



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Datroway 100 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Durchstechflasche mit Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung enthält 100 mg Datopotamab deruxtecan. Nach der Rekonstitution enthält eine Durchstechflasche mit 5 ml Lösung 20 mg/ml Datopotamab deruxtecan (siehe Abschnitt 6.6).

Datopotamab deruxtecan ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (AWK), das einen humanisierten monoklonalen Anti-TROP2-IgG1-Antikörper (mAb) enthält, welcher in Säugetierzellen (Ovarialzellen des chinesischen Hamsters) gebildet wird und über einen Tetrapeptid-basierten, abspaltbaren Linker kovalent an DXd, ein Exatecan-Derivat und Topoisomerase-I-Inhibitor, gebunden ist. An jedes Antikörpermolekül sind ungefähr 4 Deruxtecan-Moleküle gebunden.

### Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 1,50 mg Polysorbat 80 (E 433) pro Durchstechflasche mit 100 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißes bis gelblich weißes lyophilisiertes Pulver, das wie eine geformte Masse („cake“) aussieht.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

#### Brustkrebs

Datroway wird angewendet als Monotherapie zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit inoperablem oder metastasiertem Hormonrezeptor (HR)-positivem, HER2-negativem Brustkrebs, die bereits eine endokrine Therapie und mindestens eine Chemotherapielinie im fortgeschrittenen Stadium erhalten haben (siehe Abschnitt 5.1).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Datroway muss von einem Arzt verordnet und unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Krebsmedikamenten hat.

#### Auswahl der Patienten

Patienten zur Behandlung eines inoperablen oder metastasierten HR-positiven HER2 negativen Brustkrebs müssen basierend auf einem dokumentierten HER2-negativen

Ergebnis ausgewählt werden, das – falls verfügbar – mit einem IVD-Medizinprodukt mit CE-Kennzeichnung oder durch einen alternativen validierten Test ermittelt wurde.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosis Datroway beträgt 6 mg/kg (bis maximal 540 mg bei Patienten  $\geq 90$  kg) Körpergewicht und wird als intravenöse Infusion einmal alle 3 Wochen (21-tägiger Zyklus) bis zum Fortschreiten der Erkrankung oder bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität angewendet.

#### Prämedikation und prophylaktische Arzneimittel

Vor jeder Infusion von Datroway muss eine Prämedikation zur Vorbeugung von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion in Betracht gezogen werden, die aus einem Antihistaminikum und Paracetamol (mit oder ohne Glucocorticoide) besteht (siehe Abschnitt 4.8).

Es wird außerdem empfohlen, dass die Patienten vor der Infusion von Datroway und an den darauffolgenden Tagen je nach Bedarf prophylaktische Antiemetika (Dexamethason mit 5-HT3-Antagonisten sowie andere Arzneimittel wie NK1-Rezeptor-Agonisten) erhalten.

Zur prophylaktischen Behandlung von Keratitis und Stomatitis, siehe Abschnitt 4.4.

#### Dosisanpassungen

#### Dosisanpassungen bei Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion

Wenn der Patient Symptome im Zusammenhang mit einer Infusion zeigt, muss die Infusionsgeschwindigkeit von Datroway gesenkt oder die Infusion unterbrochen werden. Bei lebensbedrohlichen Reaktionen auf die Infusion ist Datroway dauerhaft abzusetzen.

#### Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Gemäß den in Tabelle 1 und Tabelle 2 auf Seite 2 aufgeführten Leitlinien kann die Behandlung von Nebenwirkungen eine Dosisverzögerung, eine Dosisreduktion oder den Abbruch der Behandlung erfordern.

Die Dosis von Datroway darf nach einer Dosisreduktion nicht wieder erhöht werden.

#### Verspätet angewendete oder versäumte Dosen

Wenn eine vorgesehene Dosis verspätet angewendet oder versäumt wird, muss sie sobald wie möglich gegeben werden, ohne den nächsten geplanten Behandlungszyklus abzuwarten. Der Behandlungsplan muss entsprechend angepasst werden, um einen 3-Wochen-Abstand zwischen den Dosen aufrechtzuerhalten.

#### Besondere Patientengruppen

#### Ältere Patienten

Bei Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter ist keine Dosisanpassung von Datroway erforderlich. Für Patienten im

Alter von 85 Jahren oder älter liegen zu Datopotamab deruxtecan nur begrenzte Daten vor.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit leicht bis mäßig eingeschränkter Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance [ClCr]  $\geq 30$  und  $< 90$  ml/min) ist keine Dosisanpassung erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die empfohlene Dosierung von Datroway bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion wurde nicht ermittelt (siehe Abschnitt 5.2). Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen müssen sorgfältig überwacht werden. Bei Patienten, die zu Beginn der Behandlung eine mäßig eingeschränkte Nierenfunktion hatten und die Datopotamab deruxtecan 6 mg/kg erhielten, wurden häufiger schwerwiegende Nebenwirkungen beobachtet als bei solchen mit normaler Nierenfunktion.

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $\leq$  oberer Normwert [*upper limit of normal, ULN*] und Aspartat-Transaminase [AST]-Wert  $>$  ULN oder Gesamtbilirubin  $> 1$  bis  $1,5 \times$  ULN, unabhängig vom AST-Wert) ist keine Dosisanpassung erforderlich. Es liegen nur begrenzte Daten vor, um eine Empfehlung zur Dosisanpassung bei Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> 1,5$  bis  $3 \times$  ULN, unabhängig vom AST-Wert) abzugeben. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtbilirubin  $> 3 \times$  ULN, unabhängig vom AST-Wert) vor. Daher müssen Patienten mit mäßig und stark eingeschränkter Leberfunktion sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4 und 5.2).

#### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

#### Art der Anwendung

Datroway ist zur intravenösen Anwendung bestimmt. Es muss von einem Arzt oder medizinischem Fachpersonal rekonstituiert und verdünnt und als intravenöse Infusion gegeben werden. Datroway darf nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion gegeben werden.

Die erste Infusion muss über 90 Minuten verabreicht werden. Die Patienten müssen während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach der ersten Dosis auf Anzeichen oder Symptome von Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion überwacht werden.

Anschließende Infusionen sind über 30 Minuten zu verabreichen, wenn die vorherigen Infusionen vertragen wurden. Die Patienten müssen während der Infusion und für mindestens 30 Minuten nach der Infusion beobachtet werden.

**Tabelle 1: Dosisreduktionen bei Nebenwirkungen**

Empfohlene Initialdosis	6 mg/kg (bis maximal 540 mg bei Patienten $\geq 90$ kg)
Erste Dosisreduktion	4 mg/kg (bis maximal 360 mg bei Patienten $\geq 90$ kg)
Zweite Dosisreduktion	3 mg/kg (bis maximal 270 mg bei Patienten $\geq 90$ kg)



Tabelle 2: Dosisanpassungen bei Nebenwirkungen

Nebenwirkung	Schweregrad*	Dosisanpassung
Interstitielle Lungenerkrankung ( <i>interstitial lung disease, ILD</i> )/ Pneumonitis [siehe Abschnitte 4.4 und 4.8]	Asymptomatische ILD/Pneumonitis (Schweregrad 1)	<p>Dosis aussetzen bis Schwereregrad 0<sup>#</sup> erreicht ist, dann:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• bei Rückbildung innerhalb von 28 Tagen oder weniger nach dem Datum des erstmaligen Auftretens Dosis beibehalten</li> <li>• bei Rückbildung innerhalb von mehr als 28 Tagen nach dem Datum des erstmaligen Auftretens Dosis um eine Stufe reduzieren (siehe Tabelle 1)</li> <li>• sobald Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis besteht, Kortikosteroid-Behandlung in Erwägung ziehen</li> </ul>
	Symptomatische ILD/Pneumonitis (Schweregrad 2 oder höher)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dauerhaft absetzen</li> <li>• bei Verdacht auf eine ILD/Pneumonitis umgehend eine Kortikosteroid-Behandlung einleiten</li> </ul>
Keratitis [siehe Abschnitte 4.4 und 4.8]	Schweregrad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis aussetzen bis Schwereregrad 1 oder niedriger erreicht ist, dann Dosis beibehalten</li> </ul>
	Schweregrad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis aussetzen bis Schwereregrad 1 oder niedriger erreicht ist, dann Dosis um 1 Stufe reduzieren (siehe Tabelle 1)</li> </ul>
	Schweregrad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dauerhaft absetzen</li> </ul>
Stomatitis [siehe Abschnitte 4.4 und 4.8]	Schweregrad 2	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis aussetzen bis Schwereregrad 1 oder niedriger erreicht ist</li> <li>• Behandlung mit der gleichen Dosis wie beim ersten Auftreten fortsetzen</li> <li>• bei erneutem Auftreten in Betracht ziehen, die Behandlung mit reduzierter Dosistufe fortsetzen (siehe Tabelle 1)</li> </ul>
	Schweregrad 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dosis aussetzen bis Schwereregrad 1 oder niedriger erreicht ist</li> <li>• Behandlung mit reduzierter Dosistufe fortsetzen (siehe Tabelle 1)</li> </ul>
	Schweregrad 4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• dauerhaft absetzen</li> </ul>

\* Gemäß „National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events“ (NCI CTCAE), Version 5.0.

# Schwereregrad 0 bezieht sich auf das vollständige Abklingen der ILD/Pneumonitis, einschließlich des Verschwindens radiologischer Befunde im Zusammenhang mit aktiver ILD/Pneumonitis. Eine verbleibende Narbenbildung oder Fibrose nach Abklingen der ILD/Pneumonitis wird nicht als aktive Erkrankung angesehen.

#### Vorsichtsmaßnahmen vor/bei der Handhabung bzw. vor/während der Anwendung des Arzneimittels

Dieses Arzneimittel enthält eine zytotoxische Komponente, die kovalent an den monoklonalen Antikörper gebunden ist (siehe besondere Handhabungs- und Entsorgungsverfahren in Abschnitt 6.6).

Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

#### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

#### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

##### Rückverfolgbarkeit

Um die Rückverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, müssen die Bezeichnung des Arzneimittels und die Charakterbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig dokumentiert werden.

##### Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

Bei Patienten, die mit Datroway behandelt wurden, sind Fälle von interstitieller Lungenerkrankung (ILD), einschließlich Pneumonitis, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Es wurden tödliche Verläufe beobachtet.

Den Patienten ist zu raten, Husten, Dyspnoe, Fieber und/oder neue oder sich verschlechternde Atemwegssymptome unverzüglich zu melden. Die Patienten sind auf Anzeichen und Symptome von ILD/Pneumonitis zu überwachen. Anzeichen von ILD/Pneumonitis müssen umgehend untersucht werden. Bei Patienten mit Verdacht auf ILD/

Pneumonitis ist eine Röntgenuntersuchung durchzuführen. Die Konsultation eines Pneumologen muss in Betracht gezogen werden. Bei asymptomatischer ILD/Pneumonitis (Schweregrad 1) muss eine Kortikosteroidbehandlung in Betracht gezogen werden (z. B.  $\geq 0,5$  mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Die Behandlung mit Datroway muss bis zur Erholung auf Schwereregrad 0 verzögert werden und kann anschließend gemäß den Anweisungen in Tabelle 2 wieder aufgenommen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei symptomatischer ILD/Pneumonitis (Schweregrad 2 oder höher) ist umgehend eine systemische Kortikosteroidbehandlung zu beginnen (z. B.  $\geq 1$  mg/kg/Tag Prednisolon oder eine gleichwertige Behandlung). Diese Behandlung ist für mindestens 14 Tage fortzusetzen. Anschließend ist die systemische Kortikosteroidbehandlung über mindestens 4 Wochen allmählich auszuschleichen. Datroway muss bei Patienten, bei denen eine symptomatische (Schweregrad 2 oder höher) ILD/Pneumonitis diagnostiziert wird, dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2). Patienten mit einer Vorgesichte von ILD/Pneumonitis können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer ILD/Pneumonitis haben und müssen sorgfältig überwacht werden.

##### Überempfindlichkeit

Bei Datopatamab deruxtecan wurden schwere anaphylaktische Reaktionen beobachtet. Patienten sollten engmaschig auf Überempfindlichkeit/allergische Reaktionen beobachtet werden, die das gleiche klinische Erscheinungsbild wie eine infusionsbedingte Reaktion aufweisen können. Arzneimittel zur Behandlung solcher

Reaktionen sowie Notfallausrüstung sollten sofort zur Verfügung stehen. Im Falle einer schwerwiegenden Überempfindlichkeitsreaktion muss die Behandlung mit Datopatamab deruxtecan unverzüglich und dauerhaft beendet werden.

##### Keratitis

Datroway kann unerwünschte Wirkungen auf der Augenoberfläche, einschließlich Keratitis, verursachen. Die Anzeichen und Symptome einer Keratitis können trockenes Auge, verstärkte Tränensekretion, Photophobie und Sehstörungen umfassen (siehe Abschnitt 4.8).

Die Patienten sind anzuweisen, zur Prophylaxe mehrmals täglich konservierungsmittelfreie befeuchtende Augentropfen zu verwenden. Den Patienten ist zu raten, keine Kontaktlinsen zu tragen, es sei denn, diese werden ihnen von einem Augenarzt/einer Augenärztin verordnet. Bei neu aufgetretenen oder sich verschlimmernden okulären Anzeichen und Symptomen, die auf eine Keratitis hindeuten könnten, sind die Patienten umgehend zu einer entsprechenden augenärztlichen Untersuchung zu überweisen. Die Keratitis muss überwacht werden, und wenn die Diagnose bestätigt wird, muss die Dosis verzögert, reduziert oder Datroway dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit einer klinisch signifikanten Hornhauterkrankung wurden von der Studie ausgeschlossen (siehe Abschnitt 5.1). Patienten mit vorbestehender Keratitis sind sorgfältig zu überwachen.

##### Stomatitis

Bei Patienten, die mit Datroway behandelt wurden, sind Fälle von Stomatitis,



einschließlich Mundgeschwüre und orale Mukositis, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8).

Zusätzlich zu einer guten Mundhygiene wird zu Beginn und während der Behandlung mit Datroway die tägliche Anwendung einer steroidhaltigen Mundspülung (z. B. Dexamethason orale Lösung 0,1 mg/ml 4-mal täglich oder einer ähnlichen steroidhaltigen Mundspülung) zur Prophylaxe und Behandlung empfohlen. Wenn es klinisch angezeigt ist, können Antimykotika gemäß den nationalen Leitlinien in Betracht gezogen werden. Falls keine prophylaktische steroidhaltige Mundspülung zur Verfügung steht, wird die Verwendung einer milden Mundspülung (z. B. eine alkoholfreie und/oder bikarbonathaltige Mundspülung) gemäß den nationalen Leitlinien empfohlen. Außerdem kann in Betracht gezogen werden, während der Infusion kleine Eiszügel oder Eiswasser im Mund zu behalten. Beim Auftreten einer Stomatitis kann die Häufigkeit der Mundspülungen erhöht und/oder es können andere topische Behandlungen angewendet werden. Je nach Schweregrad der Nebenwirkung kann die Dosis verzögert, reduziert oder Datroway dauerhaft abgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.2).

#### Embryofetale Toxizität

Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkmechanismus kann die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente von Datroway zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen, wenn es einer schwangeren Frau gegeben wird.

Bei Frauen im gebärfähigen Alter muss vor Beginn der Datroway-Behandlung der Schwangerschaftsstatus überprüft werden. Die Patientin muss über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden. Frauen im gebärfähigen Alter sind anzugeben, während der Behandlung und für mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Datroway eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden. Männliche Patienten mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter sind anzugeben, während der Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Datroway eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitt 4.6).

#### Patienten mit mäßig oder schwer eingeschränkter Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Daten zu Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion vor. Da die Metabolisierung in der Leber und die Ausscheidung über die Galle die Haupteliminationswege des Topoisomerase-I-Inhibitors DXd sind, muss Datroway bei Patienten mit mäßig oder stark eingeschränkter Leberfunktion mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.2 und 5.2).

#### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Dieses Arzneimittel enthält 1,5 mg Polysorbate 80 pro Durchstechflasche. Polysorbate können allergische Reaktionen hervorrufen.

#### **4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen**

Es wurden keine klinischen Studien mit Datopotamab deruxtecan zur Erfassung von Wechselwirkungen durchgeführt. Allerdings wurden klinische Arzneimittel-Wechselwirkungsstudien mit Trastuzumab deruxtecan (T-DXd) durchgeführt, das den gleichen DXd-Payload wie Datroway enthält. Die C<sub>max</sub> von DXd wurde durch Ritonavir (einen Inhibitor von CYP3A4 und OATP1B1 und 1B3) oder Itraconazol (einen Inhibitor von CYP3A4) nicht beeinflusst. Die AUC (*area under the curve*) wurde durch beide Inhibitoren um das 1,2-Fache erhöht, was als nicht klinisch relevant angesehen wurde. Daher haben CYP3A4-, OATP1B1- und OATP1B3-Inhibitoren höchstwahrscheinlich keine klinisch relevante Auswirkung auf die PK von Deruxtecan, das aus Datopotamab deruxtecan freigesetzt wird.

#### **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

##### Frauen im gebärfähigen Alter/Empfängnisverhütung bei Frauen und Männern

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

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

Männer mit Partnerinnen im gebärfähigen Alter müssen während der Datroway-Behandlung und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis eine zuverlässige Empfängnisverhütungsmethode anwenden.

##### Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Datroway bei Schwangeren vor. Ausgehend von Erkenntnissen bei Tieren und aufgrund des Wirkmechanismus ist allerdings zu erwarten, dass die Topoisomerase-I-Inhibitor-Komponente DXd auch zu einer Schädigung des Embryos/Fetus führen kann, wenn es schwangeren Frauen gegeben wird (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Datroway während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen. Die Patientinnen müssen über die potenziellen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden, bevor sie schwanger werden, und unverzüglich ihren Arzt kontaktieren, sobald sie schwanger werden.

##### Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Datopotamab deruxtecan in die Muttermilch übergeht. Humanes IgG wird in die Muttermilch ausgeschieden. Aufgrund des Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen bei gestillten Kindern müssen Frauen das Stillen vor Beginn der Behandlung mit Datroway beenden. Frauen dürfen 1 Monat nach Beendigung der Behandlung mit dem Stillen beginnen.

##### Fertilität

Es liegen keine Humandaten über die Auswirkungen von Datopotamab deruxtecan

auf die Fertilität vor. Aus Ergebnissen von Toxizitätsstudien an Tieren geht hervor, dass Datroway die männliche und weibliche Fortpflanzungsfunktion und Fertilität beeinträchtigen kann (siehe Abschnitt 5.3).

Männer und Frauen müssen sich vor der Behandlung bezüglich der Fertilitätsershaltung beraten lassen. Es ist nicht bekannt, ob Datopotamab deruxtecan oder seine Metabolite in der Samenflüssigkeit auftreten. Männliche Patienten dürfen während des gesamten Behandlungszeitraums und für mindestens 4 Monate nach der letzten Dosis von Datroway kein Sperma spenden oder konservieren lassen. Frauen dürfen während des gesamten Behandlungszeitraums und mindestens 7 Monate nach der letzten Dosis von Datroway keine Eizellen spenden oder für den eigenen Gebrauch entnehmen lassen.

#### **4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen**

Datroway kann die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinflussen. Patienten müssen angewiesen werden, beim Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen Vorsicht walten zu lassen, wenn sie während der Behandlung mit Datroway an Ermüdung oder Sehstörungen leiden (siehe Abschnitt 4.8).

#### **4.8 Nebenwirkungen**

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die Beurteilung des gepoolten Sicherheitsprofils erfolgte in zwei klinischen Studien mit 443 Patienten, die Datroway 6 mg/kg Körpergewicht zur Behandlung von Brustkrebs erhielten. Der Median der Exposition gegenüber Datroway betrug in diesem Datensatz 6,2 Monate (Bereich 0,7 bis 28,5 Monate).

Die häufigsten Nebenwirkungen waren Stomatitis (64,8 %), Übelkeit (57,6 %), Ermüdung/Fatigue (42,7 %), Aloperie (37,2 %), Obstipation (33,0 %), Erbrechen (26,0 %), trockenes Auge (25,5 %), COVID-19 (17,8 %), Keratitis (17,8 %), Anämie (17,2 %), verminderter Appetit (16,3 %), AST erhöht (16,0 %), Ausschlag (15,3 %), Diarröhö (12,9 %), Neutropenie (12,0 %) und ALT erhöht (10,4 %).

Die häufigsten Nebenwirkungen von Schweregrad 3/4 waren Stomatitis (7,9 %), Ermüdung/Fatigue (4,3 %), Anämie (3,2 %), AST erhöht (2,7 %), Erbrechen (1,6 %), ALT erhöht (1,6 %), Übelkeit (1,4 %), Harnwegsinfektion (1,4 %), COVID-19 (1,1 %), verminderter Appetit (1,1 %), Neutropenie (1,1 %) und Lungenentzündung (1,1 %). Nebenwirkungen von Schweregrad 5 traten bei 0,7 % der Patienten auf und waren auf ILD/Pneumonitis, Dyspnoe und Sepsis zurückzuführen.

Die häufigsten schwerwiegenden Nebenwirkungen waren COVID-19 (1,4 %), Harnwegsinfektion (1,1 %), ILD/Pneumonitis (1,1 %) und Sepsis (1,1 %).

Die Häufigkeit eines Behandlungsabbruchs aufgrund von Nebenwirkungen betrug 3,6 %. Die häufigste Nebenwirkung, die zum Abbruch der Behandlung führte, war ILD/Pneumonitis (2,0 %). Die Häufigkeit

**Datroway 100 mg****Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Daiichi-Sankyo

von Dosisreduktionen aufgrund von Nebenwirkungen betrug 21,0 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Dosisreduktionen führten, waren Stomatitis (12,9 %), Ermüdung/Fatigue (3,2 %), Übelkeit (1,8 %) und Keratitis (1,4 %). Die Häufigkeit von Behandlungsunterbrechungen aufgrund von Nebenwirkungen betrug 19,6 %. Die häufigsten Nebenwirkungen, die zu Behandlungsunterbrechungen führten, waren Stomatitis (5,2 %), COVID-19 (4,1 %), Ermüdung/Fatigue (2,3 %), ILD/Pneumonitis (1,6 %), Lungenentzündung (1,6 %), Keratitis (1,4 %) und Reaktionen im Zusammenhang mit einer Infusion (1,1 %).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

In Tabelle 3 sind die für Datroway berichteten Nebenwirkungen aufgeführt. Die Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeitskategorie aufgeführt. Die Häufigkeiten der Nebenwirkungen basieren auf den Häufigkeiten aller unerwünschten Ereignisse, wobei ein Teil der Ereignisse einer Nebenwirkung andere Ursachen als Datopotamab deruxtecan haben kann, wie z.B. die Erkrankung, andere Arzneimittel oder in keinem Zusammenhang stehende Ursachen. Der Schweregrad der unerwünschten Arzneimittelwirkungen wurde

auf der Grundlage der *Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE, Allgemeine Terminologiekriterien von unerwünschten Ereignissen) bewertet, wobei Schweregrad 1 als leicht, Schweregrad 2 als mittelschwer, Schweregrad 3 als schwer, Schweregrad 4 als lebensbedrohlich und Schweregrad 5 als Tod definiert wurde.

Die Häufigkeitskategorien sind wie folgt definiert: sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ;  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1\,000$ ;  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10\,000$ ;  $< 1/1\,000$ ); sehr selten ( $< 1/10\,000$ ) und nicht bekannt (Häufigkeit

**Tabelle 3: Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Datopotamab deruxtecan 6 mg/kg behandelt wurden**

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie	Nebenwirkungen
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		
	Sehr häufig	COVID-19 <sup>a</sup>
	Häufig	Harnwegsinfektion, Lungenentzündung <sup>b</sup> , Sepsis
<b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>		
	Sehr häufig	Anämie, Neutropenie <sup>c</sup>
	Häufig	Leukopenie
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		
	Nicht bekannt	Anaphylaktische Reaktion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		
	Sehr häufig	Verminderter Appetit
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>		
	Häufig	Dysgeusie
<b>Augenerkrankungen</b>		
	Sehr häufig	Keratitis <sup>d</sup> , trockenes Auge
	Häufig	Konjunktivitis <sup>e</sup> , verschwommenes Sehen, Tränensekretion verstärkt, Blepharitis, Dysfunktion der Meibomdrüse, Photophobie
	Gelegentlich	Sehverschlechterung
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		
	Häufig	ILD/Pneumonitis <sup>f</sup> , Dyspnoe
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>		
	Sehr häufig	Stomatitis <sup>g</sup> , Erbrechen, Übelkeit, Diarröhö, Obstipation
	Häufig	Mundtrockenheit
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>		
	Sehr häufig	Alopezie, Ausschlag <sup>h</sup>
	Häufig	Pruritus, trockene Haut, Hauthyperpigmentierung <sup>i</sup> , Madarosis
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		
	Sehr häufig	Ermüdung/Fatigue <sup>j</sup>
<b>Untersuchungen</b>		
	Sehr häufig	Aspartat-Aminotransferase erhöht, Alanin-Aminotransferase erhöht
<b>Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen</b>		
	Häufig	Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion <sup>k</sup>

<sup>a</sup> Einschließlich COVID-19, COVID-19-Pneumonie, positiver SARS-CoV-2-Test.<sup>b</sup> Einschließlich Lungenentzündung, Infektion der unteren Atemwege und Pilzinfektion der unteren Atemwege.<sup>c</sup> Einschließlich Neutropenie und Neutrophilenzahl erniedrigt.<sup>d</sup> Einschließlich Keratitis, Keratitis punctata und ulzerativer Keratitis.<sup>e</sup> Einschließlich Konjunktivitis, Erkrankung der Bindegewebe, Bindegauhyperämie und Bindegauertreibung.<sup>f</sup> Einschließlich interstitieller Lungenerkrankung und Pneumonitis.<sup>g</sup> Einschließlich Stomatitis, aphthöses Ulkus, Glossitis, Mundulzeration, schmerhaftes Schlucken, Mundschmerzen, Schmerzen im Oropharynx und Rachenentzündung.<sup>h</sup> Einschließlich Ausschlag, erythematöser Ausschlag, makulo-papulöser Ausschlag und juckender Ausschlag.<sup>i</sup> Einschließlich Hauthyperpigmentierung und Hautverfärbung.<sup>j</sup> Einschließlich Ermüdung/Fatigue und Asthenie.<sup>k</sup> Als Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion gilt jede Reaktion (Reaktion im Zusammenhang mit einer Infusion, Pruritus und Ausschlag), die am Tag der Datroway-Infusion auftritt.



auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgeführt.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

##### Interstitielle Lungenerkrankung/Pneumonitis

ILD/Pneumonitis trat bei 4,7 % der Patientengruppe mit Brustkrebs auf, die mit Datroway 6 mg/kg behandelt wurde; davon wurden in einer unabhängigen Überprüfung 3,6 % der arzneimittelbedingten ILD/Pneumonitis zugeordnet. Die meisten Fälle von ILD/Pneumonitis waren Schweregrad 1 (2,9 %). Ereignisse von Schweregrad 2 traten bei 0,9 % der Patienten auf. Ereignisse von Schweregrad 3 traten bei 0,9 % der Patienten auf. Bei 0,2 % der Patienten traten arzneimittelbedingte Ereignisse auf, die Schweregrad 5 zugeordnet wurden. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 5,8 Monate (Bereich: 1,1 bis 10,8).

##### Unerwünschte Wirkungen auf der Augenoberfläche

Unerwünschte Wirkungen auf der Augenoberfläche traten bei 49,0 % der mit Datroway behandelten Patientengruppe auf; davon entfielen 35,0 % auf Schweregrad 1, 12,2 % auf Schweregrad 2 und 1,8 % auf Schweregrad 3. Keratitis trat bei 17,8 % der mit Datroway behandelten Patientengruppe auf; davon entfielen 13,3 % auf Schweregrad 1, 3,6 % auf Schweregrad 2, und 0,9 % auf Schweregrad 3. Die mediane Zeit bis zum Auftreten betrug 4,1 Monate (Bereich: 0 bis 23,2). Bei 0,5 % der Patienten kam es zu einem Abbruch der Behandlung aufgrund von Keratitis.

##### Stomatitis

Stomatitis trat bei 64,8 % der mit Datroway behandelten Patientengruppe auf; davon entfielen 29,3 % auf Schweregrad 1, 27,5 % auf Schweregrad 2, und 7,9 % auf Schweregrad 3. Die mediane Zeit bis zum ersten Auftreten betrug 0,6 Monate (Bereich: 0,03 bis 12,2). Bei 0,5 % der Patienten kam es zu einem Abbruch der Behandlung aufgrund von Stomatitis.

##### Hämatologische Ereignisse

In der Studie TROPION-Breast01 trat Neutropenie bei 11,7 % der mit Datroway behandelten Patienten auf (davon entfielen 1,1 % auf Schweregrad ≥3). Leukopenie trat bei 3,6 % der mit Datroway behandelten Patienten auf (kein Fall mit Schweregrad ≥3). Koloniestimulierende Faktoren wurden bei 2,7 % der mit Datroway behandelten Patienten eingesetzt.

##### Ältere Patienten

Unter den 443 Patienten mit Brustkrebs, die mit Datroway 6 mg/kg behandelt wurden, waren 23,3 % 65 Jahre oder älter und 4,7 % 75 Jahre oder älter. Es liegen begrenzte Daten zur Ermittlung der Sicherheit bei Patienten im Alter von 85 Jahren oder älter vor.

Bei den Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter wurde ein zahlenmäßig niedrigerer Anteil an Nebenwirkungen des Grades 3/4 (24,3 % vs. 25,0 %) und ein numerisch höherer Anteil an schwerwiegenden

Nebenwirkungen (9,7 % vs. 6,8 %) und Nebenwirkungen, die zum Behandlungsabbruch führten (3,9 % vs. 3,5 %), beobachtet als bei Patienten unter 65 Jahren.

#### Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel, Paul-Ehrlich-Institut, Paul-Ehrlich-Str. 51–59, 63225 Langen, Tel: +49 6103 77 0, Fax: +49 6103 77 1234, Website: [www.pei.de](http://www.pei.de) anzulegen.

#### 4.9 Überdosierung

Es gibt derzeit keine spezifische Behandlung für den Fall einer Überdosierung. Eine höhere als die angegebene Dosierung kann das Risiko von Nebenwirkungen erhöhen. Die Ärzte müssen allgemeine unterstützende Maßnahmen ergreifen und eine angemessene Behandlung einleiten.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: anti-neoplastische Mittel, monoklonale Antikörper und Antikörper-Wirkstoff-Konjugate, ATC-Code: L01FX35

##### Wirkmechanismus

Datopotamab deruxtecan ist ein gegen TROP2 gerichtetes Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Der Antikörper ist ein humanisierter Anti-TROP2-IgG1-Antikörper, der an Deruxtecan gebunden ist, das aus einem abspaltbaren Linker auf Tetrapeptidbasis und dem Topoisomerase-I-Inhibitor (DXd) besteht. Das Antikörper-Wirkstoff-Konjugat ist im Plasma stabil. Der Antikörper bindet an TROP2, das auf der Oberfläche bestimmter Tumorzellen exprimiert wird. Nach der Bindung wird Datopotamab deruxtecan in die Tumorzellen internalisiert. Die anschließende Freisetzung von DXd führt zu DNA-Schäden und apoptotischem Zelltod durch Hemmung der Topoisomerase I. Wie *in vitro* gezeigt, kann Datopotamab deruxtecan durch Mechanismen der antikörperabhängigen zellulären Zytotoxizität (ADCC), der antikörperabhängigen zellulären Phagozytose (ADCP) und der Zytotoxizität von DXd durch Bystander-Effekt auch eine indirekte Zytotoxizität gegen TROP2-exprimierende Tumorzellen und benachbarte Zellen aufweisen.

##### Pharmakodynamische Wirkungen

##### Immunogenität

Wie bei allen therapeutischen Proteinen besteht ein Potenzial für Immunogenität. Während des medianen 5,5-monatigen Behandlungszeitraums in klinischen Studien bei NSCLC- und Brustkrebspatienten, die mit Datroway in einer Dosis von 6 mg/kg behandelt wurden, betrug die Inzidenz von Anti-Datopotamab-deruxtecan-Antikörpern 16 % (146 von 912) und die Inzidenz von neutralisierenden Antikörpern gegen

Datopotamab deruxtecan 2,5 % (23 von 912). Es gab keine offensichtlichen Auswirkungen von Antikörpern gegen das Arzneimittel auf die Pharmakokinetik oder Wirksamkeit von Datopotamab deruxtecan. Es wurden keine klinisch bedeutsamen Auswirkungen auf die Sicherheit von Datopotamab deruxtecan beobachtet.

##### Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

##### HR+/HER2- Brustkrebs

##### TROPION-Breast01 (NCT05104866)

Die Wirksamkeit von Datroway wurde in der Studie TROPION-Breast01 untersucht, einer multizentrischen, offenen, randomisierten Studie mit 732 Patienten mit inoperablem oder metastasiertem HR-positivem, HER2-negativem (IHC 0, IHC1+ oder IHC2+/ISH-) Brustkrebs. Die Patienten mussten unter endokriner Therapie progredient sein und für diese ungeeignet sein. Die Patienten mussten ein bis zwei Chemotherapielinien im Zusammenhang mit einer inoperablen oder metastasierten Erkrankung erhalten haben. Patienten mit klinisch inaktiven Hirnmetastasen wurden in die Studie aufgenommen. Ausgeschlossen wurden Patienten mit einer Vorgeschichte einer ILD/Pneumonitis, die eine Behandlung mit Steroiden erforderte, mit einer anhaltenden ILD/Pneumonitis oder mit einer klinisch signifikanten Herz-, Lungen- oder Hornhauterkrankung zum Zeitpunkt des Screenings. Ausgeschlossen wurden auch Patienten mit einem Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) Leistungsstatus > 1.

Insgesamt wurden 732 Patienten im Verhältnis 1 : 1 randomisiert und erhielten entweder Datroway 6 mg/kg (N = 365) per intravenöser Infusion alle 3 Wochen oder eine Chemotherapie nach Wahl des Arztes (N = 367, Eribulin 59,9 %, Capecitabin 20,7 %, Vinorelbine 10,4 % oder Gemcitabin 9,0 %) bis zum Auftreten einer inakzeptablen Toxizität oder bis zum Fortschreiten der Erkrankung. Die Randomisierung erfolgte stratifiziert nach vorheriger Chemotherapie (eine oder zwei), vorheriger Behandlung mit einem CDK4/6-Inhibitor (ja oder nein) und geografischer Region (USA, Kanada, Europa oder Rest der Welt). Bis zum Fortschreiten der Erkrankung wurde alle 6 Wochen eine Tumorbildgebung durchgeführt.

Die dualen primären Wirksamkeitsendpunkte waren das progressionsfreie Überleben (*progression-free survival*, PFS), welches durch eine verblindete unabhängige zentrale Überprüfung (*blinded independent central review*, BICR) gemäß den *Response Evaluation Criteria in Solid Tumours* (RECIST)-Kriterien V1.1 bewertet wurde, und das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Sekundäre Endpunkte waren die bestätigte objektive Ansprechraten (*objective response rate*, ORR) und die Dauer des Ansprechens (*duration of response*, DOR).

Die demografischen Ausgangsdaten und die Krankheitsmerkmale der Patienten waren zwischen den Behandlungsarmen ausgeglichen. Das mediane Alter lag bei 55 Jahren (Bereich: 28 bis 86); 22,3 % waren ≥65 Jahre alt, 98,8 % waren weiblich; 47,8 % waren Weiße, 1,5 % waren Schwarze oder Afroamerikaner, 40,7 % waren Asiaten und 11,3 % waren hispanischer/

**Datroway 100 mg****Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Daiichi-Sankyo

lateinamerikanischer ethnischer Zugehörigkeit; 57 % hatten einen ECOG-PS von 0 und 42,3 % einen ECOG-PS von 1; 97,3 % hatten eine viszerale Erkrankung, 71,9 % hatten Lebermetastasen und 7,9 % hatten stabile Hirnmetastasen zum Zeitpunkt der Randomisierung.

60,2 % der Patienten hatten zuvor eine endokrine Therapie in der (neo-)adjuvanten Phase erhalten, 88,5 % hatten zuvor eine endokrine Therapie in der inoperablen oder metastasierten Phase erhalten und alle Patienten hatten zuvor eine Chemotherapie in der inoperablen oder metastasierten Phase erhalten. Insgesamt hatten 80,7 % der Patienten zuvor Taxane und 63,8 % zuvor Anthrazykline erhalten. 62 % der Patienten hatten eine vorherige Chemotherapie erhalten und 37,7 % der Patienten hatten zwei vorherige Chemotherapien zur Behandlung einer inoperablen oder metastasierten Erkrankung erhalten. 82,5 % der Patienten waren zuvor mit einem CDK4/6-Inhibitor behandelt worden.

Die Wirksamkeitsergebnisse sind in Tabelle 4 und in Abbildung 1 und 2 zusammengefasst.

Die Verbesserung des PFS nach BICR war in den präspezifizierten Subgruppen der Patienten konsistent, einschließlich der geografischen Region, der vorherigen Anwendung eines CDK4/6-Inhibitors und der vorherigen Therapielinie.

**Kinder und Jugendliche**

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Datroway eine Freistellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen bei Brustkrebs gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

**5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften**

Die Pharmakokinetik von Datopotamab deruxtecan wurde bei 729 Patienten untersucht.

Bei der empfohlenen Dosierung von Datroway betrug das geometrische Mittel (Variationskoeffizient [VK]%) der  $C_{max}$  von Datopotamab deruxtecan und DXd 154 µg/ml (20,3 %) bzw. 2,82 ng/ml (58,1 %), und die AUC (Fläche unter der Plasma-Konzentrations-Zeitkurve) von Datopotamab deruxtecan und DXd betrug 671 µg\*Tag/ml (31,4 %) bzw. 18,5 ng\*Tag/ml (42,6 %) nach der ersten Dosis in Zyklus 1.

**Verteilung**

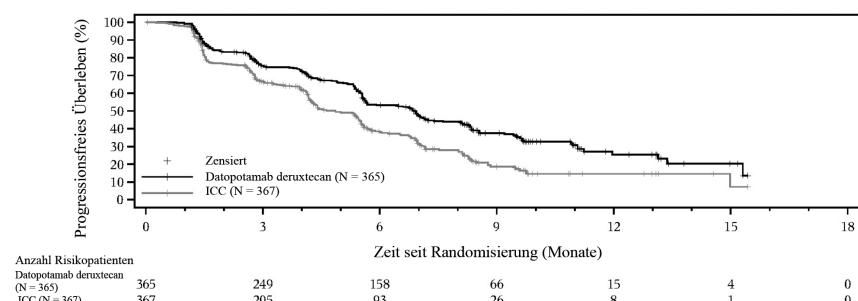
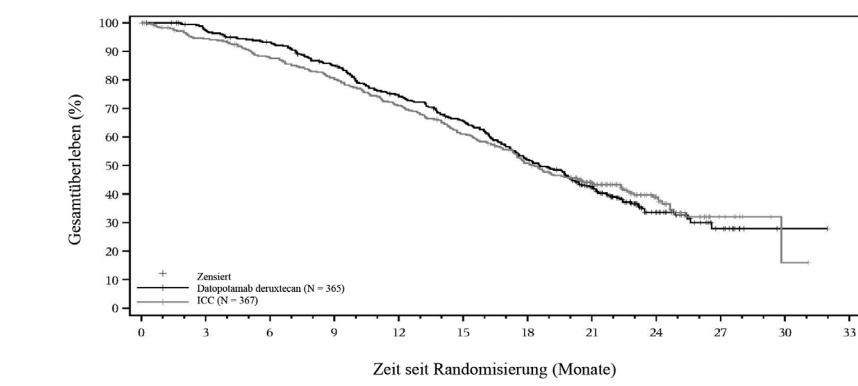
Das Verteilungsvolumen von Datopotamab deruxtecan im Fließgleichgewicht beträgt 3,52 l. *In vitro* lag die Proteinbindung von DXd in Humanplasma im Konzentrationsbereich von 10 ng/ml bis 100 ng/ml bei 96,8 bis 98,0 %, und das Verhältnis von Blut- zu Plasmakonzentration von DXd betrug 0,59–0,62.

**Biotransformation**

Datopotamab deruxtecan wird in der Tumorzelle durch lysosomale Enzyme gespalten, wodurch DXd freigesetzt wird. Es ist zu erwarten, dass der humanisierte monoklonale TROP2-IgG1-Antikörper über katabole

**Tabelle 4: Wirksamkeitsergebnisse in TROPION-Breast01**

Wirksamkeitsparameter	Datroway (N = 365)	Chemotherapie (N = 367)
<b>Progressionsfreies Überleben nach BICR<sup>a</sup></b>		
Anzahl der Ereignisse (%)	212 (58,1)	235 (64,0)
Median, Monate (95%-KI)	6,9 (5,7; 7,4)	4,9 (4,2; 5,5)
Hazard Ratio (95%-KI)		0,63 (0,52; 0,76)
p-Wert <sup>b</sup>		<0,0001
<b>Gesamtüberleben<sup>c,d</sup></b>		
Anzahl der Ereignisse (%)	223 (61,1)	213 (58,0)
Median, Monate (95%-KI)	18,6 (17,3; 20,1)	18,3 (17,3; 20,5)
Hazard Ratio (95%-KI)		1,01 (0,83; 1,22)
p-Wert <sup>e</sup>		0,9445
<b>Objektive Ansprechrate nach BICR<sup>a,f</sup></b>		
n (%)	133 (36,4)	84 (22,9)
95%-KI	31,4; 41,3	18,6; 27,2
<b>Ansprechdauer nach BICR<sup>a,f</sup></b>		
Median, Monate (95%-KI)	6,7 (5,6; 9,8)	5,7 (4,9; 6,8)

<sup>a</sup> Datenstichtag 17. Juli 2023<sup>b</sup> Die vordefinierte Grenze für den p-Wert lag bei 0,01.<sup>c</sup> Datenstichtag 24. Juli 2024<sup>d</sup> 12,3 % der Patienten im Datopotamab-deruxtecan-Arm und 24,0 % der Patienten im ICC-Arm wurden nach Absetzen der Behandlung mit Trastuzumab deruxtecan und/oder Sacituzumab govitecan weiterbehandelt.<sup>e</sup> Die vordefinierte Grenze für den p-Wert lag bei 0,0403.<sup>f</sup> Die Endpunkte wurden deskriptiv analysiert.**Abbildung 1: Kaplan-Meier-Kurve des progressionsfreien Überlebens (PFS) gemäß BICR in der Studie TROPION-Breast01 (Datenstichtag 17. Juli 2023)****Abbildung 2: Kaplan-Meier-Kurve des finalen Gesamtüberlebens (OS) in der Studie TROPION-Breast01 (Datenstichtag 24. Juli 2024)**



Vorgänge auf die gleiche Weise wie endogenes IgG zu kleinen Peptiden und Aminosäuren abgebaut wird. *In-vitro*-Studien zur Metabolisierung an menschlichen Lebermikrosomen zeigen, dass DXd in erster Linie durch CYP3A4 über oxidative Vorgänge und in nicht nennenswertem Umfang durch UGT oder andere CYP-Enzyme metabolisiert wird.

#### Elimination

Nach intravenöser Anwendung von Datopotamab deruxtecan bei Patienten wurde die Clearance von Datopotamab deruxtecan auf 0,57 l/Tag geschätzt. Die mediane Eliminationshalbwertszeit ( $t_{1/2}$ ) von Datopotamab deruxtecan betrug 4,82 Tage und die scheinbare mediane  $t_{1/2}$  von freigesetztem DXd lag bei etwa 5,50 Tagen. *In vitro* war DXd ein Substrat von P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 und BCRP. Die Ausscheidung von DXd wurde beim Menschen nicht untersucht.

#### Wechselwirkungen in vitro

##### Einfluss von Datroway auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel

*In-vitro*-Studien weisen darauf hin, dass DXd wesentliche CYP450-Enzyme wie CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 und 3A nicht hemmt oder induziert. *In-vitro*-Studien weisen ferner darauf hin, dass DXd keine Hemmwirkung auf OAT1-, OAT3-, OCT1-, OCT2-, OATP1B1-, OATP1B3-, MATE1-, MATE2-K-, P-gp-, BCRP- oder BSEP-Transporter ausübt.

##### Einfluss anderer Arzneimittel auf die Pharmakokinetik von Datroway

*In vitro* war DXd ein Substrat von P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1, und BCRP.

Bei Arzneimitteln, die eine Hemmwirkung auf MATE2-K-, MRP1-, P-gp-, OATP1B1- oder BCRP-Transporter ausüben, werden keine bedeutsamen Arzneimittelwechselwirkungen erwartet (siehe Abschnitt 4.5).

#### Linearität/Nicht-Linearität

Bei intravenöser Anwendung stieg die Exposition von Datopotamab deruxtecan und freigesetztem DXd im Dosisbereich von 4 mg/kg bis 10 mg/kg (etwa das 0,7- bis 1,7-Fache der empfohlenen Dosis) proportional zur verabreichten Dosis an. Bei der Dosis von 6 mg/kg wurde zwischen Zyklus 1 und Zyklus 3 keine Akkumulation von Datopotamab deruxtecan beobachtet.

#### Besondere Patientengruppen

Eine populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass Alter (26 bis 86 Jahre), ethnische Zugehörigkeit, Region und Geschlecht keinen klinisch bedeutsamen Einfluss auf die Exposition von Datopotamab deruxtecan oder DXd hatten. Das mittlere Verteilungsvolumen und die Clearance von Datopotamab deruxtecan und DXd steigen mit zunehmendem Körpergewicht (35,6 kg bis 156 kg). Dies wird als klinisch relevant angesehen. Siehe Abschnitt 4.2 für Dosisempfehlungen.

#### Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurde keine spezielle Studie zu eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse von Patienten mit leicht bis mäßig

(ClCr ≥ 30 und < 90 ml/min) eingeschränkter Nierenfunktion (Schätzung nach Cockcroft-Gault) wurde die Pharmakokinetik von Datopotamab deruxtecan oder DXd durch eine leichte bis mäßige Einschränkung der Nierenfunktion im Vergleich zu einer normalen Nierenfunktion (ClCr ≥ 90 ml/min) nicht beeinflusst (siehe Abschnitt 4.2).

#### Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurde keine spezielle Studie zu eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Laut einer populationspharmakokinetischen Analyse bei Patienten mit leicht eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtblilirubin ≤ ULN und AST-Wert > ULN oder Gesamtblilirubin > 1 bis 1,5 × ULN, unabhängig vom AST-Wert) wurde die Pharmakokinetik von Datopotamab deruxtecan oder DXd durch eine leicht eingeschränkte Leberfunktion im Vergleich zu einer normalen Leberfunktion nicht beeinflusst. Es liegen nur begrenzte Daten für Patienten mit mäßig eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtblilirubin > 1,5 bis 3 × ULN, unabhängig vom AST-Wert) vor, um Schlussfolgerungen ziehen zu können. Es liegen keine ausreichenden Daten für Patienten mit stark eingeschränkter Leberfunktion (Gesamtblilirubin > 3 × ULN, unabhängig vom AST-Wert) vor. Deshalb müssen Patienten mit mäßig und schwer eingeschränkter Leberfunktion sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2 und 4.4).

#### **5.3 Praktische Daten zur Sicherheit**

##### Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Bei Expositionen gegenüber dem Topoisomerase-I-Inhibitor unterhalb der klinischen Plasmaxposition wurden bei Tieren nach Verabreichung von Datopotamab deruxtecan Toxizitäten in lymphatischen und hämatopoietischen Organen, Darm, Niere, männlichen und weiblichen Fortpflanzungsorganen, Lunge, Haut, Augen (Hornhaut), Leber und Schneidezähnen beobachtet. Bei diesen Tieren waren die Expositionen gegenüber dem AWK ähnlich oder lagen über der klinischen Plasmaxposition.

##### Genotoxizität

DXd erwies sich sowohl in einem *In-vivo*-Knochenmark-Mikronukleus-Test bei Ratten als auch in einem *In-vitro*-Aberrationstest mit Lungenchromosomen des chinesischen Hamsters als klastogen.

##### Karzinogenität

Es wurden keine Karzinogenitätsstudien mit Datopotamab deruxtecan durchgeführt.

##### Reproduktions- und Entwicklungstoxizität

Es wurden keine gezielten Fertilitätsstudien mit Datopotamab deruxtecan durchgeführt. Aus den Ergebnissen einer Tier-Toxizitätsstudie an Ratten geht hervor, dass Datopotamab deruxtecan 200 mg/kg (etwa das 29-Fache der für den Menschen empfohlenen Dosis von 6 mg/kg basierend auf der AUC) bei Expositionen des Topoisomerase-I-Inhibitors unterhalb der klinischen

Plasmaxposition die männliche und weibliche Fortpflanzungsfunktion und Fertilität beeinträchtigen kann. Die Toxizität für den männlichen Fortpflanzungstrakt umfasste Hoden (Degeneration des Keimepithels und Atrophie der Samenkanälchen) und Nebenhoden (Einzelzellnekrose des

Duktalepithels, Zelltrümmer im Kanal und verringerte Anzahl von Spermien im Kanal), die sich nach 8-wöchiger Behandlungsumterbrechung nicht zurückbildeten, mit Ausnahme von Einzelzellnekrose des Duktalepithels. Die Auswirkungen auf die weibliche Fertilität, einschließlich einer Zunahme der Anzahl atretischer Follikel in den Eierstöcken und einer Einzelzellnekrose des Schleimhautepithels in der Vagina, können reversibel sein.

Es wurden keine Studien zur Reproduktions- und Entwicklungstoxizität mit Datopotamab deruxtecan durchgeführt. Ausgehend von den Ergebnissen aller meiner Toxizitätsstudien an Tieren waren Datopotamab deruxtecan und DXd toxisch für Zellen mit schneller Zellteilung (Hoden), und DXd war genotoxisch, was auf ein Potenzial für Embryotoxizität und Teratogenität schließen lässt.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

L-Histidin  
L-Histidinhydrochlorid-Monohydrat  
Saccharose  
Polysorbit 80 (E 433)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

Zur Rekonstitution oder Verdünnung darf keine Natriumchlorid-Infusionslösung verwendet werden, da sie zur Partikelbildung führen kann.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

Ungeöffnete Durchstechflasche:  
4 Jahre

#### Rekonstituierte Lösung

Die chemische und physikalische Stabilität nach Öffnung wurde für bis zu 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Vom mikrobiologischen Standpunkt aus betrachtet, muss die Lösung sofort verwendet werden. Wird die rekonstituierte Lösung nicht sofort verwendet, unterliegen Aufbewahrungsduer und -bedingungen der gebrauchsferigen Lösung vor der Anwendung der Verantwortung des Anwenders und betragen normalerweise nicht mehr als 24 Stunden bei 2 °C bis 8 °C, es sei denn, die Rekonstitution erfolgte unter kontrollierten und validierten aseptischen Bedingungen.

#### Verdünnte Lösung

Es wird empfohlen, die verdünnte Lösung sofort zu verwenden. Wenn die verdünnte Lösung nicht sofort verwendet wird, kann sie, einschließlich Zubereitung und Infusion, lichtgeschützt bei Raumtemperatur (≤ 25 °C) für bis zu 4 Stunden oder für bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden.

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

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

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

**Datroway 100 mg****Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung**

Daiichi-Sankyo

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Datroway wird in einer 10-ml-Durchstechflasche aus braunem Borosilikatglas Typ 1 geliefert, die mit einem mit Fluorharz laminierten Butylkautschuk-Stopfen und einer blauen Flip-off-Bördelkappe aus Polypropylen/Aluminium verschlossen ist.

Jede Schachtel enthält 1 Durchstechflasche.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Datroway enthält eine zytotoxische Komponente und muss unter der Aufsicht eines Arztes angewendet werden, der Erfahrung mit der Anwendung von Zytostatika hat. Es sind geeignete Verfahren für die Zubereitung, Handhabung und Entsorgung von antineoplastischen und zytotoxischen Arzneimitteln anzuwenden.

Bei den folgenden Rekonstitutions- und Verdünnungsverfahren muss eine geeignete aseptische Technik angewendet werden.

Rekonstitution

- Unmittelbar vor der Verdünnung rekonstituieren.
- Für eine volle Dosis kann mehr als eine Durchstechflasche erforderlich sein. Berechnen Sie die Dosis (mg), das erforderliche Gesamtvolumen der rekonstituierten Datroway-Lösung und die benötigte Anzahl Durchstechflaschen mit Datroway (siehe Abschnitt 4.2).
- Rekonstituieren Sie jede 100-mg-Durchstechflasche mithilfe einer sterilen Spritze, indem Sie langsam 5 ml Wasser für Injektionszwecke in jede Durchstechflasche injizieren, um eine Endkonzentration von 20 mg/ml zu erhalten.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche behutsam, bis sich der Inhalt vollständig aufgelöst hat. Nicht schütteln.
- Aus mikrobiologischer Sicht sollte das Produkt sofort verwendet werden. Für den Fall, dass die Lösung nicht sofort verwendet wird, wurde die chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs für bis zu 48 Stunden bei 2 °C bis 8 °C nachgewiesen. Die rekonstituierten Datroway-Durchstechflaschen lichtgeschützt im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahren. Nicht einfrieren.
- Das rekonstituierte Arzneimittel enthält kein Konservierungsmittel und ist nur für den einmaligen Gebrauch bestimmt.

Verdünnung

- Die berechnete Menge aus der/den Durchstechflasche(n) in eine sterile Spritze aufziehen. Die rekonstituierte Lösung visuell auf Partikel und Verfärbung überprüfen. Die Lösung muss klar und farblos bis hellgelb sein. Nicht verwenden, wenn sichtbare Partikel vorhanden sind oder wenn die Lösung trüb oder verfärbt ist.
- Das berechnete Volumen des rekonstituierten Datroway in einem Infusionsbeutel verdünnen, der 100 ml 5%ige Glukoselösung enthält. Keine Natriumchloridlösung verwenden (siehe Abschnitt 6.2). Ein Infusionsbeutel aus Polyvinylchlorid (PVC) oder Polyolefin (Polypropylen (PP) oder Copolymer aus Ethylen und Propylen) wird empfohlen.

- Den Infusionsbeutel vorsichtig umdrehen, damit sich die Lösung gut mischen kann. Nicht schütteln.
- Den Infusionsbeutel zum Schutz vor Licht abdecken.
- Wenn die Lösung nicht sofort verwendet wird, kann sie lichtgeschützt bei Raumtemperatur ( $\leq 25^{\circ}\text{C}$ ) für bis zu 4 Stunden einschließlich Zubereitung und Infusion oder für bis zu 24 Stunden im Kühlschrank bei 2 °C bis 8 °C aufbewahrt werden. Nicht einfrieren.
- Alle in der Durchstechflasche verbliebenen, nicht verwendeten Reste der Lösung sind zu entsorgen.

Anwendung

- Wenn die zubereitete Infusionslösung gekühlt (2 °C bis 8 °C) gelagert wurde, wird empfohlen, die Lösung vor der Anwendung lichtgeschützt stehen zu lassen, bis sie Raumtemperatur erreicht hat.
- Die Gabe von Datroway als intravenöse Infusion darf nur über eine Infusionsleitung und ein Schlauchset aus PVC, Polybutadien (PBD) oder Polyethylen niedriger Dichte (LDPE) erfolgen.
- Datroway ist über ein Infusionsbesteck mit einem 0,2 µm In-Line-Filter aus Polytetrafluorethylen (PTFE), Polyethersulfon (PES) oder Nylon 66 zu geben.
- Nicht als intravenöse Druck- oder Bolusinjektion anwenden (siehe Abschnitt 4.2).
- Den Infusionsbeutel zum Schutz vor Licht abdecken.
- Datroway nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder andere Arzneimittel nicht über denselben intravenösen Zugang geben.

Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Daiichi Sankyo Europe GmbH  
Zielstattstraße 48  
81379 München  
Deutschland

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

EU/1/25/1915/001

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung:  
04. April 2025

**10. STAND DER INFORMATION**

Januar 2026

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

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

**12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND**

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

Anforderung an:

Satz-Rechen-Zentrum Berlin

Fachinformationsdienst

Postfach 11 01 71

10831 Berlin