

- 2021 年 12 月制訂 (第 1 版)

優赫得[®] 凍晶注射劑 100 毫克

ENHERTU[®] 100 mg powder for concentrate for solution for infusion

衛部菌疫輸字第 001179 號

本藥限由醫師使用

警語:

1. ENHERTU[®]不可與 trastuzumab 或 trastuzumab emtansine 相互替代。
2. 肺毒性:ENHERTU[®]使用經驗中曾通報間質性肺病(ILD)及肺炎(pneumonitis)案例(含致命案例)，應監測並立即調查徵兆及症狀如咳嗽、呼吸困難、發燒及其他新發生或惡化的呼吸道症狀。如有發生第 2 級以上 ILD/肺炎，請永久停藥。告知病人此項風險並須立即通報症狀。
3. 左心室功能不全: 在抗 HER2 療法中，曾觀察到左心室射出分率(LVEF)降低的案例。應在初次施用 ENHERTU[®]之前，及在治療期間視臨床需求定期評估 LVEF。若發生 LVEF 降低應以中斷治療進行處理。若確認 LVEF 低於 40%，或相較於基期的絕對下降量大於 20%，應永久停用 ENHERTU[®]。發生症狀性鬱血性心臟衰竭(CHF)的病人，應永久停用 ENHERTU[®]。
4. 胚胎-胎兒毒性: 懷孕期間暴露於 ENHERTU[®]可能導致胚胎-胎兒傷害。告知病人此項風險並須採取有效的避孕措施。

1. 藥品名稱

優赫得[®] 凍晶注射劑 100 毫克

2. 成分

一瓶輸注溶液用凍晶濃縮粉劑藥瓶可提供 100 mg 的 trastuzumab deruxtecan。配製(reconstitute)後，一瓶 5 mL 的溶液提供 20 mg/mL 的 trastuzumab deruxtecan (請見第 6.6 節)。

Trastuzumab deruxtecan 是一種抗體藥物複合體 (Antibody Drug Conjugate, ADC)，由三個部分所組成：(1)人源化抗 HER2 之 IgG1 單株抗體(monoclonal Antibody, mAb)，其胺基酸序列與 trastuzumab 相同；以共價鍵結合至(2)拓撲異構酶 I(topoisomerase I) 抑制劑(DXd)，DXd 是一種 exatecan 衍生物；中間由(3)四肽可裂解連接子做連結。Deruxtecan 係指連接子與 DXd 的組成部分。

抗體部份是以 DNA 重組技術，在中國倉鼠卵巢細胞製造，DXd 與連接子則以化學合成方式製造。每個抗體分子連接約 8 個 deruxtecan 分子。

賦形劑的完整清單，請見第 6.1 節。

3. 劑型

輸注溶液用濃縮粉劑。

白色至白色偏黃的冷凍乾粉 (lyophilised powder)。

4. 臨床特性

4.1 適應症

單獨使用適用於治療轉移後曾接受過兩種以上抗 HER2 療程、具有無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌的成人病人。

此適應症係依據腫瘤客觀反應率(objective response rate)加速核准，此適應症仍須執行確認性試驗以證明其臨床效益。

4.2 用法用量

為了避免用藥錯誤，請務必檢查藥瓶標籤，確認所製備和施用的藥品為 ENHERTU[®] (trastuzumab deruxtecan)而非 trastuzumab 或 trastuzumab emtansine。

ENHERTU[®]不可與 trastuzumab 或 trastuzumab emtansine 相互替代。

初次給藥應以 90 分鐘靜脈輸注施用。若前次輸注耐受良好，後續的 ENHERTU[®]劑量可以 30 分鐘輸注施用。

若病人出現輸注相關症狀，應降低 ENHERTU[®]的輸注速率或中斷輸注。若發生嚴重輸注反應，應永久停用 ENHERTU[®]。

可以根據病人耐受性，依醫療實務施用止吐劑或預防性施用止吐劑。

劑量

ENHERTU[®]的建議劑量為 5.4 mg/kg，每 3 週以靜脈輸注給藥(21 天週期)，直到疾病惡化或發生無法耐受的毒性為止。

劑量調整

不良反應的處置可能包含暫時中斷治療、調降劑量或停止 ENHERTU[®]治療，指導原則提供如表 1 和表 2。

調降劑量後不應再調升 ENHERTU[®]劑量。

表 1：劑量調降時程

劑量調降時程	乳癌
--------	----

建議起始劑量	5.4 mg/kg
第一次調降劑量	4.4 mg/kg
第二次調降劑量	3.2 mg/kg
需要進一步調降劑量	停止治療

表 2：因不良反應而調整劑量

不良反應	嚴重程度	治療調整	
間質性肺病(ILD)/ 肺炎(Pneumonitis)	無症狀性 ILD/肺炎(第 1 級)	<p>中斷 ENHERTU[®] 治療直到緩解至第 0 級，之後：</p> <ul style="list-style-type: none"> 若於發作後 28 天或以內緩解，則維持劑量。 若於發作後 28 天以後緩解，則調降一個劑量濃度(請見表 1)。 一旦疑似發生 ILD/肺炎即考慮給予皮質類固醇治療(請見第 4.4 節)。 	
	症狀性 ILD/肺炎(第 2 級或以上)	<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 ENHERTU[®]。 一旦疑似發生 ILD/肺炎立即開始皮質類固醇治療(請見第 4.4 節)。 	
嗜中性白血球減少症	第 3 級(低於 $1.0-0.5 \times 10^9/L$)	<ul style="list-style-type: none"> 中斷 ENHERTU[®] 治療直到緩解至第 2 級或以下，接著維持劑量。 	
	第 4 級(低於 $0.5 \times 10^9/L$)	<ul style="list-style-type: none"> 中斷 ENHERTU[®] 治療直到緩解至第 2 級或以下。 調降一個劑量濃度(請見表 1)。 	
發熱性嗜中性白血球減少症 (Febrile Neutropenia)	絕對嗜中性白血球計數低於 $1.0 \times 10^9/L$ 且體溫高於 $38.3^\circ C$ ，或體溫持續 $38^\circ C$ (含)以上超過一小時。	<ul style="list-style-type: none"> 中斷 ENHERTU[®] 治療直到緩解。 調降一個劑量濃度(請見表 1)。 	
左心室射出分率 (LVEF)降低	LVEF 高於 45%且相較於基期的絕對下降量為 10%至 20%	<ul style="list-style-type: none"> 繼續以 ENHERTU[®] 治療。 	
	LVEF 40%至 45%	且相較於基期的絕對下降量小於 10%	<ul style="list-style-type: none"> 繼續以 ENHERTU[®] 治療。 3 週內再次評估 LVEF。
		且相較於基期的絕對下降量為 10%至 20%	<ul style="list-style-type: none"> 中斷 ENHERTU[®] 治療。 3 週內再次評估 LVEF。

不良反應	嚴重程度		治療調整
			<ul style="list-style-type: none"> 若 LVEF 未恢復至基期值的 10% 以內，則永久停用 ENHERTU[®]。 若 LVEF 恢復至基期值的 10% 以內，則以相同劑量回復 ENHERTU[®] 治療。
	LVEF 低於 40%，或相較於基期的絕對下降量大於 20%		<ul style="list-style-type: none"> 中斷 ENHERTU[®] 治療。 3 週內再次評估 LVEF。 如若確認 LVEF 低於 40%，或相較於基期的絕對下降量大於 20%，則永久停用 ENHERTU[®]。
	症狀性鬱血性心臟衰竭(CHF)		<ul style="list-style-type: none"> 永久停用 ENHERTU[®]。

毒性等級依據美國國家癌症研究所不良事件常用術語標準第 4.03 版(NCI CTCAE v.4.03)。

延遲或遺漏劑量

若延遲或遺漏預定劑量，應儘速施用，請勿等到下次預定週期。應調整用藥時程以維持各劑量間 3 週的間隔。應以病人在最近一次輸注時可耐受的劑量和速率輸注施用。

特殊族群

年長者

年滿 65 歲以上的病人不需調整 ENHERTU[®] 劑量。

在接受 ENHERTU[®] 5.4 mg/kg 治療的 234 位 HER2 陽性乳癌病人中，26% 的病人為 65 歲或以上，5% 的病人為 75 歲或以上。未觀察到療效因年齡而有差異。在 65 歲以上病人觀察到的第 3-4 級不良反應發生率(49%)高於較年輕的病人(39%)。

兒童族群

尚未確立在兒童與未滿 18 歲青少年中的安全性與療效，因無兒童族群之相關使用經驗。

腎功能不全

輕度(肌酸酐清除率[CLCr] ≥ 60 且 < 90 mL/min)或中度(CLCr ≥ 30 且 < 60 mL/min)腎功能不全的病人不需調整劑量。由於資料不足，尚無法確定重度腎功能不全的病人是否需要調整劑量。在中度腎功能不全的病人中觀察到第 1 級和第 2 級間質性肺病(ILD)的發生率較高。中度或重度腎功能不全的病人應仔細監測(請見第 5.2 節)。

肝功能不全

輕度(總膽紅素 \leq 正常值上限 [ULN] 及任何天門冬胺酸轉胺酶 [AST]數值 $>$ ULN，或總膽紅素 >1 至 1.5 倍 ULN 及任何 AST 數值)肝功能不全病人不需調整劑量。中度 (總膽紅素 >1.5 至 3 倍 ULN 及任何 AST 數值)肝功能不全病人，無足夠資料可提出劑量調整建議(請見第 5.2 節)，使用於中度肝功能不全病人時應仔細監測。尚無重度 (總膽紅素 > 3 至 10 倍 ULN 及任何 AST 數值) 肝功能不全病人的資料。

施用方式

ENHERTU[®]供靜脈輸注使用。必須由專業醫療人員進行配製與稀釋，並以靜脈輸注施用。ENHERTU[®]不可採取靜脈推注(push)或快速灌注(bolus)的方式施用。

有關施用前藥品的配製與稀釋，請見第 6.6 節。

4.3 禁忌症

無。

4.4 特殊警語及使用注意事項

間質性肺病(Interstitial lung disease, ILD) /肺炎(Pneumonitis)

ENHERTU[®]使用經驗中曾通報間質性肺病(ILD)和/或肺炎(pneumonitis)案例(請見第 4.8 節)。曾觀察到致命的結果。應指示病人立即通報咳嗽、呼吸困難、發燒和/或任何新發生或惡化的呼吸道症狀。應監測病人是否出現 ILD/肺炎的徵兆和症狀。若有 ILD/肺炎的證據應立即調查。疑似發生 ILD/肺炎的病人應以放射學影像評估，以電腦斷層掃描檢查為佳。應考慮諮詢胸腔科醫師。對無症狀(第 1 級)的 ILD/肺炎，考慮以皮質類固醇治療(如： ≥ 0.5 mg/kg/day 的 prednisolone 或等效藥物)。應暫停使用 ENHERTU[®]直到恢復至第 0 級為止，並可根據表 2 中的指示重新開始治療(請見第 4.2 節)。對症狀性 ILD/肺炎(第 2 級或以上)，應立即開始全身性(systemic)皮質類固醇治療(如： ≥ 1 mg/kg/day 的 prednisolone 或等效藥物)，持續至少 14 天，再以至少 4 週時間逐漸減少皮質類固醇劑量。診斷出症狀性(第 2 級或以上) ILD/肺炎的病人應永久停用 ENHERTU[®](請見第 4.2 節)。有 ILD/肺炎病史的病人可能具有較高發生 ILD/肺炎的風險。

在臨床試驗中，接受 5.4 mg/kg ENHERTU[®]的 234 位無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌病人，經由審查委員會(ILD Adjudication Committee)確認發生 ILD 且判斷與 ENHERTU[®]治療相關的病人比例為 13.7%，大部分的 ILD 案例為第 1 級 (2.6%)、第 2 級 (8.1%)或第 3 級 (0.4%)，有 2.6% 病人發生第 5 級事件；至首次發生的時間中位數為 4.4 個月(範圍：1.2 至 11.1)。在亞洲受試者 (n=84)，經由審查委員會確認發生 ILD 且判斷與 ENHERTU[®]治療相關的病人比例為 16.7%，所有案例皆為第 1 級 (4.8%) 或第 2 級 (11.9%)，沒有第 5 級通報案例；至首次發生的時間中位數為 6.2 個月 (範圍：2.8 至 11.1)。

嗜中性白血球減少症

在 ENHERTU[®]的臨床試驗中曾通報嗜中性白血球減少症的案例，包括發熱性嗜中性白血球減少症(febrile neutropenia)。應在 ENHERTU[®]初次與每劑施用前，及視臨床需求，監測全血球計數。

根據嗜中性白血球減少症的嚴重度，可能需要中斷或調降 ENHERTU[®]劑量(請見第 4.2 節)。

在臨床試驗中，接受 5.4 mg/kg ENHERTU[®]的 234 位無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌病人，32.5%病人曾通報嗜中性白血球數降低，18.8%為第 3 或第 4 級，發生時間中位數是第 53 天(範圍: 8 天至 18.0 個月)；1.7%病人曾通報發熱性嗜中性白血球減少症。在亞洲受試者 (n= 84)，50.0%的病人通報嗜中性白血球計數降低，31.0%的病人發生第 3 或 4 級事件，發生時間中位數是第 43 天(範圍: 8 天至 18.0 個月)；3.6%的病人通報發熱性嗜中性白血球減少症。(本段嗜中性白血球數降低為 MedDRA 集合用辭[grouped term]，包括嗜中性白血球減少症與嗜中性白血球計數降低。)

左心室射出分率降低

在抗 HER2 療法中，曾觀察到左心室射出分率(LVEF)降低的案例。在接受 5.4 mg/kg ENHERTU[®]的 234 位無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌病人中，曾通報 3 例(1.3%)無症狀左心室射出分率(LVEF)降低。並未觀察到 LVEF 降至低於 40%的情形。ENHERTU[®]不曾在具有臨床上顯著的心臟疾病史病人、及治療前 LVEF 已低於 50%的病人中進行治療試驗。

應在初次施用 ENHERTU[®]之前，及在治療期間視臨床需求定期評估 LVEF。若確認 LVEF 低於 40%，或相較於基期的絕對下降量大於 20%，應永久停用 ENHERTU[®]。發生症狀性鬱血性心臟衰竭(CHF)的病人，應永久停用 ENHERTU[®] (請見第 4.2 節)。

胚胎-胎兒毒性

ENHERTU[®] 施用於懷孕女性可能導致胎兒傷害。在上市後報告中，懷孕期間使用 trastuzumab (一種 HER2 受體拮抗劑)曾導致羊水過少的案例，發生致命性肺發育不全、骨骼異常與新生兒死亡。根據動物研究發現與作用機制，ENHERTU[®]的拓樸異構酶 I 抑制劑成分(DXd)施用於懷孕女性亦可能導致胚胎-胎兒傷害(請見第 4.6 節)。

初次施用 ENHERTU[®]前應確認具生育能力之女性的懷孕狀態。應告知病人藥物對於胎兒的潛在風險。應指示具生育能力之女性於治療期間以及最後一劑 ENHERTU[®]施用後至少 7 個月內使用有效的避孕措施。應指示男性病人，如果有具生育能力的女性伴侶，在 ENHERTU[®]治療期間及最後一劑 ENHERTU[®] 施用後至少 4 個月內，應使用有效的避孕措施(請見第 4.6 節)。

中度或重度肝功能不全的病人

中度肝功能不全病人的資料有限，尚無重度肝功能不全病人的資料。由於代謝和膽汁排泄是排除 ENHERTU[®]的拓樸異構酶 I 抑制劑成分(DXd)的主要途徑，對於中度和重度肝功能不全的病人，應謹慎施用 ENHERTU[®] (請見第 4.2 和 5.2 節)

4.5 與其他藥品的交互作用，以及其他形式的交互作用

其他藥品對於 ENHERTU[®]藥物動力學的影響

體外試驗顯示，ENHERTU[®]的拓樸異構酶 I 抑制劑成分(DXd)為 P-醣蛋白(P-gp)、OATP1B1、OATP1B3、MATE2-K、MRP1 與 BCRP 的受質。

並不預期會與 MATE2-K、MRP1、P-醣蛋白(P-gp)、OATP1B1 或 BCRP 運輸蛋白抑制劑之藥品

產生具臨床意義的交互作用。

併用 ritonavir (一種 OATP1B/CYP3A 雙重抑制劑) 或 itraconazole (一種強效 CYP3A 抑制劑) 並未導致 ENHERTU[®] 或 DXd 的暴露量出現具臨床意義的增加。併用 ENHERTU[®] 與 OATP1B 或 CYP3A 抑制劑之藥品時不需調整劑量。

ENHERTU[®]對於其他藥品藥物動力學的影響

體外試驗顯示 DXd 不會抑制主要的 CYP450 酵素，包括 CYP1A2、2B6、2C8、2C9、2C19、2D6 與 3A；也不會誘導 CYP1A2、CYP2B6 與 CYP3A。

體外試驗顯示 DXd 不會抑制 OAT1、OAT3、OCT1、OCT2、OATP1B1、OATP1B3、MATE1、MATE2-K、P-gp、BCRP 或 BSEP 運輸蛋白。

4.6 懷孕及哺乳

具生育能力之女性

初次施用 ENHERTU[®] 前應確認具生育能力之女性的懷孕狀態。

男性和女性避孕

具有生育能力的女性，於 ENHERTU[®] 治療期間以及最後一劑藥物施用後至少 7 個月內，應使用有效的避孕措施。

男性病人如果有具生育能力的女性伴侶，在 ENHERTU[®] 治療期間及最後一劑藥物施用後至少 4 個月內，應使用有效的避孕措施。

懷孕

ENHERTU[®] 施用於懷孕女性可能導致胎兒傷害。目前並無 ENHERTU[®] 使用於懷孕女性的資料。然而，在上市後報告中，懷孕期間使用 trastuzumab (一種 HER2 受體拮抗劑) 曾導致羊水過少的案例，發生致命性肺發育不全、骨骼異常與新生兒死亡。根據動物研究發現與作用機制，ENHERTU[®] 用於懷孕女性，可預期因其中的拓撲異構酶 I 抑制劑成分 (DXd) 導致胚胎-胎兒傷害 (請見第 5.3 節)。

不建議施用 ENHERTU[®] 於懷孕女性，應在病人懷孕前告知病人藥物對於胎兒的潛在風險。發現懷孕的女性必須立即聯絡醫師。若女性於 ENHERTU[®] 治療期間或最後一劑 ENHERTU[®] 後 7 個月內懷孕，建議進行密切監測。

哺乳

目前未知 ENHERTU[®] 是否會分泌至人體乳汁中，亦未知對哺乳嬰兒可能造成的影響。也因為哺乳嬰兒有發生嚴重不良反應的潛在可能，因此女性應於初次施用 ENHERTU[®] 前停止哺乳。女性可於結束治療 7 個月後開始哺乳。

生育力

未曾對 trastuzumab deruxtecan 進行生育力試驗。根據動物毒性試驗的結果，ENHERTU®可能使男性生殖功能與生育力受損。

尚不清楚精液中是否存在 trastuzumab deruxtecan 或其代謝物。在開始治療之前，應建議男性病人就精子的儲存尋求諮詢。男性病人在治療期間以及接受最後一次 ENHERTU®後至少 4 個月內不得冷凍或捐獻精子。

4.7 對於駕駛及機械操作能力的影響

不預期 ENHERTU®會影響病人駕駛或操作機器的能力。由於有發生如疲倦、頭痛與眩暈等不良反應的潛在可能(請見第 4.8 節)，應指示病人在駕駛或操作機器時格外小心。

4.8 不良反應

安全性概況摘要

針對臨床試驗 DESTINY-Breast01 及 DS8201-A-J101 中接受至少一劑 5.4 mg/kg ENHERTU®的 234 位無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌病人，進行合併分析以評估 ENHERTU®的安全性。ENHERTU®每三週經由靜脈輸注施用，暴露持續時間(duration of exposure)的中位數為 9.8 個月(範圍：0.7 至 37.1 個月)。

ENHERTU®治療病人(n=234)，年齡中位數 56 歲(範圍 28 至 96)，99.6%是女性，50.9%是白人，41.5%是亞洲人，3.0%是黑人或非裔美國人，美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態為 0 者有 57.7%，ECOG 為 1 者有 41.9%，試驗排除有 ILD 治療病史或篩選時患有 ILD 的病人、及有臨床顯著心臟疾病病史的病人。

最常見的不良反應(頻率≥20%)為噁心(79.9%)、疲倦(60.3%)、嘔吐(48.7%)、掉髮(46.2%)、便秘(35.9%)、食慾減退(34.6%)、貧血(33.8%)、嗜中性白血球減少症(32.5%)、腹瀉(30.8%)、血小板減少症(23.1%)、咳嗽(21.4%)、白血球減少症(20.5%)與頭痛(20.1%)。

依據 NCI CTCAE v.4.03，最常見的第≥3 級的不良反應(頻率≥1%)為嗜中性白血球減少症(18.8%)、貧血(9.0%)、噁心(6.8%)、疲倦(6.4%)、白血球減少症(5.6%)、淋巴球減少症(5.1%)、嘔吐(4.3%)、血小板減少症(4.3%)、低血鉀症(3.4%)、間質性肺病(ILD, 3.0%)、腹瀉(2.6%)、發熱性嗜中性白血球減少症(1.7%)、呼吸困難(1.7%)、腹痛(1.3%)、食慾減退(1.3%)與丙胺酸轉胺酶(ALT)升高(1.3%)。6 個(2.6%)病人因 ILD 導致死亡。

有 25.2%接受 ENHERTU®治療的病人因發生不良反應而中斷劑量。與劑量中斷相關最常見的不良反應(> 2%)為嗜中性白血球減少症(14.5%)、貧血(3.4%)、上呼吸道感染(3.0%)、白血球減少症(3.0%)、ILD (2.6%)、血小板減少症(2.6%)與疲倦(2.1%)。有 15.0%接受 ENHERTU®治療的病人調降劑量。與劑量調降相關最常見的不良反應(> 2%)為疲倦(3.8%)、噁心(3.4%)與嗜中性白血球減少症(3.4%)。有 11.1%接受 ENHERTU®治療的病人因發生不良反應而停止治療。與永久停止治療相關最常見的不良反應為 ILD (9.4%)。

不良反應列表

表 3 列出 234 位具有無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌的臨床試驗病人中接受至少一劑 5.4 mg/kg ENHERTU[®]，所發生的不良反應。不良反應依 MedDRA 系統器官分類(SOC)與頻率類別排列。頻率類別定義為極常見(≥ 1/10)；常見(≥ 1/100 至 < 1/10)；不常見(≥ 1/1,000 至 < 1/100)；罕見(≥ 1/10,000 至 < 1/1,000)；極罕見(< 1/10,000)與不明(無法以現有資料估計)。在各個頻率類別中，均以嚴重度遞減的順序呈現不良反應。

表 3：具有無法切除或轉移性 HER2 陽性乳癌的病人，接受 trastuzumab deruxtecan 治療所發生的不良反應列表

MeDRA 系統器官分類 (System Organ Class) / 編碼用辭 (preferred term) 或集合用辭 (grouped term)	頻率
血液和淋巴系統疾患	
嗜中性白血球減少症 ^a	非常常見
貧血 ^b	非常常見
白血球減少症 ^c	非常常見
淋巴球減少症 ^d	非常常見
血小板減少症 ^e	非常常見
發熱性嗜中性白血球減少症	常見
眼睛疾患	
乾眼症	非常常見
胃腸疾患	
噁心	非常常見
嘔吐	非常常見
腹瀉	非常常見
腹痛 ^f	非常常見
便秘	非常常見
口腔炎 ^g	非常常見
消化不良	非常常見

一般性疾患及用藥部位狀況	
疲倦 ^h	非常常見
感染和寄生蟲感染	
上呼吸道感染 ⁱ	非常常見
受傷、中毒及因醫療處置造成併發症	
輸注相關反應 ^j	常見
檢查	
丙胺酸轉胺酶升高 (ALT)	非常常見
天門冬胺酸轉胺酶升高 (AST)	非常常見
射出分率降低 (Ejection fraction decreased) ^k	非常常見
代謝和營養疾患	
低血鉀症	非常常見
食慾減退	非常常見
神經系統疾患	
頭痛 ^l	非常常見
眩暈	非常常見
呼吸、胸腔及縱隔疾患	
間質性肺病 ^m	非常常見
呼吸困難	非常常見
咳嗽	非常常見
流鼻血	非常常見
皮膚及皮下組織疾患	
掉髮	非常常見

皮疹ⁿ

非常常見

MedDRA = Medical Dictionary for Regulatory Activities

PT = preferred term 編碼用辭

- a 集合用辭(grouped term)嗜中性白血球減少症包括嗜中性白血球減少症與嗜中性白血球計數降低。
- b 集合用辭(grouped term)貧血包括貧血、血紅素降低、紅血球計數降低與血球容積比降低。
- c 集合用辭(grouped term)白血球減少症包括白血球減少症與白血球計數降低。
- d 集合用辭(grouped term)淋巴球減少症包括淋巴球減少症與淋巴球計數降低。
- e 集合用辭(grouped term)血小板減少症包括血小板減少症與血小板計數降低。
- f 集合用辭(grouped term)腹痛包括腹部不適、胃腸疼痛、腹痛、下腹痛與上腹痛。
- g 集合用辭 (grouped term)口腔炎包括口腔炎、口瘡性潰瘍、口腔潰瘍、口腔黏膜糜爛與口腔黏膜水泡。
- h 集合用辭(grouped term)疲倦包括疲倦與虛弱。
- i 集合用辭(grouped term)上呼吸道感染包括流感、類流感疾病與上呼吸道感染。
- j 輸注相關反應案例包括輸注相關反應(n = 4)、過敏(n = 1)與潮紅(n = 1)。
- k 包括檢驗參數(laboratory parameters): LVEF降低(n = 37)及/或集合用辭(grouped term)射出分率降低(n=3)、心臟衰竭(n=1)與鬱血性心衰竭(n=1)。
- l 集合用辭(grouped term)頭痛包括頭痛、竇性頭痛與偏頭痛。
- m 間質性肺病包括判決為ILD的事件：肺炎、間質性肺病、呼吸衰竭、器質化肺炎、急性呼吸衰竭、肺浸潤、淋巴管炎與肺泡炎。
- n 集合用辭(grouped term)皮疹包括皮疹、膿皰型皮疹與斑丘疹。

免疫原性

與所有治療性蛋白質藥品一樣，可能有潛在的免疫原性。在臨床試驗評估的所有劑量中，0.6% (4/640)的可評估病人在 ENHERTU[®]治療後對於 trastuzumab deruxtecan 產生抗體。抗體產生與過敏性反應之間並無關聯性。

4.9 用藥過量

並無關於 trastuzumab deruxtecan 用藥過量的資訊。若發生用藥過量，應監測病人並給予適當的支持性照護。

5. 藥理學特性

5.1 藥效學特性

作用機轉

ENHERTU[®] (trastuzumab deruxtecan)是一種 HER2 標靶性抗體藥物複合體。此抗體藥為人源化抗 HER2 IgG1 抗體結合 deruxtecan。Deruxtecan 是一種拓撲異構酶 I 抑制劑 DXd 與四肽可裂解連接子的組成。抗體藥物複合體在血漿中呈現穩定狀態。在抗體結合腫瘤細胞表面上的 HER2 之後，trastuzumab deruxtecan 內化進入癌細胞，在細胞內經癌細胞高度表現的溶酶體酵素進行連接子裂解，釋出具細胞膜穿透性(membrane-permeable)的 DXd，引起 DNA 損傷與細胞凋亡。DXd 是一種 exatecan 衍生物，效力比 irinotecan 的活性代謝物 SN-38 高約 10 倍。

體外試驗指出 trastuzumab deruxtecan 的抗體部分與 trastuzumab 具有相同的胺基酸序列，也可與 Fc γ RIIIa 及補體 C1q 結合。該抗體除了可以在過量表現 HER2 的人類乳癌細胞調節抗體依

賴性細胞毒殺作用 (antibody-dependent cellular cytotoxicity, ADCC) ，也可以抑制 phosphatidylinositol 3-kinase (PI3-K)的訊息傳遞。

藥效學

在一項 51 位具 HER2 表現之轉移性乳癌病人的開放性、單臂試驗中，施用多劑 trastuzumab deruxtecan (6.4 mg/kg 每 3 週一次)對 QTc 間隔的影響平均未> 20ms。

臨床療效

在 DESTINY-Breast01 試驗證明 ENHERTU®的療效與安全性，DESTINY-Breast01 為一項第 2 期、單組、開放性、多中心的試驗。

試驗納入先前曾接受過兩種或以上抗 HER2 療程(包括 trastuzumab emtansine [100%]、trastuzumab [100%]與 pertuzumab [65.8%])的 HER2 陽性、無法切除和/或轉移性的乳癌成人病人。並須由儲存的乳房腫瘤檢體證實為 HER2 陽性，定義為 HER2 IHC 3+或 ISH 陽性。試驗排除有 ILD 治療病史或篩選時患有 ILD 的病人、未經治療或具症狀的腦轉移病人、及有臨床顯著心臟疾病病史的病人。ENHERTU®以靜脈輸注施用，劑量為每三週一次施用 5.4 mg/kg，直到疾病惡化、死亡、撤回同意或發生無法接受的毒性為止。主要療效指標為意向治療(intent-to-treat, ITT)族群中確認的客觀反應率(ORR)，由獨立中央審查單位依據實體腫瘤反應評估標準(RECIST v1.1)評估。反應持續時間(DOR)為次要療效指標。

DESTINY-Breast01(N=184)試驗的基期人口統計學資料與疾病特徵為：年齡中位數 55 歲(範圍 28 至 96)；65 歲以上(23.9%)；女性(100%)；白人(54.9%)、亞洲人(38.0%)、黑人或非裔美國人(2.2%)；美國東岸癌症臨床研究合作組織(ECOG)體能狀態為 0 (55.4%)或 1 (44.0%)；荷爾蒙受體狀態(陽性：52.7%)；具有內臟轉移(91.8%)、骨轉移(28.8%)、腦轉移(13%)；先前曾接受過轉移性疾病治療之治療類型的中位數：5 (範圍：2 至 17)；目標病灶直徑總和(< 5 cm：42.4%、≥ 5 cm：50.0%)。

療效結果摘要於表 4。

表 4：DESTINY-Breast01 試驗經中央審查單位評估之療效結果(意向治療分析組)

療效參數	DESTINY-Breast01 N = 184
經確認之客觀反應率(95% CI)	60.9% (53.4, 68.0)
完全反應	6.0%
部分反應	54.9%
疾病穩定	36.4%
疾病惡化	1.6%
無法評估	1.1%

反應持續時間 中位數，月 (95% CI)*	14.8 (13.8, 16.9)
------------------------	-------------------

使用 Clopper-Pearson 法計算 ORR 95% CI

CI=confidence interval

使用 Brookmeyer-Crowley 法計算 95% CIs

*DOR 依據追蹤期(duration of follow-up)中位數 11.1 個月評估

不論先前是否曾接受 pertuzumab 治療與荷爾蒙受體狀態為何，ENHERTU®治療中觀察到一致的抗腫瘤活性。

5.2 藥物動力學特性

分佈

根據族群藥物動力學分析，trastuzumab deruxtecan 和拓撲異構酶 I 抑制劑(DXd)的中央室分佈體積(Vc)估計值分別為 2.77 L 和 27.4 L。

在體外試驗中，DXd 的平均人體血漿蛋白結合率約為 97%。

在體外試驗中，DXd 的血液對血漿濃度比約為 0.6。

生物轉化

Trastuzumab deruxtecan 經溶酶體酵素進行細胞內裂解而釋出有活性的 DXd。

預期人源化 HER2 IgG1 單株抗體將如同內源性 IgG，經由相同的異化(catabolic)途徑降解為小分子胜肽與胺基酸。

在人類肝臟微粒體所進行的體外代謝試驗，顯示 DXd 主要由 CYP3A4 以氧化途徑代謝。

排除

根據族群藥物動力學分析，轉移性 HER2 陽性乳癌病人中以靜脈輸注 trastuzumab deruxtecan 後，trastuzumab deruxtecan 的清除率估計為 0.42 L/day，DXd 的清除率為 19.6 L/h。

Trastuzumab deruxtecan 排除半衰期($t_{1/2}$) 中位數約為 5.7-5.8 天，DXd 的擬排除半衰期($t_{1/2}$)中位數約為 5.5-5.8 天。觀察到 trastuzumab deruxtecan 在 5.4mg/kg 及 6.4mg/kg 劑量時具中度蓄積(第 3 週期相較於第 1 週期約 35%-39%)。

DXd 經靜脈輸注大鼠後，主要經由膽道路徑由糞便排泄。DXd 是尿液、糞便與膽汁中最大量的成分。以靜脈輸注單劑 trastuzumab deruxtecan (6.4 mg/kg)於猴子後，原型 DXd 為尿液與糞便中最大量的成分。尚未於人體研究 DXd 的排泄。

線性/非線性

靜脈輸注後，trastuzumab deruxtecan 與 DXd 的暴露量在 3.2 mg/kg 至 8.0 mg/kg 劑量範圍內(約為建議劑量的 0.6 至 1.5 倍)與劑量成比例增加，受試者間變異性為低至中等。根據族群藥物動力學分析，trastuzumab deruxtecan 與 DXd 排除清除率的受試者間變異性約為 25%，中央分佈體積變異性分別約為 16%和 42%。Trastuzumab deruxtecan 與 DXd 的 AUC 值(血清濃度-時間曲線下的面積)之受試者內變異性分別約為 8%和 14%。

特殊族群藥物動力學

根據族群藥物動力學分析，年齡(23-96 歲)、種族(race)、族裔(ethnicity)、性別與體重對於 trastuzumab deruxtecan 或 DXd 的暴露量並無具臨床意義的影響。

腎功能

並未特別進行腎功能不全試驗。根據納入輕度(肌酸酐清除率[CLcr] ≥ 60 且 < 90 mL/min)或中度(CLcr ≥ 30 且 < 60 mL/min)腎功能不全病人(以 Cockcroft-Gault 估算)的族群藥物動力學分析，與正常腎功能(CLcr ≥ 90 mL/min)相比較，輕度或中度腎功能不全並未影響 DXd 的藥物動力學。

肝功能

並未特別進行肝功能不全試驗。根據族群藥物動力學分析，不論 AST 數值為何，對於總膽紅素 ≤ 1.5 倍 ULN 的病人，trastuzumab deruxtecan 藥物動力學的差異影響不具臨床意義；不論 AST 數值為何，對於總膽紅素 > 1.5 到 3 倍 ULN 的病人，尚無足夠的資料可做出結論；不論 AST 數值為何，對於總膽紅素 > 3 倍 ULN 的病人，尚無資料(請見第 4.2 和 4.4 節)。

5.3 非臨床安全性資料

動物毒性

在一項六週重複劑量毒性試驗中，大鼠每三週給予 trastuzumab deruxtecan 一次，劑量最高至 197 mg/kg (根據 AUC 估算約為臨床劑量 5.4 mg/kg 的 31 倍)。在小腸、淋巴/造血器官(胸腺、淋巴結、骨髓)、腎臟、皮膚、睪丸與門齒中可觀察到毒性。除了睪丸與門齒外，其餘器官觀察到的所有變化皆可於停止給藥後九週內恢復。

在一項三個月重複劑量毒性試驗中，猴子每三週給予 trastuzumab deruxtecan 一次，劑量最高至 30 mg/kg (根據 AUC 估算約為臨床劑量 5.4 mg/kg 的 9 倍)。在小腸、睪丸、皮膚、骨髓、腎臟與肺臟中可觀察到毒性。在最高劑量(30 mg/kg)下可觀察到肺部毒性，組織病理學特徵為泡沫狀肺泡巨噬細胞聚集與局灶性肺泡和/或間質性發炎，在三個月恢復期後僅呈現非常輕微的巨噬細胞聚集。除了皮膚與腎臟外，在其他器官中觀察到的變化，可於三個月恢復期結束時恢復，或朝向恢復的趨勢。

致突變性與致癌性

Trastuzumab deruxtecan 的拓撲異構酶 I 抑制劑成分 DXd 在大鼠骨髓微核分析的體內試驗(*in vivo*)與中國倉鼠肺染色體畸變分析的體外試驗(*in vitro*)中均會導致染色體斷裂，而在細菌反向突變分析(reverse mutation assay)的體外試驗(*in vitro*)中則不具致突變性。

未曾對 trastuzumab deruxtecan 進行致癌性試驗。

生育力損傷與致畸胎性

未曾對 trastuzumab deruxtecan 進行生育力試驗。根據一般動物毒性試驗的結果，trastuzumab deruxtecan 可能使男性生殖功能與生育力受損。

未曾對 trastuzumab deruxtecan 進行動物生殖或發育毒性試驗。根據一般動物毒性試驗的結果，trastuzumab deruxtecan 與 DXd 對於快速分裂的細胞(淋巴/造血器官、小腸或睪丸)具有毒性，DXd 具有基因毒性，顯示其有胚胎毒性與致畸胎性的潛在可能。

6. 藥劑學特性

6.1 賦形劑清單

L-histidine

L-histidine hydrochloride monohydrate

Sucrose

Polysorbate 80

6.2 不相容性

無相容性試驗，本藥品不得與其他藥品混用。

不得使用氯化鈉溶液配製或稀釋輸注溶液，因可能導致顆粒形成。

6.3 有效期限

未開封藥瓶

請詳包裝標示。

配製好的溶液

建議立即使用配製好的溶液，如未立即使用，配製後的溶液，避光儲存於 2°C 至 8°C 冰箱最多 24 小時。

稀釋後的溶液

建議立即使用稀釋後的溶液。如未立即使用，稀釋後的溶液，避光儲存在室溫(≤30°C)最多 4 小時，或儲存於 2°C 至 8°C 冰箱最多 24 小時。儲存時間自配製時間起算。

6.4 特殊儲存注意事項

配製前，儲存於冰箱(2°C - 8°C)。

不得冷凍。

藥品配製和稀釋後的儲存條件，請見第 6.3 節。

6.5 容器材質與內容物

ENHERTU®以 10 mL 第 1 類琥珀色硼矽玻璃瓶供應，以氟樹脂層壓丁基橡膠塞封口，並有聚丙烯/鋁質的黃色掀口壓邊蓋。

每個紙盒只含 1 藥瓶。

6.6 丟棄與其他處理特殊注意事項

為了避免用藥錯誤，請務必檢查藥瓶標籤，確認所製備和施用的藥品為 ENHERTU® (trastuzumab deruxtecan)而非 trastuzumab 或 trastuzumab emtansine。

應採用適當程序製備此化學治療藥品。應使用適當的無菌技術進行下述配製與稀釋程序。

配製(Reconstitution)

- 請於稀釋前再配製本品。
- 完整劑量可能需要不只一個藥瓶。應計算所需劑量(mg)、所需的 ENHERTU®配製後溶液總體積，以及所需的 ENHERTU®藥瓶數(請見第 4.2 節)。
- 每個 100 mg 藥瓶使用一支無菌針筒配製，緩慢將 5 mL 注射用水注入到每個藥瓶中，得到最終濃度為 20 mg/mL。
- 輕輕水平旋轉(swirl)藥瓶直到完全溶解為止。請勿用力搖晃(shake)。
- 檢查配製好的溶液是否有顆粒與變色。溶液應為澄清、無色至淡黃色。若觀察到可見顆粒或溶液混濁或變色，請勿使用。
- 如未立即使用，配製好的 ENHERTU®藥瓶從配製起算可儲存於 2°C 至 8°C 冰箱中最多 24 小時，避免光線照射。不得冷凍。
- 本藥品不含防腐劑，配製好的 ENHERTU®藥瓶冷藏超過 24 小時請勿使用。

稀釋

- 計算所需的 ENHERTU®配製後溶液的體積，加到含有 100 mL 5%葡萄糖溶液的輸注袋中進行稀釋。請勿使用氯化鈉溶液(請見第 6.2 節)。建議使用材質為聚氯乙烯(polyvinylchloride)或聚烯烴(polyolefin)(乙烯和聚丙烯的共聚物)的輸注袋。
- 輕輕倒轉輸注袋以徹底混合溶液。請勿用力搖晃。

- 遮蓋輸注袋以避免光線照射。
- 如未立即使用，室溫下($\leq 30^{\circ}\text{C}$)最多儲存 4 小時(包括製備與輸注)，或儲存於 2°C 至 8°C 冰箱中最多 24 小時，避免光線照射。不得冷凍。
- 請丟棄藥瓶中的殘劑。

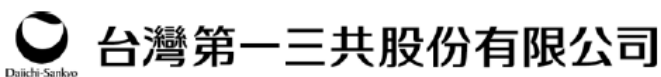
施用

- 若製備好的輸注溶液貯存於冰箱(2°C 至 8°C)，建議施用前讓溶液回復室溫。
- 以靜脈輸注 ENHERTU[®]時，僅可使用 0.20 或 0.22 微米的 PES 或 PS 管線過濾器，不可採取靜脈推注或快速灌注的方式施用。
- 不可將 ENHERTU[®]與其他藥品混合，或以相同的靜脈管路施用其他藥品。

丟棄

本藥品不含防腐劑，僅供單次使用。

請丟棄藥瓶中的殘劑。



製造廠: BAXTER ONCOLOGY GMBH
KANTSTRASSE 2, 33790 HALLE/WESTFALEN, GERMANY
包裝廠: DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH
LUITPOLDSTRASSE 1, 85276 PFAFFENHOFEN, GERMANY
藥商: 台灣第一三共股份有限公司
台北市松江路 223 號 13 樓
®第一三共株式會社授權使用註冊商標