

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ 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

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

Patienten, die mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelt wurden, 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.

Dosierung

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.

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. Entsprechend den örtlichen Behandlungsgepflogenheiten können je nach Verträglichkeit für den Patienten zur Prophylaxe oder Behandlung Antiemetika gegeben werden.

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

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 (Die Initialdosis ist 5,4 mg/kg)	Anzuwendende Dosis
Erste Dosisreduktion	4,4 mg/kg
Zweite Dosisreduktion	3,2 mg/kg
Bedarf für eine weitere Dosisreduktion	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

Nebenwirkung	Schweregrad		Anpassung der Behandlung
			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 absetzen, dann Dosis beibehalten.
	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 absetzen. • Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 1).
Febrile Neutropenie	Absolute Neutrophilenzahl von weniger als $1,0 \times 10^9/l$ und Körpertemperatur über $38,3 \text{ °C}$ oder mehr als eine Stunde andauernder Anstieg der Körpertemperatur auf 38 °C oder höher.		<ul style="list-style-type: none"> • Enhertu bis zur Rückbildung absetzen. • 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 von 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 4.03, NCI-CTCAE v.4.03).

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 kann aufgrund unzureichender Daten nicht bestimmt werden. Bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Nierenfunktion wurde eine höhere Inzidenz von ILD von Grad 1 und 2 festgestellt. Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Nierenfunktion sind sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitt 5.2).

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 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 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 Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen oder so lange, bis sich die klinischen Befunde und die Befunde des Thorax-CTs vollständig zurückgebildet haben. Anschließend ist die Kortikosteroidbehandlung über 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 können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben.

Neutropenie

Fälle von Neutropenie, einschließlich fieberhafter Neutropenie, 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. Unter den 234 Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die mit 5,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden, wurde über drei Fälle (1,3 %) von asymptomatischer Abnahme der LVEF berichtet, von denen 2 (0,9 %) Grad 2 und 1 (0,4 %) Grad 3 waren. Die beobachtete Häufigkeit der Abnahme der LVEF, basierend auf Laborparametern (Echokardiogramm oder ein Multigated-Acquisition[MUGA]-Scan) betrug 37 (16,9 %); alle waren Grad 2. Es wurde keine Abnahme der LVEF auf weniger als 40 % oder eine absolute Abnahme gegenüber dem Ausgangswert von mehr als 20 % beobachtet. Die Behandlung mit Enhertu wurde nicht bei Patienten mit einer LVEF von weniger als 50 % vor Therapiebeginn untersucht (siehe Abschnitt 4.8).

Vor Beginn der Enhertu-Behandlung und in regelmäßigen Abständen während der Behandlung sollten je nach klinischer Indikation Standarduntersuchungen der Herzfunktion (Echokardiogramm oder ein MUGA-Scan) zur Beurteilung der LVEF durchgeführt 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 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 oder schwer 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-Hemmers 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 Enhertu 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, Kopfschmerz oder Schwindelgefühl leiden (siehe Abschnitt 4.8).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (79,9 %), Erschöpfung (60,3 %), Erbrechen (48,7 %), Alopezie (46,2 %), Obstipation (35,9 %), verminderter Appetit (34,6 %), Anämie (33,8 %), Neutropenie (32,5 %), Diarrhoe (30,8 %), Thrombozytopenie (23,1 %), Husten (21,4 %), Leukopenie (20,5 %) und Kopfschmerz (20,1 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen mit Schweregrad ≥ 3 gemäß den Common Terminology Criteria for Adverse Events (Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) des National Cancer Institute (NCI-CTCAE) Version 4.03 waren Neutropenie (18,8 %), Anämie (9,0 %), Übelkeit (6,8 %), Erschöpfung (6,4 %), Leukopenie (5,6 %), Lymphopenie (5,1 %), Erbrechen (4,3 %), Thrombozytopenie (4,3 %), Hypokaliämie (3,4 %), interstitielle Lungenerkrankung (ILD, 3,0 %), Diarrhoe (2,6 %), febrile Neutropenie (1,7 %), Dyspnoe (1,7 %), Abdominalschmerz (1,3 %), verminderter Appetit (1,3 %) und erhöhte Alanin-Aminotransferase-Werte (1,3 %). Bei 2,6 % der Patienten führte die ILD zum Tod.

Behandlungsunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen traten bei 27 % der mit Enhertu behandelten Patienten auf. Die häufigsten mit einer Behandlungsunterbrechung verbundenen Nebenwirkungen waren Neutropenie (14,5 %), Anämie (3,4 %), Infektionen der oberen Atemwege (3,0 %), Leukopenie (3,0 %), ILD (2,6 %), Thrombozytopenie (2,6 %) und Erschöpfung (2,1 %). Zu Dosisreduktionen kam es bei 15 % der mit Enhertu behandelten Patienten. Die häufigsten mit einer Dosisreduktion verbundenen Nebenwirkungen waren Erschöpfung (3,8 %), Übelkeit (3,4 %) und Neutropenie (3,4 %). Zu Behandlungsunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 12 % der mit Enhertu behandelten Patienten. Die häufigste mit einem dauerhaften Absetzen der Behandlung verbundene Nebenwirkung war eine ILD (9,4 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Sicherheit von Enhertu wurde in einer gepoolten Analyse von 234 Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs untersucht, die im Rahmen von klinischen Studien mindestens eine Dosis Enhertu von 5,4 mg/kg erhielten. Die mediane Expositionsdauer gegenüber Enhertu betrug 9,8 Monate (Bereich: 0,7 bis 37,1 Monate).

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 ($\geq 1/1.000$; $1/100$); selten ($\geq 1/10.000$; $1/1.000$); sehr selten ($< 1/10.000$) 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 Trastuzumab-Deruxtecán behandelt wurden

Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Gruppenbezeichnung	Häufigkeit
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Infektion der oberen Atemwege ^a	Sehr häufig
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Neutropenie ^b	Sehr häufig
Anämie ^c	Sehr häufig
Leukopenie ^d	Sehr häufig
Lymphopenie ^e	Sehr häufig
Thrombozytopenie ^f	Sehr häufig
Febrile Neutropenie	Häufig
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Hypokaliämie	Sehr häufig
Verminderter Appetit	Sehr häufig

Systemorganklasse/bevorzugter Begriff oder Gruppenbezeichnung	Häufigkeit
Erkrankungen des Nervensystems	
Kopfschmerz ^g	Sehr häufig
Schwindelgefühl	Sehr häufig
Augenerkrankungen	
Trockenes Auge	Sehr häufig
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Interstitielle Lungenerkrankung ^h	Sehr häufig
Dyspnoe	Sehr häufig
Husten	Sehr häufig
Epistaxis	Sehr häufig
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Übelkeit	Sehr häufig
Erbrechen	Sehr häufig
Diarrhoe	Sehr häufig
Abdominalschmerz ⁱ	Sehr häufig
Obstipation	Sehr häufig
Stomatitis ^j	Sehr häufig
Dyspepsie	Sehr häufig
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Alopezie	Sehr häufig
Ausschlag ^k	Sehr häufig
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Erschöpfung ^l	Sehr häufig
Untersuchungen	
Alanin-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig
Aspartat-Aminotransferase erhöht	Sehr häufig
Verminderte Ejektionsfraktion ^m	Sehr häufig
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	
Infusionsbedingte Reaktionen ⁿ	Häufig

^a Umfasst Influenza, influenza-ähnliche Erkrankung und Infektion der oberen Atemwege.

^b Umfasst Neutropenie und erniedrigte Neutrophilenzahl.

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

^d Umfasst Leukopenie und erniedrigte Leukozytenzahl.

^e Umfasst Lymphopenie und erniedrigte Lymphozytenzahl.

^f Umfasst Thrombozytopenie und erniedrigte Thrombozytenzahl.

^g Umfasst Kopfschmerz, Sinus-Kopfschmerz und Migräne.

^h Interstitielle Lungenerkrankung umfasst Ereignisse, die der ILD zugeordnet wurden: Pneumonitis, interstitielle Lungenerkrankung, Atemversagen, organisierende Pneumonie, akutes Atemversagen, Lungeninfiltration, Lymphangitis und Alveolitis.

- ⁱ Umfasst abdominale Beschwerden, Schmerzen im Gastrointestinaltrakt, Abdominalschmerz, Unterbauchschmerzen und Oberbauchschmerzen.
- ^j Umfasst Stomatitis, Aphthen, Mundulzera, Erosion der Mundschleimhaut und Blasenbildung der Mundschleimhaut.
- ^k Umfasst Ausschlag, pustulöser Ausschlag und makulo-papulöser Ausschlag.
- ^l Umfasst Erschöpfung und Asthenie.
- ^m Umfasst Laborparameter zur Abnahme der LVEF (n = 37) und/oder die bevorzugten Begriffe verminderte Ejektionsfraktion (n = 3), Herzinsuffizienz (n = 1) und kongestive Herzinsuffizienz (n = 1).
- ⁿ Fälle von infusionsbedingten Reaktionen umfassen infusionsbedingte Reaktion (n = 4), Überempfindlichkeit (n = 1) und Flush (n = 1).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Interstitielle Lungenerkrankung

In klinischen Studien (n = 234) trat eine ILD bei 15,0 % der Patienten auf. Die meisten Fälle von ILD waren Grad 1 (3,0 %), Grad 2 (8,5 %) oder Grad 3 (0,4 %). Ereignisse des Grades 5 traten bei 3,0 % der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 5,5 Monate (Bereich: 1,2 bis 20,8) (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

Neutropenie

In klinischen Studien (n = 234) wurde bei 32,5 % der Patienten über eine Abnahme der Neutrophilenzahl berichtet, und bei 18,8 % kam es zu Ereignissen von Grad 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 53 Tage (Bereich: 8 Tage bis 18,0 Monate) und die mediane Zeit bis zum ersten Ereignis betrug 22 Tage (Bereich: 2 Tage bis 9,0 Monate). Über febrile Neutropenie wurde bei 1,7 % der Patienten berichtet (siehe Abschnitt 4.2).

Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität. Über alle in klinischen Studien untersuchten Dosen hinweg entwickelten 0,6 % (4/640) der auswertbaren Patienten nach der Behandlung mit Enhertu Antikörper gegen Trastuzumab-Deruxtecan. 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

Von den 234 Patienten mit HER2-positivem Brustkrebs, die mit 5,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden, waren 26 % 65 Jahre oder älter und 5 % 75 Jahre oder älter. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter (49 %) wurde eine höhere Inzidenz von Nebenwirkungen des Grades 3-4 im Vergleich zu jüngeren Patienten (39 %) beobachtet, was zu mehr Behandlungsabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen führte.

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.

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: Trastuzumab-Deruxtecan, ATC-Code: L01XC41

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

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 %); weißhäutig (54,9 %), asiatisch (38,0 %), dunkelhäutig 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 4 dargestellt.

Tabelle 4: 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 Subgruppen beobachtet, die auf der Grundlage einer Vorbehandlung mit Pertuzumab und des Hormonrezeptorstatus vorab festgelegt wurden.

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 Brustkrebs 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 2,77 l bzw. 2,74 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

Auf der Grundlage einer populationspharmakokinetischen Analyse wurde die Clearance von Trastuzumab-Deruxtecan nach intravenöser Anwendung bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs auf 0,42 l/Tag und die Clearance von DXd auf 19,2 l/Std. 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 Enherthu 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 Enherthu

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 etwa 25 % und beim zentralen Verteilungsvolumen bei etwa 16 % bzw. 42 %. 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 (23-96 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: 23-96 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 (ClCr ≥ 90 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 $\leq 1,5$ x ULN, unabhängig vom AST-Wert, klinisch nicht von Bedeutung. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patienten mit Gesamtbilirubin $> 1,5$ bis 3 x ULN, unabhängig vom AST-Wert, vor, um Schlussfolgerungen ziehen zu können, und es sind keine Daten zu Patienten mit Gesamtbilirubin > 3 x 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) unter 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
Sucrose
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:

2 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.
- 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.
- 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

- 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).
- 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

10. STAND DER INFORMATION

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

ANHANG II

- A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**
- E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

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

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstraße 1
85276 Pfaffenhofen
Deutschland

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel, das der Verschreibungspflicht unterliegt (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) legt den ersten PSUR für dieses Arzneimittel innerhalb von 6 Monaten nach der Zulassung vor.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-

Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

Für die sichere und wirksame Verwendung des Arzneimittels sind zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung erforderlich.

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) muss vor der Markteinführung in jedem Mitgliedstaat den Inhalt und das Format des Schulungsmaterials, einschließlich der Kommunikationsmedien, sowie die Verteilungsmodalitäten und alle anderen Aspekte des Programms mit der zuständigen nationalen Behörde abstimmen. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen stellt sicher, dass in jedem Mitgliedstaat, in dem ENHERTU (Trastuzumab-Deruxtecan) in Verkehr gebracht wird, alle Ärzte/medizinisches Fachpersonal und Patienten/Betreuer, von denen erwartet wird, dass sie ENHERTU (Trastuzumab-Deruxtecan) verschreiben, abgeben und erhalten, Zugang zu den folgenden Schulungsmaterialien haben bzw. ihnen dieses über Berufsverbände zur Verfügung gestellt wird:

I) Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal für ILD/Pneumonitis

Der Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal soll folgende Hauptelemente enthalten:

- Zusammenfassung wichtiger Ergebnisse der durch Trastuzumab-Deruxtecan induzierten ILD/Pneumonitis (z. B. Häufigkeit, Grad, Zeit bis zum Auftreten), die in der klinischen Studie beobachtet wurden
- Beschreibung der angemessenen Überwachung und Beurteilung der ILD/Pneumonitis bei Patienten, die Trastuzumab-Deruxtecan erhalten
- Genaue Beschreibung der Behandlung von ILD/Pneumonitis bei Patienten, die mit Trastuzumab-Deruxtecan behandelt werden, einschließlich Anleitung zur Unterbrechung, Reduzierung und zum Absetzen der Behandlung bei ILD/Pneumonitis
- Erinnerung für Ärzte/das medizinische Fachpersonal, dass die Informationen über Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis bei jedem Patientenbesuch zu wiederholen sind, einschließlich des Zeitpunkts, zu dem der Patient Rat beim Arzt/medizinischen Fachpersonal einholen sollte (z. B. die Symptome, auf die zu achten ist; die Wichtigkeit, geplante Termine einzuhalten).
- Erinnerung für Ärzte/das medizinische Fachpersonal, dem Patienten die Patientenkarte auszuhändigen, einschließlich des Hinweises, dass der Patient die Patientenkarte jederzeit mit sich tragen sollte.

Patientenkarte

Die Patientenkarte soll folgende Hauptelemente enthalten:

- Beschreibung der wichtigen Risiken von ILD/Pneumonitis in Zusammenhang mit der Anwendung von Trastuzumab-Deruxtecan
- Beschreibung der wichtigsten Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis und Hinweise, wann die Patienten sich an einen Arzt/das medizinische Fachpersonal wenden sollten
- Kontaktdaten des Arztes, der Trastuzumab-Deruxtecan verordnet
- Querverweis auf Packungsbeilage.

II) Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal zur Vermeidung von Medikationsfehlern

Der Leitfaden für Ärzte/medizinisches Fachpersonal soll folgende Hauptelemente enthalten:

- Warnhinweis für Ärzte/medizinisches Fachpersonal wegen eines potenziellen Verwechslungsrisikos zwischen Enhertu (Trastuzumab-Deruxtecan) und anderen Trastuzumab-haltigen Arzneimitteln und dem gegen HER2 gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Kadcyła® (Trastuzumab-Emtansin)
- Maßnahmen zur Risikominderung von Verschreibungsfehlern aufgrund von Ähnlichkeiten der Wirkstoffnamen und Maßnahmen zur Vermeidung von Fehlern während der Verschreibungsphase durch Ärzte

- Vergleich des kommerziellen Erscheinungsbildes zwischen Enhertu (Trastuzumab-Deruxtecan) und anderen Trastuzumab-haltigen Produkten und dem gegen HER2 gerichteten Antikörper-Wirkstoff-Konjugat Kadcyla® (Trastuzumab-Emtansin)
- Mögliche Strategien der Risikominderung zur Vermeidung von Fehlern in der Herstellungsphase durch Apotheker
- Genaue Angaben zu Dosierung, Art der Verabreichung und Zubereitung sowie Anweisungen zur Vermeidung von Medikationsfehlern während der Verabreichungsphase durch das Pflegepersonal.

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist, und gemäß Artikel 14a(4) der Verordnung (EG) Nr. 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, folgende Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	Fällig am
Zur Bestätigung der Wirksamkeit und Sicherheit von Enhertu bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit nicht resezierbarem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs, die zwei oder mehr vorherige Anti-HER2-basierte Therapien erhalten haben, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Zwischenergebnisse der Studie DS-8201-A-U301 vorlegen, einer multizentrischen, randomisierten, offenen, verumkontrollierten Phase-III-Studie mit Enhertu im Vergleich zu einer Behandlung nach Wahl des Prüfarztes bei Patienten mit HER2-positivem, nicht resezierbarem bzw. metastasierendem Brustkrebs, die mit HER2-Standardtherapien, einschließlich T-DM1, vorbehandelt wurden.	März 2022

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Trastuzumab-Deruxtecan

2. WIRKSTOFF(E)

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.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

Zytotoxisch

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

8. VERFALLDATUM

verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern (2 °C bis 8 °C).
Nicht einfrieren.

10. GEBEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstraße 48
81379 München
Deutschland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/20/1508/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DER DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Trastuzumab-Deruxtecan
Zur i.v. Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

3. VERFALLDATUM

verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Lot

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

100 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung Trastuzumab-Deruxtecan

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihnen dieses Arzneimittels gegeben wird, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Enhertu und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Enhertu beachten?
3. Wie wird Enhertu angewendet?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Enhertu aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Enhertu und wofür wird es angewendet?

Was Enhertu ist

Enhertu ist ein Krebsmedikament, das den Wirkstoff Trastuzumab-Deruxtecan enthält. Ein Teil des Arzneimittels ist ein monoklonaler Antikörper, der spezifisch an Zellen bindet, auf deren Oberfläche sich das Protein HER2 befindet (HER2-positiv), wie dies bei einigen Brustkrebszellen der Fall ist. Der andere wirksame Teil von Enhertu ist DXd, eine Substanz, die Krebszellen abtöten kann. Sobald sich das Arzneimittel an HER2-positive Krebszellen gebunden hat, gelangt DXd in die Zellen und tötet diese ab.

Wofür Enhertu angewendet wird

Enhertu wird zur Behandlung von Erwachsenen angewendet, die:

- **an HER2-positivem Brustkrebs** erkrankt sind, der sich auf andere Teile des Körpers ausgebreitet hat oder nicht operativ entfernt werden kann; und
- bereits mindestens zwei andere Behandlungen gegen HER2-positiven Brustkrebs versucht haben.

2. Was sollten Sie vor der Anwendung von Enhertu beachten?

Sie dürfen nicht mit Enhertu behandelt werden,

- wenn Sie allergisch gegen Trastuzumab-Deruxtecan oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Wenn Sie sich nicht sicher sind, ob Sie gegen den Wirkstoff allergisch sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Enhertu erhalten.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder dem medizinischen Fachpersonal, bevor Sie Enhertu erhalten oder während der Behandlung, wenn:

- Sie an Husten, Kurzatmigkeit, Fieber oder anderen neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Atemproblemen leiden. Dies können Symptome einer schwerwiegenden und potenziell lebensbedrohlichen Lungenerkrankung sein, die als interstitielle Lungenerkrankung bezeichnet wird.
- bei Ihnen Schüttelfrost, Fieber, wunde Stellen im Mund, Bauchschmerzen oder Schmerzen beim Wasserlassen auftreten. Diese können Symptome einer Infektion sein, die durch eine verminderte Anzahl weißer Blutkörperchen verursacht wird, die als Neutrophile bezeichnet werden.
- Sie an neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Kurzatmigkeit, Husten, Müdigkeit, geschwollenen Knöcheln oder Beinen, unregelmäßigem Herzschlag, plötzlicher Gewichtszunahme, Schwindelgefühl oder Bewusstseinsverlust leiden. Diese können Symptome einer Erkrankung sein, bei der Ihr Herz nicht richtig pumpen kann (verminderte linksventrikuläre Auswurfraction).
- Sie an Leberproblemen leiden. Ihr Arzt muss Ihre Leber unter Umständen überwachen, während Sie mit diesem Arzneimittel behandelt werden.

Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Enhertu Untersuchungen bei Ihnen durchführen.

Kinder und Jugendliche

Enhertu wird nicht für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren empfohlen. Der Grund dafür ist, dass keine Informationen über die Wirkung dieses Arzneimittels in dieser Altersgruppe vorliegen.

Anwendung von Enhertu zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen.

Schwangerschaft, Stillzeit, Empfängnisverhütung und Fortpflanzungsfähigkeit

- **Schwangerschaft**
Die Anwendung von Enhertu während der Schwangerschaft wird **nicht empfohlen**, da dieses Arzneimittel zu Schäden beim ungeborenen Kind führen kann.
Sprechen Sie unverzüglich mit Ihrem Arzt, wenn Sie schwanger sind oder vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, vor oder während der Behandlung schwanger zu werden.
- **Stillzeit**
Sie dürfen während der Enhertu-Behandlung und für mindestens 7 Monate nach Ihrer letzten Dosis **nicht stillen**. Der Grund dafür ist, dass nicht bekannt ist, ob Enhertu in die Muttermilch übergeht. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt darüber.
- **Empfängnisverhütung**
Während der Behandlung mit Enhertu muss eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode angewendet werden, um eine Schwangerschaft zu vermeiden.

Frauen, die mit Enhertu behandelt werden, müssen die Empfängnisverhütung für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu fortsetzen.

Männer, die mit Enhertu behandelt werden und eine Partnerin haben, die schwanger werden kann, müssen eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden, und zwar:

- während der Behandlung sowie
- für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die für Sie am besten geeignete Empfängnisverhütungsmethode. Sprechen Sie auch mit Ihrem Arzt bevor Sie Ihre Empfängnisverhütung absetzen.

- **Fortpflanzungsfähigkeit**

Wenn Sie ein Mann sind und mit Enhertu behandelt werden, dürfen Sie in einem Zeitraum von 4 Monaten nach der Behandlung kein Kind zeugen und sollten sich vor der Behandlung im Hinblick auf eine Spermakonservierung beraten lassen, da dieses Arzneimittel Ihre Fortpflanzungsfähigkeit beeinträchtigen kann. Besprechen Sie dies daher mit Ihrem Arzt, bevor Sie die Behandlung beginnen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es ist unwahrscheinlich, dass Enhertu Ihre Fähigkeit zum Führen eines Fahrzeugs oder zum Bedienen von Maschinen verringert. Vorsicht ist jedoch geboten, wenn Sie sich müde fühlen, Ihnen schwindelig ist oder Sie Kopfschmerzen haben.

3. Wie wird Enhertu angewendet?

Sie erhalten die Behandlung mit Enhertu in einem Krankenhaus oder einer Klinik:

- Die empfohlene Dosis Enhertu beträgt 5,4 mg pro Kilogramm Körpergewicht alle 3 Wochen.
- Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal werden Ihnen Enhertu über eine Infusion („Tropf“) in eine Vene geben.
- Ihre erste Infusion wird über einen Zeitraum von 90 Minuten gegeben. Wenn diese gut verläuft, kann die Infusion bei Ihren nächsten Besuchen über einen Zeitraum von 30 Minuten gegeben werden.
- Ihr Arzt wird entscheiden, wie viele Behandlungen Sie benötigen.
- Wenn bei Ihnen in Zusammenhang mit der Infusion Symptome auftreten, können Ihr Arzt oder das medizinische Fachpersonal Ihre Behandlung verlangsamen, unterbrechen oder ganz abbrechen.
- Ihr Arzt wird vor und während der Behandlung mit Enhertu Untersuchungen bei Ihnen durchführen, die Folgendes umfassen können:
 - Blutuntersuchungen zur Überprüfung Ihrer Blutzellen, Leber und Nieren
 - Untersuchungen zur Überprüfung von Herz und Lunge
- In Abhängigkeit von Ihren Nebenwirkungen kann Ihr Arzt Ihre Dosis senken oder Ihre Behandlung vorübergehend unterbrechen oder dauerhaft absetzen.

Wenn Sie einen Termin für die Enhertu-Behandlung vergessen haben

Wenden Sie sich umgehend an Ihren Arzt und vereinbaren Sie einen neuen Termin.

Es ist sehr wichtig, dass Sie keine Dosis dieses Arzneimittels versäumen.

Wenn Sie die Anwendung von Enhertu abbrechen

Brechen Sie die Behandlung mit Enhertu nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder an das medizinische Fachpersonal.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenn bei Ihnen Nebenwirkungen auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind.

Sprechen Sie sofort mit Ihrem Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken. Diese können Anzeichen für eine schwerwiegende, möglicherweise lebensbedrohliche Erkrankung sein. Eine sofortige ärztliche Behandlung kann eventuell verhindern, dass diese Probleme noch schwerwiegender werden.

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Eine als interstitielle Lungenerkrankung bezeichnete Krankheit mit Symptomen wie Husten, Kurzatmigkeit, Fieber oder anderen neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden Atemproblemen.
- Eine Infektion, die durch eine verminderte Anzahl von Neutrophilen (eine Art weißer Blutkörperchen) verursacht wird und Symptome wie Schüttelfrost, Fieber, wunde Stellen im Mund, Bauchschmerzen oder Schmerzen beim Wasserlassen umfassen kann.
- Eine Herzerkrankung, die als verminderte linksventrikuläre Auswurffraktion bezeichnet wird und mit Symptomen wie neu aufgetretener oder sich verschlimmernder Kurzatmigkeit, Husten, Müdigkeit, geschwollenen Knöcheln oder Beinen, unregelmäßigem Herzschlag, plötzlicher Gewichtszunahme, Schwindelgefühl oder Bewusstseinsverlust einhergehen kann.

Sonstige Nebenwirkungen

Informieren Sie Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal, wenn Sie eine der folgenden Nebenwirkungen bemerken:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Übelkeit, Erbrechen
- Verstopfung
- Abdominalschmerzen (Bauchschmerzen), Verdauungsstörungen
- verminderter Appetit
- Durchfall
- Müdigkeit
- Haarausfall, Ausschlag
- Husten
- Kopfschmerzen
- Infektionen des Nasen-Rachen-Raumes, einschließlich grippeähnlicher Symptome
- Blasen im oder um den Mund
- Atembeschwerden
- Nasenbluten
- trockenes Auge
- Schwindelgefühl
- niedriger Kaliumspiegel in Bluttests
- erniedrigte Zahl von roten oder weißen Blutkörperchen oder Blutplättchen in Bluttests
- erhöhte Spiegel der Leberenzyme Aspartat-Aminotransferase oder Alanin-Aminotransferase in Bluttests

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Reaktionen auf die Infusion des Arzneimittels, die Fieber, Schüttelfrost, anfallsartig auftretende Rötung der Haut, Juckreiz oder Hautausschlag umfassen können
- Fieber in Verbindung mit einer erniedrigten Zahl von weißen Blutkörperchen, den sogenannten Neutrophilen

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder das medizinische Fachpersonal. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Enhertu aufzubewahren?

Enhertu wird vom medizinischen Personal im Krankenhaus oder in der Klinik aufbewahrt, wo Sie die Behandlung erhalten. Es gelten folgende Aufbewahrungsbedingungen:

- Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.
- Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und auf der Durchstechflasche nach „Verwendbar bis“ bzw. „EXP“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.
- Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nicht einfrieren.
- Die zubereitete Infusionslösung ist bei lichtgeschützter Lagerung für bis zu 24 Stunden bei 2 °C – 8 °C stabil und muss danach entsorgt werden.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Enhertu enthält

- Der Wirkstoff ist Trastuzumab-Deruxtecan.
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.
- Die sonstigen Bestandteile sind L-Histidin, L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat, Sucrose, Polysorbat 80.

Wie Enhertu aussieht und Inhalt der Packung

Enhertu ist ein weißes bis gelblich weißes lyophilisiertes Pulver, das in einer Durchstechflasche aus klarem Braunglas mit Gummistopfen, Aluminiumversiegelung und Flip-off-Kappe aus Kunststoff geliefert wird.

Jede Schachtel enthält 1 Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstraße 48
81379 München
Deutschland

Hersteller

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstraße 1
85276 Pfaffenhofen
Deutschland

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom

Daiichi Sankyo UK Ltd
Tel: +44 (0) 800 028 5122

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet

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 Packungsbeilage aktualisiert werden.

Weitere Informationsquellen

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

Die folgenden Informationen sind für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

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.
- 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.
- 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.
- 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

- Das berechnete Volumen rekonstituiertes Enhertu in einem Infusionsbeutel verdünnen, der 100 ml 5%ige Glukoselösung enthält. Keine Natriumchloridlösung verwenden. 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 (PS) 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.
- 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.

ANHANG IV

**SCHLUSSEFOLGERUNGEN DER EUROPÄISCHEN ARZNEIMITTEL-AGENTUR ZUR
ERTEILUNG DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN UNTER
„BESONDEREN BEDINGUNGEN“**

Schlussfolgerungen der Europäischen Arzneimittel-Agentur

- **Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“**

Der CHMP ist nach Prüfung des Antrages der Ansicht, dass das Nutzen-Risiko-Verhältnis positiv ist, und empfiehlt die Erteilung der Genehmigung für das Inverkehrbringen unter „besonderen Bedingungen“, wie im Europäischen Öffentlichen Beurteilungsbericht näher erläutert wird.