

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enhertu 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg trastuzumab-deruxtecan. Na reconstitutie bevat één injectieflacon van 5 ml oplossing 20 mg/ml trastuzumab-deruxtecan (zie rubriek 6.6).

Trastuzumab-deruxtecan is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (*antibody-drug conjugate*, ADC) dat een gehumaniseerd monoklonaal anti-HER2-IgG1-antilichaam (mAb) bevat met dezelfde aminozuursequentie als trastuzumab, geproduceerd uit zoogdiercellen (ovariumcellen van Chinese hamsters), covalent gebonden aan DXd, een exatecanderivaat en een topo-isomerase I-remmer, via een op tetrapeptide gebaseerde splitsbare linker. Op elk molecuul van het antilichaam zijn ongeveer 8 moleculen deruxtecan vastgehecht.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot gelig-wit gelyofiliseerd poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Enhertu als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Enhertu moet worden voorgeschreven door een arts en toegediend onder het toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in het gebruik van antikankergeneesmiddelen. Om medicatiefouten te voorkomen, is het belangrijk dat de etiketten van de injectieflacons worden gecontroleerd om zeker te zijn dat het geneesmiddel dat wordt bereid en toegediend Enhertu (trastuzumab-deruxtecan) is en niet trastuzumab of trastuzumab-emtansine.

Enhertu mag niet worden vervangen door trastuzumab of trastuzumab-emtansine.

Patiënten die behandeld worden met trastuzumab-deruxtecan moeten een gedocumenteerde HER2-positieve tumorstatus hebben, gedefinieerd als een score van 3+ bij immunohistochemie (IHC) of een ratio $\geq 2,0$ bij *in situ* hybridisatie (ISH) of fluorescentie *in situ* hybridisatie (FISH), beoordeeld met behulp van een medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met CE-keurmerk. Indien geen medisch hulpmiddel voor IVD met CE-keurmerk beschikbaar is, moet de HER2-status worden beoordeeld met behulp van een andere, gevalideerde test.

Dosering

De aanbevolen dosis Enhertu is 5,4 mg/kg, eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

De initiële dosis moet worden toegediend als een intraveneuze infusie over een periode van 90 minuten. Als de vorige infusie goed werd verdragen, mogen daaropvolgende doses Enhertu worden toegediend als een infusie over een periode van 30 minuten. Anti-emetica kunnen als profylaxe of behandeling worden toegediend in overeenstemming met de lokale medische praktijk, naargelang de patiënt die verdraagt.

De infusiesnelheid van Enhertu moet worden verlaagd of de infusie moet worden onderbroken als de patiënt infusiegerelateerde symptomen ontwikkelt. Enhertu moet definitief worden gestaakt in geval van ernstige reacties op de infusie.

Dosisaanpassingen

De behandeling van bijwerkingen kan een dosisverlaging of een tijdelijke onderbreking of stopzetting van de behandeling met Enhertu vereisen volgens de richtlijnen die in tabel 1 en 2 zijn gegeven.

Na een dosisverlaging mag de dosis Enhertu niet opnieuw worden verhoogd.

Tabel 1: Schema voor dosisverlaging

Schema voor dosisverlaging (de startdosis is 5,4 mg/kg)	Toe te dienen dosis
Eerste dosisverlaging	4,4 mg/kg
Tweede dosisverlaging	3,2 mg/kg
Verdere dosisverlaging vereist	Behandeling stopzetten

Tabel 2: Dosisaanpassingen bij bijwerkingen

Bijwerking	Ernst	Aanpassing van de behandeling
Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis	Asymptomatische ILD/pneumonitis (graad 1)	Behandeling met Enhertu onderbreken tot vermindering tot graad 0, daarna: <ul style="list-style-type: none">• indien verdwenen binnen 28 dagen of minder vanaf de datum van optreden, de dosis handhaven.• indien verdwenen binnen meer dan 28 dagen vanaf de datum van optreden, de dosis met één niveau verlagen (zie tabel 1).• behandeling met corticosteroiden overwegen zodra ILD/pneumonitis wordt vermoed (zie rubriek 4.4).
	Symptomatische ILD/pneumonitis (graad 2 of hoger)	<ul style="list-style-type: none">• Behandeling met Enhertu definitief stopzetten.• Onmiddellijk een behandeling met corticosteroiden instellen zodra ILD/pneumonitis wordt vermoed (zie rubriek 4.4).

Bijwerking	Ernst		Aanpassing van de behandeling
Neutropenie	Graad 3 (minder dan $1,0-0,5 \times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> Behandeling met Enhertu onderbreken tot vermindering tot graad 2 of lager, daarna de dosis handhaven.
	Graad 4 (minder dan $0,5 \times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> Behandeling met Enhertu onderbreken tot vermindering tot graad 2 of lager. Dosis verlagen met één niveau (zie tabel 1).
Febriele neutropenie	Absolute neutrofielentelling lager dan $1,0 \times 10^9/l$ en temperatuur hoger dan $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ of een aanhoudende temperatuur van $38 \text{ }^\circ\text{C}$ of hoger gedurende meer dan één uur.		<ul style="list-style-type: none"> Behandeling met Enhertu onderbreken tot deze bijwerkingen zijn verdwenen. Dosis verlagen met één niveau (zie tabel 1).
Linkerventrieklejectiefractie (LVEF) verlaagd	LVEF hoger dan 45% en absolute verlaging t.o.v. de uitgangswaarde is 10% tot 20%		<ul style="list-style-type: none"> Behandeling met Enhertu voortzetten.
	LVEF 40% tot 45%	En absolute verlaging t.o.v. de uitgangswaarde is minder dan 10%	<ul style="list-style-type: none"> Behandeling met Enhertu voortzetten. Beoordeling van LVEF binnen 3 weken herhalen.
		En absolute verlaging t.o.v. de uitgangswaarde is 10% tot 20%	<ul style="list-style-type: none"> Behandeling met Enhertu onderbreken. Beoordeling van LVEF binnen 3 weken herhalen. Als LVEF niet is hersteld tot binnen 10% van de uitgangswaarde, dan de behandeling met Enhertu definitief stopzetten. Als LVEF herstelt tot binnen 10% van de uitgangswaarde, dan de behandeling met Enhertu hervatten met dezelfde dosis.
	LVEF lager dan 40% of absolute verlaging t.o.v. de uitgangswaarde is meer dan 20%		<ul style="list-style-type: none"> Behandeling met Enhertu onderbreken. Beoordeling van LVEF binnen 3 weken herhalen. Als een LVEF lager dan 40% of een absolute verlaging van meer dan 20% t.o.v. de uitgangswaarde wordt bevestigd, dan de behandeling met Enhertu definitief stopzetten.
	Symptomatisch congestief hartfalen (CHF)		<ul style="list-style-type: none"> Behandeling met Enhertu definitief stopzetten.

De graden van toxiciteit zijn in overeenstemming met de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0).

Uitgestelde of overgeslagen dosis

Als een geplande dosis is uitgesteld of overgeslagen, moet die zo snel mogelijk worden toegediend zonder te wachten tot de volgende geplande cyclus. Het toedieningsschema moet worden aangepast om een tussenperiode van 3 weken tussen de doses te handhaven. De infusie moet worden toegediend met de dosis en de infusiesnelheid die de patiënt bij de meest recente infusie goed heeft verdragen.

Speciale populaties

Ouderen

Een dosisaanpassing van Enhertu is niet noodzakelijk bij patiënten van 65 jaar of ouder. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten van ≥ 75 jaar.

Nierfunctiestoornis

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte (creatinineklaring [CLcr] ≥ 60 ml/min en < 90 ml/min) of matige (CLcr ≥ 30 ml/min en < 60 ml/min) nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Bij gebrek aan voldoende gegevens kan de potentiële noodzaak van dosisaanpassing bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis niet worden bepaald. Een hogere incidentie van ILD/pneumonitis graad 1 en 2 die leidde tot meer stopzettingen van de therapie, is waargenomen bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis. Patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis moeten zorgvuldig worden gemonitord op bijwerkingen, waaronder ILD/pneumonitis (zie rubriek 4.4).

Leverfunctiestoornis

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een totaalbilirubine $\leq 1,5$ maal de bovengrens van normaal (ULN), ongeacht de waarde voor aspartaataminotransferase (ASAT). Bij gebrek aan voldoende gegevens kan de potentiële noodzaak van dosisaanpassing niet worden bepaald bij patiënten met een totaalbilirubine $> 1,5$ maal ULN, ongeacht de ASAT-waarde. Daarom moeten die patiënten zorgvuldig worden gemonitord (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Enhertu bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Enhertu is bestemd voor intraveneus gebruik. Het moet worden gereconstitueerd en verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en toegediend als een intraveneuze infusie. Enhertu mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinfusie.

Voor instructies over reconstitutie en verdunding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Om medicatiefouten te voorkomen, is het belangrijk dat de etiketten van de injectieflacons worden gecontroleerd om zeker te zijn dat het geneesmiddel dat wordt bereid en toegediend Enhertu (trastuzumab-deruxtecan) is en niet trastuzumab of trastuzumab-emtansine.

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren, moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Interstitiële longziekte/pneumonitis

Gevalen van interstitiële longziekte (ILD), en/of pneumonitis, zijn gemeld met Enhertu (zie rubriek 4.8). Gevalen met fatale afloop zijn waargenomen. Patiënten moeten worden geadviseerd dat ze onmiddellijk melding moeten maken van hoesten, dyspneu, koorts en/of nieuwe of ergere ademhalingsymptomen. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van ILD/pneumonitis. Aanwijzingen voor ILD/pneumonitis moeten onmiddellijk worden onderzocht. Patiënten bij wie ILD/pneumonitis wordt vermoed, moeten worden geëvalueerd met behulp van radiografische beeldvorming, bij voorkeur een CT-scan (computertomografie). Raadpleging van een longarts moet worden overwogen. Voor asymptomatische (graad 1) ILD/pneumonitis moet een behandeling met corticosteroiden (bijv. $\geq 0,5$ mg/kg prednisolon of equivalent per dag) worden overwogen. De behandeling met Enhertu moet worden onderbroken tot herstel tot graad 0 en kan worden hervat volgens de instructies in tabel 2 (zie rubriek 4.2). Voor symptomatische ILD/pneumonitis (graad 2 of hoger) moet onmiddellijk een behandeling met corticosteroiden worden ingesteld (bijv. ≥ 1 mg/kg prednisolon of equivalent per dag) en voortgezet gedurende ten minste 14 dagen, waarna de behandeling over ten minste 4 weken geleidelijk moet worden afgebouwd. De behandeling met Enhertu moet definitief worden stopgezet bij patiënten met een diagnose van symptomatische (graad 2 of hoger) ILD/pneumonitis (zie rubriek 4.2). Patiënten met een voorgeschiedenis van ILD/pneumonitis of patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis hebben mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van ILD/pneumonitis en moeten zorgvuldig worden gemonitord (zie rubriek 4.2).

Neutropenie

In klinisch onderzoek met Enhertu zijn gevallen van neutropenie, waaronder febrile neutropenie, gemeld. Vóór het instellen van een behandeling met Enhertu en vóór elke toediening, en wanneer dit klinisch is aangewezen, moet er een volledige bloedbeeld worden bepaald. Afhankelijk van de ernst van de neutropenie kan het nodig zijn de toediening van Enhertu te onderbreken of de dosis ervan te verlagen (zie rubriek 4.2).

Verlaging van de linkerventrieklejectiefractie

Een verlaging van de linkerventrieklejectiefractie (LVEF) is waargenomen met anti-HER2-therapieën. Standaardhartfunctietests (echocardiogram of MUGA-scan) moeten plaatsvinden voor de beoordeling van de LVEF voordat een behandeling met Enhertu wordt ingesteld en met regelmatige tussenpozen tijdens de behandeling, zoals klinisch geïndiceerd. Een verlaging van de LVEF moet worden aangepakt door onderbreking van de behandeling. De behandeling met Enhertu moet definitief worden stopgezet als een LVEF lager dan 40% of een absolute verlaging van meer dan 20% t.o.v. de uitgangswaarde wordt bevestigd. De behandeling met Enhertu moet definitief worden stopgezet bij patiënten met symptomatisch congestief hartfalen (CHF) (zie rubriek 4.2).

Embryofoetale toxiciteit

Enhertu kan schadelijke effecten hebben op een foetus wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. In postmarketingmeldingen leidde het gebruik van trastuzumab, een HER2-receptorantagonist, tijdens de zwangerschap tot gevallen van oligohydramnie, wat zich manifesteerde als fatale pulmonale hypoplasie, skeletafwijkingen en neonataal overlijden. Op basis van bevindingen bij dieren en het werkingsmechanisme van de topo-isomerase I-remmer in Enhertu, DXd, kan deze component ook schadelijke effecten hebben op het embryo/de foetus bij toediening aan een zwangere vrouw (zie rubriek 4.6).

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd alvorens een behandeling met Enhertu in te stellen. De patiënt moet worden geïnformeerd over de potentiële risico's voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten worden geadviseerd dat zij effectieve anticonceptie moeten gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis Enhertu. Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten worden geadviseerd dat zij effectieve anticonceptie moeten gebruiken tijdens de behandeling met Enhertu en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis Enhertu (zie rubriek 4.6).

Patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met een matige leverfunctiestoornis en er zijn geen gegevens over patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Omdat het metabolisme en de uitscheiding via de gal de belangrijkste routes zijn voor uitscheiding van de topo-isomerase I-remmer, DXd, moet Enhertu met voorzichtigheid worden toegediend bij patiënten met een matige en ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 5.2).

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Gelijktijdige toediening met ritonavir, een remmer van OATP1B, CYP3A en P-gp, of met itraconazol, een sterke remmer van CYP3A en P-gp, leidde niet tot een klinisch betekenisvolle stijging (ongeveer 10-20%) van de blootstelling aan trastuzumab-deruxtecan of de afgegeven topo-isomerase I-remmer, DXd. Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij gelijktijdige toediening van trastuzumab-deruxtecan met geneesmiddelen die remmers zijn van de transporteiwitten CYP3A, OATP1B of P-gp (zie rubriek 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd alvorens een behandeling met Enhertu in te stellen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Enhertu en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis.

Mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Enhertu en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Enhertu bij zwangere vrouwen. Trastuzumab, een HER2-receptorantagonist, kan echter schadelijke effecten hebben op een foetus wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. In postmarketingmeldingen leidde het gebruik van trastuzumab tijdens de zwangerschap tot gevallen van oligohydramniet, wat zich bij enkele gevallen manifesteerde als fatale pulmonale hypoplasie, skeletafwijkingen en neonataal overlijden. Op basis van bevindingen bij dieren en het werkingsmechanisme van de topo-isomerase I-remmer in Enhertu, DXd, kan worden verwacht dat deze component schadelijke effecten heeft op het embryo/de foetus bij toediening aan een zwangere vrouw (zie rubriek 5.3).

Toediening van Enhertu aan zwangere vrouwen wordt niet aanbevolen en patiënten moeten worden geïnformeerd over de potentiële risico's voor de foetus voordat ze zwanger worden. Vrouwen die zwanger worden, moeten onmiddellijk contact opnemen met hun arts. Als een vrouw zwanger wordt tijdens de behandeling met Enhertu of binnen 7 maanden na de laatste dosis Enhertu, is nauwlettende monitoring aanbevolen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of trastuzumab-deruxtecan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Humaan IgG wordt uitgescheiden in de moedermelk; de kans op absorptie en ernstige bijwerkingen voor de zuigeling is niet bekend. Daarom mogen vrouwen geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Enhertu of gedurende 7 maanden na de laatste dosis. Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling moet worden gestaakt, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en/of het voordeel van behandeling met Enhertu voor de moeder in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn met trastuzumab-deruxtecan geen specifieke onderzoeken naar de vruchtbaarheid uitgevoerd. Op basis van resultaten van dieronderzoek naar de toxiciteit kan Enhertu een negatieve invloed hebben op de mannelijke voortplantingsfunctie en vruchtbaarheid. Het is niet bekend of trastuzumab-deruxtecan of de metabolieten ervan in sperma worden teruggevonden. Alvorens met een behandeling te starten, moeten mannelijke patiënten worden geadviseerd om advies in te winnen over de bewaring van sperma. Mannelijke patiënten mogen geen sperma invriezen of doneren gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis Enhertu.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Enhertu heeft geringe invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moeten worden geadviseerd dat ze voorzichtig moeten zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines als ze tijdens de behandeling met Enhertu last hebben van vermoeidheid, hoofdpijn of duizeligheid (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De gepoolde veiligheidspopulatie is geëvalueerd voor patiënten die in klinische onderzoeken ten minste één dosis van 5,4 mg/kg Enhertu (n = 573) hadden gekregen voor meerdere tumortypes. De mediane duur van behandeling in deze pool was 11,3 maanden (bereik: 0,7 tot 37,9 maanden).

De meest voorkomende bijwerkingen waren nausea (77,0%), vermoeidheid (57,2%), braken (46,8%), alopecia (38,0%), neutropenie (34,6%), constipatie (33,9%), verminderde eetlust (33,7%), anemie (32,3%), diarree (30,7%), skeletspierstelselpijn (27,4%), transaminasen verhoogd (24,4%), leukopenie (24,1%), trombocytopenie (23,0%) en bovenste-luchtweginfectie (22,7%).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 conform de National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.5.0) waren neutropenie (17,5%), anemie (8,4%), vermoeidheid (6,3%), nausea (6,3%), leukopenie (5,9%), trombocytopenie (5,8%), lymfopenie (4,4%), hypokaliëmie (4,0%), transaminasen verhoogd (2,8%), braken (2,6%), diarree (2,1%), pneumonie (1,4%), febrile neutropenie (1,4%) en verminderde eetlust (1,2%). Bijwerkingen van graad 5 kwamen voor bij 1,6% van de patiënten, waaronder ILD (1,4%).

De behandeling werd als gevolg van bijwerkingen onderbroken bij 33,9% van de patiënten die met Enhertu werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerkingen die gepaard gingen met een onderbreking van de behandeling waren neutropenie (14,0%), vermoeidheid (3,8%), leukopenie (3,7%), trombocytopenie (3,3%), anemie (3,3%), bovenste-luchtweginfectie (3,0%), nausea (2,6%), ILD (2,4%) en pneumonie (2,3%). Dosisverlagingen kwamen voor bij 18,8% van de patiënten die met Enhertu werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerkingen die gepaard gingen met een dosisverlaging, waren nausea (4,9%), vermoeidheid (3,7%) en neutropenie (3,0%). Stopzetting van de behandeling als gevolg van een bijwerking kwam voor bij 11,9% van de patiënten die met Enhertu werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerking die gepaard ging met definitieve stopzetting van de behandeling, was ILD (8,6%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De bijwerkingen bij patiënten die in klinische onderzoeken ten minste één dosis Enhertu kregen, zijn weergegeven in tabel 3. De bijwerkingen zijn vermeld volgens systeem/orgaanklasse (SOC) van MedDRA en volgens categorieën van frequentie. De frequentiecategorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven volgens afnemende ernst.

Tabel 3: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met 5,4 mg/kg trastuzumab-deruxtecan bij meerdere tumortypes

Systeem/orgaanklasse volgens voorkeursterm of gegroepeerde term	Frequentie
Infecties en parasitaire aandoeningen	
Bovenste-luchtweginfectie ^a	Zeer vaak
Pneumonie	Vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Neutropenie ^b	Zeer vaak
Anemie ^c	Zeer vaak
Leukopenie ^d	Zeer vaak
Trombocytopenie ^e	Zeer vaak
Lymfopenie ^f	Zeer vaak
Febriële neutropenie	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Hypokaliëmie ^g	Zeer vaak
Verminderde eetlust	Zeer vaak
Dehydratie	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen	
Hoofdpijn ^h	Zeer vaak
Duizeligheid	Zeer vaak
Dysgeusie	Vaak
Oogaandoeningen	
Gezichtsvermogen wazig	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Interstitiële longziekte ⁱ	Zeer vaak
Dyspneu	Zeer vaak
Hoesten	Zeer vaak
Bloedneus	Zeer vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen	
Nausea	Zeer vaak

Systeem/orgaanklasse volgens voorkeursterm of gegroepeerde term	Frequentie
Braken	Zeer vaak
Diarree	Zeer vaak
Abdominale pijn ^j	Zeer vaak
Constipatie	Zeer vaak
Stomatitis ^k	Zeer vaak
Dyspepsie	Zeer vaak
Lever- en galaandoeningen	
Transaminasen verhoogd ^l	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Alopecia	Zeer vaak
Rash ^m	Vaak
Huidhyperpigmentatie ⁿ	Vaak
Pruritus	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	
Skeletspierstelselpijn ^o	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vermoeidheid ^p	Zeer vaak
Pyrexie	Zeer vaak
Oedeem perifeer	Vaak
Onderzoeken	
Ejectiefractie verlaagd ^q	Zeer vaak
Gewicht verlaagd	Zeer vaak
Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Vaak
Bloed bilirubine verhoogd ^r	Vaak
Bloed creatinine verhoogd	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	
Infusiegerelateerde bijwerkingen ^s	Vaak

^a Omvat griep, influenza-achtige ziekte, nasofaryngitis, faryngitis, sinusitis, rinitis en bovenste-luchtweginfectie.

^b Omvat neutropenie en neutrofielentelling verlaagd.

^c Omvat anemie, hemoglobine verlaagd, rodebloedceltelling verlaagd en hematocriet verlaagd.

^d Omvat leukopenie en wittebloedceltelling verlaagd.

^e Omvat trombocytopenie en plaatjestelling verlaagd.

^f Omvat lymfopenie en lymfocytentelling verlaagd.

^g Omvat hypokaliëmie en bloed kalium verlaagd.

^h Omvat hoofdpijn, sinus hoofdpijn en migraine.

ⁱ Interstitiële longziekte omvat voorvallen die beoordeeld werden als ILD: pneumonitis (n = 34), interstitiële longziekte (n = 24), organiserende pneumonie (n = 4), pneumonie (n = 1), pulmonaal gezwel (n = 1), acute ademstilstand (n = 1), longinfiltraat (n = 1), lymfangitis (n = 1), longfibrose (n = 1), respiratoir falen (n = 4) en longblaasjesontsteking (n = 2).

^j Omvat abdominaal ongemak, gastro-intestinale pijn, abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik en bovenbuikpijn.

- ^k Omvat stomatitis, afte, mondulceratie, erosie van mondslimvlies, orale mucose blaarvorming en orale mucose eruptie.
- ^l Omvat transaminasen verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, leverfunctietests abnormaal en leverfunctie afwijkend.
- ^m Omvat rash, pustuleuze rash en maculo-papulaire rash.
- ⁿ Omvat huidhyperpigmentatie, huidverkleuring en pigmentatieaandoening.
- ^o Omvat rugpijn, myalgie, pijn in extremiteit, skeletspierstelselpijn, spierspasmen, botpijn, nekpijn, skeletspierstelsel borstpijn en ledematenongemak.
- ^p Omvat asthenie, vermoeidheid, malaise en lethargie.
- ^q Omvat laboratoriumparameters van LVEF-verlaging (n = 86) en/of de voorkeurstermen ejectionfracatie verlaagd (n = 12), hartfalen (n = 1), hartfalen congestief (n = 1) en linkerventrikeldisfunctie (n = 1).
- ^r Omvat bilirubine in het bloed verhoogd, hyperbilirubinemie, bilirubine geconjugeerd verhoogd en bloed bilirubine niet-geconjugeerd verhoogd.
- ^s Gevallen van infusiegerelateerde bijwerkingen omvatten infusiegerelateerde bijwerking (n = 11), overgevoeligheid (n = 2) en overmatig blozen (n = 1).

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Interstitiële longziekte/pneumonitis

Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 5,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 573) kwam ILD voor bij 12,0% van de patiënten. De meeste gevallen van ILD waren graad 1 (2,6%) en graad 2 (7,3%). Gevallen van graad 3 kwamen voor bij 0,7% en er kwamen geen gevallen van graad 4 voor. Graad 5 ILD kwam voor bij 1,4% van de patiënten. De mediane tijd tot het eerste optreden bedroeg 5,5 maanden (bereik: 1,1 tot 20,8) (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Neutropenie

Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 5,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 573) werd neutropenie gemeld bij 34,6% van de patiënten en 17,5% had een voorval van graad 3 of 4. De mediane tijd tot het eerste optreden bedroeg 54 dagen (bereik: 1 dag tot 18,0 maanden) en de mediane duur van het eerste voorval bedroeg 22 dagen (bereik: 2 dagen tot 9,0 maanden). Febriele neutropenie werd gemeld bij 1,4% van de patiënten (zie rubriek 4.2).

Verlaging van de linkerventrieklejectionfracatie

Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 5,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 573) werd een verlaging van de LVEF gemeld bij 15 patiënten (2,6%), waarvan er 2 (0,3%) graad 1 waren, 11 (1,9%) graad 2 en 2 (0,3%) graad 3. De waargenomen frequentie van LVEF-verlaging op basis van laboratoriumparameters (echocardiogram of MUGA-scan) bedroeg 85/539 (15,8%) voor graad 2 en 1 (0,2%) voor graad 3. De behandeling met Enhertu is niet onderzocht bij patiënten met een LVEF lager dan 50% voorafgaand aan het instellen van de behandeling (zie rubriek 4.2).

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er een kans op immunogeniciteit. Voor alle doses die in klinische onderzoeken zijn geëvalueerd, ontwikkelde 2,1% (27/1.311) van de evalueerbare patiënten na behandeling met Enhertu antilichamen tegen trastuzumab-deruxtecan. De incidentie van neutraliserende antilichamen tegen trastuzumab-deruxtecan bedroeg 0,1% (1/1.311). Er was geen verband tussen de ontwikkeling van antilichamen en allergie-achtige bijwerkingen.

Pediatrische patiënten

Bij deze patiënten is de veiligheid niet vastgesteld.

Ouderen

Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 5,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 573), was 25,0% 65 jaar of ouder en was 4,2% 75 jaar of ouder. Er werd een hogere incidentie van graad 3-4 bijwerkingen waargenomen bij patiënten van 65 jaar of ouder (51,7%) in

vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar (41,4%), waardoor de behandeling vaker werd stopgezet als gevolg van bijwerkingen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

De maximaal getolereerde dosis trastuzumab-deruxtecan is niet bepaald. In klinische onderzoeken zijn enkelvoudige doses hoger dan 8,0 mg/kg niet getest. In geval van overdosering moeten patiënten nauwlettend worden gemonitord op tekenen of symptomen van bijwerkingen en moet een passende symptomatische behandeling worden ingesteld.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, remmers van humane epidermale groeifactorreceptor 2 (HER2-remmers), ATC-code: L01FD04

Werkingsmechanisme

Enhertu, trastuzumab-deruxtecan, is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat gericht tegen HER2. Het antilichaam is een gehumaniseerd anti-HER2-IgG1 dat is vastgehecht op deruxtecan, een topo-isomerase I-remmer (DXd) gebonden door een splitsbare linker op basis van een tetrapeptide. Het antilichaam-geneesmiddelconjugaat is stabiel in het plasma. Het antilichaamdeel werkt door binding aan HER2, dat tot expressie komt op het oppervlak van bepaalde tumorcellen. Na binding ondergaat het trastuzumab-deruxtecan-complex internalisatie en intracellulaire splitsing van de linker door lysosomale enzymen die opgereguleerd zijn in kankercellen. Bij afgifte veroorzaakt het membraandoorlaatbare DXd DNA-schade en apoptotische celdood. DXd, een exatecanderivaat, is ongeveer 10 maal krachtiger dan SN-38, de actieve metabooliet van irinotecan.

In-vitro-onderzoek toont aan dat het antilichaamdeel van trastuzumab-deruxtecan, dat dezelfde aminozuursequentie heeft als trastuzumab, ook een binding aangaat met FcγRIIIa en complement C1q. Het antilichaam medieert de antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC) in humane borstkankercellen die HER2 tot overexpressie brengen. Daarnaast remt het antilichaam de signalisering via fosfatidylinositol-3-kinase (PI3-K) in humane borstkankercellen die HER2 tot overexpressie brengen.

Klinische werkzaamheid

DESTINY-Breast03

De werkzaamheid en veiligheid van Enhertu zijn onderzocht in DESTINY-Breast03, een multicenter, open-label, gerandomiseerd fase 3-onderzoek met werkzame controle en twee groepen, waarin patiënten met HER2-positieve, niet-reseceerbare of gemetastaseerde borstkanker werden opgenomen die voorafgaand een behandeling met trastuzumab en taxanen hadden gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte ontwikkelden tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante therapie.

Gearchiveerde borsttumorbiopten moesten HER2-positiviteit vertonen, gedefinieerd als HER2-IHC 3+ of ISH-positief. Deelname aan het onderzoek was uitgesloten voor patiënten die een voorgeschiedenis hadden van ILD/pneumonitis die behandeld moest worden met steroïden of ILD/pneumonitis bij de

screening, patiënten met niet-behandelde of symptomatische hersenmetastasen, patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significante hartaandoening en patiënten met metastasen die eerder waren behandeld met een antilichaam-geneesmiddelconjugaat gericht tegen HER2. Patiënten werden 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met ofwel 5,4 mg/kg Enhertu (N = 261) ofwel 3,6 mg/kg trastuzumab-emtansine (N = 263), eenmaal om de drie weken toegediend met een intraveneuze infusie. De randomisatie was gestratificeerd volgens hormoonreceptorstatus, eerdere behandeling met pertuzumab en voorgeschiedenis van viscerale ziekte. De behandeling werd toegediend tot ziekteprogressie, overlijden, intrekking van de toestemming of onaanvaardbare toxiciteit.

De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS), zoals geëvalueerd met een geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (*blinded independent central review*, BICR) volgens RECIST v1.1. Algehele overleving (*overall survival*, OS) was een belangrijke secundaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid. PFS op basis van de beoordeling door de onderzoeker, bevestigd objectief-responspercentage (*objective response rate*, ORR) en duur van respons (*duration of response*, DOR) waren secundaire eindpunten.

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang van het onderzoek waren evenwichtig verdeeld tussen beide groepen. Van de 524 patiënten die werden gerandomiseerd, waren de demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang van het onderzoek als volgt: mediane leeftijd 54 jaar (bereik: 20 tot 83 jaar); 65 jaar of ouder (20,2%); vrouw (99,6%); Aziatisch (59,9%), wit (27,3%), zwart of Afro-Amerikaans (3,6%); Eastern Cooperative Oncology Group-prestatiestatus (ECOG-prestatiestatus) 0 (62,8%) of 1 (36,8%); hormoonreceptorstatus (positief: 51,9%); aanwezigheid van viscerale ziekte (73,3%); eerder behandelde en stabiele hersenmetastasen (21,8%) en 48,3% van de patiënten met metastasen had één eerdere systemische behandeling gekregen. Het percentage patiënten die geen eerdere behandeling hadden gekregen voor gemetastaseerde ziekte was 9,5%. Het percentage patiënten die eerder waren behandeld met pertuzumab was 61,1%.

Bij de vooraf gespecificeerde tussentijdse analyse voor PFS op basis van 245 voorvallen (73% van het totale aantal voorvallen, gepland voor de eindanalyse) werd in het onderzoek, in vergelijking met trastuzumab-emtansine, een statistisch significante verbetering gezien voor PFS volgens BICR bij patiënten die waren gerandomiseerd naar Enhertu. Gegevens over algehele overleving (OS) waren ontoereikend op het moment van de analyse.

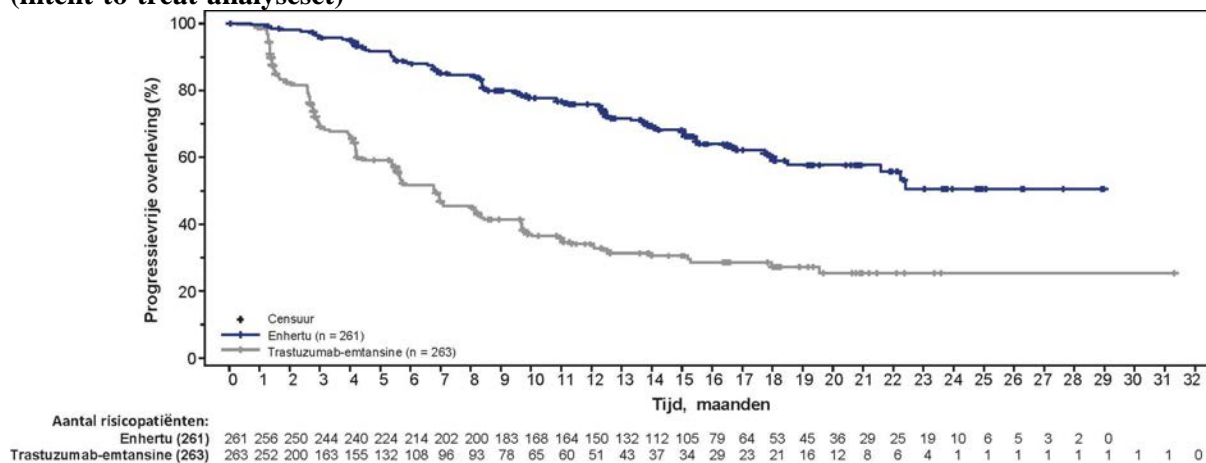
Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in DESTINY-Breast03 (intent-to-treat-analyseset)

Werkzaamheidsparameter	Enhertu N = 261	trastuzumab-emtansine N = 263
Progressievrije overleving (PFS) volgens BICR		
Aantal voorvallen (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediaan, maanden (95%-BI)	NB (18,5; NS)	6,8 (5,6; 8,2)
Hazardratio (95%-BI)	0,28 (0,22; 0,37)	
p-waarde	p < 0,000001 [†]	
Algehele overleving (OS)		
Aantal voorvallen (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Mediaan, maanden (95%-BI)	NB (NS; NS)	NB (NS; NS)
Overleving na 9 maanden (95%-BI)	96,1% (92,8; 97,9)	91,3% (87,1; 94,2)
Hazardratio (95%-BI)	0,55 (0,36; 0,86)	
Bevestigd objectief-responspercentage (ORR) volgens BICR		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
95%-BI	(74,3; 84,4)	(28,5; 40,3)
Complete respons n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
Partiële respons n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)
Duur van respons volgens BICR		
Mediaan, maanden (95%-BI)	NB (20,3; NS)	NB (12,6; NS)

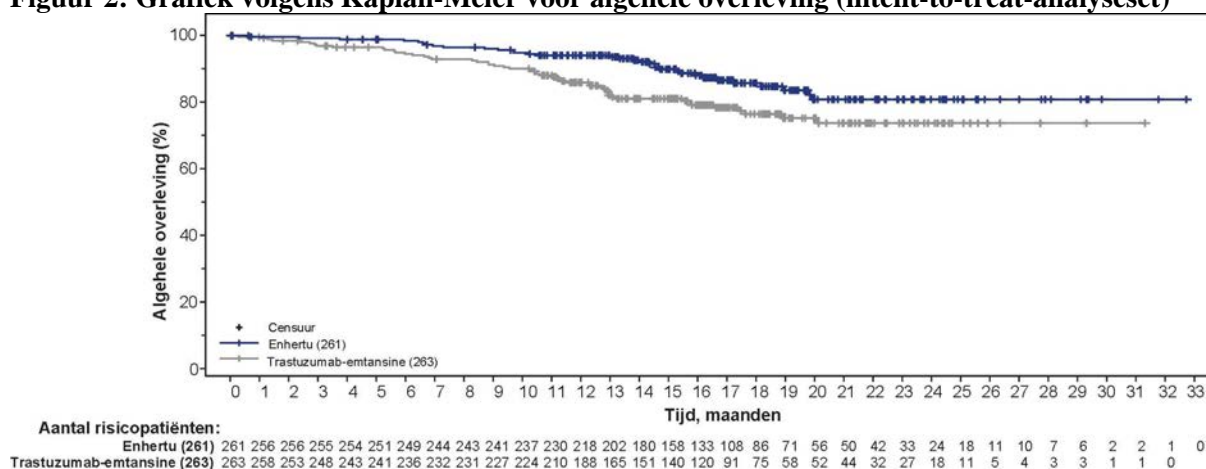
BI = betrouwbaarheidsinterval; NS = niet schatbaar; NB = niet bereikt

[†]weergegeven als 6 decimalen

Figuur 1: Grafiek volgens Kaplan-Meier voor progressievrije overleving volgens BICR (intent-to-treat-analyseset)



Figuur 2: Grafiek volgens Kaplan-Meier voor algehele overleving (intent-to-treat-analyseset)



Vergelijkbare resultaten voor PFS zijn waargenomen voor vooraf gespecificeerde subgroepen, waaronder eerdere behandeling met pertuzumab, hormoonreceptorstatus en aanwezigheid van viscerale ziekte.

DESTINY-Breast01

De werkzaamheid en veiligheid van Enhertu zijn onderzocht in DESTINY-Breast01, een multicenter, open-label fase 2-onderzoek zonder controlegroep waarin patiënten met HER2-positieve, niet-reseceerbare en/of gemetastaseerde borstkanker werden opgenomen die voorafgaand twee of meer op anti-HER2 gebaseerde behandelschema's hadden gekregen, waaronder trastuzumab-emtansine (100%), trastuzumab (100%) en pertuzumab (65,8%). Gearchiveerde borsttumorbiopten moesten HER2-positiviteit vertonen, gedefinieerd als HER2-IHC 3+ of ISH-positief. Deelname aan het onderzoek was uitgesloten voor patiënten die een voorgeschiedenis hadden van behandelde ILD of ILD bij de screening, patiënten met niet-behandelde of symptomatische hersenmetastasen en patiënten met een voorgeschiedenis van een klinisch significante hartaandoening. Patiënten die in het onderzoek werden opgenomen, hadden ten minste 1 meetbare laesie volgens Response Evaluation Criteria in Solid Tumors (RECIST v1.1). Enhertu werd toegediend met een intraveneuze infusie van 5,4 mg/kg, eenmaal om de drie weken, tot ziekteprogressie, overlijden, intrekking van de toestemming of onaanvaardbare toxiciteit. De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was het bevestigde objectieve-responspercentage (*objective response rate*, ORR) volgens RECIST v1.1 in de intent-to-treat-populatie (ITT-populatie), zoals geëvalueerd met een onafhankelijke centrale beoordeling. De secundaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was de duur van respons (*duration of response*, DOR).

Van de 184 patiënten die werden opgenomen in DESTINY-Breast01, waren de demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang van het onderzoek als volgt: mediane leeftijd 55 jaar (bereik: 28 tot 96 jaar); 65 jaar of ouder (23,9%); vrouw (100%); wit (54,9%), Aziatisch (38,0%), zwart of Afro-Amerikaans (2,2%); Eastern Cooperative Oncology Group-prestatiestatus (ECOG-prestatiestatus) 0 (55,4%) of 1 (44,0%); hormoonreceptorstatus (positief: 52,7%); aanwezigheid van viscerale ziekte (91,8%); eerder behandelde en stabiele hersenmetastasen (13,0%); mediane aantal voorafgaande behandelingen van metastasen: 5 (bereik: 2 tot 17); som van de diameters van doellaesies (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Uit een eerdere analyse (mediane duur van follow-up 11,1 maanden [bereik: 0,7 tot 19,9 maanden]) bleek een bevestigd objectief-responspercentage van 60,9% (95%-BI: 53,4; 68,0) waarvan 6,0% complete responders en 54,9% partiële responders; 36,4% had stabiele ziekte, 1,6% had progressieve ziekte en 1,1% was niet evalueerbaar. De mediane duur van de respons was op dat moment 14,8 maanden (95%-BI: 13,8; 16,9) en 81,3% van de responders had een respons die ≥ 6 maanden duurde (95%-BI: 71,9; 87,8). De werkzaamheidsresultaten op basis van een nieuwe einddatum van de gegevensverzameling met een mediane duur van follow-up van 20,5 maanden (bereik: 0,7 tot 31,4 maanden) zijn weergegeven in tabel 5.

Tabel 5: Werkzaamheidsresultaten in DESTINY-Breast01 (intent-to-treat-analyseset)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Bevestigd objectief-responspercentage (95%-BI)*†	61,4% (54,0; 68,5)
Complete respons (CR)	6,5%
Partiële respons (PR)	54,9%
Duur van respons‡	
Mediaan, maanden (95%-BI)	20,8 (15,0; NB)
% met duur van respons ≥ 6 maanden (95%-BI)§	81,5% (72,2; 88,0)

ORR 95%-BI berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode

BI = betrouwbaarheidsinterval

95%-BI's berekend met behulp van de Brookmeyer-Crowley-methode

* Bevestigde responsen (met behulp van een geblindeerde onafhankelijke centrale beoordeling) werden gedefinieerd als een geregistreerde respons van CR of PR, bevestigd met behulp van herhaald beeldvormend onderzoek uiterlijk 4 weken na het bezoek waarbij de respons voor het eerst werd waargenomen.

† Van de 184 patiënten had 35,9% stabiele ziekte, had 1,6% progressieve ziekte en was 1,1% niet evalueerbaar.

‡ Omvat 73 patiënten met gecensureerde gegevens

§ Gebaseerd op de Kaplan-Meier-schatting

NB = niet bereikt

Een consistente antitumorwerking is waargenomen voor alle vooraf gespecificeerde subgroepen, waaronder voorafgaande behandeling met pertuzumab en hormoonreceptorstatus.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

Dit geneesmiddel is geregistreerd in het kader van een zogeheten 'voorwaardelijke toelating'. Dit betekent dat aanvullend bewijs over de baten van dit geneesmiddel wordt afgewacht.

Het Europees Geneesmiddelenbureau zal nieuwe informatie over dit geneesmiddel op zijn minst eenmaal per jaar beoordelen en zo nodig deze SPC aanpassen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Trastuzumab-deruxtecan wordt intraveneus toegediend. Er is geen onderzoek uitgevoerd met andere toedieningswegen.

Distributie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is het distributievolume van het centrale compartiment (V_c) van trastuzumab-deruxtecan en de topo-isomerase I-remmer, DXd, geschat op respectievelijk 2,71 l en 27,0 l.

In vitro bedroeg de gemiddelde binding van DXd aan humaan plasma-eiwit ongeveer 97%.

In vitro bedroeg de verhouding van de concentratie bloed-tot-plasma van DXd ongeveer 0,6.

Biotransformatie

Trastuzumab-deruxtecan ondergaat intracellulaire splitsing door lysosomale enzymen waardoor DXd wordt afgegeven.

Het gehumaniseerde, monoklonale anti-HER2-IgG1-antilichaam wordt naar verwachting via katabole routes afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren, op dezelfde manier als endogeen IgG.

In-vitro-onderzoeken naar het metabolisme in humane levermicrosomen duiden erop dat DXd voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 via oxidatieve routes.

Eliminatie

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse werd na intraveneuze toediening van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker de klaring van trastuzumab-deruxtecan geschat op 0,42 l/dag en de klaring van DXd was 19,4 l/uur. In cyclus 3 bedroeg de schijnbare eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van trastuzumab-deruxtecan en afgegeven DXd ongeveer 7 dagen. Er is een matige accumulatie (ongeveer 35% in cyclus 3 in vergelijking met cyclus 1) van trastuzumab-deruxtecan waargenomen.

Na intraveneuze toediening van DXd bij ratten was de belangrijkste uitscheidingsroute in feces via de gal. DXd was de component die het veelvuldigst aanwezig was in urine, feces en gal. Na een enkelvoudige intraveneuze toediening van trastuzumab-deruxtecan (6,4 mg/kg) bij apen was ongewijzigd afgegeven DXd de component die het veelvuldigst voorkwam in urine en feces. De uitscheiding van DXd bij de mens is niet onderzocht.

In-vitro-interacties

Effecten van Enhertu op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

In-vitro-onderzoek toont aan dat DXd geen remmend effect heeft op de belangrijkste CYP450-enzymen, waaronder CYP1A2, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6 en -3A. Uit in-vitro-onderzoek blijkt dat DXd geen remmend effect heeft op de transporteiwitten OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP of BSEP.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van Enhertu

In vitro was DXd een substraat van P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 en BCRP. Er wordt geen klinisch betekenisvolle interactie verwacht met geneesmiddelen die remmers zijn van de transporteiwitten MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1 of BCRP (zie rubriek 4.5).

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan trastuzumab-deruxtecan en afgegeven DXd steeg dosisproportioneel na intraveneuze toediening in het dosisbereik van 3,2 mg/kg tot 8,0 mg/kg (ongeveer 0,6 tot 1,5 maal de aanbevolen dosis), waarbij de variabiliteit tussen proefpersonen gering tot matig was. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse bedroeg de variabiliteit tussen proefpersonen voor de eliminatieklaring van trastuzumab-deruxtecan en DXd ongeveer 25% en voor het centrale distributievolume respectievelijk ongeveer 16% en 42%. De variabiliteit tussen proefpersonen voor de AUC-waarde (gebied onder de serumconcentratie-tijdcurve) van trastuzumab-deruxtecan en DXd bedroeg respectievelijk ongeveer 8% en 14%.

Speciale populaties

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse hadden leeftijd (20-96 jaar), ras, etnische afkomst, geslacht en lichaamsgewicht geen klinisch betekenisvol effect op de blootstelling aan trastuzumab-deruxtecan of afgegeven DXd.

Ouderen

Uit de farmacokinetische populatieanalyse bleek dat leeftijd (bereik: 20-96 jaar) geen nadelig effect had op de farmacokinetiek van trastuzumab-deruxtecan.

Nierfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek voor nierfunctiestoornis uitgevoerd. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse met patiënten met een lichte (creatinineklaring [CLCr] ≥ 60 ml/min en < 90 ml/min) of matige (CLCr ≥ 30 ml/min en < 60 ml/min) nierfunctiestoornis (geschat met behulp van Cockcroft-Gault) werd de farmacokinetiek van het afgegeven DXd niet nadelig beïnvloed door een lichte of matige nierfunctiestoornis in vergelijking met een normale nierfunctie (CLCr ≥ 90 ml/min).

Leverfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek voor leverfunctiestoornis uitgevoerd. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse is de invloed van wijzigingen op de farmacokinetiek van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten met een totaalbilirubine $\leq 1,5$ maal ULN, ongeacht de ASAT-waarde, klinisch niet betekenisvol. Er zijn onvoldoende gegevens over patiënten met een totaalbilirubine $> 1,5$ tot 3 maal ULN, ongeacht de ASAT-waarde, om conclusies te kunnen trekken, en er zijn geen gegevens beschikbaar over patiënten met een totaalbilirubine > 3 maal ULN, ongeacht de ASAT-waarde (zie rubriek 4.2 en 4.4).

Pediatrische patiënten

Er is geen onderzoek uitgevoerd naar de farmacokinetiek van trastuzumab-deruxtecan bij kinderen of adolescenten.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Bij dieren zijn toxiciteiten waargenomen in lymfatische en hematopoëtische organen, darmen, nieren, longen, testes en huid na toediening van trastuzumab-deruxtecan bij blootstellingsniveaus aan de topo-isomerase I-remmer (DXd) die lager waren dan de klinische plasmablootstelling. Bij deze dieren waren de blootstellingsniveaus aan het antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC) vergelijkbaar met of hoger dan de klinische plasmablootstelling.

DXd was clastogeen in zowel een in-vivo-micronucleustest van beenmerg van ratten als een in-vitrochromosoomaberratietest van de longen van Chinese hamsters en was niet mutageen in een bacteriële reverse-mutatietest *in vitro*.

Er is met trastuzumab-deruxtecan geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

Er is met trastuzumab-deruxtecan geen specifiek onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd. Op basis van resultaten van dieronderzoek naar de algemene toxiciteit kan trastuzumab-deruxtecan een negatieve invloed hebben op de mannelijke voortplantingsfunctie en vruchtbaarheid.

Er is met trastuzumab-deruxtecan geen dieronderzoek naar reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd. Op basis van resultaten van dieronderzoek naar de algemene toxiciteit waren trastuzumab-deruxtecan en DXd toxisch voor snel delende cellen (lymfatische/hematopoëtische organen, darmen of testes) en was DXd genotoxisch, wat duidt op mogelijke embryotoxiciteit en teratogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
Sucrose
Polysorbaat 80

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden dan die vermeld zijn in rubriek 6.6.

Natriumchlorideoplossing voor infusie mag niet gebruikt worden voor reconstitutie of verdunning, omdat dit kan leiden tot vorming van vreemde deeltjes.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

4 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond tot maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C.

Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn bij gebruik de bewaartijden en -omstandigheden voorafgaand aan het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Verdunde oplossing

Het wordt aanbevolen dat de verdunde oplossing onmiddellijk wordt gebruikt. Als deze niet onmiddellijk wordt gebruikt, kan de gereconstitueerde oplossing die in infuuszakken is verdund met 5% glucoseoplossing, worden bewaard bij kamertemperatuur (≤ 30 °C) gedurende maximaal 4 uur of in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur, beschermd tegen licht. Deze bewaartijden gaan in vanaf het tijdstip van reconstitutie.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Enhertu wordt geleverd in een amberkleurige injectieflacon van 10 ml van borosilicaatglas type 1, verzegeld met een stop van met fluorhars gelamineerd butylrubber, en een gele flip-off krimpdop van polypropyleen/aluminium.

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Om medicatiefouten te voorkomen, is het belangrijk dat de etiketten van de injectieflacons worden gecontroleerd om zeker te zijn dat het geneesmiddel dat wordt bereid en toegediend Enhertu (trastuzumab-deruxtecan) is en niet trastuzumab of trastuzumab-emtansine.

Er moeten gepaste procedures worden toegepast voor de bereiding van chemotherapeutische geneesmiddelen. Een gepaste aseptische techniek moet worden gehanteerd voor de volgende reconstitutie- en verdunningsprocedures.

Reconstitutie

- Reconstitutie moet onmiddellijk vóór verdunning plaatsvinden.
- Mogelijk is meer dan één injectieflacon nodig voor een volledige dosis. Bereken de dosis (mg), het totale volume van de benodigde gereconstitueerde Enhertu-oplossing en het benodigde aantal injectieflacons van Enhertu (zie rubriek 4.2).
- Reconstitueer elke injectieflacon van 100 mg met behulp van een steriele spuit en injecteer langzaam 5 ml water voor injectie in elke injectieflacon om een eindconcentratie van 20 mg/ml te verkrijgen.
- Draai voorzichtig met de injectieflacon tot alles is opgelost. Niet schudden.
- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing op vreemde deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn. Niet gebruiken als deeltjes zichtbaar zijn of als de oplossing troebel of verkleurd is.
- Als de gereconstitueerde Enhertu-injectieflacons niet onmiddellijk worden gebruikt, bewaar ze dan in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur vanaf het tijdstip van reconstitutie, beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.
- Het gereconstitueerde product bevat geen conserveermiddel en is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Verdunning

- Verdun het berekende volume gereconstitueerd Enhertu in een infuuszak die 100 ml 5% glucoseoplossing bevat. Gebruik geen natriumchlorideoplossing (zie rubriek 6.2). Een infuuszak vervaardigd van polyvinylchloride of polyolefine (copolymeer van ethyleen en polypropyleen) wordt aanbevolen.
- Keer de infuuszak voorzichtig om om de oplossing goed te mengen. Niet schudden.
- Dek de infuuszak af ter bescherming tegen licht.
- Als de bereide infuusoplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, bewaar deze dan bij kamertemperatuur gedurende maximaal 4 uur, met inbegrip van bereiding en infusie, of in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur, beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.
- Het ongebruikte deel dat in de injectieflacon overblijft, moet worden weggegooid.

Toediening

- Als de bereide infuusoplossing in de koelkast (2 °C tot 8 °C) is bewaard, wordt aanbevolen de oplossing vóór toediening op kamertemperatuur te laten komen, beschermd tegen licht.
- Enhertu mag uitsluitend als een intraveneuze infusie worden toegediend met een in-line filter van 0,20 of 0,22 micron van polyethersulfon (PES) of polysulfon (PS).
- De initiële dosis moet worden toegediend als een intraveneuze infusie over een periode van 90 minuten. Als de vorige infusie goed werd verdragen, mogen daaropvolgende doses Enhertu worden toegediend als een infusie over een periode van 30 minuten. Niet toedienen als een intraveneuze push- of bolusinfusie (zie rubriek 4.2).
- De infuuszak moet worden afgedekt ter bescherming tegen licht.
- Enhertu mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of via dezelfde intraveneuze lijn als andere geneesmiddelen worden toegediend.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Duitsland

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1508/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 18 januari 2021
Datum van laatste verlenging: 12 november 2021

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

{DD maand JJJJ}

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**
- E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN**

A. FABRIKANTEN VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikanten van de biologisch werkzame stof

Daiichi Sankyo Chemical Pharma Co., Ltd.
Onahama Plant
389-4, Izumimachi Shimokawa Aza Otsurugi, Iwaki,
Fukushima 971-8183
Japan

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Zwitserland

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

Voor een veilig en doeltreffend gebruik van het product zijn extra risicobeperkende maatregelen nodig.

Voordat het geneesmiddel in elke lidstaat op de markt wordt gebracht, moet de vergunninghouder in samenspraak met de nationale bevoegde autoriteit beslissen over de inhoud en de vormgeving van het educatieve materiaal, met inbegrip van de communicatiemedia, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma. De vergunninghouder moet ervoor zorgen dat, in elke lidstaat waar ENHERTU (trastuzumab-deruxtecan) op de markt wordt gebracht, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg en patiënten/verzorgers waarvan verwacht wordt dat zij ENHERTU (trastuzumab-deruxtecan) zullen voorschrijven, verstrekken of ontvangen toegang krijgen tot/voorzien worden van de volgende educatieve materialen. Deze moeten via professionele organen worden verspreid en bestaan uit de volgende zaken:

I) Leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in verband met ILD/pneumonitis

De Leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zal de volgende kernelementen bevatten:

- een samenvatting van belangrijke bevindingen die in klinisch onderzoek zijn waargenomen met betrekking tot door trastuzumab-deruxtecan geïnduceerde ILD/pneumonitis (bijv. frequentie, graad, tijd tot het ontstaan ervan);
- een beschrijving van de aangewezen controle en beoordeling van ILD/pneumonitis bij patiënten die met trastuzumab-deruxtecan worden behandeld;
- een gedetailleerde beschrijving van de behandeling van ILD/pneumonitis bij patiënten die met trastuzumab-deruxtecan worden behandeld, waaronder richtlijnen voor onderbreking van de behandeling, verlaging van de dosis en stopzetting van de behandeling in geval van ILD/pneumonitis;
- een herinnering voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dat zij de informatie over de tekenen en symptomen van ILD/pneumonitis bij elk patiëntenbezoek moeten herhalen, inclusief wanneer de patiënt een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet raadplegen (bijv. de symptomen waar men op moet letten, het belang van zich te houden aan geplande afspraken);
- een herinnering voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg dat zij de patiëntenkaart (PK) aan de patiënt moeten geven, samen met het advies dat de patiënt deze kaart te allen tijde bij zich moet dragen.

Patiëntenkaart

Op de patiëntenkaart zullen de volgende kernelementen vermeld staan:

- een beschrijving van de belangrijke risico's van ILD/pneumonitis als gevolg van het gebruik van trastuzumab-deruxtecan;
- een beschrijving van de belangrijkste tekenen en symptomen van ILD/pneumonitis en richtlijnen over wanneer men een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg moet raadplegen;
- de contactgegevens van de arts die trastuzumab-deruxtecan heeft voorgeschreven;
- een kruisverwijzing naar de bijsluiter.

II) Leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg ter voorkoming van medicatiefouten

De leidraad voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg zal de volgende kernelementen bevatten:

- een waarschuwing voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg over een mogelijk risico op verwarring tussen Enhertu (trastuzumab-deruxtecan) en andere producten die trastuzumab bevatten en het antilichaam-geneesmiddelconjugaat dat gericht is tegen HER2, Kadcyła® (trastuzumab-emtansine);
- maatregelen om voorschrijffouten als gevolg van gelijkenissen in de namen van de werkzame stoffen te verhelpen en maatregelen ter voorkoming van fouten in de fase van het voorschrijven door de arts;
- een vergelijking van het commerciële uiterlijk van Enhertu (trastuzumab-deruxtecan) met andere producten die trastuzumab bevatten en het antilichaam-geneesmiddelconjugaat dat gericht is tegen HER2, Kadcyła® (trastuzumab-emtansine);
- mogelijke strategieën ter voorkoming van fouten in de fase van de bereiding door de apotheker;
- gedetailleerde informatie over de dosering, toedieningswijze en bereiding alsook instructies ter voorkoming van medicatiefouten in de fase van het toedienen door de verpleegkundige.

E. SPECIFIEKE VERPLICHTINGEN WAARAAN NA TOEKENNING VAN EEN VOORWAARDELIJKE VERGUNNING MOET WORDEN VOLDAAN

Dit is een voorwaardelijke vergunning en overeenkomstig artikel 14-a van Verordening (EG) nr. 726/2004 moet de vergunninghouder binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

Beschrijving	Uiterste datum
Ter bevestiging van de werkzaamheid en veiligheid van Enhertu voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-receseerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand twee of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen, moet de vergunninghouder de tussentijdse resultaten indienen van onderzoek DS-8201-A-U301, een multicenter, gerandomiseerd, open-label fase 3-onderzoek met een actieve controlegroep naar Enhertu versus een door de onderzoeker gekozen behandeling voor proefpersonen met HER2-positieve, niet-receseerbare en/of gemetastaseerde borstkanker die eerder behandeld zijn met HER2-therapieën die deel uitmaken van de standaardzorg, waaronder T-DM1.	4 ^e kwartaal 2022

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enhertu 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
trastuzumab-deruxtecan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat: 100 mg
trastuzumab-deruxtecan.
Na reconstitutie bevat één injectieflacon van 5 ml oplossing 20 mg/ml trastuzumab-deruxtecan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Lees voor het gebruik de bijsluiter.

**6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET
ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN**

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

Cytotoxisch

Enhertu mag niet worden vervangen door trastuzumab of trastuzumab-emtansine.

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast (2 °C tot 8 °C).
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Duitsland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1508/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG(EN)

Enhertu 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
trastuzumab-deruxtecan
Voor i.v. gebruik na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Enhertu 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie trastuzumab-deruxtecan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Enhertu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Enhertu en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Wat is Enhertu?

Enhertu is een geneesmiddel tegen kanker dat de werkzame stof trastuzumab-deruxtecan bevat. Eén deel van het geneesmiddel is een monoklonaal antilichaam dat zich vasthecht aan bepaalde cellen die het eiwit HER2 op hun oppervlak hebben (HER2-positief), zoals het geval is bij bepaalde borstkankercellen. Het andere deel van Enhertu is DXd, een stof die kankercellen kan doden. Wanneer het geneesmiddel zich heeft vastgehecht aan de HER2-positieve kankercellen, dringt DXd de cellen binnen en doodt ze.

Waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Enhertu wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen die:

- **HER2-positieve borstkanker** hebben die is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam of die niet met een operatie kan worden verwijderd, en
- één of meer andere behandelingen hebben geprobeerd die specifiek bedoeld zijn tegen HER2-positieve borstkanker.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u twijfelt u of u allergisch bent, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Enhertu toegediend krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit middel toegediend krijgt, of tijdens de behandeling, als u last heeft van:

- hoesten, kortademigheid, koorts, of andere nieuwe of ergere ademhalingsproblemen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een ernstige longziekte die tot de dood kan leiden, interstitiële longziekte genaamd. Als u eerder een longziekte of problemen met de nieren heeft gehad, kan dit een groter risico inhouden voor het krijgen van interstitiële longziekte. Het kan zijn dat uw arts uw longen moet controleren terwijl u dit middel gebruikt.
- koude rillingen, koorts, zweertjes in uw mond, buikpijn of pijn tijdens het plassen. Dit kunnen verschijnselen zijn van een infectie als gevolg van een verminderd aantal witte bloedcellen, neutrofielen genaamd.
- nieuwe of verergerende kortademigheid, hoesten, moeheid, zwelling van enkels of benen, onregelmatige hartslag, plotselinge gewichtstoename, duizeligheid of verlies van bewustzijn. Dit kunnen verschijnselen zijn van een aandoening waarbij uw hart het bloed niet goed genoeg kan rondpompen (verlaagde linkerventrieklejectiefractie).
- leverproblemen. Het is mogelijk dat uw arts uw lever moet controleren tijdens uw behandeling met dit geneesmiddel.

Uw arts voert tests uit vóór en tijdens de behandeling met dit middel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Enhertu wordt niet aanbevolen voor gebruik bij personen jonger dan 18 jaar. De reden daarvoor is dat er geen informatie is over hoe goed het werkt bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Enhertu nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Zwangerschap, borstvoeding, anticonceptie en vruchtbaarheid

- **Zwangerschap**
Enhertu wordt **niet aanbevolen** tijdens de zwangerschap, omdat dit geneesmiddel schadelijk kan zijn voor een ongeboren baby.
Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of zwanger wilt worden vóór of tijdens de behandeling.
- **Borstvoeding**
U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met dit middel en tot ten minste 7 maanden na uw laatste dosis. De reden daarvoor is dat niet bekend is of dit middel in de moedermelk terechtkomt. Bespreek dit met uw arts.
- **Anticonceptie**
U moet effectieve anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) gebruiken om te voorkomen dat u zwanger wordt tijdens uw behandeling met dit middel.

Vrouwen die Enhertu gebruiken, moeten anticonceptie blijven gebruiken tot ten minste 7 maanden na de laatste dosis van dit middel.

Mannen die Enhertu gebruiken van wie de partner zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken:

- tijdens de behandeling, en
- tot ten minste 4 maanden na de laatste dosis van dit middel.

Bespreek met uw arts welke anticonceptie voor u het beste is. Neem ook contact op met uw arts voordat u met uw anticonceptie stopt.

- **Vruchtbaarheid**

Als u een man bent die wordt behandeld met dit middel, mag u geen kind verwekken tot 4 maanden na de behandeling en moet u advies inwinnen over het bewaren van sperma vóór de behandeling, omdat het geneesmiddel uw vruchtbaarheid kan verminderen. Daarom moet u dit met uw arts bespreken voordat u met de behandeling start.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel zal uw rijvaardigheid of vermogen om machines te gebruiken waarschijnlijk niet verminderen. U moet voorzichtig zijn als u zich moe of duizelig voelt of als u hoofdpijn heeft.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

U krijgt dit middel in een ziekenhuis of kliniek toegediend.

- De aanbevolen dosering van Enhertu is 5,4 mg per kilogram van uw gewicht, om de 3 weken.
- Uw arts of verpleegkundige geeft u dit middel door middel van een infusie (druppelinfuus) in uw ader.
- Uw eerste infusie wordt toegediend over een periode van 90 minuten. Als dit goed verloopt, kan de infusie tijdens uw volgende bezoeken over een periode van 30 minuten worden toegediend.
- Uw arts bepaalt hoeveel behandelingen u nodig heeft.
- Als u klachten krijgt die verband houden met de infusie, kan uw arts of verpleegkundige uw infusie langzamer toedienen of de behandeling onderbreken of stopzetten.
- Vóór en tijdens de behandeling met dit middel zal uw arts tests uitvoeren, zoals:
 - bloedonderzoeken om uw bloedcellen, lever en nieren te controleren
 - tests om uw hart en longen te controleren.
- Afhankelijk van uw bijwerkingen kan uw arts uw dosis verlagen, of uw behandeling tijdelijk of definitief stop te zetten.

Bent u een afspraak voor toediening van dit middel vergeten?

Neem onmiddellijk contact op met uw arts om een nieuwe afspraak te plannen.

Het is erg belangrijk dat u geen enkele dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

U mag de behandeling met dit middel niet stopzetten zonder dit eerst met uw arts te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Vertel uw arts als u last heeft van bijwerkingen, met inbegrip van bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u een van de volgende klachten opmerkt. Ze kunnen duiden op een ernstige, mogelijk dodelijke, aandoening. Als u onmiddellijk wordt behandeld, kan dit voorkomen dat deze klachten ernstiger worden.

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Een longziekte die interstitiële longziekte wordt genoemd en die gepaard kan gaan met klachten zoals hoesten, kortademigheid, koorts, of andere nieuwe of verergerende ademhalingsproblemen
- Een infectie als gevolg van een verminderd aantal neutrofielen (een soort witte bloedcellen) met klachten zoals koude rillingen, koorts, zweertjes in uw mond, buikpijn of pijn tijdens het plassen
- Een hartprobleem dat ‘verlaagde linkerventriek-ejectiefractie’ wordt genoemd en dat gepaard kan gaan met klachten zoals nieuwe of verergerende kortademigheid, hoesten, moeheid, zwelling van enkels of benen, onregelmatige hartslag, plotselinge gewichtstoename, duizeligheid of bewusteloosheid

Andere bijwerkingen

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- misselijkheid, braken
- moeheid
- haaruitval
- bloedonderzoeken die wijzen op een lager aantal rode of witte bloedcellen, of bloedplaatjes
- verstopping (constipatie)
- verminderde eetlust
- diarree
- pijn in spieren en botten
- bloedonderzoeken die wijzen op hogere waarden voor de leverenzymen zoals transaminasen
- infecties van de neus en keel, met inbegrip van klachten die op griep gelijken
- hoofdpijn
- buikpijn, problemen met de spijsvertering
- blaren in of rondom uw mond
- hoesten
- bloedonderzoeken die wijzen op een lage kaliumwaarde in het bloed
- gewichtsverlies
- ademhalingsproblemen
- bloedneus
- duizeligheid
- koorts

Vaak (komen voor bij maximaal 1 op de 10 gebruikers)

- zwelling van enkels en voeten
- huiduitslag
- bloedonderzoeken die wijzen op hogere waarden voor een afvalstof die in uw bloed komt als rode bloedcellen kapot gaan (bilirubine), een leverenzym (alkalische fosfatase) of een afvalstof die in uw urine terecht komt (creatinine)
- infectie van de longen
- gewijzigde/slechte smaak in de mond
- verkleuring van de huid
- jeuk
- dorstig gevoel, droge mond
- wazig zien
- bijwerkingen die verband houden met de infusie van het geneesmiddel, zoals koorts, koude rillingen, overmatig blozen, jeuk of huiduitslag
- koorts in combinatie met een lager aantal witte bloedcellen, neutrofielen genoemd

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Enhertu wordt bewaard door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in het ziekenhuis of de kliniek waar u de behandeling krijgt. De gegevens over bewaring zijn de volgende:

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de omdoos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C – 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- De bereide oplossing voor infusie is stabiel gedurende maximaal 24 uur bij 2 °C – 8 °C, beschermd tegen licht, en moet daarna worden weggegooid.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is trastuzumab-deruxtecan.
Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg trastuzumab-deruxtecan. Na reconstitutie bevat één injectieflacon van 5 ml oplossing 20 mg/ml trastuzumab-deruxtecan.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80.

Hoe ziet Enhertu eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Enhertu is een wit tot gelig-wit gevriesdroogd poeder. Het wordt geleverd in een transparante amberkleurige injectieflacon met een rubber stop, aluminium afsluiting en plastic flip-off dop. Elke doos bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Duitsland

Fabrikant

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +45 (0) 33 68 19 99

Deutschland

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

España

Daiichi Sankyo España, S.A.
Tel: +34 91 539 99 11

France

Daiichi Sankyo France S.A.S.
Tél: +33 (0) 1 55 62 14 60

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

Daiichi Sankyo Ireland Ltd
Tel: +353-(0) 1 489 3000

Ísland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +354 5357000

Italia

Daiichi Sankyo Italia S.p.A.
Tel: +39-06 85 2551

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Λτδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Luxembourg/Luxemburg

Daiichi Sankyo Belgium N.V.-S.A
Tél/Tel: +32-(0) 2 227 18 80

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49-(0) 89 7808 0

Nederland

Daiichi Sankyo Nederland B.V.
Tel: +31-(0) 20 4 07 20 72

Norge

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tlf: +47 (0) 21 09 38 29

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43 (0) 1 485 86 42 0

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Portugal

Daiichi Sankyo Portugal, Unip. LDA
Tel: +351 21 4232010

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Puh/Tel: +358 (0) 9 3540 7081

Sverige

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Tel: +46 (0) 40 699 2524

United Kingdom (Northern Ireland)

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Tel: +49 (0) 89 7808 0

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd {MM/JJJJ}

Dit geneesmiddel is voorwaardelijk toegelaten. Dit betekent dat er in de toekomst meer definitieve gegevens worden verwacht over dit geneesmiddel. Het Europees Geneesmiddelenbureau zal op zijn minst ieder jaar nieuwe informatie over het geneesmiddel beoordelen. Als dat nodig is, zal deze bijsluiter worden aangepast.

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Om medicatiefouten te voorkomen, moeten de etiketten van de injectieflacons worden gecontroleerd om zeker te zijn dat het geneesmiddel dat wordt bereid en toegediend Enhertu (trastuzumab-deruxtecan) is en niet trastuzumab of trastuzumab-emtansine.

Er moeten gepaste procedures worden toegepast voor de bereiding van chemotherapeutische geneesmiddelen. Een gepaste aseptische techniek moet worden gehanteerd voor de volgende reconstitutie- en verdunningsprocedures.

Reconstitutie

- Reconstitutie moet onmiddellijk vóór verdunning plaatsvinden.
- Mogelijk is meer dan één injectieflacon nodig voor een volledige dosis. Bereken de dosis (mg), het totale volume van de benodigde gereconstitueerde Enhertu-oplossing en het benodigde aantal injectieflacons van Enhertu.
- Reconstitueer elke injectieflacon van 100 mg met behulp van een steriele spuit en injecteer 5 ml water voor injectie langzaam in elke injectieflacon om een eindconcentratie van 20 mg/ml te verkrijgen.
- Draai voorzichtig met de injectieflacon tot alles is opgelost. Niet schudden.
- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing op vreemde deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn. Niet gebruiken als deeltjes zichtbaar zijn of als de oplossing troebel of verkleurd is.
- Als de gereconstitueerde Enhertu-injectieflacons niet onmiddellijk worden gebruikt, bewaar ze dan in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur vanaf het tijdstip van reconstitutie, beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.
- Het gereconstitueerde product bevat geen conserveermiddel en is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik.

Verdunning

- Verdun het berekende volume gereconstitueerd Enhertu in een infuuszak die 100 ml 5% glucoseoplossing bevat. Gebruik geen natriumchlorideoplossing. Een infuuszak vervaardigd van polyvinylchloride of polyolefine (copolymeer van ethyleen en polypropyleen) wordt aanbevolen.
- Keer de infuuszak voorzichtig om de oplossing goed te mengen. Niet schudden.
- Dek de infuuszak af ter bescherming tegen licht.
- Als de bereide infuusoplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, bewaar deze dan bij kamertemperatuur gedurende maximaal 4 uur, met inbegrip van bereiding en infusie, of in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur, beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.
- Het ongebruikte deel dat in de injectieflacon overblijft, moet worden weggegooid.

Toediening

- Als de bereide infuusoplossing in de koelkast (2 °C tot 8 °C) is bewaard, wordt aanbevolen de oplossing vóór toediening op kamertemperatuur te laten komen, beschermd tegen licht.
- Enhertu mag uitsluitend als een intraveneuze infusie worden toegediend met een in-line filter van 0,20 of 0,22 micron van polyethersulfon (PES) of polysulfon (PS).
- De initiële dosis moet worden toegediend als een intraveneuze infusie over een periode van 90 minuten. Als de vorige infusie goed werd verdragen, mogen daaropvolgende doses Enhertu worden toegediend als een infusie over een periode van 30 minuten. Niet toedienen als een intraveneuze push- of bolusinfusie.
- De infuuszak moet worden afgedekt ter bescherming tegen licht.
- Enhertu mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of via dezelfde intraveneuze lijn als andere geneesmiddelen worden toegediend.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

BIJLAGE IV

**CONCLUSIES VAN HET EUROPEES GENEESMIDDELENBUREAU MET BETREKKING
TOT HET VERZOEK OM EEN BESCHERMINGSTERMIJN VAN ÉÉN JAAR VOOR HET
IN DE HANDEL BRENGEN**

Conclusies van het Europees Geneesmiddelenbureau met betrekking tot:

- **Beschermingstermijn van één jaar voor het in de handel brengen**

Het CHMP heeft de door de houder van de vergunning voor het in de handel brengen ingediende gegevens beoordeeld, rekening houdend met de bepalingen van artikel 14, lid 11, van Verordening (EG) nr. 726/2004, en is van mening dat de nieuwe therapeutische indicatie een significant klinisch voordeel biedt in vergelijking tot bestaande therapieën, zoals toegelicht in het Europees openbaar beoordelingsrapport.