

PROSPECTO
(Prospecto para prescribir)

Enhertu®
TRASTUZUMAB DERUXTECAN
100 mg/vial

Polvo para concentrado para solución
para perfusión

Venta Bajo Receta

Industria Alemana

COMPOSICIÓN: Un vial liofilizado para perfusión contiene 100 mg de trastuzumab deruxtecan. Después de la reconstitución, un vial de 5 ml de solución contiene 20 mg/ml de trastuzumab deruxtecan. Excipientes: L-histidina, L-histidina clorhidrato monohidrato, Sacarosa, Polisorbato 80.

Trastuzumab deruxtecan anticuerpo monoclonal conjugado a un fármaco compuesto de tres componentes: 1) un anticuerpo monoclonal (mAb) anti- HER2 IgG1 humanizado con la misma secuencia de aminoácidos que el trastuzumab, unido covalentemente a 2) un inhibidor de la topoisomerasa I, un exatecano derivado, a través de 3) un enlazador escindible basado en tetrapéptidos. Deruxtecan está compuesto por el ligador y el inhibidor de la topoisomerasa I.

ACCIÓN TERAPÉUTICA:

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores de HER2
Código ATC: L01FD04

INDICACIONES TERAPÉUTICAS:

Cáncer de mama metastásico

HER2-Positivo

Enhertu® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico que han recibido un régimen previo basado en anti-HER2.

HER2-Bajo

Enhertu® está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-bajo (IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) no resecable o metastásico que han recibido una terapia sistémica previa en el entorno metastásico o han desarrollado recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia adyuvante.

Las pacientes con cáncer de mama con receptores hormonales positivos (HR+) también deben haber recibido o no ser elegibles para la terapia endocrina.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS:

Propiedades farmacodinámicas:

Mecanismo de acción

Enhertu®, trastuzumab deruxtecan, es un anticuerpo monoclonal conjugado a un fármaco dirigido a HER2 (ADC). El anticuerpo es un IgG1 anti-HER2 humanizado unido al deruxtecan, un inhibidor de la topoisomerasa I unido por un enlazador escindible basado en tetrapéptidos. El ADC es estable en plasma. Después de unirse a HER2 en las células tumorales, trastuzumab deruxtecan se somete a internalización y escisión del enlazador intracelular por enzimas lisosomales que están reguladas al alza en las células cancerosas. Tras su liberación, el inhibidor de la topoisomerasa I, permeable a la membrana celular, causa daño en el ADN y muerte celular apoptótica. El inhibidor de

la topoisomerasa I, un derivado de exatecan, es aproximadamente 10 veces más potente que SN-38, el metabolito activo del irinotecán.

Efectos farmacodinámicos

La administración de dosis múltiples de trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg cada 3 semanas) no mostró ningún efecto clínicamente significativo sobre el intervalo QTc en un estudio abierto de un solo brazo en 51 pacientes con cáncer de mama metastásico que expresa HER2.

Datos preclínicos de seguridad

Toxicología y/o Farmacología Animal

En un estudio de toxicidad por dosis repetidas de seis semanas, trastuzumab deruxtecan se administró a ratas una vez cada tres semanas a dosis de hasta 197 mg/kg (aproximadamente 31 veces la dosis clínica de 5,4 mg/kg basada en el AUC). Se observaron toxicidades en intestinos, órganos linfáticos/hematopoyéticos (timo, ganglios linfáticos, médula ósea), riñones, piel, testículos y dientes incisivos. Todos los cambios observados, a excepción de los cambios en los testículos y los dientes incisivos, fueron reversibles después de un período de recuperación de nueve semanas.

En un estudio de toxicidad por dosis repetidas de tres meses, trastuzumab deruxtecan se administró a monos una vez cada tres semanas a dosis de hasta 30 mg/kg (aproximadamente 9 veces la dosis clínica de 5,4 mg/kg basada en el AUC). Se observaron toxicidades en intestinos, testículos, piel, médula ósea, riñones y pulmones. Se observó toxicidad pulmonar a la dosis más alta (30 mg/kg) e histopatológicamente caracterizada por agregación de macrófagos alveolares espumosos y alvéolo focal y/o inflamación intersticial que mostraron reversibilidad después de un período de recuperación de tres meses. Los cambios observados en otros órganos, a excepción de los de la piel y el riñón, también mostraron reversibilidad o una tendencia hacia la reversibilidad al final de un período de recuperación de tres meses.

Mutagénesis/Carcinogénesis

El componente inhibidor de la topoisomerasa I de trastuzumab deruxtecan fue clastogénico tanto en un ensayo in vivo de micronúcleos de médula ósea de rata como en un ensayo in vitro de aberración del cromosoma pulmonar de hámster chino y no fue mutagénico en un ensayo de mutación inversa bacteriana in vitro.

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con trastuzumab deruxtecan.

Deterioro de fertilidad y teratogenicidad

No se han realizado estudios de fertilidad dedicados con trastuzumab deruxtecan. Según los resultados de los estudios generales de toxicidad en animales, trastuzumab deruxtecan puede afectar la función reproductiva masculina y la fertilidad.

No se realizaron estudios de toxicidad para la reproducción o el desarrollo en animales con trastuzumab deruxtecan. Según los resultados de los estudios generales de toxicidad en animales, trastuzumab deruxtecan y el componente inhibidor de la topoisomerasa I fueron tóxicos para las células que se dividen rápidamente (órganos linfáticos/hematopoyéticos, intestino o testículos), y el inhibidor de la topoisomerasa I fue genotóxico, lo que sugiere el potencial de embriotoxicidad y teratogenicidad.

Eficacia clínica

Cáncer de mama metastásico

Destiny Breast-03

La eficacia y seguridad de **Enhertu**[®] se demostraron en un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico, abierto y control activo: DESTINY-Breast03.

El estudio incluyó pacientes adultas con cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico que recibieron trastuzumab y terapia con taxano previa para la enfermedad metastásica o desarrollaron recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la terapia adyuvante. Se requirieron muestras de tumor de mama de archivo para mostrar la positividad de HER2 definida como HER2 IHC 3+ o ISH-positiva. El estudio excluyó a pacientes con antecedentes de EPI/neumonitis que requerían tratamiento con esteroides o EPI/neumonitis en el cribado, pacientes con metástasis cerebrales no tratadas o sintomáticas, pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa y pacientes con tratamiento previo con un anticuerpo conjugado anti-HER2 en el contexto metastásico. Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir **Enhertu**[®] 5,4 mg/kg (N=261) o trastuzumab emtansina 3,6 mg/kg (N=263) por infusión intravenosa cada tres semanas. La aleatorización se estratificó por el estado del receptor hormonal, el tratamiento previo con pertuzumab y los antecedentes de enfermedad visceral. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad, la muerte, la retirada del consentimiento o la toxicidad inaceptable.

El objetivo primario de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por la revisión central independiente cegada (BICR) basada en RECIST v1.1. La sobrevida global (SG) fue un objetivo secundario clave. La SLP basada en la evaluación del investigador, la tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR), la duración de la respuesta (DOR), los resultados informados por el paciente (PRO) y el tiempo hasta la hospitalización fueron criterios de valoración secundarios.

Las características demográficas y basales de la enfermedad fueron similares entre los brazos de tratamiento. De los 524 pacientes aleatorizados, la mediana de edad fue de 54 años (rango de 20 a 83); mujeres (99,6%); Asiáticos (59,9%), blancos (27,3%), negros o afroamericanos (3,6%); Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (62,8%) o 1 (36,8%); estado del receptor hormonal (positivo: 51,9%); presencia de enfermedad visceral (73,3%); metástasis cerebrales estables y previamente tratadas (21,8%), y el 48,3% de los pacientes recibieron una línea de terapia sistémica previa en el entorno metastásico. El porcentaje de pacientes que no habían recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica fue del 9,5%.

En el análisis provisorio preespecificado para la SLP basado en 245 eventos (73% del total de eventos planificados para el análisis final), el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP según la BICR en pacientes aleatorizados a **Enhertu**[®] en comparación con trastuzumab emtansina. La sobrevida global (SG) era inmadura al momento del análisis.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 1 y en las Figuras 1 y 2.

Tabla 1: Resultados de eficacia en DESTINY-Breast03 (Conjunto de análisis de intención de tratar (ITT))

Parámetro de eficacia	Enhertu [®] (5,4 mg / kg) N=261	Trastuzumab emtansina (3,6 mg/kg) N=263
PFS por BICR		
Número de eventos (%)	87 (33,3)	158 (60.1)
Mediana, meses (IC del 95%)	NR (18.5, NE)	6.8 (5.6, 8.2)

Parámetro de eficacia	Enhertu® (5,4 mg / kg) N=261	Trastuzumab emtansina (3,6 mg/kg) N=263
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.28 (0.22, 0.37)	
p-valor	p< 0,000001†	
Sobrevida global (SG)		
Número de eventos (%)	33 (12.6)	53 (20.2)
Mediana, meses (IC del 95%)	NR (NE, NE)	NR (NE, NE)
Supervivencia a los 12 meses (IC 95%)	94,1% (90,3; 96,4)	85.9% (80.9, 89.7)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,55 (0,36; 0,86)	
SLP por evaluación del investigador		
Cantidad de eventos (%)	78 (29.9)	168 (63.9)
Mediana, meses (IC del 95%)	25.1 (22.1, NE)	7.2 (6.8, 8.3)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0.26 (0.20, 0.35)	
Tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR) por BICR		
n (%)	208 (79.7)	90 (34,2)
IC del 95%	(74.3, 84.4)	(28,5; 40,3)
Respuesta completa n (%)	42 (16.1)	23 (8,7)
Respuesta parcial n (%)	166 (63.6)	67 (25.5)
Duración de la respuesta por BICR		
Mediana, meses (IC del 95%)	NR (20,3, NE)	NR (12.6, NE)

IC = intervalo de confianza; NR= no alcanzado, NE=no estimable, HR=cociente de riesgos instantáneos

†presentado como 6 decimales

Figura 1: Diagrama de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por BICR (Conjunto de análisis por intención de tratar)

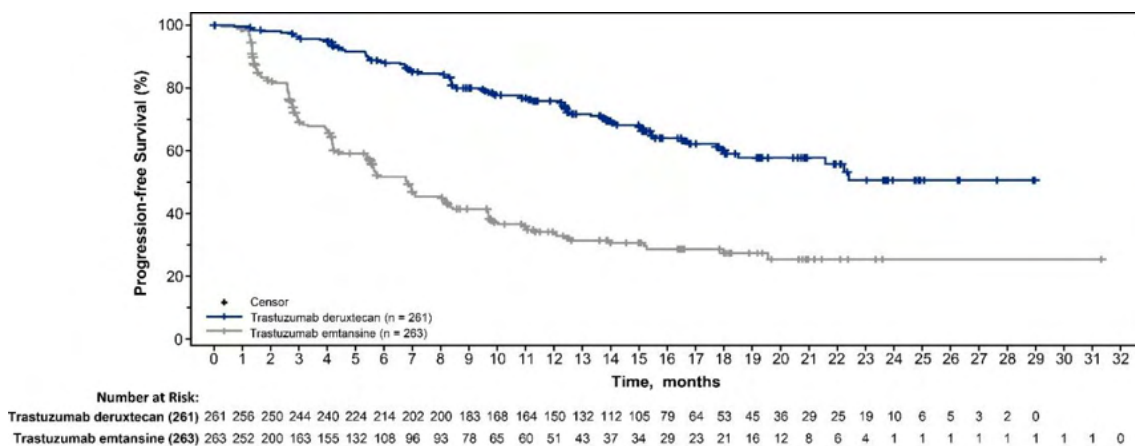
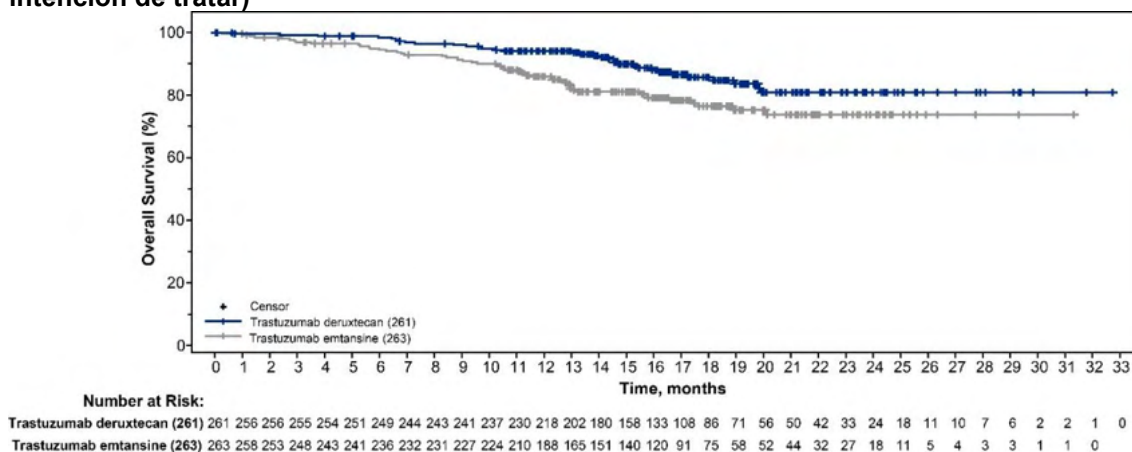


Figura 2: Diagrama de Kaplan-Meier de la sobrevida global (Conjunto de análisis por intención de tratar)



Se observaron resultados similares de SLP en subgrupos preespecificados, incluida la terapia previa con pertuzumab, el estado de los receptores hormonales, la presencia de metástasis cerebrales estables y la presencia de enfermedad visceral.

Como medidas de resultado secundarias, las variables PRO mostraron que la calidad de vida (QoL) de los pacientes en el grupo de **Enhertu®** se mantuvo o mejoró numéricamente con el tratamiento en comparación con los pacientes en el grupo de trastuzumab emtansina. Los cambios medios desde el inicio en el cuestionario de calidad de vida (QLQ)-C30 del cuestionario de calidad de vida (QLQ)-C30 de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) demostraron que la salud general y la CdV se mantuvieron mientras los pacientes estaban en tratamiento con **Enhertu®**.

Para todas las subescalas preespecificadas, el cociente de riesgos instantáneos (CRI) para el tiempo hasta el deterioro definitivo favoreció numéricamente al brazo **Enhertu®** sobre el brazo de trastuzumab emtansina (HR que va de 0,69 a 0,90). La mediana del tiempo hasta el deterioro definitivo del estado de salud mundial del EORTC QLQ-C30 fue de 9,7 meses (IC del 95%: 7,3, 12,5) para el grupo **Enhertu®** y de 8,3 meses (IC del 95%: 7,0, 10,3) para el grupo de trastuzumab emtansina (HR: 0,88 [IC del 95%: 0,70, 1,11]). Los valores p no ajustados para el tiempo hasta el deterioro definitivo de los CRI fueron inferiores a 0,05 para las subescalas de funcionamiento emocional EORTC QLQ-C30 (HR 0,69 [IC del 95%: 0,53; valor p = 0,0049] y síntomas de dolor (HR 0,75 [IC del 95%: 0,59, 0,95]; valor p = 0,0146), así como para la escala analógica visual de las dimensiones EuroQoL-5-5 niveles de gravedad (EQ-5D-5L) (HR 0,77 [IC del 95%: 0,61, 0,98]; p-valor = 0,0354) y la subescala de síntomas del brazo del EORTC QLQ-BR45 (HR 0,70 [IC del 95%: 0,55, 0,89]; valor p = 0,0033).

Entre los 18 (6,9%) pacientes en el brazo de **Enhertu®** y los 19 (7,2%) pacientes en el brazo de trastuzumab emtansina que fueron hospitalizados, el tiempo hasta la primera hospitalización fue más largo en el brazo de **Enhertu®** (mediana de 219,5 días y 60,0 días, respectivamente).

DESTINY-Breast01

La eficacia y seguridad de **Enhertu**[®] se demostraron en un estudio de Fase 2, monoagente, abierto y multicéntrico: DESTINY-Breast01.

El estudio incluyó a pacientes adultas con cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico que habían recibido dos o más regímenes anti-HER2 previos, incluidos trastuzumab emtansina (100%), trastuzumab (100%) y pertuzumab (65,8%). Se requirieron muestras de tumor de mama de archivo para mostrar la positividad de HER2 definida como HER2 IHC 3+ o ISH-positiva. El estudio excluyó a los pacientes con antecedentes de EPI o EPI tratada en el cribado y a los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa. **Enhertu**[®] se administró por infusión intravenosa a 5,4 mg/kg una vez cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad, la muerte, la retirada del consentimiento o la toxicidad inaceptable. El objetivo de eficacia principal fue la tasa de respuesta objetiva confirmada (ORR) de acuerdo con los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST v1.1) en la población con intención de tratar (ITT) según la evaluación de la revisión central independiente (ICR). La duración de la respuesta (DOR) y la supervivencia libre de progresión (SLP) fueron medidas de resultado adicionales.

Destiny-Breast01 (N=184) características demográficas y de enfermedad basales fueron: mediana de edad 55 años (rango 28 a 96); mujeres (100%); Blanco (54,9%), Asiático (38,0%), Negros o afroamericanos (2,2%); Estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 0 (55,4%) o 1 (44,0%); estado del receptor hormonal (positivo: 52,7%); presencia de enfermedad visceral (91,8%); mediana del número de tratamientos previos en el contexto metastásico: 5 (rango: 2 a 17); tratamiento previo con pertuzumab (65,8%); suma de diámetros de lesiones diana (<5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 2.

Tabla 2: Resultados de eficacia por revisión central independiente en DESTINY-Breast01 (Conjunto de análisis por intención de tratar)

Parámetro de eficacia	DESTINY-Breast01 N = 184
Tasa de respuesta objetiva confirmada (IC del 95%)	60.9% (53.4, 68.0)
Respuesta complete	6,0%
Respuesta parcial	54.9%
Enfermedad estable	36.4%
Enfermedad progresiva	1.6%
No evaluable	1.1%

Parámetro de eficacia	DESTINY-Breast01 N = 184
Duración de la respuesta Mediana, meses (IC del 95%) *	14.8 (13.8, 16.9)
% con duración de la respuesta ≥6 meses (IC del 95%)†	81.3% (71.9, 87.8)
Mediana de supervivencia libre de progresión, meses (IC del 95%)†	16.4 (12.7, NR)

IC del 95% de ORR calculado mediante el método de Clopper-Pearson

IC = intervalo de confianza

IC del 95% calculados mediante el método de Brookmeyer-Crowley

*El DOR se basa en una mediana de duración del seguimiento de 11,1 meses.

†Basado en estimaciones de Kaplan-Meier

NR = no alcanzado

Se observó una actividad antitumoral consistente con **Enhertu**® independientemente de la terapia previa con pertuzumab y el estado del receptor hormonal. En DESTINY-Breast01, el subgrupo de pacientes que recibieron tratamiento previo con pertuzumab tuvo una ORR confirmada del 65% (IC del 95%: 55, 73), y aquellos que no recibieron tratamiento previo con pertuzumab tuvieron una ORR confirmada del 54% (IC del 95%: 41, 67). El subgrupo de pacientes que eran receptores hormonales positivos al inicio del estudio tenían una ORR confirmada del 58% (IC del 95%: 47, 68), y aquellos que eran HR- al inicio del estudio tenían una ORR confirmada del 66% (IC del 95%: 55, 76).

DESTINY-Breast04

La eficacia y la seguridad de **Enhertu**® se evaluaron en el estudio DESTINY-Breast04, un estudio de fase 3, aleatorizado, multicéntrico y abierto que incluyó a 557 pacientes adultas con cáncer de mama HER2 bajo no resecable o metastásico. El estudio incluyó 2 cohortes: 494 pacientes con receptores hormonales positivos (HR+) y 63 pacientes con receptores hormonales negativos (HR-). La expresión de HER2-baja se definió como IHC 1+ o IHC 2+/ISH-, según lo determinado por la VÍA/VENTANA anti-HER-2/neu (4B5) evaluada en un laboratorio central. Los pacientes deben haber recibido quimioterapia en el entorno metastásico o haber desarrollado recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a la finalización de la quimioterapia adyuvante. Los pacientes que fueron HR+ deben haber recibido al menos una terapia endocrina o no ser elegibles para la terapia endocrina. Los pacientes fueron aleatorizados 2:1 para recibir **Enhertu**® 5,4 mg/kg (N=373) por infusión intravenosa cada tres semanas o la elección del médico de quimioterapia (N=184, eribulina 51,1%, capecitabina 20,1%, gemcitabina 10,3%, nab paclitaxel 10,3%, o paclitaxel 8,2%). La aleatorización se estratificó por el estado de HER2 IHC de las muestras tumorales (IHC 1+ o IHC 2+/ISH-), el número de líneas previas de quimioterapia en el entorno metastásico (1 o 2) y el estado de HR/tratamiento previo con CDK4/6i (HR+ con tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6, HR+ sin tratamiento previo con inhibidores de CDK4/6 o HR-). El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad, la muerte, la retirada del consentimiento o la toxicidad inaceptable. El estudio excluyó a los pacientes con antecedentes de EPI/neumonitis que requerían tratamiento con esteroides o EPI/neumonitis en el cribado y enfermedad cardíaca clínicamente significativa. Los pacientes también fueron excluidos por metástasis cerebrales no tratadas o sintomáticas o estado funcional ECOG >1.

El objetivo primario de eficacia fue la SLP en pacientes con cáncer de mama HR+ evaluado por BICR basado en RECIST v1.1. Los objetivos de eficacia secundarios clave fueron la SLP evaluada por BICR basada en RECIST v1.1 en la población general (todos los pacientes aleatorizados hr+ y HR-), la SG en pacientes HR+ y la SG en la población general. ORR, DOR y PRO fueron criterios de valoración secundarios.

La demografía y las características basales del tumor fueron similares entre los brazos de tratamiento. De los 557 pacientes aleatorizados, la mediana de edad fue de 56,5 años (rango: 28,4 a 80,5); el 23,5% tenían 65 años o más; el 99,6% eran mujeres y el 0,4% hombres; El 47,9% eran blancos, el 40,0% asiáticos y el 1,8% eran negros o afroamericanos. Los pacientes tenían un estado funcional ECOG de 0 (54,8%) o 1 (45,2%) al inicio del estudio; el 57,6% eran IHC 1+, el 42,4% eran IHC 2+/ISH-; el 69,8% tenía metástasis hepáticas, el 32,9% tenía metástasis pulmonares y el 5,7% tenía metástasis cerebrales. En el contexto metastásico, los pacientes tenían una mediana de 3 líneas previas de terapia sistémica (rango: 1 a 9) con 57,6% con 1 y 40,9% con 2 regímenes de quimioterapia previos; El 3,9% fueron progresores tempranos (progresión en el entorno neo/adyuvante). En pacientes con HR+, la mediana del número de líneas previas de terapia endocrina fue de 2 (rango: 0 a 9) y el 70% tenía tratamiento previo con CDK4/6i.

El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa y clínicamente significativa en la SG y la SLP en los pacientes aleatorizados a **Enhertu®** en comparación con la quimioterapia tanto en la cohorte HR + como en la población en general.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 3 y las Figuras 3 y 4.

Tabla 3: Resultados de eficacia en DESTINY-Breast04

Parámetro de eficacia	Cohorte HR+		Población general (HR+ y HR- Cohortes)	
	Enhertu® (N=331)	Quimioterapia (N=163)	Enhertu® (N=373)	Quimioterapia (N=184)
Sobrevida global				
Cantidad de eventos (%)	126 (38.1)	73 (44.8)	149 (39,9)	90 (48.9)
Mediana, meses (IC del 95%)	23.9 (20.8, 24.8)	17.5 (15.2, 22.4)	23.4 (20.0, 24.8)	16,8 (14,5; 20,0)
Cociente de riesgos instantáneos (IC del 95%)	0,64 (0,48, 0,86)		0.64 (0.49, 0.84)	
p-valor	0,0028		0.001	
Supervivencia libre de progresión por BICR				
Número de eventos (%)	211 (63.7)	110 (67,5)	243 (65.1)	127 (69.0)
Mediana, meses (IC del 95%)	10.1 (9.5, 11.5)	5.4 (4.4, 7.1)	9.9 (9.0, 11.3)	5.1 (4.2, 6.8)
Cociente de riesgos	0.51 (0.40, 0.64)		0,50 (0,40; 0,63)	

Parámetro de eficacia	Cohorte HR+		Población general (HR+ y HR- Cohortes)	
	Enhertu® (N=331)	Quimioterapia (N=163)	Enhertu® (N=373)	Quimioterapia (N=184)
instantáneos (IC del 95%)				
p-valor	<0,0001		<0,0001	
Tasa de respuesta objetiva confirmada por BICR*				
n (%)	175 (52.6)	27 (16.3)	195 (52,3)	30 (16.3)
IC del 95%	47.0, 58.0	11.0, 22.8	47.1, 57.4	11,3, 22,5
Respuesta completa n (%)	12 (3.6)	1 (0,6)	13 (3,5)	2 (1,1)
Respuesta parcial n (%)	164 (49.2)	26 (15.7)	183 (49.1)	28 (15.2)
Duración de la respuesta por BICR *				
Mediana, meses (IC del 95%)	10.7 (8.5, 13.7)	6.8 (6.5, 9.9)	10.7 (8.5, 13.2)	6.8 (6.0, 9.9)

IC = intervalo de confianza

* Basado en datos del formulario electrónico de informe de caso para la cohorte HR+: N=333 para el brazo **Enhertu®** y N=166 para el brazo de quimioterapia.

Se observó un beneficio consistente de la SG y la SLP en todos los subgrupos preespecificados, incluido el estado de la FC, el tratamiento previo con CDK4/6i, el número de quimioterapias previas y el estado de IHC 1+ e IHC 2+/ISH-. En el subgrupo HR- la mediana de SG fue de 18,2 meses (IC del 95%: 13,6, no estimable) en pacientes aleatorizados a **Enhertu®** en comparación con 8,3 meses (IC del 95%: 5,6, 20,6) en pacientes asignados al azar a quimioterapia con un cociente de riesgos instantáneos de 0,48 (IC del 95%: 0,24, 0,95). La mediana de SLP fue de 8,5 meses (IC del 95%: 4,3, 11,7) en pacientes asignados al azar a **Enhertu®** y de 2,9 meses (IC del 95%: 1,4, 5,1) en pacientes asignados al azar a quimioterapia con un cociente de riesgos instantáneos de 0,46 (IC del 95%: 0,24, 0,89).

Figura 3: Diagrama de Kaplan-Meier de supervivencia global (población general)

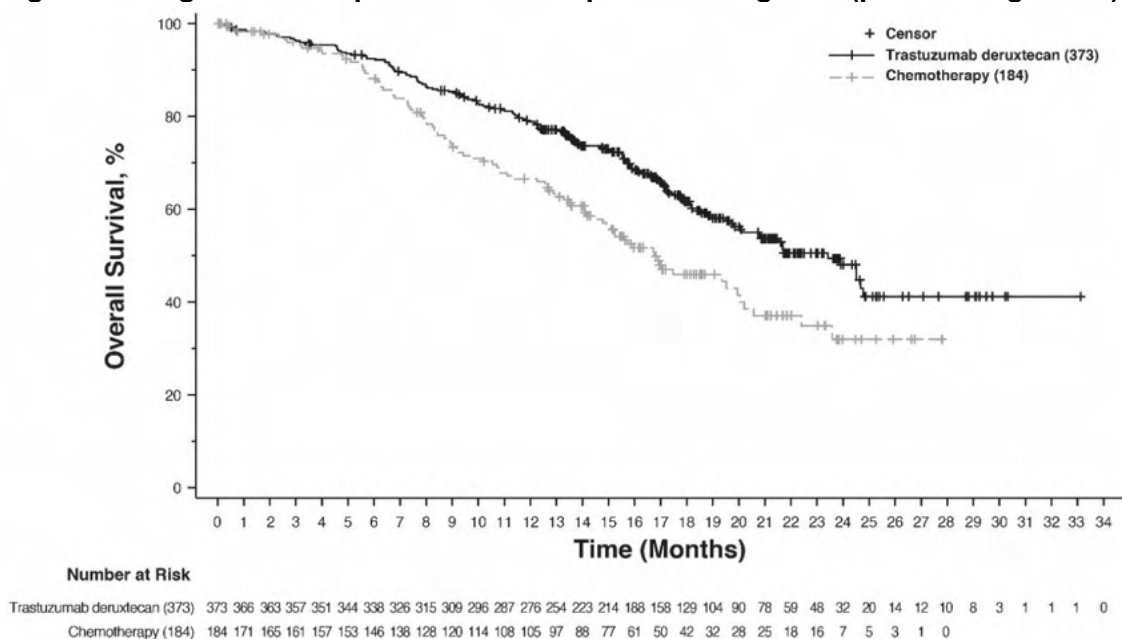
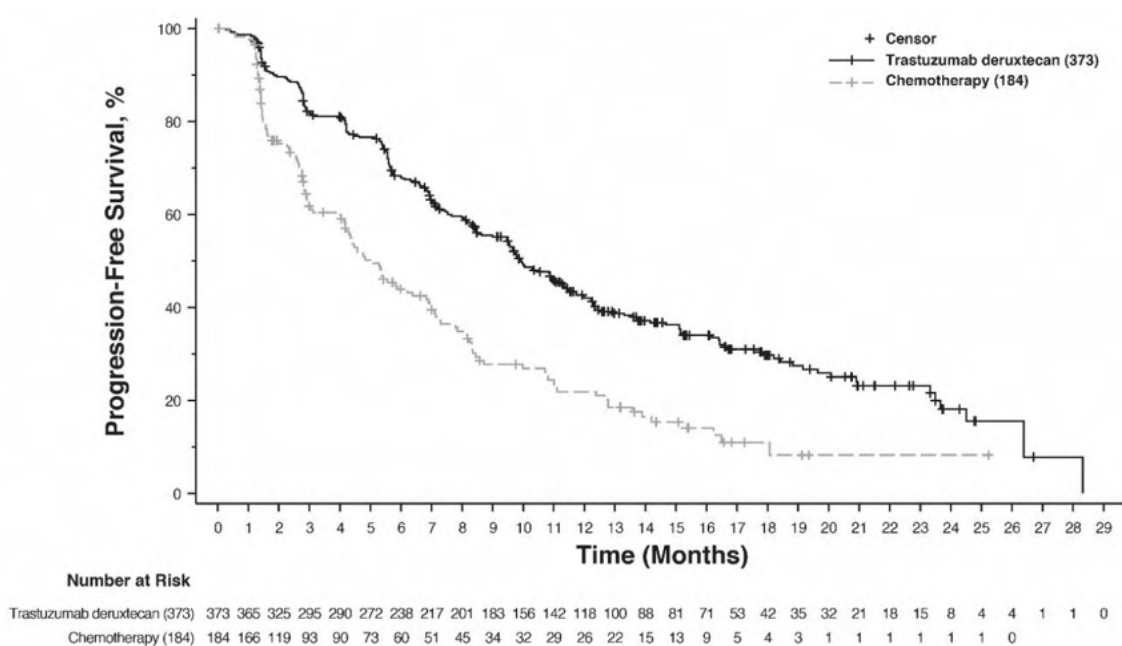


Figura 4: Diagrama de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión por BICR (población general)



Para los pacientes HR+ que recibieron **Enhertu**[®], la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo durante todo el tratamiento, con la puntuación media EORTC-QLQ-C30 Global Health status/QoL (escala primaria de interés PRO) que se mantuvo estable a lo largo del tiempo hasta el ciclo 33 inclusive.

Además, el tiempo hasta el deterioro definitivo (TTDD) en pacientes con HR+ fue más largo en el brazo **Enhertu**[®] en comparación con el brazo de quimioterapia para todas las escalas preespecificadas de la EORTC-QLQ-C30 (estado de salud global, síntomas de dolor, funcionamiento físico, funcionamiento emocional y funcionamiento social), lo

que sugiere que **Enhertu**[®] mantiene la calidad de vida más tiempo que la quimioterapia en pacientes con cáncer de mama HER2 bajo no resecable o metastásico. Cabe destacar que, en la escala de estado de salud global QLQ-C30, la mediana de TTDD en al menos 10 puntos en la puntuación de la escala de estado de salud global/QoL global fue de 7,6 meses (IC del 95%: 5,8, 9,2) en el brazo **Enhertu**[®] versus 5,1 meses (IC del 95%: 3,1, 6,9) en el grupo de quimioterapia (cociente de riesgos instantáneos estratificado: 0,71 [IC del 95%: 0,56, 0,92]). En la subescala de síntomas de dolor QLQ C30, la mediana de TTDD en al menos 10 puntos en los síntomas de dolor fue de 9,7 meses (IC del 95%: 8,5, 11,1) en el brazo **Enhertu**[®] versus 4,4 meses (IC del 95%: 2,8, 6,2) en el grupo de quimioterapia (cociente de riesgos instantáneos estratificado: 0,51 [IC del 95%: 0,39, 0,65]). Estos resultados son consistentes con el resultado primario y confirman el beneficio de la CdV de **Enhertu**[®] versus quimioterapia para pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-bajo.

Propiedades farmacocinéticas:

Distribución

Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución del compartimento central (V_c) de trastuzumab deruxtecan se estimó en 2,68 L.

In vitro, la unión media a proteínas plasmáticas humanas del inhibidor de la topoisomerasa I fue de aproximadamente el 97%.

In vitro, la relación de concentración sangre-plasma del inhibidor de la topoisomerasa I fue de aproximadamente 0,6.

Biotransformación

Trastuzumab deruxtecan se somete a escisión intracelular por enzimas lisosomales para liberar el inhibidor activo de la topoisomerasa I.

Se espera que el anticuerpo monoclonal HER2 IgG1 humanizado se degrade en pequeños péptidos y aminoácidos a través de vías catabólicas de la misma manera que la IgG endógena.

Los estudios de metabolismo in vitro en microsomas hepáticos humanos indican que el inhibidor de la topoisomerasa I es metabolizado principalmente por cyp3A4 a través de vías oxidativas.

Eliminación

Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional, tras la administración intravenosa de trastuzumab deruxtecan en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo o HER2 bajo y adenocarcinoma gástrico o GEJ localmente avanzado o metastásico, el aclaramiento de trastuzumab deruxtecan se estimó en 0,41 L/día y el aclaramiento del inhibidor de la topoisomerasa I fue de 19,6 L/h. La vida media de eliminación aparente ($t_{1/2}$) de trastuzumab deruxtecan fue de 5,7-5,8 días y del inhibidor de la topoisomerasa I liberado fue de aproximadamente 5,5-5,8 días. In vitro, el inhibidor de la topoisomerasa I fue un sustrato de P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 y BCRP. Se observó una acumulación moderada de trastuzumab deruxtecan en las dosis de 5,4 mg/kg y 6,4 mg/kg (aproximadamente 35%-39% en el ciclo 3 en comparación con el ciclo 1).

Después de la administración intravenosa del inhibidor de la topoisomerasa I a ratas, la principal vía de excreción fueron las heces a través de la vía biliar. El inhibidor de la

topoisomerasa I fue el componente más abundante en la orina, las heces y la bilis. Después de la administración intravenosa única de trastuzumab deruxtecan (6,4 mg/kg) a monos, el inhibidor de la topoisomerasa I liberado sin cambios fue el componente más abundante en orina y heces.

Linealidad/No linealidad

La exposición de trastuzumab deruxtecan y el inhibidor de la topoisomerasa I liberado cuando se administró por vía intravenosa aumentó en proporción a la dosis en el rango de dosis de 3,2 mg/kg a 8,0 mg/kg (aproximadamente 0,6 a 1,5 veces la dosis recomendada) con variabilidad interindividual baja a moderada.

Farmacocinética en Poblaciones especiales

Según el análisis farmacocinético poblacional, la edad (20-96 años), la raza, el origen étnico, el sexo y el peso corporal no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a trastuzumab deruxtecan o el inhibidor de la topoisomerasa I liberado.

Renal

No se realizó ningún estudio dedicado a la insuficiencia renal. Sobre la base del análisis farmacocinético poblacional que incluyó pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 60 y < 90 ml/min) o moderada (CLcr ≥ 30 y < 60 ml/min) (estimada por Cockcroft-Gault), la farmacocinética del inhibidor de la topoisomerasa I liberado no se vio afectada por insuficiencia renal leve a moderada en comparación con la función renal normal (CLcr ≥ 90 ml/min).

Hepático

No se realizó ningún estudio dedicado a la insuficiencia hepática. Según el análisis farmacocinético poblacional, los niveles más altos de AST y bilirrubina total dieron como resultado un menor aclaramiento del inhibidor de la topoisomerasa I. No se espera que el impacto de estos cambios sea clínicamente significativo.

Estudios de interacción farmacológica

Efectos de otros medicamentos sobre la farmacocinética de Trastuzumab Deruxtecan

Los estudios in vitro indican que el inhibidor de la topoisomerasa I es metabolizado principalmente por CYP3A4 y es un sustrato de los siguientes transportadores: P-gp, OATP1B1, OATP1B3, MATE2-K, MRP1 y BCRP.

Coadministración de ritonavir (200 mg dos veces al día desde el día 17 del ciclo 2 hasta el día 21 del ciclo 3), un inhibidor dual de OATP1B/CYP3A, aumento de la exposición (AUC) de trastuzumab deruxtecan en un 19% y del inhibidor de la topoisomerasa I liberado en un 22%.

Coadministración de itraconazol (200 mg dos veces al día desde el día 17 del ciclo 2 hasta el día 21 del ciclo 3), un inhibidor fuerte del CYP3A, aumento de la exposición (AUC) de trastuzumab deruxtecan en un 11% y del inhibidor de la topoisomerasa I liberado en un 18%. No se espera que el impacto de estos cambios sea clínicamente significativo.

No se espera ninguna interacción fármaco-fármaco clínicamente relevante con fármacos que son inhibidores de los transportadores de P-gp, MATE2-K, MRP1 o BCRP.

Efectos de Trastuzumab Deruxtecan sobre la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios in vitro indican que el inhibidor de la topoisomerasa I no inhibe ni induce las principales enzimas CYP450, incluidas CYP1A2, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6 y 3A. Los estudios in vitro indican que el inhibidor de la topoisomerasa I no inhibe los

transportadores OAT3, OCT1, OCT2, OATP1B3, MATE1, MATE2-K, P-gp, BCRP o BSEP, pero tiene un efecto inhibitorio sobre OAT1 y OATP1B1 con valores de IC₅₀ de 12,7 y 14,4 µmol/L, respectivamente, que son significativamente más altos que el C_{max} en estado estacionario (0,02 µmol/L) del inhibidor de la topoisomerasa I a una dosis de 5,4 mg/kg administrada cada 3 semanas. No se espera ninguna interacción fármaco-fármaco clínicamente significativa con fármacos que son sustratos de transportadores OAT1 o OATP1B1.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN:

Para evitar errores de medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se prepara y administra sea **Enhertu**[®] (trastuzumab deruxtecan) y no trastuzumab o trastuzumab emtansina.

No sustituya **Enhertu**[®] por o con trastuzumab o trastuzumab emtansina.

Selección de pacientes para el cáncer de mama metastásico HER2-bajo

Seleccionar pacientes para el tratamiento del cáncer de mama HER2-bajo irresecable o metastásico según el estado tumoral IHC 1+ o IHC 2+/ISH-.

Premedicación

Enhertu[®] es emetogénico (ver “*Reacciones adversas*”), que incluye náuseas y/o vómitos tardíos. Antes de cada dosis de **Enhertu**[®], los pacientes deben ser premedicados con un régimen de combinación de dos o tres medicamentos (por ejemplo, dexametasona con un antagonista del receptor 5-HT₃ y/o un antagonista del receptor NK1, así como otros medicamentos según se indique) para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia.

Posología

La dosis inicial debe administrarse como una infusión intravenosa de 90 minutos. Si la perfusión anterior fue bien tolerada, las dosis posteriores de **Enhertu**[®] pueden administrarse como infusiones de 30 minutos.

La velocidad de perfusión de **Enhertu**[®] debe reducirse o interrumpirse si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la perfusión. **Enhertu**[®] debe suspenderse permanentemente en caso de reacciones graves a la perfusión.

Cáncer de mama metastásico

La dosis recomendada de **Enhertu**[®] es de 5,4 mg/kg administrada en perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento de **Enhertu**[®] según las pautas proporcionadas en las Tablas 4 y 5.

La dosis de **Enhertu**® no debe volver a aumentarse después de que se realice una reducción de la dosis.

Tabla 4: Programa de reducción de dosis

Programa de reducción de dosis	Cáncer de mama
Dosis inicial recomendada	5,4 mg/kg
Reducción de la primera dosis	4,4 mg/kg
Segunda reducción de dosis	3,2 mg/kg
Requisito para una mayor reducción de la dosis	Interrumpir el tratamiento.

Tabla 5: Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

Reacción adversa	Severidad	Modificación del tratamiento
Enfermedad pulmonar intersticial (EPI)/neumonitis	EPI/neumonitis asintomática (Grado 1)	Interrumpir Enhertu ® hasta que se resuelva en Grado 0, a continuación: si se resuelve en 28 días o menos a partir de la fecha de inicio, mantenga la dosis. si se resuelve en más de 28 días a partir de la fecha de inicio, reducir la dosis un nivel (ver Tabla 4). considere el tratamiento con corticosteroides tan pronto como se sospeche EPI / neumonitis (consulte “ <i>Advertencias y precauciones</i> ”).
	EPI/neumonitis sintomática (grado 2 o superior)	• Discontinuar permanentemente Enhertu® • Iniciar rápidamente el tratamiento con corticosteroides tan pronto como se sospeche epidemia/neumonitis (ver “<i>Advertencias y precauciones</i>”).

Reacción adversa	Severidad		Modificación del tratamiento
Neutropenia	Grado 3 (menos de $1,0-0,5 \times 10^9 / l$)		Interrumpir Enhertu [®] hasta que se resuelva a Grado 2 o menos, luego mantener la dosis.
	Grado 4 (menos de $0,5 \times 10^9/L$)		Interrumpir Enhertu [®] hasta que se resuelva a Grado 2 o menos. Reducir la dosis en un nivel (consulte la Tabla 4).
Neutropenia febril	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9 / l$ y temperatura superior a $38,3^\circ C$ o temperatura sostenida de $38^\circ C$ o superior durante más de una hora.		Interrumpir Enhertu [®] hasta que se resuelva. Reducir la dosis en un nivel (ver Tabla 4).
Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI)	FEVI superior al 45% y disminución absoluta desde el inicio es del 10% al 20%		• Continuar el tratamiento con Enhertu [®]
	FEVI 40% a 45%	Y la disminución absoluta desde el inicio es inferior al 10%	• Continuar el tratamiento con Enhertu[®]. • Repita la evaluación de la FEVI dentro de las 3 semanas. • Interrumpir Enhertu[®]. • Repita la evaluación de la FEVI dentro de las 3 semanas. • Si la FEVI no se ha recuperado dentro del 10% desde el inicio, suspenda permanentemente Enhertu[®]. • Si la FEVI se recupera dentro del 10% desde el inicio, reanude el tratamiento con Enhertu[®] a la misma dosis.
	FeVI inferior al 40% o disminución absoluta desde el inicio es superior al 20%		• Interrumpir Enhertu[®]. • Repita la evaluación de la FEVI dentro de las 3 semanas. • Si se confirma una FEVI de menos del 40% o una disminución absoluta desde el inicio de más del 20%, interrumpir de forma permanente Enhertu[®].
	Insuficiencia cardíaca congestiva sintomática (ICC)		• Descontinuar permanentemente Enhertu [®]

Los grados de toxicidad están de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer Versión 5.0 (NCI CTCAE v.5.0).

Dosis retrasada u olvidada

Si una dosis planificada se retrasa u omite, debe administrarse lo antes posible sin esperar hasta el próximo ciclo planificado. El programa de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La perfusión debe administrarse a la dosis y velocidad que el paciente toleró en la perfusión más reciente.

Método de administración

Enhertu® es para uso intravenoso. Debe ser reconstituido y diluido por un profesional de la salud y administrado como infusión intravenosa. **Enhertu**® no debe administrarse en forma de bolo o empuje intravenoso.

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución y dilución de **Enhertu**® antes de la administración, ver Instrucciones de uso y manejo.

Poblaciones especiales

Geriatría

No se requiere ajuste de dosis de **Enhertu**® en pacientes de 65 años o más.

De los 1590 pacientes de múltiples tipos de tumores en estudios clínicos tratados con **Enhertu**® 5,4 mg/kg o más, el 30,3% tenían 65 años o más y el 5,3% tenían 75 años o más. No se observaron diferencias generales en la eficacia dentro de los estudios clínicos en función de la edad. La incidencia de reacciones adversas de grado 3-4 observadas en pacientes de 65 años o más (55,1%) y pacientes más jóvenes (48,9%) fue similar.

El análisis farmacocinético poblacional indica que la edad no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de trastuzumab deruxtecan.

Pediatría

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años ya que no existe un uso relevante en la población pediátrica.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLcr] ≥ 60 y < 90 ml/min) o moderada (CLcr ≥ 30 y < 60 ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal grave. Se ha observado una mayor incidencia de EPI/neumonitis de grado 1 y 2 en pacientes con insuficiencia renal moderada. Los pacientes con insuficiencia renal moderada o grave deben ser monitorizados cuidadosamente (ver “*Advertencias y precauciones*”).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (bilirrubina total $\leq$ ULN y cualquier AST $>$ ULN o bilirrubina total > 1 a 1,5 veces el LSN y cualquier AST). No hay datos suficientes para hacer una recomendación sobre el ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática moderada (bilirrubina total $> 1,5$ a 3 veces el LSN y cualquier AST). No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática grave (bilirrubina total > 3 a 10 veces el LSN y cualquier AST).

Instrucciones de uso y manejo:

Para evitar errores en los medicamentos, es importante revisar el rótulo de los viales para asegurarse de que el medicamento que se prepara y administra sea **Enhertu®** (trastuzumab deruxtecan) y no trastuzumab o trastuzumab emtansina.

Deben utilizarse procedimientos adecuados para la preparación de medicamentos quimioterapéuticos. Se debe utilizar una técnica aséptica adecuada para los siguientes procedimientos de reconstitución y dilución.

Reconstitución

Reconstituir inmediatamente antes de la dilución.

Es posible que se necesite más de un vial para obtener una dosis completa. Calcular la dosis (mg), el volumen total de la solución reconstituida de **Enhertu®** necesario y la cantidad de viales de **Enhertu®** necesarios (consulte Posología y Modo de Administración).

Reconstituir cada vial de 100 mg con una jeringa estéril para inyección lenta de 5 ml con agua estéril en cada vial para obtener una concentración final de 20 mg/ml.

Gire el vial suavemente hasta que se disuelva por completo. No agitar.

Inspeccione la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración. La solución debe ser transparente e incolora a amarillo claro. No lo use si se observan partículas visibles o si la solución está turbia o descolorida.

Si no se utilizan inmediatamente, guarde los viales reconstituidos de **Enhertu®** refrigerados entre 2°C a 8°C durante un máximo de 24 horas desde el momento de la reconstitución, protegidos de la luz. No congelar.

El producto no contiene conservante. Deseche la dosis de **Enhertu®** no utilizada después de 24 horas refrigerado.

Dilución

- Diluir el volumen calculado de **Enhertu®** reconstituido en una bolsa de infusión que contenga 100 ml de solución de dextrosa al 5%. No use solución de cloruro de sodio. Se recomienda una bolsa de infusión de cloruro de polivinilo o poliolefina (copolímero de etileno y polipropileno).
- Invierta suavemente la bolsa de infusión para mezclar bien la solución. No agitar.
- Cubra la bolsa de infusión para protegerla de la luz.
- Si no se utiliza inmediatamente, conservar a temperatura ambiente durante un máximo de 4 horas, incluida la preparación y la perfusión, o refrigerado entre 2 °C a 8 °C durante un máximo de 24 horas, protegido de la luz. No congelar.
- Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

Administración

- Si la solución para infusión preparada se almacenó refrigerada (entre 2 °C a 8 °C), se recomienda dejar que la solución se equilibre a temperatura ambiente antes de la administración, protegida de la luz.
- Administre **Enhertu®** como una infusión intravenosa solo con un filtro de polietersulfona (PES) o polisulfona (PS) en línea de 0,20 o 0,22 micrones. No administrar como empuje intravenoso o bolo.
- Cubra la bolsa de infusión para protegerla de la luz.
- No mezcle **Enhertu®** con otros medicamentos ni administre otros medicamentos a través de la misma vía intravenosa.

Eliminación

El producto reconstituido no contiene conservante y está destinado a un solo uso. Deseche cualquier porción no utilizada que quede en el vial.

CONTRAINDICACIONES:

Ninguna

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES:

Enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI) y/o neumonitis con **Enhertu**[®] (consulte "*Reacciones adversas*"). Se han observado desenlaces fatales.

Se debe aconsejar a los pacientes que informen inmediatamente tos, disnea, fiebre y / o cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. Los pacientes deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de EPI/neumonitis. La evidencia de EPI/neumonitis debe investigarse con prontitud. Los pacientes con sospecha de EPI/neumonitis deben ser evaluados por imágenes radiográficas. Se debe considerar la consulta con un neumólogo. Para la EPI/neumonitis asintomática (Grado 1), considere el tratamiento con corticosteroides (p. ej., $\geq 0,5$ mg/kg/día de prednisolona o equivalente). **Enhertu**[®] debe retenerse hasta la recuperación al grado 0 y puede reanudarse de acuerdo con las instrucciones de la tabla 5 (consulte "*Posología y modo de administración*"). Para la EPI/neumonitis sintomática (grado 2 o superior), inicie rápidamente el tratamiento sistémico con corticosteroides (por ejemplo, ≥ 1 mg/kg/día de prednisolona o equivalente) y continúe durante al menos 14 días seguido de una disminución gradual durante al menos 4 semanas. **Enhertu**[®] debe suspenderse permanentemente en pacientes diagnosticados de EPI/neumonitis sintomática (grado 2 o superior) (consulte "*Posología y modo de administración*"). Los pacientes con antecedentes de EPI/neumonitis pueden tener un mayor riesgo de desarrollar EPI/neumonitis.

En estudios clínicos (n = 1590) a través de múltiples tipos de tumores, la EPI ocurrió en el 14,3% de los pacientes tratados con **Enhertu**[®] 5,4 mg/kg y más, según lo determinado por una revisión independiente. La mayoría de los casos de EPI fueron Grado 1 (3,7%) y Grado 2 (7,7%). Los casos de grado 3 ocurrieron en el 1,2% y los casos de grado 4 ocurrieron en el 0,1% de los pacientes. Los eventos de grado 5 ocurrieron en el 1,6% de los pacientes. Un paciente tenía EPI preexistente que empeoró después del tratamiento y condujo a una EIP de grado 5. La mediana del tiempo hasta el primer inicio fue de 5,4 meses (rango: -0,5 a 23,3).

Neutropenia

Los casos de neutropenia, incluida la neutropenia febril, se notificaron en estudios clínicos de **Enhertu**[®].

Los hemogramas completos deben controlarse antes del inicio de **Enhertu**[®] y antes de cada dosis, y según lo indicado clínicamente. En función de la gravedad de la neutropenia, **Enhertu**[®] puede requerir la interrupción o reducción de la dosis (consulte "*Posología y modo de administración*").

En estudios clínicos (n=1590) a través de múltiples tipos de tumores, se notificó neutropenia en el 37,9% de los pacientes tratados con **Enhertu**[®] 5,4 mg/kg y superior y el 21,1% tuvo eventos de grado 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el primer inicio fue de 22 días (rango: 1 día a 24,8 meses). Se notificó neutropenia febril en el 2,0% de los pacientes.

Disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Se ha observado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) con las terapias anti-HER2. La FEVI debe evaluarse antes del inicio de **Enhertu**[®] y a intervalos regulares durante el tratamiento según lo indicado clínicamente. La disminución de la FEVI debe controlarse mediante la interrupción del tratamiento. **Enhertu**[®] debe suspenderse permanentemente si se confirma una FEVI inferior al 40% o una disminución absoluta con respecto al valor basal superior al 20%. **Enhertu**[®] debe suspenderse permanentemente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática (CFH) (consulte "*Posología y modo de administración*").

En estudios clínicos (n=1590) en múltiples tipos de tumores, se informó una disminución de la FEVI en el 3,0% de los pacientes tratados con **Enhertu**[®] 5,4 mg/kg y más. El tratamiento con **Enhertu**[®] no se ha estudiado en pacientes con FEVI inferior al 50% antes del inicio del tratamiento.

Toxicidad embriofetal

Enhertu[®] puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab, un antagonista del receptor HER2, durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios que se manifiestan como hipoplasia pulmonar fatal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, el componente inhibidor de la topoisomerasa I de **Enhertu**[®] también puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada (consulte "*Fertilidad, Embarazo y Lactancia*").

El estado de gestación de las hembras en edad reproductiva debe verificarse antes de iniciar **Enhertu**[®]. Se debe informar a la paciente de los posibles riesgos para el feto. Se debe aconsejar a las mujeres en edad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y durante al menos 7 meses después de la última dosis de **Enhertu**[®]. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino con parejas femeninas en edad fértil que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con **Enhertu**[®] y durante al menos 4 meses después de la última dosis de **Enhertu**[®] (consulte "*Fertilidad, Embarazo y Lactancia*").

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. En todas las dosis evaluadas en estudios clínicos, el 2,0% (34/1668) de los pacientes evaluables desarrollaron anticuerpos contra trastuzumab deruxtecan después del tratamiento con **Enhertu**[®]. La incidencia de anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento contra trastuzumab deruxtecan fue del 0,1% (1/1668). No hubo asociación entre el desarrollo de anticuerpos y las reacciones de tipo alérgico.

INTERACCIONES CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN:

Efectos de otros medicamentos en la farmacocinética de **Enhertu**[®]

La coadministración con ritonavir, un inhibidor dual de OATP1B/CYP3A, o con itraconazol, un inhibidor fuerte de CYP3A, no dio lugar a un aumento clínicamente significativo de las exposiciones de **Enhertu**[®] o del inhibidor de la topoisomerasa I liberado. No es necesario ajustar la dosis durante la coadministración de **Enhertu**[®] con fármacos inhibidores de OATP1B o CYP3A.

No se espera ninguna interacción clínicamente significativa con fármacos que son inhibidores de la glicoproteína P (P-gp), MATE2-K, MRP1 o transportadores de BCRP.

Efectos de **Enhertu**[®] en la farmacocinética de otros medicamentos

Los estudios in vitro indican que el componente inhibidor de la topoisomerasa I de **Enhertu**[®] no inhibe ni induce las principales enzimas CYP450.

Fertilidad, embarazo y lactancia:

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con **Enhertu**[®] y durante al menos 7 meses después de la última dosis.

Los hombres con parejas femeninas en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con **Enhertu**[®] y durante al menos 4 meses después de la última dosis.

Embarazo

Enhertu[®] puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de **Enhertu**[®] en mujeres embarazadas. Sin embargo, en los informes posteriores a la comercialización, el uso de trastuzumab, un antagonista del receptor HER2, durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios que se manifiestan como hipoplasia pulmonar fatal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Según los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, el componente inhibidor de la topoisomerasa I de **Enhertu**[®] también puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada (consulte "*Datos preclínicos de seguridad*").

No se recomienda la administración de **Enhertu**[®] a mujeres embarazadas, y los pacientes deben ser informados de los riesgos potenciales para el feto antes de quedar embarazadas. Las mujeres que quedan embarazadas deben comunicarse inmediatamente con su médico. Si una mujer queda embarazada durante el tratamiento con **Enhertu**[®] o dentro de los 7 meses posteriores a la última dosis de **Enhertu**[®], se recomienda una estrecha vigilancia.

Lactancia

No se sabe si **Enhertu**[®] se excreta en la leche materna. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en los lactantes lactantes, las mujeres deben interrumpir la lactancia materna antes de iniciar el tratamiento con **Enhertu**[®]. Las mujeres pueden comenzar a amamantar 7 meses después de concluir el tratamiento.

Mujeres en edad fértil

El estado de embarazo de las mujeres en edad fértil debe verificarse antes de iniciar el **Enhertu**[®].

Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad dedicados con **Enhertu**[®]. Sobre la base de los resultados de los estudios de toxicidad en animales, **Enhertu**[®] puede afectar la función reproductiva masculina y la fertilidad.

No se sabe si trastuzumab deruxtecan o sus metabolitos se encuentran en el líquido seminal. Antes de comenzar el tratamiento, se debe aconsejar a los pacientes masculinos que busquen asesoramiento sobre el almacenamiento de esperma. Los pacientes varones no deben congelar o donar esperma durante todo el período de tratamiento, y durante al menos 4 meses después de la dosis final de **Enhertu**[®].

Incompatibilidades:

A falta de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

La solución de cloruro de sodio para perfusión no debe utilizarse para la reconstitución o dilución, ya que puede causar la formación de partículas.

REACCIONES ADVERSAS:

Resumen del perfil de seguridad

La población de seguridad agrupada se ha evaluado para pacientes que recibieron al menos una dosis de **Enhertu**® 5,4 mg/kg y superior (n = 1590), en múltiples tipos de tumores en estudios clínicos. La mediana de duración del tratamiento en este grupo fue de 7,8 meses (rango: 0,2 a 41,0).

Cáncer de mama metastásico

DESTINY-Breast03

Se evaluó la seguridad de **Enhertu**® en DESTINY-Breast03 en 257 pacientes con cáncer de mama no resecable o metastásico HER2 (consulte "*Propiedades farmacodinámicas*"). La mediana de duración del tratamiento fue de 14,3 meses (rango: 0,7 a 29,8) en el grupo **Enhertu**® y de 6,9 meses (rango: 0,7 a 25,1) en el grupo de trastuzumab emtansina.

En DESTINY-Breast03 (N = 257), las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia $\geq 20\%$) fueron náuseas (75,9%), fatiga (49,4%), vómitos (49,0%), neutropenia (42,8%), alopecia, estreñimiento (34,2%), anemia (32,7%), aumento de las transaminasas (31,5%), dolor musculoesquelético (31,1%), leucopenia (30,4%), disminución del apetito (29,2%), diarrea (29,2%), trombocitopenia (25,7 %), dolor de cabeza (21,8%) y dolor abdominal (21,0%). Las reacciones adversas graves más frecuentes (frecuencia $> 1\%$) fueron enfermedad pulmonar intersticial (2,3%) y vómitos (1,9%).

En DESTINY-Breast03, se produjeron interrupciones de la dosis debido a reacciones adversas en el 34,2% de las pacientes tratadas con **Enhertu**®. Las reacciones adversas más frecuentes ($> 2\%$) asociadas con la interrupción de la dosis fueron neutropenia (16,7%), leucopenia (5,1%), trombocitopenia (4,3%), fatiga (4,3%), anemia (3,5%), náuseas (3,1%) y enfermedad pulmonar intersticial (2,7%). Se produjeron reducciones de dosis en el 19,8% de los pacientes tratados con **Enhertu**®. Las reacciones adversas más frecuentes ($> 2\%$) asociadas con la reducción de la dosis fueron náuseas (6,2%), neutropenia (3,5%) y fatiga (3,1%). La interrupción de la terapia debido a una reacción adversa ocurrió en el 10,5% de los pacientes tratados con **Enhertu**®. La reacción adversa más frecuente ($> 2\%$) asociada con la interrupción permanente fue la EPI (8,2%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico en DESTINY-Breast03 se presentan en la Tabla 6. Las reacciones adversas se enumeran en el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) sistema de clasificación de órganos (SOC) y categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ($\geq 1 / 10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $< 1 / 10$), poco frecuentes ($\geq 1 / 1000$ a $< 1 / 100$), raras ($\geq 1 / 10.000$ a $< 1 / 1.000$), muy raras ($< 1 / 10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en el orden de gravedad decreciente en el brazo **Enhertu**®.

Tabla 6: Lista tabulada de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama HER2positivo irresecable o metastásico en DESTINY-Breast03

Clase de órganos del sistema MedDRA/Término preferido o Término agrupado	Enhertu® (5,4 mg/kg) N=257			Trastuzumab emtansina (3,6 mg/kg) N=261		
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%) ^a		Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%) ^a	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Neutropenia ^b	Muy común	42.8	19.1	Muy común	11.9	3,1
Anemia ^c	Muy frecuente	32.7	7.4	Muy común	17.2	5.7
Leucopenia ^d	Muy frecuente	30.4	6.6	Común	8.4	0.4
Trombocitopenia ^e	Muy frecuente	25.7	7.4	Muy común	53.3	25,7
Linfopenia ^f	Muy frecuente	11.3	3.9	Común	3.4	1.1
Neutropenia febril	Raro	0.8	0.8	N / A	0	0
Trastornos oculares						
Visión borrosa	Común	3.5	0	Común	1.1	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	Muy común	75.9	6.6	Muy común	30.3	0.4
Vómito	Muy común	49.0	1.6	Común	10,0 ^g	0.8
Estreñimiento	Muy frecuente	34.2	0	Muy común	19,5	0
Diarrea	Muy común	29.2	1.2	Común	6.9	0.4
Dolor abdominal ^h	Muy común	21.0	0,8	Común	7.7	0.4
Estomatitis ⁱ	Muy frecuente	19.8	0.8	Común	5.4	0
Dispepsia	Muy común	11.3	0	Común	6.1	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga ^j	Muy frecuente	49,4	5.8	Muy frecuente	34,9	0.8

Trastornos hepatobiliares						
Transaminasas elevadas ^k	Muy común	31.5	2.3	Muy frecuente	46,4	7.7
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento						
Reacción relacionada con la perfusión ^l	Común	2,3	0	Común	2,7	0
Investigaciones						
Disminución de Peso	Muy frecuente	16.7	1.2	Común	6.1	0.4
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Muy frecuente	13,6	0.4	Muy frecuente	11.5	0
Aumento de la bilirrubina en sangre ^m	Común	8.6	0.4	Común	6.1	0.4
Aumento de la creatinina en sangre	Común	4.3	0	Común	1.1	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	Muy frecuente	29.2	1.6	Muy frecuente	16.9	0.4
Hipopotasemia ⁿ	Muy frecuente	12,8	3.5	Común	10,0 ^g	0.8
Deshidratación	Común	4.3	0.4	N / A	0	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^o	Muy común	31,1	1.2	Muy frecuente	25,3	0,4
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza ^p	Muy común	21.8	0.4	Muy frecuente	16.1	0
Mareos	Muy común	12,5	0.4	Común	8,4	0
Disgeusia	Común	5.8	0	Común	3.1	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						

Epistaxis	Muy común	11.3	0	Muy común	16.1	0,4
Tos	Muy común	10.5	0.4	Común	10,0 ^g	0
Enfermedad pulmonar intersticial ^q	Muy frecuente	10,5	0.8	Común	1.9	0
Disnea	Común	8.2	0.4	Común	5.0	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Alopecia	Muy frecuente	37.0	0.4	Común	3.1	0
Prurito	Común	8.2	0	Común	6,9	0.4
Hiperpigmentación de la piel ^r	Común	5.8	0	N / A	0	0

MedDRA = Diccionario médico para actividades regulatorias

PT = término preferido

^a No se notificaron reacciones adversas de grado 5 en ninguno de los grupos.

^b El término agrupado de neutropenia incluye PT de neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

^c El término agrupado de anemia incluye PT de anemia, hemoglobina disminuida y recuento de glóbulos rojos disminuido.

^d El término agrupado de leucopenia incluye los TP de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

^e El término agrupado de trombocitopenia incluye PT de trombocitopenia y recuento plaquetario disminuido.

^f El término agrupado de linfopenia incluye PT de linfopenia y recuento de linfocitos disminuido.

^g Número real antes del redondeo = 9,96.

^h El término agrupado de dolor abdominal incluye los TP de dolor abdominal, malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

ⁱ El término agrupado de estomatitis incluye PT de estomatitis, úlcera aftosa, ulceración de la boca, erosión de la mucosa oral y erupción de la mucosa oral.

^j El término agrupado de fatiga incluye PT de fatiga, astenia, malestar general y letargo.

^k El término agrupado de transaminasas aumentadas incluye PT de transaminasas aumentadas, aspartato aminotransferasa aumentada, alanina aminotransferasa aumentada, gamma-glutamyltransferasa aumentada, prueba de función hepática anormal y función hepática anormal.

^l El término agrupado de la reacción relacionada con la perfusión incluye PT para **Enhertu**[®] (reacción relacionada con la perfusión n=5, hipersensibilidad n=1) y trastuzumab emtansina (reacción relacionada con la perfusión n = 6, reacción de hipersensibilidad relacionada con la perfusión n=1).

^m El término agrupado de aumento de la bilirrubina en sangre incluye los TP de aumento de la bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia, aumento de la bilirrubina conjugada y aumento de la bilirrubina en sangre no conjugada.

ⁿ El término agrupado de hipopotasemia incluye PT de hipopotasemia y disminución de potasio en sangre.

^o El término agrupado de dolor musculoesquelético incluye PT de dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, dolor óseo, dolor de cuello, dolor de pecho musculoesquelético y malestar en las extremidades.

^p El término agrupado de dolor de cabeza incluye dolor de cabeza y migraña.

^q La enfermedad pulmonar intersticial incluye eventos que fueron adjudicados como EPI por el **Enhertu**[®]: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada, neumonía y masa pulmonar. Para trastuzumab emtansina: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada y embolia pulmonar. No se informaron eventos de EIP adjudicados relacionados con el fármaco de grado 4 o grado en ninguno de los dos grupos.

^r El término agrupado de hiperpigmentación de la piel incluye PT de hiperpigmentación de la piel, decoloración de la piel y trastorno de la pigmentación.

La seguridad de **Enhertu**[®] se ha evaluado en un análisis agrupado de 234 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo irresecable o metastásico que recibieron al menos una dosis de **Enhertu**[®] 5,4 mg/kg en DESTINY-Breast01 y el Estudio DS8201-A-J101. **Enhertu**[®] se administró por infusión intravenosa una vez cada tres semanas. La mediana de duración del tratamiento fue de 9,8 meses (rango: 0,7 a 37,1).

En los pacientes tratados con **Enhertu**[®] (n = 234), la mediana de edad fue de 56 años (rango de 28 a 96); El 99,6% eran mujeres; El 50,9% eran blancos, el 41,5% eran asiáticos, el 3,0% eran negros o afroamericanos; y el 57,7% tenía un estado de rendimiento del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) y el 41,9% tenía un estado de rendimiento del ECOG de 1. Los estudios excluyeron a los pacientes con antecedentes de EIP tratada en la selección y a los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa.

Las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia $\geq 20\%$) fueron náuseas (79,9 %), fatiga (60,3 %), vómitos (48,7 %), alopecia (46,2 %), estreñimiento (35,9 %), disminución del apetito (34,6 %), (33,8 %), neutropenia (32,5 %), diarrea (30,8 %), trombocitopenia (23,1 %), tos (21,4%), leucopenia (20,5%) y dolor de cabeza (20,1%). Los criterios de terminología común para eventos adversos del National Cancer Institute (NCI CTCAE v.4.03) más frecuentes fueron reacciones adversas de grado ≥ 3 (frecuencia $> 1\%$), neutropenia (18,8 %), anemia (9,0 %), náuseas (6,8%), (6,4 %), leucopenia (5,6 %), linfopenia (5,1%), vómitos (4,3 %), trombocitopenia (4,3 %), hipopotasemia (3,4 %), EPI (3,0 %), diarrea (2,6%), neutropenia febril (1,7%), disnea (1,7%) , dolor abdominal (1,3%), disminución del apetito (1,3%) y aumento de la alanina aminotransferasa (1,3%) . En seis pacientes (2,6%), la EPI provocó la muerte.

Se produjeron interrupciones de la dosis debidas a reacciones adversas en el 25% de los pacientes tratados con **Enhertu**[®]. Las reacciones adversas más frecuentes ($>2\%$) asociadas con la interrupción de la dosis fueron neutropenia (14,5%), anemia (3,4%), infección del tracto respiratorio superior (3,0%), leucopenia (3,0%), EPI (2,6%), trombocitopenia (2,6%) y fatiga (2,1%). Se produjeron reducciones de dosis en el 15% de los pacientes tratados con **Enhertu**[®]. Las reacciones adversas más frecuentes ($>2\%$) asociadas con la reducción de la dosis fueron fatiga (3,8%), náuseas (3,4%) y neutropenia (3,4%). La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa se produjo en el 11% de los pacientes tratados con **Enhertu**[®]. La reacción adversa más frecuente ($>2\%$) asociada con la interrupción permanente fue la EPI (9,4%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas en 234 pacientes con cáncer de mama no resecable o metastásico HER2 positivo que recibieron al menos una dosis de **Enhertu**[®] 5,4 mg / kg se presentan en la Tabla 7. Las reacciones adversas se enumeran por clasificación de órganos y sistemas (SOC) del MedDRA y categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1 / 100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $<1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $<1/1.000$), muy raras ($<1 / 10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente.

Tabla 7: Lista tabulada de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo no resecable o metastásico tratados con trastuzumab deruxtecan 5,4 mg/kg

Clase de órganos del sistema MedDRA/Término preferido o Término agrupado	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Neutropenia ^a	Muy frecuente
Anemia ^b	Muy común
Leucopenia ^c	Muy frecuente
Linfopenia ^d	Muy común
Trombocitopenia ^e	Muy frecuente
Neutropenia febril	Común
Trastornos oculares	
Ojo seco	Muy común
Trastornos gastrointestinales	
Náuseas	Muy frecuente
Vómito	Muy común
Diarrea	Muy frecuente
Dolor abdominal ^f	Muy común
Estreñimiento	Muy frecuente
Estomatitis ^g	Muy común
Dispepsia	Muy frecuente
Trastornos generales y afecciones en el lugar de administración	
Fatiga ^h	Muy común
Infecciones e infestaciones	
Infección del tracto respiratorio superior ⁱ	Muy frecuente
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	
Reacciones relacionadas con la perfusión ^j	Común
Investigaciones	
Aumento de la alanina aminotransferasa	Muy común
Aumento de la aspartato aminotransferasa	Muy común
Trastornos del metabolismo y la nutrición	
Hipopotasemia	Muy frecuente
Disminución del apetito	Muy común

Clase de órganos del sistema MedDRA/Término preferido o Término agrupado	Frecuencia
Trastornos del sistema nervioso	
Dolor de cabeza ^k	Muy común
Mareos	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Enfermedad pulmonar intersticial ^l	Muy común
Disnea	Muy frecuente
Tos	Muy frecuente
Epistaxis	Muy común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Alopecia	Muy común
Erupción ^m	Muy frecuente

MedDRA = Diccionario médico para actividades regulatorias

PT = término preferido

^a El término agrupado de neutropenia incluye PT de neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

^b El término agrupado de anemia incluye PT de anemia, hemoglobina disminuida, recuento de glóbulos rojos disminuido y hematocrito disminuido.

^c El término agrupado de leucopenia incluye PT de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

^d El término agrupado de linfopenia incluye PT de linfopenia y recuento de linfocitos disminuido.

^e El término agrupado de trombocitopenia incluye PT de trombocitopenia y recuento plaquetario disminuido.

^f El término agrupado de dolor abdominal incluye PT de malestar abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^g El término agrupado de estomatitis incluye PT de estomatitis, úlcera aftosa, ulceración de la boca, erosión de la mucosa oral y ampollas de la mucosa oral.

^h El término agrupado de fatiga incluye PT de fatiga y astenia.

ⁱ El término agrupado de infección del tracto respiratorio superior incluye PT de influenza, enfermedad similar a la influenza e infección del tracto respiratorio superior.

^j Los casos de reacciones relacionadas con la perfusión incluyen reacción relacionada con la perfusión (n = 4), hipersensibilidad (n = 1) y enrojecimiento (n = 1).

^k El término agrupado de dolor de cabeza incluye los TP de dolor de cabeza, dolor de cabeza sinusal y migraña.

^l La enfermedad pulmonar intersticial incluye eventos que se adjudicaron como EPI: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia respiratoria, neumonía organizadora, insuficiencia respiratoria aguda, infiltración pulmonar, linfangitis y alveolitis.

^m El término agrupado de erupción incluye PT de erupción, erupción pustulosa y erupción maculo-papular.

DESTINY-Breast04

La seguridad de **Enhertu**[®] se evaluó en DESTINY-Breast04 en 371 pacientes con cáncer de mama HER2-bajo (IHC 1+ o IHC 2+/ISH-) no resecable o metastásico (consulte "*Propiedades farmacodinámicas*"). La mediana de duración del tratamiento fue de 8,2 meses (rango: 0,2 a 33,3) en el grupo de **Enhertu**[®] y de 3,5 meses (rango: 0,3 a 17,6) en el grupo de quimioterapia.

En pacientes tratadas con **Enhertu**[®] en DESTINY-Breast04 (N=371), las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia ≥20%) fueron náuseas (76,0%), fatiga (53,6%), vómitos (40,4%), alopecia (39,6%), anemia (38,5%), estreñimiento (34,0%), neutropenia

(34,0%), aumento de las transaminasas (32,3%), disminución del apetito (31,8%), diarrea (27,0%), dolor musculoesquelético (26,7%), trombocitopenia (25,6%) y leucopenia (24,0%). Las reacciones adversas graves más frecuentes (frecuencia >1%) fueron EPI/neumonitis (4,3%), disnea (1,3%), dolor musculoesquelético (1,3%), anemia (1,1%), neutropenia febril (1,1%), náuseas (1,1%), pirexia (1,1%) y vómitos (1,1%). Hubo 5 (1,3%) pacientes con reacciones adversas que condujeron a la muerte, 3 atribuidos a EPI (0,8%) y 1 (0,3%) cada uno por disnea y neutropenia febril.

Se produjeron interrupciones de la dosis debidas a reacciones adversas en el 25,9% de los pacientes tratados con **Enhertu**[®]. Las reacciones adversas más frecuentes (>2%) asociadas con la interrupción de la dosis fueron neutropenia (9,2%), fatiga (5,1%), anemia (4,6%), leucopenia (3,5%), EPI/neumonitis (3,0%), aumento de las transaminasas (3,0%) y aumento de la bilirrubina en sangre (2,2%). Se produjeron reducciones de dosis en el 19,9% de los pacientes tratados con **Enhertu**[®]. Las reacciones adversas más frecuentes (>2%) asociadas con la reducción de la dosis fueron fatiga (4,6%), náuseas (4,6%), trombocitopenia (3,5%) y neutropenia (3,0%). La interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa se produjo en el 11,1% de los pacientes tratados con **Enhertu**[®]. La reacción adversa más frecuente (>2%) asociada con la interrupción permanente fue EPI/neumonitis (8,4%).

Lista tabulada de reacciones adversas

Las reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama HER2-bajo irresecable o metastásico en DESTINY-Breast04 se presentan en la Tabla 8. Las reacciones adversas se enumeran en el Diccionario Médico para Actividades Regulatoras (MedDRA) sistema de clasificación de órganos (SOC) y categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy comunes ($\geq 1/10$), comunes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y no conocidas (no se pueden estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencias, las reacciones adversas se presentan en el orden de gravedad decreciente en el brazo **Enhertu**[®].

Tabla 8: Lista tabulada de reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama HER2-bajo irresecable o metastásico en DESTINY-Breast-04

Clase de órganos del sistema MedDRA/Término preferido o Término agrupado	Enhertu[®] 5,4 mg/kg N=371			Quimioterapia N=172		
	Cualquier grado (%)		Grado 3 o 4 (%)	Cualquier grado (%)		Grado 3 o 4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia ^a	Muy común	38,5	10,2	Muy frecuente	27,3	5,2
Neutropenia ^b	Muy común	34,0	14,0	Muy común	52,3	41,3
Trombocitopenia ^c	Muy frecuente	25,6	5,9	Común	9,3	0,6
Leucopenia ^d	Muy frecuente	24,0	6,7	Muy común	32,6	19,2
Linfopenia ^e	Común	8,6	5,4	Común	7,6	3,5
Neutropenia febril	Común	1,1	0,8	Común	3,5	3,5
Trastornos oculares						
Visión borrosa ^f	Común	4,9	0	Común	2,9	0
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	Muy común	76,0	4,6	Muy frecuente	30,2	0
Vómitos	Muy común	40,4	1,6	Muy frecuente	13,4	0
Estreñimiento	Muy frecuente	34,0	0,8	Muy común	22,1	0
Diarrea	Muy frecuente	27,0	1,3	Muy común	22,1	1,7
Dolor abdominal ^g	Muy frecuente	17,5	0,5	Muy común	13,4	0
Estomatitis ^h	Muy común	13,2	0,3	Muy frecuente	11,0	0,6
Distensión abdominal	Común	5,4	0	Común	2,9	0,6

Gastritis	Común	2,7	0.3	Poco frecuente	0,6	0
Flatulencia	Común	2.4	0	N / A	0	0
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración						
Fatiga ⁱ	Muy común	53.6	8.6	Muy frecuente	48.3	4,7
Pirexia	Muy común	12.4	0.3	Muy frecuente	12.8	0
Trastornos hepatobiliares						
Aumento de las transaminasas ^j	Muy frecuente	32.3	5.7	Muy frecuente	31.4	9.9
Infecciones e infestaciones						
Infección del tracto respiratorio superior ^k	Muy común	13.7	0.3	Común	5.2	0
Lesiones, envenenamiento y complicaciones de procedimiento						
Reacción relacionada con la perfusión ^l	Raro	0.5	0	Común	1.2	0,6
Investigaciones						
Disminución de peso	Muy común	16.2	0.3	Común	8.1	0
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Común	9.7	0.3	Común	2.9	0
Aumento de la bilirrubina en sangre ^m	Común	8.6	2.2	Común	5.2	0.6
Aumento de la creatinina en sangre	Común	3.8	0.5	Común	4.1	0
Trastornos del metabolismo y la nutrición						
Disminución del apetito	Muy frecuente	31,8	2.4	Muy frecuente	19.2	1.2
Hipopotasemia ⁿ	Muy frecuente	11.1	2.7	Común	7,6	1.2
Deshidratación	Común	1.9	0.3	Común	1.2	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo						
Dolor musculoesquelético ^o	Muy común	26,7	1.3	Muy frecuente	26.2	0
Trastornos del sistema nervioso						
Dolor de cabeza ^p	Muy frecuente	14.8	0.3	Común	6.4	0
Disgeusia	Común	10.0	0	Común	9.3	0.6
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Enfermedad pulmonar intersticial ^q	Muy común	12.1	1.3	Raro	0.6	0
Epistaxis	Muy común	10.5	0	Común	1.2	0
Disnea	Muy frecuente	10.2	1.3	Común	9.3	1.2
Tos	Común	9.7	0	Común	8.1	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Alopecia	Muy común	39,6	0	Muy común	33,1	0
Erupción ^r	Muy frecuente	10.8	0	Común	8.7	0.6
Prurito	Común	3.2	0.3	Común	4.1	0
Hiperpigmentación ^{cutá} neas	Común	2.7	0	Raro	0.6	0

MedDRA = Diccionario médico para actividades regulatorias

PT = término preferido

^a El término agrupado de anemia incluye PT de anemia, hemoglobina disminuida, hematocrito disminuido y recuento de glóbulos rojos disminuido.

^b El término agrupado de neutropenia incluye PT de neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

^c El término agrupado de trombocitopenia incluye PT de trombocitopenia y recuento plaquetario disminuido.

^d El término agrupado de leucopenia incluye PT de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

^e El término agrupado de linfopenia incluye PT de linfopenia y recuento de linfocitos disminuido.

^f El término agrupado de visión borrosa incluye PT de visión borrosa y discapacidad visual.

^g El término agrupado de dolor abdominal incluye los TP de dolor abdominal, malestar abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

^h El término agrupado de estomatitis incluye PT de estomatitis, úlcera aftosa y ulceración bucal.

ⁱ El término agrupado de fatiga incluye PT de fatiga, astenia y malestar general.

^j El término agrupado de transaminasas aumentadas incluye PT de aspartato aminotransferasa aumentado, alanina aminotransferasa aumentada, gamma-glutamilttransferasa aumentada, prueba de función hepática anormal y función hepática anormal.

^k El término agrupado de infección del tracto respiratorio superior incluye PT de infección del tracto respiratorio superior, influenza, enfermedad similar a la influenza, nasofaringitis, faringitis, sinusitis y rinitis.

^l El término agrupado de reacción relacionada con la infusión incluye los TP para el **Enhertu**[®] (reacción en el lugar de la inyección n = 1, escalofríos n = 1) y quimioterapia (erupción pustulosa n = 1, hipersensibilidad n = 1).

^m El término agrupado de aumento de bilirrubina en sangre incluye PT de bilirrubina en sangre aumentada, hiperbilirrubinemia, bilirrubina conjugada aumentada y bilirrubina en sangre no conjugada aumentada.

ⁿ El término agrupado de hipopotasemia incluye PT de hipopotasemia y disminución de potasio en sangre.

^o El término agrupado de dolor musculoesquelético incluye PT de dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, dolor óseo, dolor de cuello y dolor torácico musculoesquelético.

^p El término agrupado de cefalea incluye PT de cefalea y migraña.

^q La enfermedad pulmonar intersticial incluye eventos que fueron adjudicados como EPI para el **Enhertu**[®]: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizadora, neumonía y neumonitis por radiación. Para la quimioterapia: sarcoidosis.

^r El término agrupado de erupción incluye los TP de erupción cutánea, erupción pustulosa, erupción maculopapular, erupción papular, erupción macular y erupción cutánea pruriginosa.

^{El} término agrupado de hiperpigmentación de la piel incluye PT de hiperpigmentación de la piel, decoloración de la piel y trastorno de pigmentación.

SOBREDOSIS:

No hay información sobre la sobredosis con trastuzumab deruxtecan. En caso de sobredosis, se debe controlar a los pacientes y brindarles los cuidados de apoyo adecuados.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concorra al Hospital más cercano o comuníquese con los Centros de Toxicología:

En Paraguay en caso de sobredosis o ingestión accidental acudir al Centro de Toxicología del Hospital de Trauma Prof. Dr. Manuel Giagni -Avda General Santos y Herminio Gimenez Teléfono :59521 204800 interno 011.

PRESENTACION: Envase conteniendo un vial.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN:

Conservar refrigerado entre 2°C a 8 °C, en su envase original hasta el momento de la preparación. No congelar. No agitar.

Solución reconstituida

Se recomienda usar la solución reconstituida de inmediato. Si no se usa inmediatamente, la solución reconstituida puede almacenarse refrigerado entre 2 °C a 8 °C durante 24 horas desde el momento de la reconstitución, protegida de la luz.

Solución diluida

Se recomienda que la solución diluida se use inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la solución diluida puede almacenarse a temperatura ambiente durante un máximo de 4 horas o refrigerado entre 2°C a 8°C durante un máximo de 24 horas, protegido de la luz. Estos tiempos de almacenamiento comienzan desde el momento de la reconstitución.

MANTENER ESTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Elaborado en: Baxter Oncology GmbH, Kantstrasse 2, 33790 Halle/Westfalen, Alemania.

Acondicionamiento en: Daiichi Sankyo Europe GmbH, Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Alemania

En Paraguay: Importado y Comercializado por La Química Farmacéutica S.A. Fray Luis de León N° 809 esquina Venezuela Teléfonos 595 21 222391 -0981509300

Autorizado por DINAVISA Certificado N° MB-000103-01.

Para consultas , reportes de eventos adversos o reclamos de calidad comunicarse vía correo electrónica a la siguiente dirección farmacovigilancia@lqf.com.py o telefónicamente.

Director Técnico :Q.F. Alba Edwards Reg. Prof. N°1.385.