

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Datroway 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg datopotamab-deruxtecan. Na reconstitutie bevat één injectieflacon van 5 ml oplossing 20 mg/ml datopotamab-deruxtecan (zie rubriek 6.6).

Datopotamab-deruxtecan is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (*antibody-drug conjugate*, ADC) dat een gehumaniseerd monoklonaal anti-TROP2-IgG1-antilichaam (mAb) bevat, geproduceerd uit zoogdiercellen (ovariumcellen van Chinese hamsters), covalent gebonden aan deruxtecan (DXd), een exatecanderivaat en een topo-isomerase I-remmer, via een op tetrapeptide gebaseerde splitsbare linker. Aan elk antilichaammolecuul zijn ongeveer 4 moleculen deruxtecan gebonden.

Hulpstof met bekend effect

Elke injectieflacon van 100 mg bevat 1,50 mg polysorbaat 80 (E433).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit tot gelig-wit gelyofiliseerd poeder met een koekachtig uiterlijk.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Borstkanker

Datroway als monotherapie is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde hormoonreceptor (HR)-positieve HER2-negatieve borstkanker die voorafgaand endocriene therapie en ten minste één chemotherapielijn in de gevorderde setting hebben gehad (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Datroway moet worden voorgeschreven door een arts en worden toegediend onder het toezicht van een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg met ervaring in het gebruik van antikankergeneesmiddelen.

Selectie van patiënten

Patiënten voor behandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve borstkanker moeten worden geselecteerd op basis van een gedocumenteerd HER2-negatief resultaat

beoordeeld met behulp van een medisch hulpmiddel voor in-vitrodiagnostiek (IVD) met CE-keurmerk, indien beschikbaar, of een alternatieve gevalideerde test.

Dosering

De aanbevolen dosis Datroway is 6 mg/kg lichaamsgewicht (tot een maximum van 540 mg voor patiënten ≥ 90 kg), eenmaal per 3 weken (cyclus van 21 dagen) toegediend als een intraveneuze infusie, tot ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit.

Premedicatie en profylactische geneesmiddelen

Vóór elke infusie met Datroway moet een behandeling met premedicatie ter preventie van infusiegerelateerde bijwerkingen worden overwogen die bestaat uit een antihistaminicum en paracetamol (met of zonder glucocorticoïden) (zie rubriek 4.8).

Het wordt ook aanbevolen dat patiënten profylactische anti-emetica krijgen (dexamethason met 5-HT₃-antagonisten en andere geneesmiddelen, zoals NK1-receptorantagonisten) voorafgaand aan de infusie met Datroway en op daaropvolgende dagen indien nodig.

Voor profylactische behandeling van keratitis en stomatitis, zie rubriek 4.4.

Dosisaanpassingen

Dosisaanpassingen voor infusiegerelateerde bijwerkingen

De infusiesnelheid van Datroway moet worden verlaagd of onderbroken indien de patiënt een infusiegerelateerde bijwerking ontwikkelt. Datroway moet definitief worden stopgezet in geval van levensbedreigende infusiegerelateerde bijwerkingen.

Dosisaanpassingen bij bijwerkingen

De behandeling van bijwerkingen kan dosisuitstel, een dosisverlaging of stopzetting van de behandeling vereisen volgens de richtlijnen die in tabel 1 en 2 zijn gegeven.

Na een dosisverlaging mag de dosis Datroway niet opnieuw worden verhoogd.

Tabel 1: Dosisverlagingen bij bijwerkingen

Aanbevolen startdosis	6 mg/kg (tot een maximum van 540 mg voor patiënten ≥ 90 kg)
Eerste dosisverlaging	4 mg/kg (tot een maximum van 360 mg voor patiënten ≥ 90 kg)
Tweede dosisverlaging	3 mg/kg (tot een maximum van 270 mg voor patiënten ≥ 90 kg)

Tabel 2: Dosisaanpassingen bij bijwerkingen

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
Interstitiële longziekte (ILD)/pneumonitis [zie rubriek 4.4 en 4.8]	Asymptomatische ILD/pneumonitis (graad 1)	Dosis uitstellen tot vermindering tot graad 0 [#] , daarna: - indien verdwenen binnen 28 dagen of minder vanaf de datum van optreden, de dosis handhaven. - indien verdwenen na meer dan 28 dagen vanaf de datum van optreden, de dosis met één niveau verlagen (zie tabel 1). - behandeling met corticosteroïden overwegen zodra ILD/pneumonitis wordt vermoed.
	Symptomatische ILD/pneumonitis (graad 2 of hoger)	Behandeling definitief stopzetten.

Bijwerking	Ernst*	Dosisaanpassing
		Onmiddellijk een behandeling met corticosteroïden instellen zodra ILD/pneumonitis wordt vermoed.
Keratitis [zie rubriek 4.4 en 4.8]	Graad 2	Dosis uitstellen uit tot vermindering tot graad 1 of lager, daarna de dosis handhaven.
	Graad 3	Dosis uitstellen uit tot vermindering tot graad 1 of lager, daarna de dosis met één niveau verlagen (zie tabel 1).
	Graad 4	Behandeling definitief stopzetten.
Stomatitis [zie rubriek 4.4 en 4.8]	Graad 2	- Dosis uitstellen uit tot vermindering tot graad 1 of lager. - Opnieuw starten met dezelfde dosis bij eerste optreden. - Overweeg opnieuw starten met verlaagd dosisniveau (zie tabel 1) bij recidief.
	Graad 3	- Dosis uitstellen uit tot vermindering tot graad 1 of lager. - Opnieuw starten met verlaagd dosisniveau (zie tabel 1).
	Graad 4	Behandeling definitief stopzetten.

* Volgens *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versie 5.0.

Graad 0 betekent dat ILD/pneumonitis volledig verdwenen is, waarbij er geen radiologische bevindingen meer zijn die wijzen op actieve ILD/pneumonitis. Residuele littekens of fibrose na herstel van ILD/pneumonitis worden niet beschouwd als actieve ziekte.

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.

Speciale populaties

Ouderen

Een dosisaanpassing van Datroway is niet noodzakelijk bij patiënten van 65 jaar of ouder. Er zijn beperkte gegevens over het gebruik van datopotamab-deruxtecan bij patiënten van 85 jaar of ouder.

Nierfunctiestoornis

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte tot matige nierfunctiestoornis (creatinineklaring [CL_{Cr}] ≥ 30 ml/min en < 90 ml/min) (zie rubriek 5.2). De aanbevolen dosering van Datroway is nog niet vastgesteld bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (zie rubriek 5.2). Patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis moeten zorgvuldig worden gemonitord. Bij patiënten met een matige nierfunctiestoornis bij aanvang van het onderzoek die 6 mg/kg datopotamab-deruxtecan hadden gekregen, is een hogere incidentie van ernstige bijwerkingen waargenomen in vergelijking met patiënten met een normale nierfunctie.

Leverfunctiestoornis

Een dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine ≤ bovengrens van normaal [ULN] en aspartaataminotransferase [ASAT] > ULN of totaalbilirubine > 1 tot 1,5 maal ULN ongeacht de ASAT-waarde). Er zijn beperkte gegevens voor het doen van een aanbeveling over dosisaanpassingen bij patiënten met een matige leverfunctiestoornis (totaalbilirubine > 1,5 tot 3 maal ULN ongeacht de ASAT-waarde). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (totaalbilirubine > 3 maal ULN

ongeacht de ASAT-waarde). Daarom moeten patiënten met een matige en ernstige leverfunctiestoornis zorgvuldig worden gemonitord (zie rubriek 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid bij kinderen en adolescenten jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

Datroway is bestemd voor intraveneus gebruik. Het moet worden gereconstitueerd en verdund door een beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg en toegediend als een intraveneuze infusie. Datroway mag niet worden toegediend als een intraveneuze push- of bolusinfusie.

De eerste infusie moet worden toegediend gedurende een periode van 90 minuten. Patiënten moeten geobserveerd worden op tekenen of symptomen van infusiegerelateerde bijwerkingen tijdens de infusie en gedurende ten minste 30 minuten na de eerste dosis.

De volgende infusies moeten worden toegediend gedurende een periode van 30 minuten als eerdere infusies werden verdragen. Patiënten moeten worden geobserveerd tijdens de infusie en gedurende ten minste 30 minuten na de infusie.

Te nemen voorzorgen voorafgaand aan gebruik of toediening van het geneesmiddel

Dit geneesmiddel bevat een cytotoxische component die covalent gebonden is aan het monoklonale antilichaam (zie speciale instructies en procedures voor verwijdering en gebruik in rubriek 6.6).

Voor instructies over reconstitutie en verdunding van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren moeten de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd worden.

Interstitiële longziekte/pneumonitis

Gevallen van interstitiële longziekte (ILD), waaronder pneumonitis, zijn gemeld bij patiënten die behandeld werden met Datroway (zie rubriek 4.8). Gevallen met fatale afloop zijn waargenomen.

Patiënten moet worden geadviseerd onmiddellijk melding te maken van hoesten, dyspneu, koorts en/of nieuwe of erger wordende ademhalingsymptomen. Patiënten moeten worden gemonitord op tekenen en symptomen van ILD/pneumonitis. Aanwijzingen voor ILD/pneumonitis moeten onmiddellijk worden onderzocht. Patiënten bij wie ILD/pneumonitis wordt vermoed, moeten worden geëvalueerd met behulp van radiologische beeldvorming. Raadpleging van een longarts moet worden overwogen. Voor asymptomatische ILD/pneumonitis (graad 1) moet een behandeling met corticosteroïden (bijv. $\geq 0,5$ mg/kg prednisolon of equivalent per dag) worden overwogen. De behandeling met Datroway moet worden uitgesteld tot herstel tot graad 0 en kan worden hervat volgens de instructies in tabel 2 (zie rubriek 4.2). Voor symptomatische ILD/pneumonitis (graad 2 of hoger) moet onmiddellijk een systemische behandeling met corticosteroïden worden ingesteld (bijv. ≥ 1 mg/kg prednisolon of equivalent per dag) en voortgezet gedurende ten minste 14 dagen, waarna de behandeling over ten minste 4 weken geleidelijk moet worden afgebouwd. De behandeling met Datroway moet definitief

worden stopgezet bij patiënten met een diagnose van symptomatische ILD/pneumonitis (graad 2 of hoger) (zie rubriek 4.2). Patiënten met een voorgeschiedenis van ILD/pneumonitis hebben mogelijk een verhoogd risico op het ontwikkelen van ILD/pneumonitis en moeten zorgvuldig worden gemonitord.

Keratitis

Datroway kan ongewenste effecten op het oogoppervlak veroorzaken, waaronder keratitis. Teken en symptomen van keratitis kunnen droge ogen, verhoogde traanproductie, fotofobie en nadelige veranderingen in het gezichtsvermogen omvatten (zie rubriek 4.8).

Patiënten moeten worden geadviseerd om meerdere keren per dag bevochtigende oogdruppels zonder conserveermiddelen te gebruiken bij wijze van profylaxe. Patiënten moeten worden geadviseerd om geen contactlenzen te gebruiken tenzij voorgeschreven door een oogspecialist. Patiënten moeten onmiddellijk worden doorverwezen voor gepaste oogheelkundige beoordelingen bij alle eventuele nieuwe of erger wordende tekenen en symptomen aan de ogen die kunnen wijzen op keratitis. Keratitis moet worden gemonitord en als de diagnose is bevestigd moet de dosis Datroway worden uitgesteld, verlaagd of definitief worden stopgezet (zie rubriek 4.2).

Patiënten met klinisch significante aandoeningen aan het hoornvlies werden uitgesloten van het onderzoek (zie rubriek 5.1). Patiënten met reeds bestaande keratitis moeten zorgvuldig worden gemonitord.

Stomatitis

Stomatitis, waaronder mondzweren en orale mucositis, werd gemeld bij patiënten die behandeld werden met Datroway (zie rubriek 4.8)

Naast een goede mondhygiëne wordt bij het instellen van de behandeling met Datroway en gedurende de behandeling dagelijks gebruik van een mondspoeling met steroïden aanbevolen (bijv. dexamethason drank 0,1 mg/ml 4 maal daags, of een behandeling met een vergelijkbare mondspoeling met steroïden) voor profylaxe en behandeling. Waar klinisch geïndiceerd kunnen antischimmelmiddelen worden overwogen in overeenstemming met lokale richtlijnen. Bij afwezigheid van een profylactische mondspoeling met steroïden wordt het gebruik van neutrale mondspoelingen aanbevolen (bijv. een alcoholvrije en/of bicarbonaathoudende mondspoeling) volgens de lokale richtlijnen. Ijsblokjes of ijswater in de mond houden tijdens de infusie kan ook worden overwogen. Als stomatitis toch optreedt, kan de frequentie van het mondspoelen worden verhoogd en/of kunnen andere topische behandelingen worden gebruikt. Stel afhankelijk van de ernst van de bijwerking de dosis uit, verlaag de dosis, of staak de behandeling met Datroway definitief (zie rubriek 4.2).

Embryofoetale toxiciteit

Op basis van bevindingen bij dieren en het werkingsmechanisme van de topo-isomerase I-remmer, kan worden verwacht dat deze component van Datroway schadelijke effecten heeft op het embryo / de foetus bij toediening aan een zwangere vrouw.

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd alvorens een behandeling met Datroway in te stellen. De patiënt moet worden geïnformeerd over de potentiële risico's voor de foetus. Vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis Datroway. Mannelijke patiënten met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moet worden geadviseerd effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis Datroway (zie rubriek 4.6).

Patiënten met een matige of ernstige leverfunctiestoornis

Er zijn beperkte gegevens over patiënten met een matige leverfunctiestoornis en patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis. Omdat het metabolisme en de uitscheiding via de gal de belangrijkste routes zijn voor eliminatie van de topo-isomerase I-remmer, DXd, moet Datroway met voorzichtigheid worden toegediend aan patiënten met een matige en ernstige leverfunctiestoornis (zie rubriek 4.2 en 5.2).

Hulpstof met bekend effect

Dit geneesmiddel bevat 1,5 mg polysorbaat 80 in elke flacon. Polysorbaten kunnen allergische reacties veroorzaken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen klinisch onderzoek naar geneesmiddelinteracties met datopotamab-deruxtecan uitgevoerd. Er zijn echter wel onderzoeken naar geneesmiddelinteracties uitgevoerd met trastuzumab-deruxtecan (T-DXd), dat dezelfde cytotoxisch werkzame stof, DXd, bevat als Datroway. De C_{max} van DXd werd niet beïnvloed door ritonavir (een remmer van CYP3A4 en OATP1B1 en -1B3) of itraconazol (een remmer van CYP3A4). De AUC was bij beide remmers 1,2 maal verhoogd; dit werd niet beschouwd als klinisch relevant. Daarom hebben remmers van CYP3A4, OATP1B1 en OATP1B3 hoogstwaarschijnlijk geen klinisch relevant effect op de farmacokinetiek van deruxtecan dat vrijkomt uit datopotamab-deruxtecan.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden / anticonceptie bij vrouwen en mannen

De zwangerschapsstatus van vrouwen die zwanger kunnen worden, moet worden gecontroleerd alvorens een behandeling met Datroway in te stellen.

Vrouwen die zwanger kunnen worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Datroway en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis.

Mannen met een vrouwelijke partner die zwanger kan worden, moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling met Datroway en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het gebruik van Datroway bij zwangere vrouwen. Op basis van bevindingen bij dieren en het werkingsmechanisme van de topo-isomerase I-remmer, DXd, kan echter worden verwacht dat deze component schadelijke effecten heeft op het embryo / de foetus bij toediening aan zwangere vrouwen (zie rubriek 5.3).

Datroway wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen. Patiënten moeten worden geïnformeerd over de potentiële risico's voor de foetus voordat ze zwanger worden en dat ze onmiddellijk contact met hun arts moeten opnemen als ze zwanger zijn geworden.

Borstvoeding

Het is niet bekend of datopotamab-deruxtecan in de moedermelk wordt uitgescheiden. Humaan IgG wordt uitgescheiden in de moedermelk. Omdat bij kinderen die borstvoeding krijgen ernstige bijwerkingen kunnen optreden, moeten vrouwen stoppen met het geven van borstvoeding voordat de behandeling met Datroway wordt ingesteld. Vrouwen mogen 1 maand na het einde van de behandeling beginnen met het geven van borstvoeding.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen gegevens beschikbaar over het effect van datopotamab-deruxtecan op de vruchtbaarheid bij de mens. Op basis van resultaten van dieronderzoek naar de toxiciteit kan Datroway een negatieve invloed hebben op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsfunctie en vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

Zowel mannen als vrouwen dienen advies in te winnen over het behoud van vruchtbaarheid alvorens met een behandeling te starten. Het is niet bekend of datopotamab-deruxtecan of de metabolieten ervan in sperma worden teruggevonden. Mannelijke patiënten mogen geen sperma invriezen of doneren gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende ten minste 4 maanden na de laatste dosis Datroway. Vrouwen mogen geen eicellen doneren of laten afnemen voor eigen gebruik, gedurende de gehele behandelingsperiode en gedurende ten minste 7 maanden na de laatste dosis Datroway.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Datroway kan invloed hebben op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten moet worden geadviseerd voorzichtig te zijn bij het besturen van een voertuig of het bedienen van machines als ze tijdens de behandeling met Datroway last hebben van vermoeidheid of veranderingen in het gezichtsvermogen (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het gepoolde veiligheidsprofiel is onderzocht in 2 klinische onderzoeken met 443 patiënten die 6 mg Datroway per kg lichaamsgewicht hadden gekregen voor de behandeling van borstkanker. De mediane blootstelling aan Datroway in deze dataset was 6,2 maanden (bereik: 0,7 tot 28,5 maanden).

De meest voorkomende bijwerkingen waren stomatitis (64,8%), nausea (57,6%), vermoeidheid (42,7%), alopecia (37,2%), constipatie (33,0%), braken (26,0%), droge ogen (25,5%), COVID-19 (17,8%), keratitis (17,8%), anemie (17,2%), verminderde eetlust (16,3%), ASAT verhoogd (16,0%), rash (15,3%), diarree (12,9%), neutropenie (12,0%) en alanineaminotransferase (ALAT) verhoogd (10,4%).

De meest voorkomende bijwerkingen van graad 3/4 waren stomatitis (7,9%), vermoeidheid (4,3%), anemie (3,2%), ASAT verhoogd (2,7%), braken (1,6%), ALAT verhoogd (1,6%), nausea (1,4%), urineweginfectie (1,4%), COVID-19 (1,1%), verminderde eetlust (1,1%), neutropenie (1,1%) en pneumonie (1,1%). Bijwerkingen van graad 5 kwamen voor bij 0,7% van de patiënten en waren te wijten aan ILD/pneumonitis, dyspneu en sepsis.

De meest voorkomende ernstige bijwerkingen waren COVID-19 (1,4%), urineweginfectie (1,1%), ILD/pneumonitis (1,1%) en sepsis (1,1%).

De frequentie van stopzetting van de behandeling als gevolg van bijwerkingen was 3,6%. De meest voorkomende ernstige bijwerking die leidde tot stopzetting van de behandeling was ILD/pneumonitis (2,0%). De frequentie van dosisverlaging als gevolg van bijwerkingen was 21,0%. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot dosisverlaging waren stomatitis (12,9%), vermoeidheid (3,2%), nausea (1,8%) en keratitis (1,4%). De frequentie van dosisonderbreking als gevolg van bijwerkingen was 19,6%. De meest voorkomende bijwerkingen die leidden tot dosisonderbreking waren stomatitis (5,2%), COVID-19 (4,1%), vermoeidheid (2,3%), ILD/pneumonitis (1,6%), pneumonie (1,6%), keratitis (1,4%) en infusiegerelateerde reactie (1,1%).

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

Tabel 3 geeft een overzicht van de bijwerkingen die zijn gemeld met Datroway. De bijwerkingen zijn vermeld volgens systeem/orgaanklasse (SOC) en volgens categorieën van frequentie. De frequenties van bijwerkingen zijn gebaseerd op de frequenties van bijwerkingen door alle oorzaken, waarbij een deel van de voorvallen van een bijwerking andere oorzaken kan hebben dan datopotamab-deruxtecan, zoals de ziekte zelf, andere geneesmiddelen of niet-gerelateerde oorzaken. De ernst van de bijwerkingen werd beoordeeld op basis van de Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), waarbij graad 1 = mild, graad 2 = matig, graad 3 = ernstig, graad 4 = levensbedreigend en graad 5 = overlijden.

De frequentie categorieën zijn als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep zijn de bijwerkingen weergegeven volgens afnemende ernst.

Tabel 3: Bijwerkingen bij patiënten behandeld met 6 mg/kg datopotamab-deruxtecan

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerkingen
Infecties en parasitaire aandoeningen		
	Zeer vaak	COVID-19 ^a
	Vaak	Urinarywegsinfectie, pneumonie ^b , sepsis
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Anemie, neutropenie ^c
	Vaak	Leukopenie
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
	Zeer vaak	Verminderde eetlust
Zenuwstelselaandoeningen		
	Vaak	Dysgeusie
Oogaandoeningen		
	Zeer vaak	Keratitis ^d , droog oog
	Vaak	Conjunctivitis ^e , wazig zien traanproductie verhoogd, blefaritis, dysfunctie van klieren van Meibom, fotofobie
	Soms	Gezichtsvermogen afgenomen
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
	Vaak	Interstitiële longziekte/pneumonitis ^f , dyspneu
Maagdarmsstelselaandoeningen		
	Zeer vaak	Stomatitis ^g , braken, nausea, diarree, constipatie
	Vaak	Droge mond
Huid- en onderhuidaandoeningen		
	Zeer vaak	Alopecia, rash ^h
	Vaak	Pruritus, droge huid, huidhyperpigmentatie ⁱ , madarose
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
	Zeer vaak	Vermoeidheid ^j
Onderzoeken		
	Zeer vaak	Aspartaataminotransferase verhoogd, alanineaminotransferase verhoogd

Systeem/orgaanklasse	Frequentie categorie	Bijwerkingen
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties		
	Vaak	Infusiegerelateerde reactie ^k

^a Omvat COVID-19, COVID-19-pneumonie, SARS-CoV-2-test positief.

^b Omvat pneumonie, onderste-luchtweginfectie en infectie van onderste luchtwegen door schimmels.

^c Omvat neutropenie en neutrofielentelling verlaagd.

^d Omvat keratitis, keratitis punctata en ulceratieve keratitis.

^e Omvat conjunctivitis, conjunctiva-aandoening, conjunctiva-hyperemie en conjunctiva-irritatie.

^f Omvat interstitiële longziekte en pneumonitis.

^g Omvat stomatitis, afte, glossitis, mondulceratie, odynofagie, orale pijn, orofaryngeale pijn en farynxontsteking.

^h Omvat rash, erythemateuze rash, maculo-papulaire rash en jeukende rash.

ⁱ Omvat huidhyperpigmentatie en huidverkleuring.

^j Omvat vermoeidheid en asthenie.

^k Infusiegerelateerde reactie omvat elke reactie (infusiegerelateerde reactie, pruritus en rash) die optreedt op dezelfde dag als de infusie met Datroway.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Interstitiële longziekte/pneumonitis

ILD/pneumonitis kwam voor bij 4,7% van de groep patiënten met borstkanker behandeld met 6 mg/kg Datroway, waarvan 3,6% via onafhankelijke beoordeling werd beoordeeld als geneesmiddelgerelateerde ILD/pneumonitis. De meeste gevallen van ILD/pneumonitis waren graad 1 (2,9%). Gevallen van graad 2 kwamen voor bij 0,9% van de patiënten. Gevallen van graad 3 kwamen voor bij 0,9% van de patiënten. Gevallen van graad 5 beoordeeld als geneesmiddelgerelateerd, kwamen voor bij 0,2% van de patiënten. De mediane tijd tot het eerste optreden bedroeg 5,8 maanden (bereik: 1,1 tot 10,8).

Ongewenste effecten op het oogoppervlak

Ongewenste effecten op het oogoppervlak kwamen voor bij 49,0% van de groep patiënten behandeld met Datroway, waarvan 35% van graad 1, 12,2% van graad 2 en 1,8% van graad 3 was. Keratitis kwam voor bij 17,8% van de groep patiënten behandeld met Datroway, waarvan 13,3% graad 1 was, 3,6% graad 2 en 0,9% graad 3. De mediane tijd tot het eerste optreden bedroeg 4,1 maanden (bereik: 0 tot 23,2). Stopzetting als gevolg van keratitis kwam voor bij 0,5% van de patiënten.

Stomatitis

Stomatitis kwam voor bij 64,8% van de groep patiënten behandeld met Datroway, waarvan 29,3% graad 1 was, 27,5% graad 2 en 7,9% graad 3. De mediane tijd tot het eerste optreden bedroeg 0,6 maanden (bereik: 0,03 tot 12,2). Stopzetting als gevolg van stomatitis kwam voor bij 0,5% van de patiënten.

Hematologische voorvallen

In onderzoek TROPION-Breast01 kwam neutropenie voor bij 11,7% van de patiënten behandeld met Datroway (waarvan 1,1% $\geq$ graad 3). Leukopenie kwam voor bij 3,6% van de patiënten behandeld met Datroway (geen gevallen van $\geq$ graad 3). Koloniestimulerende factor werd gebruikt door 2,7% van de patiënten behandeld met Datroway.

Ouderen

Van de 443 patiënten met borstkanker die behandeld werden met 6 mg/kg Datroway, was 23,3% 65 jaar of ouder en 4,7% 75 jaar of ouder. De gegevens voor het vaststellen van de veiligheid bij patiënten van 85 jaar of ouder zijn beperkt.

Er werd een numeriek lager percentage bijwerkingen graad 3/4 (24,3% vs. 25,0%) en een numeriek hoger percentage ernstige bijwerkingen (9,7% vs. 6,8%) en bijwerkingen die leidden tot stopzetting van de behandeling (3,9% vs. 3,5%) waargenomen bij patiënten van 65 jaar of ouder in vergelijking met patiënten jonger dan 65 jaar.

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 het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is momenteel geen specifieke behandeling in het geval van een overdosis. Een hogere dosering dan de geïndiceerde dosering kan het risico op bijwerkingen verhogen. Artsen moeten algemene ondersteunende maatregelen nemen en de juiste behandeling instellen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antineoplastische middelen, monoklonale antilichamen en antilichaam-geneesmiddelconjugaten, ATC-code: L01FX35

Werkingsmechanisme

Datopotamab-deruxtecan is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat gericht tegen TROP2. Het antilichaam is een gehumaniseerd anti-TROP2-IgG1 dat is vastgehecht aan deruxtecan (DXd), een topo-isomerase I-remmer gebonden via een splitsbare linker op basis van een tetrapeptide. Het antilichaam-geneesmiddelconjugaat is stabiel in het plasma. Het antilichaam werkt door binding aan TROP2, dat tot expressie komt op het oppervlak van bepaalde tumorcellen. Na binding ondergaat datopotamab-deruxtecan internalisatie in de tumorcellen. Vervolgens veroorzaakt de afgifte van DXd DNA-schade en apoptotische celdood door de remming van topo-isomerase I. Datopotamab-deruxtecan kan ook indirecte cytotoxiciteit vertonen, zoals *in vitro* aangetoond, via mechanismen van antilichaamafhankelijke cellulaire cytotoxiciteit (*antibody-dependent cellular cytotoxicity*, ADCC), antilichaamafhankelijke cellulaire fagocytose (*antibody-dependent cellular phagocytosis*, ADCP) en bystander-cytotoxiciteit van DXd tegen tumorcellen die TROP2 tot expressie brengen en naburige cellen.

Farmacodynamische effecten

Immunogeniciteit

Zoals bij alle therapeutische eiwitten bestaat er een kans op immunogeniciteit. Tijdens de mediane behandelingsperiode van 5,5 maanden in klinische onderzoeken bij NSCLC- en borstkankerpatiënten die werden behandeld met 6 mg/kg Datroway, was de incidentie van antilichamen tegen datopotamab-deruxtecan 16% (146 van de 912) en de incidentie van neutraliserende antilichamen tegen datopotamab-deruxtecan 2,5% (23 van de 912). Er was geen duidelijk effect van antigeneesmiddelantilichamen op de farmacokinetiek of werkzaamheid van datopotamab-deruxtecan. Er werd geen klinisch betekenisvolle invloed op de veiligheid van datopotamab-deruxtecan waargenomen.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

HR-positieve/HER2-negatieve borstkanker TROPION-Breast01 (NCT05104866)

De werkzaamheid van Datroway is onderzocht in onderzoek TROPION-Breast01, een multicenter, open-label, gerandomiseerd onderzoek bij 732 patiënten met niet-reseceerbare of gemetastaseerde HR-positieve, HER2-negatieve (IHC0, IHC1+ of IHC2+/ISH-) borstkanker. Patiënten moesten progressie hebben vertoond tijdens endocriene therapie en moesten niet in aanmerking komen voor verdere

endocriene therapie. Patiënten moesten 1 tot 2 eerdere chemotherapielijnen hebben gekregen voor niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte. Patiënten met klinisch inactieve hersenmetastasen werden in het onderzoek opgenomen. Patiënten met een voorgeschiedenis van ILD/pneumonitis waarvoor behandeling met steroïden nodig was, met actieve ILD/pneumonitis, of met een klinisch significante hart-, long- of hoornvliesandoening bij screening, werden uitgesloten van deelname. Ook patiënten met een Eastern Cooperative Oncology Group-prestatiestatus (ECOG-prestatiestatus) > 1 werden uitgesloten van deelname.

In totaal werden 732 patiënten 1:1 gerandomiseerd naar behandeling met ofwel 6 mg/kg Datroway (N = 365), eenmaal per 3 weken toegediend via intraveneuze infusie, ofwel chemotherapie volgens keuze van de arts (N = 367; eribuline 59,9%, capecitabine 20,7%, vinorelbine 10,4% of gemcitabine 9,0%) tot onaanvaardbare toxiciteit of ziekteprogressie. De randomisatie was gestratificeerd volgens eerdere chemotherapielijnen (1 of 2), eerdere behandeling met een CDK4/6-remmer (ja of nee) en geografische regio (Verenigde Staten, Canada, Europa of de rest van de wereld). Beeldvorming van de tumor werd elke 6 weken uitgevoerd, tot ziekteprogressie.

Het tweevoudige primaire eindpunt voor de werkzaamheid was progressievrije overleving (*progression-free survival*, PFS), zoals geëvalueerd met een geblindeerde, onafhankelijke, centrale beoordeling (*blinded independent central review*, BICR) volgens de evaluatiecriteria voor respons bij solide tumoren (*response evaluation criteria in solid tumours*, RECIST) v.1.1 en algehele overleving (*overall survival*, OS). Bevestigd objectief-responspercentage (*objective response rate*, ORR) en duur van respons (*duration of response*, DOR) waren secundaire eindpunten.

De demografische gegevens en ziektekenmerken bij aanvang van het onderzoek waren vergelijkbaar voor beide behandelingsgroepen. De mediane leeftijd was 55 jaar (bereik: 28 tot 86 jaar), 22,3% was 65 jaar of ouder, 98,8% was vrouw, 47,8% was wit, 1,5% was zwart of Afro-Amerikaans, 40,7% was Aziatisch en 11,3% was hispanic/latino; 57% had een ECOG-prestatiestatus 0 en 42,3% had een ECOG-prestatiestatus 1; 97,3% had viscerale ziekte, 71,9% had levermetastasen en 7,9% had stabiele hersenmetastasen bij aanvang op het moment van randomisatie.

60,2% van de patiënten had eerder endocriene therapie als (neo)adjuvante behandeling gehad, 88,5% had eerder endocriene therapie voor niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte gehad en alle patiënten hadden eerder chemotherapiebehandelingen gehad voor niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte. In totaal had 80,7% van de patiënten eerder taxanen gekregen en had 63,8% eerder antracyclinen gekregen. 62% van de patiënten had 1 eerdere chemotherapiebehandeling gekregen en 37,7% van de patiënten had 2 eerdere chemotherapiebehandelingen gekregen voor de behandeling van niet-reseceerbare of gemetastaseerde ziekte. 82,5% van de patiënten had eerder behandeling met een CDK4/6-remmer gekregen.

De werkzaamheidsresultaten worden getoond in tabel 4 en figuur 1 en 2.

Tabel 4: Werkzaamheidsresultaten in TROPION-Breast01

Werkzaamheidsparameter	Datroway (N = 365)	Chemotherapie (N = 367)
Progressievrije overleving volgens BICR^a		
Aantal voorvallen (%)	212 (58,1)	235 (64,0)
Mediaan, maanden (95%-BI)	6,9 (5,7; 7,4)	4,9 (4,2; 5,5)
Hazardratio (95%-BI)	0,63 (0,52; 0,76)	
p-waarde ^b	< 0,0001	

Werkzaamheidsparameter	Datroway (N = 365)	Chemotherapie (N = 367)
Algehele overleving ^{c, d}		
Aantal voorvallen (%)	223 (61,1)	213 (58,0)
Mediaan, maanden (95%-BI)	18,6 (17,3; 20,1)	18,3 (17,3; 20,5)
Hazardratio (95%-BI)	1,01 (0,83; 1,22)	
p-waarde ^e	0,9445	
Objectief-responspercentage volgens BICR ^{a, f}		
n (%)	133 (36,4)	84 (22,9)
95%-BI	31,4; 41,3	18,6; 27,2
Duur van respons volgens BICR ^{a, f}		
Mediaan, maanden (95%-BI)	6,7 (5,6; 9,8)	5,7 (4,9; 6,8)

^a Stopzetting van de gegevensverzameling op 17 juli 2023.

^b De vooraf vastgestelde grens voor de p-waarde was 0,01.

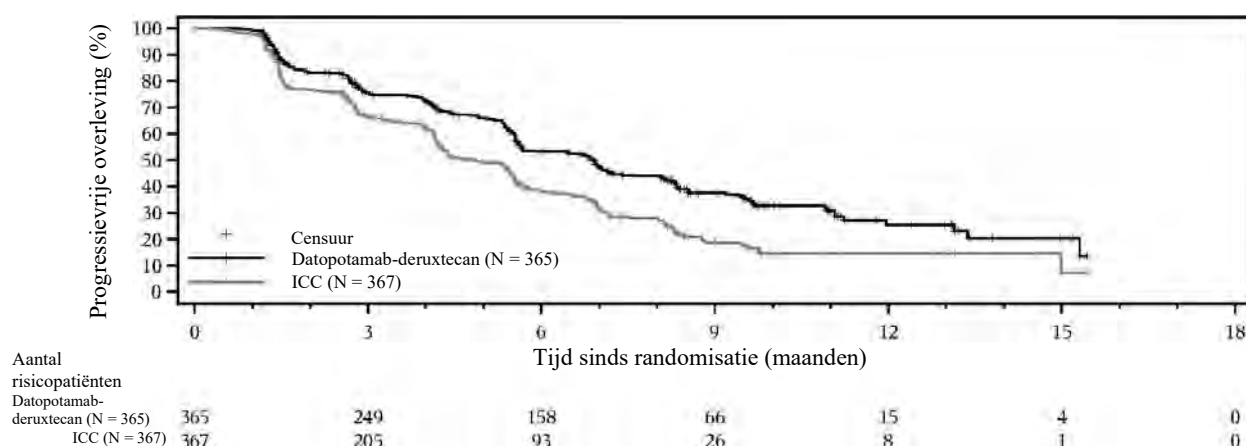
^c Stopzetting van de gegevensverzameling op 24 juli 2024.

^d Respectievelijk 12,3% en 24,0% van de patiënten in de datopotamab-deruxtecan-groep en de *investigator-chosen chemotherapy* (ICC)-groep kregen een volgende behandeling met trastuzumab-deruxtecan en/of sacituzumab-govitecan na stopzetting.

^e De vooraf vastgestelde grens voor de p-waarde was 0,0403.

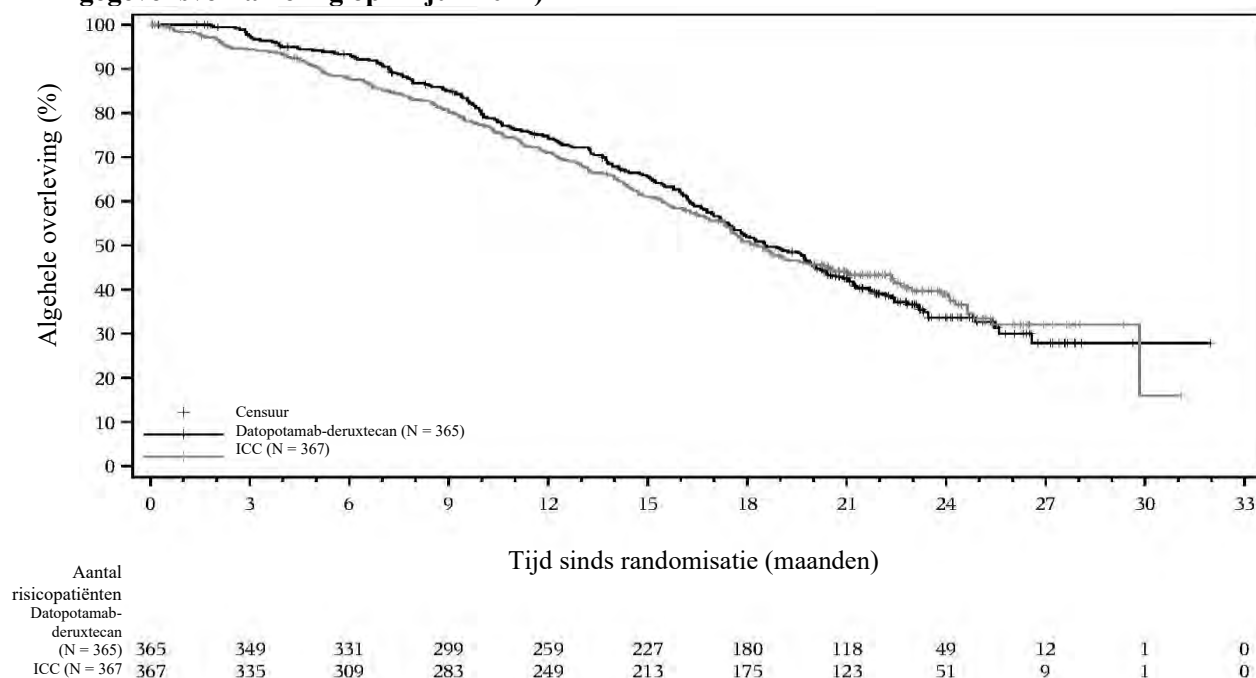
^f Eindpunten werden beschrijvend geanalyseerd.

Figuur 1: Grafiek volgens Kaplan-Meier voor PFS volgens BICR in TROPION-Breast01 (stopzetting gegevensverzameling op 17 juli 2023)



De verbetering in PFS volgens BICR was consistent in de vooraf gespecificeerde subgroepen van patiënten, namelijk groepen gespecificeerd op geografische regio, eerder gebruik van CDK4/6-remmer en eerdere therapielijnen.

Figuur 2: Grafiek volgens Kaplan-Meier voor definitieve OS in TROPION-Breast01 (stopzetting gegevensverzameling op 24 juli 2024)



Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten af te zien van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met Datroway in alle subgroepen van pediatrische patiënten met borstkanker (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

De farmacokinetiek van datopotamab-deruxtecan werd onderzocht bij 729 patiënten.

Bij de aanbevolen dosering van Datroway was de geometrisch gemiddelde (variatiecoëfficiënt [CV]%) C_{max} van datopotamab-deruxtecan en DXd respectievelijk 154 $\mu\text{g/ml}$ (20,3%) en 2,82 ng/ml (58,1%), en de AUC-waarde (gebied onder de plasmaconcentratie-tijdcurve) van datopotamab-deruxtecan en DXd waren na de eerste dosis in cyclus 1 respectievelijk 671 $\mu\text{g}\cdot\text{dag/ml}$ (31,4%) en 18,5 $\text{ng}\cdot\text{dag/ml}$ (42,6%).

Distributie

Het distributievolume van datopotamab-deruxtecan bij *steady state* is 3,52 l. *In vitro* bedroeg de gemiddelde binding van DXd aan humaan plasma-eiwit over het concentratiebereik van 10 ng/ml tot 100 ng/ml 96,8 tot 98,0% en was de bloed-plasmaconcentratieverhouding van DXd 0,59-0,62.

Biotransformatie

Datopotamab-deruxtecan ondergaat intracellulaire splitsing door lysosomale enzymen waardoor DXd wordt afgegeven. Het gehumaniseerde, monoklonale anti-TROP2-IgG1-antilichaam wordt naar verwachting via katabole routes afgebroken tot kleine peptiden en aminozuren, op dezelfde manier als endogeen IgG. *In-vitro*-onderzoeken naar het metabolisme in humane levermicrosomen duiden erop dat DXd voornamelijk wordt gemetaboliseerd door CYP3A4 via oxidatieve routes en geen significante omzetting ondergaat door UGT of andere CYP-enzymen.

Eliminatie

Na intraveneuze toediening van datopotamab-deruxtecan aan patiënten werd de klaring van datopotamab-deruxtecan geschat op 0,57 l/dag. De gemiddelde eliminatiehalfwaardetijd ($t_{1/2}$) van datopotamab-deruxtecan bedroeg 4,82 dagen en de schijnbare gemiddelde $t_{1/2}$ van afgegeven DXd was ongeveer 5,50 dagen. *In vitro* was DXd een substraat van P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 en BCRP. De uitscheiding van DXd bij de mens is niet onderzocht.

In-vitro-interacties

Effecten van Datroway op de farmacokinetiek van andere geneesmiddelen

In vitro-onderzoeken tonen aan dat DXd geen remmend of inducerend effect heeft op de belangrijkste CYP450-enzymen, waaronder CYP1A2, -2B6, -2C8, -2C9, -2C19, -2D6 en -3A. Uit *in vitro*-onderzoeken blijkt dat DXd geen remmend effect heeft op de transporteiwitten OAT1, OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B1, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP of BSEP.

Effecten van andere geneesmiddelen op de farmacokinetiek van Datroway

In vitro was DXd een substraat van P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 en BCRP. Er wordt geen klinisch betekenisvolle interactie verwacht met geneesmiddelen die remmers zijn van de transporteiwitten MATE2-K, MRP1, P-gp, OATP1B1 of BCRP (zie rubriek 4.5).

Lineariteit/non-lineariteit

De blootstelling aan datopotamab-deruxtecan en afgegeven DXd steeg dosisproportioneel na intraveneuze toediening in het dosisbereik van 4 mg/kg tot 10 mg/kg (ongeveer 0,7 tot 1,7 maal de aanbevolen dosis). Er werd geen accumulatie van datopotamab-deruxtecan waargenomen bij de dosis van 6 mg/kg tussen cyclus 1 en cyclus 3.

Speciale populaties

Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse hadden leeftijd (26 tot 86 jaar), ras, regio en geslacht geen klinisch betekenisvol effect op de blootstelling aan datopotamab-deruxtecan of DXd. Het gemiddelde distributievolume en de gemiddelde klaring van datopotamab-deruxtecan en DXd nemen toe met een toenemend lichaamsgewicht (35,6 kg tot 156 kg). Dit wordt beschouwd als klinisch relevant. Zie rubriek 4.2 voor dosisaanbevelingen.

Nierfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek voor nierfunctiestoornis uitgevoerd. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse met patiënten met een lichte tot matige ($CL_{Cr} \geq 30$ en < 90 ml/min) nierfunctiestoornis (geschat met behulp van Cockcroft-Gault) werd de farmacokinetiek van datopotamab-deruxtecan of DXd niet nadelig beïnvloed door een lichte tot matige nierfunctiestoornis in vergelijking met een normale nierfunctie ($CL_{Cr} \geq 90$ ml/min) (zie rubriek 4.2).

Leverfunctiestoornis

Er is geen specifiek onderzoek voor leverfunctiestoornis uitgevoerd. Op basis van een farmacokinetische populatieanalyse met patiënten met een lichte leverfunctiestoornis (totaalbilirubine $\leq$ ULN en ASAT-waarde $>$ ULN of totaalbilirubine > 1 tot 1,5 maal ULN ongeacht de ASAT-waarde) werd de farmacokinetiek van datopotamab-deruxtecan of DXd niet nadelig beïnvloed door een lichte leverfunctiestoornis in vergelijking met een normale leverfunctie. Uit beperkte gegevens kunnen conclusies worden getrokken voor patiënten met een matige leverfunctiestoornis (totaalbilirubine $> 1,5$ tot 3 maal ULN ongeacht de ASAT-waarde). Er zijn onvoldoende gegevens beschikbaar voor patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis (totaalbilirubine > 3 maal ULN ongeacht de ASAT-waarde). Daarom moeten patiënten met een matige en patiënten met een ernstige leverfunctiestoornis zorgvuldig worden gemonitord (zie rubriek 4.2 en 4.4).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosering

Bij dieren zijn toxiciteiten waargenomen in lymfatische en hematopoëtische organen, darmen, nieren, mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen, longen, huid, oog (cornea), lever en snijtanden na toediening van datopotamab-deruxtecan bij blootstellingsniveaus aan de topo-isomerase I-remmer die lager waren dan de klinische plasmablootstelling. Bij deze dieren waren de blootstellingsniveaus aan het antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC) vergelijkbaar met of hoger dan de klinische plasmablootstelling.

Genotoxiciteit

DXd was clastogeen bij zowel een micronucleustest op beenmerg van ratten *in vivo* als bij een chromosoomaberratietest op de longen van Chinese hamsters *in vitro*.

Carcinogeniciteit

Er is met datopotamab-deruxtecan geen onderzoek naar carcinogeniciteit uitgevoerd.

Reproductie- en ontwikkelingstoxiciteit

Er is met datopotamab-deruxtecan geen specifiek onderzoek naar de vruchtbaarheid uitgevoerd. Op basis van resultaten van dieronderzoek naar de toxiciteit bij ratten kan datopotamab-deruxtecan bij 200 mg/kg (ongeveer 29 keer de aanbevolen dosis van 6 mg/kg bij mensen op basis van de AUC) een negatieve invloed hebben op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsfunctie en vruchtbaarheid bij blootstellingsniveaus aan de topo-isomerase I-remmer die lager zijn dan de klinische plasmablootstelling. Toxiciteit voor het mannelijke voortplantingsstelsel omvatte de testikels (degeneratie van het spermatogenetisch epitheel en atrofie van de zaadbuisjes) en de bijbal (eencellige necrose van het ductale epitheel, celdebris in de kanaaltjes en verminderd aantal zaadcellen in kanaaltjes), die niet omkeerde na 8 weken stoppen met de behandeling, met uitzondering van eencellige necrose van het ductale epitheel. De effecten op de vrouwelijke vruchtbaarheid, met inbegrip van een verhoging van het aantal atretische follikels in de eierstokken en eencellige necrose van het mucosa-epitheel van de vagina, kunnen reversibel zijn.

Er is met datopotamab-deruxtecan geen onderzoek naar reproductie- of ontwikkelingstoxiciteit uitgevoerd. Op basis van resultaten van dieronderzoek naar de algemene toxiciteit waren datopotamab-deruxtecan en DXd toxisch voor snelidelende cellen (testes) en was DXd genotoxisch, wat duidt op mogelijke embryotoxiciteit en teratogeniciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

L-histidine
L-histidinehydrochloridemonohydraat
Sucrose
Polysorbaat 80 (E433)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

Voor de reconstitutie of verdunning mag geen natriumchlorideoplossing voor infusie gebruikt worden, omdat dit kan leiden tot vorming van vreemde deeltjes.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

3 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

De chemische en fysische stabiliteit tijdens gebruik is aangetoond tot maximaal 24 uur bij 2 °C tot 8 °C. Vanuit microbiologisch standpunt moet het product onmiddellijk worden gebruikt. Als het niet onmiddellijk wordt gebruikt, zijn de bewaartijden en -omstandigheden tijdens en vóór het gebruik de verantwoordelijkheid van de gebruiker en mogen deze normaliter niet langer zijn dan 24 uur bij 2 °C tot 8 °C, tenzij de reconstitutie heeft plaatsgevonden onder gecontroleerde en gevalideerde aseptische omstandigheden.

Verdunde oplossing

Het wordt aanbevolen de verdunde oplossing onmiddellijk te gebruiken. Als de verdunde oplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, bewaar deze dan bij kamertemperatuur (≤ 25 °C) gedurende maximaal 4 uur, of in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur, beschermd tegen licht.

De maximale tijd tussen reconstitutie van de injectieflacon en het einde van de toediening mag niet meer dan 24 uur bedragen. Gooi de oplossing weg als de bewaartijd deze limiet overschreden heeft.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Datroway wordt geleverd in een amberkleurige injectieflacon van 10 ml van borosilicaatglas type 1, verzegeld met een stop van met fluorhars gelamineerd butylrubber, en een blauwe flip-off-krimpdop van polypropyleen/aluminium.

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Datroway bevat een cytotoxische component en moet worden toegediend onder het toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van cytotoxische geneesmiddelen. Er moeten gepaste procedures worden toegepast voor de bereiding, hantering en verwijdering van antineoplastische en cytotoxische geneesmiddelen.

Een gepaste aseptische techniek moet worden gehanteerd voor de volgende reconstitutie- en verdunningsprocedures.

Reconstitutie

- Reconstitutie moet onmiddellijk vóór verdunning plaatsvinden.
- Mogelijk is meer dan één injectieflacon nodig voor een volledige dosis. Bereken de dosis (mg), het totale volume van de benodigde gereconstitueerde Datroway-oplossing en het benodigde aantal injectieflacons van Datroway (zie rubriek 4.2).

- Reconstitueer elke injectieflacon van 100 mg met behulp van een steriele spuit en injecteer langzaam 5 ml water voor injectie in elke injectieflacon om een eindconcentratie van 20 mg/ml te verkrijgen.
- Draai de injectieflacon voorzichtig rond tot alles is opgelost. Niet schudden.
- Als de gereconstitueerde Datroway-injectieflacons niet onmiddellijk worden gebruikt, bewaar ze dan in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur, beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.
- Het gereconstitueerde product bevat geen conserveermiddel en is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Ongebruikt gereconstitueerd Datroway moet worden weggegooid na 24 uur in de koelkast.

Verdunning

- Trek het berekende volume op uit de injectieflacon(s) met een steriele spuit. Inspecteer de gereconstitueerde oplossing op vreemde deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn. Niet gebruiken als er deeltjes zichtbaar zijn of als de oplossing troebel of verkleurd is.
- Verdun het berekende volume gereconstitueerd Datroway in een infuuszak die 100 ml 5%-glucoseoplossing bevat. Gebruik geen natriumchlorideoplossing (zie rubriek 6.2). Een infuuszak van polyvinylchloride (PVC) of polyolefine (polypropyleen [PP] of copolymeer van ethyleen en propyleen) wordt aanbevolen.
- Keer de infuuszak voorzichtig om om de oplossing goed te mengen. Niet schudden.
- Dek de infuuszak af ter bescherming tegen licht.
- Als de bereide infuusoplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, bewaar deze dan bij kamertemperatuur (≤ 25 °C) gedurende maximaal 4 uur, met inbegrip van bereiding en infusie, of in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur, beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.
- Het ongebruikte deel dat in de injectieflacon overblijft, moet worden weggegooid.

Toediening

- De maximale tijd tussen reconstitutie van de injectieflacon en het einde van de toediening mag niet meer dan 24 uur bedragen. Gooi de oplossing weg als de bewaartijd deze limiet overschreden heeft.
- Als de bereide infuusoplossing in de koelkast (2 °C tot 8 °C) is bewaard, wordt aanbevolen de oplossing vóór toediening op kamertemperatuur te laten komen, beschermd tegen licht.
- Datroway mag uitsluitend als een intraveneuze infusie worden toegediend met een infuuslijn en slangenset van PVC, polybutadieen (PBD) of lagedichtheidpolyethyleen (LDPE).
- Dien Datroway toe met een in-linefilter van 0,2 micron van polytetrafluorethyleen (PTFE), polyethersulfon (PES) of nylon 66.
- Niet toedienen als een intraveneuze push- of bolusinfusie (zie rubriek 4.2).
- De infuuszak moet worden afgedekt ter bescherming tegen licht.
- Datroway mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of via dezelfde intraveneuze lijn als andere geneesmiddelen worden toegediend.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Duitsland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1915/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning:

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

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

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF
EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR
VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN
VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE
HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN
WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET
BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND
GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

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

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Duitsland

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal

(voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETTERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD**OMDOOS****1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL**

Datoway 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
datopotamab-deruxtecan

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Eén injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg datopotamab-deruxtecan.
Na reconstitutie bevat één injectieflacon van 5 ml oplossing 20 mg/ml datopotamab-deruxtecan.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Hulpstoffen: L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, sucrose, polysorbaat 80 (E433).
Zie bijsluiter voor verdere informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG

Voor intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING, INDIEN NODIG

Cytotoxisch

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Niet in de vriezer bewaren.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)**11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

Daiichi Sankyo Europe GmbH
81366 München
Duitsland

12. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/25/1915/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING**15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK****16. INFORMATIE IN BRAILLE**

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

ETIKET VAN INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

Datroway 100 mg poeder voor concentraat
datopotamab-deruxtecan
Voor i.v. gebruik na reconstitutie en verdunning

2. WIJZE VAN TOEDIENING

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

100 mg

6. OVERIGE

Cytotoxisch

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Datroway 100 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie datopotamab-deruxtecan

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel toegediend krijgt want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw zorgverlener (arts, apotheker of verpleegkundige).
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw zorgverlener.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Datroway en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe wordt dit middel bewaard?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Datroway en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

Datroway is een geneesmiddel waar de werkzame stof datopotamab-deruxtecan in zit.

Datroway wordt gebruikt om volwassenen met een type kanker te behandelen. Dit type kanker heet hormoonreceptorpositieve (HR+), humane epidermale groeifactorreceptor 2-negatieve (HER2-) borstkanker. Het wordt gegeven wanneer de kanker is uitgezaaid naar andere delen van het lichaam. Of niet met een operatie kan worden verwijderd. Het wordt gegeven aan patiënten die hormoontherapie en minimaal 1 andere behandeling hebben gekregen voor kanker die niet geopereerd kan worden. Of bij kanker die uitgezaaid is.

Een deel van het geneesmiddel is een monoklonaal antilichaam (datopotamab). Dit bindt aan bepaalde cellen met het eiwit TROP2. Hiervan zijn er meer op het oppervlak van borstkankercellen die TROP2 maken. Het andere werkzame deel van Datroway is DXd. Dit is een stof die kankercellen kan doden. Wanneer het geneesmiddel is gebonden aan de kankercellen die TROP2 maken, gaat DXd de cellen binnen en doodt ze.

2. Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet toegediend krijgen?

- U bent allergisch voor datopotamab-deruxtecan of een van de andere stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Als u twijfelt of u allergisch bent, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Datroway toegediend krijgt.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u Datroway toegediend krijgt, of tijdens de behandeling, als u last heeft van:

- hoesten, kortademig zijn, koorts, of andere nieuwe of ergere ademhalingsproblemen. Dit kunnen klachten zijn van een ernstige longziekte die tot de dood kan leiden. Deze ziekte heet interstitiële longziekte. Als u eerder een longziekte heeft gehad, kan het risico groter zijn voor het krijgen van interstitiële longziekte. Het kan zijn dat uw arts uw longen regelmatig moet controleren terwijl u dit middel gebruikt.

Datroway kan ook het volgende veroorzaken:

- oogproblemen. Gebruik een aantal keer per dag oogdruppels zonder conserveermiddelen om uw ogen vochtig te houden. Dit is om ervoor te zorgen dat u geen droge ogen en andere oogproblemen krijgt. Gebruik liever geen contactlenzen tijdens de behandeling. Als u tijdens de behandeling oogproblemen heeft of krijgt, zoals droge ogen, meer traanvocht, gevoelig zijn voor licht of veranderingen bij het zien, neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige. Uw arts kan u zo nodig doorverwijzen naar een oogspecialist.
- mondzweren. Naast een goede mondhygiëne en voedingsadviezen zal uw arts of verpleegkundige u ook een alcoholvrij mondspoelmiddel aanraden om 4 keer per dag te gebruiken. In dit mondspoelmiddel kunnen steroïden zitten. Als u last krijgt van pijn, ongemak of open zweren in uw mond, vertel dat dan aan uw arts of verpleegkundige. Volg de uitleg van uw arts of verpleegkundige over hoe u het mondspoelmiddel moet gebruiken om geen mondzweren te krijgen of deze te behandelen.

Als u leverproblemen heeft, kan het zijn dat uw arts u preciezer moet controleren tijdens uw behandeling met dit geneesmiddel.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

Datroway wordt niet geadviseerd bij personen jonger dan 18 jaar: er is geen informatie over hoe goed het werkt bij deze leeftijdsgroep.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Datroway nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of verpleegkundige.

Anticonceptie

U moet betrouwbare anticonceptie (voorbehoedsmiddelen) gebruiken om ervoor te zorgen dat u niet zwanger wordt tijdens uw behandeling met Datroway en voor een bepaalde tijd na uw laatste dosis.

- Vrouwen die Datroway gebruiken, moeten anticonceptie blijven gebruiken tot minimaal 7 maanden na de laatste dosis van dit middel.
- Mannen die Datroway gebruiken van wie de partner zwanger kan worden, moeten betrouwbare anticonceptie blijven gebruiken tot minimaal 4 maanden na de laatste dosis van dit middel.

Besprek met uw arts welke anticonceptie voor u het beste is. Neem ook contact op met uw arts voordat u met uw anticonceptie stopt.

Zwangerschap

Datroway wordt **niet geadviseerd** tijdens de zwangerschap, omdat dit geneesmiddel schadelijk kan zijn voor de ongeboren baby.

Neem direct contact op met uw arts als u zwanger bent, denkt dat u zwanger bent of zwanger wilt worden voor of tijdens de behandeling.

Borstvoeding

U mag geen borstvoeding geven tijdens de behandeling met Datroway en tot minimaal 1 maand na uw laatste dosis. De reden daarvoor is dat niet bekend is of dit middel in de moedermelk komt. Bespreek dit met uw arts.

Vruchtbaarheid

Als u wordt behandeld met Datroway, moet u advies vragen over het bewaren van sperma of eicellen (ova) voor de behandeling, omdat het geneesmiddel uw vruchtbaarheid kan verminderen. Daarom moet u dit met uw arts bespreken voordat u met de behandeling start.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Dit middel kan invloed hebben op hoe goed u kunt rijden of hoe goed u machines kunt bedienen. U moet voorzichtig zijn als u zich moe voelt of niet goed kunt zien.

Datroway bevat polysorbaat 80

Elke injectieflacon van dit geneesmiddel bevat 1,5 mg polysorbaat 80. Polysorbaat kan allergische reacties veroorzaken. Vertel het uw arts als u weet dat u een allergie heeft.

3. Hoe krijgt u dit middel toegediend?

U krijgt Datroway in een ziekenhuis of kliniek toegediend door een arts of verpleegkundige die ervaring heeft met het gebruik van kankergeneesmiddelen.

De dosis die wordt geadviseerd, is 6 mg voor elke kilogram van uw gewicht, om de 3 weken. Uw arts of verpleegkundige berekent de dosis die u nodig heeft op basis van uw gewicht. En zij bepalen hoeveel behandelingen u nodig heeft.

Uw arts of verpleegkundige geeft u dit middel door middel van een infuus (druppelinfuus) in uw ader.

Uw eerste infuus wordt toegediend in een tijd van 90 minuten. Als dit goed gaat, kan het infuus tijdens uw volgende bezoeken in een tijd van 30 minuten worden toegediend.

Na elk infuus wordt u 30 minuten lang regelmatig gecontroleerd op bijwerkingen. Afhankelijk van uw bijwerkingen kan uw arts of verpleegkundige uw dosis verlagen, of uw behandeling tijdelijk of helemaal stoppen.

Voor elk infuus met Datroway is het mogelijk dat uw arts of verpleegkundige u geneesmiddelen geeft om er zo goed mogelijk voor te zorgen dat u niet misselijk wordt, overgeeft en reacties op het infuus krijgt.

Voor elk infuus met Datroway en tijdens de hele behandeling kan uw arts of verpleegkundige aanraden om een mondspoelmiddel te gebruiken om er zo goed mogelijk voor te zorgen dat u geen mondzweren krijgt. Als u klachten krijgt die te maken hebben met het infuus, kan uw arts of verpleegkundige uw infuus langzamer toedienen of de behandeling onderbreken of stoppen.

Tijdens de hele behandeling moet u meerdere keren per dag oogdruppels zonder conserveermiddelen gebruiken om uw ogen vochtig te houden. En gebruik liever geen contactlenzen.

Bent u een afspraak voor toediening van dit middel vergeten?

Neem direct contact op met uw arts of uw behandelcentrum om een nieuwe afspraak te plannen. Het is erg belangrijk dat u geen enkele dosis van dit geneesmiddel overslaat.

Als u stopt met het gebruik van dit middel

U mag de behandeling met Datroway niet stoppen zonder dit eerst met uw arts of verpleegkundige te bespreken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Vertel het uw arts of verpleegkundige als u last heeft van bijwerkingen. Ook als het gaat om bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan.

Sommige bijwerkingen kunnen ernstig en mogelijk dodelijk zijn. **Neem direct contact op met uw arts of verpleegkundige** als u een van de volgende klachten opmerkt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- Mondzweren (stomatitis)
- Ontsteking van het hoornvlies (keratitis). Klachten kunnen onder andere zijn: droge ogen, meer traanvocht, gevoelig zijn voor licht of veranderingen bij het zien. Ontsteking van het hoornvlies (de doorzichtige voorste laag van het oog die op de pupil en iris ligt) kan leiden tot een zweer.

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- Interstitiële longziekte. Klachten kunnen onder andere zijn: hoesten, kortademig zijn, koorts, of andere nieuwe of ergere ademhalingsproblemen.

Als u meteen wordt behandeld, kan dit ervoor zorgen dat deze klachten niet ernstiger worden.

Andere bijwerkingen

Hoe vaak u bijwerkingen krijgt en hoe erg deze zijn, hangt af van de dosis die u heeft gekregen. Neem contact op met uw arts of verpleegkundige als u een van de volgende bijwerkingen opmerkt:

Zeer vaak (komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers)

- misselijk zijn
- moe zijn
- haaruitval (alopecia)
- verstopping (obstipatie)
- overgeven (braken)
- droge ogen
- COVID-19
- minder rode bloedcellen (bloedarmoede), gezien in bloedonderzoeken
- minder zin in eten
- verhoogde waarden van een leverenzym (aspartaataminotransferase) in het bloed
- huiduitslag
- diarree
- minder neutrofielen, een type witte bloedcel dat infecties bestrijdt (neutropenie)
- verhoogde waarden van een leverenzym (alanineaminotransferase) in het bloed

Vaak (komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers)

- rode ogen en ongemak in de ogen (conjunctivitis)
- bijwerkingen door het infuus. Deze kunnen onder meer zijn: koorts, koude rillingen, jeuk of huiduitslag.
- meer traanvocht
- infectie van de delen van het lichaam waar urine wordt verzameld en uitgescheiden
- droge huid
- droge mond
- jeuk (pruritus)
- ontsteking van het ooglid (blefaritis)
- kortademig zijn (dyspneu)
- de smaak is anders dan normaal (dysgeusie)
- de klieren van de oogleden werken niet goed (meibomklieren)
- verkleuren van de huid (hyperpigmentatie)
- wazig zien
- infectie van de longen
- minder witte bloedcellen die infecties bestrijden (leukopenie)
- uitvallen van wimpers (madarose)
- de ogen zijn gevoeliger voor licht dan normaal
- beven, koorts, zich niet lekker voelen, bleke of verkleurde huid, kortademig zijn door problemen met de bloedsomloop door bacteriën (sepsis)

Soms (komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers)

- slechter zien (afgenomen gezichtsvermogen)

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw zorgverlener. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe wordt dit middel bewaard?

Datroway wordt bewaard door beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg in het ziekenhuis of de kliniek waar u de behandeling krijgt. De volgende informatie is bedoeld voor uw arts of verpleegkundige.

- Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.
- Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de omdoos en de injectieflacon na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.
- Bewaren in de koelkast (2 °C - 8 °C). Niet in de vriezer bewaren.
- De bereide oplossing voor infusie is stabiel gedurende maximaal 24 uur bij 2 °C - 8 °C, beschermd tegen licht, en moet daarna worden weggegooid.

Er moeten speciale instructies voor het gebruik en procedures voor de verwijdering worden gevolgd. Uw zorgverlener is verantwoordelijk voor het correct afvoeren van ongebruikt Datroway. Als geneesmiddelen op de juiste manier worden afgevoerd, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is datopotamab-deruxtecan.
1 injectieflacon met poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie bevat 100 mg datopotamab-deruxtecan. Na reconstitutie bevat 1 injectieflacon van 5 ml oplossing 20 mg/ml datopotamab-deruxtecan.
- De andere stoffen in dit middel zijn L-histidine, L-histidinehydrochloridemonohydraat, sucrose en polysorbaat 80 (zie rubriek 2).

Hoe ziet Datroway eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Datroway is een wit tot gelig-wit gevriesdroogd poeder. Het wordt geleverd in een transparante amberkleurige injectieflacon met een rubberen stop, aluminium afsluiting en plastic flip-off dop. Elke doos bevat 1 injectieflacon.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Zielstattstrasse 48
81379 München
Duitsland

Fabrikant

Daiichi Sankyo Europe GmbH
Luitpoldstrasse 1
85276 Pfaffenhofen
Duitsland

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

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

България

АстраЗенека България ЕООД
Тел.: +359 24455000

Česká republika

AstraZeneca Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 222 807 111

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

AstraZeneca
Tel: +372 6549 600

Ελλάδα

AstraZeneca A.E.
Τηλ: +30 210 6871500

Lietuva

UAB AstraZeneca Lietuva
Tel: +370 5 2660550

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

AstraZeneca Kft.
Tel.: +36 1 883 6500

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Daiichi Sankyo Austria GmbH
Tel: +43-(0) 1 4858642 0

España

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

France

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

Hrvatska

AstraZeneca d.o.o.
Tel: +385 1 4628 000

Ireland

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

Ísland

Daiichi Sankyo Nordics ApS
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

Αλέκτωρ Φαρμακευτική Ατδ
Τηλ: +357 22490305

Latvija

SIA AstraZeneca Latvija
Tel: +371 67377100

Polska

AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o.
Tel: +48 22 245 73 00

Portugal

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

România

AstraZeneca Pharma SRL
Tel: +40 21 317 60 41

Slovenija

AstraZeneca UK Limited
Tel: +386 1 51 35 600

Slovenská republika

AstraZeneca AB, o.z.
Tel: +421 2 5737 7777

Suomi/Finland

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

Sverige

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

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

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg:

Datroway bevat een cytotoxische component en moet worden toegediend onder het toezicht van een arts met ervaring in het gebruik van cytotoxische geneesmiddelen. Er moeten gepaste procedures worden toegepast voor de bereiding, hantering en verwijdering van antineoplastische en cytotoxische geneesmiddelen.

Een gepaste aseptische techniek moet worden gehanteerd voor de volgende reconstitutie- en verdunningsprocedures.

Reconstitutie

- Reconstitutie moet onmiddellijk vóór verdunning plaatsvinden.
- Mogelijk is meer dan één injectieflacon nodig voor een volledige dosis. Bereken de dosis (mg), het totale volume van de benodigde gereconstitueerde Datroway-oplossing en het benodigde aantal injectieflacons van Datroway.
- Reconstitueer elke injectieflacon van 100 mg met behulp van een steriele spuit en injecteer langzaam 5 ml water voor injectie in elke injectieflacon om een eindconcentratie van 20 mg/ml te verkrijgen.

- Draai de injectieflacon voorzichtig rond tot alles is opgelost. Niet schudden.
- Als de gereconstitueerde Datroway-injectieflacons niet onmiddellijk worden gebruikt, bewaar deze dan in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur, beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.
- Het gereconstitueerde product bevat geen conserveermiddel en is uitsluitend bestemd voor eenmalig gebruik. Ongebruikt Datroway moet worden weggegooid na 24 uur in de koelkast.

Verdunning

- Trek het berekende volume op uit de injectieflacon(s) met een steriele spuit. Inspecteer de gereconstitueerde oplossing op vreemde deeltjes en verkleuring. De oplossing moet helder en kleurloos tot lichtgeel zijn. Niet gebruiken als er deeltjes zichtbaar zijn of als de oplossing troebel of verkleurd is.
- Verdun het berekende volume gereconstitueerd Datroway in een infuuszak die 100 ml 5%-glucoseoplossing bevat. Gebruik geen natriumchlorideoplossing. Een infuuszak van polyvinylchloride (PVC) of polyolefine (polypropyleen [PP] of copolymeer van ethyleen en propyleen) wordt aanbevolen.
- Keer de infuuszak voorzichtig om om de oplossing goed te mengen. Niet schudden.
- Dek de infuuszak af ter bescherming tegen licht.
- Als de bereide infuusoplossing niet onmiddellijk wordt gebruikt, bewaar deze dan bij kamertemperatuur (≤ 25 °C) gedurende maximaal 4 uur, met inbegrip van bereiding en infusie, of in de koelkast bij 2 °C tot 8 °C gedurende maximaal 24 uur, beschermd tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.
- Het ongebruikte deel dat in de injectieflacon overblijft, moet worden weggegooid.

Toediening

- De maximale tijd tussen reconstitutie van de injectieflacon en het einde van de toediening mag niet meer dan 24 uur bedragen. Gooi de oplossing weg als de bewaartijd deze limiet overschreden heeft.
- Als de bereide infuusoplossing in de koelkast (2 °C tot 8 °C) is bewaard, wordt aanbevolen de oplossing vóór toediening op kamertemperatuur te laten komen, beschermd tegen licht.
- Datroway mag uitsluitend als een intraveneuze infusie worden toegediend met een infuuslijn en slangenset van PVC, polybutadieen (PBD) of lagedichtheidpolyethyleen (LDPE).
- Dien Datroway toe met een in-linefilter van 0,2 micron van polytetrafluorethyleen (PTFE), polyethersulfon (PES) of nylon 66.
- Niet toedienen als een intraveneuze push- of bolusinfusie.
- Dek de infuuszak af ter bescherming tegen licht.
- Datroway mag niet worden gemengd met andere geneesmiddelen of via dezelfde intraveneuze lijn als andere geneesmiddelen worden toegediend.

Verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.