

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Trastuzumab-Deruxtecan. Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung 20 mg/ml Trastuzumab-Deruxtecan (siehe Abschnitt 6.6).

Trastuzumab-Deruxtecan ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK), das einen humanisierten monoklonalen Anti-HER2-IgG1-Antikörper (mAb) mit der gleichen Aminosäuresequenz wie Trastuzumab enthält, welcher in Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) gebildet wird und über einen Tetrapeptid-basierten abspaltbaren Linker kovalent an DXd, ein Exatecan-Derivat und Topoisomerase-I-Inhibitor, gebunden ist. An jedes Antikörpermolekül sind ungefähr 8 Deruxtecan-Moleküle gebunden.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis gelblich weißes lyophilisiertes Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Brustkrebs

HER2-positiver Brustkrebs

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die bereits mindestens eine gegen HER2 gerichtete Vorbehandlung erhalten haben.

HER2-low-Brustkrebs

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs, die bereits eine Chemotherapie in der metastasierten Situation erhalten haben oder bei denen während oder innerhalb von 6 Monaten nach Beendigung der adjuvanten Chemotherapie ein Rezidiv aufgetreten ist (siehe Abschnitt 4.2).

Magenkrebs

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), die bereits ein vorhergehendes Trastuzumab-basiertes Therapieschema erhalten haben.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Enhertu muss von einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat. Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen, dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu (Trastuzumab-Deruxtecan) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin.

Enhertu darf nicht durch Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin ersetzt werden.

Auswahl der Patienten

HER2-positiver Brustkrebs

Patienten, die mit Trastuzumab-Deruxtecan gegen Brustkrebs behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistochemisch (IHC) durch einen Wert von 3+ oder durch ein Verhältnis von $\geq 2,0$ durch *In-situ*-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem *In-vitro*-Diagnostik(IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

HER2-low-Brustkrebs

Patienten, die mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-low-Tumorstatus aufweisen, definiert durch einen Wert von IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-, ermittelt mit einem *In-vitro*-Diagnostik (IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Magenkrebs

Patienten, die mit Trastuzumab-Deruxtecan gegen ein Karzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs behandelt werden, müssen einen dokumentierten HER2-positiven Tumorstatus aufweisen, definiert entweder immunhistochemisch (IHC) durch einen Wert von 3+ oder durch ein Verhältnis von ≥ 2 durch *In-situ*-Hybridisierung (ISH) oder durch Fluoreszenz-*in-situ*-Hybridisierung (FISH), ermittelt mit einem *In-vitro*-Diagnostik(IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

Dosierung

Brustkrebs

Die empfohlene Dosis Enhertu beträgt 5,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

Magenkrebs

Die empfohlene Dosis Enhertu beträgt 6,4 mg/kg und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Enhertu als 30-minütige Infusionen gegeben werden.

Wenn der Patient infusionsbedingte Symptome zeigt, muss die Infusionsgeschwindigkeit von Enhertu gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden (siehe Abschnitt 4.8). Bei schweren Reaktionen auf die Infusion ist Enhertu dauerhaft abzusetzen.

Prämedikation

Enhertu ist emetogen (siehe Abschnitt 4.8); dies schließt auch verzögerte Übelkeit und/oder verzögertes Erbrechen ein. Vor jeder Dosis Enhertu sollten die Patienten daher als Prämedikation ein Kombinationsschema mit zwei oder drei Arzneimitteln (z. B. Dexamethason mit entweder einem 5-HT₃-Rezeptorantagonist und/oder einem NK1-Rezeptorantagonist sowie andere Arzneimittel je nach Indikation) erhalten, um Chemotherapie-induzierter Übelkeit und Erbrechen vorzubeugen.

Dosisanpassungen

Gemäß den in Tabelle 1 und 2 aufgeführten Leitlinien kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine vorübergehende Behandlungsunterbrechung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung mit Enhertu erfordern.

Die Dosis von Enhertu darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden.

Tabelle 1: Dosisreduktionsschema

Dosisreduktionsschema	Brustkrebs	Magenkrebs
Empfohlene Initialdosis	5,4 mg/kg	6,4 mg/kg
Erste Dosisreduktion	4,4 mg/kg	5,4 mg/kg
Zweite Dosisreduktion	3,2 mg/kg	4,4 mg/kg
Bedarf für eine weitere Dosisreduktion	Behandlungsabbruch	Behandlungsabbruch

Tabelle 2: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad	Anpassung der Behandlung
Interstitielle Lungenerkrankung (ILD, <i>interstitial lung disease</i>)/ Pneumonitis	Asymptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 1)	Unterbrechung der Enhertu-Behandlung bis zur Rückbildung zu Grad 0, dann: <ul style="list-style-type: none">• bei Rückbildung innerhalb von 28 Tagen oder weniger nach dem Datum des erstmaligen Auftretens, Dosis beibehalten.• bei Rückbildung innerhalb von mehr als 28 Tagen nach dem Datum des erstmaligen Auftretens, Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 1).• sobald Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, Kortikosteroid-Behandlung in Erwägung ziehen (siehe Abschnitt 4.4).
	Symptomatische ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher)	<ul style="list-style-type: none">• Enhertu dauerhaft absetzen.• Bei Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis, umgehend eine Kortikosteroid-Behandlung einleiten (siehe Abschnitt 4.4).
Neutropenie	Grad 3 (weniger als $1,0-0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none">• Enhertu bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger unterbrechen, dann Dosis beibehalten.

Nebenwirkung	Schweregrad		Anpassung der Behandlung
	Grad 4 (weniger als $0,5 \times 10^9/l$)		<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu bis zur Rückbildung zu Grad 2 oder niedriger unterbrechen. • Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 1).
Febrile Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl von weniger als $1,0 \times 10^9/l$ und Körpertemperatur über $38,3 \text{ }^\circ\text{C}$ oder mehr als eine Stunde andauernder Anstieg der Körpertemperatur auf $38 \text{ }^\circ\text{C}$ oder höher		<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu bis zur Rückbildung unterbrechen. • Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 1).
Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)	LVEF über 45 % und absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von 10 % bis 20 %		<ul style="list-style-type: none"> • Fortsetzung der Enhertu-Behandlung.
	LVEF 40 % bis 45 %	Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt weniger als 10 %	<ul style="list-style-type: none"> • Fortsetzung der Enhertu-Behandlung. • Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen.
		Und die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert beträgt 10 % bis 20 %	<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu-Behandlung unterbrechen. • Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen. • Wenn sich die Abnahme der LVEF nicht auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Enhertu dauerhaft absetzen. • Wenn sich die Abnahme der LVEF auf einen Wert erholt, der höchstens 10 % vom Ausgangswert abweicht, Enhertu-Behandlung mit der gleichen Dosis fortsetzen.
	LVEF weniger als 40 % oder die absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert ist grösser als 20 %		<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu-Behandlung unterbrechen. • Erneute Beurteilung der LVEF innerhalb von 3 Wochen. • Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 %, Enhertu dauerhaft absetzen.
	Symptomatische kongestive Herzinsuffizienz (CHF, <i>congestive heart failure</i>)		<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu dauerhaft absetzen.

Toxizitätsgrade gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) des National Cancer Institute Version 5.0, NCI-CTCAE V.5.0).

Verspätet angewendete oder versäumte Dosen

Wenn eine vorgesehene Dosis verspätet angewendet oder versäumt wird, sollte sie sobald wie möglich gegeben werden, ohne den nächsten geplanten Behandlungszyklus abzuwarten. Der Behandlungsplan muss entsprechend angepasst werden, um einen 3-Wochen-Abstand zwischen den Dosen aufrecht zu

erhalten. Die Infusion muss mit der Dosis und der Infusionsgeschwindigkeit durchgeführt werden, die der Patient bei der letzten Infusion vertragen hat.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung von Enhertu erforderlich. Für Patienten ≥ 75 Jahre liegen nur begrenzte Daten vor.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht (Kreatinin-Clearance [ClCr] ≥ 60 und < 90 ml/min) oder mäßig (ClCr ≥ 30 und < 60 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion oder terminaler Niereninsuffizienz kann nicht bestimmt werden, da eine stark eingeschränkte Nierenfunktion ein Ausschlusskriterium bei klinischen Studien war. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine höhere Inzidenz von ILD/Pneumonitis von Grad 1 und 2 festgestellt, was zu einem Anstieg von Therapieabbrüchen führte. Bei Patienten mit zu Beginn mäßig eingeschränkter Nierenfunktion, die Enhertu 6,4 mg/kg erhielten, wurden häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet als bei solchen mit normaler Nierenfunktion. Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig auf Nebenwirkungen, einschließlich ILD/Pneumonitis, zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4).

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin $\leq 1,5$ x oberer Normwert [ULN, *upper limit of normal*], unabhängig vom Aspartat-Transaminase[AST]-Wert ist keine Dosisanpassung erforderlich. Die potenzielle Notwendigkeit einer Dosisanpassung bei Patienten mit einem Gesamtbilirubin $> 1,5$ x ULN, unabhängig vom AST-Wert kann aufgrund unzureichender Daten nicht bestimmt werden. Diese Patienten sind daher sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Enhertu bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Enhertu ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt und als intravenöse Infusion gegeben werden. Enhertu darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen, dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu (Trastuzumab-Deruxtecan) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin.

Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Es liegen Berichte über Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD) und/oder Pneumonitis unter Enhertu vor (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet. Den Patienten ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patienten mit Verdacht auf ILD/Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung, vorzugsweise eine Computertomographie (CT), durchzuführen. Die Konsultation eines Pneumologen sollte in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 1) sollte eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z. B. $\geq 0,5$ mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Enhertu muss bis zur Erholung auf Grad 0 abgesetzt werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 2 wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Grad 2 oder höher) ist umgehend eine Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z. B. ≥ 1 mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die Kortikosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Enhertu muss bei Patienten, bei denen eine symptomatische (Grad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis oder Patienten mit mäßiger oder schwerer Nierenfunktionsstörung können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Neutropenie

Fälle von Neutropenie, einschließlich febriler Neutropenie mit tödlichem Ausgang, wurden in klinischen Studien mit Enhertu berichtet. Vor Beginn der Behandlung mit Enhertu und vor jeder Dosis sowie wenn klinisch angezeigt muss ein großes Blutbild erstellt werden. Je nach Schweregrad der Neutropenie kann Enhertu eine Dosisunterbrechung oder -reduktion erforderlich machen (siehe Abschnitt 4.2).

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF)

Unter Anti-HER2-Therapien wurde eine Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion (LVEF) beobachtet.

Vor Beginn der Enhertu-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA [multigated Akquisition] Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt werden. Eine Abnahme der LVEF soll durch eine Behandlungsunterbrechung unter Kontrolle gebracht werden. Bei Bestätigung einer LVEF von weniger als 40 % oder einer absoluten Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % ist Enhertu dauerhaft abzusetzen. Enhertu muss bei Patienten mit symptomatischer kongestiver Herzinsuffizienz (CHF) dauerhaft abgesetzt werden (siehe Tabelle 2 in Abschnitt 4.2).

Embryofetale Toxizität

Enhertu kann Schäden bei Feten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab, einem HER2-Rezeptor Antagonisten, während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnions führte, die sich als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkungsmechanismus

kann DXd, die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente von Enhertu, auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird (siehe Abschnitt 4.6).

Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Enhertu-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Die Patientin muss über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Gebärfähigen Frauen sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männlichen Patienten mit gebärfähigen Partnerinnen sind anzuweisen, während der Behandlung mit Enhertu und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion vor und keine Daten zu Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd sind, muss Enhertu bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die gemeinsame Anwendung mit Ritonavir, einem Inhibitor von OATP1B, CYP3A und P-gp, oder mit Itraconazol, einem starken CYP3A- und P-gp-Inhibitor, führte zu keinem klinisch bedeutsamen (ungefähr 10-20 %) Anstieg der Expositionen gegenüber Trastuzumab-Deruxtecan oder des freigesetzten Topoisomerase-I-Inhibitors DXd. Bei gleichzeitiger Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan mit Arzneimitteln, die CYP3A- oder OATP1B-Inhibitoren oder P-gp-Transporter sind, ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Gebärfähige Frauen /Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

Bei gebärfähigen Frauen muss vor Beginn der Enhertu-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden.

Gebärfähige Frauen müssen während der Enhertu-Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Männer mit gebärfähigen Partnerinnen müssen während der Enhertu-Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Enhertu bei Schwangeren vor. Als HER2-Rezeptor-Antagonist kann Trastuzumab jedoch Schäden bei Feten verursachen, wenn es bei einer schwangeren Frau angewendet wird. Aus Berichten nach der Markteinführung geht hervor, dass die Anwendung von Trastuzumab während der Schwangerschaft zu Fällen von Oligohydramnions führte, die sich manchmal als lebensbedrohliche Lungenhypoplasie, Skelettanomalien und Tod des Neugeborenen manifestierten. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkungsmechanismus ist zu erwarten, dass DXd, die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente von Enhertu, auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen kann, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Enhertu bei Schwangeren wird nicht empfohlen, und Patientinnen müssen über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden, bevor sie schwanger werden. Frauen, die schwanger werden, müssen sofort ihren Arzt kontaktieren. Wenn eine Frau während der Behandlung

mit Enhertu oder innerhalb von 7 Monaten nach der letzten Dosis von Enhertu schwanger wird, wird eine strenge Überwachung empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab-Deruxtecan in die Muttermilch ausgeschieden wird. Humanes IgG geht in die Muttermilch über und das Potenzial für eine Resorption und schwerwiegende Nebenwirkungen beim Kind ist nicht bekannt. Daher dürfen Frauen während der Enhertu-Behandlung und für 7 Monate nach der letzten Dosis nicht stillen. Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei soll sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Behandlung mit Enhertu für die Frau berücksichtigt werden.

Fertilität

Es wurden keine speziellen Studien zur Fertilität mit Trastuzumab-Deruxtecan durchgeführt. Aus Ergebnissen von Toxizitätsstudien an Tieren geht hervor, dass Enhertu die männliche Fortpflanzungsfunktion und Fertilität beeinträchtigen kann. Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab-Deruxtecan oder seine Metabolite in der Samenflüssigkeit auftreten. Vor Beginn der Behandlung sind männliche Patienten darauf hinzuweisen, sich bezüglich der Spermakonservierung beraten zu lassen. Männliche Patienten dürfen während des gesamten Behandlungszeitraums und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu kein Sperma spenden oder konservieren lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Enhertu kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben. Patienten müssen angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, wenn sie während der Behandlung mit Enhertu an Erschöpfung/Fatigue, Kopfschmerz oder Schwindelgefühl leiden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Enhertu 5,4 mg/kg

Die gepoolte Sicherheitspopulation wurde im Hinblick auf Patienten ausgewertet, die in klinischen Studien mindestens eine Dosis Enhertu von 5,4 mg/kg (n = 944) bei verschiedenen Tumorarten erhielten. Die mediane Behandlungsdauer in dieser gepoolten Gruppe betrug 9,6 Monate (Bereich: 0,2 bis 37,9 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (76,8 %), Erschöpfung/Fatigue (56,1 %), Erbrechen (44,6 %), Alopezie (39,1 %), Anämie (35,1 %), Neutropenie (34,4 %), Obstipation (34,3 %), verminderter Appetit (33,1 %), Diarrhoe (29,3 %), Transaminasen erhöht (27,6 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (26,5 %), Leukopenie (24,3 %) und Thrombozytopenie (24,2 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder 4 gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) des National Cancer Institute (NCI-CTCAE, V 5.0) waren Neutropenie (16,3 %), Anämie (9,2 %), Erschöpfung/Fatigue (7,5 %), Leukopenie (6,3 %), Thrombozytopenie (5,9 %), Übelkeit (5,6 %), Lymphopenie (4,8 %), Transaminasen erhöht (3,9 %), Hypokaliämie (3,5 %), Erbrechen (2,2 %), Pneumonie (1,9 %), Diarrhoe (1,8 %), verminderter Appetit (1,7 %), febrile Neutropenie (1,2 %), Dyspnoe (1,2 %), Bilirubin im Blut erhöht (1,1 %), verminderte Ejektionsfraktion (1,1 %) und Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (1,1 %). Nebenwirkungen von Grad 5 traten bei 1,5 % der Patienten auf, darunter auch ILD (1,2 %).

Behandlungsunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen traten bei 32,2 % der mit Enhertu behandelten Patienten auf. Die häufigsten mit einer Behandlungsunterbrechung verbundenen Nebenwirkungen waren Neutropenie (12,2 %), Erschöpfung/Fatigue (4,6 %), Anämie (3,9 %), Leukopenie (3,6 %), ILD (2,8 %), Thrombozytopenie (2,8 %), Infektionen der oberen Atemwege (2,3 %), Übelkeit (2,1 %) und Pneumonie (2,1 %). Zu Dosisreduktionen kam es bei 19,7 % der mit Enhertu behandelten Patienten. Die häufigsten mit einer Dosisreduktion verbundenen Nebenwirkungen waren Übelkeit (4,8 %), Erschöpfung/Fatigue (4,0 %), Neutropenie (3,0 %) und Thrombozytopenie (2,3 %). Zu einem Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 12,1 % der mit Enhertu behandelten Patienten. Die häufigste mit einem dauerhaften Absetzen der Behandlung verbundene Nebenwirkung war eine ILD (8,5 %).

Enhertu 6,4 mg/kg

Die gepoolte Sicherheitspopulation wurde im Hinblick auf Patienten ausgewertet, die in klinischen Studien mindestens eine Dosis Enhertu von 6,4 mg/kg (n = 619) bei verschiedenen Tumorarten erhielten. Die mediane Behandlungsdauer in dieser gepoolten Gruppe betrug 5,6 Monate (Bereich: 0,7 bis 41,0 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (71,1 %), Erschöpfung/Fatigue (58,8 %), verminderter Appetit (53,8 %), Anämie (43,5 %), Neutropenie (42,2 %), Erbrechen (39,1 %), Diarrhoe (35,5 %), Alopezie (35,5 %), Obstipation (31,8 %), Thrombozytopenie (30,5 %), Leukopenie (28,3 %) und erhöhte Transaminasen (23,7 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad 3 oder 4 gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) des National Cancer Institute (NCI-CTCAE, V 5.0) waren Neutropenie (27,9 %), Anämie (23,1 %), Leukopenie (12,9 %), Thrombozytopenie (9,0 %), Erschöpfung/Fatigue (8,2 %), verminderter Appetit (8,1 %), Lymphopenie (7,4 %), Übelkeit (5,8 %), erhöhte Transaminasen (4,7 %), Hypokaliämie (4,2 %), Pneumonie (2,9 %), febrile Neutropenie (2,9 %), Erbrechen (2,4 %), Diarrhoe (2,1 %), Gewichtsverlust (2,1 %), alkalische Phosphatase im Blut erhöht (1,8 %), interstitielle Lungenerkrankung (ILD, 1,6 %), Dyspnoe (1,3 %) und verminderte Ejektionsfraktion (1,1 %). Nebenwirkungen von Grad 5 traten bei 2,6 % der Patienten auf, darunter auch ILD (1,9 %).

Behandlungsunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen traten bei 39,1 % der mit Enhertu behandelten Patienten auf. Die häufigsten mit einer Behandlungsunterbrechung verbundenen Nebenwirkungen waren Neutropenie (16,0 %), Anämie (7,8 %), Erschöpfung/Fatigue (5,5 %), Leukopenie (4,0 %), verminderter Appetit (4,0 %), ILD (3,9 %), Pneumonie (3,6 %), Infektionen der oberen Atemwege (3,6 %) und Thrombozytopenie (2,7 %). Zu Dosisreduktionen kam es bei 30,7 % der mit Enhertu behandelten Patienten. Die häufigsten mit einer Dosisreduktion verbundenen Nebenwirkungen waren Erschöpfung/Fatigue (10,7 %), Übelkeit (6,5 %), Neutropenie (6,1 %), verminderter Appetit (5,7 %) und Thrombozytopenie (2,9 %). Zu einem Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 17,0 % der mit Enhertu behandelten Patienten. Die häufigste mit einem dauerhaften Absetzen der Behandlung verbundene Nebenwirkung war eine ILD (12,4 %).

22,7 % der Patienten mit Magenkrebs, die mit Enhertu 6,4 mg/kg behandelt wurden (n = 229), erhielten innerhalb von 28 Tagen nach Beginn der Anämie oder Thrombozytopenie eine Transfusion. Die Transfusion erfolgte meist aufgrund von Anämie.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 3 zeigt die Nebenwirkungen bei Patienten, die in klinischen Studien mindestens eine Dosis von Enhertu erhielten. Die Nebenwirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklasse (SOC, *system organ class*) und -Häufigkeitskategorien aufgelistet. Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ($\geq 1/10$); häufig ($\geq 1/100$; $< 1/10$); gelegentlich ($\geq 1/1000$; $< 1/100$); selten ($\geq 1/10000$; $< 1/1000$); sehr selten ($< 1/10000$) und nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit 5,4 mg/kg und 6,4 mg/kg Trastuzumab-Deruxtecan wegen unterschiedlicher Tumorarten behandelt wurden

Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Gruppenbezeichnung	Häufigkeit 5,4 mg/kg	Häufigkeit 6,4 mg/kg
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Infektion der oberen Atemwege ^a	Sehr häufig	Sehr häufig
Pneumonie	Häufig	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Anämie ^b	Sehr häufig	Sehr häufig
Neutropenie ^c	Sehr häufig	Sehr häufig
Thrombozytopenie ^d	Sehr häufig	Sehr häufig
Leukopenie ^e	Sehr häufig	Sehr häufig
Lymphopenie ^f	Häufig	Sehr häufig
Febrile Neutropenie	Häufig	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Verminderter Appetit	Sehr häufig	Sehr häufig
Hypokaliämie ^g	Sehr häufig	Sehr häufig
Dehydratation	Häufig	Häufig
Erkrankungen des Nervensystems		
Kopfschmerz ^h	Sehr häufig	Sehr häufig
Schwindelgefühl	Sehr häufig	Häufig
Dysgeusie	Häufig	Sehr häufig
Augenerkrankungen		
Verschwommenes Sehen ⁱ	Häufig	Häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Interstitielle Lungenerkrankung ^j	Sehr häufig	Sehr häufig
Husten	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspnoe	Sehr häufig	Häufig
Epistaxis	Sehr häufig	Häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Übelkeit	Sehr häufig	Sehr häufig
Erbrechen	Sehr häufig	Sehr häufig
Diarrhoe	Sehr häufig	Sehr häufig
Obstipation	Sehr häufig	Sehr häufig
Abdominalschmerz ^k	Sehr häufig	Sehr häufig
Stomatitis ^l	Sehr häufig	Sehr häufig
Dyspepsie	Sehr häufig	Häufig

Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Gruppenbezeichnung	Häufigkeit 5,4 mg/kg	Häufigkeit 6,4 mg/kg
Abdominale Distension	Häufig	
Flatulenz	Häufig	
Gastritis	Häufig	
Leber- und Gallenerkrankungen		
Transaminasen erhöht ^m	Sehr häufig	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Alopezie	Sehr häufig	Sehr häufig
Ausschlag ⁿ	Sehr häufig	Häufig
Pruritus	Häufig	Häufig
Hauthyperpigmentierung ^o	Häufig	Häufig
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^p	Sehr häufig	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Erschöpfung/Fatigue ^q	Sehr häufig	Sehr häufig
Fieber	Sehr häufig	Sehr häufig
Peripheres Ödem	Häufig	Sehr häufig
Untersuchungen		
Reduziertes Gewicht	Sehr häufig	Sehr häufig
Verminderte Ejektionsfraktion ^r	Sehr häufig	Sehr häufig
Alkalische Phosphatase im Blut erhöht	Häufig	Häufig
Bilirubin im Blut erhöht ^s	Häufig	Häufig
Kreatinin im Blut erhöht	Häufig	Häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Infusionsbedingte Reaktionen ^t	Häufig	Häufig

^a Umfasst Influenza, influenza-ähnliche Erkrankung, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Sinusitis, Rhinitis und Infektion der oberen Atemwege.

^b Umfasst Anämie, erniedrigtes Hämoglobin, erniedrigte Erythrozytenzahl und erniedrigter Hämatokrit.

^c Umfasst Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl.

^d Umfasst Thrombozytopenie und erniedrigte Thrombozytenzahl.

^e Umfasst Leukopenie und erniedrigte Leukozytenzahl.

^f Umfasst Lymphopenie und erniedrigte Lymphozytenzahl.

^g Umfasst Hypokaliämie und vermindertes Kalium im Blut.

^h Umfasst Kopfschmerz, Sinus-Kopfschmerz und Migräne.

ⁱ Für alle Tumorarten bei 5,4 mg/kg: umfasst verschwommenes Sehen und Visusbeeinträchtigung. Für alle Tumorarten bei 6,4 mg/kg: umfasst nur verschwommenes Sehen.

^j Bei allen Tumorarten bei 5,4 mg/kg umfasst interstitielle Lungenerkrankung Ereignisse, die der ILD zugeordnet wurden: Pneumonitis (n = 56), interstitielle Lungenerkrankung (n = 46), organisierende Pneumonie (n = 5), Pneumonie (n = 3), pulmonale Masse (n = 1), akutes Atemversagen (n = 1), Lungeninfiltration (n = 1), Lymphangitis (n = 1), Lungenfibrose (n = 1), Ateminsuffizienz (n = 4), Strahlenpneumonitis (n = 1) und Alveolitis (n = 2). Bei allen Tumorarten bei 6,4 mg/kg umfasst interstitielle Lungenerkrankung interstitielle Lungenerkrankung (n = 32), Opazität in der Lunge (n = 1), organisierende Pneumonie (n = 4), Pneumonie (n = 1), Pneumonitis (n = 65), strahlenbedingte Pneumonitis (n = 1) und Atemversagen (n = 4).

- ^k Umfasst abdominale Beschwerden, Schmerzen im Gastrointestinaltrakt, Abdominalschmerz, Unterbauchschmerzen und Oberbauchschmerzen.
- ^l Umfasst Stomatitis, Aphthen, Mundulzera, Erosion der Mundschleimhaut, Blasenbildung auf der Mundschleimhaut und Ausschlag der Mundschleimhaut.
- ^m Umfasst Transaminasen erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, anomaler Leberfunktionstest und anomale Leberfunktion.
- ⁿ Für alle Tumorarten bei 5,4 mg/kg: umfasst Ausschlag, pustulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag, juckender Ausschlag und makulo-papulöser Ausschlag. Für alle Tumorarten bei 6,4 mg/kg: umfasst Ausschlag, pustulöser Ausschlag und makulo-papulöser Ausschlag.
- ^o Umfasst Hauthyperpigmentierung, Hautverfärbung und Pigmentierungsstörung.
- ^p Umfasst Rückenschmerzen, Myalgie, Extremitätenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Muskelspasmen, Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen und Gliederbeschwerden.
- ^q Umfasst Asthenie, Erschöpfung/Fatigue, Unwohlsein und Lethargie.
- ^r Bei allen Tumorarten bei 5,4 mg/kg umfasst verminderte Ejektionsfraktion Laborparameter zur Abnahme der LVEF (n = 146) und/oder die bevorzugten Begriffe verminderte Ejektionsfraktion (n = 32), Herzinsuffizienz (n = 3), kongestive Herzinsuffizienz (n = 1) und linksventrikuläre Dysfunktion (n = 1). Bei allen Tumorarten bei 6,4 mg/kg umfasst verminderte Ejektionsfraktion Laborparameter zur Abnahme der LVEF (n = 88) und/oder die bevorzugten Begriffe verminderte Ejektionsfraktion (n = 10) und linksventrikuläre Dysfunktion (n = 1).
- ^s Umfasst Bilirubin im Blut erhöht, Hyperbilirubinämie, konjugiertes Bilirubin erhöht und unkonjugiertes Bilirubin im Blut erhöht.
- ^t Bei allen Tumorarten bei 5,4 mg/kg umfassen Fälle von infusionsbedingten Reaktionen Schüttelfrost (n = 1), infusionsbedingte Reaktion (n = 11), Überempfindlichkeit (n = 2), Hitzegefühl (Flush) (n = 1) und Reaktionen an der Injektionsstelle (n = 1). Bei allen Tumorarten bei 6,4 mg/kg umfassen Fälle von infusionsbedingten Reaktionen infusionsbedingte Reaktion (n = 6), Überempfindlichkeit (n = 1), Hitzegefühl (Flush) (n = 2), Hypotonie (n = 1), Extravasation an der Infusionsstelle (n = 1), Ausschlag (n = 1) und Giemen (n = 1). Alle Fälle von infusionsbedingten Reaktionen waren von Grad 1 oder Grad 2.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 5,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen (n = 944), trat bei 12,2 % der Patienten eineILD auf. Die meisten Fälle vonILD waren Grad 1 (3,0 %) und Grad 2 (7,1 %). Fälle von Grad 3 traten bei 1,0 % auf, während keine Fälle von Grad 4 vorkamen. Ereignisse des Grades 5 (tödlich) traten bei 1,2 % der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 5,5 Monate (Bereich: 26 Tage bis 23,3 Monate) (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 6,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen (n = 619), trat bei 16,6 % der Patienten eineILD auf. Die meisten Fälle vonILD waren Grad 1 (4,7 %) und Grad 2 (8,4 %). Fälle von Grad 3 traten bei 1,5 % und Fälle von Grad 4 bei 0,2 % der Patienten auf. Ereignisse des Grades 5 (tödlich) traten bei 1,9 % der Patienten auf. Bei einem Patienten verschlechterte sich eine vorbestehendeILD zu einerILD von Grad 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 4,2 Monate (Bereich: -0,5 bis 21,0) (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Neutropenie

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 5,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen (n = 944), wurde bei 34,4 % der Patienten über eine Neutropenie berichtet und 16,3 % hatten Ereignisse von Grad 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 43 Tage (Bereich: 1 Tag bis 24,8 Monate) und die mediane Dauer des ersten Ereignisses betrug 22 Tage (Bereich: 1 Tag bis 14,7 Monate). Über febrile Neutropenie wurde bei 1,3 % der Patienten berichtet und 0,1 % waren Grad 5 (siehe Abschnitt 4.2).

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 6,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen (n = 619), wurde bei 42,2 % der Patienten über eine Neutropenie berichtet und 27,9 % hatten Ereignisse von Grad 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 16 Tage (Bereich 1 Tag bis 24,8 Monate) und die mediane Dauer des ersten Ereignisses betrug 9 Tage

(Bereich: 2 Tage bis 17,2 Monate). Über febrile Neutropenie wurde bei 3,1 % der Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Abnahme der linksventrikulären Ejektionsfraktion

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 5,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen (n = 944), wurde bei 36 Patienten (3,8 %) über eine Abnahme der LVEF berichtet, darunter 4 (0,4 %) mit Grad 1, 27 (2,9 %) mit Grad 2 und 5 (0,5 %) mit Grad 3. Die beobachtete Häufigkeit der LVEF-Abnahme auf der Grundlage von Laborparametern (Echokardiogramm oder MUGA-Scan) betrug 139/874 (15,9 %) bei Grad 2 und 7 (0,8 %) bei Grad 3. Die Behandlung mit Enhertu wurde bei Patienten mit einer LVEF von weniger als 50 % vor Beginn der Behandlung nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 6,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen (n = 619), wurde bei 11 Patienten (1,8 %) über eine Abnahme der LVEF berichtet, darunter 1 (0,2 %) mit Grad 1, 7 (1,1 %) mit Grad 2 und 3 (0,5 %) mit Grad 3. Die beobachtete Häufigkeit der LVEF-Abnahme auf der Grundlage von Laborparametern (Echokardiogramm oder MUGA-Scan) betrug 81/557 (14,5 %) bei Grad 2 und 7/557 (1,3 %) bei Grad 3.

Infusionsbedingte Reaktionen

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 5,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen (n = 944), wurde bei 16 Patienten (1,7 %) über infusionsbedingte Reaktionen berichtet, alle mit Schweregrad 1 oder 2. Es wurden keine Ereignisse von Schweregrad 3 gemeldet. Drei der infusionsbedingten Reaktionen (0,3 %) führten zu einer Unterbrechung der Behandlung, aber kein Ereignis zum endgültigen Absetzen der Behandlung.

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 6,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen (n = 619), wurde bei 13 Patienten (2,1 %) über infusionsbedingte Reaktionen berichtet, alle mit Schweregrad 1 oder 2. Es wurden keine Ereignisse von Schweregrad 3 gemeldet. Eine infusionsbedingte Reaktion (0,2 %) führte zu einer Unterbrechung der Behandlung, aber kein Ereignis zum endgültigen Absetzen der Behandlung.

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität. Über alle in klinischen Studien untersuchten Dosen hinweg entwickelten 2,0 % (34/1668) der auswertbaren Patienten nach der Behandlung mit Enhertu Antikörper gegen Trastuzumab-Deruxtecan. Die Inzidenz von während der Behandlung auftretenden neutralisierenden Antikörpern gegen Trastuzumab-Deruxtecan betrug 0,1 % (1/1668). Es bestand kein Zusammenhang zwischen der Entwicklung von Antikörpern und Reaktionen allergischer Art.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit bei dieser Patientengruppe wurde nicht untersucht.

Ältere Patienten

Unter den Patienten, die in klinischen Studien mit 5,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen (n = 944), waren 23,8 % 65 Jahre oder älter und 4 % 75 Jahre oder älter. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter wurde eine höhere Inzidenz (51 %) von Nebenwirkungen des Grades 3-4 im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren (42 %) beobachtet, was zu mehr Behandlungsabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen führte.

Von den 619 Patienten, die in klinischen Studien mit 6,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten aufwiesen, waren 39,9 % 65 Jahre oder älter und 7,4 % 75 Jahre oder älter. Die Inzidenz von Nebenwirkungen des Grades 3-4, die bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter

beobachtet wurden, betrug 59,9 %, und 62,4 % bei jüngeren Patienten. Bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter wurde eine höhere Inzidenz (67,4 %) von Nebenwirkungen des Grades 3-4 im Vergleich zu Patienten unter 75 Jahren (60,9 %) beobachtet. Bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter war die Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen (32,6 %) und tödlichen Ereignissen (6,5 %) höher als bei Patienten unter 75 Jahren (20,6 % bzw. 2,3 %). Es liegen begrenzte Daten zur Ermittlung der Sicherheit bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter vor.

Ethnische Unterschiede

In klinischen Studien wurden zwischen Patienten unterschiedlicher ethnischer Gruppen keine relevanten Unterschiede in Bezug auf die Exposition oder Wirksamkeit beobachtet. Bei asiatischen Patienten, die 6,4 mg/kg Enhertu erhielten, war die Inzidenz (≥ 10 % Unterschied) von Neutropenie (58,1 % vs. 18,6 %), Anämie (51,1 % vs. 32,4 %), Leukopenie (42,7 % vs. 6,9 %), Thrombozytopenie (40,5 % vs. 15,4 % und Lymphopenie (17,6 % vs. 7,3 %) höher als bei nicht asiatischen Patienten. Von den asiatischen Patienten erlitten 4,3 % innerhalb von 14 Tagen nach dem Beginn der Thrombozytopenie eine Blutung, verglichen mit 1,6 % der nicht asiatischen Patienten.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Für Österreich:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 Wien

Fax: + 43 (0) 50 555 36207; Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

Die maximal verträgliche Dosis von Trastuzumab-Deruxtecan ist noch nicht ermittelt worden. In klinischen Studien wurden keine Einzeldosen über 8,0 mg/kg getestet. Im Falle einer Überdosierung müssen die Patienten engmaschig auf Anzeichen oder Symptome von Nebenwirkungen überwacht werden und es muss eine angemessene symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antineoplastische Mittel, Humaner-epidermaler-Wachstumsfaktor-Rezeptor-2(HER2)-Inhibitoren, ATC-Code: L01FD04

Wirkmechanismus

Enhertu, Trastuzumab-Deruxtecan, ist ein gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Der Antikörper ist ein humanisierter Anti-HER2-IgG1-Antikörper, der über einen abspaltbaren Linker auf Tetrapeptidbasis an Deruxtecan, einen Topoisomerase-I-Inhibitor (DXd), gebunden ist. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat ist im Plasma stabil. Die Funktion des Antikörperanteils besteht darin, an HER2 zu binden, das auf der Oberfläche bestimmter Tumorzellen exprimiert wird. Nach der Bindung kommt es zu einer Internalisierung des Trastuzumab-Deruxtecan-Komplexes und zur Abspaltung des Linkers in der Zelle durch lysosomale Enzyme, die in Krebszellen hochreguliert werden. Nach der Freisetzung verursacht das membrangängige DXd DNA-Schäden und führt durch Apoptose zum Tod der Tumorzelle. DXd, ein Exatecan-Derivat, ist etwa 10 Mal wirksamer als der aktive Metabolit von Irinotecan SN-38.

In-vitro-Studien deuten darauf hin, dass der Antikörperanteil von Trastuzumab-Deruxtecan, der die gleiche Aminosäuresequenz wie Trastuzumab aufweist, auch an FcγRIIIa und das Komplement C1q bindet. Der Antikörper vermittelt antikörperabhängige zelluläre Zytotoxizität (ADCC) in menschlichen Brustkrebszellen, die HER2 überexprimieren. Darüber hinaus hemmt der Antikörper die Signalübertragung über den Phosphatidylinositol-3-Kinase-Weg (PI3-K) in menschlichen Brustkrebszellen, die HER2 überexprimieren.

Klinische Wirksamkeit

HER2-positiver Brustkrebs

DESTINY-Breast03 (NCT03529110)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enhertu wurde in der Studie DESTINY-Breast03 untersucht, einer multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten, randomisierten, zweiarmigen Phase-3-Studie, an der Patient(inn)en mit HER2-positivem, inoperablem oder metastasierendem Brustkrebs teilnahmen, die zuvor eine Trastuzumab- und Taxan-Therapie zur Behandlung der metastasierenden Erkrankung erhalten hatten oder bei denen die Krankheit während oder innerhalb von sechs Monaten nach Abschluss der adjuvanten Therapie wieder aufgetreten war.

Die archivierten Brustkrebsproben mussten eine HER2-Positivität aufweisen, die definiert war als HER2-IHC 3+ oder -ISH-Positivität. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Vorgeschichte mit ILD/Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder mit einer ILD/Pneumonitis beim Screening, Patienten mit unbehandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen, Patienten mit einer klinisch signifikanten Herzerkrankung in der Vorgeschichte sowie Patienten mit einer früheren Behandlung mit einem Anti-HER2-Antikörper-Wirkstoff-Konjugat wegen Metastasierung. Die Patienten wurden im Verhältnis 1:1 randomisiert einer Behandlung mit entweder 5,4 mg/kg Enhertu (N = 261) oder 3,6 mg/kg Trastuzumab-Emtansin (N = 263) zugewiesen, das einmal alle drei Wochen als intravenöse Infusion verabreicht wurde. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach Hormonrezeptorstatus, vorheriger Behandlung mit Pertuzumab und Vorgeschichte mit viszerale Erkrankungen. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Krankheit, zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität durchgeführt.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS, *progression-free survival*), welches durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (BICR, *blinded independent central review*) gemäß den RECIST-Kriterien V1.1 bewertet wurde. Das Gesamtüberleben (OS, *overall survival*) war ein wichtiger sekundärer Wirksamkeitsendpunkt. Weitere sekundäre Endpunkte waren das PFS nach Einschätzung des Prüfarztes, die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR, *objective response rate*) und die Dauer des Ansprechens (DOR, *duration of response*).

Die demografischen Daten und die Ausgangsmerkmale der Erkrankung der Patienten waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Die demografischen und krankheitsbezogenen Ausgangsdaten der 524 randomisierten Patienten waren: medianes Alter 54 Jahre (Bereich: 20 bis 83); 65 Jahre oder älter (20,2 %); weiblich (99,6 %); asiatisch (59,9 %), weißhäutig (27,3 %), dunkelhäutig oder afroamerikanisch (3,6 %); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus 0 (62,8 %) oder 1 (36,8 %); Hormonrezeptorstatus (positiv: 51,9 %); Vorliegen einer viszerale Erkrankung (73,3 %); zuvor behandelte und stabile Hirnmetastasen (21,8 %); und 48,3 % der Patienten hatten eine vorherige systemische Behandlung wegen Metastasierung erhalten. Der Prozentsatz von Patienten, die keine vorherige Behandlung wegen Metastasierung erhalten hatten, betrug 9,5 %. Der Anteil von Patientinnen, die zuvor mit Pertuzumab behandelt worden waren, betrug 61,1 %.

Bei der vorab festgelegten Zwischenanalyse für das PFS auf der Grundlage von 245 Ereignissen (73 % der für die endgültige Analyse geplanten Gesamtereignisse) zeigte die Studie eine statistisch signifikante Verbesserung des PFS gemäß BICR bei Patienten, die auf eine Behandlung mit Enhertu im Vergleich zu Trastuzumab-Emtansin randomisiert wurden. Die Daten zum Gesamtüberleben (OS) waren zum Zeitpunkt der Analyse noch nicht aussagekräftig.

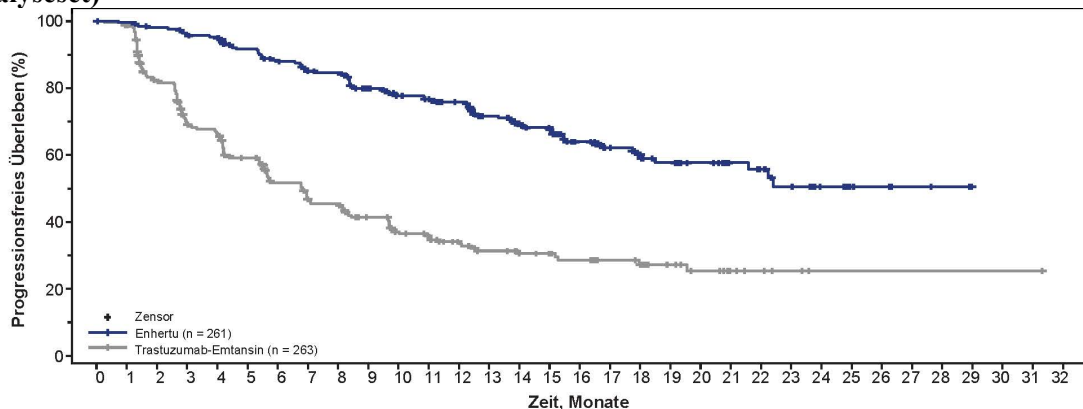
Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse der Studie DESTINY-Breast03 (Intent-to-Treat-Analyseset)

Wirksamkeitsparameter	Enhertu N = 261	Trastuzumab-Emtansin N = 263
Progressionsfreies Überleben (PFS) gemäß BICR		
Anzahl der Ereignisse (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Median, Monate (95%-KI)	NR (18,5; NE)	6,8 (5,6; 8,2)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,28 (0,22; 0,37)	
p-Wert	p < 0,000001 [†]	
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Ereignisse (%)	33 (12,6)	53 (20,2)
Median, Monate (95%-KI)	NR (NE; NE)	NR (NE; NE)
Überleben nach 9 Monaten (95%-KI)	96,1 % (92,8; 97,9)	91,3 % (87,1; 94,2)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,55 (0,36; 0,86)	
Bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) gemäß BICR		
n (%)	208 (79,7)	90 (34,2)
95%-KI	(74,3; 84,4)	(28,5; 40,3)
Vollständiges Ansprechen n (%)	42 (16,1)	23 (8,7)
Teilweises Ansprechen n (%)	166 (63,6)	67 (25,5)
Dauer des Ansprechens gemäß BICR		
Median, Monate (95%-KI)	NR (20,3; NE)	NR (12,6; NE)

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht einschätzbar; NR = nicht erreicht (not reached)

[†] angegeben mit 6 Dezimalstellen

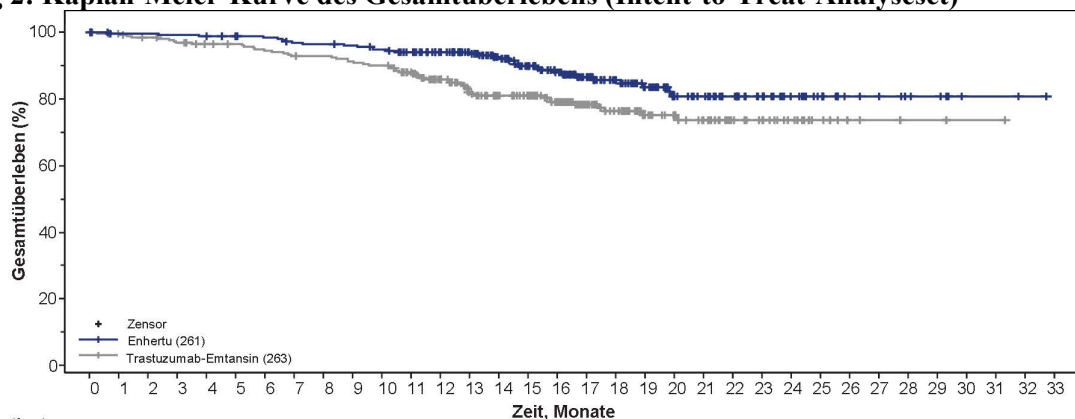
Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß BICR (Intent-to-Treat-Analyseset)



Anzahl Risikopatienten:

Enhertu (261)	261	256	250	244	240	224	214	202	200	183	168	164	150	132	112	105	79	64	53	45	36	29	25	19	10	6	5	3	2	0		
Trastuzumab-Emtansin (263)	263	252	200	163	155	132	108	96	93	78	65	60	51	43	37	34	29	23	21	16	12	8	6	4	1	1	1	1	1	1	1	0

Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (Intent-to-Treat-Analyseset)



Anzahl Risikopatienten:

Enhertu (261)	261	256	256	255	254	251	249	244	243	241	237	230	218	202	180	158	133	108	86	71	56	50	42	33	24	18	11	10	7	6	2	2	1	0
Trastuzumab-Emtansin (263)	263	258	253	248	243	241	236	232	231	227	224	210	188	165	151	140	120	91	75	58	52	44	32	27	18	11	5	4	3	3	1	1	0	

Innerhalb der vorab festgelegten Subgruppen wurden ähnliche Ergebnisse für das PFS beobachtet, unter anderem in den nach Vorbehandlung mit Pertuzumab, Hormonrezeptorstatus und Vorliegen einer viszeralen Erkrankung definierten Subgruppen.

DESTINY-Breast01 (NCT03248492)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enhertu wurde in der Studie DESTINY-Breast01 untersucht, einer multizentrischen, offenen, einarmigen klinischen Studie der Phase II. In die Studie wurden Patienten mit HER2-positivem, inoperablem und/oder metastasiertem Brustkrebs aufgenommen, die zuvor mindestens zwei gegen HER2 gerichtete Behandlungsschemata erhalten hatten, darunter Trastuzumab-Emtansin (100 %), Trastuzumab (100 %) und Pertuzumab (65,8 %). Es mussten archivierte Proben des Brusttumors zum Nachweis einer HER2-Positivität, definiert als HER2 IHC 3+ oder ISH-positiv, vorliegen. Die Studie schloss Patienten mit einer Vorgeschichte von behandelter ILD oder ILD beim Screening, Patienten mit unbehandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen sowie Patienten mit einer Vorgeschichte von klinisch signifikanten Herzerkrankungen aus. Die aufgenommenen Patienten wiesen mindestens eine messbare Läsion gemäß den RECIST-Kriterien V 1.1 (RECIST, *Response Evaluation Criteria in Solid Tumors*) auf. Enhertu wurde als intravenöse Infusion mit 5,4 mg/kg einmal alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit, zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Der primäre Endpunkt zur Messung der Wirksamkeit war die bestätigte objektive Ansprechrate (ORR, *objective response rate*) gemäß den RECIST-Kriterien V 1.1 in der Intent-to-treat (ITT)-Population, die durch eine unabhängige zentrale Überprüfung bewertet wurde. Der sekundäre Endpunkt zur Messung der Wirksamkeit war die Ansprechdauer (DOR, *duration of response*).

Bei den 184 Patienten, die in die Studie DESTINY-Breast01 aufgenommen wurden, lagen zu Studienbeginn folgende demographische und Krankheitsmerkmale vor: medianes Alter 55 Jahre (Bereich: 28 bis 96 Jahre); 65 Jahre oder älter (23,9 %); weiblich (100 %); weißhütig (54,9 %), asiatisch (38,0 %), dunkelhütig oder afroamerikanisch (2,2 %); ECOG-Leistungsstatus (ECOG, *Eastern Cooperative Oncology Group*) 0 (55,4 %) oder 1 (44,0 %); Hormonrezeptorstatus (positiv: 52,7 %); bestehende viszerale Erkrankung (91,8 %); vorbehandelte und stabile Hirnmetastasen (13,0 %); mediane Anzahl von Vorbehandlungen bei Metastasierung: 5 (Bereich: 2 bis 17); Summe der einzelnen Durchmesser der Zielläsionen (< 5 cm: 42,4 %, ≥ 5 cm: 50,0 %).

Eine frühere Analyse (mediane Dauer der Nachbeobachtung 11,1 Monate [Bereich: 0,7 bis 19,9 Monate]) zeigte eine bestätigte objektive Ansprechrate von 60,9 % (95%-KI: 53,4; 68,0), wobei 6,0 % ein vollständiges und 54,9 % ein partielles Ansprechen zeigten; 36,4 % hatten eine stabile Erkrankung, 1,6 % eine fortschreitende Erkrankung und 1,1 % waren nicht auswertbar. Die mediane Ansprechdauer zu diesem Zeitpunkt betrug 14,8 Monate (95%-KI: 13,8; 16,9), wobei 81,3 % der Responder eine Ansprechdauer von ≥ 6 Monaten hatten (95%-KI: 71,9; 87,8). Die Wirksamkeitsergebnisse zum Zeitpunkt eines aktualisierten Datenstichtags (Cutoff) mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 20,5 Monaten (Bereich: 0,7 bis 31,4 Monate) sind in Tabelle 5 dargestellt.

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studie DESTINY-Breast01 (Intent-to-treat-Analyse-Set)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Bestätigte objektive Ansprechrate (95-%-KI)*†	61,4 % (54,0; 68,5)
Vollremission (CR, <i>complete response</i>)	6,5 %
Teilremission (PR, <i>partial response</i>)	54,9 %
Ansprechdauer‡	
Median, Monate (95-%-KI)	20,8 (15,0; NE)
% mit Ansprechdauer ≥ 6 Monate (95-%-KI)§	81,5 % (72,2; 88,0)

ORR 95-%-KI berechnet nach der Clopper-Pearson-Methode

KI = Konfidenzintervall

95-%-KI berechnet nach der Brookmeyer-Crowley-Methode

*Ein bestätigtes Ansprechen (nach verblindeter, unabhängiger, zentraler Überprüfung) war definiert als ein aufgezeichnetes Ansprechen von CR/PR, bestätigt durch wiederholte Bildgebung mindestens 4 Wochen nach dem Besuchstermin, bei dem das Ansprechen erstmals festgestellt wurde.

†Von den 184 Patienten hatten 35,9 % eine stabile Erkrankung, 1,6 % eine fortschreitende Erkrankung und 1,1 % waren nicht auswertbar.

‡Umfasst 73 Patienten mit zensierten Daten

§Basiert auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

NE = nicht erreicht

Eine einheitliche Anti-Tumor-Aktivität wurde in den vorab festgelegten Subgruppen beobachtet, die auf der Grundlage einer Vorbehandlung mit Pertuzumab und des Hormonrezeptorstatus vorab festgelegt wurden.

HER2-low-Brustkrebs

DESTINY-Breast04

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enhertu wurden in Studie DESTINY-Breast04 untersucht. Dabei handelte es sich um eine randomisierte, offene multizentrische Phase-3-Studie, in die 557 erwachsene Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-low-Brustkrebs aufgenommen wurden. Die Studie umfasste 2 Kohorten: 494 Patienten mit positivem Hormonrezeptorstatus (HR+) und 63 Patienten mit negativem Hormonrezeptorstatus (HR-). HER2-low war definiert als IHC 1+ (definiert als schwache Teilfärbung der Membran bei mehr als 10 % der Krebszellen) oder IHC 2+/ISH-, bestimmt mit dem PATHWAY/VENTANA Anti-HER2/neu (4B5) Test mit Auswertung in einem Zentrallabor. Die Patienten mussten bereits eine Chemotherapie im metastasierten Setting erhalten haben oder während der adjuvanten Chemotherapie oder innerhalb von 6 Monaten nach deren Abschluss ein Rezidiv entwickelt haben. Laut Einschlusskriterien mussten Patienten mit HR+-Status zum Zeitpunkt der Randomisierung mindestens eine endokrine Therapie erhalten haben und für eine weitere endokrine Therapie ungeeignet sein. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 zu einer Behandlung mit entweder Enhertu 5,4 mg/kg (N = 373) als intravenöse Infusion alle drei Wochen oder mit einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes (N = 184, Eribulin 51,1 %, Capecitabin 20,1 %, Gemcitabin 10,3 %, Nab-Paclitaxel 10,3 % oder Paclitaxel 8,2 %) randomisiert. Die Randomisierung war stratifiziert nach HER2-IHC-Status der Tumorproben (IHC 1+ oder IHC 2+/ISH-), Anzahl der früheren Chemotherapielinien im metastasierten Setting (1 oder 2) und HR-Status/früherer CDK4/6i-Therapie (HR+ mit früherer CDK4/6-Inhibitor-Therapie, HR+ ohne frühere CDK4/6-Inhibitor-Therapie oder HR-). Die Behandlung wurde bis zum Progress der Erkrankung, bis zum Tod, Widerruf der Einwilligung oder bis zum Auftreten einer nicht akzeptablen Toxizität angewendet. Die Studie schloss Patienten aus, die eine Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis mit Bedarf für eine Steroid-Behandlung aufwiesen oder beim Screening eine ILD/Pneumonitis und eine klinisch signifikante Herzerkrankung zeigten. Auch Patienten mit unbehandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen oder einem ECOG-Leistungsstatus > 1 waren ausgeschlossen.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit HR+-Brustkrebs, beurteilt mittels BICR auf der Grundlage von RECIST v1.1. Die maßgeblichen sekundären Wirksamkeitsendpunkte waren das PFS, beurteilt mittels BICR auf der Grundlage von RECIST v1.1. in der Gesamtpopulation (alle randomisierten HR+- und HR--Patienten), das Gesamtüberleben (OS) bei HR+-Patienten und das Gesamtüberleben in der Gesamtpopulation. ORR, DOR und die von den Patienten berichteten Behandlungsergebnisse (PROs) waren sekundäre Endpunkte.

Die demographischen Daten und die Ausgangsmerkmale des Tumors waren zwischen beiden Behandlungsarmen vergleichbar. Das mediane Alter der 557 randomisierten Patienten betrug 57 Jahre (Bereich: 28 bis 81); 23,5 % waren 65 Jahre oder älter; 99,6 % waren weiblich und 0,4 % waren männlich; 47,9 % waren weißhütig, 40,0 % waren Asiaten und 1,8 % dunkelhütig oder Afro-Amerikaner. Die Patienten hatten zu Therapiebeginn einen ECOG-Leistungsstatus von 0 (54,8 %) oder 1 (45,2 %); 57,6 % waren IHC 1+; 42,4 % waren IHC 2+/ISH-; 88,7 % waren HR+ und 11,3 % waren HR-; 69,8 % hatten Lebermetastasen; 32,9 % hatten Lungenmetastasen und 5,7 % hatten Hirnmetastasen. Der prozentuale Anteil von Patienten mit früherer Anthrazyklin-Anwendung im Rahmen einer (neo)adjuvanten Behandlung betrug 46,3 % bzw. 19,4 % bei lokal fortgeschrittener Erkrankung und/oder Metastasen. Patienten mit Metastasen hatten im Median 3 frühere systemische Therapielinien (Bereich: 1 bis 9), wobei 57,6 % 1 und 40,9 % 2 frühere Chemotherapie-Schemata erhalten hatten. 3,9 % zeigten eine frühe Progression (Progression während der neo/adjuvanten Therapie). Bei HR+-Patienten lag die mediane Anzahl früherer endokriner Therapielinien bei 2 (Bereich: 0 bis 9) und 70 % hatten zuvor eine Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor erhalten.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 6 und in den Abbildungen 3 und 4 zusammengefasst.

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse der Studie DESTINY-Breast04

Wirksamkeitsparameter	HR+-Kohorte		Gesamtpopulation (HR+- und HR--Kohorte)	
	Enhertu (N = 331)	Chemotherapie (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Chemotherapie (N = 184)
Gesamtüberleben				
Anzahl der Ereignisse (%)	126 (38,1)	73 (44,8)	149 (39,9)	90 (48,9)
Median, Monate (95%-KI)	23,9 (20,8; 24,8)	17,5 (15,2; 22,4)	23,4 (20,0; 24,8)	16,8 (14,5; 20,0)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
p-Wert	0,0028		0,001	
Progressionsfreies Überleben gemäß BICR				
Anzahl der Ereignisse (%)	211 (63,7)	110 (67,5)	243 (65,1)	127 (69,0)
Median, Monate (95%-KI)	10,1 (9,5; 11,5)	5,4 (4,4; 7,1)	9,9 (9,0; 11,3)	5,1 (4,2; 6,8)
Hazard Ratio (95%-KI)	0,51 (0,40; 0,64)		0,50 (0,40; 0,63)	
p-Wert	< 0,0001		< 0,0001	
Bestätigte objektive Ansprechrate gemäß BICR*				
n (%)	175 (52,6)	27 (16,3)	195 (52,3)	30 (16,3)
95%-KI	47,0; 58,0	11,0; 22,8	47,1; 57,4	11,3; 22,5

Wirksamkeitsparameter	HR+-Kohorte		Gesamtpopulation (HR+- und HR--Kohorte)	
	Enhertu (N = 331)	Chemotherapie (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Chemotherapie (N = 184)
Vollständiges Ansprechen n (%)	12 (3,6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Teilweises Ansprechen n (%)	164 (49,2)	26 (15,7)	183 (49,1)	28 (15,2)
Ansprechdauer gemäß BICR*				
Median, Monate (95%-KI)	10,7 (8,5; 13,7)	6,8 (6,5; 9,9)	10,7 (8,5; 13,2)	6,8 (6,0; 9,9)

KI = Konfidenzintervall

*Basierend auf Daten des elektronischen Prüfbogens für die HR+-Kohorte: N = 333 für den Enhertu-Arm und N = 166 für den Chemotherapie-Arm.

Bei den vordefinierten Subgruppen war ein einheitlicher Nutzen in Bezug auf das OS und das PFS zu beobachten. Dies schloss auch den HR-Status, eine frühere CDK4/6i-Behandlung, die Anzahl der früheren Chemotherapien sowie den IHC 1+- und IHC 2+/ISH--Status ein. In der HR--Subgruppe betrug das mediane OS von Patienten, die in den Enhertu-Arm randomisiert wurden, 18,2 Monate (95%-KI: 13,6, nicht schätzbar), verglichen mit 8,3 Monaten (95%-KI: 5,6; 20,6) bei Patienten, die in den Chemotherapie-Arm randomisiert wurden; das Hazard Ratio betrug 0,48 (95%-KI: 0,24; 0,95). Das mediane PFS von Patienten, die in den Enhertu-Arm randomisiert wurden, betrug 8,5 Monate (95%-KI: 4,3; 11,7) und das von in den Chemotherapie-Arm randomisierten Patienten 2,9 Monate (95%-KI: 1,4; 5,1); das Hazard Ratio betrug 0,46 (95%-KI: 0,24; 0,89).

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (Gesamtpopulation)

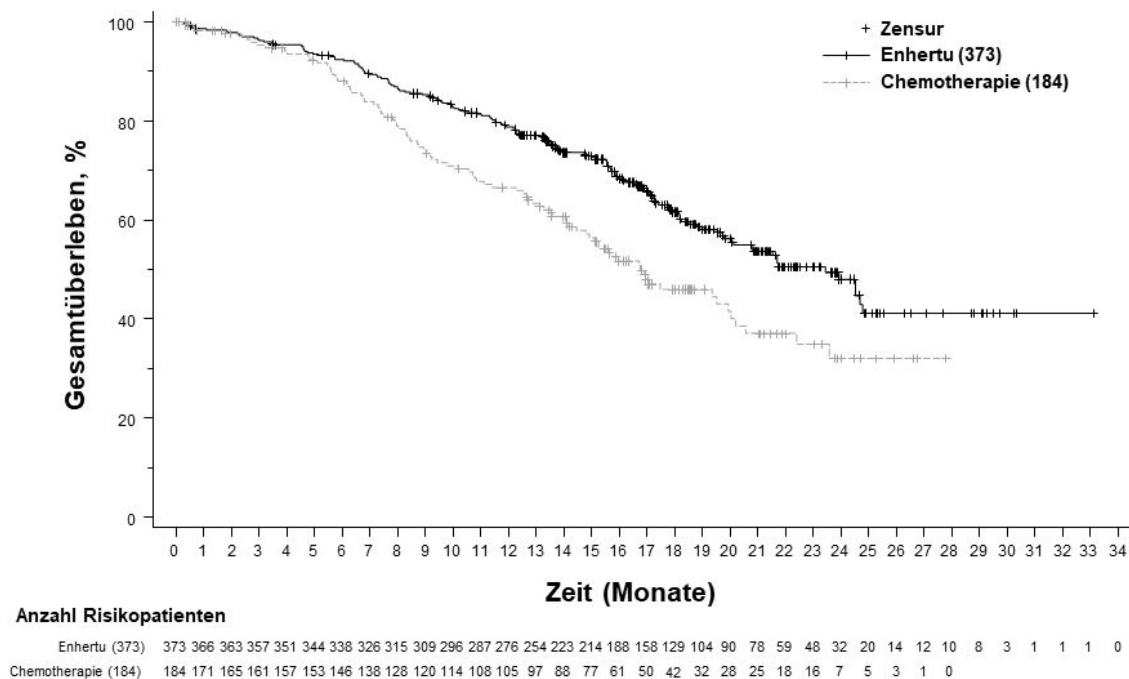
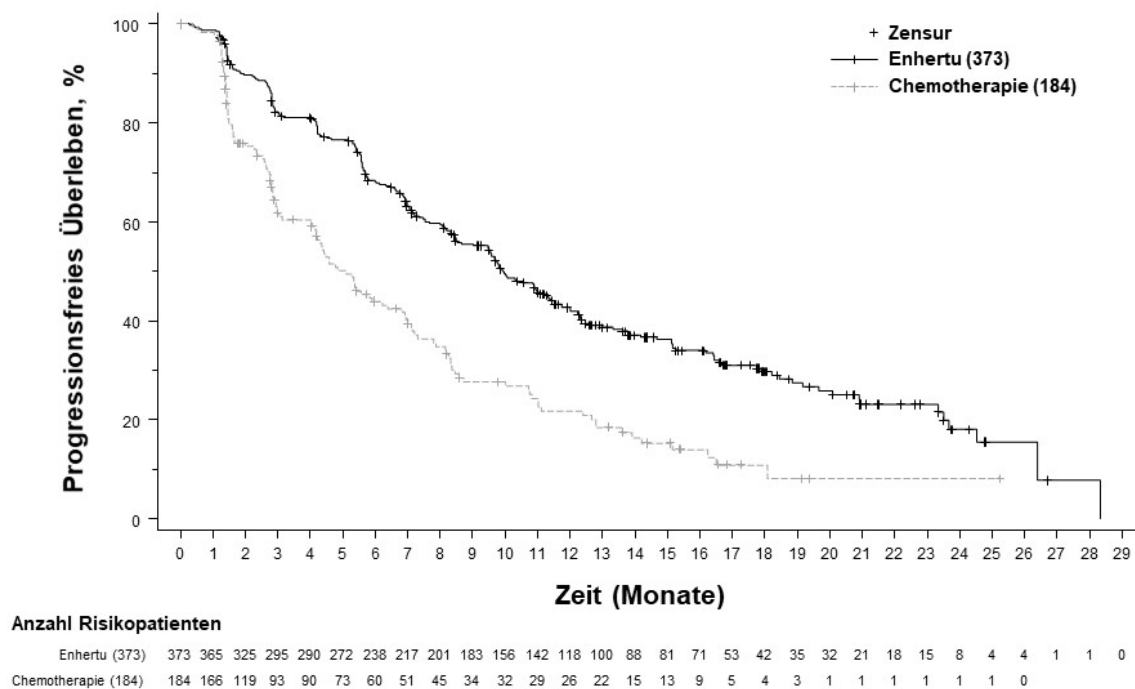


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß BICR (Gesamtüberleben)



Magenkrebs

DESTINY-Gastric02 (NCT04014075)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enhertu wurden in der Studie DESTINY-Gastric02 untersucht, einer multizentrischen, offenen, einarmigen Studie der Phase II, die an Prüfzentren in Europa und den Vereinigten Staaten durchgeführt wurde. Die Studie schloss Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) ein, bei denen es nach einem früheren Trastuzumab-basierten Behandlungsschema zu einem Fortschreiten der Erkrankung gekommen war. Die Patienten mussten einen zentral bestätigten positiven HER2-Status aufweisen, der definiert war als IHC 3+ oder IHC2+/ISH-positiv. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Vorgeschichte von ILD/Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder mit einer ILD/Pneumonitis beim Screening, Patienten mit einer Vorgeschichte von klinisch signifikanten Herzerkrankungen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen. Enhertu wurde als intravenöse Infusion mit 6,4 mg/kg einmal alle drei Wochen bis zum Fortschreiten der Krankheit, zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet. Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die bestätigte ORR, welche durch eine ICR gemäß den RECIST-Kriterien V1.1 bewertet wurde. Sekundäre Endpunkte waren die DOR und das OS.

Bei den 79 Patienten, die in die Studie DESTINY-Gastric02 aufgenommen wurden, lagen zu Studienbeginn folgende demographische und Krankheitsmerkmale vor: medianes Alter 61 Jahre (Bereich: 20 bis 78); 72 % waren männlich; 87 % waren weißhütig, 5,0 % waren asiatisch und 1,0 % waren dunkelhütig oder afroamerikanisch. Die Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 (37 %) oder 1 (63 %); 34 % hatten ein Adenokarzinom des Magens und 66 % ein Adenokarzinom des GEJ; 86 % waren IHC 3+ und 13 % waren IHC 2+/ISH-positiv und 63 % hatten Lebermetastasen.

Die Wirksamkeitsergebnisse für die ORR und DOR sind in Tabelle 7 zusammengefasst.

Tabelle 7: Wirksamkeitsergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 (vollständiges Analyseset*)

Wirksamkeitsparameter	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Daten-Stichtag 08. November 2021</i>	
Bestätigte objektive Ansprechrates [†] % (95%-KI) [‡]	41,8 (30,8; 53,4)
Vollständiges Ansprechen n (%)	4 (5,1)
Teilweises Ansprechen n (%)	29 (36,7)
Ansprechdauer Median [§] , Monate (95%-KI) [¶]	8,1 (5,9; NE)

NE = nicht einschätzbar

*Schließt alle Patienten ein, die mindestens eine Dosis Enhertu erhalten haben

[†]Bewertet durch unabhängige zentrale Überprüfung

[‡]Berechnet nach der Clopper-Pearson-Methode

[§]Basiert auf einer Kaplan-Meier-Schätzung

[¶]Berechnet nach der Brookmeyer-Crowley-Methode

DESTINY-Gastric01 (NCT03329690)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enhertu wurden in der Studie DESTINY-Gastric01 untersucht, einer multizentrischen, offenen, randomisierten Studie der Phase II, die an Prüfzentren in Japan und Südkorea durchgeführt wurde. Diese ergänzende Studie schloss erwachsene Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem HER2-positivem Adenokarzinom des Magens oder des gastroösophagealen Übergangs (GEJ) ein, bei denen es nach mindestens zwei früheren Behandlungsschemata, einschließlich Trastuzumab, einem Fluoropyrimidin und einem Platinderivat, zu einem Fortschreiten der Erkrankung gekommen war. Die Patienten wurden im Verhältnis 2:1 randomisiert einer Behandlung mit entweder Enhertu (N = 126) oder einer Chemotherapie nach Wahl des Arztes – entweder Irinotecan (N = 55) oder Paclitaxel (N = 7) – zugewiesen. Die Tumorproben mussten einen zentral bestätigten positiven HER2-Status aufweisen, der definiert war als IHC 3+ oder IHC 2+/ISH-positiv. Von der Studie ausgeschlossen waren Patienten mit einer Vorgeschichte mit ILD/Pneumonitis, die eine Steroidbehandlung erforderte, oder mit einer ILD/Pneumonitis beim Screening, Patienten mit einer Vorgeschichte von klinisch signifikanten Herzerkrankungen und Patienten mit aktiven Hirnmetastasen. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Krankheit, zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität durchgeführt. Der primäre Wirksamkeitseindpunkt war die unbestätigte objektive Ansprechrates (ORR, *objective response rate*), welche durch eine unabhängige zentrale Überprüfung (ICR, *independent central review*) gemäß den RECIST-Kriterien V1.1 bewertet wurde. Das Gesamtüberleben (OS, *overall survival*), das progressionsfreie Überleben (PFS, *progression-free survival*), die Dauer des Ansprechens (DOR, *duration of response*) und die bestätigte objektive Ansprechrates (ORR, *overall response rate*) waren sekundäre Endpunkte.

Die demographischen und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn waren zwischen den Behandlungsarmen vergleichbar. Unter den 188 Patienten betrug das mediane Alter 66 Jahre (Spanne: 28 bis 82); 76 % waren männlich; 100 % waren asiatisch. Die Patienten hatten einen ECOG-Leistungsstatus von 0 (49 %) oder 1 (51 %); 87 % hatten ein Adenokarzinom des Magens und 13 % ein Adenokarzinom des gastroösophagealen Übergangs (GEJ), 76 % waren IHC 3+ und 23 % waren IHC 2+/ISH-positiv; 54 % hatten Lebermetastasen; 29 % hatten Lungenmetastasen; die Summe der einzelnen Durchmesser der Zielläsionen betrug < 5 cm bei 47 %, ≥ 5 bis < 10 cm bei 30 % und ≥ 10 cm bei 17 %; 55 % hatten zwei und 45 % hatten drei oder mehr frühere Behandlungsschemata in der lokal fortgeschrittenen oder metastasierten Situation erhalten.

Die Wirksamkeitsergebnisse für Enhertu (n = 126) im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Arztes (n = 62) waren eine bestätigte ORR von 40,5 % (95%-KI: 31,8; 49,6) vs. 11,3 % (95%-KI: 4,7; 21,9) (p-Wert < 0,0001). Die Rate des vollständigen Ansprechens lag bei 7,9 % vs. 0 % und die Rate des teilweisen Ansprechens bei 32,5 % vs. 11,3 %. Weitere Wirksamkeitsergebnisse für Enhertu

im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Arztes waren eine mediane DOR von 11,3 Monaten (95%-KI: 5,6; NE) vs. 3,9 Monate (95%-KI: 3,0; 4,9); das mediane OS betrug 12,5 Monate (95%-KI: 9,6; 14,3) vs. 8,4 Monate (95%-KI: 6,9; 10,7; HR = 0,59 [95%-KI: 0,39; 0,88], p-Wert = 0,0097); das PFS betrug 5,6 Monate (95%-KI: 4,3; 6,9) vs. 3,5 Monate (95%-KI: 2,0; 4,3; HR = 0,47 [95%-KI: 0,31; 0,71]).

Eine aktualisierte OS-Analyse, die nach einer vorab festgelegten Zahl von 133 Todesfällen durchgeführt wurde, zeigte für die Behandlung mit Enhertu weiterhin einen Überlebensvorteil gegenüber der Gruppe, die die Behandlung nach Wahl des Arztes erhielt (Hazard Ratio = 0,60). Das mediane OS betrug 12,5 Monate (95%-KI: 10,3; 15,2) in der Enhertu-Gruppe und 8,9 Monate (95%-KI: 6,4; 10,4) in der nach Wahl des Arztes behandelten Gruppe.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen im Anwendungsgebiet Brust- und Magenkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Trastuzumab-Deruxtecan wird intravenös angewendet. Es wurden keine Studien mit anderen Anwendungsarten durchgeführt.

Verteilung

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde das Verteilungsvolumen des zentralen Kompartiments (V_c) von Trastuzumab-Deruxtecan und dem Topoisomerase I-Inhibitor DXd auf 2,68 l bzw. 27,0 l geschätzt.

In vitro lag die mittlere Proteinbindung von DXd in Humanplasma bei etwa 97 %.

In vitro betrug das Verhältnis von Blut- zu Plasmakonzentration von DXd etwa 0,6.

Biotransformation

Trastuzumab-Deruxtecan wird in der Tumorzelle durch lysosomale Enzyme gespalten, wodurch DXd freigesetzt wird.

Es ist zu erwarten, dass der humanisierte monoklonale HER2-IgG1-Antikörper über katabole Vorgänge auf die gleiche Weise wie endogenes IgG zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird.

In-vitro-Studien zur Metabolisierung an menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass DXd hauptsächlich durch CYP3A4 über oxidative Vorgänge verstoffwechselt wird.

Elimination

Nach intravenöser Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs oder HER2-low-Brustkrebs wurde in der populationspharmakokinetischen

Analyse eine Clearance von Trastuzumab-Deruxtecan von 0,41 l/Tag errechnet; die Clearance von DXd betrug 19,6 l/Std. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ war die Clearance von Trastuzumab-Deruxtecan um 16 % höher als bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs. Die Clearance von DXd wurde ausgehend von einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs und lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ auf 446 l/Tag bzw. 401 l/Tag geschätzt. In Zyklus 3 betrug die scheinbare Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) von Trastuzumab-Deruxtecan und freigesetztem DXd etwa 7 Tage. Es wurde eine mäßige Akkumulation (etwa 35 % in Zyklus 3 im Vergleich zu Zyklus 1) von Trastuzumab-Deruxtecan beobachtet.

Nach intravenöser Anwendung von DXd bei Ratten stellten die Fäzes über die Gallenwege den Hauptausscheidungsweg dar. DXd war die am häufigsten vorkommende Komponente in Urin, Fäzes und Galle. Nach einmaliger intravenöser Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan (6,4 mg/kg) bei Affen war freigesetztes unverändertes DXd die in Urin und Fäzes am häufigsten vorkommende Komponente. Die Ausscheidung von DXd wurde beim Menschen nicht untersucht.

Wechselwirkungen *in vitro*

Einfluss von Enhertu auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

In-vitro-Studien weisen darauf hin, dass DXd wesentliche CYP450-Enzyme wie CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A nicht hemmt. *In-vitro*-Studien weisen ferner darauf hin, dass DXd keine Hemmwirkung auf OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, MATE1-, MATE2-K-, P-gp-, BCRP- oder BSEP-Transporter ausübt.

Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Enhertu

In vitro war DXd ein Substrat von P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1, und BCRP. Bei Arzneimitteln, die eine Hemmwirkung auf MATE2-K-, MRP1-, P-gp, OATP1B1- oder BCRP-Transporter ausüben, werden keine bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet (siehe Abschnitt 4.5).

Linearität/Nicht-Linearität

Bei intravenöser Anwendung stieg die Exposition von Trastuzumab-Deruxtecan und freigesetztem DXd im Dosisbereich von 3,2 mg/kg bis 8,0 mg/kg (etwa das 0,6- bis 1,5-Fache der empfohlenen Dosis) mit geringer bis mäßiger interindividueller Variabilität dosisproportional an. Ausgehend von einer populationspharmakokinetischen Analyse lag die interindividuelle Variabilität der Elimination und Clearance von Trastuzumab-Deruxtecan bzw. DXd bei 24 % bzw. 30 % und beim zentralen Verteilungsvolumen bei 15 % bzw. 47 %. Die interindividuelle Variabilität der AUC-Werte (Fläche unter der Serum-Konzentrations-Zeitkurve) von Trastuzumab-Deruxtecan bzw. DXd betrug etwa 8 % bzw. 14 %.

Besondere Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass Alter (20 – 96 Jahre), Abstammung, ethnische Zugehörigkeit, Geschlecht und Körpergewicht keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition gegenüber Trastuzumab-Deruxtecan oder freigesetztem DXd hatten.

Ältere Patienten

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass das Alter (Bereich: 20-96 Jahre) keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab-Deruxtecan hatte.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurde keine spezielle Studie zur eingeschränkten Nierenfunktion durchgeführt. Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit leicht (Kreatinin-Clearance [ClCr] ≥ 60 und < 90 ml/min) oder mäßig (ClCr ≥ 30 und < 60 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion (Schätzung nach Cockcroft-Gault) wurde die Pharmakokinetik von freigesetztem DXd durch eine

leichte oder mäßige Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu einer normalen Nierenfunktion ($\text{ClCr} \geq 90 \text{ ml/min}$) nicht beeinflusst.

Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurde keine spezielle Studie zur eingeschränkten Leberfunktion durchgeführt. Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse sind die Auswirkungen von Veränderungen auf die Pharmakokinetik von Trastuzumab-Deruxtecan bei Patienten mit Gesamtbilirubin $\leq 1,5 \times \text{ULN}$, unabhängig vom AST-Wert, klinisch nicht von Bedeutung. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patienten mit Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis $3 \times \text{ULN}$, unabhängig vom AST-Wert, vor, um Schlussfolgerungen ziehen zu können, und es sind keine Daten zu Patienten mit Gesamtbilirubin $> 3 \times \text{ULN}$, unabhängig vom AST-Wert, verfügbar (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Kinder und Jugendliche

Es wurden keine Studien zur Untersuchung der Pharmakokinetik von Trastuzumab-Deruxtecan bei Kindern und Jugendlichen durchgeführt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Expositionen gegenüber dem Topoisomerase-I-Inhibitor (DXd) unterhalb der klinischen Plasmaexposition wurden bei Tieren nach Verabreichung von Trastuzumab-Deruxtecan Toxizitäten in lymphatischen und hämatopoetischen Organen, Darm, Niere, Lunge, Hoden und Haut beobachtet. Bei diesen Tieren waren die Expositionen gegenüber dem Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK) ähnlich oder lagen über der klinischen Plasmaexposition.

DXd erwies sich sowohl in einem *In-vivo*-Knochenmark-Mikronukleus-Test bei Ratten als auch in einem *In-vitro*-Aberrationstest mit Lungenchromosomen des chinesischen Hamsters als klastogen und war in einem *In-vitro*-Rückmutationstest an Bakterien nicht mutagen.

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Trastuzumab-Deruxtecan durchgeführt.

Es wurden keine speziellen Fertilitätsstudien mit Trastuzumab-Deruxtecan durchgeführt. Ausgehend von den Ergebnissen allgemeiner Toxizitätsstudien an Tieren kann Trastuzumab-Deruxtecan die männliche Fortpflanzungsfunktion und Fertilität beeinträchtigen.

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- oder Entwicklungstoxizität mit Trastuzumab-Deruxtecan an Tieren durchgeführt. Ausgehend von den Ergebnissen allgemeiner Toxizitätsstudien an Tieren waren Trastuzumab-Deruxtecan und DXd toxisch für Zellen mit schneller Zellteilung (lymphatische/hämatopoetische Organe, Darm oder Hoden), und DXd war genotoxisch, was auf ein Potenzial für Embryotoxizität und Teratogenität schließen lässt.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

L-Histidin
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat
Saccharose
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Zur Rekonstitution oder Verdünnung darf keine Natriumchloridlösung für Infusionen verwendet werden, da sie zur Partikelbildung führen kann.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche:

4 Jahre

Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für bis zu 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen.

Vom mikrobiologischen Standpunkt aus betrachtet, sollte die Lösung sofort verwendet werden. Wird die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet, unterliegen Aufbewahrungsdauer und -bedingungen der gebrauchsfertigen Lösung vor der Anwendung der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, es sei denn, die Rekonstitution erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

Verdünnte Lösung

Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung sofort zu verwenden. Wird die Lösung nicht sofort verwendet, kann die rekonstituierte, in Infusionsbeuteln mit 5%iger Glukoselösung verdünnte Lösung lichtgeschützt für bis zu 4 Stunden bei Raumtemperatur (≤ 30 °C) oder für bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Diese Aufbewahrungsfristen gelten ab dem Zeitpunkt der Rekonstitution.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C – 8 °C).

Nicht einfrieren.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Enhertu wird in 10-ml-Durchstechflaschen aus braunem Borosilikatglas Typ 1 geliefert, die mit einem mit Fluorharz laminierten Butylkautschuk-Stopfen und einer gelben Flip-off-Bördelkappe aus Polypropylen/Aluminium verschlossen sind.

Jede Schachtel enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Zur Vermeidung von Arzneimittelfehlern ist es wichtig, die Etiketten der Durchstechflaschen zu überprüfen und sicherzustellen, dass das zubereitete und angewendete Arzneimittel tatsächlich Enhertu (Trastuzumab-Deruxtecan) ist und nicht Trastuzumab oder Trastuzumab-Emtansin.

Es sollten geeignete Verfahren für die Zubereitung von chemotherapeutischen Arzneimitteln angewendet werden. Bei den folgenden Rekonstitutions- und Verdünnungsverfahren muss eine geeignete aseptische Technik angewendet werden.

Rekonstitution

- Unmittelbar vor der Verdünnung rekonstituieren.

- Für eine volle Dosis kann mehr als eine Durchstechflasche erforderlich sein. Berechnen Sie die Dosis (mg), das erforderliche Gesamtvolumen der rekonstituierten Enhertu-Lösung und die benötigte Anzahl Durchstechflaschen mit Enhertu (siehe Abschnitt 4.2).
- Rekonstituieren Sie jede 100-mg-Durchstechflasche mithilfe einer sterilen Spritze, indem Sie langsam 5 ml Wasser für Injektionszwecke in jede Durchstechflasche injizieren, um eine Endkonzentration von 20 mg/ml zu erhalten.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche behutsam, bis sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Nicht schütteln.
- Wird die Lösung nicht sofort verwendet, können die rekonstituierten Enhertu-Durchstechflaschen ab dem Zeitpunkt der Rekonstitution lichtgeschützt für bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.
- Das rekonstituierte Arzneimittel enthält kein Konservierungsmittel und ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Verdünnung

- Die berechnete Menge aus der/den Durchstechflasche(n) in eine sterile Spritze aufziehen. Die rekonstituierte Lösung auf Partikel und Verfärbung kontrollieren. Die Lösung muss klar und farblos bis hellgelb sein. Nicht verwenden, wenn sichtbare Partikel vorhanden sind oder wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist.
- Das berechnete Volumen rekonstituiertes Enhertu in einem Infusionsbeutel verdünnen, der 100 ml 5%ige Glukoselösung enthält. Keine Natriumchloridlösung verwenden (siehe Abschnitt 6.2). Ein Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid oder Polyolefin (Copolymer aus Ethylen und Polypropylen) wird empfohlen.
- Den Infusionsbeutel vorsichtig umdrehen, damit sich die Lösung gut mischen kann. Nicht schütteln.
- Den Infusionsbeutel zum Schutz vor Licht abdecken.
- Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, kann der Beutel lichtgeschützt bei Raumtemperatur für bis zu 4 Stunden, einschließlich Zubereitung und Infusion, oder für bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.
- Alle in der Durchstechflasche verbliebenen, nicht verwendeten Reste der Lösung sind zu entsorgen.

Anwendung

- Wenn die zubereitete Infusionslösung gekühlt (2 °C bis 8 °C) gelagert wurde, wird empfohlen, die Lösung vor der Anwendung lichtgeschützt stehen zu lassen, bis sie Raumtemperatur angenommen hat.
- Enhertu ist als intravenöse Infusion nur über ein Infusionsbesteck mit einem 0,20-µm- oder 0,22-µm-In-line-Filter aus Polyethersulfon (PES) oder Polysulfon (PSU) zu geben.
- Die Initialdosis ist als 90-minütige intravenöse Infusion zu geben. Wenn die vorausgegangene Infusion gut vertragen wurde, können die nachfolgenden Dosen von Enhertu als 30-minütige Infusionen gegeben werden. Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion anwenden (siehe Abschnitt 4.2).
- Den Infusionsbeutel zum Schutz vor Licht abdecken.
- Enhertu nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder andere Arzneimittel nicht über denselben intravenösen Zugang geben.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstraße 48
81379 München
Deutschland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1508/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 18. Januar 2021
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 28. Oktober 2022

10. STAND DER INFORMATION

Jänner 2023

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.