

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

- ▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявлять новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в разделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

ЭНХЕРТУ, 100 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

2.1 Общее описание

Трастузумаб дерукстекан является конъюгатом антитела с лекарственным средством, состоящим из трех компонентов:

- гуманизованного моноклонального антитела иммуноглобулина G1 (IgG1) к рецептору HER2 с такой же аминокислотной последовательностью, как и у трастузумаба,
- ингибитора топоизомеразы I, производного экзатекана;
- расщепляемого линкера на основе тетрапептида.

IgG1 ковалентно связан с ингибитором топоизомеразы I посредством расщепляемого линкера. Дерукстекан состоит из линкера и ингибитора топоизомеразы I. Антитело получено из клеток яичника китайского хомячка по технологии рекомбинантной ДНК. Ингибитор топоизомеразы I и линкер получены путем химического синтеза. С каждой молекулой антитела связаны порядка 8 молекул дерукстекана.

2.2 Качественный и количественный состав

Действующее вещество: трастузумаб дерукстекан.

Каждый флакон содержит 100 мг трастузумаба дерукстекана.

Каждый мл содержит 20 мг трастузумаба дерукстекана.

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

От белого до желтовато-белого цвета спрессованная масса.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Монотерапия лекарственным препаратом ЭНХЕРТУ показана для лечения взрослых пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, получивших ранее не менее двух режимов лекарственной терапии, содержащих анти-HER2 таргетные препараты.

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат ЭНХЕРТУ должен назначать врач и применяться под наблюдением медицинского специалиста, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств. Чтобы исключить ошибочное применение лекарственного средства, важно проверить этикетки на флаконах и убедиться, что приготовленное и применяемое лекарственное средство является препаратом ЭНХЕРТУ (трастузумаб дерукстекан), а не трастузумабом или трастузумабом эмтанзином. Препарат ЭНХЕРТУ не следует заменять на трастузумаб или трастузумаб эмтанзин.

Премедикация

Препарат ЭНХЕРТУ является эметогенным (см. раздел 4.8) и способен вызывать отсроченную тошноту и/или рвоту. Перед каждым введением препарата ЭНХЕРТУ пациентам следует проводить премедикацию комбинацией 2 или 3 лекарственных препаратов (например, дексаметазоном в комбинации с антагонистом 5-HT₃ рецепторов и/или антагонистом NK₁ рецепторов, а также с другими необходимыми лекарственными препаратами) для профилактики тошноты и рвоты, вызванных химиотерапией.

Режим дозирования

Рекомендуемая доза препарата ЭНХЕРТУ составляет 5,4 мг/кг в виде внутривенной инфузии каждые 3 недели (циклы лечения продолжительностью 21 день) до прогрессирования заболевания или развития непереносимой токсичности.

Первое введение препарата должно осуществляться в виде внутривенной инфузии продолжительностью 90 минут. Если предыдущая инфузия переносилась хорошо, продолжительность последующих инфузий лекарственного препарата ЭНХЕРТУ можно сократить до 30 минут.

Если у пациента развиваются симптомы, связанные с инфузией, необходимо уменьшить скорость инфузии или прервать введение лекарственного препарата ЭНХЕРТУ. В случае развития тяжелых реакций, связанных с инфузией, введение лекарственного препарата ЭНХЕРТУ следует полностью прекратить.

Коррекция дозы

Лечение нежелательных реакций может потребовать приостановки терапии, снижения дозы или прекращения терапии препаратом ЭНХЕРТУ в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблицах 1 и 2.

В случае снижения дозы лекарственного препарата ЭНХЕРТУ при последующих введениях увеличивать ее не следует.

Таблица 1. Схема снижения дозы

Схема снижения дозы	Дозы
Рекомендуемая начальная доза	5,4 мг/кг
Первое снижение дозы	4,4 мг/кг
Второе снижение дозы	3,2 мг/кг
Потребность в дальнейшем снижении дозы	Прекращение лечения

Таблица 2. Рекомендации по коррекции дозы и режима терапии по причине развития нежелательных реакций

Нежелательная реакция	Степень тяжести ¹	Изменение режима терапии
Интерстициальная болезнь легких (ИБЛ)/пневмонит	Бессимптомная ИБЛ/пневмонит (1 степень тяжести)	Рекомендуется приостановить терапию препаратом ЭНХЕРТУ, пока тяжесть нежелательной реакции не уменьшится до степени тяжести 0, затем: <ul style="list-style-type: none">• в случае разрешения нежелательной реакции в течение ≤ 28 дней от ее начала рекомендуется возобновить терапию в прежней дозе;• в случае разрешения нежелательной реакции в течение > 28 дней от ее начала рекомендуется снижение дозы на один уровень (см. таблицу 1);• в случае подозрения на ИБЛ/пневмонит следует рассмотреть незамедлительное назначение

		глюкокортикостероидов (см. раздел 4.4).
	ИБЛ/пневмонит с симптомами (≥ 2 степени тяжести)	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимо прекратить терапию препаратом ЭНХЕРТУ. • Незамедлительное назначение глюкокортикостероидов при подозрении на ИБЛ/пневмонит (см. раздел 4.4).
Нейтропения	3 степень тяжести (снижение абсолютного количества нейтрофилов до $1,0-0,5 \times 10^9/\text{л}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется приостановить терапию препаратом ЭНХЕРТУ, пока тяжесть нежелательной реакции не уменьшится до ≤ 2 степени тяжести, затем возобновление терапии в прежней дозе.
	4 степень тяжести (абсолютное количество нейтрофилов менее $0,5 \times 10^9/\text{л}$)	<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется приостановить терапию препаратом ЭНХЕРТУ, пока тяжесть нежелательной реакции не уменьшится до ≤ 2 степени тяжести. • Снижение дозы на один уровень (см. таблицу 1).
Фебрильная нейтропения	Снижение абсолютного количества нейтрофилов менее $1 \times 10^9/\text{л}$ и повышение температуры тела выше $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$; либо повышенная температура тела на уровне $38 \text{ }^\circ\text{C}$ или выше в течение более одного часа	<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется приостановить терапию препаратом ЭНХЕРТУ до разрешения нежелательной реакции. • Снижение дозы на один уровень (см. таблицу 1).
Снижение фракции выброса	ФВЛЖ $> 45\%$ и абсолютное снижение	<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется продолжить терапию препаратом ЭНХЕРТУ.

левого желудочка (ФВЛЖ)	показателя на 10-20% от исходного значения		
	ФВЛЖ = 40-45%	И абсолютное снижение показателя на < 10% от исходного значения	<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется продолжить терапию препаратом ЭНХЕРТУ. • Повторная оценка ФВЛЖ в течение 3 недель.
		И абсолютное снижение показателя на 10-20% от исходного значения	<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется приостановить терапию препаратом ЭНХЕРТУ. • Повторная оценка ФВЛЖ в течение 3 недель. • Если показатель ФВЛЖ не восстанавливается до значений в пределах 10% по сравнению с исходным значением, рекомендуется прекратить применение препарата ЭНХЕРТУ. • Если показатель ФВЛЖ восстанавливается до значений в пределах 10% по сравнению с исходным значением, рекомендуется возобновить терапию препаратом ЭНХЕРТУ в прежней дозе.
	ФВЛЖ < 40% или абсолютное снижение показателя на > 20% от исходного значения		<ul style="list-style-type: none"> • Рекомендуется приостановить терапию препаратом ЭНХЕРТУ. • Повторная оценка ФВЛЖ в течение 3 недель. • В случае подтверждения ФВЛЖ на уровне < 40% или абсолютного снижения показателя на > 20% от исходного значения необходимо

		прекратить терапию препаратом ЭНХЕРТУ.
	Застойная сердечная недостаточность (ЗСН) с симптомами	<ul style="list-style-type: none"> • Необходимо прекратить применение препарата ЭНХЕРТУ.

¹ Степень тяжести указана в соответствии с Унифицированными терминологическими критериями оценки тяжести нежелательных явлений (СТСАЕ), рекомендованными Национальным институтом по изучению рака (NCI), редакция 4.03.

Задержка или пропуск планового введения

Если доза препарата не была введена в запланированную дату или пропущена, ее следует ввести как можно скорее, не дожидаясь следующего запланированного введения. График последующих введений следует скорректировать таким образом, чтобы интервал между ними составлял 3 недели. Препарат следует вводить в той же дозе и с той же скоростью, при которых пациент хорошо перенес предыдущую инфузию лекарственного препарата ЭНХЕРТУ.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Пациентам в возрасте 65 лет и старше коррекция дозы препарата ЭНХЕРТУ не требуется. Результаты популяционного фармакокинетического анализа свидетельствуют об отсутствии клинически значимого влияния возраста на фармакокинетику препарата трастузумаб дерукстекал.

Пациенты с нарушением функции почек

Для пациентов с нарушением функции почек легкой (клиренс креатинина (КК) ≥ 60 и < 90 мл/мин) или средней степени тяжести (КК ≥ 30 и < 60 мл/мин) коррекции дозы не требуется. Данные о применении у пациентов с нарушением функции почек тяжелой степени отсутствуют. У пациентов с нарушением функции почек средней степени тяжести более часто отмечалось возникновение ИБЛ/пневмонита 1 или 2 степени тяжести. Пациенты с нарушением функции почек средней или тяжелой степени должны находиться под пристальным медицинским наблюдением (см. раздел 4.4).

Пациенты с нарушением функции печени

Для пациентов с нарушением функции печени легкой степени (концентрация общего билирубина (ОБ) \leq верхняя граница нормы (ВГН) и повышение активности

аспартатаминотрансферазы (АСТ) > ВГН, либо повышение уровня ОБ > 1 и до $1,5 \times$ ВГН при любой активности АСТ) коррекции дозы не требуется. Для предоставления рекомендаций в отношении коррекции дозы у пациентов с нарушением функции печени средней степени тяжести (повышение концентрации ОБ > 1,5 и до $3 \times$ ВГН при любой активности АСТ) данных недостаточно. Данные о применении у пациентов с нарушением функции печени тяжелой степени (повышение концентрации ОБ > 3 и до $10 \times$ ВГН при любой активности АСТ) отсутствуют.

Дети

Безопасность и эффективность у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Данные отсутствуют.

Способ применения

Препарат ЭНХЕРТУ предназначен для внутривенного введения. Приготовление концентрата, приготовление раствора для инфузий и введение данного препарата в виде внутривенной инфузии должен выполнять специалист здравоохранения. Препарат ЭНХЕРТУ нельзя вводить внутривенно струйно или болюсно.

Инструкции по приготовлению концентрата и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

Гиперчувствительность к трастузумабу дерукстекану и/или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Чтобы исключить ошибочное применение лекарственного средства важно проверить этикетки на флаконах и убедиться, что приготовленное и применяемое лекарственное средство является препаратом ЭНХЕРТУ (трастузумаб дерукстекан), а не трастузумабом или трастузумабом эмтанзином.

Отслеживаемость

Для улучшения отслеживаемости биологических лекарственных средств название и номер серии применяемого лекарственного средства следует четко фиксировать.

ИБЛ/пневмонит

При применении препарата ЭНХЕРТУ были зарегистрированы нежелательные явления в виде ИБЛ и/или пневмонита (см. раздел 4.8). При развитии ИБЛ/пневмонита были зарегистрированы летальные исходы.

Пациентам следует рекомендовать незамедлительно сообщать о кашле, одышке, лихорадке и/или о любых новых или усилении существующих симптомов со стороны дыхательной системы. Пациентов необходимо наблюдать на предмет признаков и симптомов ИБЛ/пневмонита. При клинических проявлениях пациентов следует немедленно обследовать в целях исключения ИБЛ/пневмонита. Пациентам с подозрением на ИБЛ/пневмонит назначают рентгенологическое исследование. Следует рассмотреть возможность консультации пульмонолога. При бессимптомном течении ИБЛ/пневмонита (1 степени тяжести) следует рассмотреть возможность применения глюкокортикостероидов (например, преднизолон в дозе $\geq 0,5$ мг/кг/сутки или другой препарат в эквивалентной дозе). Введение препарата ЭНХЕРТУ следует отложить до тех пор, пока тяжесть нежелательной реакции не снизится до степени тяжести 0, и тогда можно возобновить лечение в соответствии с рекомендациями, приведенными в таблице 2 (см. раздел 4.2). При ИБЛ/пневмоните с наличием симптомов (≥ 2 степени тяжести) следует незамедлительно начать системную терапию глюкокортикостероидами (например, преднизолон в дозе ≥ 1 мг/кг/сутки или другой препарат в эквивалентной дозе) и продолжать ее в течение не менее 14 дней с последующим постепенным снижением дозы в течение не менее 4 недель. В случае подтверждения диагноза ИБЛ/пневмонита с наличием симптомов (≥ 2 степени тяжести) следует прекратить применение препарата ЭНХЕРТУ (см. раздел 4.2). Пациенты с наличием в анамнезе ИБЛ/пневмонита или пациенты с нарушением функции почек средней или тяжелой степени могут иметь повышенный риск развития данной нежелательной реакции и должны находиться под тщательным медицинским наблюдением (см. раздел 4.2).

Нейтропения

В клинических исследованиях при применении препарата ЭНХЕРТУ были зарегистрированы случаи нейтропении, включая фебрильную нейтропению.

Перед началом применения лекарственного препарата ЭНХЕРТУ и перед введением каждой следующей дозы, а также по клиническим показаниям следует контролировать параметры общего анализа крови. В зависимости от степени тяжести нейтропении может потребоваться приостановка терапии или снижение дозы препарата ЭНХЕРТУ (см. раздел 4.2).

Снижение ФВЛЖ

При применении анти-HER2 лекарственных препаратов наблюдали снижение ФВЛЖ. Среди 234 пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг, было зарегистрировано 3 случая (1,3%) бессимптомного снижения ФВЛЖ, из которых 2 случая (0,9%) были 2

степени тяжести, а 1 случай (0,4%) был 3 степени тяжести. Наблюдаемая частота случаев уменьшения ФВЛЖ на основании результатов инструментальных исследований (эхокардиография или равновесная радионуклидная ангиокардиография), составила 37 (16,9%) случаев (все 2 степени тяжести).

Снижения ФВЛЖ ниже 40%, а также абсолютного снижения более чем на 20% от исходного значения не наблюдалось. Исследований препарата ЭНХЕРТУ у пациентов с ФВЛЖ до начала лечения менее 50% не проводилось.

ФВЛЖ следует оценивать до начала применения препарата ЭНХЕРТУ и регулярно во время лечения в соответствии с клиническими показаниями. Терапию препаратом ЭНХЕРТУ следует прекратить при подтверждении снижения ФВЛЖ < 40% или абсолютного снижения показателя более чем на 20% от исходного уровня. Также следует прекратить применение препарата ЭНХЕРТУ у пациентов с симптомами ЗСН (см. раздел 4.2).

Эмбриофетальная токсичность

Применение препарата ЭНХЕРТУ во время беременности может нанести вред плоду. Согласно сообщениям, полученным в пострегистрационном периоде, использование трастузумаба, блокатора рецепторов HER2, во время беременности вызывало маловодие, которое приводило к фатальной гипоплазии легких, аномалиям скелета и смерти новорожденных. На основании данных, полученных в исследованиях на животных, и имеющихся знаний о механизме действия препарата ЭНХЕРТУ предполагается, что входящий в его состав ингибитор топоизомеразы I также может нанести вред эмбриону и плоду при введении препарата беременной женщине (см. раздел 4.6).

До начала применения препарата ЭНХЕРТУ у пациенток с детородным потенциалом следует исключить беременность. Пациентки должны быть проинформированы о потенциальных рисках для плода. Пациенткам с детородным потенциалом следует рекомендовать использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение, как минимум, 7 месяцев после введения последней дозы препарата ЭНХЕРТУ. Пациентам мужского пола, ведущим половую жизнь с женщинами с детородным потенциалом, следует рекомендовать использовать эффективную контрацепцию во время лечения и в течение не менее 4 месяцев после введения последней дозы препарата ЭНХЕРТУ (см. раздел 4.6).

Пациенты с печеночной недостаточностью

Данные о пациентах с печеночной недостаточностью средней степени тяжести ограничены, о пациентах с тяжелой печеночной недостаточностью – отсутствуют. Поскольку метаболизм и выведение с желчью являются основными путями выведения ингибитора

топоизомеразы I (DXd), препарат ЭНХЕРТУ следует с осторожностью назначать пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степеней (см. разделы 4.2 и 5.2).

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Влияние других лекарственных препаратов на фармакокинетику трастузумаба дерукстекана

Результаты исследований *in vitro* показывают, что ингибитор топоизомеразы I метаболизируется в основном с участием изофермента CYP3A4 и является субстратом для следующих транспортеров: P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 и BCRP.

Одновременное применение ритонавира (по 200 мг 2 раза в сутки с 17-го дня второго цикла по 21-й день третьего цикла), двойного ингибитора OATP1B/CYP3A, приводило к увеличению степени воздействия (по значениям AUC (площадь под кривой зависимости плазменных концентраций от времени)) трастузумаба дерукстекана на 19% и высвобожденного ингибитора топоизомеразы I на 22%. Коррекция дозы препарата ЭНХЕРТУ не требуется при одновременном применении с ингибиторами OATP1B или изофермента CYP3A.

Одновременное применение итраконазола (по 200 мг 2 раза в сутки с 17-го дня второго цикла по 21-й день третьего цикла), мощного ингибитора изофермента CYP3A, приводило к увеличению степени воздействия (по значениям AUC) трастузумаба дерукстекана на 11% и высвобожденного ингибитора топоизомеразы I на 18%. Не ожидается клинически значимого влияния этих изменений.

Не ожидается клинически значимого взаимодействия трастузумаба дерукстекана с другими лекарственными препаратами, которые являются ингибиторами транспортеров P-gp, MATE2-K, MRP1 или BCRP.

Влияние трастузумаба дерукстекана на фармакокинетику других лекарственных препаратов

Результаты исследований *in vitro* показывают, что ингибитор топоизомеразы I не ингибирует и не индуцирует основные изоферменты CYP450, включая CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 и 3A, а также не ингибирует транспортеры OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP или BSEP, но оказывает ингибирующее действие на транспортеры OAT1 и OATP1B1 со значениями ИК50 (концентрация, вызывающая ингибирование активности на 50%) 12,7 и 14,4 мкмоль/л соответственно, которые значительно выше уровня C_{max} (максимальная концентрация лекарственного препарата в

плазме крови) ингибитора топоизомеразы I, достигнутой в равновесном состоянии (0,02 мкмоль/л) при введении препарата в дозе 5,4 мг/кг каждые 3 недели. Не ожидается клинически значимого взаимодействия трастузумаба дерукстекана с другими лекарственными препаратами, которые являются субстратами транспортеров OAT1 или OATP1B1.

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом (контрацепция у мужчин и женщин)

До начала применения препарата ЭНХЕРТУ у пациенток с детородным потенциалом следует исключить беременность. Пациентки должны быть проинформированы о потенциальных рисках для плода.

Женщины с детородным потенциалом должны использовать эффективную контрацепцию во время и вплоть до 7 месяцев после завершения терапии препаратом ЭНХЕРТУ.

Пациентам мужского пола, ведущим половую жизнь с женщинами с детородным потенциалом, следует рекомендовать использовать высокоэффективную контрацепцию во время лечения и вплоть до 4 месяцев после завершения терапии препарата ЭНХЕРТУ.

Беременность

Применение препарата ЭНХЕРТУ во время беременности может нанести вред плоду. Отсутствуют доступные данные об использовании препарата ЭНХЕРТУ у беременных женщин. Однако согласно сообщениям, полученным в пострегистрационном периоде, использование трастузумаба, блокатора рецепторов HER2, во время беременности вызывало маловодие, которое приводило к фатальной гипоплазии легких, аномалиям скелета и смерти новорожденных. На основании полученных на животных данных и имеющихся знаний о механизме действия препарата ЭНХЕРТУ предполагается, что входящий в его состав ингибитор топоизомеразы I также может нанести вред эмбриону и плоду при введении беременной женщине (см. раздел 5.3).

Препарат ЭНХЕРТУ не рекомендуется назначать беременным женщинам, пациентки должны быть проинформированы о потенциальных рисках для плода перед планированием беременности. В случае наступления беременности женщина должна немедленно обратиться к врачу. Если пациентка забеременела во время лечения или в течение 7 месяцев после введения последней дозы препарата ЭНХЕРТУ, рекомендовано тщательное наблюдение.

Лактация

Сведения о проникновении действующего вещества и метаболитов препарата ЭНХЕРТУ в грудное молоко человека отсутствуют. Поскольку многие лекарственные препараты выделяются с грудным молоком, а также в связи с риском развития серьезных нежелательных реакций у грудных детей, женщинам следует прекратить грудное вскармливание до начала применения препарата ЭНХЕРТУ. Грудное вскармливание разрешено начинать не ранее чем через 7 месяцев после окончания лечения.

Фертильность

Специальных исследований влияния препарата ЭНХЕРТУ на фертильность не проводилось. Согласно результатам исследований токсичности на животных, препарат ЭНХЕРТУ может нарушать репродуктивную функцию и фертильность у самцов.

Неизвестно, попадает ли трастузумаб дерукстекан или его метаболиты в семенную жидкость. Перед началом лечения пациентам мужского пола рекомендуется проконсультироваться со специалистом по вопросу криоконсервации спермы. Пациенты мужского пола не должны сдавать сперму для криоконсервации или выступать ее донорами в течение всего периода лечения и не менее 4 месяцев после введения последней дозы препарата ЭНХЕРТУ.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат ЭНХЕРТУ способен оказывать слабое влияние на способность к управлению транспортными средствами и работе с механизмами. Пациентам следует рекомендовать соблюдать осторожность во время вождения автотранспорта и управления механизмами в тех случаях, когда они испытывают повышенную утомляемость, головную боль или головокружение во время терапии препаратом ЭНХЕРТУ (см. раздел 4.8).

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Безопасность препарата ЭНХЕРТУ была оценена по данным объединенного анализа 234 пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, которые получили, как минимум, одну дозу (5,4 мг/кг) лекарственного препарата ЭНХЕРТУ в исследованиях DESTINY-Breast01 и DS8201-A-J101. Препарат ЭНХЕРТУ вводили в виде внутривенных инфузий один раз в три недели. Медиана продолжительности лечения составила 9,8 месяца (диапазон: 0,7-37,1 месяца).

У пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ (n = 234), медиана возраста составила 56 лет (диапазон: 28-96 лет); 99,6% составляли женщины; 50,9% были представителями европеоидной расы, 41,5% – представителями монголоидной расы, 3,0% были представителями негроидной расы или афроамериканцами. Функциональный статус по шкале ECOG (Восточная объединенная группа онкологов) составил «0» у 57,7% пациентов и «1» у 41,9% пациентов. В исследования не включали пациентов с наличием в анамнезе лечения по поводу ИБЛ и/или с наличием ИБЛ при скрининге, а также пациентов с наличием в анамнезе клинически значимых заболеваний сердца.

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (с частотой $\geq 20\%$) были тошнота (79,9%), повышенная утомляемость (60,3%), рвота (48,7%), алопеция (46,2%), запор (35,9%), снижение аппетита (34,6%), анемия (33,8%), нейтропения (32,5%), диарея (30,8%), тромбоцитопения (23,1%), кашель (21,4%), лейкопения (20,5%) и головная боль (20,1%). Наиболее часто регистрируемыми (с частотой $> 1\%$) нежелательными реакциями ≥ 3 степени тяжести в соответствии с критериями токсичности по шкале Национального института рака (NCI CTCAE версия 4.03) были нейтропения (18,8%), анемия (9,0%), тошнота (6,8%), повышенная утомляемость (6,4%), лейкопения (5,6%), лимфопения (5,1%), рвота (4,3%), тромбоцитопения (4,3%), гипокалиемия (3,4%), ИБЛ (3,0%), диарея (2,6%), фебрильная нейтропения (1,7%), одышка (1,7%), боль в животе (1,3%), снижение аппетита (1,3%) и повышение активности аланинаминотрансферазы (АЛТ) (1,3%). У 6 пациентов (2,6%) ИБЛ привела к летальному исходу.

У 25% пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ, его применение приостанавливалось по причине развития нежелательных реакций. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями ($> 2\%$), ведущими к приостановке терапии, были нейтропения (14,5%), анемия (3,4%), инфекции верхних дыхательных путей (3,0%), лейкопения (3,0%), ИБЛ (2,6%), тромбоцитопения (2,6%) и повышенная утомляемость (2,1%). У 15% пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ, доза была снижена. Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями ($> 2\%$), приводившими к снижению дозы, были повышенная утомляемость (3,8%), тошнота (3,4%) и нейтропения (3,4%). У 11% пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ, терапия была прекращена из-за развития нежелательных реакций. Наиболее часто регистрируемой нежелательной реакцией ($> 2\%$), приводившей к прекращению терапии, была ИБЛ (9,4%).

Табличное резюме нежелательных реакций

Табличный перечень нежелательных реакций составлен на основании опыта применения препарата в клинических исследованиях.

В таблице 3 представлены нежелательные реакции, зарегистрированные у 234 пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, получивших как минимум одну дозу (5,4 мг/кг) препарата ЭНХЕРТУ, по данным объединенного анализа. Нежелательные реакции перечислены по системно-органным классам (SOC) Медицинского словаря для регуляторной деятельности (MedDRA) и по категориям частоты.

Частота возникновения нежелательных реакций представлена в следующей градации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1\ 000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\ 000$, но $< 1/1\ 000$), очень редко ($< 1/10\ 000$) и частота неизвестна (невозможно оценить по имеющимся данным). В каждой категории частоты нежелательные реакции представлены в порядке убывания серьезности.

Таблица 3. Перечень нежелательных реакций, зарегистрированных у пациентов с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, которые получали трастузумаб дерукстекап в дозе 5,4 мг/кг

Системно-органный класс/предпочтительный термин или групповой термин (согласно MedDRA)	Частота
Инфекции и инвазии	
Инфекции верхних дыхательных путей ¹	Очень часто
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	
Нейтропения ²	Очень часто
Анемия ³	Очень часто
Лейкопения ⁴	Очень часто
Лимфопения ⁵	Очень часто
Тромбоцитопения ⁶	Очень часто
Фебрильная нейтропения	Часто
Нарушения метаболизма и питания	
Гипокалиемия	Очень часто
Снижение аппетита	Очень часто
Нарушения со стороны нервной системы	
Головная боль ⁷	Очень часто
Головокружение	Очень часто
Нарушения со стороны органа зрения	
Ощущение сухости в глазах	Очень часто

Системно-органный класс/предпочтительный термин или групповой термин (согласно MedDRA)	Частота
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения	
Интерстициальная болезнь легких ⁸	Очень часто
Одышка	Очень часто
Кашель	Очень часто
Носовое кровотечение	Очень часто
Желудочно-кишечные нарушения	
Тошнота	Очень часто
Рвота	Очень часто
Диарея	Очень часто
Боль в животе ⁹	Очень часто
Запор	Очень часто
Стоматит ¹⁰	Очень часто
Диспепсия	Очень часто
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей	
Алоpecia	Очень часто
Сыпь ¹¹	Очень часто
Общие нарушения и реакции в месте введения	
Повышенная утомляемость ¹²	Очень часто
Лабораторные и инструментальные данные	
Повышение уровня АЛТ	Очень часто
Повышение уровня АСТ	Очень часто
Снижение ФВЛЖ ¹³	Очень часто
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	
Реакции, связанные с инфузией ¹⁴	Часто

¹ Групповой термин «инфекции верхних дыхательных путей» включает следующие предпочтительные термины (ПТ): грипп, гриппоподобные состояния и инфекция верхних дыхательных путей.

² Групповой термин «нейтропения» включает следующие ПТ: нейтропения и снижение количества нейтрофилов.

- 3 Групповой термин «анемия» включает следующие ПТ: анемия, снижение уровня гемоглобина, снижение количества эритроцитов и снижение гематокрита.
- 4 Групповой термин «лейкопения» включает следующие ПТ: лейкопения и снижение количества лейкоцитов.
- 5 Групповой термин «лимфопения» включает следующие ПТ: лимфопения и снижение количества лимфоцитов.
- 6 Групповой термин «тромбоцитопения» включает следующие ПТ: тромбоцитопения и снижение количества тромбоцитов.
- 7 Групповой термин «головная боль» включает следующие ПТ: головная боль, боль в околоносовых пазухах и мигрень.
- 8 Явления, которые были расценены как ИБЛ: пневмонит, интерстициальная болезнь легких, дыхательная недостаточность, организуемая пневмония, острая дыхательная недостаточность, инфильтративное поражение легкого, лимфангит и альвеолит.
- 9 Групповой термин «боль в животе» включает следующие ПТ: дискомфорт в животе, боль по ходу желудочно-кишечного тракта, боль в животе, боль в нижней части живота и боль в верхней части живота.
- 10 Групповой термин «стоматит» включает следующие ПТ: стоматит, афтозные язвы, изъязвление слизистой оболочки полости рта, эрозии слизистой оболочки полости рта и образование волдырей на слизистой оболочке полости рта.
- 11 Групповой термин «сыпь» включает следующие ПТ: сыпь, пустулезная сыпь и макулопапулезная сыпь.
- 12 Групповой термин «повышенная утомляемость» включает следующие ПТ: повышенная утомляемость и астения.
- 13 Групповой термин «снижение ФВЛЖ» включает снижение ФВЛЖ по результатам инструментальных исследований (n = 37) и/или следующие предпочтительные термины: снижение фракции выброса (n = 3), сердечная недостаточность (n = 1) и ЗСН (n = 1).
- 14 Случаи реакций, связанных с инфузией, включают реакции, связанные с инфузией (n = 4), реакции гиперчувствительности (n = 1) и приливы (n = 1).

Описание отдельных нежелательных реакций

Интерстициальная болезнь легких

В клинических исследованиях (n = 234) ИБЛ была зарегистрирована у 15,0% пациентов.

Большинство случаев ИБЛ характеризовались 1 степенью (3,0%), 2 степенью (8,5%) или 3 степенью (0,4%) тяжести. Реакции 5 степени тяжести были зарегистрированы у 3,0% пациентов. Медиана времени до начала реакции составила 5,5 месяцев (диапазон: от 1,2 до 20,8 месяцев) (см. разделы 4.2 и 4.4).

Нейтропения

В клинических исследованиях (n = 234) снижение количества нейтрофилов было зарегистрировано у 32,5% пациентов, а у 18,8% были зарегистрированы реакции 3 или 4 степени. Медиана времени до начала реакции составила 53 дня (диапазон: от 8 дней до 18,0 месяцев), а медиана продолжительности реакции при ее первом возникновении оставила 22 дня (диапазон: от 2 дней до 9,0 месяцев). Фебрильная нейтропения была зарегистрирована у 1,7% пациентов (см. раздел 4.2).

Иммуногенность

Как и все белковые препараты, данный лекарственный препарат обладает потенциалом иммуногенности. Во всем диапазоне доз, оцененных в клинических исследованиях, у 0,6% (4/640) пациентов с поддающимися оценке результатами после применения лекарственного препарата ЭНХЕРТУ вырабатывались антитела к трастузумабу дерукстекану. Взаимосвязи между образованием антител и аллергическими реакциями не было выявлено.

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Из 234 пациентов с HER2-положительным раком молочной железы, получавших препарат ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг, 26% были в возрасте 65 лет и старше, 5% – в возрасте 75 лет и старше. В целом, различий в эффективности лечения в зависимости от возраста не было выявлено. У пациентов в возрасте 65 лет и старше наблюдалась более высокая частота развития нежелательных реакций 3-4 степени тяжести (49%) по сравнению с таковой у пациентов более молодого возраста (39%).

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Специалистам здравоохранения рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях на фоне применения лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения (Росздравнадзор)

Тел.: +7 (495) 698 45 38, +7 (499) 578 02 30

Сайт: <https://roszdravnadzor.gov.ru/>

4.9. Передозировка

Сведения о передозировке трастузумаба дерукстекана отсутствуют. Максимальная переносимая доза трастузумаба дерукстекана не установлена. В клинических исследованиях однократная доза не превышала 8 мг/кг. В случае передозировки следует наблюдать за пациентами и оказывать соответствующую симптоматическую терапию.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и конъюгаты антител с лекарственными средствами; ингибиторы рецепторов HER2 (рецепторы эпидермального фактора роста человека 2 типа).

Код АТХ: L01FD04.

Механизм действия

Препарат ЭНХЕРТУ является конъюгатом антитела к рецептору HER2 с лекарственным препаратом. Антитело представляет собой гуманизированный IgG1 к рецептору HER2, который связан с дерукстеканом – ингибитором топоизомеразы I с помощью расщепляемого линкера на основе тетрапептида. В плазме крови конъюгат остается стабильным. После связывания с HER2 рецепторами на опухолевых клетках трастузумаб дерукстекан подвергается интернализации и внутриклеточному расщеплению линкера лизосомальными ферментами, которые активируются в опухолевых клетках. После высвобождения проникающий через мембрану ингибитор топоизомеразы I вызывает повреждение дезоксирибонуклеиновой кислоты (ДНК) и апоптоз клеток опухоли. Ингибитор топоизомеразы I, производное экзатекана, примерно в 10 раз эффективнее SN-38, активного метаболита иринотекана.

Фармакодинамические эффекты

Введение повторных доз трастузумаба дерукстекана (6,4 мг/кг каждые 3 недели) не оказывало клинически значимого эффекта на скорректированный интервал QT (QTc) в

открытом исследовании в одной группе с участием 51 пациента с HER2-положительным метастатическим раком молочной железы.

Клиническая эффективность и безопасность

Исследование DESTINY-Breast03

Эффективность и безопасность препарата ЭНХЕРТУ оценивались в исследовании DESTINY-Breast03, многоцентровом, открытом, рандомизированном исследовании III фазы с активным контролем, проводившемся в двух группах. В исследовании принимали участие пациенты с HER2-положительным неоперабельным или метастатическим раком молочной железы, ранее уже получившие терапию трастузумабом и таксанами для лечения метастатического заболевания или с рецидивом заболевания во время адъювантной терапии или в течение 6 месяцев после ее завершения.

Критерием включения было наличие архивных образцов опухолевой ткани молочной железы для подтверждения HER2-положительного статуса, определенного по результатам иммуногистохимического анализа как 3+ балла или положительный статус по результатам анализа методом гибридизации *in situ*. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе лечения глюкокортикостероидами по поводу ИБЛ/пневмонита или с наличием ИБЛ/пневмонита при скрининге, пациентов с нелечеными метастазами в головной мозг или с метастазами в головной мозг с наличием клинических симптомов и пациентов, ранее получивших лечение анти-HER2 конъюгатом антитело-лекарственный препарат по поводу метастатического заболевания. Пациенты проходили рандомизацию в соотношении 1:1 с назначением препарата ЭНХЕРТУ в дозе 5,4 мг/кг (N = 261) или трастузумаба эмтанзина в дозе 3,6 мг/кг (N = 263), применяемых в виде внутривенной инфузии один раз в 3 недели. Рандомизация проводилась со стратификацией по статусу гормональных рецепторов, предшествующему лечению пертузумабом и наличием висцеральных метастазов в анамнезе. Лечение проводилось до прогрессирования заболевания, летального исхода, отзыва согласия или неприемлемой токсичности.

Первичным критерием эффективности была выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП), которая оценивалась посредством независимой централизованной оценки в заслепленном режиме в соответствии с критериями RECIST, версия 1.1. Ключевой вторичной конечной точкой эффективности была общая выживаемость (ОВ). Вторичными конечными точками были ВБП по оценке исследователя, подтвержденная частота объективного ответа (ЧОО) и продолжительность ответа (ПО).

Демографические данные и исходные характеристики пациентов были хорошо сбалансированы между группами лечения. Исходные демографические данные и характеристики заболевания 524 рандомизированных пациентов были следующими:

медиана возраста – 54 года (диапазон от 20 до 83 лет); пациенты в возрасте 65 лет и старше – 20,2%; женский пол – 99,6%; представители монголоидной расы – 59,9%; представители европеоидной расы – 27,3%; представители негроидной расы или афроамериканцы – 3,6%; функциональный статус 0 баллов (62,8%) или 1 (36,8%) балл по классификации Восточной объединенной группы онкологов (ECOG); положительный статус гормональных рецепторов – у 51,9%; наличие висцеральных метастазов – у 73,3%; ранее леченые и стабильные метастазы в головной мозг – у 21,8% пациентов. 48,3% пациентов получили одну линию предшествующей системной терапии по поводу метастатического заболевания, и 9,5% пациентов такого лечения не проходили. 61,1% пациентов ранее получали пертузумаб.

После проведения заранее определенного промежуточного анализа ВБП, основанного на 245 событиях (73% от общего числа событий, запланированных для окончательного анализа), исследование продемонстрировало статистически значимое улучшение ВБП на основании независимой централизованной оценки в заслепленном режиме (blinded independent central review, BICR) у пациентов, получавших препарат ЭНХЕРТУ, по сравнению с пациентами, получавшими трастузумаб эмтанзин. Данные по ОВ на момент анализа были незрелыми.

Таблица 4. Результаты оценки эффективности в исследовании DESTINY-Breast03 (выборка пациентов, начавших получать лечение)

Параметр эффективности	ЭНХЕРТУ N = 261	Трастузумаб эмтанзин N = 263
ВБП на основании BICR		
Количество явлений (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	Н/Д (18,5, Н/О)	6,8 (5,6, 8,2)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,28 (0,22, 0,37)	
значение p	p < 0,000001 ¹	
ОВ		
Количество явлений (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Медиана, месяцы (95% ДИ)	Н/Д (Н/О, Н/О)	Н/Д (Н/О, Н/О)
Выживаемость через 9 месяцев (95% ДИ)	96,1% (92,8, 97,9)	91,3% (87,1, 94,2)
Отношение рисков (95% ДИ)	0,55 (0,36, 0,86)	

пертузумабом, статус гормональных рецепторов и наличие висцерального заболевания, были получены схожие результаты оценки ВБП.

Исследование DESTINY-Breast01

Эффективность и безопасность монотерапии препарата ЭНХЕРТУ были продемонстрированы в открытом многоцентровом исследовании одного препарата II фазы (исследование DESTINY-Breast01) (информация по безопасности – см. раздел 4.8).

В исследование были включены взрослые пациенты с неоперабельным или метастатическим HER2-положительным раком молочной железы, которые ранее получили не менее двух режимов лекарственной терапии, содержащих анти-HER2 таргетные препараты, включая трастузумаб эмтанзин (100%), трастузумаб (100%) и пертузумаб (65,8%). Критерием включения было наличие архивных образцов опухолевой ткани молочной железы для подтверждения HER2-положительного статуса, определенного по результатам иммуногистохимического анализа как 3+ балла или положительный статус по результатам анализа методом гибридизации *in situ*. В исследование не включали пациентов с наличием в анамнезе лечения по поводу ИБЛ и/или с наличием ИБЛ при скрининге, а также пациентов с наличием в анамнезе клинически значимых заболеваний сердца. Препарат ЭНХЕРТУ вводили в виде внутривенных инфузий в дозе 5,4 мг/кг один раз каждые 3 недели до появления признаков прогрессирования заболевания или непереносимой токсичности, либо до наступления смерти или отзыва согласия на участие в исследовании. Первичной конечной точкой оценки эффективности была подтвержденная ЧОО в соответствии с критериями оценки ответа солидных опухолей (RECIST редакции .1) в популяции пациентов, начавших получать лечение, согласно оценке независимого центрального экспертного комитета. Дополнительными критериями эффективности служили ПО и ВБП.

Исходные демографические характеристики и характеристики заболевания пациентов в исследовании DESTINY-Breast01 (N = 184): медиана возраста составила 55 лет (диапазон: 28-96 лет); все пациенты были женского пола (100%); 54,9% – представители европеоидной расы; 38,0% – представители монголоидной расы; 2,2% – представители негроидной расы или афроамериканцы; Функциональный статус по шкале ECOG составил «0» у 55,4% и «1» у 44,0% пациенток; статус гормональных рецепторов был позитивным у 52,7% пациентов; висцеральные метастазы были выявлены у 91,8% пациентов; медиана количества предшествующих линий противоопухолевой терапии по поводу метастатического заболевания – 5 (диапазон: 2-17); предшествующая терапия пертузумабом у 65,8% пациентов; сумма диаметров целевых поражений (< 5 см: 42,4%, ≥ 5 см: 50,0%).

Более ранний анализ (медиана продолжительности периода наблюдения – 11,1 месяцев (диапазон: от 0,7 до 19,9 месяцев)) продемонстрировал подтвержденную ЧОО 60,9% (95% ДИ: 53,4, 68,0); при этом у 6,0% пациентов был зарегистрирован полный ответ, а у 54,9% – частичный ответ, у 36,4% пациентов отмечалась стабилизация заболевания, а у 1,6% пациентов – прогрессирование заболевания; 1,1% пациентов не поддавались оценке. Медиана ПО на момент анализа составила 14,8 месяцев (95% ДИ: 13,8, 16,9), при этом у 81,3% пациентов, ответивших на лечение, ПО составила ≥ 6 месяцев (95% ДИ: 71,9, 87,8). Результаты оценки эффективности на основании обновленных данных с медианой продолжительности наблюдения 20,5 месяцев (диапазон: от 0,7 до 31,4 месяцев) представлены в таблице 5.

Таблица 5. Результаты оценки эффективности в исследовании DESTINY-Breast01 (выборка пациентов, начавших получать лечение)

	Исследование DESTINY-Breast01 N = 184
Подтвержденная ЧОО (95% ДИ)^{1,2}	61,4% (54,0, 68,5)
Полный ответ	6,5%
Частичный ответ	54,9%
ПО³	
Медиана, месяцы (95% ДИ)	20,8 (15,0, Н/Д)
% пациентов с ПО ≥ 6 месяцев (95% ДИ) ⁴	81,5% (72,2, 88,0)

95% ДИ для ЧОО рассчитан методом Клоппера-Пирсона

ДИ – доверительный интервал

95% ДИ рассчитаны методом Брукмейера-Кроули.

¹ Подтвержденные ответы (посредством независимой централизованной оценки в заслепленном режиме) определялись как зарегистрированный полный ответ или частичный ответ, подтвержденный повторной визуализацией не менее чем через 4 недели после визита, при котором ответ впервые был обнаружен.

² Из 184 пациентов у 35,9% пациентов была стабилизация заболевания, у 1,6% пациентов – прогрессирование заболевания, а у 1,1 % данные не поддавались оценке.

³ Включает 73 пациента с цензурированными данными.

⁴ На основе оценки методом-Каплана-Мейера.

Н/Д – не достигнуто

В заранее определенных подгруппах пациентов на основании предшествующей терапии пертузумабом и статуса гормональных рецепторов наблюдалась схожая противоопухолевая активность.

5.2 Фармакокинетические свойства

Распределение

Исходя из результатов популяционного фармакокинетического анализа, рассчитанный объем распределения центрального компартмента (V_c) препарата трастузумаб дерукстекан составлял 2,71 л.

Средняя степень связывания ингибитора топоизомеразы I с белками плазмы крови человека *in vitro* составляла приблизительно 97%.

Соотношение концентраций ингибитора топоизомеразы I в крови и плазме *in vitro* составляло приблизительно 0,6.

Метаболизм

Трастузумаб дерукстекан подвергается внутриклеточному расщеплению лизосомальными ферментами с высвобождением активного ингибитора топоизомеразы I.

Ожидается, что гуманизированное моноклональное антитело IgG1 к рецептору HER2 будет расщепляться на небольшие пептиды и аминокислоты по катаболическим путям, аналогичным таковым эндогенного IgG.

Результаты исследований метаболизма *in vitro* в микросомах печени человека показывают, что ингибитор топоизомеразы I метаболизируется, в основном, с участием CYP3A4 посредством окислительных путей.

Выведение

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа, после внутривенного введения трастузумаба дерукстекана пациентам с метастатическим HER2-положительным раком молочной железы клиренс трастузумаба дерукстекана составил 0,42 л/сутки, а клиренс ингибитора топоизомеразы I составил 19,6 л/час. Кажущийся период полувыведения ($t_{1/2}$) трастузумаба дерукстекана составил 5,7-5,8 дня, а $t_{1/2}$ высвобожденного ингибитора топоизомеразы I – приблизительно 5,5-5,8 дня. В условиях *in vitro* ингибитор топоизомеразы I служил субстратом транспортеров P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 и BCRP. Наблюдалось умеренное накопление трастузумаба дерукстекана при дозах 5,4 мг/кг и 6,4 мг/кг (повышение концентраций примерно на 35-39% во время третьего цикла лечения по сравнению с первым циклом).

После внутривенного введения ингибитора топоизомеразы I крысам основным путем элиминации было выделение в желчь с выведением через кишечник. Ингибитор

топоизомеразы I был наиболее распространенным компонентом, обнаруженным в моче, фекалиях и желчи. После внутривенного введения обезьянам разовой дозы препарата трастузумаб дерукстекан (6,4 мг/кг) высвобожденный неизмененный ингибитор топоизомеразы I был наиболее распространенным компонентом, обнаруженным в моче и фекалиях.

Линейность/нелинейность

Экспозиция трастузумаба дерукстекана и высвобождаемого ингибитора топоизомеразы I при внутривенном введении увеличивалась дозопропорционально в диапазоне доз от 3,2 мг/кг до 8,0 мг/кг (примерно в 0,6-1,5 раза выше рекомендуемой для применения у человека дозы) с низкой и средней межиндивидуальной вариабельностью.

Особые группы пациентов

Возраст, пол, раса/этническая принадлежность и масса тела

На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа возраст (23-96 лет), расовая и этническая принадлежность, пол и масса тела не оказывали клинически значимого эффекта на степень воздействия трастузумаба дерукстекана или высвобожденного ингибитора топоизомеразы I.

Нарушение функции почек

Специальных исследований у пациентов с нарушением функции почек не проводилось. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа с включением пациентов с нарушением функции почек легкой степенью тяжести ($КК \geq 60$ и < 90 мл/мин) или средней степени тяжести ($КК \geq 30$ и < 60 мл/мин; значение $КК$ рассчитывали по формуле Кокрофта-Голта), фармакокинетика высвобожденного ингибитора топоизомеразы I не изменялась при нарушении функции почек от легкой до средней степени тяжести по сравнению с нормальной функцией почек ($КК \geq 90$ мл/мин).

Нарушение функции печени

Специальных исследований у пациентов с нарушением функции печени не проводилось. На основании результатов популяционного фармакокинетического анализа повышение активности АСТ и концентрации ОБ приводило к более низкому клиренсу ингибитора топоизомеразы I. Не ожидается клинически значимого влияния этих изменений.

Дети

Исследования по изучению фармакокинетики трастузумаба дерукстекана у детей и подростков не проводились.

5.3. Данные доклинической безопасности

Токсические эффекты у животных наблюдались в лимфатических и кроветворных органах, кишечнике, почках, легких, семенниках и коже после введения трастузумаба дерукстекана с уровнем экспозиции ингибитора топоизомеразы I (DXd), который был ниже клинического уровня в плазме крови. Уровни экспозиции конъюгата антитело-лекарственное средство (ADC) у этих животных были аналогичными или превышали клинический уровень экспозиции конъюгата в плазме крови.

DXd оказывал кластогенный эффект как в микроядерном анализе костного мозга крысы в условиях *in vivo*, так и в анализе хромосомных aberrаций легких китайского хомячка в условиях *in vitro* и не оказывал мутагенного эффекта в *in vitro* тесте на обратные мутации бактерий.

Исследования канцерогенности трастузумаба дерукстекана не проводились.

Специальных исследований по оценке влияния трастузумаба дерукстекана на фертильность не проводилось. Согласно результатам исследований общей токсичности, проведенных на животных, трастузумаб дерукстекан способен нарушать репродуктивную функцию и фертильность самцов.

Исследования репродуктивной и эмбриофетальной токсичности трастузумаба дерукстекана не проводились. Основываясь на результатах исследований общей токсичности на животных, трастузумаб дерукстекан и DXd были токсичными для быстро делящихся клеток (лимфатические/гематопоэтические органы, кишечник или семенники), а DXd был генотоксичным, что свидетельствует о вероятной эмбриотоксичности и тератогенности.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

L-гистидин

L-гистидина гидрохлорида моногидрат

Сахароза

Полисорбат 80

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

Раствор натрия хлорида для инфузий нельзя использовать для растворения или разведения, так как он может вызвать образование твердых частиц.

6.3. Срок годности (срок хранения)

3 года.

Концентрат

Концентрат следует использовать немедленно. В случае отсутствия возможности немедленного использования концентрат можно хранить в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С в защищенном от света месте в течение до 24 часов с момента приготовления (растворения лиофилизата).

Раствор для инфузий

Приготовленный раствор следует использовать немедленно. Если лекарственный препарат не введен немедленно, хранение готового к применению лекарственного препарата и обеспечение условий хранения является обязанностью сотрудников лечебного учреждения, где проводится терапия. Химическая и физическая стабильность готового к применению препарата подтверждена в защищенном от света месте при комнатной температуре в течение до 4 часов или в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С в течение до 24 часов. Данные сроки хранения указаны с момента приготовления концентрата.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

При температуре от 2 до 8 °С.

Условия хранения после приготовления концентрата и разбавления лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержимое первичной упаковки

По 100 мг во флаконы (тип I) из темного стекла, закрытые резиновой пробкой из фторбутила, обжатой сверху алюминиевым колпачком с полипропиленовой крышечкой («флип-офф»). По 1 флакону с инструкцией по применению (листком-вкладышем) препарата в картонной пачке с контролем первого вскрытия.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения препарата и другие манипуляции с препаратом

Во избежание ошибок, связанных с назначением лекарственных препаратов, важно проверять этикетки на флаконах, чтобы убедиться, что приготавливаемый и вводимый лекарственный препарат – именно ЭНХЕРТУ (трастузумаб дерукстекан), а не трастузумаб или трастузумаб эмтанзин.

Следует использовать соответствующие процедуры для приготовления химиотерапевтических лекарственных средств, а также соблюдать соответствующие асептические условия при следующих процедурах растворения и разведения.

Приготовление концентрата

- Растворение лиофилизата необходимо выполнять непосредственно перед разведением.
- Для получения полной дозы может потребоваться более одного флакона. Следует рассчитывать дозу (мг), общий объем необходимого концентрата препарата ЭНХЕРТУ и необходимое количество флаконов препарата ЭНХЕРТУ (см. раздел 4.2).
- Для растворения содержимого каждого флакона дозировкой 100 мг медленно вводят 5 мл стерильной воды для инъекций в каждый флакон стерильным шприцем до получения конечной концентрации 20 мг/мл.
- Осторожно перемешивают флакон до полного растворения. Флакон не встряхивать!
- Проверяют концентрат на наличие твердых частиц и обесцвечивания. Раствор должен быть прозрачным, от бесцветного до желтоватого цвета. Не следует использовать раствор с видимыми частицами, либо мутный или окрашенный в другой цвет раствор.
- В случае отсутствия возможности немедленного использования концентрат препарата ЭНХЕРТУ можно хранить в защищенном от света месте в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С не более 24 часов с момента восстановления. Не замораживать!
- Данный лекарственный препарат не содержит консервантов. Неиспользованный концентрат препарата ЭНХЕРТУ следует утилизировать через 24 часа хранения в холодильнике.

Формула расчета для определения объема концентрата (мл) препарата ЭНХЕРТУ, подлежащего дальнейшему разведению:

Объем концентрата препарата ЭНХЕРТУ (мл)

$$= \frac{\text{Доза препарата ЭНХЕРТУ} \left(\frac{\text{МГ}}{\text{КГ}} \right) \times \text{Масса тела пациента (кг)}}{20 \text{ мг/мл}}$$

Приготовление раствора для инфузий

- Рассчитанный объем концентрата препарата ЭНХЕРТУ разводят в пакете для инфузий, содержащем 100 мл 5% раствора декстрозы. Нельзя использовать раствор натрия хлорида (см. раздел 6.2). Рекомендуемый материал пакета для инфузий: поливинилхлорид или полиолефин (сополимер этилена и полипропилена).

- Осторожно переворачивают пакет для инфузий с целью тщательного перемешивания раствора. Пакет не встряхивать!
- Накрывают пакет для инфузии с целью защиты от света.
- В случае отсутствия возможности немедленного использования раствор для инфузий можно хранить в защищенном от света месте при комнатной температуре не более 4 часов (включая время растворения и разведения) или в холодильнике при температуре от 2 до 8 °С не более 24 часов. Не замораживать!
- Оставшийся во флаконе неиспользованный лекарственный препарат в любом количестве подлежит утилизации.

Способ введения

- Если приготовленный раствор для инфузий хранился в холодильнике (при температуре от 2 до 8 °С), перед введением препарата необходимо дать раствору достичь комнатной температуры, защищая от света.
- Препарат ЭНХЕРТУ вводят в виде внутривенной капельной инфузии только с линейным фильтром из полиэфирсульфона или полисульфона с размером пор 0,20 или 0,22 микрон.
- Начальную дозу необходимо вводить в виде внутривенной инфузии в течение 90 минут. Если предыдущая инфузия переносилась пациентом хорошо, последующие дозы препарата ЭНХЕРТУ можно вводить в виде инфузий в течение 30 минут. Не следует вводить препарат в виде внутривенной струйной инфузии или болюсно.
- Не следует смешивать препарат ЭНХЕРТУ с другими лекарственными препаратами, а также не следует вводить другие лекарственные препараты через одну и ту же систему для внутривенных инфузий.

Утилизация

Препарат не содержит консервантов и предназначен только для однократного использования. Весь оставшийся лекарственный препарат и отходы следует уничтожить в установленном порядке.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Великобритания

АстраЗенека ЮК Лимитед, 1 Френсис Крик Авеню, Кембридж Биомедиал Кампус, Кембридж, Великобритания CB2 0AA / AstraZeneca UK Limited, 1 Francis Crick Avenue, Cambridge Biomedical Campus, Cambridge, United Kingdom CB2 0AA

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения на территории Союза

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация

Представительство АстраЗенека ЮК Лимитед, Великобритания, в г. Москве и ООО

АстраЗенека Фармасьютикалз

123100, г. Москва, 1-й Красногвардейский проезд, д. 21, стр. 1, этаж 30, комнаты 13 и 14

Тел.: +7 (495) 799 56 99

Факс: +7 (495) 799 56 98

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП-№(001242)-(РГ-RU)

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первичной регистрации:

21.09.2022

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Установление пострегистрационных мер.

Данный лекарственный препарат зарегистрирован по процедуре «условной регистрации», и по этому лекарственному препарату ожидается предоставление дополнительных данных. Министерство Здравоохранения Российской Федерации будет проводить ежегодно экспертизу новых сведений о препарате, а данная общая характеристика лекарственного препарата будет обновляться по мере необходимости.

Общая характеристика лекарственного препарата ЭНХЕРТУ доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет»:

<http://eec.eaeunion.org/>