

ANNEXE I

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trastuzumab déruxtécán 100 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion lyophilisée contient 100 mg de trastuzumab déruxtécán. Après reconstitution, un flacon de 5 ml de solution contient 20 mg/ml de trastuzumab déruxtécán (voir rubrique 6.6).

Le trastuzumab déruxtécán est un anticorps conjugué composé de trois éléments : 1) un anticorps monoclonal (AcM) humanisé de classe IgG1 anti-HER2 avec la même séquence d'acides aminés que le trastuzumab, lié de façon covalente à 2) un inhibiteur de la topoisomérase I, le DXd, un dérivé de l'exatécán, via 3) un agent de liaison clivable à base de tétrapeptide. Le déruxtécán se compose de l'agent de liaison et de l'inhibiteur de la topoisomérase I.

L'anticorps est produit dans des cellules ovariennes de hamster chinois par une technologie d'ADN recombinant, et l'inhibiteur de la topoisomérase I et l'agent de liaison sont produits par synthèse chimique. Environ 8 molécules de déruxtécán sont fixées sur chaque molécule d'anticorps.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée blanche à blanc jaunâtre.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Le trastuzumab déruxtécán, en monothérapie, est indiqué dans le traitement des patients adultes atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique qui ont reçu au moins deux lignes de traitements anti-HER2 au préalable à la phase métastatique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Trastuzumab déruxtécán doit être prescrit uniquement par un médecin et administré sous la surveillance d'un professionnel de santé expérimenté dans le traitement de patients atteints de cancer (prêt à prendre en charge des réactions allergiques/anaphylactiques liées à la perfusion et dans un environnement où un équipement complet de réanimation est immédiatement disponible).

Afin de prévenir des erreurs médicamenteuses, il est important de vérifier les étiquettes du flacon afin de s'assurer que le médicament qui est préparé et administré est bien Trastuzumab déruxtécán, et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

Ne pas remplacer Trastuzumab déruxtécán par le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

Un test HER2 doit être obligatoirement effectué avant le début du traitement.

Posologie

La dose recommandée de Trastuzumab déruxtécán est de 5,4 mg/kg, administrée sous la forme d'une perfusion par voie intraveineuse une fois toutes les 3 semaines (cycle de 21 jours) jusqu'à la progression de la maladie ou la survenue d'une toxicité inacceptable.

Modifications de la dose

La prise en charge des effets indésirables peut nécessiter une interruption temporaire, une réduction de la dose ou un arrêt du traitement par Trastuzumab déruxtécán selon les recommandations fournies dans les tableaux 1 et 2.

Toute réduction de la posologie est définitive. Le traitement sera définitivement arrêté chez les patients qui ne tolèrent pas la dose 3,2 mg/kg.

Tableau 1 : Palier de dose de Trastuzumab déruxtécán

	Dose à administrer
Dose initiale	5,4 mg/kg
Palier de dose 1	4,4 mg/kg
Palier de dose 2	3,2 mg/kg

Tableau 2 : modifications de la dose en raison d'effets indésirables

Effet indésirable	Sévérité	Modification du traitement
Pneumopathie interstitielle / Pneumopathie inflammatoire	Pneumopathie interstitielle / Pneumopathie inflammatoire asymptomatique (grade 1)	Interrompre Trastuzumab déruxtécán jusqu'à résolution au grade 0, puis : <ul style="list-style-type: none">• en cas de résolution dans les 28 jours ou moins suivant la date d'apparition, maintenir la dose.• en cas de résolution plus de 28 jours après la date d'apparition, réduire la dose d'un niveau (voir le tableau 1).• envisager un traitement par corticoïdes dès qu'une pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire est suspectée (voir rubrique 4.4).
	Pneumopathie interstitielle / Pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade 2 ou plus)	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre immédiatement et définitivement le traitement par Trastuzumab déruxtécán.• Instaurer rapidement un traitement par corticoïdes dès qu'une pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire est suspectée (voir rubrique 4.4).
Neutropénie	Grade 3 (0,5 à moins de $1,0 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre immédiatement Trastuzumab déruxtécán jusqu'à résolution au grade 2 ou moins, puis maintenir la dose.
	Grade 4 (moins de $0,5 \times 10^9/l$)	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre immédiatement Trastuzumab déruxtécán jusqu'à résolution au grade 2 ou moins.• Réduire la dose d'un niveau (voir tableau 1).
Neutropénie fébrile	Grade 3 ou plus. Nombre absolu de neutrophiles inférieur à $1,0 \times 10^9/l$ et température supérieure à 38,3 °C ou température persistante de 38 °C ou plus pendant plus d'une heure.	<ul style="list-style-type: none">• Interrompre immédiatement Trastuzumab déruxtécán jusqu'à résolution.• Réduire la dose d'un niveau (voir tableau 1).

Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG)	FEVG supérieure à 45 % avec réduction absolue de 10 % à 20 % par rapport à la référence	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement par Trastuzumab déruxtécán.
	FEVG de 40 % à 45 % <u>et réduction absolue inférieure à 10 % par rapport à la référence</u>	<ul style="list-style-type: none"> Poursuivre le traitement par Trastuzumab déruxtécán. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines.
	FEVG de 40 % à 45 % <u>et réduction absolue de 10 % à 20 % par rapport à la référence</u>	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre immédiatement le traitement par Trastuzumab déruxtécán. Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG ne s'est pas rétablie à une valeur dans les 10 % de la référence, interrompre définitivement le traitement par Trastuzumab déruxtécán. Si la FEVG s'est rétablie à une valeur dans les 10 % de la référence, reprendre le traitement par Trastuzumab déruxtécán à la même dose.
	FEVG inférieure à 40 % ou réduction absolue supérieure à 20 % par rapport à la référence	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre immédiatement le traitement par Trastuzumab déruxtécán Répéter l'évaluation de la FEVG dans les 3 semaines. Si la FEVG inférieure à 40 % ou la réduction absolue de plus de 20 % par rapport à la référence est confirmée, interrompre immédiatement et définitivement le traitement par Trastuzumab déruxtécán.
	Insuffisance cardiaque congestive (ICC) symptomatique	<ul style="list-style-type: none"> Interrompre immédiatement et définitivement le traitement par Trastuzumab déruxtécán.
Réactions liées à la perfusion	Grade 1 (Légère réaction transitoire; interruption de la perfusion non indiquée; intervention non indiquée)	<p>Si une réaction liée à la perfusion (telle que fièvre et frissons, avec et sans nausées / vomissements, douleur, maux de tête, étourdissements, dyspnée, hypotension) est observée pendant l'administration, le débit de perfusion doit être réduit de 50% et les patients doivent être étroitement surveillés.</p> <p>Si aucune autre réaction n'apparaît, le débit de perfusion suivant peut être repris au débit initial prévu.</p>
	Grade 2 (l'interruption du traitement ou de la perfusion est indiquée mais répondant rapidement au traitement symptomatique (par exemple, antihistaminiques, anti-	L'administration de Trastuzumab déruxtécán doit être interrompue et un traitement symptomatique doit être instauré (par exemple antihistaminiques, AINS, opioïdes, solutions intraveineuses).

	inflammatoires non stéroïdiens (AINS), opioïdes, solutions intraveineuses); médicaments prophylactiques indiqués pendant 24 heures ou moins	Si l'événement se résout ou s'améliore au grade 1, la perfusion peut être redémarrée à un débit de perfusion réduit de 50%. Les administrations ultérieures devraient être effectuées à débit réduit.
	Grade 3 et 4 (Conséquences prolongées ou potentiellement mortelles, intervention urgente indiquée)	L'administration de Trastuzumab déruxtécan doit être interrompue immédiatement et définitivement. Intervention urgente indiquée. Des antihistaminiques, des stéroïdes, de l'épinéphrine, des bronchodilatateurs, des vasopresseurs, une thérapie liquidienne intraveineuse, inhalation d'oxygène, etc. doivent être administrés.

Grades de toxicité selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables de l'Institut national américain du cancer, version 4.03 (NCI-CTCAE v.4.03).

Oubli ou retard de dose

Si une dose prévue est différée ou manquée, elle doit être administrée dès que possible sans attendre le cycle suivant prévu. Le calendrier d'administration doit être ajusté pour maintenir un intervalle de 3 semaines entre les doses. La perfusion doit être administrée à la dose et au débit toléré par le patient lors de la perfusion la plus récente.

Populations particulières

Personnes âgées

Aucun ajustement posologique de Trastuzumab déruxtécan n'est nécessaire chez les patients âgés de 65 ans ou plus. Les données disponibles chez les patients âgés de ≥ 75 ans sont limitées.

Insuffisance rénale

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [ClCr] ≥ 60 ml/min et < 90 ml/min) ou modérée (ClCr ≥ 30 et < 60 ml/min) (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale \leq limite supérieure de la normale [LSN] et toute valeur d'aspartate transaminase [ASAT] $>$ LSN, ou bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN et toute valeur d'ASAT). Les données existantes sont insuffisantes pour formuler une recommandation concernant l'ajustement de la dose chez les patients atteints d'une forme modérée (bilirubine totale $> 1,5$ à 3 fois la LSN et toute valeur d'ASAT $>$ LSN) d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2). Aucune donnée n'est disponible chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère (bilirubine totale > 3 à 10 fois la LSN et toute valeur d'ASAT).

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi et l'efficacité chez les enfants et adolescents âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies car l'utilisation n'est pas pertinente dans la population pédiatrique pour l'indication de cancer du sein métastatique.

Mode d'administration

Trastuzumab déruxtécán est utilisé par voie intraveineuse. Il doit être reconstitué et dilué par un professionnel de santé et administré en perfusion intraveineuse. Trastuzumab déruxtécán ne doit pas être administré en injection rapide ou en bolus intraveineux.

La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la perfusion précédente a été bien tolérée, les doses suivantes de Trastuzumab déruxtécán peuvent être administrées en perfusions de 30 minutes.

Le débit de perfusion de Trastuzumab déruxtécán doit être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient développe des symptômes liés à la perfusion. Trastuzumab déruxtécán doit être définitivement interrompu en cas de réactions sévères à la perfusion.

Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution du médicament avant administration, voir rubrique 6.6.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Antécédent de réactions d'hypersensibilité sévères à d'autres anticorps monoclonaux.
- Antécédent de pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire (non infectieux) nécessitant des corticoïdes ou patient présentant actuellement une pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire.
- Atteinte pulmonaire cliniquement sévère résultant de maladies pulmonaires intercurrentes incluant, mais ne se limitant pas à, tout trouble pulmonaire sous-jacent (par ex. Embolie pulmonaire dans les 3 mois précédents la demande d'ATU, asthme sévère, BPCO sévère, maladie pulmonaire restrictive, effusion pleurale etc.), et tout trouble auto-immun, du tissu conjonctif ou inflammatoire avec une atteinte pulmonaire (par ex. polyarthrite rhumatoïde, syndrome de Sjogren, sarcoïdose etc.), ou pneumonectomie antérieure.
- Taux de neutrophiles $< 1,5 \times 10^9/L$.
- La FEVG $< 50\%$.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Compte-tenu du profil de tolérance du Trastuzumab déruxtécán (cf. Effets indésirables), il n'est pas recommandé de débiter un traitement chez les patients:

- qui présentent une toxicité non résolue de grade ≥ 3 en relation avec un traitement antérieur,
- ayant des antécédents de cardiopathie cliniquement significative,

Les examens suivants devront être réalisés avant le début du traitement et au cours du traitement par Trastuzumab déruxtécán :

Avant le début du traitement, il est indispensable de réaliser :

- une recherche du statut tumoral HER2 par une méthode validée,
- un examen de la fonction cardiaque : échocardiographie ou scintigraphie cardiaque (MUGA),
- un examen de la fonction pulmonaire par une imagerie de référence,
- une numération de la formule sanguine (NFS).

Le traitement ne peut être débuté que si (voir rubriques 4.1 et 4.3) :

- le statut tumoral HER2 est positif,
- la FEVG $\geq 50\%$,
- l'imagerie pulmonaire de référence est normale,
- le taux de neutrophiles $\geq 1.5 \times 10^9/L$.

Pendant le traitement :

Le profil de tolérance du Trastuzumab déruxtécán est caractérisé par la survenue de pneumopathies interstitielles/pneumopathie inflammatoire. Les examens par radiologie ne permettent pas de détecter d'éventuelles anomalies dans ce cadre. Les examens par scanner thoracique sont donc à privilégier. Une surveillance pulmonaire à raison d'un scanner thoracique toutes les 6 semaines doit être instaurée.

Un examen biologique doit être effectué à chaque cycle de traitement.

Un examen cardiaque doit être réalisé tous les 4 cycles de traitement : la FEVG sera mesurée par échographie ou scintigraphie cardiaque (MUGA).

Certains effets indésirables sont particulièrement à prendre en considération :

Pneumopathie interstitielle / Pneumopathie inflammatoire

Des cas de pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire, ont été rapportés avec Trastuzumab déruxtécán (voir rubrique 4.8). Des issues fatales ont été observées. Une surveillance pulmonaire à raison d'un scanner thoracique toutes les 6 semaines doit être instaurée. Les patients doivent être avertis qu'ils doivent signaler immédiatement une toux, une dyspnée, une fièvre et/ou toute apparition ou aggravation de symptômes respiratoires. Les patients doivent être surveillés pour déceler les signes et symptômes d'une pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire. Les signes de pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire doivent être rapidement évalués. Un scanner thoracique doit être réalisée chez les patients présentant une suspicion de pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire. Une consultation avec un pneumologue doit être envisagée.

Pour les patients atteints d'une pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire asymptomatique (grade 1), il convient d'envisager un traitement par corticoïdes (par exemple $\geq 0,5$ mg/kg de prednisolone ou équivalent). Trastuzumab déruxtécán doit être interrompu jusqu'au rétablissement au grade 0 et peut être repris conformément aux instructions figurant dans le tableau 2 (voir rubrique 4.2). Dans le cas d'une pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade ≥ 2), instaurer rapidement un traitement par corticoïdes (par exemple ≥ 1 mg/kg de prednisolone ou équivalent). À mesure de l'amélioration, diminuer progressivement les corticoïdes (par exemple sur 4 semaines). Trastuzumab déruxtécán doit être définitivement arrêté chez les patients qui reçoivent un diagnostic de pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire symptomatique (grade ≥ 2) (voir rubrique 4.2). Les patients ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire peuvent présenter un risque accru de développer une pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire.

Neutropénie

Des cas de neutropénie, y compris de neutropénie fébrile, ont été signalés dans des études cliniques menées sur Trastuzumab déruxtécán. La numération de la formule sanguine doit être surveillée avant l'instauration de Trastuzumab déruxtécán et avant l'administration de chaque dose, ainsi que selon l'indication clinique. Selon la sévérité de la neutropénie, il peut être nécessaire d'interrompre Trastuzumab déruxtécán ou d'en réduire la dose (voir rubrique 4.2).

Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

Une diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche (FEVG) a été observée avec des traitements anti-HER2. La FEVG doit être évaluée avant l'instauration du traitement par Trastuzumab déruxtécán et à intervalles réguliers durant le traitement, selon l'indication clinique. Trastuzumab déruxtécán doit être définitivement interrompu si une FEVG inférieure à 40 % ou une réduction absolue de plus de 20 % par rapport à la référence est confirmée. Trastuzumab déruxtécán doit être définitivement interrompu chez les patients atteints d'une insuffisance cardiaque congestive symptomatique (ICC) (voir rubrique 4.2).

Toxicité embryo-fœtale

Trastuzumab déruxtécán peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Dans des rapports de pharmacovigilance, l'utilisation pendant la grossesse du trastuzumab, un antagoniste des récepteurs HER2, a entraîné des cas d'oligohydramnios, se manifestant par une hypoplasie pulmonaire fatale, des anomalies du squelette et un décès néonatal. D'après les résultats observés chez les animaux et son mécanisme d'action, l'inhibiteur de la topoisomérase I de Trastuzumab déruxtécán, c.-à-d., le DXd, peut également être nocif pour l'embryon ou le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 4.6).

Le statut de grossesse des femmes en âge de procréer doit être vérifié avant l'instauration de Trastuzumab déruxtécán. La patiente doit être informée des risques potentiels pour le fœtus. Les femmes en âge de procréer doivent être averties qu'elles doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Trastuzumab déruxtécán et pendant au moins 7 mois après la dernière dose de Trastuzumab déruxtécán. Les hommes ayant des partenaires féminines en âge de procréer doivent être avertis qu'ils doivent utiliser un moyen de contraception efficace pendant le traitement par Trastuzumab déruxtécán et pendant au moins 4 mois après la dernière dose de Trastuzumab déruxtécán (voir rubrique 4.6).

Réactions liées à la perfusion

Des réactions liées à la perfusion caractérisées par un ou plusieurs symptômes suivants ont été rapportées au cours de l'utilisation du Trastuzumab déruxtécán : fièvre, frissons, nausées, maux de tête. En général, ces symptômes n'étaient pas sévères (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés afin de déceler tous signes et symptômes de réactions liées à la perfusion. Le débit de perfusion de Trastuzumab déruxtécán doit être ralenti ou la perfusion interrompue si le patient développe des symptômes liés à la perfusion.

Les réactions liées à la perfusion doivent être prises en charge selon les recommandations en rubrique 4.2 Posologie et Mode d'administration. Si une réaction à la perfusion de grade 2 se produit pendant l'administration, interrompre la perfusion, instaurer un traitement approprié et la perfusion peut être reprise à un débit plus lent après résolution au grade 0-1. Le Trastuzumab déruxtécán doit être immédiatement et définitivement interrompu en cas de réactions sévères à la perfusion (grade 3 ou 4).

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés.

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Effets d'autres médicaments sur la pharmacocinétique de Trastuzumab déruxtécán

La co-administration avec le ritonavir, un double inhibiteur de l'OATP1B et du CYP3A, ou avec l'itraconazole, un inhibiteur puissant du CYP3A, n'a entraîné aucune augmentation cliniquement significative des expositions à Trastuzumab déruxtécán ou de la libération de l'inhibiteur de la topoisomérase I, le DXd. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire pendant la co-administration de Trastuzumab déruxtécán et de médicaments qui sont des inhibiteurs de l'OATP1B ou du CYP3A.

Aucune interaction cliniquement significative n'est attendue avec des médicaments qui sont des inhibiteurs de la P-glycoprotéine (P-gp) ou des transporteurs MATE2-K, MRP1 ou BCRP.

Effets de Trastuzumab déruxtécán sur la pharmacocinétique d'autres médicaments

Les études *in vitro* indiquent que le DXd n'inhibe ni n'induit les enzymes CYP450 majeures, notamment CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 et 3A. Les études *in vitro* indiquent que le DXd n'inhibe pas les transporteurs OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP ou BSEP. Aucune interaction médicamenteuse cliniquement significative n'est attendue avec les médicaments qui sont des substrats des transporteurs OAT1 ou OATP1B1.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception

Femmes susceptibles de procréer

L'absence de grossesse doit être vérifiée chez les femmes susceptibles de procréer avant l'instauration de Trastuzumab déruxtécán.

Les femmes susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception pendant toute la durée du traitement par Trastuzumab déruxtécán et la poursuivre pendant au moins 7 mois après la dernière dose de Trastuzumab déruxtécán.

Hommes

Les hommes ayant des partenaires féminines susceptibles de procréer doivent utiliser une méthode hautement efficace de contraception pendant le traitement par Trastuzumab déruxtécán et la poursuivre pendant 4 mois après la dernière dose de Trastuzumab déruxtécán.

Grossesse

Trastuzumab déruxtécán peut être nocif pour le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte. Aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation de Trastuzumab déruxtécán chez la femme enceinte. Toutefois, dans des rapports de pharmacovigilance, l'utilisation pendant la grossesse du trastuzumab, un antagoniste des récepteurs HER2, a entraîné des cas d'oligohydramnios, se manifestant par une hypoplasie pulmonaire fatale, des anomalies du squelette et un décès néonatal. D'après les résultats observés chez les animaux et son mécanisme d'action, l'inhibiteur de la topoisomérase I de Trastuzumab déruxtécán, c.-à-d., le DXd, peut également être nocif pour l'embryon ou le fœtus lorsqu'il est administré à une femme enceinte (voir rubrique 5.3).

L'administration de Trastuzumab déruxtécán n'est pas recommandée chez la femme enceinte, et les patientes doivent être informées des risques potentiels pour le fœtus avant de débuter une grossesse. Les femmes qui débutent une grossesse doivent contacter immédiatement leur médecin. Si une femme débute une grossesse pendant le traitement par Trastuzumab déruxtécán ou dans les 7 mois suivant la dernière dose de Trastuzumab déruxtécán, une surveillance étroite est recommandée.

Allaitement

On ne sait pas si le Trastuzumab déruxtécán est excrété dans le lait maternel. Étant donné que de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain et en raison du potentiel d'effets indésirables graves chez les nourrissons allaités, les femmes doivent interrompre l'allaitement avant de débuter le traitement par Trastuzumab déruxtécán, cet arrêt sera poursuivi pendant au moins les 7 mois qui suivent la dernière perfusion de Trastuzumab déruxtécán. L'allaitement pourra être repris 7 mois après l'arrêt du traitement.

Fertilité

Aucune étude de fertilité dédiée n'a été menée sur Trastuzumab déruxtécán. D'après les résultats des études de toxicité menées chez l'animal, Trastuzumab déruxtécán est toxique pour les cellules se divisant rapidement (cellules lymphatiques ou hématopoïétiques, de l'intestin ou des testicules). Trastuzumab déruxtécán peut altérer la fonction reproductrice masculine et la fertilité, et temporairement altérer la production de spermatozoïdes.

Les hommes traités doivent être avertis de la nécessité de consulter en vue d'une conservation de sperme préalablement au traitement, en raison de la possibilité d'atteinte de la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Trastuzumab déruxtécán a un effet négligeable sur l'aptitude des patients à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

En raison des effets indésirables potentiels tels que fatigue, maux de tête et étourdissements (voir rubrique 4.8), les patients doivent être avertis qu'ils doivent faire preuve de prudence pour conduire des véhicules ou utiliser des machines.

4.8. Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

La sécurité d'emploi de Trastuzumab déruxtécan a été évaluée dans une analyse regroupée portant sur 234 patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique ayant reçu au moins une dose de 5,4 mg/kg de Trastuzumab déruxtécan dans les études DESTINY-Breast01 et DS8201-A-J101.

- Les effets indésirables les plus fréquents (fréquence ≥ 20 %) étaient les nausées, la fatigue, les vomissements, l'alopecie, la constipation, la perte d'appétit, l'anémie, la neutropénie, la diarrhée, la thrombopénie, la toux, la leucopénie et les maux de tête.
- Les effets indésirables de grade ≥ 3 selon les critères communs de terminologie pour les événements indésirables de l'Institut national américain du cancer, version 4.03 (NCI-CTCAE v.4.03) les plus fréquents (fréquence > 1 %) étaient la neutropénie, l'anémie, les nausées, la fatigue, la leucopénie, la lymphopénie, les vomissements, la thrombopénie, l'hypokaliémie, la pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire, la diarrhée, la neutropénie fébrile, la dyspnée, la douleur abdominale, la perte d'appétit et l'augmentation de l'alanine aminotransférase. Chez six patients, la pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire a conduit au décès.
- Des interruptions de traitement en raison d'effets indésirables sont survenues chez 25 % des patients traités par Trastuzumab déruxtécan. Les effets indésirables les plus fréquents (> 2 %) associés à une interruption de la dose étaient la neutropénie, l'anémie, l'infection des voies respiratoires supérieures, la leucopénie, la pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire, la thrombopénie et la fatigue. Des réductions de la dose sont survenues chez 15 % des patients traités par Trastuzumab déruxtécan. Les effets indésirables les plus fréquents (> 2 %) associés à une réduction de la dose étaient la fatigue, les nausées et la neutropénie. Une interruption du traitement en raison d'un effet indésirable est survenue chez 11 % des patients traités par Trastuzumab déruxtécan. L'effet indésirable le plus fréquent (> 2 %) associé à une interruption définitive du traitement était la pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire.

Tableau récapitulatif des effets indésirables

Les effets indésirables observés chez 234 patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif non résecable ou métastatique ayant reçu au moins une dose de 5,4 mg/kg de Trastuzumab déruxtécan sont présentés dans le tableau 3. Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (CSO) MedDRA et par catégorie de fréquence. Les catégories de fréquence sont définies comme suit : très fréquent ($\geq 1/10$) ; fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) ; peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$) ; rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$) ; très rare ($< 1/10\ 000$) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Dans chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité.

Tableau 3 : effets indésirables chez les patients traités par Trastuzumab déruxtécán

Classe de systèmes d'organes/terme préconisé ou terme groupé	Fréquence
Infections et infestations	
Infection des voies respiratoires supérieures ^a	Très fréquent
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Neutropénie ^b	Très fréquent
Anémie ^c	Très fréquent
Leucopénie ^d	Très fréquent
Lymphopénie ^e	Très fréquent
Thrombopénie ^f	Très fréquent
Neutropénie fébrile	Fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Hypokaliémie	Très fréquent
Perte d'appétit	Très fréquent
Affections du système nerveux	
Maux de tête ^g	Très fréquent
Étourdissements	Très fréquent
Affections oculaires	
Sécheresse des yeux	Très fréquent
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Pneumopathie interstitielle ^h	Très fréquent
Dyspnée	Très fréquent
Toux	Très fréquent
Épistaxis	Très fréquent
Affections gastro-intestinales	
Nausées	Très fréquent
Vomissements	Très fréquent
Diarrhée	Très fréquent
Douleur abdominale ⁱ	Très fréquent
Constipation	Très fréquent
Stomatite ^j	Très fréquent
Dyspepsie	Très fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Alopécie	Très fréquent
Éruption cutanée ^k	Très fréquent
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue ^l	Très fréquent
Investigations	
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Très fréquent
Augmentation de l'aspartate aminotransférase	Très fréquent
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	
Réactions liées à la perfusion ^m	Fréquent

^a Comprend la grippe, le syndrome pseudo-grippal et l'infection des voies respiratoires supérieures.

^b Comprend la neutropénie et la diminution du nombre de neutrophiles.

- ^c Comprend l'anémie, la diminution de l'hémoglobine, la diminution du nombre de globules rouges et la diminution de l'hématocrite.
- ^d Comprend la leucopénie et la diminution de la numération leucocytaire.
- ^e Comprend la lymphopénie et la diminution de la numération lymphocytaire.
- ^f Comprend la thrombopénie et la diminution de la numération plaquettaire.
- ^g Comprend les maux de tête, la céphalée d'origine sinusienne et la migraine.
- ^h La pneumopathie interstitielle comprend des événements évalués comme constituant une pneumopathie interstitielle : inflammation pulmonaire, pneumopathie interstitielle, insuffisance respiratoire, pneumonie organisée, insuffisance respiratoire aiguë, infiltration pulmonaire, lymphangite et alvéolite.
- ⁱ Comprend la gêne abdominale, la douleur gastro-intestinale, la douleur abdominale, la douleur abdominale inférieure et la douleur abdominale supérieure.
- ^j Comprend la stomatite, les ulcères aphteux, les ulcérations buccales, l'érosion de la muqueuse buccale et les cloques de la muqueuse buccale.
- ^k Comprend l'éruption cutanée, l'éruption pustuleuse et l'éruption maculopapuleuse.
- ^l Inclut la fatigue et l'asthénie.
- ^m Les cas de réactions liées à la perfusion comprennent la réaction liée à la perfusion (n = 4), l'hypersensibilité (n = 1) et les bouffées vasomotrices (n = 1).

Description de certains effets indésirables

Pneumopathie interstitielle / Pneumopathie inflammatoire

Des effets indésirables de type pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire dont certains d'évolution fatale ont été décrits chez 13,7 % de patients. La plupart des cas de pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire étaient de grade 1 (2,6 %), de grade 2 (8,1 %) ou de grade 3 (0,4 %). Des événements de grade 5 (cas fatals) sont survenus chez 2,6 % des patients. Le délai médian jusqu'à la première apparition était de 4,4 mois (étendue : 1,2 à 11,1) (voir rubrique 4.4).

Neutropénie

Une diminution du nombre de neutrophiles a été rapportée chez 32,5 % des patients, et 18,8 % des événements étaient de grade \geq 3. Une neutropénie fébrile a été rapportée chez 1,7 % des patients (voir rubrique 4.4).

Diminution de la fraction d'éjection ventriculaire gauche

Une diminution asymptomatique de la FEVG (1,3 %) a été rapportée chez les patients traités par Trastuzumab déruxtécán. Aucune diminution de la FEVG à moins de 40 % n'a été observée et aucune réduction absolue de plus de 20 % par rapport à la référence n'a été confirmée. Le traitement par Trastuzumab déruxtécán n'a pas été étudié chez les patients présentant une FEVG inférieure à 50 % avant l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4).

Immunogénicité

Comme avec toutes les protéines thérapeutiques, il existe un potentiel d'immunogénicité. Parmi toutes les doses évaluées dans des études cliniques, 0,6 % (4/640) des patients évaluables ont développé des anticorps contre le Trastuzumab déruxtécán après le traitement par Trastuzumab déruxtécán. Aucune association n'a été observée entre le développement d'anticorps et les réactions de type allergique.

Population pédiatrique

La sécurité d'emploi n'a pas été établie dans cette population.

Personnes âgées

Sur les 234 patients atteints de cancer du sein HER2-positif traités par Trastuzumab déruxtécán à la dose de 5,4 mg/kg, 26 % étaient âgés de 65 ans ou plus et 5 %, de 75 ans ou plus. L'incidence des effets indésirables de grade \geq 3 observés chez les patients âgés de 65 ans ou plus (49 %) était plus élevée que chez les patients plus jeunes (37 %).

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté à l'aide de la fiche de déclaration des effets indésirables disponibles dans le Protocole d'Utilisation Thérapeutique (cf. Annexe B du PUT).

4.9. Surdosage

Aucune information n'est disponible sur le surdosage du Trastuzumab déruxtécan. En cas de surdosage, les patients doivent être surveillés et des soins symptomatiques appropriés doivent être administrés.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques code ATC : non encore attribué

Mécanisme d'action

Trastuzumab déruxtécan, est un anticorps conjugué ciblant la protéine HER2. L'anticorps est une IgG1 humanisée anti-HER2 couplé à un inhibiteur de la topoisomérase I (DXd) via un linker tetrapeptidique clivable. L'anticorps conjugué est stable dans le plasma. Après liaison à la protéine HER2 à la surface des cellules tumorales, Trastuzumab déruxtécan est internalisé et le linker est clivé par des enzymes lysosomales enrichies dans les cellules cancéreuses. Dès sa libération, le DXd provoque des lésions de l'ADN et la mort cellulaire par apoptose. Le DXd, un dérivé de l'exatécan, est environ 10 fois plus puissant que le SN-38, le métabolite actif de l'irinotécan.

Effets pharmacodynamiques

Electrophysiologie cardiaque :

L'administration de plusieurs doses de Trastuzumab déruxtécan dans les essais de phase 1 et 2 (en particulier à la dose de 6,4 mg/kg toutes les 3 semaines soit 1.2 fois la dose recommandée c'est à dire 5,4 mg/kg toutes les 3 semaines) n'a montré aucun effet cliniquement significatif sur l'intervalle QTc dans une étude en ouvert, à un seul bras, menée sur 51 patients atteints d'un cancer du sein métastatique exprimant HER2.

Efficacité clinique

Les données d'efficacité et de sécurité cliniques sont en cours d'évaluation par l'Agence Européenne du médicament. Les informations ci-dessous seront sujettes à modification.

L'étude pivotale DESTINY-Breast01 est une étude multicentrique, en ouvert, de phase 2 à un seul bras ayant inclus des patientes atteintes d'un cancer du sein HER2-positif non résécable et/ou métastatique, qui avaient déjà reçu au moins deux lignes de traitement à base d'anti-HER2, notamment trastuzumab emtansine (100 %), trastuzumab (100 %) et pertuzumab (65,8 %). Des échantillons archivés de tumeur du sein étaient requis pour démontrer la positivité HER2, définie comme un score HER2 par IHC de 3+ ou un statut positif à l'ISH. L'étude a exclu les patientes ayant des antécédents de pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire traitée ou atteintes d'une pneumopathie interstitielle / pneumopathie inflammatoire à la sélection, ainsi que les patientes ayant des antécédents de cardiopathie cliniquement significative. Trastuzumab déruxtécan a été administré en perfusion par voie intraveineuse à la dose de 5,4 mg/kg une fois toutes les trois semaines jusqu'à la progression de la maladie, le décès, le retrait du consentement ou l'apparition d'une toxicité inacceptable. La principale mesure de résultat d'efficacité était le taux de réponse objective (TRO) confirmée selon les critères d'évaluation de la réponse tumorale dans les tumeurs solides (RECIST v1.1) dans la population en intention de traiter (ITT), évalué dans le cadre d'un examen central indépendant. Les mesures secondaires de résultat d'efficacité étaient la durée de réponse (DR) et la survie sans progression de la maladie (SSP).

Les données démographiques des patients et les caractéristiques de la maladie à l'inclusion dans l'essai DESTINY étaient les suivantes : âge médian de 55 ans (intervalle de 28 à 96 ans) ; femmes (100 %) ; de type caucasien (54,9 %), asiatique (38,0 %), noir ou Afro-américain (2,2 %) ; indice de performance ECOG (Eastern Cooperative Oncology Group) de 0 (55,4 %) ou 1 (44,0 %) ; statut des récepteurs hormonaux (positif : 52,7 %) ; présence d'une maladie viscérale (91,8 %) ; nombre médian de traitements antérieurs dans le contexte métastatique : 5 (intervalle 2 à 17) ; traitement antérieur par pertuzumab (65,8 %) ; somme des diamètres des lésions cibles (< 5 cm : 42,4 %, ≥ 5 cm : 50,0 %).

Les résultats d'efficacité sont résumés dans le tableau 4.

Tableau 4 : Résumé des données d'efficacité (analyse en intention de traiter)

	DESTINY-Breast01 N = 184
Taux de réponse objective confirmée (IC à 95 %)	60,9 % (53,4, 68,0)
Réponse complète	6,0 %
Réponse partielle	54,9 %
Maladie stable	36,4 %
Progression de la maladie	1,6 %
Non évaluable	1,1 %
Durée de réponse	
Médiane, mois (IC à 95 %)*	14,8 (13,8, 16,9)
% de patientes avec une durée de réponse ≥ 6 mois) (IC à 95 %) [†]	81,3 % (71,9, 87,8)
Survie sans progression de la maladie	
Médiane, mois (IC à 95 %) [†]	16,4 (12,7, N.A.)

IC à 95 % du TRO calculé en utilisant la méthode de Clopper-Pearson

IC = intervalle de confiance

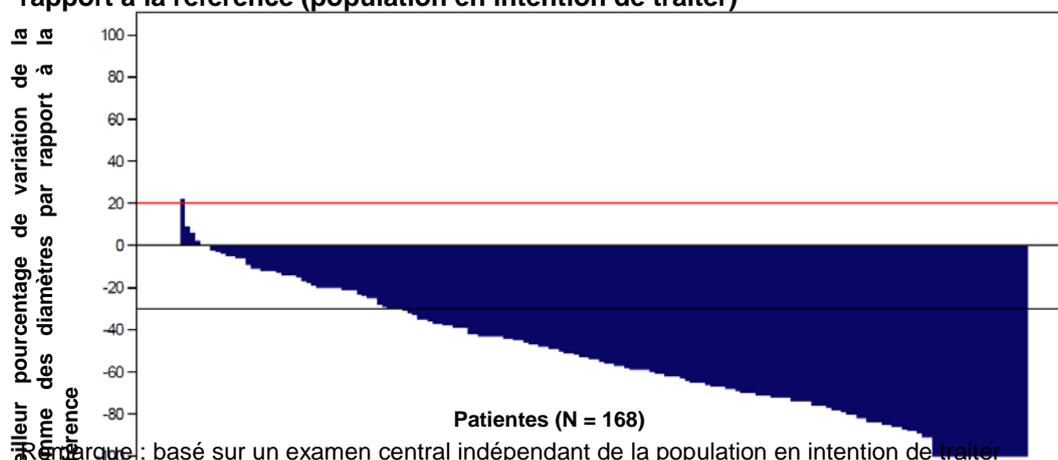
IC à 95 % calculés à l'aide de la méthode de Brookmeyer-Crowley

*La DR est basée sur une durée médiane de suivi de 11,1 mois.

[†]D'après une estimation de Kaplan-Meier

N.A. = non atteinte

Figure 1 : meilleur pourcentage de variation de la somme des diamètres des lésions cibles par rapport à la référence (population en intention de traiter)



Graphique basé sur un examen central indépendant de la population en intention de traiter

Une activité antitumorale a été observée avec Trastuzumab déruxtecán, quel que soit le statut de traitement antérieur par pertuzumab et de récepteurs hormonaux. Dans l'étude DESTINY-Breast01, le

sous-groupe de patientes ayant reçu un traitement antérieur par pertuzumab présentait un TRO confirmée de 65 % (IC à 95 % : 55, 73) et les patientes naïves d'un traitement antérieur par pertuzumab présentaient un TRO confirmée de 54 % (IC à 95 % : 41, 67). Le sous-groupe des patientes qui étaient positives pour le récepteur hormonal à l'inclusion présentait un TRO confirmée de 58 % (IC à 95 % : 47, 68), et les patientes qui étaient négatives pour le récepteur hormonal à l'inclusion présentaient un TRO confirmée de 66 % (IC à 95 % : 55, 76).

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a accordé une dérogation à l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec Trastuzumab déruxtécan dans tous les sous-groupes de la population pédiatrique pour le cancer du sein (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Le Trastuzumab déruxtécan est administré par voie intraveineuse. Aucune étude n'a été menée avec d'autres voies d'administration.

Distribution

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, le volume de distribution du compartiment central (V_c) du Trastuzumab déruxtécan a été estimé à 2,77 l.

La liaison moyenne de l'inhibiteur de la topoisomérase I, le DXd, aux protéines plasmatiques humaines était d'environ 97 % *in vitro*.

Le rapport de concentration du DXd entre le sang et le plasma était d'environ 0,6 *in vitro*.

Biotransformation

Le Trastuzumab déruxtécan subit un clivage intracellulaire par les enzymes lysosomales pour libérer le DXd.

L'anticorps monoclonal humanisé de classe IgG1 anti-HER2 est généralement dégradé en petits peptides et acides aminés par des voies cataboliques de la même manière que les IgG endogènes.

Des études de métabolisme *in vitro* dans les microsomes hépatiques humains indiquent que le DXd est principalement métabolisé par le CYP3A4 via des voies oxydatives.

Élimination

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, après l'administration par voie intraveineuse du Trastuzumab déruxtécan chez des patients atteints d'un cancer du sein HER2-positif métastatique, la clairance du Trastuzumab déruxtécan a été estimée à 0,42 l/jour et la clairance du DXd était de 19,2 l/heure. La demi-vie d'élimination apparente (t_{1/2}) du Trastuzumab déruxtécan et du DXd libéré était d'environ 5,7 jours. Le DXd était un substrat de P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 et BCRP *in vitro*. Une accumulation modérée (environ 35 % au cycle 3 par rapport au cycle 1) de Trastuzumab déruxtécan a été observée.

Après l'administration par voie intraveineuse de DXd à des rats, la voie d'excrétion majeure était les selles via la voie biliaire. Le DXd était la composante la plus abondante dans l'urine, les selles et la bile. Après une unique administration de Trastuzumab déruxtécan par voie intraveineuse (6,4 mg/kg) à des singes, le DXd libéré sous une forme inchangée était la composante la plus importante dans l'urine et les selles.

Linéarité/non-linéarité

L'exposition au Trastuzumab déruxtécán et au DXd libéré en cas d'administration par voie intraveineuse a augmenté de manière proportionnelle à la dose dans la plage de doses allant de 3,2 mg/kg à 8,0 mg/kg (environ 0,6 à 1,5 fois la dose recommandée) avec une variabilité interindividuelle faible à modérée.

Populations particulières

D'après l'analyse pharmacocinétique de population, l'âge (23 à 96 ans), l'origine ou l'appartenance ethnique, le sexe et le poids corporel n'ont eu aucun effet cliniquement significatif sur l'exposition au Trastuzumab déruxtécán ou au DXd libéré.

Patients âgés

L'analyse PK de population a montré que l'âge (étendue, 23 à 96 ans) n'affectait pas la PK du Trastuzumab déruxtécán.

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite chez les patients avec une insuffisance rénale. La pharmacocinétique chez les patients avec une insuffisance rénale légère (clairance de la créatinine [CLCr] de 60 à 89 mL/min, n = 91 patients sur un total de 234 patients atteints d'un cancer du sein et traités à la dose de 5.4 mg/kg) ou modérée (CLCr de 30 à 59 mL/min, n = 29) était similaire à celle chez les patients avec une fonction rénale normale (CLCr ≥ 90 mL/min, n = 113).

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle n'a été conduite chez les patients avec une insuffisance hépatique. L'impact pharmacocinétique du Trastuzumab déruxtécán chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère (bilirubine totale ≤ LSN et toute valeur d'ASAT > LSN ou bilirubine totale > 1 à 1,5 fois la LSN et toute valeur d'ASAT) ou modérée (bilirubine totale > 1,5 à 3 fois la LSN et ASAT > LSN) n'est pas cliniquement significatif.

Population pédiatrique

Aucune étude n'a été menée pour évaluer la pharmacocinétique du Trastuzumab déruxtécán chez les enfants ou les adolescents.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicologie à doses répétées

Dans une étude de toxicité à doses répétées de six semaines, le Trastuzumab déruxtécán a été administré à des rats une fois toutes les trois semaines à des doses allant jusqu'à 197 mg/kg (marge d'exposition d'environ 31 fois par rapport à la dose clinique établie d'après l'AUC) et a été bien toléré.. Des toxicités ont cependant été observées dans les intestins, les organes lymphatiques/hématopoïétiques (thymus, ganglions lymphatiques, moelle osseuse), les reins, la peau, les testicules et les incisives. Tous les changements observés, sauf ceux affectant les testicules et les incisives, étaient réversibles après une période de rétablissement de neuf semaines.

Dans une étude de toxicité à doses répétées de trois mois, le Trastuzumab déruxtécán a été administré à des singes une fois toutes les trois semaines à des doses allant jusqu'à 30 mg/kg (marge d'exposition d'environ 9 fois la dose clinique établie d'après l'AUC) et a été bien toléré.. Des toxicités ont été observées dans les intestins, les testicules, la peau, la moelle osseuse, les reins et les poumons. Une toxicité pulmonaire a été observée à la dose la plus élevée (30 mg/kg) et était caractérisée sur le plan histopathologique par l'agrégation de macrophages alvéolaires **carcinogénicité** d'aspect mousseux et d'alvéoles focales et/ou l'inflammation interstitielle, qui se sont avérées réversibles après une période de rétablissement de trois mois. Les changements observés dans les autres organes, à l'exception de ceux affectant la peau et les reins, se sont également avérés réversibles ou ont montré une tendance à la réversibilité à la fin de la période de rétablissement de trois mois.

Mutagénicité/ Carcinogénicité

L'inhibiteur de la topoisomérase I du Trastuzumab déruxtécan, le DXd, s'est révélé clastogène tant dans un test du micronoyau de la moelle osseuse de rat *in vivo* que dans un test d'aberrations chromosomiques sur le poumon de hamster chinois *in vitro*, et ne s'est pas avéré mutagène dans un test bactérien de mutation inverse *in vitro*.

Aucune étude de carcinogénicité n'a été conduite avec le Trastuzumab déruxtécan.

Fertilité

Aucune étude de fertilité spécifique n'a été conduite avec le Trastuzumab déruxtécan. D'après les résultats des études de toxicité générale chez l'animal, le Trastuzumab déruxtécan peut altérer la fonction reproductrice masculine et la fertilité.

Toxicité pour la reproduction

Aucune étude de toxicité pour la reproduction ou le développement n'a été menée chez l'animal avec le Trastuzumab déruxtécan. D'après les résultats des études de toxicité générale chez l'animal, le Trastuzumab déruxtécan et le DXd étaient toxiques pour les cellules à division rapide (organes lymphatiques/hématopoïétiques, intestin ou testicules), et le DXd était génotoxique, ce qui suggère un potentiel d'embryotoxicité et de tératogénicité.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

L-histidine
Chlorhydrate de L-histidine monohydraté
Saccharose
Polysorbate 80

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

Une solution pour perfusion de chlorure de sodium ne doit pas être utilisée pour la reconstitution ou la dilution, car elle peut provoquer la formation de particules.

6.3. Durée de conservation

Flacon non ouvert

4 ans

Solution reconstituée

Ce médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Toutefois, la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 2°C - 8°C, à l'abri de la lumière.

Solution diluée

Ce médicament doit être utilisé immédiatement après dilution. Toutefois, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 4 heures à température ambiante ou 24 heures à 2°C - 8°C, à l'abri de la lumière. Ces délais de conservation courent à partir du moment de la reconstitution.

6.4. Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) jusqu'au moment de la reconstitution.

Ne pas congeler.

Pour les conditions de conservation du médicament après reconstitution et dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Trastuzumab déruxtécán est fourni dans un flacon de 10 ml en verre borosilicate ambré de type 1, scellé par un bouchon de caoutchouc butyle laminé de fluororésine avec une capsule sertie à soulever jaune en polypropylène/aluminium.

Chaque emballage contient 1 flacon ;

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Afin de prévenir des erreurs de médicament, il est important de vérifier les étiquettes du flacon afin de s'assurer que le médicament qui est préparé et administré est bien Trastuzumab déruxtécán, et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

Des procédures appropriées pour la préparation de médicaments chimiothérapeutiques doivent être utilisées. Une technique aseptique appropriée doit être utilisée pour les procédures de reconstitution et de dilution suivantes.

L'utilisation de poches ou de dispositifs d'administration en PVC-DEHP doit être évitée.

Reconstitution

- Ce médicament doit être utilisé immédiatement après reconstitution. Toutefois, la stabilité physico-chimique de la solution reconstituée a été démontrée pendant 24 heures à 2°C-8°C, à l'abri de la lumière.
- Plus d'un flacon peut être nécessaire pour une dose complète. Calculer la dose (mg), le volume total de solution reconstituée de Trastuzumab déruxtécán nécessaire et le nombre de flacons de Trastuzumab déruxtécán nécessaires (voir rubrique 4.2).
- Reconstituer chaque flacon de 100 mg en utilisant une seringue stérile pour injecter lentement 5 ml d'eau stérile pour préparations injectables dans chaque flacon afin d'obtenir une concentration finale de 20 mg/ml.
- Agiter le flacon doucement jusqu'à dissolution complète. Ne pas secouer.
- Inspecter la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de changement de couleur. La solution doit être limpide et incolore à jaune pâle. Ne pas utiliser si la solution contient des particules visibles ou si elle est trouble ou a changé de couleur.
- S'ils ne sont pas utilisés immédiatement, conserver les flacons de Trastuzumab déruxtécán reconstitués au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant une durée maximale de 24 heures à compter du moment de la reconstitution, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- Le produit ne contient pas de conservateur. S'il n'a pas été utilisé après être resté pendant 24 heures au réfrigérateur, éliminer Trastuzumab déruxtécán.

Dilution

- Diluer le volume calculé de Trastuzumab déruxtécán reconstitué dans une poche pour perfusion contenant une solution de 100 ml de glucose à 5 %. Ne pas utiliser de solution de chlorure de sodium (voir rubrique 6.2). Il est recommandé d'utiliser une poche pour perfusion en polyvinylchlorure ou en polyoléfine (copolymère d'éthylène et de polypropylène).
- Retourner délicatement la poche pour perfusion pour mélanger soigneusement la solution. Ne pas secouer.
- Couvrir la poche pour perfusion pour la protéger de la lumière.
- Ce médicament doit être utilisé immédiatement après dilution. Toutefois, la stabilité physico-chimique de la solution diluée a été démontrée pendant 4 heures à température ambiante ou 24 heures à 2°C-8°C, à l'abri de la lumière. Ces délais de conservation courent à partir du moment de la reconstitution. Ne pas congeler.
- Jeter toute partie inutilisée restant dans le flacon.

Administration

- Si la solution pour perfusion préparée a été conservée au réfrigérateur (2 °C à 8 °C), il est recommandé de laisser la solution s'équilibrer à température ambiante avant l'administration, à l'abri de la lumière.
- Administrer Trastuzumab déruxtécan sous forme de perfusion par voie intraveineuse uniquement, avec un filtre en ligne en polyéthersulfone (PES) ou en polysulfone (PS) de 0,20 ou 0,22 micron. Ne pas administrer en injection rapide ou en bolus par voie intraveineuse.
- Ne pas mélanger Trastuzumab déruxtécan avec d'autres médicaments, ni administrer d'autres médicaments en utilisant la même ligne intraveineuse.

Élimination

Le produit reconstitué ne contient aucun agent de conservation et est destiné à un usage unique exclusivement. Jeter toute partie inutilisée restant dans le flacon.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

DAIICHI SANKYO FRANCE SAS
1 RUE EUGENE ET ARMAND PEUGEOT
92500 RUEIL MALMAISON

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION TEMPORAIRE D'UTILISATION

34009 589 023 8 3 : 1 flacon(s) en verre de 5ml

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

{JJ mois AAAA}

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

{JJ mois AAAA}

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Médicament réservé à l'usage hospitalier.

Prescription réservée aux spécialistes en oncologie ou aux médecins compétents en cancérologie.