

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

Borstkanker

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.

Maagkanker

Enhertu als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang die voorafgaand een behandelingschema op basis van trastuzumab 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.

Borstkanker

Patiënten die behandeld worden met trastuzumab-deruxtecan voor borstkanker 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.

Maagkanker

Patiënten die behandeld worden met trastuzumab-deruxtecan voor maagkanker of kanker van de gastro-oesofageale overgang moeten een gedocumenteerde HER2-positieve tumorstatus hebben, gedefinieerd als een score van 3+ bij immunohistochemie (IHC) of een ratio ≥ 2 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

Borstkanker

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.

Maagkanker

De aanbevolen dosis Enhertu is 6,4 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.

De infusiesnelheid van Enhertu moet worden verlaagd of de infusie moet worden onderbroken als de patiënt infusiegerelateerde symptomen ontwikkelt (zie rubriek 4.8). Enhertu moet definitief worden gestaakt in geval van ernstige reacties op de infusie.

Premedicatie

Enhertu is emetogeen (zie rubriek 4.8), wat laattijdige nausea en/of braken omvat. Vóór elke dosis Enhertu dienen patiënten premedicatie te krijgen, bestaande uit combinatietherapie met twee of drie geneesmiddelen (bijv. dexamethason met ofwel een 5-HT₃-receptorantagonist en/of een NK1-receptorantagonist ofwel andere geneesmiddelen, indien geïndiceerd) voor de preventie van door chemotherapie geïnduceerde nausea en braken.

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	Borstkanker	Maagkanker
Aanbevolen startdosis	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Eerste dosisverlaging	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Tweede dosisverlaging	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Verdere dosisverlaging vereist	Behandeling stopzetten	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).
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).
Febriële 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	<ul style="list-style-type: none"> • Behandeling met Enhertu onderbreken tot deze bijwerkingen zijn verdwenen. • Dosis verlagen met één niveau (zie tabel 1).

Bijwerking	Ernst	Aanpassing van de behandeling	
	hoger gedurende meer dan één uur.		
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%	<ul style="list-style-type: none"> 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.
		<ul style="list-style-type: none"> 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). De potentiële noodzaak van dosisaanpassing bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierziekte kan niet worden bepaald aangezien ernstige nierfunctiestoornis een exclusiecriteria was in de klinische onderzoeken. 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. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis bij aanvang van het onderzoek die 6,4 mg/kg Enhertu hadden gekregen, is een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen waargenomen in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. 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 verdunning 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 ademhalings symptomen. 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 radiologische 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 febriële 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 tabel 2 in 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 oligohydrannie, 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 oligohydrannie, 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

5,4 mg/kg Enhertu

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%).

6,4 mg/kg Enhertu

De gepoolde veiligheidspopulatie is geëvalueerd voor patiënten die in klinische onderzoeken ten minste één dosis van 6,4 mg/kg Enhertu (n = 619) hadden gekregen voor meerdere tumortypes. De mediane duur van behandeling in deze pool was 5,6 maanden (bereik: 0,7 tot 41,0 maanden).

De meest voorkomende bijwerkingen waren nausea (71,1%), vermoeidheid (58,8%), verminderde eetlust (53,8%), anemie (43,5%), neutropenie (42,2%), braken (39,1%), diarree (35,5%), alopecia (35,5%), constipatie (31,8%), trombocytopenie (30,5%), leukopenie (28,3%) en transaminasen verhoogd (23,7%).

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 (27,9%), anemie (23,1%), leukopenie (12,9%), trombocytopenie (9,0%), vermoeidheid (8,2%), verminderde eetlust (8,1%), lymfopenie (7,4%), nausea (5,8%), transaminasen verhoogd (4,7%), hypokaliëmie (4,2%), pneumonie (2,9%), febrile neutropenie (2,9%), braken (2,4%), diarree (2,1%), gewicht verlaagd (2,1%), bloed alkalische fosfatase verhoogd (1,8%), interstitiële longziekte (ILD; 1,6%), dyspneu (1,3%) en ejectionfracie verlaagd (1,1%). Bijwerkingen van graad 5 kwamen voor bij 2,6% van de patiënten, waaronder ILD (1,9%).

De behandeling werd als gevolg van bijwerkingen onderbroken bij 39,1% van de patiënten die met Enhertu werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerkingen die gepaard gingen met een onderbreking van de behandeling waren neutropenie (16,0%), anemie (7,8%), vermoeidheid (5,5%), leukopenie (4,0%), verminderde eetlust (4,0%), ILD (3,9%), pneumonie (3,6%), bovenste-luchtweginfectie (3,6%) en trombocytopenie (2,7%). Dosisverlagingen kwamen voor bij 30,7% van de patiënten die met Enhertu werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerkingen die gepaard gingen met een dosisverlaging, waren vermoeidheid (10,7%), nausea (6,5%), neutropenie (6,1%), verminderde eetlust (5,7%) en trombocytopenie (2,9%). Stopzetting van de behandeling als gevolg van een bijwerking kwam voor bij 17,0% van de patiënten die met Enhertu werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerking die gepaard ging met definitieve stopzetting van de behandeling, was ILD (12,4%).

Bij patiënten met maagkanker die werden behandeld met 6,4 mg/kg Enhertu (n = 229) kreeg 22,7% binnen 28 dagen na het optreden van anemie of trombocytopenie een transfusie. Transfusies waren voornamelijk voor anemie.

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 frequentie categorieën 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 en 6,4 mg/kg trastuzumab-deruxtecan bij meerdere tumortypes

Systeem/orgaanklasse volgens voorkeursterm of gegroepeerde term	Frequentie 5,4 mg/kg	Frequentie 6,4 mg/kg
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Bovenste-luchtweginfectie ^a	Zeer vaak	Zeer vaak
Pneumonie	Vaak	Zeer vaak
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Neutropenie ^b	Zeer vaak	Zeer vaak
Anemie ^c	Zeer vaak	Zeer vaak
Leukopenie ^d	Zeer vaak	Zeer vaak
Trombocytopenie ^e	Zeer vaak	Zeer vaak
Lymfopenie ^f	Zeer vaak	Zeer vaak
Febriele neutropenie	Vaak	Vaak
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Hypokaliëmie ^g	Zeer vaak	Zeer vaak
Verminderde eetlust	Zeer vaak	Zeer vaak
Dehydratie	Vaak	Vaak
Zenuwstelselaandoeningen		
Hoofdpijn ^h	Zeer vaak	Zeer vaak
Duizeligheid	Zeer vaak	Vaak
Dysgeusie	Vaak	Zeer vaak
Oogaandoeningen		
Gezichtsvermogen wazig	Vaak	Vaak
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Interstitiële longziekte ⁱ	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspneu	Zeer vaak	Vaak
Hoesten	Zeer vaak	Zeer vaak
Bloedneus	Zeer vaak	Vaak
Maagdarmsstelselaandoeningen		
Nausea	Zeer vaak	Zeer vaak
Braken	Zeer vaak	Zeer vaak
Diarree	Zeer vaak	Zeer vaak
Abdominale pijn ^j	Zeer vaak	Zeer vaak

Systeem/orgaanklasse volgens voorkeursterm of gegroepeerde term	Frequentie 5,4 mg/kg	Frequentie 6,4 mg/kg
Constipatie	Zeer vaak	Zeer vaak
Stomatitis ^k	Zeer vaak	Zeer vaak
Dyspepsie	Zeer vaak	Vaak
Lever- en galaandoeningen		
Transaminasen verhoogd ^l	Zeer vaak	Zeer vaak
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Alopecia	Zeer vaak	Zeer vaak
Rash ^m	Vaak	Vaak
Huidhyperpigmentatie ⁿ	Vaak	Vaak
Pruritus	Vaak	Vaak
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Skeletspierstelselpijn ^o	Zeer vaak	Zeer vaak
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Vermoeidheid ^p	Zeer vaak	Zeer vaak
Pyrexie	Zeer vaak	Zeer vaak
Oedeem perifeer	Vaak	Zeer vaak
Onderzoeken		
Ejectiefractie verlaagd ^q	Zeer vaak	Zeer vaak
Gewicht verlaagd	Zeer vaak	Zeer vaak
Bloed alkalische fosfatase verhoogd	Vaak	Vaak
Bloed bilirubine verhoogd ^r	Vaak	Vaak
Bloed creatinine verhoogd	Vaak	Vaak
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		
Infusiegerelateerde bijwerkingen ^s	Vaak	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 Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg omvat interstitiële longziekte 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). Voor alle tumortypes bij 6,4 mg/kg omvat interstitiële longziekte: interstitiële longziekte (n = 32), longopaciteit (n = 1), organiserende pneumonie (n = 4), pneumonie (n = 1), pneumonitis (n = 65), bestralingspneumonitis (n = 1) en respiratoir falen (n = 4).

- ^j Omvat abdominaal ongemak, gastro-intestinale pijn, abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik en bovenbuikpijn.
- ^k Omvat stomatitis, afte, mondulceratie, erosie van mondslijmvlies, 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 Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg omvat ejectionfractie verlaagd laboratoriumparameters van LVEF-verlaging (n = 86) en/of de voorkeurstermen ejectionfractie verlaagd (n = 12), hartfalen (n = 1), hartfalen congestief (n = 1) en linkerventrikeldisfunctie (n = 1). Voor alle tumortypes bij 6,4 mg/kg omvat ejectionfractie verlaagd laboratoriumparameters van LVEF-verlaging (n = 88) en/of de voorkeurstermen ejectionfractie verlaagd (n = 10) en linkerventrikeldisfunctie (n = 1).
- ^r Omvat bilirubine in het bloed verhoogd, hyperbilirubinemie, bilirubine geconjugeerd verhoogd en bloed bilirubine niet-geconjugeerd verhoogd.
- ^s Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg omvatten gevallen van infusiegerelateerde bijwerkingen infusiegerelateerde bijwerking (n = 11), overgevoeligheid (n = 2) en overmatig blozen (n = 1). Voor alle tumortypes bij 6,4 mg/kg omvatten gevallen van infusiegerelateerde bijwerkingen infusiegerelateerde bijwerking (n = 6), overgevoeligheid (n = 1), overmatig blozen (n = 2), hypotensie (n = 1), extravasatie op infuusplaats (n = 1), rash (n = 1) en piepen (n = 1). Alle gevallen van infusiegerelateerde bijwerkingen waren graad 1 of graad 2.

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 (fatale) 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).

Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 6,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 619) kwam ILD voor bij 16,6% van de patiënten. De meeste gevallen van ILD waren graad 1 (4,7%) en graad 2 (8,4%). Gevallen van graad 3 kwamen voor bij 1,5% en gevallen van graad 4 bij 0,2% van de patiënten. Graad 5 (fatale) ILD kwam voor bij 1,9% van de patiënten. Eén patiënt had pre-existente ILD die na de behandeling verergerde en tot graad 5 (fatale) ILD leidde. De mediane tijd tot het eerste optreden bedroeg 4,2 maanden (bereik: -0,5 tot 21,0) (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). Febriële neutropenie werd gemeld bij 1,4% van de patiënten (zie rubriek 4.2).

Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 6,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 619) werd neutropenie gemeld bij 42,2% van de patiënten en 27,9% had een voorval van graad 3 of 4. De mediane tijd tot het eerste optreden bedroeg 16 dagen (bereik: 1 dag tot 24,8 maanden) en de mediane duur van het eerste voorval bedroeg 9 dagen (bereik: 2 dagen tot 17,2 maanden). Febriële neutropenie werd gemeld bij 3,1% van de patiënten (zie rubriek 4.2).

Verlaging van de linkerventrieklejectiefractie

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).

Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 6,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 619) werd een verlaging van de LVEF gemeld bij 11 patiënten (1,8%), waarvan er 1 (0,2%) graad 1 was, en 7 (1,1%) graad 2 en 3 (0,5%) graad 3 waren. De waargenomen frequentie van LVEF-verlaging op basis van laboratoriumparameters (echocardiogram of MUGA-scan) bedroeg 81/557 (14,5%) voor graad 2 en 7/557 (1,3%) voor graad 3.

Infusiegerelateerde bijwerkingen

Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 5,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 573) werden infusiegerelateerde bijwerkingen gemeld bij 14 patiënten (2,4%), waarvan de ernst bij allemaal graad 1 of graad 2 was. Er werden geen gevallen van graad 3 gemeld. Drie gevallen (0,5%) van infusiegerelateerde bijwerkingen leidden tot onderbreking van de behandeling en er waren geen gevallen die leidden tot stopzetting van de behandeling.

Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 6,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 619) werden infusiegerelateerde bijwerkingen gemeld bij 13 patiënten (2,1%), waarvan de ernst bij allemaal graad 1 of graad 2 was. Er werden geen gevallen van graad 3 gemeld. Eén geval (0,2%) van infusiegerelateerde bijwerking leidde tot onderbreking van de behandeling en er waren geen gevallen die leidden tot stopzetting van de behandeling.

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.

Van de 619 patiënten die in klinische onderzoeken met 6,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes was 39,9% 65 jaar of ouder en was 7,4% 75 jaar of ouder. De incidentie van graad 3-4 bijwerkingen waargenomen bij patiënten van 65 jaar of ouder bedroeg 59,9% en bij jongere patiënten 62,4%. Er werd een hogere incidentie van graad 3-4 bijwerkingen waargenomen bij patiënten van 75 jaar of ouder (67,4%) in vergelijking met patiënten jonger dan 75 jaar (60,9%). Bij

patiënten van 75 jaar of ouder was er een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen (32,6%) en voorvallen met fatale afloop (6,5%) dan bij patiënten jonger dan 75 jaar (20,6% en 2,3%). De gegevens zijn beperkt om de veiligheid bij patiënten van 75 jaar of ouder vast te stellen.

Etnische verschillen

In klinische onderzoeken zijn geen relevante verschillen in blootstelling of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten van verschillende etnische groepen. Aziatische patiënten die 6,4 mg/kg Enhertu kregen, hadden een hogere incidentie (verschil van $\geq 10\%$) van neutropenie (58,1% vs. 18,6%), anemie (51,1% vs. 32,4%), leukopenie (42,7% vs. 6,9%), trombocytopenie (40,5% vs. 15,4%) en lymfopenie (17,6% vs. 7,3%) in vergelijking met niet-Aziatische patiënten. Bij Aziatische patiënten had 4,3% binnen 14 dagen na het optreden van trombocytopenie een bloeding, vergeleken met 1,6% bij niet-Aziatische patiënten.

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:

België:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten
Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	----------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

Luxemburg :

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy
Bâtiment de Biologie Moléculaire et de Biopathologie (BBB)
CHRU de Nancy – Hôpitaux de Brabois
Rue du Morvan
54 511 VANDOEUVRE LES NANCY CEDEX
Tel: (+33) 3 83 65 60 85 / 87
e-mail: crpv@chru-nancy.fr

of

Direction de la Santé
Division de la Pharmacie et des Médicaments
20, rue de Bitbourg
L-1273 Luxembourg-Hamm
Tel.: (+352) 2478 5592
e-mail: pharmacovigilance@ms.etat.lu
Link naar het formulier: <https://guichet.public.lu/fr/entreprises/sectoriel/sante/medecins/notification-effets-indesirables-medicaments.html>

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

Borstkanker

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

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.

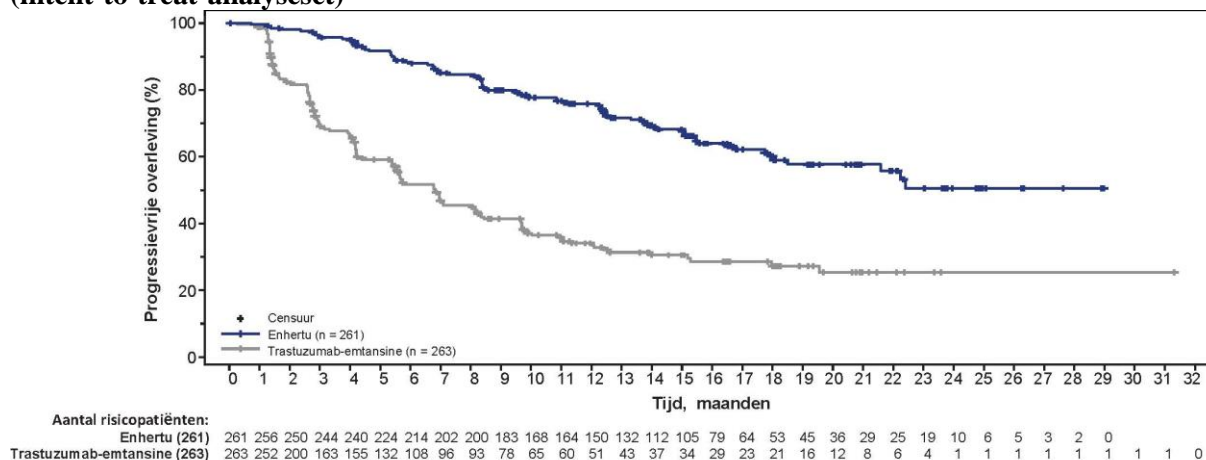
Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in DESTINY-Breast03 (intent-to-treat-analyseset)

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)

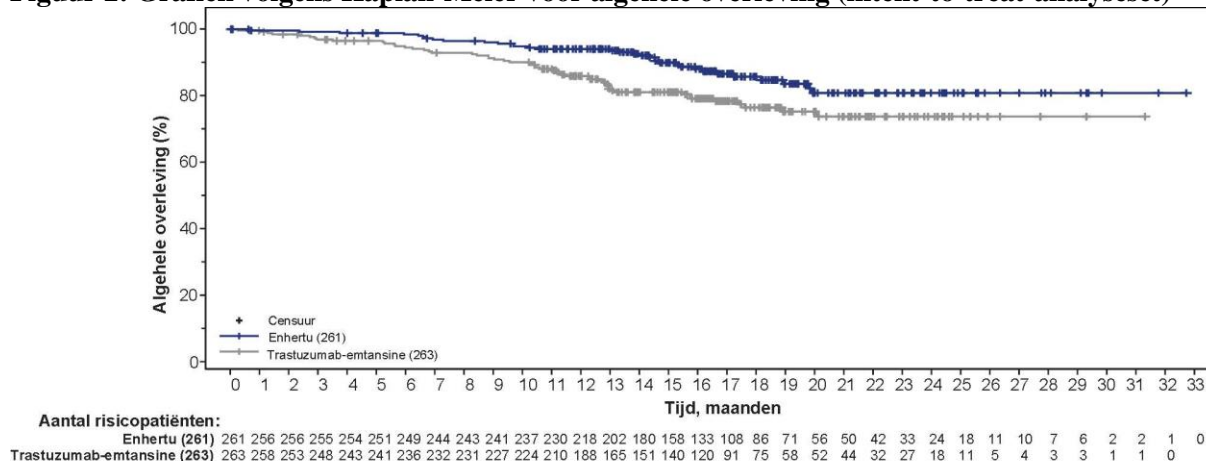
BI = betrouwbaarheidsinterval; NS = niet schatbaar; NB = niet bereikt

[†]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 (NCT03248492)

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 behandelingschema'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.

Maagkanker

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

De werkzaamheid en veiligheid van Enhertu zijn onderzocht in DESTINY-Gastric02, een multicenter, open-label, fase 2-onderzoek met één groep uitgevoerd in onderzoekscentra in Europa en de Verenigde Staten. In dit onderzoek werden patiënten opgenomen met lokaal gevorderd of

gemetastaseerd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang die ziekteprogressie hadden vertoond na een eerder behandelschema op basis van trastuzumab. Patiënten moesten centraal bevestigde HER2-positiviteit vertonen, gedefinieerd als IHC 3+ of IHC 2+/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 een voorgeschiedenis van een klinisch significante hartaandoening en patiënten met actieve hersenmetastasen. Enhertu werd om de drie weken toegediend als een intraveneuze infusie van 6,4 mg/kg tot ziekteprogressie, overlijden, intrekking van de toestemming of onaanvaardbare toxiciteit. De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was bevestigd ORR op basis van ICR volgens RECIST v1.1. De DOR en OS waren secundaire eindpunten.

Van de 79 patiënten die werden opgenomen in DESTINY-Gastric02, waren de demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang van het onderzoek als volgt: mediane leeftijd 61 jaar (bereik 20 tot 78 jaar); 72% was man; 87% was wit, 5,0% was Aziatisch en 1,0% was zwart of Afro-Amerikaans. De patiënten hadden een ECOG-prestatiestatus van 0 (37%) of 1 (63%); 34% had een adenocarcinoom van de maag en 66% had een adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang; 86% was IHC 3+ en 13% was IHC 2+/ISH-positief; en 63% had levermetastasen.

De werkzaamheidsresultaten voor ORR en DOR zijn samengevat in tabel 6.

Tabel 6: Werkzaamheidsresultaten in DESTINY-Gastric02 (volledige analyseset*)

Werkzaamheidsparameter	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Einddatum van gegevensverzameling 08 november 2021</i>	
Bevestigd objectieve-responspercentage[†] % (95%-BI) [‡]	41,8 (30,8; 53,4)
Complete respons n (%)	4 (5,1)
Partiële respons n (%)	29 (36,7)
Duur van respons Mediaan [§] , maanden (95%-BI) [¶]	8,1 (5,9; NS)

NS = niet schatbaar

* Omvat alle patiënten die ten minste één dosis Enhertu hebben gekregen

[†] Geëvalueerd met onafhankelijke centrale beoordeling

[‡] Berekend met behulp van de Clopper-Pearson-methode

[§] Gebaseerd op de Kaplan-Meier-schatting

[¶] Berekend met behulp van de Brookmeyer-Crowley-methode

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

De werkzaamheid en veiligheid van Enhertu zijn onderzocht in DESTINY-Gastric01, een multicenter, open-label, gerandomiseerd fase 2-onderzoek uitgevoerd in onderzoekscentra in Japan en Zuid-Korea. In dit ondersteunende onderzoek werden volwassen patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang opgenomen die ziekteprogressie hadden vertoond na ten minste twee eerdere behandelingsschema's met trastuzumab, een fluoropyrimidine en een platinaverbinding. Patiënten werden 2:1 gerandomiseerd naar behandeling met ofwel Enhertu (N = 126) ofwel een door de arts gekozen chemotherapie: hetzij irinotecan (N = 55) hetzij paclitaxel (N = 7). Tumorbipten moesten op basis van centrale beoordeling HER2-positiviteit vertonen, gedefinieerd als IHC 3+ of IHC 2+/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 een voorgeschiedenis van een klinisch significante hartaandoening en patiënten met actieve hersenmetastasen. De behandeling werd toegediend tot ziekteprogressie, overlijden, intrekking van de

toestemming of onaanvaardbare toxiciteit. De primaire uitkomstmaat voor de werkzaamheid was niet-bevestigd objectief-responspercentage (ORR) op basis van centrale beoordeling (*independent central review*, ICR) volgens RECIST v1.1. Algehele overleving (OS), progressievrije overleving (PFS), duur van respons (DOR) en bevestigd ORR waren secundaire uitkomstmaten.

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang van het onderzoek waren vergelijkbaar tussen de behandelingsgroepen. Van de 188 patiënten was de mediane leeftijd 66 jaar (bereik: 28 tot 82 jaar); 76% was man; 100% was Aziatisch. De patiënten hadden een ECOG-prestatiestatus 0 (49%) of 1 (51%); 87% had een adenocarcinoom van de maag en 13% had een adenocarcinoom van de gastro-oesofageale overgang; 76% was IHC 3+ en 23% was IHC 2+/ISH-positief; 54% had levermetastasen; 29% had longmetastasen; de som van de diameters van doellaesies was < 5 cm bij 47%, ≥ 5 cm tot < 10 cm bij 30% en ≥ 10 cm bij 17%; 55% had twee en 45% had drie of meer eerdere behandelingen gekregen voor lokaal gevorderde of gemetastaseerde ziekte.

De werkzaamheidsresultaten voor Enhertu (n = 126) vergeleken met de door de arts gekozen chemotherapie (n = 62) waren bevestigd ORR 40,5% (95%-BI: 31,8; 49,6) versus 11,3% (95%-BI: 4,7; 21,9) (P-waarde < 0,0001). Het complete-responspercentage was 7,9% versus 0% en het partiële-responspercentage was 32,5% versus 11,3%. Aanvullende werkzaamheidsresultaten voor Enhertu vergeleken met de door de arts gekozen chemotherapie waren mediane DOR van 11,3 maanden (95%-BI: 5,6; NS) versus 3,9 maanden (95%-BI: 3,0; 4,9); de mediane OS bedroeg 12,5 maanden (95%-BI: 9,6; 14,3) versus 8,4 maanden (95%-BI: 6,9; 10,7; HR = 0,59 [95%-BI: 0,39; 0,88], P-waarde = 0,0097); PFS bedroeg 5,6 maanden (95%-BI: 4,3; 6,9) versus 3,5 maanden (95%-BI: 2,0; 4,3; HR = 0,47 [95%-BI: 0,31; 0,71]).

Een bijgewerkte analyse van de algehele overleving, vooraf gespecificeerd bij 133 overlijdens, bleef een overlevingsvoordeel tonen voor behandeling met Enhertu in vergelijking met de groep die een door de arts gekozen behandeling kreeg (hazardratio = 0,60). De mediane algehele overleving bedroeg 12,5 maanden (95%-BI: 10,3; 15,2) in de groep die Enhertu kreeg en 8,9 maanden (95%-BI: 6,4; 10,4) in de groep die een door de arts gekozen behandeling kreeg.

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 en maagkanker (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

Na intraveneuze toediening van trastuzumab-deruxtecan bij patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker werd de klaring van trastuzumab-deruxtecan bij de farmacokinetische populatieanalyse berekend op 0,42 l/dag. Bij patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang was de klaring van trastuzumab-deruxtecan 16% hoger dan bij patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker. De klaring van DXd op basis van de farmacokinetische populatieanalyse werd geschat op 446 l/dag voor patiënten met gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker en 401 l/dag voor patiënten met lokaal gevorderd of gemetastaseerd adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang. 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 respectievelijk 24% en 26% en voor het centrale distributievolume respectievelijk ongeveer 15% en 45%. 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).

Pediatrie 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.
- 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

- Trek het berekende volume op uit de injectieflacon(s) met een steriele spuit. Inspecteer de gereconstitueerde oplossing op vreemde deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn. Niet gebruiken als er deeltjes zichtbaar zijn of als de oplossing troebel of verkleurd is.
- 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: 28 oktober 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

12 december 2022

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