NOTICE : INFORMATION DE L'UTILISATEUR

Dénomination du médicament

Enhertu 100 mg poudre pour solution à diluer pour perfusion

trastuzumab déruxtécan

Encadré

- **Ce médicament n'ayant pas encore obtenu d'Autorisation de Mise sur le Marché (AMM) dans l'indication pour laquelle vous allez être traité, son utilisation est autorisée à titre dérogatoire dans le cadre d'une Autorisation d'Accès Précoce (AAP) et est soumise à une surveillance étroite exercée par les autorités de santé, concernant notamment les effets indésirables qu'il peut provoquer.**
- **Lisez attentivement cette notice avant de prendre ce médicament :** elle contient des informations importantes pour votre traitement.
- **Gardez cette notice, vous pourriez avoir besoin de la relire.**
- Si vous avez des questions, si vous avez un doute, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait lui être nocif, même si leurs symptômes sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un des effets indésirables mentionnés comme grave, ou si vous présentez des effets indésirables non mentionnés dans cette notice, veuillez en informer votre médecin ou votre pharmacien.
- Vous pouvez également signaler vous-même cet effet indésirable.

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Enhertu et dans quels cas est-il utilisé ?
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir Enhertu ?
3. Comment Enhertu est-il administré ?
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Enhertu ?
6. Contenu de l'emballage et autres informations.

1. QU'EST-CE QUE ENHERTU ET DANS QUELS CAS EST-IL UTILISE ?

Classe pharmacothérapeutique - code ATC : antinéoplasiques, inhibiteurs HER2 (anti-HER2) (récepteur 2 du facteur de croissance épidermique humain) - L01FD04.

Qu'est-ce qu'Enhertu

Enhertu est un médicament anticancéreux qui contient la substance active trastuzumab déruxtécan. Une partie du médicament est un anticorps monoclonal qui se lie sélectivement aux cellules qui possèdent la protéine HER2 à leur surface (appelées HER2 positives), comme c'est le cas de certaines cellules cancéreuses. L'autre partie active d'Enhertu est le DXd, une substance qui tue les cellules cancéreuses. Lorsque le médicament s'est lié aux cellules cancéreuses HER2 positives, le DXd pénètre dans les cellules et les tue.

Dans quel cas Enhertu est-il utilisé

Enhertu est utilisé pour traiter les patients adultes :

- qui présentent un **cancer du sein HER2-positif de stade précoce** ayant reçu un traitement ciblant HER2 avant la chirurgie et présentant une maladie résiduelle dans les tissus prélevés pendant la chirurgie. Un test sera réalisé afin de vérifier que le traitement par Enhertu vous convient.

2. QUELLES SONT LES INFORMATIONS A CONNAITRE AVANT DE RECEVOIR ENHERTU ?

Vous ne devez jamais recevoir Enhertu

- si vous êtes allergique au trastuzumab déruxtécan ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

Si vous ne savez pas avec certitude si vous êtes allergique, adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Enhertu.

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou infirmier/ère avant de recevoir Enhertu ou pendant le traitement si vous présentez :

- une toux, un essoufflement, de la fièvre ou d'autres problèmes respiratoires nouveaux ou en aggravation. Ce pourrait être des symptômes d'une maladie pulmonaire grave et susceptible d'engager le pronostic vital appelée pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie inflammatoire. Des antécédents de maladie pulmonaire ou de troubles rénaux peuvent augmenter le risque de développement d'une pneumopathie interstitielle diffuse. Il pourra être nécessaire que votre médecin surveille vos poumons pendant votre traitement par ce médicament ;
- des frissons, de la fièvre, des aphtes buccaux, des douleurs abdominales ou une douleur en urinant. Ce pourrait être des symptômes d'une infection causée par un nombre faible de globules blancs dans votre sang appelés neutrophiles ;
- un essoufflement nouveau ou en aggravation, une toux, une fatigue, un gonflement des chevilles ou des jambes, des battements de cœur irréguliers, une prise de poids subite, des sensations vertigineuses ou un évanouissement. Ce pourrait être des symptômes d'une affection dans laquelle le cœur ne peut pas pomper correctement le sang (dysfonctionnement ventriculaire gauche) ;
- des troubles au niveau du foie. Il pourra être nécessaire que votre médecin surveille votre fonction hépatique pendant votre traitement par ce médicament.

Votre médecin demandera des examens avant et pendant le traitement par Enhertu.

Enfants et adolescents

L'utilisation d'Enhertu n'est pas recommandée chez les patients âgés de moins de 18 ans, car il n'existe pas de données sur son efficacité dans cette tranche d'âge.

Autres médicaments et Enhertu

Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament.

Enhertu avec des aliments, boissons et de l'alcool

Sans objet.

Grossesse, allaitement, contraception et fertilité

- **Grossesse**
  Enhertu **n'est pas recommandé** pendant la grossesse car ce médicament peut avoir des effets nocifs sur l'enfant à naître.
  Informez immédiatement votre médecin si vous êtes enceinte, si vous pensez l'être ou si vous planifiez une grossesse avant ou pendant le traitement.

- **Allaitement**
  Vous ne devez pas allaiter pendant le traitement par Enhertu et pendant au moins sept mois après votre dernière perfusion, car on ne sait pas si Enhertu passe dans le lait maternel. Parlez-en à votre médecin.

- **Contraception**
  Vous devez utiliser une contraception efficace pour éviter une grossesse pendant le traitement par Enhertu.
  Les femmes traitées par Enhertu doivent continuer à utiliser une contraception pendant au moins sept mois après la dernière perfusion d'Enhertu.
  Les hommes traités par Enhertu ayant une partenaire en âge de procréer doivent utiliser une contraception efficace :
  - pendant le traitement, et
  - pendant au moins quatre mois après la dernière perfusion d'Enhertu.

  Adressez-vous à votre médecin pour savoir quelle est la méthode contraceptive préférable pour vous. Adressez-vous également à votre médecin avant d'arrêter votre contraception.

- **Fertilité**
  Il est recommandé aux hommes traités par Enhertu de ne pas concevoir d'enfant pendant quatre mois après la fin du traitement et de se faire conseiller sur la conservation du sperme avant le traitement, car le médicament peut diminuer la fertilité masculine. Par conséquent, vous devez en parler avec votre médecin avant le début du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Il est peu probable qu'Enhertu diminue votre aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Vous devez être prudent(e) si vous vous sentez fatigué(e) ou si vous présentez des sensations vertigineuses ou des maux de tête.

Enhertu contient du polysorbate 80

Ce médicament contient 1,5 mg de polysorbate 80 par flacon de 100 mg.

Les polysorbates peuvent provoquer des réactions allergiques. Informez votre médecin si vous avez déjà présenté une allergie.

3. COMMENT ENHERTU EST-IL ADMINISTRE ?

Enhertu vous sera administré en milieu hospitalier :

- La dose recommandée d'Enhertu est de :
  - pour le traitement du cancer du sein HER2-positif de stade précoce après un traitement ciblant HER2 et une intervention chirurgicale : 5,4 mg par kilogramme, administrés toutes les 3 semaines pendant 14 cycles.
- Votre médecin ou infirmier/ère vous administrera Enhertu en perfusion (goutte-à-goutte) dans une veine.
- Votre première perfusion sera administrée en 90 minutes. Si celle-ci se passe bien, les perfusions suivantes pourront être administrées en 30 minutes.
- Votre médecin déterminera le nombre de perfusions que vous devez recevoir.
- Avant chaque perfusion d'Enhertu, votre médecin ou infirmier/ère pourra vous administrer des médicaments pour aider à prévenir les nausées ou vomissements.
- Si vous présentez des symptômes liés à la perfusion, votre médecin ou infirmier/ère pourra ralentir la perfusion ou interrompre ou arrêter votre traitement.
- Avant et pendant le traitement par Enhertu, votre médecin demandera des examens qui pourront comprendre :
  - des analyses de sang pour contrôler vos taux de cellules sanguines et le fonctionnement de votre foie et de vos reins ;
  - des examens pour contrôler le fonctionnement de votre cœur et de vos poumons.
- Il pourra décider de diminuer votre dose ou d'arrêter temporairement ou définitivement votre traitement en fonction des effets indésirables que vous présentez.

Si vous manquez un rendez-vous pour l'administration d'Enhertu

Contactez immédiatement votre médecin pour planifier à nouveau votre rendez-vous.

Il est très important de ne pas omettre une dose de ce médicament.

Si vous arrêtez de recevoir Enhertu

N'arrêtez pas le traitement par Enhertu sans en parler avec votre médecin.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre infirmier/ère.

4. QUELS SONT LES EFFETS INDESIRABLES EVENTUELS ?

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Informez votre médecin si vous présentez tout effet indésirable, y compris des effets indésirables qui ne sont pas mentionnés dans cette notice.

Adressez-vous immédiatement à votre médecin si vous remarquez l'un des symptômes ci-dessous. Ils pourraient être des signes d'une affection grave ou susceptible d'engager le pronostic vital. L'administration immédiate d'un traitement médical peut contribuer à éviter que ces problèmes s'aggravent.

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- maladie pulmonaire appelée pneumopathie interstitielle diffuse ou pneumopathie inflammatoire se manifestant par des symptômes qui peuvent comprendre : toux, essoufflement, fièvre ou autres problèmes respiratoires nouveaux ou en aggravation ;
- infection causée par un nombre faible de neutrophiles (un type de globules blancs) dans votre sang, se manifestant par des symptômes qui peuvent comprendre : frissons, fièvre, aphtes buccaux, douleurs abdominales ou douleur en urinant ;

- problème cardiaque appelé dysfonctionnement ventriculaire gauche se manifestant par des symptômes qui peuvent comprendre : essoufflement nouveau ou en aggravation, toux, fatigue, gonflement des chevilles ou des jambes, battements de cœur irréguliers, prise de poids subite, sensations vertigineuses ou évanouissement.

Autres effets indésirables

La fréquence et la sévérité des effets indésirables peuvent varier en fonction de la dose que vous avez reçue. Informez votre médecin ou infirmier/ère si vous remarquez l'un des effets indésirables suivants :

Très fréquents (peuvent affecter plus d'1 patient sur 10)

- nausées (envie de vomir), vomissements ;
- sensation de fatigue ;
- diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs ou de plaquettes montrée par les analyses de sang ;
- diminution de l'appétit ;
- diarrhée ;
- constipation ;
- chute de cheveux (alopécie) ;
- augmentation des taux d'enzymes hépatiques telles que les transaminases montrée par les analyses de sang ;
- douleurs musculaires et osseuses ;
- perte de poids ;
- infections du nez et de la gorge, y compris symptômes pseudo-grippaux (similaires à ceux de la grippe) ;
- douleurs abdominales ;
- fièvre (pyrexie) ;
- maux de tête ;
- taux faible de potassium dans le sang montré par les analyses de sang ;
- toux ;
- formation de vésicules (bulles) dans ou autour de la bouche (stomatite) ;
- gonflement des chevilles et des pieds (œdème périphérique) ;
- indigestion (dyspepsie).

Fréquents (peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10)

- infection pulmonaire ;
- augmentation du taux de bilirubine, de phosphatase alcaline ou de créatinine montrée par les analyses de sang ;
- sensations vertigineuses ;
- difficultés respiratoires (dyspnée) ;
- diminution du nombre de globules rouges, de globules blancs et de plaquettes (pancytopénie) montrée par les analyses de sang ;
- éruption cutanée ;
- saignements de nez (épistaxis) ;
- modification du goût/goût désagréable dans la bouche (dysgueusie) ;
- démangeaisons (prurit) ;
- sécheresse oculaire ;
- ballonnements ;
- vision trouble ;
- apparition de taches sombres sur la peau (hyperpigmentation cutanée) ;
- inflammation de l'estomac (gastrite) ;
- sensation de soif, bouche sèche (déshydratation) ;
- fièvre accompagnée d'une diminution du nombre de globules blancs appelés neutrophiles ;
- excès de gaz dans l'estomac ou les intestins, ballonnements (distension abdominale) ;
- réactions liées à la perfusion du médicament qui peuvent comprendre : fièvre, frissons, bouffées congestives (rougeur), démangeaisons ou éruption cutanée.

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous

pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.signalement-sante.gouv.fr

En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. COMMENT CONSERVER ENHERTU ?

Enhertu sera conservé par les professionnels de santé dans l'établissement où vous recevez le traitement. Les informations concernant la conservation sont les suivantes :

- Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.
- N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte extérieure et le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). A conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- La solution pour perfusion préparée est stable pendant une durée allant jusqu'à 24 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière et doit ensuite être éliminée.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. CONTENU DE L'EMBALLAGE ET AUTRES INFORMATIONS

Ce que contient Enhertu

- La substance active est le trastuzumab déruxtécan.
  Un flacon de poudre pour solution à diluer pour perfusion contient 100 mg de trastuzumab déruxtécan. Après reconstitution, un flacon de 5 mL de solution contient 20 mg/mL de trastuzumab déruxtécan.
- Les autres composants sont : L-histidine, chlorhydrate de L-histidine monohydraté, saccharose, polysorbate 80 (E 433).

Qu'est-ce que Enhertu et contenu de l'emballage extérieur

Enhertu est une poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc-jaunâtre présentée dans un flacon en verre jaune transparent muni d'un bouchon en caoutchouc, d'une bague en aluminium et d'un opercule en plastique.

Chaque boîte contient un flacon.

Titulaire de l'autorisation d'accès précoce

DAIICHI SANKYO FRANCE S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Exploitant de l'autorisation d'accès précoce

DAIICHI SANKYO FRANCE S.A.S.
8-10 RUE HENRI SAINTE-CLAIRE DEVILLE
92500 RUEIL-MALMAISON
FRANCE

Fabricant

DAIICHI SANKYO EUROPE GMBH
LUITPOLDSTRASSE 1
85276 PFAFFENHOFEN
ALLEMAGNE

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est :

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

< {MM/AAAA}>< {mois AAAA}.>

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé :

Afin d'éviter des erreurs médicamenteuses, il est nécessaire de vérifier l'étiquette du flacon pour s'assurer que le médicament préparé et administré est Enhertu (trastuzumab déruxtécan) et non le trastuzumab ou le trastuzumab emtansine.

Des procédures appropriées pour la préparation des médicaments cytotoxiques doivent être utilisées. Une technique aseptique appropriée doit être utilisée pour les procédures de reconstitution et de dilution ci-dessous.

Reconstitution

- La reconstitution doit être effectuée immédiatement avant la dilution.
- Plusieurs flacons peuvent être nécessaires pour obtenir la pleine dose. Calculer la dose (en mg), le volume total de solution d'Enhertu reconstituée nécessaire et le nombre de flacons d'Enhertu nécessaires.
- Reconstituer chaque flacon de 100 mg en utilisant une seringue stérile pour injecter lentement 5 mL d'eau pour préparations injectables dans chaque flacon afin d'obtenir une concentration finale de 20 mg/mL.
- Faire tourner doucement le flacon jusqu'à dissolution complète. Ne pas agiter.
- D'un point de vue microbiologique, le produit doit être utilisé immédiatement. Dans le cas contraire, la stabilité physico-chimique après reconstitution a été démontrée pendant une durée allant jusqu'à 48 heures à une température comprise entre 2 °C et 8 °C. Conserver les flacons contenant la solution d'Enhertu reconstituée au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- Le médicament reconstitué ne contient pas de conservateur et est à usage unique.

Dilution

- Prélever la quantité calculée du ou des flacons à l'aide d'une seringue stérile. Examiner la solution reconstituée pour vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. La solution doit être limpide et incolore à jaune clair. Ne pas utiliser si la solution contient des particules visibles ou si elle est trouble ou présente une coloration anormale.
- Diluer le volume calculé de solution d'Enhertu reconstituée dans une poche à perfusion contenant 100 mL de solution pour perfusion de glucose à 5 %. Ne pas utiliser de solution de chlorure de sodium. L'utilisation de poches à perfusion en polychlorure de vinyle ou en polyoléfine (copolymère d'éthylène et de polypropylène) est recommandée.
- Retourner doucement la poche à perfusion pour mélanger complètement la solution. Ne pas agiter.
- Couvrir la poche à perfusion pour la protéger de la lumière.
- Si le médicament n'est pas utilisé immédiatement, conserver à température ambiante (≤ 30 ºC) pendant 4 heures au maximum en incluant les durées de préparation et de perfusion ou au réfrigérateur entre 2 °C et 8 °C pendant 24 heures au maximum, à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.
- Éliminer toute solution non utilisée restant dans le flacon.

Administration

- Si la solution pour perfusion préparée a été conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), il est recommandé de la laisser s'équilibrer à température ambiante à l'abri de la lumière avant l'administration.
- Administrer Enhertu en perfusion intraveineuse stricte, avec un filtre en ligne en polyéthersulfone (PES) ou en polysulfone (PS) de 0,20 ou 0,22 micron.
- La dose initiale doit être administrée en perfusion intraveineuse de 90 minutes. Si la première perfusion a été bien tolérée, les doses suivantes d'Enhertu peuvent être administrées en perfusion de 30 minutes. Ne pas administrer en injection intraveineuse rapide ou en bolus.
- Couvrir la poche à perfusion pour la protéger de la lumière.
- Ne pas mélanger Enhertu avec d'autres médicaments ni administrer d'autres médicaments par la même ligne intraveineuse.

Élimination

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