

ENHERTU®

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda.

Pó liofilizado para solução injetável

100 mg



IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

ENHERTU®

trastuzumabe deruxtecana

APRESENTAÇÕES

ENHERTU® 100 mg, pó liofilizado para solução injetável. Cada embalagem contém um frasco-ampola de uso único com 100 mg de pó liofilizado de trastuzumabe deruxtecana para solução injetável, a ser administrada via infusão intravenosa após reconstituição e diluição.

INFUSÃO VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

ENHERTU® 100 mg

Princípio ativo: cada frasco-ampola de uso único contém 100 mg de pó liofilizado de trastuzumabe deruxtecana para solução injetável, para reconstituição com 5 mL (20 mg/mL).

Excipientes: histidina, cloridrato de histidina monoidratado, sacarose, polissorbato 80.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

ENHERTU® é indicado para o tratamento de pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável, que tenham recebido dois ou mais regimes de tratamento baseados em anti-HER2.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança do ENHERTU® foram demonstradas no estudo clínico fase 2, de agente único, aberto, multicêntrico DESTINY-Breast01.

O estudo incluiu pacientes adultos com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável que haviam recebido dois ou mais regimes de tratamento anti-HER2, incluindo trastuzumabe entansina (100%), trastuzumabe (100%) e pertuzumabe (65,8%). Amostras arquivadas dos tumores de mama dos pacientes do estudo foram necessárias para confirmação da doença como HER2-positivo, definida pelo escore de 3+ por IHC (imuno-histoquímica) ou uma razão $\geq 2,0$ por ISH (hibridização *in situ*), avaliado por um dispositivo médico de diagnóstico *in vitro* (IVD) com marcação CE. O estudo excluiu pacientes com histórico de doença pulmonar intersticial (DPI) tratada ou DPI em atividade no momento da triagem, e pacientes com histórico de doença cardíaca clinicamente significativa. ENHERTU® foi administrado por infusão intravenosa na dose de 5,4 mg/kg a cada três semanas até o momento de progressão da doença, óbito, retirada do consentimento ou toxicidade não manejável. A medida de desfecho primário de eficácia foi confirmada pela Taxa de Resposta Objetiva (TRO), de acordo com os Critérios de Avaliação de Resposta em Tumores Sólidos (RECIST v1.1) na população de intenção de tratar



(ITT), conforme revisão central independente. O desfecho secundário foi Duração da Resposta (DR).

A demografia basal e as características da doença dos pacientes no estudo DESTINY-Breast01 (n=184) foram: idade mediana de 55 anos (28 a 96 anos); sexo feminino (100%); caucasianos (54,9%), asiáticos (38,0%), afrodescendentes (2,2%); status de desempenho ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (55,4%) ou 1 (44,0%); status do receptor hormonal (positivo: 52,7%); presença de doença visceral (91,8%); metástase cerebral previamente tratada e estável (13,0%), mediana de terapias anteriores no cenário metastático: 5 (2 a 17); terapia anterior com pertuzumabe (65,8%); soma dos diâmetros das lesões alvo (< 5 cm: 42,4%; ≥ 5 cm: 50,0%).

Nenhum paciente do sexo masculino com câncer de mama metastático HER2-positivo foi incluído nas coortes de dose de 5,4 mg/kg. Os dados de segurança são limitados para essa população.

Os resultados de eficácia da data de corte de 01 de Agosto de 2019 estão sumarizados na Tabela.

Tabela 1: Resultados de eficácia por revisão central independente do estudo DESTINY-Breast01 (População ITT)

Parâmetro de Eficácia	DESTINY-Breast01 N=184
Taxa de Resposta Objetiva Confirmada (IC 95%)	60,9% (53,4; 68,0)
Resposta Completa	6,0%
Resposta Parcial	54,9%
Doença Estável	36,4%
Doença Progressiva	1,6%
Não Avaliável	1,1%
Duração de Resposta Mediana, meses (IC 95%)*	14,8 (13,8; 16,9)
% com duração de resposta ≥ 6 meses (IC 95%) [#]	81,3% (71,9; 87,8)

TRO IC 95% calculada utilizando método Clopper-Pearson.

IC = Intervalo de confiança.

ICs 95% calculados utilizando método Brookmeyer-Crowley.

* DR baseada na duração mediana de acompanhamento de 11,1 meses.

[#] Baseado em estimativas Kaplan-Meier.

NA = Não alcançado.

Foi observada atividade antitumoral consistente com ENHERTU[®], independentemente de terapia anterior com pertuzumabe ou status do receptor hormonal. No estudo DESTINY-Breast01 os pacientes que receberam terapia anterior com pertuzumabe apresentaram TRO confirmada de 65% (IC 95%: 55, 73), e os pacientes que não receberam terapia anterior com pertuzumabe apresentaram TRO confirmada de 54% (IC 95%: 41, 67). Os pacientes que apresentavam doença positiva para receptor hormonal na entrada do estudo apresentaram TRO confirmada de 58% (IC



95%: 47, 68), e os pacientes que apresentavam doença negativa para receptor hormonal na entrada do estudo apresentaram TRO confirmada de 66% (IC 95%: 55, 76).

Referências bibliográficas

Modi S, Saura C, et al. Trastuzumab Deruxtecan in Previously Treated HER2-Positive Breast Cancer. *N Engl J Med*. 2019; 10.1056/NEJMoa1914510.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

ENHERTU[®], trastuzumabe deruxtecana, é um conjugado de anticorpo-medicamento em que o anticorpo tem como alvo o receptor HER2 e o medicamento é um inibidor da topoisomerase I. ENHERTU[®] é composto por: (1) anticorpo monoclonal humanizado IgG1 anti-HER2, com a mesma sequência de aminoácidos do trastuzumabe, covalentemente ligado ao (2) inibidor da topoisomerase I, um derivado da exatecana, por meio de (3) ligante tetrapeptídico clivável. O componente deruxtecana (DXd) do ENHERTU[®] é composto do ligante com o inibidor da topoisomerase I.

O anticorpo é produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de DNA recombinante e o inibidor da topoisomerase I e o ligante são produzidos por síntese química. Aproximadamente 8 moléculas de deruxtecana estão ligadas a cada molécula de anticorpo.

Mecanismo de ação

ENHERTU[®] é um conjugado de anticorpo-medicamento direcionado ao receptor HER2. O anticorpo é uma IgG1 humanizada anti-HER2, conjugado à deruxtecana (DXd), um inibidor da topoisomerase I por meio de um ligante clivável tetrapeptídico. O trastuzumabe deruxtecana é estável no plasma. Após a ligação ao receptor HER2 nas células tumorais o trastuzumabe deruxtecana sofre internalização e subsequente clivagem do ligante por meio de enzimas lisossomais, que são suprarregulados em células cancerígenas. Após a liberação, o inibidor da topoisomerase I, permeável à membrana, causa dano ao DNA desencadeando morte celular por apoptose. O inibidor da topoisomerase I, um derivado da exatecana, é aproximadamente 10 vezes mais potente do que o SN-38, o metabólito ativo do irinotecano.

Efeitos farmacodinâmicos

A administração de doses múltiplas de trastuzumabe deruxtecana (6,4 mg/kg a cada três semanas) em um estudo aberto, de braço único, conduzido com 51 pacientes com câncer de mama metastático com expressão de HER2 não mostrou qualquer efeito clinicamente significativo sobre o intervalo QTc.

Propriedades farmacocinéticas

Distribuição

Com base na análise de farmacocinética populacional, o volume de distribuição de compartimento central (V_c) do trastuzumabe deruxtecana foi estimado em 2,77 L, do DXd foi estimado em 27,4 L.



A ligação média às proteínas plasmáticas humanas do inibidor da topoisomerase I foi de aproximadamente 97% *in vitro*, e a razão de concentração sangue/plasma do inibidor da topoisomerase I foi de aproximadamente 0,6.

Metabolismo

O trastuzumabe deruxtecana sofre clivagem intracelular por enzimas lisossomais para liberar o inibidor da topoisomerase I.

É esperado que o anticorpo monoclonal humanizado IgG1 HER2 seja degradado em pequenos peptídeos e aminoácidos por vias catabólicas, da mesma forma que o IgG endógeno.

Estudos de metabolismo *in vitro* em microsomos hepáticos indicam que o inibidor da topoisomerase I é metabolizado principalmente por vias oxidativas pela CYP3A4.

Eliminação

Com base na análise de farmacocinética populacional, a depuração de trastuzumabe deruxtecana após administração intravenosa para pacientes com câncer de mama HER2-positivo foi estimada em 0,42 L/dia e a depuração do inibidor da topoisomerase I em 19,2 L/h. A meia-vida de eliminação aparente ($t_{1/2}$) do trastuzumabe deruxtecana e do inibidor da topoisomerase I livre foi de aproximadamente 5,5 – 5,8 dias, e do DXd foi de aproximadamente 7 dias. *In vitro* o inibidor da topoisomerase I foi substrato da P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 e BCRP. Foi observado acúmulo moderado do trastuzumabe deruxtecana (aproximadamente 35% no ciclo 3 em comparação com ciclo 1).

No ciclo 3, a meia-vida de eliminação aparente ($t_{1/2}$) do trastuzumabe deruxtecana e do DXd foi de aproximadamente 7 dias.

Após administração intravenosa do inibidor da topoisomerase I em ratos, a principal via de excreção foi as fezes, por meio da bile. O inibidor da topoisomerase I foi o componente mais abundante na urina, fezes e bile. Após administração intravenosa única de trastuzumabe deruxtecana (6,4 mg/kg) em macacos, o inibidor da topoisomerase I livre foi o componente mais abundante na urina e fezes. A excreção não foi estudada em humanos.

Linearidade

A exposição ao trastuzumabe deruxtecana e ao inibidor da topoisomerase I livre, quando administrado por via intravenosa no intervalo de dose de 3,2 mg/kg a 8,0 mg/kg (aproximadamente 0,6 a 1,5 vezes a dose recomendada), aumentou proporcionalmente à dose, com variabilidade individual baixa à moderada.

Farmacocinética em populações especiais

Com base na análise de farmacocinética populacional os fatores idade (23-96 anos), raça, etnia (asiático / não-asiático), sexo e peso corporal não tiveram efeito clinicamente significativo na exposição ao trastuzumabe deruxtecana ou ao inibidor da topoisomerase I livre.



Insuficiência renal

Não foi conduzido estudo dedicado em pacientes com insuficiência renal. Com base na análise de farmacocinética populacional, incluindo pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina [CLcr] ≥ 60 e < 90 mL/min) ou moderada (CLcr ≥ 30 e < 60 mL/min), estimada por Cockcroft-Gault, a farmacocinética do inibidor da topoisomerase I livre não foi afetada por insuficiência renal leve a moderada quando comparado com função renal normal (CLcr ≥ 90 mL/min).

Insuficiência hepática

Não foi conduzido estudo dedicado em pacientes com insuficiência hepática. Com base na análise de farmacocinética populacional, níveis aumentados de AST e bilirrubina total resultaram em menor redução do inibidor da topoisomerase I. Não se espera que o impacto dessas alterações seja clinicamente significativo.

Segurança pré-clínica

Toxicologia e/ou farmacologia animal

Em um estudo de toxicidade de doses múltiplas de seis semanas em ratos, trastuzumabe deruxtecana foi administrado a cada três semanas a doses de até 197 mg/kg (aproximadamente 31 vezes a dose clínica de 5,4 mg/kg, com base na área sob a curva, ASC). Toxicidade foi observada no intestino, órgãos linfáticos/hematopoiéticos (timo, linfonodos, medula óssea), rins, pele, testículos e dentes incisivos. Todas as alterações observadas, com exceção das alterações em testículo e dentes incisivos, foram reversíveis após um período de recuperação de 9 semanas.

Em um estudo de toxicidade de doses múltiplas de três meses em macacos, trastuzumabe deruxtecana foi administrado a cada três semanas a doses de até 30 mg/kg (aproximadamente 9 vezes a dose clínica de 5,4 mg/kg, com base na ASC). Toxicidade foi observada no intestino, testículos, pele, medula óssea, rins e pulmões. Toxicidade pulmonar foi observada na maior dose (30 mg/kg) e caracterizada hispatologicamente por agregação de macrófagos alveolares espumosos e inflamação alveolar focal ou intersticial, que se mostrou reversível após um período de recuperação de três meses.

Mutagenicidade/carcinogenicidade

O componente inibidor da topoisomerase I do trastuzumabe deruxtecana foi clastogênico tanto *in vivo* no teste com micronúcleos de medula óssea de ratos, assim como *in vitro* no teste de aberração cromossômica em células pulmonares de hamster chinês. No entanto, não foi mutagênico *in vitro* no teste de mutação reversa bacteriano.

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com trastuzumabe deruxtecana.

Comprometimento da fertilidade e teratogenicidade

Não foram conduzidos estudos dedicados com o trastuzumabe deruxtecana para avaliação do seu impacto na fertilidade. Com base nos resultados dos estudos gerais de toxicidade animal, trastuzumabe deruxtecana pode comprometer a função reprodutora masculina e fertilidade.



Não foram conduzidos estudos de reprodução animal ou toxicidade de desenvolvimento com trastuzumabe deruxtecana. Com base nos resultados dos estudos gerais de toxicidade animal, tanto o trastuzumabe deruxtecana como o componente inibidor da topoisomerase I foram tóxicos para células de rápida divisão (órgãos linfáticos/hematopoiéticos, intestino ou testículos). O inibidor da topoisomerase I foi genotóxico, sugerindo potencial de embriotoxicidade e teratogenicidade.

4. CONTRAINDICAÇÕES

ENHERTU[®] é contraindicado para pacientes com hipersensibilidade ao trastuzumabe deruxtecana ou a qualquer dos componentes da formulação.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Doença pulmonar intersticial/pneumonite

Casos de doença pulmonar intersticial (DPI) e/ou pneumonite foram relatados com ENHERTU[®] (vide item “9. Reações Adversas”). Foram relatados casos com evolução fatal. Nos estudos clínicos, dos 234 pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável tratados com 5,4 mg/kg de ENHERTU[®], DPI ocorreu em 13,7% pacientes, conforme avaliação por revisão independente. A maioria dos casos foi Grau 1 (2,6%), Grau 2 (8,1%) ou Grau 3 (0,4%). Eventos de Grau 5 ocorreram em 2,6% dos pacientes. O tempo mediano para o início dos sintomas foi de 4,4 meses (1,2 a 11,1 meses).

Os pacientes devem ser orientados a relatar imediatamente no caso de tosse, dispneia, febre e/ou qualquer novo sintoma ou piora de sintomas respiratórios. Os pacientes devem ser monitorados para sinais ou sintomas de DPI/pneumonite. Qualquer evidência de DPI/pneumonite deve ser imediatamente investigada. Pacientes com suspeita de DPI/pneumonite devem ser avaliados por exame de imagem radiográfica. Consulta com pneumologista deve ser considerada. No caso de DPI/pneumonite assintomático (Grau 1), considerar tratamento com corticosteroide (por exemplo, prednisolona \geq 0,5 mg/kg/dia ou equivalente). ENHERTU[®] deve ser interrompido até que o quadro seja resolvido para Grau 0 e pode ser reiniciado de acordo com as instruções descritas na Tabela 3 (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”). No caso de DPI/pneumonite sintomático (Grau \geq 2), iniciar imediatamente tratamento com corticosteroide sistêmico (por exemplo, prednisolona \geq 1 mg/kg/dia ou equivalente) e continuar por ao menos 14 dias, seguido de redução gradual por ao menos 4 semanas. ENHERTU[®] deve ser descontinuado permanentemente em pacientes diagnosticados com DPI/pneumonite sintomático (Grau \geq 2) (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”). Pacientes com histórico de DPI/pneumonite podem ter risco aumentado de desenvolver a doença.

Neutropenia

Casos de neutropenia, incluindo neutropenia febril, foram relatados nos estudos clínicos de ENHERTU[®]. Dos 234 pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável que receberam 5,4 mg/kg de ENHERTU[®], diminuição da contagem de neutrófilos foi relatada em 32,5% dos pacientes e 18,8% foram eventos de Graus 3 e 4. Neutropenia febril foi relatada em 1,7% dos pacientes.



O hemograma completo deve ser monitorado antes do início do tratamento com ENHERTU[®] e antes de cada dose, conforme clinicamente indicado. Pode ser necessária interrupção ou redução da dose de ENHERTU[®] de acordo com a gravidade da neutropenia (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo

Redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE) é observada com terapias anti-HER2. Dos 234 pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável que receberam 5,4 mg/kg de ENHERTU[®], redução assintomática da FEVE foi relatada em três casos (1,3%). Não foi observado nenhum caso de redução da FEVE abaixo de 40%. O tratamento com ENHERTU[®] não foi estudado em pacientes com FEVE inferior a 50% antes do início do tratamento.

A FEVE deve ser avaliada antes do início do tratamento com ENHERTU[®] e em intervalos regulares durante o tratamento, conforme clinicamente indicado. ENHERTU[®] deve ser permanentemente descontinuado no caso de FEVE < 40% ou no caso de redução absoluta confirmada de 20% em relação ao valor basal (antes do início do tratamento com ENHERTU[®]). ENHERTU[®] deve ser permanentemente descontinuado em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática (vide item “8. Posologia e Modo de Usar”).

Gravidez e lactação

Gravidez

ENHERTU[®] pode causar dano fetal quando administrado a mulheres grávidas. Não existem dados disponíveis do uso de ENHERTU[®] em mulheres grávidas. No entanto, de acordo com relatos pós-comercialização, o uso de trastuzumabe (antagonista do receptor HER2) durante a gravidez resultou em casos de oligodrâmnio, que se manifestaram como hipoplasia pulmonar fetal, anormalidades esqueléticas e óbito neonatal. Com base nos achados em animais e no seu mecanismo de ação, o componente inibidor da topoisomerase I do ENHERTU[®] também pode causar dano embriofetal quando administrado a mulheres grávidas (vide item “3. Características Farmacológicas”).

A administração de ENHERTU[®] a gestantes não é recomendada e as pacientes devem ser informadas dos potenciais riscos ao feto antes de engravidarem. Mulheres que engravidarem devem imediatamente contatar seu médico. Caso uma mulher engravide durante o tratamento com ENHERTU[®], ou em até sete meses após a última dose do tratamento, é recomendado monitoramento próximo.

Mulheres que recebam ENHERTU[®] durante a gravidez ou em até sete meses antes da concepção devem ser monitoradas para oligodrâmnio. Caso oligodrâmnio ocorra, deve ser realizado monitoramento fetal apropriado para a idade gestacional e consistente com os padrões de cuidado atuais.

Categoria de risco na gravidez: D. Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.



Contraceção em homens e mulheres

Mulheres com potencial de engravidar devem utilizar contracepção efetiva durante o tratamento com ENHERTU[®] e por, pelo menos, sete meses após a última dose do tratamento.

Homens com parceiras com potencial de engravidar devem utilizar contracepção efetiva durante o tratamento com ENHERTU[®] e por, pelo menos, quatro meses após a última dose do tratamento.

Mulheres com potencial de engravidar

Deve-se confirmar que a paciente com potencial de engravidar não está grávida antes do início do tratamento com ENHERTU[®].

Fertilidade

Não foram conduzidos com ENHERTU[®] estudos dedicados para avaliação do seu impacto na fertilidade. Com base nos resultados obtidos nos estudos de toxicidade animal, ENHERTU[®] pode prejudicar a função reprodutiva masculina e fertilidade.

Não se sabe se trastuzumabe deruxtecana ou seus metabólitos são encontrados no fluido seminal. Antes de iniciar o tratamento, pacientes do sexo masculino devem ser orientados a buscar aconselhamento sobre o congelamento de espermatozoides. Pacientes do sexo masculino não devem congelar ou doar espermatozoides durante o período de tratamento, e por pelo menos 4 meses após a última dose de ENHERTU[®].

Lactação

Não se sabe se ENHERTU[®] é excretado no leite materno humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano, e devido ao potencial de reações adversas graves em lactentes em aleitamento materno, as mulheres devem descontinuar a amamentação antes do início do tratamento com ENHERTU[®]. As mulheres podem iniciar o aleitamento sete meses após a última dose do tratamento.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Efeitos de outros medicamentos na farmacocinética de ENHERTU[®]

Estudos *in vitro* indicam que o inibidor da topoisomerase I é metabolizado principalmente pela CYP3A4 e é substrato dos seguintes transportadores: glicoproteína-P (P-gp), OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 e BCRP.

A coadministração com ritonavir (200 mg 2x/dia do dia 17 do ciclo 2 ao dia 21 do ciclo 3), inibidor duplo de OATP1B/CYP3A, aumentou a exposição (ASC) do trastuzumabe deruxtecana em 19% e do inibidor da topoisomerase I livre em 22%. A coadministração com itraconazol (200 mg 2x/dia do dia 17 do ciclo 2 ao dia 21 do ciclo 3), inibidor potente da CYP3A, aumentou a exposição (ASC) do trastuzumabe deruxtecana em 11% e do inibidor da topoisomerase I livre em 18%. Não se espera que o impacto dessas alterações seja clinicamente significativo.

Não é necessário ajuste de dose durante a administração concomitante de ENHERTU[®] com medicamentos inibidores da OATP1B ou CYP3A.



Não é esperada interação clinicamente significativa com medicamentos inibidores da P-gp, MATE2-K, MRP1 ou transportadores BCRP.

Efeitos de ENHERTU® na farmacocinética de outros medicamentos

Estudos *in vitro* indicam que o componente inibidor da topoisomerase I de ENHERTU® não inibe ou induz as principais enzimas CYP450, incluindo CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 e 3A. Estudos *in vitro* indicam que o inibidor da topoisomerase I não inibe transportadores OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP ou BSEP, mas tem efeito inibitório em OAT1 e OATP1B1 com valores de IC₅₀ de 12,7 e 14,4 µmol/L, respectivamente, que são significativamente superiores no C_{máx} de estado estacionário (0,02 µmol/L) do inibidor da topoisomerase I na dose de 5,4 mg/kg administrada a cada três semanas. Não se espera interação clinicamente significativa com fármacos que são substratos dos transportadores OAT1 ou OATP1B1.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ENHERTU® deve ser armazenado sob refrigeração (entre 2°C e 8°C), até o momento da reconstituição. Não congelar. Proteger da luz.

Prazo de validade do frasco-ampola fechado

Este medicamento possui prazo de validade de 36 meses a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Prazo de validade da solução reconstituída

Recomenda-se o uso imediato da solução reconstituída. Caso não seja usada imediatamente, a solução reconstituída pode ser armazenada sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) por até 24 horas após a reconstituição, protegida da luz. Não congelar a solução reconstituída.

Prazo de validade da solução diluída

Recomenda-se o uso imediato da solução diluída. Caso não seja usada imediatamente, a solução diluída pode ser armazenada a temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por até 4 horas, ou sob refrigeração (entre 2°C a 8°C) por até 24 horas, protegida da luz. Os prazos de validade da solução diluída iniciam após a reconstituição.

Características físicas e organolépticas

ENHERTU® (trastuzumabe deruxtecana) é um pó liofilizado estéril, de cor branca a levemente amarelada, sem conservantes, em frasco-ampola de uso único. Medicamentos de administração parenteral devem ser inspecionados visualmente para material particulado e descoloração antes da administração, sempre que a solução e o frasco-ampola permitirem.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.



8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

ENHERTU[®] precisa ser reconstituído e diluído por um profissional de saúde e administrado na forma de infusão intravenosa. ENHERTU[®] não deve ser administrado por injeção intravenosa direta ou em bolus. Para instruções com relação à reconstituição e diluição de ENHERTU[®] vide item “8. Posologia e Modo de Usar - Instruções especiais para uso e manipulação”.

Posologia

A dose recomendada de ENHERTU[®] é de 5,4 mg/kg, administrada em infusão intravenosa a cada 3 semanas (ciclo de 21 dias), até progressão da doença ou toxicidade não manejável. Não substituir ENHERTU[®] (trastuzumabe deruxtecana) por ou com trastuzumabe ou trastuzumabe entansina.

A dose inicial deve ser administrada na forma de infusão intravenosa durante 90 minutos. Caso a primeira infusão seja bem tolerada, as doses subseqüentes de ENHERTU[®] podem ser administradas por infusão intravenosa durante 30 minutos.

A velocidade de infusão de ENHERTU[®] deve ser diminuída ou interrompida se o paciente desenvolver sintomas relacionados à infusão. ENHERTU[®] deve ser permanentemente descontinuado no caso de reações graves à infusão.

Pré-Medicação

ENHERTU[®] é emetogênico (vide item “9. Reações Adversas”), incluindo náuseas e/ou vômitos tardios. Os pacientes devem ser pré-medicados antes de cada dose de ENHERTU[®] com um regime combinado de dois ou três medicamentos para prevenção de náuseas e vômitos induzidos por quimioterapia (por exemplo, dexametasona com antagonista do receptor 5-HT3 e/ou antagonista do receptor NK1, assim como outros medicamentos indicados para tal)

Modificações de Dose

O manejo de reações adversas pode requerer interrupção temporária, redução de dose ou descontinuação do tratamento com ENHERTU[®], conforme orientações descritas nas Tabelas 2 e 3.

A dose de ENHERTU[®] não deve ser reescalada após redução de dose.

Tabela 2: Esquema de redução de dose

Esquema de redução de dose (dose inicial é 5,4 mg/kg)	Dose a ser administrada
Primeira redução de dose	4,4 mg/kg
Segunda redução de dose	3,2 mg/kg
Necessidade de nova redução de dose	Descontinue o tratamento



Tabela 3: Modificações de dose por reações adversas

Reação adversa	Gravidade	Modificação do tratamento
Doença pulmonar intersticial (DPI)/pneumonite	DPI/pneumonite assintomática (Grau 1)	<p>Interromper ENHERTU[®] até que o quadro seja resolvido para Grau 0, e então:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se resolvido em até 28 dias da data de início dos sintomas, manter a dose. • Se resolvido em mais de 28 dias da data de início dos sintomas, reduzir um nível de dose (vide Tabela 2). • Considerar tratamento com corticoesteróide assim que haja suspeita de DPI/pneumonite (vide item “5. Advertências e Precauções”).
	DPI/pneumonite sintomática (≥ Grau 2)	<ul style="list-style-type: none"> • Descontinuar permanentemente ENHERTU[®]. • Iniciar tratamento com corticoesteróide assim que haja suspeita de DPI/pneumonite (vide item “5. Advertências e Precauções”).
Neutropenia	Grau 3 (< 1,0-0,5 x 10 ⁹ /L)	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper ENHERTU[®] até que o quadro seja resolvido para Grau 2 ou inferior, depois manter a dose.
	Grau 4 (< 0,5 x 10 ⁹ /L)	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper ENHERTU[®] até que o quadro seja resolvido para Grau 2 ou inferior. • Reduzir um nível de dose (vide Tabela 2).
Neutropenia febril	Contagem absoluta de neutrófilos < 1 x 10 ⁹ /L e temperatura superior a 38,3°C, ou temperatura igual ou superior a 38°C por mais de uma hora	<ul style="list-style-type: none"> • Interromper ENHERTU[®] até resolução. • Reduzir um nível de dose (vide Tabela 2).
Redução da fração de ejeção de ventrículo esquerdo (FEVE)	FEVE > 45% e redução absoluta em relação ao valor basal de 10% a 20%	<ul style="list-style-type: none"> • Continuar tratamento com ENHERTU[®].



Reação adversa	Gravidade		Modificação do tratamento
	FEVE 40% a 45%	E redução absoluta em relação ao valor basal inferior a 10%	<ul style="list-style-type: none"> Continuar tratamento com ENHERTU[®]. Repetir avaliação de FEVE dentro de 3 semanas.
		E redução absoluta em relação ao valor basal de 10% a 20%	<ul style="list-style-type: none"> Interromper ENHERTU[®]. Repetir avaliação de FEVE dentro de 3 semanas. Descontinuar permanentemente ENHERTU[®] se FEVE não recuperar a menos de 10% do valor basal. Se FEVE recuperar a menos de 10% do valor basal, reiniciar tratamento com ENHERTU[®] no mesmo nível de dose.
	FEVE < 40% e redução absoluta em relação ao valor basal superior a 20%		<ul style="list-style-type: none"> Interromper ENHERTU[®]. Repetir avaliação de FEVE dentro de 3 semanas. Descontinuar permanentemente ENHERTU[®] se confirmada FEVE < 40% ou confirmada redução absoluta em relação ao valor basal superior a 20%.
	Insuficiência cardíaca congestiva (ICC) sintomática		<ul style="list-style-type: none"> Descontinuar permanentemente ENHERTU[®].

Os graus de toxicidade estão de acordo com a versão 4.03 do Critério de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03*, NCI CTCAE v.4.03).

Dose atrasada ou perdida

Caso uma dose planejada seja atrasada ou perdida, deve ser administrada o mais brevemente possível. Não aguardar até o próximo ciclo de dose planejado. O esquema de administração deve ser ajustado para manter um intervalo de 3 semanas entre as doses. A infusão deve ser administrada na mesma dose e velocidade tolerada pelo paciente na infusão mais recente.

Populações especiais

Uso geriátrico

Não é necessário ajuste de dose de ENHERTU[®] para pacientes com idade ≥ 65 anos.

Dos 234 pacientes com câncer de mama HER2-positivo tratados com 5,4 mg/kg de ENHERTU[®], 26% tinham ≥ 65 anos de idade e 5% tinham ≥ 75 anos de idade. Não foi observada diferença



global de eficácia com base na idade dos pacientes. Foi observada incidência maior de reações adversas Graus 3-4 em pacientes com idade ≥ 65 anos (49%), em comparação com pacientes mais jovens (39%).

Análises de farmacocinética populacional indicam que a idade não tem efeito clínico significativo na farmacocinética do trastuzumabe deruxtecana.

Uso pediátrico

A segurança e eficácia de ENHERTU[®] não foram estabelecidas em pacientes pediátricos, já que não existe uso relevante nessa população para a indicação de câncer de mama metastático.

Insuficiência renal

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência renal leve (depuração de creatinina [CLcr] ≥ 60 e < 90 mL/min) ou moderada (CLcr ≥ 30 e < 60 mL/min). Não existem dados disponíveis para pacientes com insuficiência renal grave. Foi observada uma maior incidência de DPI/pneumonia de Graus 1 e 2 em pacientes com insuficiência renal moderada. Pacientes com insuficiência renal moderada ou grave devem ser cuidadosamente monitorados (vide item “5. Advertências e Precauções”).

Insuficiência hepática

Não é necessário ajuste de dose em pacientes com insuficiência hepática leve (bilirrubina total \leq LSN e AST $>$ LSN, ou bilirrubina total $> 1,5$ x LSN e qualquer AST). Os dados disponíveis são insuficientes para realizar qualquer recomendação de ajuste de dose para pacientes com insuficiência hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5$ -3 x LSN e qualquer AST). Não existem dados disponíveis em pacientes com insuficiência hepática grave (bilirrubina total > 3 -10 x LSN e qualquer AST).

LSN: Limite Superior de Normalidade.

Instruções especiais para uso e manipulação

Para evitar erros na medicação, é importante verificar o rótulo do frasco-ampola para garantir que o medicamento que está sendo preparado e administrado é ENHERTU[®] (trastuzumabe deruxtecana), e não trastuzumabe ou trastuzumabe entansina.

Procedimentos adequados para preparação de medicamentos quimioterápicos devem ser empregados. Deve ser usada técnica asséptica adequada para os procedimentos de reconstituição e diluição descritos a seguir.

Reconstituição

- Reconstitua o medicamento imediatamente antes da diluição.
- Mais de um frasco-ampola pode ser necessário para dose completa. Calcule a dose (mg), o volume total da solução reconstituída de ENHERTU[®] requerida e o número de frascos-ampola de ENHERTU[®] necessários (vide subitem “Posologia” acima).
- Utilizando uma seringa estéril, injete lentamente 5 mL de água estéril para injetáveis em cada frasco-ampola de 100 mg para obter concentração final de 20 mg/mL.
- Faça movimentos circulares suaves com o frasco-ampola até completa dissolução. Não agite.



- Inspeção a solução reconstituída para partículas ou alteração de cor. A solução deve ser límpida e incolor a levemente amarelada. Não use o medicamento caso observe partículas visíveis ou caso a solução esteja turva ou com alteração de cor.
- Caso a solução reconstituída não seja usada imediatamente, armazene-a sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) por até 24 horas a partir da reconstituição, protegida da luz. Não congelar.
- O medicamento não contém conservantes. Caso não seja utilizado, descartar o produto diluído após 24 horas de armazenamento sob refrigeração.

Diluição

Cálculo para determinar o volume de ENHERTU[®] reconstituído para posterior diluição:

$$\text{Volume (mL)} = \frac{\text{Dose de ENHERTU}^{\text{®}} \times \text{Peso corpóreo do paciente (kg)}}{20 \text{ mg/mL (concentração da solução reconstituída)}}$$

- Dilua o volume calculado da solução reconstituída de ENHERTU[®] em uma bolsa de infusão contendo 100 mL de solução de dextrose 5%. Não deve ser utilizada solução de cloreto de sódio. É recomendada a utilização de bolsa de infusão de cloreto de polivinila (PVC) ou poliolefina (copolímero de etileno e polipropileno).
- Inverta suavemente a bolsa de infusão para misturar a solução. Não agite.
- Cubra a bolsa de infusão para protegê-la da luz.
- Caso a solução diluída não seja usada imediatamente, armazene-a em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C) por até 4 horas a partir do início da diluição, ou sob refrigeração (entre 2°C e 8°C) por até 24 horas, protegida da luz. Não congelar.
- Descartar qualquer quantidade remanescente no frasco-ampola.

Administração

- Caso a solução preparada para infusão seja armazenada sob refrigeração (2°C a 8°C), recomenda-se que a temperatura da solução seja equilibrada à temperatura ambiente antes da administração.
- Administre ENHERTU[®] como infusão intravenosa usando apenas conjunto de infusão de poliolefina ou polibutadieno e filtro em linha de polietersulfona (PES) ou polisulfona (PS) de 0,20 ou 0,22 micron. Não administre por injeção intravenosa direta ou em bolus.
- Não misture ENHERTU[®] com outros medicamentos ou administre outros medicamentos pela mesma linha intravenosa.

Descarte

O medicamento reconstituído não contém conservantes e é indicado para uso único. Descartar qualquer quantidade remanescente no frasco-ampola.

Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade esse medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos.

Solução de cloreto de sódio para infusão não deve ser utilizada para reconstituição ou diluição, pois pode causar formação de particulado.



9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

A segurança do ENHERTU[®] foi avaliada em 234 pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável que receberam ao menos uma dose de Enhertu[®] 5,4 mg/kg nos estudos clínicos DESTINY-Breast01 e DS8201-A-J101. ENHERTU[®] foi administrado por infusão intravenosa a cada três semanas. A duração mediana de tratamento foi de 9,8 meses (0,7 a 37,1 meses).

A idade mediana de pacientes tratados com ENHERTU[®] (n=234) foi de 56 anos (28 a 96 anos); 99,6% pacientes do sexo feminino; 50,9% caucasianos, 41,5% asiáticos, 3,0% afrodescendentes; e 57,7% apresentavam status de desempenho ECOG (*Eastern Cooperative Oncology Group*) 0, e 41,9% apresentavam status de desempenho ECOG 1. Os estudos excluíram pacientes com histórico de DPI tratada ou DPI em atividade no momento da triagem e pacientes com histórico de doença cardíaca clinicamente significativa.

As reações adversas mais comuns (frequência $\geq 20\%$) foram náusea (79,9%), fadiga (60,3%), vômito (48,7%), alopecia (46,2%), constipação (35,9%), redução do apetite (34,6%), anemia (33,8%), neutropenia (32,5%), diarreia (30,8%), trombocitopenia (23,1%), tosse (21,4%), leucopenia (20,5%) e cefaleia (20,1%). As reações adversas Grau ≥ 3 mais comuns (frequência $> 1\%$) de acordo com a versão 4.03 do Critério de Terminologia Comum para Eventos Adversos do Instituto Nacional do Câncer (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events Version 4.03*, NCI CTCAE v.4.03) foram neutropenia (18,8%), anemia (9,0%), náusea (6,8%), fadiga (6,4%), leucopenia (5,6%), linfopenia (5,1%), vômito (4,3%), trombocitopenia (4,3%), hipocalemia (3,4%), DPI (3,0%), diarreia (2,6%), neutropenia febril (1,7%), dispneia (1,7%), dor abdominal (1,3%), redução do apetite (1,3%) e aumento da alanina aminotransferase (1,3%). Em seis pacientes (2,6%) a DPI levou ao óbito.

Interrupções de dose por reações adversas ocorreram em 25% dos pacientes tratados com ENHERTU[®]. As reações adversas mais frequentes (frequência $> 2\%$) associadas com interrupção de dose foram neutropenia (14,5%), anemia (3,4%), infecção do trato respiratório superior (3,0%), leucopenia (3,0%), DPI (2,6%), trombocitopenia (2,6%) e fadiga (2,1%). Reduções de dose ocorreram em 15% dos pacientes tratados com ENHERTU[®]. As reações adversas mais frequentes (frequência $> 2\%$) associadas com redução de dose foram fadiga (3,8%), náusea (3,4%) e neutropenia (3,4%). Descontinuação do tratamento por reação adversa ocorreu em 11% dos pacientes tratados com ENHERTU[®]. A reação adversa mais frequente (frequência $> 2\%$) associada com descontinuação permanente foi DPI (9,4%).

Lista tabular de reações adversas

As reações adversas dos 234 pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável que receberam ao menos uma dose de ENHERTU[®] 5,4 mg/kg são apresentadas na Tabela 4. As reações adversas são listadas de acordo com a classe de sistema de órgãos MedDRA, e categorizadas por frequência. As categorias de frequência são definidas como muito comum ($\geq 1/10$), comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), incomum ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$), e desconhecida (frequência não pode ser estimada com base nos dados).



disponíveis). Dentro de cada grupo de frequência as reações adversas são apresentadas em ordem decrescente de gravidade.

Tabela 4: Lista tabular de reações adversas em pacientes com câncer de mama HER2-positivo metastático ou não ressecável tratados com ENHERTU® 5,4 mg/kg

Classe de Sistema de Órgãos MedDRA/Termo Preferencial ou Termo Agrupado	Frequência
Distúrbios do sangue e sistema linfático	
Neutropenia ¹	Muito comum
Anemia ²	Muito comum
Leucopenia ³	Muito comum
Linfopenia ⁴	Muito comum
Trombocitopenia ⁵	Muito comum
Neutropenia febril	Comum
Distúrbios oculares	
Olho seco	Muito comum
Distúrbios gastrintestinais	
Náusea	Muito comum
Vômito	Muito comum
Diarreia	Muito comum
Dor abdominal ⁶	Muito comum
Constipação	Muito comum
Estomatite ⁷	Muito comum
Dispepsia	Muito comum
Distúrbios gerais e condições do local de administração	
Fadiga ⁸	Muito comum
Infecções e infestações	
Infecção do trato respiratório superior ⁹	Muito comum
Lesões, envenenamentos e complicações de procedimentos	
Reações relacionadas à infusão ¹⁰	Comum
Exames	
Alanina aminotransferase aumentada	Muito comum
Aspartato aminotransferase aumentada	Muito comum
Diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo	Muito comum
Distúrbios de metabolismo e nutrição	
Hipocalcemia	Muito comum
Redução do apetite	Muito comum
Distúrbios do sistema nervoso	
Cefaleia ¹¹	Muito comum
Tontura	Muito comum
Distúrbios respiratórios, torácicos e mediastinais	
Doença pulmonar intersticial ¹²	Muito comum
Dispneia	Muito comum
Tosse	Muito comum
Epistaxe	Muito comum



Classe de Sistema de Órgãos MedDRA/Termo Preferencial ou Termo Agrupado	Frequência
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Alopecia	Muito comum
Exantema (<i>rash</i>) ¹³	Muito comum

MedDRA = Dicionário Médico para Atividades Regulatórias

TP = Termo Preferencial

¹ Termo agrupado de neutropenia inclui TPs de neutropenia e diminuição da contagem de neutrófilos.

² Termo agrupado de anemia inclui TPs de anemia, diminuição de hemoglobina, diminuição da contagem de hemácias e diminuição de hematócrito.

³ Termo agrupado de leucopenia inclui TPs de leucopenia e diminuição da contagem de leucócitos.

⁴ Termo agrupado de linfopenia inclui TPs de linfopenia e diminuição da contagem de linfócitos.

⁵ Termo agrupado de trombocitopenia inclui TPs de trombocitopenia e diminuição da contagem de plaquetas.

⁶ Termo agrupado de dor abdominal inclui TPs de desconforto abdominal, dor gastrointestinal, dor abdominal, dor abdominal inferior e dor abdominal superior.

⁷ Termo agrupado de estomatite inclui TPs de estomatite, úlcera aftosa, ulceração da boca, erosão da mucosa oral e formação de bolhas na mucosa oral.

⁸ Termo agrupado de fadiga inclui TPs de fadiga e astenia.

⁹ Termo agrupado de infecção do trato respiratório superior inclui TPs de influenza, doença semelhante à gripe e infecção do trato respiratório superior.

¹⁰ Termo agrupado de reações relacionadas à infusão inclui TPs de reação relacionada à infusão (n=4), hipersensibilidade (n=1) e rubor (n=1).

¹¹ Termo agrupado de cefaleia inclui TPs de cefaleia, cefaleia sinusal e enxaqueca.

¹² Doença pulmonar intersticial (DPI) inclui eventos que foram adjudicados como DPI: pneumonite, doença pulmonar intersticial, falha respiratória, pneumonia em organização, falha respiratória aguda, infiltração pulmonar, linfangite e alveolite.

¹³ Termo agrupado de exantema (*rash*) inclui TPs de exantema, exantema pustular e exantema maculo-papular.

Imunogenicidade

Assim como com todas as proteínas para fins terapêuticos, existe o potencial de imunogenicidade. Dentre todas as doses avaliadas nos estudos clínicos, 0,6% (4/640) dos pacientes avaliados desenvolveu anticorpos para trastuzumabe deruxtecana após o tratamento com ENHERTU®. Não houve associação entre o desenvolvimento de anticorpos e reações alérgicas.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE

Não foi determinada a máxima dose tolerada de trastuzumabe deruxtecana. Não foram avaliadas doses únicas superiores a 8,0 mg/kg em estudos clínicos. No caso de superdosagem o paciente deve receber monitoramento próximo, e devem ser fornecidas medidas de suporte apropriadas.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientação. DIZERES

LEGAIS

Reg. MS - 1.0454.0191

Farm. Resp.: Dr. Pedro de Freitas Fiorante - CRF-SP nº 76.376

Fabricado por:

Baxter Oncology GmbH Westfalen -
Alemanha

Embalado por:

Daiichi Sankyo Europe GmbH Pfaffenhofen -
Alemanha

Registrado e Importado por:

Daiichi Sankyo Brasil Farmacêutica Ltda. Alameda Xingu, 766 -
Alphaville - Barueri - SP CNPJ nº 60.874.187/0001-84

Serviço de Atendimento ao Consumidor: 0800 05 56 596

www.daiichisankyo.com.br



USO RESTRITO A HOSPITAIS VENDA SOB

PRESCRIÇÃO MÉDICA

ENHERTU® é uma marca registrada da Daiichi Sankyo Company, Ltd.

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 24/02/2022.

ENH_PO LIOF_VPS_02_08_HOSP

Anexo B
Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	No. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
28/01/2022	0360511/22-8	PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula - publicação no Bulário RDC 60/12	27/11/2020	4194431/20-3	PRODUTO BIOLÓGICO - Registro de Produto Novo	04/10/2021	NA	VP/VPS	Todas as apresentações
24/02/2022	-	10456 - PRODUTO BIOLÓGICO - Notificação de Alteração de Texto de Bula – publicação no Bulário RDC 60/12	NA	NA	NA	NA	<u>VP</u> 6. COMO DEVO USAR ESTE MEDICAMENTO? <u>VPS</u> 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR	VP/VPS	Todas as apresentações