



▼ 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 deruxtecán. Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung 20 mg/ml Trastuzumab deruxtecán (siehe Abschnitt 6.6).

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

Nicht-kleinzelliges Lungenkarzinom (NSCLC)

Enhertu wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit fortgeschrittenem NSCLC, deren Tumoren eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen und die nach einer platin-

basierten Chemotherapie mit oder ohne Immuntherapie eine systemische Therapie benötigen.

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 deruxtecán) 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 deruxtecán 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 deruxtecán gegen ein fortgeschrittenes NSCLC 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).

NSCLC

Patienten, die mit Trastuzumab deruxtecán gegen ein fortgeschrittenes NSCLC behandelt werden, müssen eine aktivierende HER2(ERBB2)-Mutation aufweisen, die durch ein *In-vitro*-Diagnostik(IVD)-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung nachgewiesen wird. Wenn kein IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung verfügbar ist, muss der HER2-Status durch einen alternativen validierten Test ermittelt werden.

Magenkrebs

Patienten, die mit Trastuzumab deruxtecán 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.

NSCLC

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 Tabelle 2 auf Seite 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.

Verspätet angewendete oder versäurte Dosen

Wenn eine vorgesehene Dosis verspätet angewendet oder versäurmt wird, sollte sie

Tabelle 1: Dosisreduktionsschema

Dosisreduktionsschema	Brustkrebs und NSCLC	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

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.

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.
	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 $38,3^\circ C$ oder mehr als eine Stunde andauernder Anstieg der Körpertemperatur auf $38^\circ C$ 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).



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 $\leq 1,5 \times$ 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 $> 1,5 \times$ ULN, unabhängig vom AST-Wert, kann aufgrund begrenzter Daten nicht bestimmt werden. Diese Patienten sind daher sorgfältig zu überwachen (siehe Abschnitte 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 Be-

handlung 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 Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Enhertu-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Die Patientin muss über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzuweisen, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Enhertu eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter 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-Inhibitoren DXd. Bei gleichzeitiger Anwendung von Trastuzumab deruxtecán 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

Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Männern und Frauen

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

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

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter 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 deruxtecán 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 deruxtecán durchgeführt. Aus Ergebnissen von Toxizitätsstudien an Tieren geht hervor, dass Enhertu die männliche Fortpflanzungsfunktion und Fertilität beeinträchtigen kann. Es ist nicht bekannt, ob Trastuzumab deruxtecán 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 hat geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten müssen angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, wenn sie während der Behandlung mit Enhertu an 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 = 1449) bei verschiedenen Tumorarten erhielten. Die mediane Behandlungsdauer in dieser gepoolten Gruppe betrug 9,8 Monate (Bereich: 0,7 bis 45,1 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (75,0 %), Fatigue (57,3 %), Erbrechen (42,1 %), Alopezie (37,6 %), Neutropenie (35,2 %), Obstipation (35,0 %), Anämie (34,4 %) verminderter Appetit (33,1 %), Diarrhoe (28,8 %), Transaminasen erhöht (26,5 %), Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems (26,2 %), Thrombozytopenie (24,5 %) und Leukopenie (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 (17,0 %), Anämie (9,5 %), Fatigue (8,4 %), Leukopenie (6,4 %), Übelkeit (5,9 %), Thrombozytopenie (5,0 %), Lymphopenie (4,8 %), Hypokaliämie (3,8 %), Transaminasen erhöht (3,6 %), Erbrechen (2,7 %), Diarrhoe (2,0 %), verminderter Appetit (1,7 %), Pneumonie (1,4 %) und verminderte Ejektionsfraktion (1,1 %). Nebenwirkungen von Grad 5 traten bei 1,4 % der Patienten auf, darunter auch ILD (1,0 %).

Behandlungsunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen traten bei 34,3 % der mit Enhertu behandelten Patienten auf. Die häufigsten mit einer Behandlungsunterbrechung verbundenen Nebenwirkungen waren Neutropenie (13,3 %), Fatigue (5,0 %),

Anämie (4,7 %), Leukopenie (3,7 %), Thrombozytopenie (3,0 %), Infektionen der oberen Atemwege (2,7 %) und ILD (2,6 %). Zu Dosisreduktionen kam es bei 20,6 % der mit Enhertu behandelten Patienten. Die häufigsten mit einer Dosisreduktion verbundenen Nebenwirkungen waren Fatigue (5,0 %), Übelkeit (4,9 %), Neutropenie (3,5 %) und Thrombozytopenie (2,1 %). Zu einem Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 13,0 % der mit Enhertu behandelten Patienten. Die häufigste mit einem dauerhaften Absetzen der Behandlung verbundene Nebenwirkung war eine ILD (9,2 %).

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 = 669) bei verschiedenen Tumorarten erhielten. Die mediane Behandlungsdauer in dieser gepoolten Gruppe betrug 5,7 Monate (Bereich: 0,7 bis 41,0 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Übelkeit (72,2 %), Fatigue (58,4 %), verminderter Appetit (53,5 %), Anämie (44,7 %), Neutropenie (43,5 %), Erbrechen (40,1 %), Diarrhoe (35,9 %), Alopezie (35,4 %), Obstipation (32,3 %), Thrombozytopenie (30,8 %), Leukopenie (29,3 %) und erhöhte Transaminasen (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 (28,7 %), Anämie (22,6 %), Leukopenie (13,3 %), Thrombozytopenie (9,1 %), Fatigue (8,4 %), verminderter Appetit (7,8 %), Lymphopenie (6,9 %), Übelkeit (5,8 %), erhöhte Transaminasen (4,3 %), Hypokaliämie (4,3 %), Pneumonie (3,1 %), febrile Neutropenie (2,8 %), Erbrechen (2,4 %), Diarrhoe (2,2 %), Gewichtsverlust (1,9 %), alkalische Phosphatase im Blut erhöht (1,6 %), interstitielle Lungenerkrankung (ILD, 1,5 %), Dyspnoe (1,2 %), verminderte Ejektionsfraktion (1,2 %) und Bilirubin im Blut erhöht (1,2 %). Nebenwirkungen von Grad 5 traten bei 2,7 % der Patienten auf, darunter auch ILD (2,1 %).

Behandlungsunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen traten bei 40,7 % der mit Enhertu behandelten Patienten auf. Die häufigsten mit einer Behandlungsunterbrechung verbundenen Nebenwirkungen waren Neutropenie (16,6 %), Anämie (7,8 %), Fatigue (5,7 %), ILD (4,8 %), Leukopenie (4,2 %), verminderter Appetit (3,7 %), Pneumonie (3,6 %), Infektionen der oberen Atemwege (3,4 %) und Thrombozytopenie (3,1 %). Zu Dosisreduktionen kam es bei 31,1 % der mit Enhertu behandelten Patienten. Die häufigsten mit einer Dosisreduktion verbundenen Nebenwirkungen waren Fatigue (10,6 %), Neutropenie (6,6 %), Übelkeit (6,4 %), verminderter Appetit (5,4 %) und Thrombozytopenie (3,0 %). Zu einem Behandlungsabbruch aufgrund von Nebenwirkungen kam es bei 17,6 % der mit Enhertu behandelten Patienten. Die häufigste mit einem dauerhaften Absetzen der Behand-



lung verbundene Nebenwirkung war eine ILD (12,9 %).

25,3 % 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 ($\geq 1/1\,000$; $< 1/100$); 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.

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 = 1449), trat bei 12,5 % der Patienten eine ILD auf. Die meisten Fälle von ILD waren Grad 1 (3,2 %) und Grad 2 (7,4 %). Fälle von Grad 3 traten bei 0,8 % auf, während keine Fälle von Grad 4 vorkamen. Ereignisse des Grades 5 (tödlich) traten bei 1,0 % der Patienten auf. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 5,5 Monate (Bereich: 26 Tage bis 31,5 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 = 669), trat bei 17,9 % der Patienten eine ILD auf. Die meisten Fälle von ILD waren Grad 1 (4,9 %) und Grad 2 (9,4 %). Fälle von Grad 3 traten bei 1,3 % und Fälle von Grad 4 bei 0,1 % der Patienten auf. Ereignisse des Grades 5 (tödlich) traten bei 2,1 % der Patienten auf. Bei einem Patienten verschlechterte sich eine vorbestehende ILD nach der Behandlung zu einer ILD von Grad 5 (tödlich). Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 4,2 Monate (Bereich: -0,5 bis 21,0) (siehe Abschnitte 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 = 1449), wurde bei 35,2 % der Patienten über eine Neutropenie berichtet und 17,0 % hatten Ereignisse von Grad 3 oder 4. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 43 Tage (Bereich: 1 Tag bis 31,9 Monate) und die mediane Dauer des ersten Ereignisses betrug 22 Tage (Bereich: 1 Tag bis 17,1 Monate). Über febrile Neutropenie wurde bei 0,9 % 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 = 669), wurde bei 43,5 % der Patienten über eine Neutropenie berichtet und 28,7 % 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 3,0 % der Patienten berichtet und 0,1 % waren Grad 5 (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 = 1449), wurde bei 57 Patienten (3,9 %) über eine Abnahme der LVEF berichtet, darunter 10 (0,7 %) mit Grad 1, 40 (2,8 %) mit Grad 2 und 7 (0,5 %) mit Grad 3. Die beobachtete Häufigkeit der LVEF-Abnahme auf der Grundlage von Laborparametern (Echokardiogramm oder MUGA-Scan) betrug 202/1341 (15,1 %) bei Grad 2 und 12/1341 (0,9 %) bei Grad 3. Die Behandlung mit Enhertu wurde bei Patienten

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

Systemorgan- klasse Häufigkeits- kategorie	5,4 mg/kg Nebenwirkung	6,4 mg/kg Nebenwirkung
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		
Sehr häufig	Infektion der oberen Atemwege ^a	Pneumonie, Infektion der oberen Atemwege ^a
Häufig	Pneumonie	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems		
Sehr häufig	Anämie ^b , Neutropenie ^c , Thrombozytopenie ^d , Leukopenie ^e , Lymphopenie ^f	Anämie ^b , Neutropenie ^c , Thrombozytopenie ^d , Leukopenie ^e , Lymphopenie ^f
Häufig		Febrile Neutropenie
Gelegentlich	Febrile Neutropenie	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		
Sehr häufig	Hypokaliämie ^g , verminderter Appetit	Hypokaliämie ^g , verminderter Appetit
Häufig	Dehydratation	Dehydratation
Erkrankungen des Nervensystems		
Sehr häufig	Kopfschmerz ^h , Schwindelgefühl	Kopfschmerz ^h , Dysgeusie
Häufig	Dysgeusie	Schwindelgefühl
Augenerkrankungen		
Häufig	Trockenes Auge, verschwommenes Sehen ⁱ	Trockenes Auge, verschwommenes Sehen ⁱ
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums		
Sehr häufig	Interstitielle Lungenerkrankung ^j , Dyspnoe, Husten, Epistaxis	Interstitielle Lungenerkrankung ^j , Dyspnoe, Husten
Häufig		Epistaxis
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
Sehr häufig	Übelkeit, Erbrechen, Obstipation, Diarrhoe, Abdominalschmerz ^k , Stomatitis ^l , Dyspepsie	Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe, Obstipation, Abdominalschmerz ^k , Stomatitis ^l
Häufig	Abdominale Distension, Gastritis, Flatulenz	Dyspepsie, abdominale Distension, Gastritis, Flatulenz
Leber- und Gallenerkrankungen		
Sehr häufig	Transaminasen erhöht ^m	Transaminasen erhöht ^m
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		
Sehr häufig	Alopezie	Alopezie
Häufig	Ausschlag ⁿ , Pruritus, Hauthyperpigmentierung ^o	Ausschlag ⁿ , Pruritus, Hauthyperpigmentierung ^o
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		
Sehr häufig	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^p	Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems ^p
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		
Sehr häufig	Fatigue ^q , Fieber	Fatigue ^q , Fieber, peripheres Ödem
Häufig	Peripheres Ödem	

Fortsetzung auf Seite 6

Fortsetzung Tabelle 3

Systemorgan- klasse Häufigkeits- kategorie	5,4 mg/kg Nebenwirkung	6,4 mg/kg Nebenwirkung
Untersuchungen		
Sehr häufig	Ejektionsfraktion vermindert ^f , Gewicht vermindert	Ejektionsfraktion vermindert ^f , Gewicht vermindert
Häufig	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erhöht ^g , Kreatinin im Blut erhöht	Alkalische Phosphatase im Blut erhöht, Bilirubin im Blut erhöht ^g , Kreatinin im Blut erhöht
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen		
Häufig	Infusionsbedingte Reaktionen ⁱ	Infusionsbedingte Reaktionen ⁱ

^a Umfasst Influenza, grippeartige Erkrankung, Nasopharyngitis, Pharyngitis, Sinusitis, Rhinitis, Laryngitis und Infektion der oberen Atemwege.

^b Umfasst für alle Tumorarten bei 5,4 mg/kg Anämie, Hämoglobin erniedrigt, Erythrozytenzahl erniedrigt und Hämatokrit erniedrigt. Umfasst für alle Tumorarten bei 6,4 mg/kg Anämie, Hämoglobin erniedrigt und Erythrozytenzahl erniedrigt.

^c Umfasst Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt.

^d Umfasst Thrombozytopenie und Thrombozytenzahl erniedrigt.

^e Umfasst Leukopenie und Leukozytenzahl erniedrigt.

^f Umfasst Lymphopenie und Lymphozytenzahl erniedrigt.

^g Umfasst Hypokaliämie und Kalium im Blut vermindert.

^h Umfasst für alle Tumorarten bei 5,4 mg/kg Kopfschmerz, Sinus-Kopfschmerz und Migräne. Umfasst für alle Tumorarten bei 6,4 mg/kg Kopfschmerz und Migräne.

ⁱ Umfasst verschwommenes Sehen und Visusbeeinträchtigung.

^j Für alle Tumorarten bei 5,4 mg/kg umfasst interstitielle Lungenerkrankung Ereignisse, die derILD zugeordnet wurden: Pneumonitis (n = 88), interstitielle Lungenerkrankung (n = 72), organisierende Pneumonie (n = 6), Pneumonie (n = 4), respiratorische Insuffizienz (n = 5), strahlenbedingte Pneumonitis (n = 2), Alveolitis (n = 2), pulmonale Toxizität (n = 2), pilzbedingte Pneumonie (n = 1), pulmonale Masse (n = 1), akutes Atemversagen (n = 1), Lungeninfiltration (n = 1), Lymphangitis (n = 1), Lungenfibrose (n = 1), idiopathische interstitielle Pneumonie (n = 1), Lungenerkrankung (n = 1), überempfindlichkeitsbedingte Pneumonitis (n = 1) und Opazität der Lunge (n = 1). Für alle Tumorarten bei 6,4 mg/kg umfasst interstitielle Lungenerkrankung Ereignisse, die derILD zugeordnet wurden: Pneumonitis (n = 75), interstitielle Lungenerkrankung (n = 39), organisierende Pneumonie (n = 4), respiratorische Insuffizienz (n = 4), Opazität der Lunge (n = 2), Pneumonie (n = 1) und strahlenbedingte Pneumonitis (n = 1).

^k Umfasst abdominale Beschwerden, Schmerzen im Gastrointestinaltrakt, Abdominalschmerz, Unterbauchschmerzen und Oberbauchschmerzen.

^l Umfasst für alle Tumorarten bei 5,4 mg/kg Stomatitis, aphthöses Ulkus, Mundulzeration, Erosion der Mundschleimhaut und Mundschleimhauteffloreszenz. Umfasst für alle Tumorarten bei 6,4 mg/kg nur Stomatitis.

^m Umfasst Transaminasen erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht, Aspartat-Aminotransferase erhöht, Gamma-Glutamyltransferase erhöht, Leberfunktion anomal, Leberfunktionstest anomal, Leberfunktionstest erhöht und Hypertransaminasämie.

ⁿ Umfasst für alle Tumorarten bei 5,4 mg/kg Ausschlag, pustulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, papulöser Ausschlag, makulöser Ausschlag und juckender Ausschlag. Umfasst für alle Tumorarten bei 6,4 mg/kg Ausschlag, pustulöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag und juckender Ausschlag.

^o Umfasst alle Tumorarten bei 5,4 mg/kg Hauthyperpigmentierung, Hautverfärbung und Pigmentierungsstörung. Umfasst für alle Tumorarten bei 6,4 mg/kg Hauthyperpigmentierung und Pigmentierungsstörung.

^p Umfasst Rückenschmerzen, Myalgie, Extremitätenschmerzen, Schmerzen des Muskel- und Skelettsystems, Muskelspasmen, Knochenschmerzen, Nackenschmerzen, die Skelettmuskulatur betreffende Brustschmerzen und Gliederbeschwerden.

^q Umfasst Asthenie, Fatigue, Unwohlsein und Lethargie.

^r Für alle Tumorarten bei 5,4 mg/kg, Ejektionsfraktion vermindert umfasst Laborparameter zur Abnahme der LVEF (n = 214) und/oder die bevorzugten Begriffe Ejektionsfraktion vermindert (n = 52), Herzinsuffizienz (n = 3), kongestive Herzinsuffizienz (n = 1) und linksventrikuläre Dysfunktion (n = 2). Für alle Tumorarten bei 6,4 mg/kg, Ejektionsfraktion vermindert umfasst Laborparameter zur Abnahme der LVEF (n = 97) und/oder die bevorzugten Begriffe Ejektionsfraktion vermindert (n = 11) und linksventrikuläre Dysfunktion (n = 1).

^s Umfasst für alle Tumorarten bei 5,4 mg/kg Bilirubin im Blut erhöht, Hyperbilirubinämie, konjugiertes Bilirubin erhöht und unkonjugiertes Bilirubin im Blut erhöht. Umfasst für alle Tumorarten bei 6,4 mg/kg Bilirubin im Blut erhöht, Hyperbilirubinämie und konjugiertes Bilirubin erhöht.

^t Für alle Tumorarten bei 5,4 mg/kg, Fälle von infusionsbedingten Reaktionen umfassen infusionsbedingte Reaktion (n = 16) und Überempfindlichkeit (n = 2). Für alle Tumorarten bei 6,4 mg/kg, Fälle von infusionsbedingten Reaktionen umfassen infusionsbedingte Reaktion (n = 6) und Überempfindlichkeit (n = 1). Alle Fälle von infusionsbedingten Reaktionen waren von Grad 1 und Grad 2.

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 = 669), wurde bei 12 Patienten (1,8 %) über eine Abnahme der LVEF berichtet, darunter 1 (0,1 %) mit Grad 1, 8 (1,2 %) mit Grad 2 und 3 (0,4 %) mit Grad 3. Die beobachtete Häufigkeit der LVEF-Abnahme auf der Grundlage von Laborparametern (Echokardiogramm oder MUGA-Scan) betrug 89/597 (14,9 %) bei Grad 2 und 8/597 (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 = 1449), wurde bei 18 Patienten (1,2 %) über infusionsbedingte Reaktionen berichtet, alle mit Schweregrad 1 oder 2. Es wurden keine Ereignisse von Schweregrad 3 gemeldet. Drei der infusionsbedingten Reaktionen (0,2 %) 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 = 669), wurde bei 7 Patienten (1,0 %) über infusionsbedingte Reaktionen berichtet, alle mit Schweregrad 1 oder 2. Es wurden keine Ereignisse von Schweregrad 3 gemeldet. Eine infusionsbedingte Reaktion (0,1 %) 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 2,1 % (47/2213) der auswertbaren Patienten nach der Behandlung mit Enhertu Antikörper gegen Trastuzumab deruxtecane. Die Inzidenz von während der Behandlung auftretenden neutralisierenden Antikörpern gegen Trastuzumab deruxtecane betrug 0,1 % (2/2213). 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 = 1449), waren 24,2 % 65 Jahre oder älter und 4,3 % 75 Jahre oder älter. Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter wurde eine höhere Inzidenz (50,0 %) von Nebenwirkungen des Grades 3–4 im Vergleich zu Patienten unter 65 Jahren (42,7 %) beobachtet, was zu mehr Behandlungsabbrüchen aufgrund von Nebenwirkungen führte.

Von den 669 Patienten, die in klinischen Studien mit 6,4 mg/kg Enhertu behandelt wurden und verschiedene Tumorarten auf-

wiesen, waren 39,2 % 65 Jahre oder älter und 7,6 % 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 62,9 % bei jüngeren Patienten. Bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter wurde eine höhere Inzidenz (64,7 %) von Nebenwirkungen des Grades 3–4 im Vergleich zu Patienten unter 75 Jahren (61,5 %) beobachtet. Bei Patienten im Alter von 75 Jahren oder älter war die Inzidenz von schwerwiegenden Nebenwirkungen (37,3 %) und tödlichen Ereignissen (7,8 %) höher als bei Patienten unter 75 Jahren (20,7 % 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 Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: www.pei.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die maximal verträgliche Dosis von Trastuzumab deruxtecán 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, HER2 (Humaner epidermaler Wachstumsfaktor-Rezeptor 2)-Inhibitoren, ATC-Code: L01FD04

Wirkmechanismus

Enhertu, Trastuzumab deruxtecán, ist ein gegen HER2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Der Antikörper ist ein huma-

nisierter Anti-HER2-IgG1-Antikörper, der über einen abspaltbaren Linker auf Tetrapeptidbasis an Deruxtecán, 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 deruxtecán-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 deruxtecán, der die gleiche Aminosäuresequenz wie Trastuzumab aufweist, auch an Fc γ R1IIa 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, zweiarmligen 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 und 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 viszeralen Erkrankungen. Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Krankheit, zum Tod, zum Wi-

deruff 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 Response Evaluation Criteria in Solid Tumours (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 %), weißhätig (27,3 %), dunkelhätig oder afroamerikanisch (3,6 %); Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus 0 (62,8 %) oder 1 (36,8 %); Hormonrezeptorstatus (positiv: 51,9 %); Vorliegen einer viszeralen Erkrankung (73,3 %); Vorliegen einer Hirnmetastasen zu Studienbeginn (15,6 %); 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. Das PFS nach BICR-Daten aus der primären Analyse (Datenstichtag 21. Mai 2021) sowie aktualisierte Ergebnisse für OS, ORR und DOR vom Datenstichtag 25. Juli 2022 sind in Tabelle 4 und Abbildung 1 und 2 auf Seite 8 zusammengestellt.

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-Breast02 (NCT03523585)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enhertu wurde in der Studie DESTINY-Breast02 untersucht, einer randomisierten, multizentrischen, offenen, aktiv kontrollierten Phase-3-Studie, an der Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs teilnahmen, die gegenüber einer vorherigen T-DM1-Therapie resistent oder refraktär waren. Die archivierten Brustkrebsproben mussten HER2-positiv sein, das definiert war als HER2 IHC 3+ oder -ISH-positiv. Von der Studie ausgeschlossen wa-

Tabelle 5: Wirksamkeitsergebnisse der Studie DESTINY-Breast02

Wirksamkeitsparameter	Enhertu N = 406	Behandlung nach Wahl des Arztes N = 202
PFS gemäß BICR		
Anzahl der Ereignisse (%)	200 (49,3)	125 (61,9)
Median, Monate (95-%o-KI)	17,8 (14,3; 20,8)	6,9 (5,5; 8,4)
Hazard Ratio (95-%o-KI)	0,36 (0,28; 0,45)	
p-Wert	p < 0,000001†	
Gesamtüberleben (OS)		
Anzahl der Ereignisse (%)	143 (35,2)	86 (42,6)
Median, Monate (95-%o-KI)	39,2 (32,7; NE)	26,5 (21,0; NE)
Hazard Ratio (95-%o-KI)	0,66 (0,50; 0,86)	
p-Wert ^a	p = 0,0021	
PFS gemäß Beurteilung des Prüfers		
Anzahl der Ereignisse (%)	206 (50,7)	152 (75,2)
Median, Monate (95-%o-KI)	16,7 (14,3; 19,6)	5,5 (4,4; 7,0)
Hazard Ratio (95-%o-KI)	0,28 (0,23; 0,35)	
Bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) gemäß BICR		
n (%)	283 (69,7)	59 (29,2)
95-%o-KI	(65,0; 74,1)	(23,0; 36,0)
Vollständiges Ansprechen n (%)	57 (14,0)	10 (5,0)
Teilweises Ansprechen n (%)	226 (55,7)	49 (24,3)
Ansprechdauer gemäß BICR		
Median, Monate (95-%o-KI)	19,6 (15,9; NE)	8,3 (5,8; 9,5)

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht einschätzbar
 † mit 6 Dezimalstellen angegeben
^a Der p-Wert basiert auf einem stratifizierten Log-Rank-Test; die Wirksamkeitsgrenze von 0,004 wurde überschritten.

Abbildung 3: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß BICR

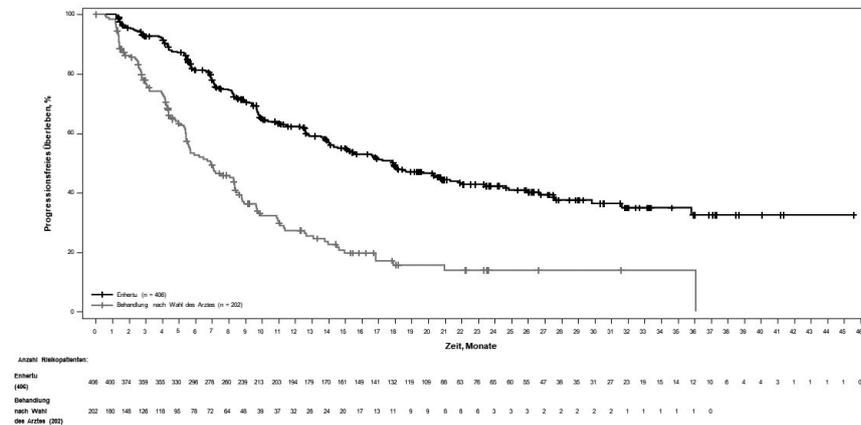
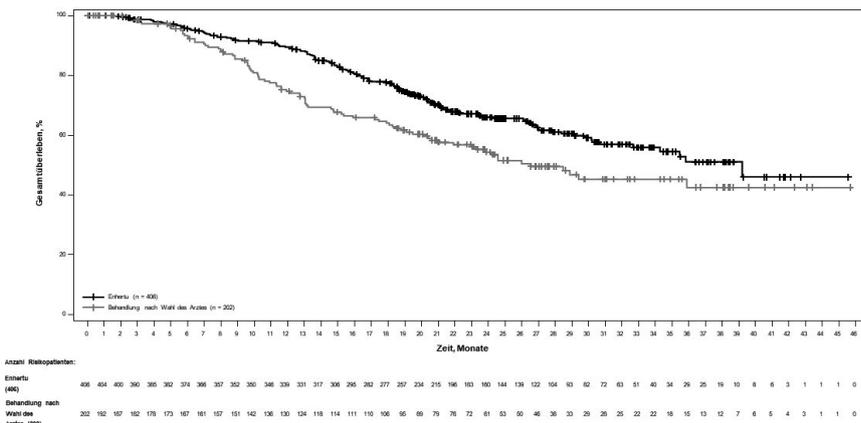


Abbildung 4: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens



Patienten mit einer Vorgeschichte von klinisch signifikanten Herzerkrankungen aus. Die aufgenommenen Patienten wiesen mindestens eine messbare Läsion gemäß den RECIST-Kriterien V 1.1 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 (ICR, *independent central review*) 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-%o-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-%o-KI: 13,8; 16,9), wobei 81,3 % der Responder eine Ansprechdauer von ≥ 6 Monaten hatten (95-%o-KI: 71,9; 87,8). Die Wirksamkeitsergebnisse zu Zeitpunkt eines aktualisierten Datenstichtags (Cutoff) mit einer medianen Nachbeobachtungsdauer von 20,5 Monaten (Bereich: 0,7 bis 31,4 Monate) sind in Tabelle 6 auf Seite 10 dargestellt.

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 (NCT03734029)

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:

Tabelle 6: Wirksamkeitsergebnisse der Studie DESTINY-Breast01 (Intent-to-treat-Analyse-Set)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Bestätigte objektive Ansprechrate (95-%/o-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-%/o-KI)	20,8 (15,0; NE)
% mit Ansprechdauer ≥ 6 Monate (95-%/o-KI)§	81,5 % (72,2; 88,0)

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

KI = Konfidenzintervall

95-%/o-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

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 Chemotherapien

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 Herzkrankung zeigten. Auch Patienten mit unbehandelten oder symptomatischen Hirnmetastasen oder einem ECOG-Leistungsstatus > 1 waren ausgeschlossen.

Der primäre Wirksamkeitseffekt war das progressionsfreie Überleben (PFS) bei Patienten mit HR+-Brustkrebs, beurteilt mittels BICR auf der Grundlage von RECIST v1.1. Die maßgeblichen sekundären Wirksamkeitseffekte 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 weißhäutig, 40,0 % waren Asiaten und 1,8 % dunkelhäutig 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 7 und in den Abbildungen 5 und 6 auf Seite 11 zusammengefasst.

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-%/o-KI: 13,6, nicht schätzbar), verglichen mit 8,3 Monaten (95-%/o-KI: 5,6; 20,6) bei Patienten, die in den Chemotherapie-Arm randomisiert wurden; das Hazard Ratio betrug 0,48 (95-%/o-KI: 0,24; 0,95). Das mediane PFS von Patienten, die in den Enhertu-Arm randomisiert wurden, betrug 8,5 Monate (95-%/o-KI: 4,3; 11,7) und das von in den Chemotherapie-Arm randomisierten Patienten

Tabelle 7: 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-%/o-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-%/o-KI)	0,64 (0,48; 0,86)		0,64 (0,49; 0,84)	
p-Wert	0,0028		0,001	

Fortsetzung auf Seite 11



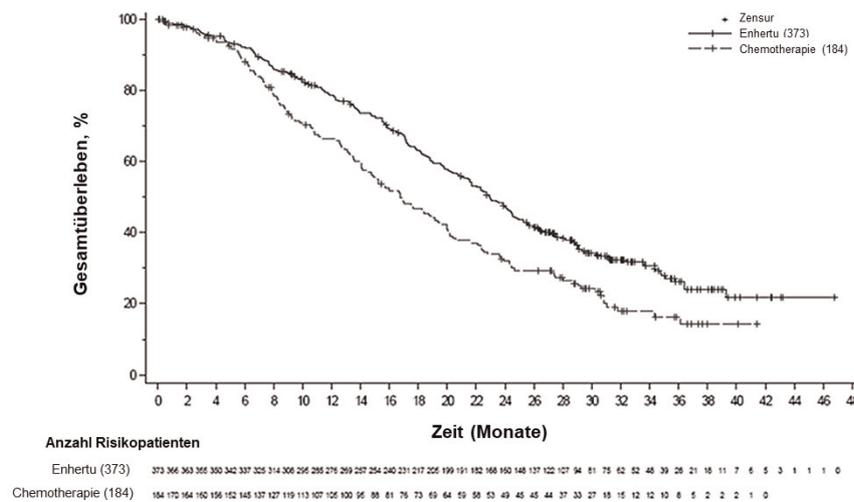
Fortsetzung Tabelle 7

Wirksamkeitsparameter	HR + -Kohorte		Gesamtpopulation (HR + - und HR- -Kohorte)	
	Enhertu (N = 331)	Chemotherapie (N = 163)	Enhertu (N = 373)	Chemotherapie (N = 184)
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 Ansprechrade 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
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.

Abbildung 5: Kaplan-Meier-Kurve des Gesamtüberlebens (Gesamtpopulation) (aktualisier- te Analyse)



ten 2,9 Monate (95-%-KI: 1,4; 5,1); das Hazard Ratio betrug 0,46 (95-%-KI: 0,24; 0,89).

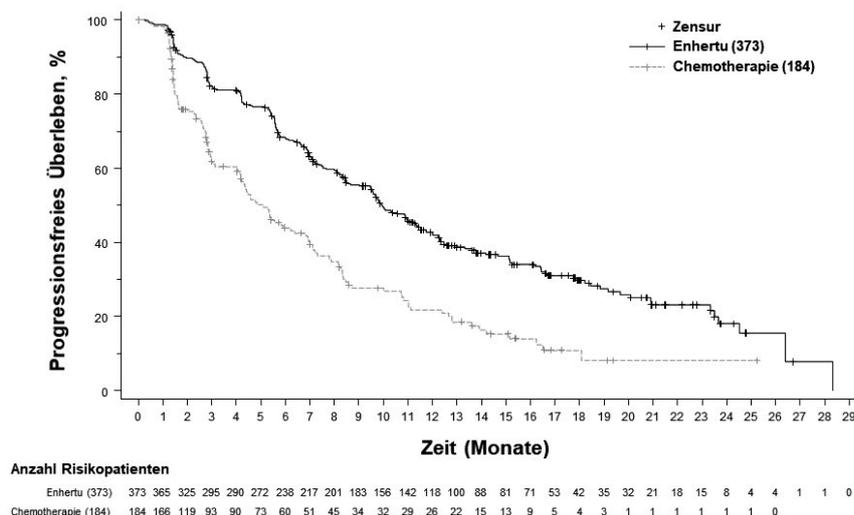
Bei einer aktualisierten deskriptiven Analyse mit einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32 Monaten stimmten die Verbesserungen beim OS mit denen der primären Analyse überein. Das HR betrug in der Gesamtpopulation 0,69 (95-%-KI: 0,55; 0,86) bei einem medianen OS von 22,9 Monaten (95-%-KI: 21,2; 24,5) im Enhertu-Arm gegenüber 16,8 Monaten (95-%-KI: 14,1; 19,5) im Chemotherapie-Arm. Die Kaplan-Meier-Kurve für die aktualisierte Analyse des OS ist in Abbildung 5 dargestellt.

NSCLC

DESTINY-Lung02 (NCT04644237)

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Enhertu wurde in der Studie DESTINY-Lung02 untersucht, einer randomisierten Phase-II-Studie, in der zwei Dosisstufen untersucht wurden. Die Zuweisung der Behandlungsdosis erfolgte für Patienten und Prüfer verblindet. An der Studie nahmen erwachsene Patienten mit metastasiertem HER2-mutiertem NSCLC teil, die mindestens eine platinhaltige Chemotherapie erhalten hatten. Der Nachweis einer aktivierenden HER2(ERBB2)-Mutation wurde von lokalen Laboren prospektiv im Tumorgewebe mit einem validierten Test wie Next Generation Sequencing, Polymerase-Kettenreaktion oder Massenspektrometrie erbracht. Die Patienten wurden im Verhältnis 2 : 1 randomisiert und erhielten alle 3 Wochen Enhertu 5,4 mg/kg bzw. 6,4 mg/kg. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Behandlung gegen den *programmed cell death receptor-1* (PD-1) und/oder *programmed cell death ligand 1* (PD-L1) (ja oder nein). Die Behandlung wurde bis zum Fortschreiten der Krankheit, bis zum Tod, zum Widerruf der Einwilligung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität durchgeführt. Von der Studie ausgeschlossen wurden Patienten mit einer ILD/Pneumonitis in der Vorgeschichte, die eine Behandlung mit Steroiden erforderte,

Abbildung 6: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens gemäß BICR (Gesamtpopulation)



oder mit einer ILD/Pneumonitis beim Screening sowie mit einer klinisch bedeutenden Herzerkrankung. Ausgeschlossen wurden auch Patienten mit unbehandelten und symptomatischen Hirnmetastasen oder einem ECOG-Performance-Status > 1.

Der primäre Wirksamkeitsendpunkt war die bestätigte ORR, welche im Rahmen einer BICR gemäß den RECIST-Kriterien V1.1 beurteilt wurde. Der sekundäre Endpunkt war die DOR.

Die demografischen und Krankheitsmerkmale bei Baseline der 102 Patienten, die in den Arm mit 5,4 mg/kg aufgenommen wurden, waren: medianes Alter 59,4 Jahre (Bereich: 31 bis 84); weiblich (63,7 %); Asiaten (63,7 %), weißhätig (22,5 %) oder anderer Ethnizität (13,7 %); ECOG-Leistungsstatus 0 (28,4 %) oder 1 (71,6 %); 97,1% hatten eine Mutation in der ERBB2-Kinasedomäne, 2,9 % in der extrazellulären Domäne; 96,1 % hatten eine HER2-Mutation in Exon 19 oder Exon 20; 34,3 % hatten stabile Hirnmetastasen; 46,1 % waren ehemalige Raucher, keiner war aktueller Raucher; 21,6 % hatten eine vorherige Lungenresektion. Bei den Metastasen hatten 32,4 % mehr als zwei vorherige systemische Therapien, 100 % erhielten eine platinbasierte Therapie, 73,5 % eine Anti-PD-1/PD-L1-Therapie und 50,0 % eine vorherige Behandlung mit einer Kombination aus Platin- und Anti-PD-1/PD-L1-Therapie.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst. Die mediane Dauer der Nachbeobachtung betrug 11,5 Monate (Datenstichtag: 23. Dezember 2022).

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 IHC3+ 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.

Tabelle 8: Wirksamkeitsergebnisse der Studie DESTINY-Lung02

Wirksamkeitsparameter	DESTINY-Lung02 5,4 mg/kg N = 102
Bestätigte objektive Ansprechrate (ORR) gemäß BICR	
n (%)	50 (49,0)
(95-%-KI)*	(39,0; 59,1)
Vollständiges Ansprechen (CR) n (%)	1 (1,0)
Teilweises Ansprechen (PR) n (%)	49 (48,0)
Ansprechdauer	
Median, Monate (95-%-KI)†	16,8 (6,4; NE)

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

KI = Konfidenzintervall; NE = nicht einschätzbar

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

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 weißhätig, 5,0 % waren asiatisch und 1,0 % waren dunkelhätig 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 9 zusammengefasst.

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 Wirksamkeitsendpunkt war die unbestätigte objektive Ansprechrate (ORR, *objective response rate*), welche durch eine ICR 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 Ansprechrate (ORR, *overall response rate*) waren sekundäre Endpunkte.

Die demographischen und Krankheitsmerkmale zu Studienbeginn waren zwischen den

Tabelle 9: Wirksamkeitsergebnisse der Studie DESTINY-Gastric02 (vollständiges Analyse-set*)

Wirksamkeitsparameter	DESTINY-Gastric02 N = 79
<i>Daten-Stichtag 08. November 2021</i>	
Bestätigte objektive Ansprechrate † % (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



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 (Datenstichtag 03. Juni 2020) für Enhertu (n = 126) im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Arztes (n = 62) waren eine bestätigte ORR von 39,7 % (95 %-KI: 31,1; 48,8) vs. 11,3 % (95 %-KI: 4,7; 21,9). Die Rate des vollständigen Ansprechens lag bei 7,9 % vs. 0 % und die Rate des teilweisen Ansprechens bei 31,7 % vs. 11,3 %. Weitere Wirksamkeitsergebnisse für Enhertu im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Arztes waren eine mediane DOR von 12,5 Monaten (95 %-KI: 5,6; NE) vs. 3,9 Monate (95 %-KI: 3,0; 4,9). Das mediane PFS betrug 5,6 Monate (95 %-KI: 4,3; 6,9) vs. 3,5 Monate (95 %-KI: 2,0; 4,3; Hazard Ratio = 0,47 [95 %-KI: 0,31; 0,71]).

Eine OS-Analyse, die nach einer vorab festgelegten Zahl von 133 Todesfällen durchgeführt wurde, zeigte für die Behandlung mit Enhertu 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 Brustkrebs, NSCLC 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 Ver-

teilungsvolumen 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, HER2-low Brustkrebs oder NSCLC mit HER2-Mutation wurde in der populationspharmakokinetischen Analyse eine Clearance von Trastuzumab deruxtecan von 0,4 l/Tag errechnet; die Clearance von DXd betrug 18,4 l/Std. Bei Patienten mit lokal fortgeschrittenem oder metastasiertem Adenokarzinom des Magens oder des GEJ war die Clearance von Trastuzumab deruxtecan um 20 % höher als bei Patienten mit metastasiertem HER2-positivem Brustkrebs. 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, OATP1B- 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. 28 % und beim zentralen Verteilungsvolumen bei 16 % bzw. 55 %. 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 [Cl_{Cr}] ≥60 und <90 ml/min) oder mäßig (Cl_{Cr} ≥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 (Cl_{Cr} ≥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 ≤1,5 × ULN, unabhängig vom AST-Wert, klinisch nicht von Bedeutung. Es liegen nur begrenzte Daten für Patienten mit Gesamtbilirubin >1,5 bis 3 × ULN, unabhängig vom AST-Wert, vor, um Schlussfolgerungen ziehen zu können, und es sind keine Daten zu Patienten mit Gesamtbilirubin >3 × ULN, unabhängig vom AST-Wert, verfügbar (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Enhertu 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



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- μ m- oder 0,22- μ m-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

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:
24. Oktober 2023

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2024

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

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Daiichi Sankyo Deutschland GmbH
Zielstattstraße 48
81379 München
Tel.: +49 (0) 89 7808 0

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin