAK'li yetişkin hastalar dahil edilmiştir. Aktive edici HER2 (ERBB2) mutasyonunun tanıması, 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 çalışma 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 ekzon 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-Gastric04 (NCT04704934)
ENHERTU'nun etkililiği ve güvenliliği, Faz 3, randomize, çok merkezli, açık etiketli, aktif kontrollü bir çalışma olan DESTINY-Gastric04 çalışmasında incelenmiştir. Çalışmaya, trastuzumab içeren bir tedavi rejimi sırasında veya sonrasında hastalığı ilerlemiş, HER2-pozitif, lokal ileri, rezeke edilemeyen veya metastatik mide veya GEJ adenokarsinomu olan yetişkin hastalar dahil edilmiştir. Hastalar 1:1 oranında ENHERTU (N=246) veya ramucirumab artı paklitaksel (N=248) alacak şekilde randomize edilmiştir. Randomizasyon, HER2 durumu (IHC 3+ veya IHC 2+/ISH-pozitif), coğrafi bölge (Asya [Çin hariç] ile Batı Avrupa ve Çin anakarası/dünyanın geri kalanı) ve birinci basamak tedavide hastalığın ilerlemesine kadar geçen süre (<6 ay veya ≥6 ay) kriterlerine göre katmanlandırılmıştır. Tümör numunelerinin, IHC 3+ veya IHC 2+/ISH-pozitif olarak tanımlanan, lokal veya merkezi olarak doğrulanmış HER2 pozitifliği olması gerekmekteydi. Çalışmada, steroid tedavisi gerektiren İAH/pnömonit öyküsü olan veya tarama sırasında İAH/pnömoniti olan hastalar, klinik olarak önemli kalp hastalığı öyküsü olan hastalar ve aktif beyin metastazları olan hastalar hariç tutulmuştur. Tedavi, hastalığın progresyonu, ölüm veya kabul edilemez toksisite görülene kadar uygulanmıştır. Birincil etkililik sonuç ölçütü genel sağkalım (OS) idi. PFS, doğrulanmış ORR ve DOR ikincil sonuç ölçütleriydi.

Tedavi kolları arasında demografik özellikler ve başlangıç hastalık özellikleri benzerdi. DESTINY-Gastric04 çalışmasına dahil edilen 494 hastanın medyan yaşı 63,7 yıldı (aralık 21,1–87,0); hastaların %79,4'ü erkekti; %49,8'i Beyaz, %40,1'i Asyalı ve %0,4'ü Siyah veya Afrika kökenli Amerikalıydı. Hastaların ECOG performans durumu ya 0 (%37,4) ya da 1 (%61,9) idi; %61,1'inde mide adenokarsinomu, %38,9'unda GEJ adenokarsinomu vardı; %84'ü IHC 3+, %16'sı IHC 2+/ISH- pozitifti; hastaların %70'inde iki veya daha fazla metastaz bölgesi vardı, %61,7'sinde karaciğer metastazı, %6,9'unda beyin metastazı vardı; hastaların %15,6'sı daha önce immünoterapi almıştı.
Etkililik sonuçları Tablo 9 ve Şekil 7'de özetlenmiştir.

Tablo 9: DESTINY-Gastric04'teki etkililik sonuçları

Etkililik Parametresi	**ENHERTU N = 246**	**Ramucirumab artı paklitaksel N = 248**
Genel Sağkalım (OS)		
Olay sayısı (%)	124 (50,4)	142 (57,3)
Medyan, ay (%95 GA)	14,7 (12,1, 16,6)	11,4 (9,9, 15,5)
Tehlike oranı (%95 GA)*	0,70 (0,55, 0,90)	
p-değeri†	P=0,0044	
Araştırmacı değerlendirmesine göre Progresyonsuz Sağkalım (PFS)		
Olay sayısı (%)	166 (67,5)	156 (62,9)
Medyan, ay (%95 GA)*	6,7 (5,6, 7,1)	5,6 (4,9, 5,8)
Tehlike oranı (%95 GA)	0,74 (0,59, 0,92)	
p-değeri†	p=0,0074	
Araştırmacı değerlendirmesine göre doğrulanmış objektif yanıt oranı (ORR)††		
n (%)	104 (44,3)	69 (29,1)
%95 GA	(37,8, 50,9)	(23,4, 35,3)
p-değeri§	p=0,0006	
Tam yanıt n (%)	7 (3)	3 (1,3)
Kısmi yanıt n (%)	97 (41,3)	66 (27,8)

Etkililik Parametresi	ENHERTU N = 246	Ramucirumab artı paklitaksel N = 248
Araştırmacı değerlendirmesine göre yanıt süresi (DOR)		
Medyan, ay (%95 GA)	7,4 (5,7, 10,1)	5,3 (4,1, 5,7)

GA= güven aralığı

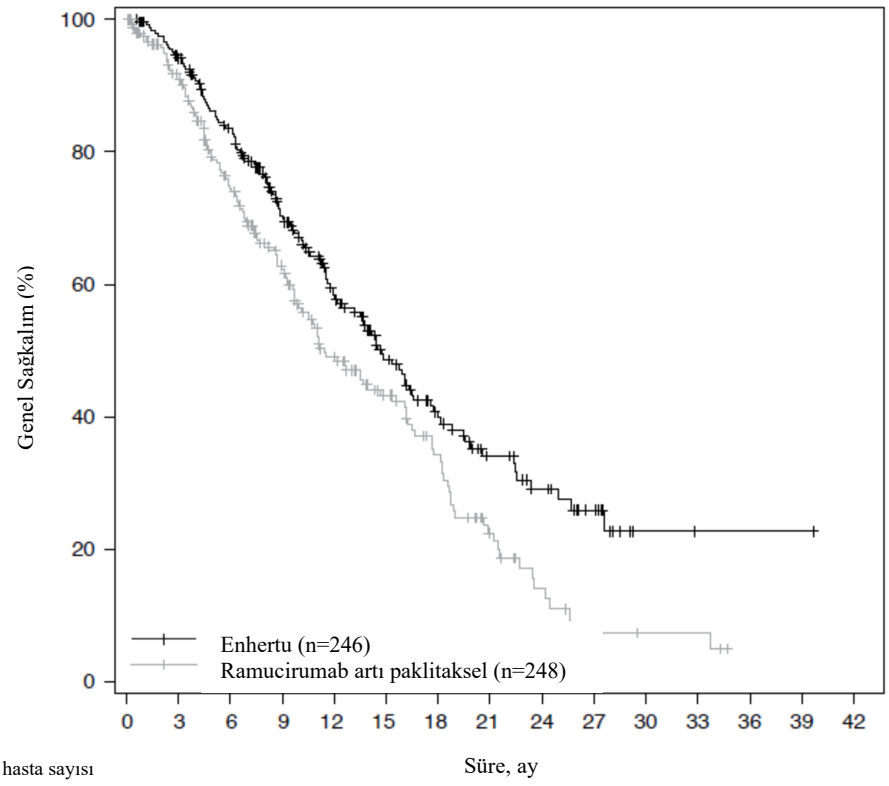
*IRT katmanlaşma faktörlerine göre düzeltilmiş katmanlı log-rank testi ve katmanlı Cox orantılı tehlike modelinden elde edilen iki taraflı p-değeri: HER2 durumu (IHC 3+ veya IHC 2+/ISH+).

†HER2 durumuna (IHC 3+ veya IHC 2+/ISH+) göre katmanlandırılmış log-rank testine dayanır.

††ORR için uygun gönüllüler, ara analiz DCO tarihinden en az 77 gün (yani 2 × 6 hafta - 1 hafta) önce randomize edilmiş olanlardır. Doğrulanmış ORR, uygun gönüllüler payda alınarak hesaplanmıştır: ENHERTU = 235, ramucirumab artı paklitaksel = 237

§ORR farkı için p-değeri, katmanlaşma faktörü olan HER2 durumu (IHC 3+ veya IHC 2+/ISH+) için düzeltilmiş Cochran-Mantel-Haenszel testi kullanılarak hesaplanmıştır.

Şekil 7: Genel sağkalımın Kaplan-Meier grafiği (tam analiz seti)



Risk altındaki hasta sayısı

Enhertu (n=246)	246	219	185	134	94	65	45	30	21	12	2	1	1	1	0
Ramucirumab artı paklitaksel (n=248)	248	204	150	109	76	52	36	18	9	4	3	3	0		

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/pnömonit veya İAH/pnömonit 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 10'da özetlenmiştir.
Tablo 10: DESTINY-Gastric02'deki etkililik sonuçları (tam analiz seti*)

Etkililik parametre	**DESTINY-Gastric02 N = 79**
Verilerin kesim tarihi 08 Kasım 2021	
Doğrulanmmış 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/pnömonit veya İAH/pnömonit 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.

Diğer rezeke edilemeyen veya metastatik solid tümörler

ENHERTU'nun etkililiği ve güvenliliği, rezeke edilemeyen veya metastatik HER2-pozitif solid tümörler için daha önce tedavi görmüş olan ve üç adet Faz 2, çok merkezli çalışmadan birine (DESTINY-PanTumor02 ve destekleyici çalışmalar; DESTINY-Lung01 ve DESTINY-CRC02) kaydedilen yetişkin hastalarda değerlendirilmiştir.

DESTINY-PanTumor02
DESTINY-PanTumor02, lokal ileri, rezeke edilemeyen veya metastatik HER2 eksprese eden (IHC3+, IHC2+) solid tümör olan, daha önce en az bir sistemik rejimden sonra progresyon gösteren veya başka hiçbir uygun tedavi seçeneği bulunmayan 267 yetişkin hastanın kaydedildiği ve tedavi edildiği bir Faz 2, çok merkezli, açık etiketli çalışmadır. Hastalar üç haftada bir kez intravenöz infüzyon yoluyla ENHERTU 5,4 mg/kg almıştır. Tedavi hastalık progresyonu, ölüm, rızanın geri çekilmesi veya kabul edilemez toksisiteye kadar uygulanmıştır. Steroidlerle tedavi gerektiren İAH/pnömonit öyküsü veya tarama sırasında İAH/pnömonit ve klinik açıdan anlamlı kalp hastalığı olan hastalar çalışmadan hariç tutulmuştur. Ayrıca, tedavi edilmemiş ve semptomatik beyin metastazı olan veya ECOG performans durumu >1 olan hastalar da hariç tutulmuştur.

Etkililik, HER2-pozitif (lokal veya merkezi değerlendirmeye göre IHC3+) solid tümörleri olan hasta alt grubunda (N = 111) *post-hoc* değerlendirilmiştir. Birincil etkililik sonucu ölçütü araştırmacı ile değerlendirilmiş olup doğrulanmış objektif yanıt oranıdır (ORR) ve ikincil bir etkililik sonucu ölçütü yanıt süresidir (DOR). Bu çalışmada, geriye dönük olarak RECIST v1.1'e göre bağımsız merkezi inceleme (ICR) uygulanmıştır.

111 hastanın demografik ve başlangıç hastalık karakteristikleri şu şekildedir: Medyan yaş 64'tür (aralık 23 ila 85); %59,5'i kadındır; %57,7'si Beyaz, %34,2'si Asyalı ve %3,6'sı Siyah veya Afrikalı Amerikalıdır. Hastaların ECOG performans durumu başlangıçta 0 (%48,6) veya 1'dir (%51,4). Önceki rejimlerin medyan sayısı 2'dir (aralık: 0 ila 9).

HER2-pozitif (IHC3+) solid tümörler için etkililik sonuçları Tablo 11 ve Tablo 12'de özetlenmektedir.

Tablo 11: DESTINY-PanTumor02'de HER2-pozitif (IHC3+) hastalardaki etkililik sonuçları

Etkililik Parametresi	DESTINY-PanTumor02 N=111
Doğrulanmış Objektif Yanıt Oranı[†]	
n (%)	58 (52,3)
%95 GA[‡]	(42,6; 61,8)
Tam Yanıt, n (%)	12 (10,8)
Kısmi Yanıt, n (%)	46 (41,4)
Yanıt Süresi[†]	
Medyan[§], ay (%95 GA)	21,1 (10,6; 25)

GA = güven aralığı
[†] Araştırmacı ile değerlendirilmiştir.
[‡] CI, Clopper-Pearson yöntemine dayanarak türetilmiştir.
[§] Kaplan-Meier tekniği kullanılarak hesaplamıştır.
[¶] CI, Brookmeyer-Crowley yöntemine dayanarak türetilmiştir.

Tablo 12: DESTINY-PanTumor02'de tümör tipine göre HER2-pozitif (IHC3+) hastalardaki etkililik sonuçları

Tümör Tipi	Hastalar N	Doğrulanmış ORR[†] % (%95 GA) [‡]	DOR Medyan[§], ay (%95 GA) [‡]
Mesane kanseri	27	44,4 (25,5; 64,7)	8,7 (4,1; 10,6)
Safra yolu kanseri	22	40,9 (20,7; 63,6)	8,6 (2,1; NE)
Endometrial kanser	16	62,5 (35,4; 84,8)	28,8 (4,2; NE)
Over kanseri	15	73,3 (44,9; 92,2)	22,1 (2,8; NE)
Serviks kanseri	10	80 (44,4; 97,5)	NE (9,3; NE)
Tükürük bezi kanseri	9	55,6 (21,2; 86,3)	10,9 (4,1; NE)
Pankreas kanseri	5	0 (0; 52,2)	NE
Ekstramammarian Paget hastalığı	1	100 (2,5; 100)	23,6 (NE; NE)
Baş ve boyun	1	100 (2,5; 100)	NE
Dudak ve/veya ağız boşluğu kanseri	1	0 (0; 97,5)	NE
Özofagus adenokarsinomu	1	100 (2,5; 100)	NE
Özofagus skuamöz hücreli karsinomu	1	0 (0; 97,5)	NE
Orofaringeal neoplazma	1	100 (2,5; 100)	21,1 (NE; NE)
Vulva kanseri	1	100 (2,5; 100)	NE

GA = güven aralığı, NE = Tahmin edilemez
[†] Araştırmacı ile değerlendirilmiştir.
[‡] CI, Clopper-Pearson yöntemine dayanarak türetilmiştir.
[§] Kaplan-Meier tekniği kullanılarak hesaplamıştır.

Destekleyici Çalışmalar

DESTINY-Lung01, daha önce tedavi görmüş, rezeke edilemeyen veya metastatik, HER2 eksprese eden (IHC3+ veya IHC2+) ya da HER2 mutasyonlu küçük hücreli dışı akciğer kanseri (KHDAK) hastalarından oluşan 181 hastanın çalışmaya dahil edildiği ve tedavi edildiği, Faz 2, çok merkezli, açık etiketli, 2 kohortlu bir çalışmaydı. Hastalara her üç haftada bir ENHERTU 5,4 mg/kg intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır. Etkililik, merkezi olarak doğrulanmış HER2-pozitif (IHC3+) küçük hücreli dışı akciğer kanseri olan hasta alt grubunda (N = 17) değerlendirilmiştir. Doğrulanmış ORR birincil etkililik sonucu %52,9 (%95 GA 27,8, 77) ve DOR'un ana ikincil etkililik sonuç ölçütü 6,9 ay (%95 GA 4, 9,8) idi. Tüm sonuçlar, RECIST v1.1'e göre bağımsız merkezi inceleme (ICR) ile değerlendirilmiştir.

DESTINY-CRC02, daha önce tedavi görmüş, rezeke edilemeyen veya metastatik HER2 eksprese eden (IHC3+ veya IHC2+/ISH+) kolorektal kanser (KRC) hastalarından oluşan 122 hastanın çalışmaya dahil edildiği ve tedavi edildiği, Faz 2, çok merkezli, randomize, iki kollu bir çalışmaydı. Hastalara her üç haftada bir ENHERTU 5,4 mg/kg intravenöz infüzyon yoluyla uygulanmıştır. Etkililik, merkezi olarak doğrulanmış HER2-pozitif (IHC3+) KRC'li hasta alt grubunda (N = 64) değerlendirilmiştir. Doğrulanmış ORR birincil etkililik sonuç ölçütü %46,9 (%95 GA 34,3, 59,8) ve DOR'un ana ikincil etkililik sonuç ölçütü 5,5 ay (%95 GA 4,2, 8,1) idi. Tüm sonuçlar, RECIST v1.1'e göre bağımsız merkezi inceleme (ICR) ile değerlendirilmiştir.

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

Metastatik meme kanseri, KHDAK ve HER2-pozitif (IHC 3+) solid tümörlü hastalar için önerilen ENHERTU dozu (5,4 mg/kg) uygulandığında, trastuzumab derukstekan ve topoizomeraz I inhibitörü, DXd'nin kararlı durumdaki geometrik ortalaması (varyasyon katsayısı [CV]%) sırasıyla 131 mcg/mL (%22) ve 5,1 ng/mL (%47) idi; trastuzumab derukstekan ve DXd'nin kararlı durumdaki EAA'sı sırasıyla 739 mcg gün/mL (%34) ve 30,7 ng gün/mL (%49) idi.

HER2-pozitif mide kanseri hastaları için önerilen ENHERTU dozu (6,4 mg/kg) uygulandığında, trastuzumab derukstekan ve DXd'nin kararlı durumdaki geometrik ortalama C_{maks} değerleri sırasıyla 131 mcg/mL (%21) ve 5,2 ng/mL (%42,0) ve trastuzumab derukstekan ile DXd'nin kararlı durumdaki EAA'sı sırasıyla 762 mcg gün/mL (%29) ve 32,1 ng gün/mL (%44,1) idi.

Emilim:

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

Dağılım:

Popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, trastuzumab derukstekan ve DXd'nin merkezi bölmesinin dağılım hacminin (Vc) sırasıyla 2,8 L ve 28 L olduğu tahmin edilmiştir. Trastuzumab derukstekan'ın periferik kompartmanın dağılım hacmi (Vp) 6 L olarak 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:

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 yaklaşık %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.

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
İn 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 bırakılın 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 ≤ 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 sınırlı veri bulunmaktadır ve AST düzeyinden bağımsız olarak total bilirubini ULN'nin > 3 katı olan hastalar için veri bulunmamaktadır (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 toksisiteler gözlemlenmiştir. Bu hayvanlarda, antikor-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 fertilite çalışmaları yapılmamıştır. Genel hayvan toksisite çalışmalarından elde edilen sonuçlara göre, trastuzumab derukstekan erkek üreme fonksiyonuna ve fertileteye 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 (E433)

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 ºC ila 8 ºC'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 ºC ila 8 ºC'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 ºC) 4 saate kadar veya buzdolabında 2 ºC ile 8 ºC arasında 24 saate kadar saklanabilir. Bu saklama süreleri sulandırıldığı andan itibaren başlar.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2 ºC - 8 ºC) 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 ºC ila 8 ºC'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 infüzyonluk 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 (≤ 30 ºC) hazırlama ve infüzyon dahil 4 saate kadar veya buzdolabında 2 ºC ile 8 ºC arasında 24 saate kadar ışıktan koruyarak saklayınız. Dondurmayın.
- Flakonda kalan kullanılmamış kısmı atınız.

Uygulama

- Hazırlanan infüzyon çözeltisi buzdolabında (2 ºC ila 8 ºC) 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