

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden.

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Enhertu 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg trastuzumab-deruxtecan. Na reconstitutie bevat één injectieflacon van 5 ml oplossing 20 mg/ml trastuzumab-deruxtecan. Trastuzumab-deruxtecan is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (*antibody-drug conjugate*, ADC) dat een gehumaniseerd monokonaal anti-HER2-IgG1-antilichaam (mAb) bevat met dezelfde aminozuursequentie als trastuzumab, geproduceerd uit zoogdiercellen (ovariumcellen van Chinese hamsters), covalent gebonden aan DXd, een exatecanderivaat en een topo-isomerase I-remmer, via een op tetrapeptide gebaseerde splitsbare linker. Op elk molecuul van het antilichaam zijn ongeveer 8 moleculen deruxtecan vastgehecht. Hulpstof met bekend effect : Elke injectieflacon van 100 mg bevat 1,5 mg polysorbaat 80 (E433).

FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie. Wit tot gelig-wit gelyofiliseerd poeder.

KLINISCHE GEGEVENS - THERAPEUTISCHE INDICATIES

Borstkanker HER2-positieve borstkanker: Enhertu als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HER2-positieve borstkanker die voorafgaand één of meer behandelingschema's op basis van anti-HER2-therapieën hebben gekregen. HER2-low en HER2-ultralow borstkanker: Enhertu als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde: • hormoonreceptor (HR)-positieve, HER2-low of HER2-ultralow borstkanker die ten minste één endocriene therapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte en die niet in aanmerking komen voor behandeling met endocriene therapie in de volgende lijn, • HER2-low borstkanker die voorafgaand chemotherapie hebben gekregen voor gemetastaseerde ziekte of die recidief van de ziekte hebben ontwikkeld tijdens of binnen 6 maanden na voltooiing van een adjuvante chemotherapie. Niet-kleincellige longkanker (NSCLC) Enhertu als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderde niet-kleincellige longkanker (non-small-cell lung cancer - NSCLC) van wie de tumoren een activerende HER2 (ERBB2)-mutatie bevatten en die systemische therapie nodig hebben na chemotherapie op basis van platina met of zonder immunotherapie. Maagkanker Enhertu als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gevorderd HER2-positief adenocarcinoom van de maag of gastro-oesofageale overgang die voorafgaand een behandelingschema op basis van trastuzumab hebben gekregen.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING

Enhertu moet worden voorgeschreven door een arts en toegediend onder het toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in het gebruik van antikankergeneesmiddelen. Om medicatiefouten te voorkomen, is het belangrijk dat de etiketten van de injectieflacons worden gecontroleerd om zeker te zijn dat het geneesmiddel dat wordt bereid en toegediend Enhertu (trastuzumab-deruxtecan) is en niet trastuzumab of trastuzumab-emtansine. Enhertu mag niet worden vervangen door trastuzumab of trastuzumab-emtansine. Selectie van patiënten HER2-positieve borstkanker: Patiënten die behandeld worden met trastuzumab-deruxtecan voor borstkanker moeten een gedocumenteerde HER2-positieve tumorstatus hebben, gedefinieerd als een score van 3+ bij immunohistochemie (IHC) of een ratio $\geq 2,0$ bij *in situ* hybridisatie (ISH) of fluorescentie *in situ* hybridisatie (FISH), beoordeeld met behulp van een medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met CE-keurmerk. Indien geen medisch hulpmiddel voor IVD met CE-keurmerk beschikbaar is, moet de HER2-status worden beoordeeld met behulp van een andere, gevalideerde test. HER2-low of HER2-ultralow borstkanker: Patiënten die behandeld worden met trastuzumab-deruxtecan moeten een gedocumenteerde HER2-low tumorstatus hebben, gedefinieerd als een score van IHC 1+ of IHC 2+/ISH-, of een HER2-ultralow tumorstatus, beschreven als IHC 0 met aankleuring van het

membraan (IHC > 0 < 1+), zoals beoordeeld met behulp van een medisch hulpmiddel voor IVD met CE-keurmerk. Indien geen medisch hulpmiddel voor IVD met CE-keurmerk beschikbaar is, moet de HER2-status worden beoordeeld met behulp van een andere, gevalideerde test. **NSCLC:** Patiënten die behandeld worden met trastuzumab-deruxtecan voor gevorderde NSCLC moeten een activerende HER2 (ERBB2)-mutatie hebben die is vastgesteld met behulp van een medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met CE-keurmerk. Indien geen medisch hulpmiddel voor IVD met CE-keurmerk beschikbaar is, moet de HER2-mutatiestatus worden beoordeeld met behulp van een andere gevalideerde test. **Maagkanker:** Patiënten die behandeld worden met trastuzumab-deruxtecan voor maagkanker of kanker van de gastro-oesofageale overgang moeten een gedocumenteerde HER2-positieve tumorstatus hebben, gedefinieerd als een score van 3+ bij immunohistochemie (IHC) of een ratio ≥ 2 bij *in situ* hybridisatie (ISH) of fluorescentie *in situ* hybridisatie (FISH), beoordeeld met behulp van een medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met CE-keurmerk. Indien geen medisch hulpmiddel voor IVD met CE-keurmerk beschikbaar is, moet de HER2-status worden beoordeeld met behulp van een andere, gevalideerde test. **Dosering Borstkanker:** De aanbevolen dosis Enhertu is 5,4 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. **NSCLC:** De aanbevolen dosis Enhertu is 5,4 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. **Maagkanker:** De aanbevolen dosis Enhertu is 6,4 mg/kg lichaamsgewicht, eenmaal om de 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit. De initiële dosis moet worden toegediend als een intraveneuze infusie over een periode van 90 minuten. Als de vorige infusie goed werd verdragen, mogen daaropvolgende doses Enhertu worden toegediend als een infusie over een periode van 30 minuten. De infusiesnelheid van Enhertu moet worden verlaagd of de infusie moet worden onderbroken als de patiënt infusiegerelateerde symptomen ontwikkelt. Enhertu moet definitief worden gestaakt in geval van ernstige reacties op de infusie. **Premedicatie** Enhertu is emetogeen, wat laattijdige nausea en/of braken omvat. Vóór elke dosis Enhertu dienen patiënten premedicatie te krijgen, bestaande uit combinatietherapie met twee of drie geneesmiddelen (bijv. dexamethason met ofwel een 5-HT₃-receptorantagonist en/of een NK1-receptorantagonist ofwel andere geneesmiddelen, indien geïndiceerd) voor de preventie van door chemotherapie geïnduceerde nausea en braken. **Dosisaanpassingen** De behandeling van bijwerkingen kan een dosisverlaging of een tijdelijke onderbreking of stopzetting van de behandeling met Enhertu vereisen volgens de onderstaande richtlijnen. Na een dosisverlaging mag de dosis Enhertu niet opnieuw worden verhoogd. **Schema voor dosisverlaging:** **Borstkanker en NSCLC:** De aanbevolen startdosis is 5,4 mg/kg. Eerste dosisverlaging: 4,4 mg/kg. Tweede dosisverlaging: 3,2 mg/kg. Verdere dosisverlaging vereist: behandeling stopzetten. **Maagkanker:** De aanbevolen startdosis is 6,4 mg/kg. Eerste dosisverlaging: 5,4 mg/kg. Tweede dosisverlaging: 4,4 mg/kg. Verdere dosisverlaging vereist: behandeling stopzetten. **Dosisaanpassingen bij bijwerkingen:** **Bijwerking: Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis.** Ernst: Asymptomatische ILD/pneumonitis (graad 1). Aanpassing van de behandeling: Behandeling met Enhertu onderbreken tot vermindering tot graad 0, daarna: • indien verdwenen binnen 28 dagen of minder vanaf de datum van optreden, de dosis handhaven. • indien verdwenen binnen meer dan 28 dagen vanaf de datum van optreden, de dosis met één niveau verlagen. • behandeling met corticosteroïden overwegen zodra ILD/pneumonitis wordt vermoed. Ernst: Symptomatische ILD/pneumonitis (graad 2 of hoger). Aanpassing van de behandeling: • Behandeling met Enhertu definitief stopzetten. • Onmiddellijk een behandeling met corticosteroïden instellen zodra ILD/pneumonitis wordt vermoed. **Bijwerking: Neutropenie.** Ernst: Graad 3 (minder dan $1,0-0,5 \times 10^9/l$). Aanpassing van de behandeling: • Behandeling met Enhertu onderbreken tot vermindering tot graad 2 of lager, daarna de dosis handhaven. Ernst: Graad 4 (minder dan $0,5 \times 10^9/l$). Aanpassing van de behandeling: • Behandeling met Enhertu onderbreken tot vermindering tot graad 2 of lager. • Dosis verlagen met één niveau. **Bijwerking: Febriële neutropenie.** Ernst: Absolute neutrofielentelling lager dan $1,0 \times 10^9/l$ en temperatuur hoger dan 38,3 °C of een aanhoudende temperatuur van 38 °C of hoger gedurende meer dan één uur. Aanpassing van de behandeling: • Behandeling met Enhertu onderbreken tot deze bijwerkingen zijn verdwenen. • Dosis verlagen met één niveau. **Bijwerking: Linkerventrieklejectiefactie (LVEF) verlaagd.** Ernst: LVEF hoger dan 45% en absolute verlaging t.o.v. de uitgangswaarde is 10% tot 20%. Aanpassing van de behandeling: • Behandeling met Enhertu voortzetten. Ernst: LVEF 40% tot 45% en absolute verlaging t.o.v. de uitgangswaarde is minder dan 10%. Aanpassing van de behandeling: • Behandeling met Enhertu voortzetten. • Beoordeling van LVEF binnen 3 weken herhalen. Ernst: LVEF 40% tot 45% en absolute

verlaging t.o.v. de uitgangswaarde is 10% tot 20%. Aanpassing van de behandeling: • Behandeling met Enhertu onderbreken. • Beoordeling van LVEF binnen 3 weken herhalen. • Als LVEF niet is hersteld tot binnen 10% van de uitgangswaarde, dan de behandeling met Enhertu definitief stopzetten. • Als LVEF herstelt tot binnen 10% van de uitgangswaarde, dan de behandeling met Enhertu hervatten met dezelfde dosis. Ernst: LVEF lager dan 40% of absolute verlaging t.o.v. de uitgangswaarde is meer dan 20%. Aanpassing van de behandeling: • Behandeling met Enhertu onderbreken. • Beoordeling van LVEF binnen 3 weken herhalen. • Als een LVEF lager dan 40% of een absolute verlaging van meer dan 20% t.o.v. de uitgangswaarde wordt bevestigd, dan de behandeling met Enhertu definitief stopzetten. Ernst: Symptomatisch congestief hartfalen (CHF). Aanpassing van de behandeling: • Behandeling met Enhertu definitief stopzetten. De graden van toxiciteit zijn in overeenstemming met de National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events versie 5.0 (NCI-CTCAE v.5.0). Uitgestelde of overgeslagen dosis Als een geplande dosis is uitgesteld of overgeslagen, moet die zo snel mogelijk worden toegediend zonder te wachten tot de volgende geplande cyclus. Het toedieningsschema moet worden aangepast om een tussenperiode van 3 weken tussen de doses te handhaven. De infusie moet worden toegediend met de dosis en de infusiesnelheid die de patiënt bij de meest recente infusie goed heeft verdragen. Speciale populaties Ouderen: Een dosisaanpassing van Enhertu is niet noodzakelijk bij patiënten van 65 jaar of ouder. Er zijn beperkte gegevens beschikbaar over patiënten van ≥ 75 jaar. Nierfunctiestoornis: Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte (creatinineklaring [CLcr] ≥ 60 ml/min en < 90 ml/min) of matige (CLcr ≥ 30 ml/min en < 60 ml/min) nierfunctiestoornis. De potentiële noodzaak van dosisaanpassing bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis of terminale nierziekte kan niet worden bepaald aangezien ernstige nierfunctiestoornis een exclusie criterium was in de klinische onderzoeken. Een hogere incidentie van ILD/pneumonitis graad 1 en 2 die leidde tot meer stopzettingen van de therapie, is waargenomen bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis bij aanvang van het onderzoek die 6,4 mg/kg Enhertu hadden gekregen, is een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen waargenomen in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie. Patiënten met een matige of ernstige nierfunctiestoornis moeten zorgvuldig worden gemonitord op bijwerkingen, waaronder ILD/pneumonitis. Leverfunctiestoornis: Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een totaalbilirubine $\leq 1,5$ maal de bovengrens van normaal (ULN), ongeacht de waarde voor aspartaataminotransferase (ASAT). Vanwege beperkte gegevens kan de potentiële noodzaak van dosisaanpassing niet worden bepaald bij patiënten met een totaalbilirubine $> 1,5$ maal ULN, ongeacht de ASAT-waarde. Daarom moeten die patiënten zorgvuldig worden gemonitord. Pediatrie patiënten: De veiligheid en werkzaamheid van Enhertu bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar. Wijze van toediening Enhertu is bestemd voor intraveneus gebruik. Het moet worden gereconstitueerd en verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en toegediend als een intraveneuze infusie. Enhertu mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinfusie.

CONTRA-INDICATIES

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een vermelde hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, Sucrose, Polysorbaat 80 (E433).

BIJWERKINGEN

Samenvatting van het veiligheidsprofiel 5,4 mg/kg Enhertu: De gepoolde veiligheidspopulatie is geëvalueerd voor patiënten die in klinische onderzoeken ten minste één dosis van 5,4 mg/kg Enhertu hadden gekregen (n = 2.335) voor meerdere tumortypes. De mediane duur van behandeling in deze pool was 9,0 maanden (bereik: 0,7 tot 45,1 maanden). De meest voorkomende bijwerkingen waren nausea (71,1%), vermoeidheid (55,3%), braken (37,3%), alopecia (36,1%), anemie (35,9%), neutropenie (35,1%), constipatie (31,7%), verminderde eetlust (30,6%), diarree (30,1%), transaminasen verhoogd (26,6%), skeletspierstelselpijn (23,6%), trombocytopenie (23,1%) en leukopenie (21,5%). De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 conform de National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI-CTCAE v.5.0) waren neutropenie (18,0%), anemie (10,5%), vermoeidheid (7,8%), leukopenie (6,0%), trombocytopenie (5,4%), nausea (4,9%), lymfopenie (3,9%), hypokaliëmie (3,8%), transaminasen verhoogd (3,5%), diarree (2,5%), braken (2,4%), verminderde eetlust (1,8%), pneumonie (1,3%) en ejection fractie verlaagd (1,0%). Bijwerkingen van graad 5 kwamen voor bij 1,4% van de patiënten, waaronder ILD/pneumonitis (1,1%). De behandeling

werd als gevolg van bijwerkingen onderbroken bij 32,6% van de patiënten die met Enhertu werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerkingen die gepaard gingen met een onderbreking van de behandeling waren neutropenie (12,4%), vermoeidheid (4,7%), anemie (4,6%), leukopenie (3,2%), bovenste-luchtweginfectie (3,0%), ILD/pneumonitis (2,6%), trombocytopenie (2,4%) en pneumonie (2,0%). Dosisverlagingen kwamen voor bij 20,3% van de patiënten die met Enhertu werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerkingen die gepaard gingen met een dosisverlaging, waren vermoeidheid (5,1%), nausea (4,8%), neutropenie (3,5%) en trombocytopenie (2,3%). Stopzetting van de behandeling als gevolg van een bijwerking kwam voor bij 11,7% van de patiënten die met Enhertu werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerking die gepaard ging met definitieve stopzetting van de behandeling, was ILD/pneumonitis (8,4%).

6,4 mg/kg Enhertu: De gepoolde veiligheidspopulatie is geëvalueerd voor patiënten die in klinische onderzoeken ten minste één dosis van 6,4 mg/kg Enhertu hadden gekregen (n = 1.133) voor meerdere tumortypes. De mediane duur van behandeling in deze pool was 5,1 maanden (bereik: 0,4 tot 41,0 maanden). De meest voorkomende bijwerkingen waren nausea (64,3%), vermoeidheid (57,3%), anemie (47,9%), verminderde eetlust (46,8%), neutropenie (45,9%), braken (34,7%), diarree (33,0%), trombocytopenie (32,9%), leukopenie (31,2%), alopecia (29,0%), constipatie (28,2%) en transaminasen verhoogd (26,4%). De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3 of 4 conform de National Cancer Institute – Common Terminology Criteria for Adverse Events waren neutropenie (28,4%), anemie (22,8%), leukopenie (12,3%), trombocytopenie (10,8%), vermoeidheid (8,6%), hypokaliëmie (5,8%), pancytopenie (5,6%), nausea (5,6%), lymfopenie (5,5%), verminderde eetlust (5,3%), transaminasen verhoogd (3,6%), pneumonie (3,0%), febriele neutropenie (2,6%), braken (2,6%), diarree (1,9%), gewicht verlaagd (1,7%), buikpijn (1,5%), bloed alkalische fosfatase verhoogd (1,2%), bloed bilirubine verhoogd (1,2%), interstitiële longziekte (ILD; 1,1%), en ejectionfractie verlaagd (1,1%). Bijwerkingen van graad 5 kwamen voor bij 2,2% van de patiënten, waaronder ILD (1,6%). De behandeling werd als gevolg van bijwerkingen onderbroken bij 40,7% van de patiënten die met Enhertu werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerkingen die gepaard gingen met een onderbreking van de behandeling waren neutropenie (14,7%), anemie (8,5%), vermoeidheid (6,0%), ILD (4,7%), leukopenie (3,9%), pneumonie (3,3%), trombocytopenie (3,2%), verminderde eetlust (2,7%), en bovenste-luchtweginfectie (2,6%).

Dosisverlagingen kwamen voor bij 29,1% van de patiënten die met Enhertu werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerkingen die gepaard gingen met een dosisverlaging, waren vermoeidheid (8,4%), neutropenie (6,4%), nausea (5,6%), verminderde eetlust (4,1%) en trombocytopenie (3,8%). Stopzetting van de behandeling als gevolg van een bijwerking kwam voor bij 13,8% van de patiënten die met Enhertu werden behandeld. De vaakst voorkomende bijwerking die gepaard ging met definitieve stopzetting van de behandeling, was ILD (10,1%). Bij patiënten met maagkanker die werden behandeld met 6,4 mg/kg Enhertu (n = 546) kreeg 19,2% binnen 28 dagen na het optreden van anemie of trombocytopenie een transfusie. Transfusies waren voornamelijk voor anemie. De bijwerkingen bij patiënten die in klinische onderzoeken ten minste één dosis Enhertu kregen, zijn weergegeven hieronder. De bijwerkingen zijn vermeld volgens systeem/orgaanklasse (SOC) van MedDRA en volgens categorieën van frequentie. De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven volgens afnemende ernst.

Bijwerkingen bij patiënten behandeld met 5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg trastuzumab-deruxtecan bij meerdere tumortypes:

Infecties en parasitaire aandoeningen: *Zeer Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Bovenste-luchtweginfectie (omvat voor 5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg griep, influenza-achtige ziekte, nasofaryngitis, faryngitis, sinusitis, rinitis, laryngitis en bovenste-luchtweginfectie); *Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Pneumonie.

Bloed- en lymfestelselaandoeningen: *Zeer Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Anemie (Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg omvat anemie, hemoglobine verlaagd, hematocriet verlaagd en rodebloedceltelling verlaagd Trombocytopenie (omvat trombocytopenie en plaatjestelling verlaagd), Leukopenie (omvat leukopenie en wittebloedceltelling verlaagd); *Zeer Vaak* (6,4 mg/kg) en *Vaak* (5,4 mg/kg) : Lymfopenie (omvat lymfopenie en lymfocytentelling verlaagd); *Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg) : Febriele neutropenie, Pancytopenie (Pancytopenie werd gedefinieerd als een proefpersoon die op basis van een labmonster met dezelfde afnamedatum en/of de voorkeurstern pancytopenie voldeed aan alle 3 criteria: hemoglobine < 100 g/l en CTCAE-graad 2 of hoger, neutrofielen $< 1,5 \times 10^9/l$ en CTCAE-graad 1 of hoger en trombocyten $< 100 \times 10^9/l$ met een gegeven (niet-ontbrekende) CTCAE-graad).

Voedings- en stofwisselingsstoornissen: *Zeer Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Verminderde eetlust, Hypokaliëmie (omvat hypokaliëmie en bloed kalium verlaagd); *Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg):

Dehydratie. Zenuwstelselaandoeningen: *Zeer Vaak* (5,4 mg/kg): Hoofdpijn (Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg: omvat hoofdpijn, sinus hoofdpijn en migraine). *Vaak* (5,4 mg/kg): Duizeligheid, dysgeusie; *Vaak* (6,4 mg/kg): Duizeligheid, hoofdpijn (Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg: omvat hoofdpijn, sinus hoofdpijn en migraine. Voor alle tumortypes bij 6,4 mg/kg: omvat hoofdpijn en migraine.) dysgeusie; . Oogaandoeningen: *Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Gezichtsvermogen wazig (omvat gezichtsvermogen wazig en gezichtsvermogen afgenomen) en Droge ogen. Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen: *Zeer Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Interstitiële longziekte (Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg: interstitiële longziekte omvat voorvallen die beoordeeld werden alsILD: acute ademstilstand (n = 2), longblaasjesontsteking (n = 2), bronchiëctasie (n = 1), ziekteprogressie (n = 1), overgevoeligheids pneumonitis (n = 1), idiopathische interstitiële pneumonie (n = 1), interstitiële longziekte (n = 109), onderste-luchtweginfectie (n = 1), longaandoening (n = 1), longinfiltraat (n = 1), longopaciteit (n = 4), lymfangitis (n = 1), organiserende pneumonie (n = 9), pneumonie (n = 9), bacteriële pneumonie (n = 2), fungale pneumonie (n = 1), pneumonitis (n = 136), longfibrose (n = 2), pulmonaal gezwel (n = 1), longvergiftiging (n = 3), bestralingspneumonitis (n = 4), respiratoir falen (n = 5). Voor alle tumortypes bij 6,4 mg/kg: interstitiële longziekte omvat voorvallen die werden beoordeeld alsILD: longblasontsteking (n = 1), interstitiële longziekte (n = 68), longopaciteit (n = 2), organiserende pneumonie (n = 4), pneumonie (n = 1), pneumonitis (n=98), longvergiftiging (n=1), bestralingspneumonitis (n = 1) en respiratoir falen (n=5)), Hoesten; *Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Dyspneu, bloedneus. Maagdarmsstelselaandoeningen: *Zeer Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Nausea, Braken, Diarree, Constipatie, Abdominale pijn (omvat abdominaal ongemak, gastro-intestinale pijn, abdominale pijn, pijn laag in de onderbuik en bovenbuikpijn), Stomatitis (Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg omvat stomatitis, afte en mondulceratie; Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg omvat erosie van mondslimvlies, orale mucose eruptie). *Zeer Vaak* (5,4 mg/kg) en *Vaak* (6,4 mg/kg): Dyspepsie. *Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Abdominale distensie, Flatulentie, Gastritis. Lever- en galaandoeningen: *Zeer Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Transaminasen verhoogd (omvat transaminasen verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd, aspartaataminotransferase verhoogd, gammaglutamyltransferase verhoogd, leverfunctie afwijkend, leverfunctietests abnormaal, leverfunctietest verhoogd en hypertransaminasemie). Huid- en onderhuidaandoeningen: *Zeer Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Alopecia; *Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Rash (Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg omvat rash, pustuleuze rash, maculo-papulaire rash, papulaire rash en jeukende rash; Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg vlekkerige rash), Pruritus, Huidhyperpigmentatie (Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg omvat huidhyperpigmentatie en pigmentatieaandoening; voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg omvat huidverkleuring). Skeletspierstelsel- en bindweefsel- aandoeningen: *Zeer Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Skeletspierstelselpijn (omvat rugpijn, myalgie, pijn in extremiteit, skeletspierstelselpijn, spierspasmen, botpijn, nekpijn, skeletspierstelsel borstpijn en ledematenongemak). Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen: *Zeer Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Vermoeidheid (omvat asthenie, vermoeidheid, malaise en lethargie), Pyrexie; *Vaak* (5,4 mg/kg) en *Zeer Vaak* (6,4 mg/kg): Perifeer oedeem. Onderzoeken: *Zeer Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Gewicht verlaagd, Ejectiefractie verlaagd (Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg: ejectiefractie verlaagd omvat laboratoriumparameters van LVEF-verlaging (n = 312) en/of de voorkeurstermen ejectiefractie verlaagd (n = 99), hartfalen (n = 5), hartfalen acuut (n = 1), hartfalen chronisch (n = 1), hartfalen congestief (n = 1) en linkerventrikeldisfunctie (n = 3). Voor alle tumortypes bij 6,4 mg/kg: ejectiefractie verlaagd omvat laboratoriumparameters van LVEF-verlaging (n = 125) en/of de voorkeurstermen ejectiefractie verlaagd (n = 20), linkerventrikeldisfunctie (n = 1), hartfalen (n = 2), hartfalen acuut (n = 1) en hartfalen congestief (n = 1)); *Vaak* (5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg): Bloed alkalische fosfatase verhoogd, Bloed bilirubine verhoogd (Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg omvat bilirubine in het bloed verhoogd, hyperbilirubinemie en bilirubine geconjugeerd verhoogd; Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg omvat ookbloed bilirubine niet-geconjugeerd verhoogd), Bloed creatinine verhoogd. Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties: *Vaak* (5,4 mg/kg): Infusiegerelateerde reacties (Voor alle tumortypes bij 5,4 mg/kg, gevallen van infusiegerelateerde reacties omvatten: infusiegerelateerde reactie (n = 23), overgevoeligheid (n = 2). Voor alle tumortypes bij 6,4 mg/kg, gevallen van infusiegerelateerde reacties omvatten infusiegerelateerde bijwerking (n = 6) en overgevoeligheid (n = 1). Alle gevallen van infusiegerelateerde reactie waren graad 1 of graad 2); *Soms* (6,4 mg/kg): Infusiegerelateerde reacties. Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen Interstitiële longziekte/pneumonitis: Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 5,4 mg/kg Enhertu werden

behandeld voor meerdere tumortypes (n = 2.335) werd ILD, pneumonitis, organiserende pneumonie en acute interstitiële pneumonitis gemeld door de onderzoeker bij 13,3% van de patiënten. Na beoordeling werd ILD/pneumonitis bevestigd bij 12,2% van de patiënten, wat leidde tot stopzetting van het geneesmiddel bij 8,4% van de patiënten en een onderbreking van de behandeling met het geneesmiddel bij 2,6% van de patiënten. De meeste gevallen van ILD/pneumonitis waren graad 1 (2,9%) en graad 2 (7,5%). Gevallen van graad 3 kwamen voor bij 0,7% en er kwam één geval van graad 4 voor. Gevallen van graad 5 (fatale) ILD kwamen voor bij 1,1% van de patiënten. De mediane tijd tot het eerste optreden bedroeg 5,5 maanden (bereik: -0,3 tot 31,5), inclusief twee patiënten bij wie pre-existente ILD werd vastgesteld. Van 30,8% van de patiënten bij wie ILD/pneumonitis was vastgesteld, was geen herstel gemeld bij een mediane follow-up van 280 dagen. Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 6,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 1.133) werden ILD, pneumonitis, organiserende pneumonie en acute interstitiële pneumonitis gemeld door de onderzoeker bij 16,9% van de patiënten. Na beoordeling werd ILD/pneumonitis bevestigd bij 15,4% van de patiënten, wat leidde tot stopzetting van het geneesmiddel bij 10,1% van de patiënten en een onderbreking van de behandeling met het geneesmiddel bij 4,7% van de patiënten. De meeste gevallen van ILD/pneumonitis waren graad 1 (4,1%) en graad 2 (8,6%). Gevallen van graad 3 kwamen voor bij 1,1% en er kwam één geval van graad 4 voor. Gevallen van graad 5 (fatale) ILD kwamen voor bij 1,6% van de patiënten. De mediane tijd tot het eerste optreden bedroeg 4,1 maanden (bereik: -0,5 tot 21,0), inclusief twee patiënten bij wie pre-existente ILD werd vastgesteld. Van 37,4% van de patiënten bij wie ILD/pneumonitis was vastgesteld, was geen herstel gemeld bij een mediane follow-up van 251 dagen.

Neutropenie: Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 5,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 2.335) werd neutropenie gemeld bij 35,1% van de patiënten en 18,0% had een voorval van graad 3 of 4. De mediane tijd tot het eerste optreden bedroeg 42 dagen (bereik: 1 dag tot 31,9 maanden) en de mediane duur van het eerste voorval bedroeg 21 dagen (bereik: 1 dag tot 17,1 maanden). Febriële neutropenie werd gemeld bij 1,0% van de patiënten en < 0,1% was graad 5. Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 6,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 1.133) werd neutropenie gemeld bij 45,9% van de patiënten en 28,4% had een voorval van graad 3 of 4. De mediane tijd tot het eerste optreden bedroeg 16 dagen (bereik: 1 dag tot 24,8 maanden) en de mediane duur van het eerste voorval bedroeg 9 dagen (bereik: 1 dag tot 17,2 maanden). Febriële neutropenie werd gemeld bij 2,6% van de patiënten en 0,1% was graad 5.

Linkerventrikeldisfunctie: Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 5,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 2.335) werd een verlaging van de LVEF gemeld bij 108 patiënten (4,6%), waarvan er 14 (0,6%) graad 1 waren, 80 (3,4%) graad 2, 13 (0,6%) graad 3 en 1 (< 0,1%) graad 4 was. De waargenomen frequentie van LVEF-verlaging op basis van laboratoriumparameters (echocardiogram of MUGA-scan) bedroeg 296/2.075 (14,3%) voor graad 2 en 15/2.075 (0,7%) voor graad 3. De behandeling met Enhertu is niet onderzocht bij patiënten met een LVEF lager dan 50% voorafgaand aan het instellen van de behandeling. Linkerventrikeldisfunctie leidde bij 27/2.335 patiënten (1,2%) tot onderbreking van de behandeling. De mediane tijd tot LVEF van de ernstigste graad bedroeg 4,8 maanden en de mediane tijd tot herstel ($\geq 90\%$ van de uitgangswaarde) van LVEF van de ernstigste graad bedroeg 6,3 maanden. Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 6,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 1.133) werd een verlaging van de LVEF gemeld bij 23 patiënten (2,0%), waarvan er 1 (0,1%) graad 1 was, 16 (1,4%) graad 2 en 6 (0,5%) graad 3 waren. De waargenomen frequentie van LVEF-verlaging op basis van laboratoriumparameters (echocardiogram of MUGA-scan) bedroeg 114/953 (12,0%) voor graad 2 en 11/983 (1,2,3%) voor graad 3. Linkerventrikeldisfunctie leidde bij 6/1.133 patiënten (0,5%) tot onderbreking van de behandeling. De mediane tijd tot LVEF van de ernstigste graad bedroeg 5,5 maanden en de mediane tijd tot herstel ($\geq 90\%$ van de uitgangswaarde) van LVEF van de ernstigste graad bedroeg 2,8 maanden.

Infusiegerelateerde reacties Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 5,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 2.335) werden infusiegerelateerde reacties gemeld bij 25 patiënten (1,1%), waarvan de ernst bij het merendeel graad 1 of graad 2 was. Vijf gevallen (0,2%) van infusiegerelateerde reacties leidden tot onderbreking van de behandeling en 1 geval (< 0,1%) leidde tot stopzetting van de behandeling. Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 6,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 1.133) werden infusiegerelateerde reacties gemeld bij 7 patiënten (0,6%), waarvan de ernst bij allemaal graad 1 of graad 2 was. Er werden geen gevallen van graad 3 gemeld. Eén geval (0,1%) van infusiegerelateerde reacties leidde tot onderbreking van de behandeling en er waren geen gevallen die leidden tot stopzetting van de

behandeling. Immunogeniciteit Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er een kans op immunogeniciteit. Voor doses van 5,4 mg/kg en 6,4 mg/kg die in klinische onderzoeken zijn geëvalueerd, ontwikkelde 2,2% (70/3.124) van de evalueerbare patiënten na behandeling met Enhertu antilichamen tegen trastuzumab-deruxtecan. De incidentie van tijdens de behandeling ontstane neutraliserende antilichamen tegen trastuzumab-deruxtecan bedroeg 0,1% (3/3.124). Er was geen aanwijsbaar effect van de ontwikkeling van antilichamen op de farmacokinetiek, veiligheid en/of effectiviteit van Enhertu. Pediatrie patiënten Bij deze patiënten is de veiligheid niet vastgesteld. Ouderen Bij patiënten die in klinische onderzoeken met 5,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes (n = 2.335), was 28,9% 65 jaar of ouder en was 6,3% 75 jaar of ouder. Er werd een hogere incidentie van graad 3-4 bijwerkingen waargenomen bij patiënten van 65 jaar of ouder (48,4%) in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar (43,2%), waardoor de behandeling vaker werd stopgezet als gevolg van bijwerkingen. De incidentie van bijwerkingen met fatale afloop was 2,4% bij patiënten van 65 jaar of ouder en 1% bij patiënten jonger dan 65 jaar. Van de 1.133 patiënten die in klinische onderzoeken met 6,4 mg/kg Enhertu werden behandeld voor meerdere tumortypes was 39,6% 65 jaar of ouder en was 7,9% 75 jaar of ouder. De incidentie van graad 3-4 bijwerkingen waargenomen bij patiënten van 65 jaar of ouder bedroeg 60,8% en bij jongere patiënten 61,1%. Er werd een hogere incidentie van graad 3-4 bijwerkingen waargenomen bij patiënten van 75 jaar of ouder (64,4%) in vergelijking met patiënten jonger dan 75 jaar (60,7%). Bij patiënten van 75 jaar of ouder was er een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen (34,4%) en voorvallen met fatale afloop (4,4%) dan bij patiënten jonger dan 75 jaar (21,2% en 1,6%). De gegevens zijn beperkt om de veiligheid bij patiënten van 75 jaar of ouder vast te stellen. Etnische verschillen In klinische onderzoeken zijn geen relevante verschillen in blootstelling of werkzaamheid waargenomen tussen patiënten van verschillende etnische groepen. Aziatische patiënten die 6,4 mg/kg Enhertu kregen, hadden een hogere incidentie (verschil van $\geq 10\%$) van neutropenie (58,3% vs. 29,4%), anemie (55,2% vs. 38,3%), leukopenie (46,7% vs. 10,5%) en trombocytopenie (43,1% vs. 19,3%) in vergelijking met niet-Aziatische patiënten. Bij Aziatische patiënten had 3,4% binnen 14 dagen na het optreden van trombocytopenie een bloeding, vergeleken met 0,8% bij niet-Aziatische patiënten. Melding van vermoedelijke bijwerkingen Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via : **België**: Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten, www.fagg.be, Afdeling Vigilantie: Website: www.eenbijwerkingmelden.be, e-mail: adr@fagg-afmps.be; **Luxemburg** : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy of Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé, Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

AFLEVERINGSWIJZE: Op medisch voorschrift.

HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH, Zielstattstrasse 48, 81379 München, Duitsland

NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/20/1508/001

DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST 21 november 2025

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