

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

## 1. NOMBRE DEL PRODUCTO MEDICINAL

**Enhertu liofilizado para concentrado para solución para perfusión 100 mg** (Trastuzumab Deruxtecan)

### Denominación Común Internacional

Trastuzumab deruxtecan

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

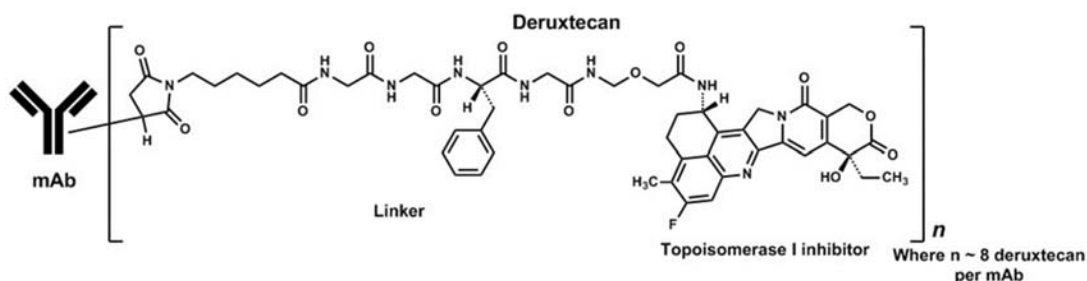
ENHERTU liofilizado para **concentrado para** solución para perfusión 100 mg.

Un vial de ~~polvo~~ liofilizado para concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de trastuzumab deruxtecan. Después de la reconstitución, un vial de 5 ml de solución libera 20 mg/mL de trastuzumab deruxtecan (ver la sección 6.6).

Trastuzumab deruxtecan es un **conjugado** medicamento-anticuerpo (ADC) compuesto por tres componentes: 1) un anticuerpo monoclonal (mAb) humanizado contra el HER2 de IgG1 con la misma secuencia de aminoácidos que trastuzumab, unido de forma covalente a 2) un inhibidor de la topoisomerasa I, un derivado de exatecan, a través de 3) un enlazador escindible basado en tetrapéptidos. Deruxtecan está compuesto por el enlazador y el inhibidor de la topoisomerasa I.

El anticuerpo se produce en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante y, el inhibidor de la topoisomerasa I y el enlazador se producen mediante síntesis química. Aproximadamente 8 moléculas de deruxtecan se unen a cada molécula de anticuerpo.

Para los excipientes, ver la sección 6.1.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

### 3. FORMA FARMACÉUTICA

Liofilizado para solución concentrada para perfusión.

~~Polve~~ Liofilizado blanco a blanco amarillento

### 4. DATOS CLÍNICOS

#### 4.1. Indicaciones Terapéuticas

##### Cáncer de Mama Metastásico

###### *HER2 Positivo*

ENHERTU está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo inextirpable 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 bajo en HER2 (IHC 1+ o IHC 2+/ ISH-) inextirpable o metastásico que hayan recibido una terapia sistémica previa en el entorno metastásico o que hayan desarrollado una recurrencia de la enfermedad durante o dentro de los 6 meses posteriores a completar la quimioterapia adyuvante.

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

#### 4.2. Posología y Método de Administración

**Enhertu debe ser prescrito por un médico y administrado bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el uso de medicamentos antineoplásicos.**

Para prevenir errores con los productos medicinales, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el producto medicinal que se prepara y administra es ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) y no trastuzumab o trastuzumab emtansina.

No sustituya ENHERTU por o con trastuzumab o trastuzumab emtansina.

##### Selección de pacientes para cáncer de mama metastásico bajo en HER2

Seleccione pacientes para el tratamiento del cáncer de mama inextirpable o metastásico, bajo en HER2 según el estado del tumor IHC 1+ o IHC 2+/ ISH-.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Premedicación

ENHERTU es emetógeno (ver la sección 4.7), lo que incluye náuseas y/o vómitos tardíos. Antes de cada dosis de ENHERTU, los pacientes deben ser premedicados con un régimen combinado de dos o tres productos medicinales (por ejemplo, dexametasona con un antagonista del receptor 5-HT3 y/o un antagonista del receptor NK1, así como otros productos medicinales según se indique) para la prevención de las náuseas y los vómitos inducidos por la quimioterapia.

Posología

La dosis inicial se debe administrar como una perfusión intravenosa durante 90 minutos. Si la perfusión anterior fue bien tolerada, las dosis posteriores de ENHERTU se pueden administrar como perfusiones durante 30 minutos.

La velocidad de perfusión de ENHERTU se debe reducir o interrumpir si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la perfusión. En caso de reacciones severas a la perfusión ENHERTU se debe discontinuar de forma permanente.

*Cáncer de Mama Metastásico*

La dosis recomendada de ENHERTU es de 5,4 mg/kg administrados como una perfusión intravenosa una vez cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o la toxicidad inaceptable.

Modificaciones de la Dosis

El manejo de las reacciones adversas puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento con ENHERTU según los lineamientos proporcionados en las Tablas 1 y 2.

La dosis de ENHERTU no se debe volver a aumentar de forma escalonada después de realizar una reducción de la dosis.

**Tabla 1: Cronograma de Reducción de la Dosis**

<b>Cronograma de Reducción de la Dosis</b>	<b>Cáncer de Mama</b>
Dosis inicial recomendada	5,4 mg/kg
Primera reducción de la dosis	4,4 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	3,2 mg/kg
Necesidad de una mayor reducción de la dosis	Discontinuar el tratamiento.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

**Tabla 2: Modificaciones de la Dosis por Reacciones Adversas**

Reacción Adversa	Severidad	Modificación del Tratamiento
Enfermedad Pulmonar Intersticial (ILD)/ Neumonitis	ILD Asintomática/ Neumonitis (Grado 1)	Interrumpir ENHERTU hasta que se resuelva a Grado 0, luego: <ul style="list-style-type: none"> <li>• si se resuelve en 28 días o menos desde la fecha de inicio, mantenga la dosis.</li> <li>• si se resuelve en más de 28 días a partir de la fecha de inicio, reducir la dosis un nivel (ver la Tabla 1).</li> <li>• considerar el tratamiento con corticosteroides tan pronto como se sospeche ILD/ neumonitis (ver la sección 4.4).</li> </ul>
	ILD Sintomática/ Neumonitis (Grado 2 o superior)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar de forma permanente ENHERTU.</li> <li>• Iniciar de inmediato el tratamiento con corticosteroides tan pronto como se sospeche ILD/ neumonitis (ver la sección 4.4).</li> </ul>
Neutropenia	Grado 3 (menos de $1,0 - 0,5 \times 10^9/L$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir ENHERTU hasta que se resuelva a Grado 2 o menos, luego mantener la dosis.</li> </ul>
	Grado 4 (menos de $0,5 \times 10^9/L$ )	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir ENHERTU hasta que se resuelva a Grado 2 o menos.</li> <li>• Reducir la dosis en un nivel (ver la Tabla 1).</li> </ul>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Reacción Adversa	Severidad	Modificación del Tratamiento	
Neutropenia Febril	Recuento absoluto de neutrófilos inferior a $1 \times 10^9/Ly$ temperatura superior a $38,3^{\circ}C$ o una temperatura sostenida de $38^{\circ}C$ o superior durante más de una hora.	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir ENHERTU hasta que se resuelva.</li> <li>• Reducir la dosis en un nivel (ver la Tabla 1).</li> </ul>	
Disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo ( <b>FEVI</b> )	<b>FEVI</b> superior al 45% y una disminución absoluta desde el punto basal es del 10% al 20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuar el tratamiento con ENHERTU.</li> </ul>	
	<b>FEVI</b> 40% al 45%	Y la disminución absoluta desde el inicio es inferior al 10%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Continuar el tratamiento con ENHERTU.</li> <li>• Repetir la evaluación de la <b>FEVI</b> dentro de las 3 semanas.</li> </ul>
		Y la disminución absoluta desde el punto basal es del 10% al 20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir ENHERTU.</li> <li>• Repetir la evaluación de la <b>FEVI</b> dentro de las 3 semanas.</li> <li>• Si la <del>LVEF</del> <b>FEVI</b> no se ha recuperado dentro del 10% desde el valor basal, discontinuar de forma permanente ENHERTU.</li> <li>• Si la <b>FEVI</b> se recupera dentro del 10% desde el valor basal, reanudar el tratamiento con ENHERTU a la misma dosis.</li> </ul>

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Reacción Adversa	Severidad	Modificación del Tratamiento
	<b>FEVI</b> inferior al 40% o disminución absoluta desde el punto basal superior al 20%	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir ENHERTU.</li> <li>• Repetir la evaluación de la <b>FEVI</b> dentro de las 3 semanas.</li> <li>• Si se confirma una <b>FEVI</b> inferior al 40% o una disminución absoluta desde el valor basal superior al 20%, discontinuar de forma permanente ENHERTU.</li> </ul>
	Insuficiencia cardíaca congestiva (CHF)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Discontinuar de forma permanente ENHERTU.</li> </ul>

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

### Dosis Retrasada u Omitida

Si se retrasa o se omite una dosis planificada, se debe administrar tan pronto como sea posible sin esperar hasta el próximo ciclo planificado. El cronograma de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La perfusión se debe administrar a la dosis y a la velocidad que el paciente toleró en la perfusión más reciente.

### Poblaciones Especiales

#### *Geriatría*

No es necesario ajustar la dosis de ENHERTU en pacientes de 65 años de edad o mayores.

De los 1045 pacientes con múltiples tipos de tumores en estudios clínicos tratados con ENHERTU a 5,4 mg/kg o más, el 25,4% tenía 65 años o más y el 4,4% tenía 75 años o más. La incidencia de reacciones adversas de Grado 3 - 4 observada en pacientes de 65 años de edad o mayores (47,9%) y pacientes más jóvenes (40,1%) fue similar.

De los 669 pacientes en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores tratados con ENHERTU 6,4 mg/kg, el 39,2 % tenía 65 años o más y el 7,6 % tenía 75 años o más. La incidencia de reacciones adversas de Grado 3-4 observada en pacientes de 65 años o más (60,7 %) y pacientes más jóvenes (61,2 %) fue similar.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

### *Pediatría*

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

### *Insuficiencia Renal*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLcr]  $\geq 60$  y  $< 90$  ml/min) o moderada (CLcr  $\geq 30$  y  $< 60$  ml/min). Se dispone de datos limitados en pacientes con insuficiencia renal severa. En pacientes con insuficiencia renal moderada se ha observado una mayor incidencia de ILD/ neumonitis de Grado 1 y 2 que conducen a un aumento en la interrupción del tratamiento. Se debe monitorear cuidadosamente a los pacientes con insuficiencia renal moderada o severa (ver la sección 4.4).

### *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 ULN 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 ULN y cualquier AST). No hay datos disponibles en pacientes con insuficiencia hepática severa (bilirrubina total  $> 3$  a 10 veces el ULN y cualquier AST).

**Dado que el metabolismo y la excreción biliar son las principales vías de eliminación del inhibidor de la topoisomerasa I, DXd, Enhertu se debe administrar con precaución en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.**

### Método de Administración

ENHERTU es para uso intravenoso. Debe ser reconstituido y diluido por un profesional de atención sanitaria y administrado como una perfusión intravenosa. ENHERTU no se debe administrar como inyección rápida o bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones sobre la reconstitución y la dilución de ENHERTU antes de la administración, ver la sección 6.6.

### **4.3. Contraindicaciones**

**Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

#### **4.4. Advertencias y Precauciones Especiales de Uso**

##### Enfermedad Pulmonar Intersticial/ Neumonitis

Se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD) y/o neumonitis con ENHERTU (ver la sección 4.7). Se han observado resultados mortales.

Se debe advertir a los pacientes que informen de inmediato tos, disnea, fiebre y/o cualquier síntoma respiratorio nuevo o que empeore. Se debe monitorear a los pacientes para detectar signos y síntomas de ILD/ neumonitis. La evidencia de ILD/ neumonitis se debe investigar con prontitud. Los pacientes con sospecha de ILD/ neumonitis deben ser evaluados mediante imágenes radiográficas. Se debe considerar la consulta con un broncopulmonar. Para la ILD/ neumonitis asintomática (Grado 1), considere el tratamiento con corticosteroides (por ejemplo,  $\geq 0,5$  mg/kg/día de prednisolona o equivalente). ENHERTU se debe suspender hasta la recuperación al Grado 0 y se puede reanudar de acuerdo con las instrucciones de la Tabla 2 (ver la sección 4.2). Para la ILD/ neumonitis sintomática (Grado 2 o superior), inicie de inmediato el tratamiento con corticosteroides sistémicos (por ejemplo,  $\geq 1$  mg/kg/día de prednisolona o equivalente) y continúe durante por al menos 14 días, seguido de una disminución gradual durante al menos 4 semanas. ENHERTU se debe discontinuar de forma permanente en pacientes a quienes se les diagnostica ILD/ neumonitis sintomática (Grado 2 o superior) (ver la sección 4.2). Los pacientes con antecedentes de ILD/ neumonitis o con insuficiencia renal moderada o grave pueden tener un mayor riesgo de desarrollar ILD/ neumonitis y deben ser controlados cuidadosamente (ver sección 4.2).

En pacientes tratados con ENHERTU 5,4 mg/kg en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores (N=1045), se produjo ILD en el 11,6% de los pacientes según lo determinado por una revisión independiente. La mayoría de los casos de ILD fueron de Grado 1 (3,0%) y Grado 2 (6,6%). Se produjeron casos de grado 3 en el 1,0% y no se produjeron casos de grado 4. Se produjeron eventos de grado 5 en el 1,1% de los pacientes. La mediana de tiempo hasta el primer inicio fue de 5,4 meses (rango: 0,9 a 23,3).

En pacientes tratados con ENHERTU 6,4 mg/kg en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores (N=669), se produjo ILD en el 16,6% de los pacientes según lo determinado por una revisión independiente. La mayoría de los casos de ILD fueron de Grado 1 (4,5%) y Grado 2 (8,8%). Se produjeron casos de grado 3 en el 1,3% y casos de grado 4 en el 0,1 % de los pacientes. Se produjeron eventos de grado 5 en el 1,8% de los pacientes. Un paciente tenía ILD preexistente que empeoró después del tratamiento y condujo a ILD de grado 5. La mediana de tiempo hasta el primer inicio fue de 4,2 meses (rango: -0,5 a 21,0).



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Neutropenia

**Se han notificado casos de neutropenia con desenlace mortal, incluida neutropenia febril, en los estudios clínicos de Enhertu.**

Antes del inicio de ENHERTU y antes de cada dosis, y según esté clínicamente indicado se deben monitorear los hemogramas completos. Según la severidad de la neutropenia, ENHERTU puede requerir la interrupción o la reducción de la dosis (ver la sección 4.2).

En pacientes tratados con ENHERTU 5,4 mg/kg en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores (N=1045), se notificó neutropenia en el 34,4% de los pacientes y el 15,9% tuvo eventos de grado 3 o 4. La mediana de tiempo de aparición fue de 42 días (rango: 1 día a 24,9 meses), y la mediana de duración del primer evento fue de 22 días (rango: 1 día a 14,7 meses). Se notificó neutropenia febril en el 1,1% de los pacientes (ver sección 4.2).

En pacientes tratados con ENHERTU 6,4 mg/kg en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores (N=669), se notificó neutropenia en el 42,9% de los pacientes y el 28,6% tuvo eventos de grado 3 o 4. La mediana de tiempo de aparición fue de 16 días (rango: 1 día a 24,9 meses), y la mediana de duración del primer evento fue de 9 días (rango: 2 días a 17,2 meses). Se notificó neutropenia febril en el 3,0% de los pacientes (ver sección 4.2).

Disminución de la Fracción de Eyección del Ventrículo Izquierdo

Se ha observado una disminución de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (**FEVI**) con terapias contra el HER2. Se debe evaluar la **FEVI** antes de iniciar el tratamiento con ENHERTU y a intervalos periódicos durante el tratamiento según esté clínicamente indicado. La disminución de la **FEVI** se debe controlar mediante la interrupción del tratamiento. ENHERTU se debe discontinuar de forma permanente si se confirma una **FEVI** inferior al 40% o una disminución absoluta desde el punto basal superior al 20%. ENHERTU se debe discontinuar de forma permanente en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) sintomática (ver la sección 4.2).

En pacientes tratados con el ENHERTU 5,4 mg/kg en múltiples tipos de tumores en estudios clínicos (N=1045), se notificó una disminución de **FEVI** en 38 pacientes (3,6%).

En pacientes tratados con ENHERTU 6,4 mg/kg en múltiples tipos de tumores en estudios clínicos (N=669), se notificó una disminución de **FEVI** en 11 pacientes (1,6%).

El tratamiento con ENHERTU no se ha estudiado en pacientes con **FEVI** inferior al 50% antes del inicio del tratamiento.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg

### Toxicidad Embrionaria y Fetal

ENHERTU puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En informes después de la comercialización, el uso de trastuzumab, un antagonista del receptor HER2, durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios que se manifestaron como hipoplasia pulmonar mortal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Con base en los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, el componente inhibidor de la topoisomerasa I de ENHERTU también puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver la sección 4.6).

El estado de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo se debe verificar antes de iniciar ENHERTU. La paciente debe ser informada en cuanto a los riesgos potenciales para el feto. Se debe recomendar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante por lo menos 7 meses después de la última dosis de ENHERTU. Se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con potencial reproductivo que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ENHERTU y durante por lo menos 4 meses después de la última dosis de ENHERTU (ver la sección 4.6).

### Reacciones relacionadas con la perfusión

**En pacientes tratados con Enhertu 5,4 mg/kg en los estudios clínicos (n = 1449) para varios tipos de tumores, se comunicaron reacciones relacionadas con la perfusión en 18 pacientes (1,2 %), todas ellas de grado 1 o 2 de gravedad. No se comunicaron acontecimientos de grado 3. Tres acontecimientos (0,2 %) de reacciones relacionadas con la perfusión dieron lugar a interrupciones de la administración, y ningún acontecimiento dio lugar a la suspensión permanente.**

#### 4.5. Interacción con Otros Productos Medicinales y Otras Formas de Interacción

##### Efectos de Otros Productos Medicinales sobre la Farmacocinética de ENHERTU

La administración concomitante con ritonavir, un inhibidor dual de OATP1B/ CYP3A o con itraconazol, un inhibidor potente del CYP3A, no produjo un aumento clínicamente significativo en las exposiciones de ENHERTU o del inhibidor de la topoisomerasa I liberado. No se requiere ajuste de la dosis durante la administración concomitante de ENHERTU con medicamentos que son inhibidores de OATP1B o CYP3A.

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

##### Efectos de ENHERTU sobre la Farmacocinética de Otros Productos Medicinales

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg

Los estudios *in vitro* indican que el componente inhibidor de la topoisomerasa I de ENHERTU no inhibe ni induce a las principales enzimas del CYP450.

### 4.6. 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 por lo menos 7 meses después de la última dosis.

Los hombres con parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ENHERTU y durante por lo 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 informes después de la comercialización, el uso de trastuzumab, un antagonista del receptor HER2, durante el embarazo dio lugar a casos de oligohidramnios que se manifestaron como hipoplasia pulmonar mortal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal. Con base en los hallazgos en animales y su mecanismo de acción, el componente inhibidor de la topoisomerasa I de ENHERTU también puede causar daño embrionario y fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver la sección 5.3).

No se recomienda la administración de ENHERTU a mujeres embarazadas y se debe informar a las pacientes sobre los riesgos potenciales para el feto antes de quedar embarazadas. Las mujeres que quedan embarazadas deben ponerse en contacto de inmediato 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 un monitoreo estrecho.

#### Lactancia

Se desconoce si ENHERTU se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos productos medicinales se excretan en la leche materna humana y debido al potencial de reacciones adversas serias en los lactantes, las mujeres deben discontinuar la lactancia antes de iniciar el tratamiento con ENHERTU. Las mujeres pueden comenzar a amamantar 7 meses después de finalizar el tratamiento.

#### Mujeres en edad fértil

El estado de embarazo de las mujeres en edad fértil se debe verificar antes de iniciar ENHERTU.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

### Fertilidad

No se han realizado estudios de fertilidad específicos con ENHERTU. Con base en los resultados de los estudios de toxicidad en animales, ENHERTU puede afectar la función reproductiva y la fertilidad masculina.

No se sabe si trastuzumab deruxtecan o sus metabolitos se encuentran en el líquido seminal. Antes de comenzar el tratamiento, se debe recomendar a los pacientes de sexo masculino que busquen asesoramiento sobre el almacenamiento de espermatozoides. Los pacientes de sexo masculino no deben congelar ni donar espermatozoides durante el período de tratamiento y durante por lo menos 4 meses después de la última dosis de ENHERTU.

### **4.7. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

**La influencia de Enhertu sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas puede ser pequeña. Se debe advertir a los pacientes que tengan precaución al conducir o utilizar máquinas en caso de presentar fatiga, cefalea o mareo durante el tratamiento con Enhertu.**

### **4.8. Efectos Adversos**

#### Resumen del Perfil de Seguridad

ENHERTU 5,4 mg/kg

La población de seguridad agrupada se evaluó para pacientes que recibieron al menos una dosis de ENHERTU 5,4 mg/kg (N=1045) en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores. La mediana de duración de la exposición a ENHERTU fue de 8,5 meses (rango de 0,7 a 37,9 meses).

ENHERTU 6,4 mg/kg

La población de seguridad agrupada se evaluó para pacientes que recibieron al menos una dosis de ENHERTU 6,4 mg/kg (N=669) en estudios clínicos en múltiples tipos de tumores. La mediana de duración de la exposición a ENHERTU fue de 5,5 meses (rango: 0,7 a 41 meses).

#### *Cáncer de Mama Metastásico*

##### DESTINY-Breast03

La seguridad de ENHERTU se evaluó en el DESTINY-Breast03 en 257 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, inextirpable o metastásico (ver la Sección 5.1). La mediana de la duración del tratamiento fue de 14,3 meses (rango: 0,7 a 29,8) en el grupo de ENHERTU y de 6,9 meses (rango: 0,7 a 25,1) en el grupo de trastuzumab emtansina.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

En el 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 (37,0%), 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%), cefalea (21,8%) y dolor abdominal (21,0%). Las reacciones adversas serias más frecuentes (frecuencia  $> 1\%$ ) fueron enfermedad pulmonar intersticial (2,3%) y vómitos (1,9%).

En el DESTINY-Breast03, se produjeron interrupciones de la dosis debido a reacciones adversas en el 34,2% de los pacientes tratados 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 la 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 discontinuación de la terapia debido a una reacción adversa se produjo en el 10,5% de los pacientes tratados con ENHERTU. La reacción adversa más frecuente ( $> 2\%$ ) asociada con la discontinuación permanente fue la ILD (8,2%).

Lista Tabulada de las Reacciones Adversas

Las reacciones adversas en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo inextirpable o metastásico en el DESTINY-Breast03 se presentan en la Tabla 3. Las reacciones adversas se enumeran por la clasificación por órganos y sistemas (SOC) del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) y categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy raro ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de seriedad decreciente en la rama de ENHERTU.

**Tabla 3: Lista Tabulada de las Reacciones Adversas en Pacientes con Cáncer de Mama HER2 Positivo Inextirpable o Metastásico en el DESTINY-Breast03**

Clasificación por Órganos y Sistemas/ Término Preferido o Término Agrupado del MedDRA	ENHERTU (5,4 mg/kg) N = 257		Trastuzumab emtansina (3,6 mg/kg) N = 261			
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 - 4 (%) <sup>a</sup>	Cualquier Grado (%)	Grado 3 - 4 (%) <sup>a</sup>		
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</b>						
Neutropenia <sup>b</sup>	Muy frecuente	42,8	19,1	Muy frecuente	11,9	3,1

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Anemia <sup>c</sup>	Muy frecuente	32,7	7,4	Muy frecuente	17,2	5,7
Leucopenia <sup>d</sup>	Muy frecuente	30,4	6,6	Frecuente	8,4	0,4
Trombocitopenia <sup>e</sup>	Muy frecuente	25,7	7,4	Muy frecuente	53,3	25,7
Linfopenia <sup>f</sup>	Muy frecuente	11,3	3,9	Frecuente	3,4	1,1
Neutropenia febril	Poco frecuente	0,8	0,8	N/A	0	0
<b>Trastornos oculares</b>						
Visión borrosa	Frecuente	3,5	0	Frecuente	1,1	0
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						
Náuseas	Muy frecuente	75,9	6,6	Muy frecuente	30,3	0,4
Vómitos	Muy frecuente	49,0	1,6	Frecuente	10,0 <sup>g</sup>	0,8
Estreñimiento	Muy frecuente	34,2	0	Muy frecuente	19,5	0
Diarrea	Muy frecuente	29,2	1,2	Frecuente	6,9	0,4
Dolor abdominal <sup>h</sup>	Muy frecuente	21,0	0,8	Frecuente	7,7	0,4
Estomatitis <sup>i</sup>	Muy frecuente	19,8	0,8	Frecuente	5,4	0
Dispepsia	Muy frecuente	11,3	0	Frecuente	6,1	0
<b>Trastornos Generales y Afecciones en el Lugar de Administración</b>						
Fatiga <sup>j</sup>	Muy frecuente	49,4	5,8	Muy frecuente	34,9	0,8
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>						
Transaminasas elevadas <sup>k</sup>	Muy frecuente	31,5	2,3	Muy frecuente	46,4	7,7
<b>Lesiones, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos</b>						
Reacción relacionada con la perfusión <sup>l</sup>	Frecuente	2,3	0	Frecuente	2,7	0
<b>Exámenes Complementarios</b>						
Disminución de peso	Muy frecuente	16,7	1,2	Frecuente	6,1	0,4
Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Muy frecuente	13,6	0,4	Muy frecuente	11,5	0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Aumento de la bilirrubina en sangre <sup>m</sup>	Frecuente	8,6	0,4	Frecuente	6,1	0,4
Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	4,3	0	Frecuente	1,1	0
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>						
Disminución del apetito	Muy frecuente	29,2	1,6	Muy frecuente	16,9	0,4
Hipokalemia <sup>n</sup>	Muy frecuente	12,8	3,5	Frecuente	10,0 <sup>g</sup>	0,8
Deshidratación	Frecuente	4,3	0,4	N/A	0	0
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conjuntivo</b>						
Dolor musculoesquelético <sup>o</sup>	Muy frecuente	31,1	1,2	Muy frecuente	25,3	0,4
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>						
Cefalea <sup>p</sup>	Muy frecuente	21,8	0,4	Muy frecuente	16,1	0
Mareos	Muy frecuente	12,5	0,4	Frecuente	8,4	0
Disgeusia	Frecuente	5,8	0	Frecuente	3,1	0
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>						
Epistaxis	Muy frecuente	11,3	0	Muy frecuente	16,1	0,4
Tos	Muy frecuente	10,5	0,4	Frecuente	10,0 <sup>g</sup>	0
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>q</sup>	Muy frecuente	10,5	0,8	Frecuente	1,9	0
Disnea	Frecuente	8,2	0,4	Frecuente	5,0	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>						
Alopecia	Muy frecuente	37,0	0,4	Frecuente	3,1	0
Prurito	Frecuente	8,2	0	Frecuente	6,9	0,4
Hiperpigmentación de la piel <sup>r</sup>	Frecuente	5,8	0	N/A	0	0

MedDRA = Diccionario Médico para Actividades Regulatorias

PT = término preferido

<sup>a</sup> No se informaron reacciones adversas de Grado 5 en ninguna de las ramas.

<sup>b</sup> El término agrupado de neutropenia incluye los PT de neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

<sup>c</sup> El término agrupado de anemia incluye los PT de anemia, disminución de la hemoglobina y disminución del recuento de glóbulos rojos.

<sup>d</sup> El término agrupado de leucopenia incluye los PT de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

<sup>e</sup> El término agrupado de trombocitopenia incluye los PT de trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.

<sup>f</sup> El término agrupado de linfopenia incluye los PT de linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

<sup>g</sup> Número real antes del redondeo = 9,96.

<sup>h</sup> El término agrupado de dolor abdominal incluye los PT de dolor abdominal, malestar abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>i</sup> El término agrupado de estomatitis incluye los PT de estomatitis, úlcera aftosa, ulceración bucal, erosión de la mucosa oral y erupción de la mucosa oral.

<sup>j</sup> El término agrupado de fatiga incluye los PT de fatiga, astenia, malestar general y letargo.

<sup>k</sup> El término agrupado de transaminasas elevadas incluye los PT de transaminasas elevadas, aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, gamma glutamil transferasa elevada, prueba de función hepática anormal y función hepática anormal.

<sup>l</sup> El término agrupado de reacción relacionada con la perfusión incluye los 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).

<sup>m</sup> El término agrupado de aumento de la bilirrubina en sangre incluye los PT de aumento de la bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia, aumento de la bilirrubina conjugada y aumento de la bilirrubina no conjugada en sangre.

<sup>n</sup> El término agrupado de Hipokalemia incluye los PT de Hipokalemia y disminución del potasio en sangre.

<sup>o</sup> El término agrupado de dolor musculoesquelético incluye los PT de dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, dolor óseo, dolor de cuello, dolor de pecho musculoesquelético y molestias en las extremidades.

<sup>p</sup> El término agrupado de cefalea incluye cefalea y migraña.

<sup>q</sup> La enfermedad pulmonar intersticial incluye eventos que fueron adjudicados como ILD para ENHERTU: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada, neumonía y masa pulmonar. En el caso de trastuzumab emtansina: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada y embolia pulmonar. No se informaron eventos de ILD adjudicada y relacionados con el medicamento de Grado 4 o Grado 5 en ninguna de las ramas.

<sup>r</sup> El término agrupado de hiperpigmentación de la piel incluye los PT de hiperpigmentación de la piel, decoloración de la piel y trastorno de la pigmentación.

*DESTINY-Breast01 y Estudio DS8201-A-J101*

La seguridad de ENHERTU se evaluó en un análisis combinado de 234 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo inextirpable o metastásico que recibieron por lo menos una dosis de ENHERTU a 5,4 mg/kg en el DESTINY-Breast01 y en el Estudio DS8201-A-J101. ENHERTU se administró por perfusión intravenosa una vez cada tres semanas. La mediana de la 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% asiáticos, el 3,0% negros o afroamericanos; y el 57,7% tenía un estado funcional del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG) de 0 y el 41,9% tenía un estado funcional del ECOG de 1. Los estudios excluyeron a los pacientes con antecedentes de ILD tratada o ILD 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%), anemia (33,8%), neutropenia (32,5%), diarrea (30,8%), trombocitopenia (23,1%), tos (21,4%), leucopenia



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

(20,5%) y cefalea (20,1%). Las reacciones adversas de Grado  $\geq 3$  (frecuencia  $> 1\%$ ) de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE del NCI v.4.03) del Instituto Nacional del Cáncer más frecuentes fueron neutropenia (18,8%), anemia (9,0%), náuseas (6,8%), fatiga (6,4%), leucopenia (5,6%), linfopenia (5,1%), vómitos (4,3%), trombocitopenia (4,3%), Hipokalemia (3,4%), ILD (3,0%), diarrea (2,6%), neutropenia febril (1,7%), disnea (1,7%), dolor abdominal (1,3%), disminución del apetito (1,3%) y aumento de alanina aminotransferasa (1,3%). En seis pacientes (2,6%) la ILD condujo a la muerte.

Se produjeron interrupciones de la dosis debido 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 de las vías respiratorias superiores (3,0%), leucopenia (3,0%), ILD (2,6%), trombocitopenia (2,6%) y fatiga (2,1%). Se produjeron reducciones de la 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 discontinuación de la terapia 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 discontinuación permanente fue la ILD (9,4%).

Lista Tabulada de las Reacciones Adversas

Las reacciones adversas en 234 pacientes con cáncer de mama HER2 positivo inextirpable o metastásico que recibieron por lo menos una dosis de 5,4 mg/kg de ENHERTU se presentan en la Tabla 4. Las reacciones adversas se enumeran por la clasificación por órganos y sistemas (SOC) del MedDRA y categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1000$ ), muy rara ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de seriedad.

**Tabla 4: Lista Tabulada de las Reacciones Adversas en Pacientes con Cáncer de Mama HER2 Positivo Inextirpable o Metastásico Tratados con Trastuzumab Deruxtecán a 5,4 mg/kg**

Clasificación por Órganos y Sistemas/ Término Preferido o Término Agrupado del MedDRA	Frecuencia
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</b>	
Neutropenia <sup>a</sup>	Muy frecuente
Anemia <sup>b</sup>	Muy frecuente
Leucopenia <sup>c</sup>	Muy frecuente
Linfopenia <sup>d</sup>	Muy frecuente

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas/ Término Preferido o Término Agrupado del MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>
Trombocitopenia <sup>e</sup>	Muy frecuente
Neutropenia febril	Frecuente
<b>Trastornos oculares</b>	
Ojo seco	Muy frecuente
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>	
Náuseas	Muy frecuente
Vómitos	Muy frecuente
Diarrea	Muy frecuente
Dolor abdominal <sup>f</sup>	Muy frecuente
Estreñimiento	Muy frecuente
Estomatitis <sup>g</sup>	Muy frecuente
Dispepsia	Muy frecuente
<b>Trastornos Generales y Afecciones en el Lugar de Administración</b>	
Fatiga <sup>h</sup>	Muy frecuente
<b>Infecciones e Infestaciones</b>	
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>i</sup>	Muy frecuente
<b>Lesiones, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos</b>	
Reacción relacionada con la perfusión <sup>j</sup>	Frecuente
<b>Exámenes Complementarios</b>	
Aumento de la alanina aminotransferasa	Muy frecuente
Aumento de la aspartato aminotransferasa	Muy frecuente
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>	
Hipokalemia	Muy frecuente
Disminución del apetito	Muy frecuente
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>	

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

<b>Clasificación por Órganos y Sistemas/ Término Preferido o Término Agrupado del MedDRA</b>	<b>Frecuencia</b>
Cefalea <sup>k</sup>	Muy frecuente
Mareos	Muy frecuente
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>	
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>l</sup>	Muy frecuente
Disnea	Muy frecuente
Tos	Muy frecuente
Epistaxis	Muy frecuente
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>	
Alopecia	Muy frecuente
Erupción cutánea <sup>m</sup>	Muy frecuente

MedDRA = Diccionario Médico para Actividades Regulatorias

PT = término preferido

<sup>a</sup> El término agrupado de neutropenia incluye los PT de neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

<sup>b</sup> El término agrupado de anemia incluye los PT de anemia, disminución de la hemoglobina, disminución del recuento de glóbulos rojos y disminución del hematocrito.

<sup>c</sup> El término agrupado de leucopenia incluye los PT de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

<sup>d</sup> El término agrupado de linfopenia incluye los PT de linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.

<sup>e</sup> El término agrupado de trombocitopenia incluye los PT de trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.

<sup>f</sup> El término agrupado de dolor abdominal incluye los PT de malestar abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>g</sup> El término agrupado de estomatitis incluye los PT de estomatitis, úlcera aftosa, ulceración de la boca, erosión de la mucosa oral y formación de ampollas en la mucosa oral.

<sup>h</sup> El término agrupado de fatiga incluye los PT de fatiga y astenia.

<sup>i</sup> El término agrupado de infección de las vías respiratorias superiores incluye los PT de influenza, enfermedad similar a la influenza e infección de las vías respiratorias superiores.

<sup>j</sup> Los casos de reacciones relacionadas con la perfusión incluyen reacción relacionada con la perfusión (n = 4), hipersensibilidad (n = 1) y sofocos (n = 1).

<sup>k</sup> El término agrupado de cefalea incluye los PT de cefalea, cefalea sinusal y migraña.

<sup>l</sup> La enfermedad pulmonar intersticial incluye eventos que fueron adjudicados como ILD: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, insuficiencia respiratoria, neumonía organizada, insuficiencia respiratoria aguda, infiltración pulmonar, linfangitis y alveolitis.

<sup>m</sup> El término agrupado de erupción cutánea incluye los PT de erupción cutánea erupción cutánea pustular y erupción cutánea maculo-papular.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

DESTINY-Breast04

La seguridad de ENHERTU se evaluó en el DESTINY-Breast04 en 371 pacientes con cáncer de mama inextirpable o metastásico bajo en HER2 (IHC 1+ o IHC 2+/ ISH-) (ver la Sección 5.1). La mediana de la 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 los pacientes tratados con ENHERTU en el DESTINY-Breast04 (N = 371), las reacciones adversas más frecuentes (frecuencia  $\geq 20\%$ ) 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 serias más frecuentes (frecuencia  $> 1\%$ ) fueron ILD/ 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 atribuidas a ILD (0,8%) y 1 (0,3%) por disnea y neutropenia febril.

Se produjeron interrupciones de la dosis debido 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%), ILD/ neumonitis (3,0%), aumento de las transaminasas (3,0%) y aumento de la bilirrubina en sangre (2,2%). Se produjeron reducciones de la 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 discontinuación de la terapia 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 discontinuación permanente fue ILD/ neumonitis (8,4%).

Lista Tabulada de las Reacciones Adversas

Las reacciones adversas en los pacientes con cáncer de mama inextirpable o metastásico bajo en HER2 en el DESTINY-Breast04 se presentan en la Tabla 5. Las reacciones adversas se enumeran por la clasificación por órganos y sistemas (SOC) del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA) y categorías de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuente ( $\geq 1/10$ ), frecuente ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuente ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ), rara ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raro ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no se puede estimar a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden de seriedad decreciente en la rama de ENHERTU.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

**Tabla 5: Lista Tabulada de Reacciones Adversas en Pacientes con Cáncer de Mama Bajo en HER2 Inextirpable o Metastásico en el DESTINY-Breast-04**

Clasificación por Órganos y Sistemas/ Término Preferido o Término Agrupado del MedDRA	ENHERTU 5,4 mg/kg N = 371			Quimioterapia N = 172		
	Cualquier Grado (%)	Grado 3 o 4 (%)		Cualquier Grado (%)	Grado 3 o 4 (%)	
<b>Trastornos de la Sangre y del Sistema Linfático</b>						
Anemia <sup>a</sup>	Muy frecuente	38,5	10,2	Muy frecuente	27,3	5,2
Neutropenia <sup>b</sup>	Muy frecuente	34,0	14,0	Muy frecuente	52,3	41,3
Trombocitopenia <sup>c</sup>	Muy frecuente	25,6	5,9	Frecuente	9,3	0,6
Leucopenia <sup>d</sup>	Muy frecuente	24,0	6,7	Muy frecuente	32,6	19,2
Linfopenia <sup>e</sup>	Frecuente	8,6	5,4	Frecuente	7,6	3,5
Neutropenia febril	Frecuente	1,1	0,8	Frecuente	3,5	3,5
<b>Trastornos oculares</b>						
Visión borrosa <sup>f</sup>	Frecuente	4,9	0	Frecuente	2,9	0
<b>Trastornos Gastrointestinales</b>						
Náuseas	Muy frecuente	76,0	4,6	Muy frecuente	30,2	0
Vómitos	Muy frecuente	40,4	1,6	Muy frecuente	13,4	0
Estreñimiento	Muy frecuente	34,0	0,8	Muy frecuente	22,1	0
Diarrea	Muy frecuente	27,0	1,3	Muy frecuente	22,1	1,7
Dolor abdominal <sup>g</sup>	Muy frecuente	17,5	0,5	Muy frecuente	13,4	0
Estomatitis <sup>h</sup>	Muy frecuente	13,2	0,3	Muy frecuente	11,0	0,6
Distensión abdominal	Frecuente	5,4	0	Frecuente	2,9	0,6
Gastritis	Frecuente	2,7	0,3	Poco frecuente	0,6	0
Flatulencia	Frecuente	2,4	0	N/A	0	0
<b>Trastornos Generales y Afecciones en el Lugar de Administración</b>						
Fatiga <sup>i</sup>	Muy frecuente	53,6	8,6	Muy frecuente	48,3	4,7
Pirexia	Muy frecuente	12,4	0,3	Muy frecuente	12,8	0
<b>Trastornos Hepatobiliares</b>						
Transaminasas elevadas <sup>j</sup>	Muy frecuente	32,3	5,7	Muy frecuente	31,4	9,9
<b>Infecciones e Infestaciones</b>						
Infección de las vías respiratorias superiores <sup>k</sup>	Muy frecuente	13,7	0,3	Frecuente	5,2	0
<b>Lesiones, Intoxicaciones y Complicaciones de Procedimientos</b>						
Reacción relacionada con la perfusión <sup>l</sup>	Poco frecuente	0,5	0	Frecuente	1,2	0,6
<b>Exámenes Complementarios</b>						
Disminución de peso	Muy Frecuente	16,2	0,3	Frecuente	8,1	0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	Frecuente	9,7	0,3	Frecuente	2,9	0
Aumento de la bilirrubina en sangre <sup>m</sup>	Frecuente	8,6	2,2	Frecuente	5,2	0,6
Aumento de la creatinina en sangre	Frecuente	3,8	0,5	Frecuente	4,1	0
<b>Trastornos del Metabolismo y la Nutrición</b>						
Disminución del apetito	Muy frecuente	31,8	2,4	Muy frecuente	19,2	1,2
Hipokalemia <sup>n</sup>	Muy frecuente	11,1	2,7	Frecuente	7,6	1,2
Deshidratación	Frecuente	1,9	0,3	Frecuente	1,2	0
<b>Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo</b>						
Dolor musculoesquelético <sup>o</sup>	Muy frecuente	26,7	1,3	Muy frecuente	26,2	0
<b>Trastornos del Sistema Nervioso</b>						
Cefalea <sup>p</sup>	Muy frecuente	14,8	0,3	Frecuente	6,4	0
Disgeusia	Frecuente	10,0	0	Frecuente	9,3	0,6
<b>Trastornos Respiratorios, Torácicos y del Mediastino</b>						
Enfermedad pulmonar intersticial <sup>q</sup>	Muy frecuente	12,1	1,3	Poco frecuente	0,6	0
Epistaxis	Muy frecuente	10,5	0	Frecuente	1,2	0
Disnea	Muy frecuente	10,2	1,3	Frecuente	9,3	1,2
Tos	Frecuente	9,7	0	Frecuente	8,1	0
<b>Trastornos de la Piel y del Tejido Subcutáneo</b>						
Alopecia	Muy frecuente	39,6	0	Muy Frecuente	33,1	0
Erupción cutánea <sup>r</sup>	Muy frecuente	10,8	0	Frecuente	8,7	0,6
Prurito	Frecuente	3,2	0,3	Frecuente	4,1	0
Hiperpigmentación de la piel <sup>s</sup>	Frecuente		0	Poco frecuente	0,6	0

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg

MedDRA = Diccionario Médico para Actividades Regulatorias

PT = término preferido

<sup>a</sup> El término agrupado de anemia incluye los PT de anemia, disminución de la hemoglobina, disminución del hematocrito y disminución del recuento de glóbulos rojos.

<sup>b</sup> El término agrupado de neutropenia incluye los PT de neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

<sup>c</sup> El término agrupado de trombocitopenia incluye los PT de trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas.

<sup>d</sup> El término agrupado de leucopenia incluye los PT de leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

<sup>e</sup> El término agrupado de linfopenia incluye los PT de linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.

<sup>f</sup> El término agrupado de visión borrosa incluye los PT de visión borrosa y discapacidad visual.

<sup>g</sup> El término agrupado de dolor abdominal incluye los PT de dolor abdominal, malestar abdominal, dolor gastrointestinal, dolor abdominal inferior y dolor abdominal superior.

<sup>h</sup> El término agrupado de estomatitis incluye los PT de estomatitis, úlcera aftosa y ulceración bucal.

<sup>i</sup> El término agrupado de fatiga incluye los PT de fatiga, astenia y malestar general.

<sup>j</sup> El término agrupado de transaminasas elevadas incluye los PT de aspartato aminotransferasa elevada, alanina aminotransferasa elevada, gamma glutamil transferasa elevada, prueba de función hepática anormal y función hepática anormal.

<sup>k</sup> El término agrupado de infección de las vías respiratorias superiores incluye los PT de infección de las vías respiratorias superiores, influenza, enfermedad similar a la influenza, nasofaringitis, faringitis, sinusitis y rinitis.

<sup>l</sup> El término agrupado de reacción relacionada con la perfusión incluye PT para ENHERTU (reacción en el lugar de la inyección n = 1, escalofríos n = 1) y quimioterapia (erupción cutánea pustulosa n = 1, hipersensibilidad n = 1).

<sup>m</sup> El término agrupado de aumento de la bilirrubina en sangre incluye los PT de aumento de la bilirrubina en sangre, hiperbilirrubinemia, aumento de la bilirrubina conjugada y aumento de la bilirrubina no conjugada en sangre.

<sup>n</sup> El término agrupado de Hipokalemia incluye los PT de Hipokalemia y disminución del potasio en sangre.

<sup>o</sup> El término agrupado de dolor musculoesquelético incluye los PT de dolor de espalda, mialgia, dolor en las extremidades, dolor musculoesquelético, espasmos musculares, dolor óseo, dolor de cuello y dolor de pecho musculoesquelético.

<sup>p</sup> El término agrupado de cefalea incluye los PT de cefalea y migraña.

<sup>q</sup> La enfermedad pulmonar intersticial incluye eventos que fueron adjudicados como ILD para ENHERTU: neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, neumonía organizada, neumonía y neumonitis por radiación. En el caso de la quimioterapia: sarcoidosis.

<sup>r</sup> El término agrupado de erupción cutánea incluye los PT de erupción cutánea, erupción cutánea pustulosa, erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea papular, erupción cutánea macular y erupción cutánea pruriginosa.

<sup>s</sup> El término agrupado de hiperpigmentación de la piel incluye los PT de hiperpigmentación de la piel, decoloración de la piel y trastorno de la pigmentación.

### Inmunogenicidad

Como se produce con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. En todas las dosis evaluadas en los estudios clínicos, el 2,1% (39/1850) de los pacientes evaluables desarrollaron anticuerpos contra trastuzumab deruxtecan después del tratamiento con ENHERTU. La incidencia de anticuerpos neutralizantes surgidos durante el tratamiento contra trastuzumab deruxtecan fue del 0,1% (1/1850). No hubo asociación entre el desarrollo de anticuerpos y reacciones de tipo alérgico.

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg

### Informe de efectos secundarios

Si presenta algún efecto secundario, informe a su médico, químico-farmacéutico o enfermera. Esto incluye cualquier posible efecto secundario no mencionado en este folleto. También puede informar directamente los efectos secundarios a través del correo electrónico: farmacovigilanciachile@astrazeneca.com.

### **4.9. Sobredosis**

No hay información sobre la sobredosis con trastuzumab deruxtecan.

En caso de sobredosis, se debe monitorear a los pacientes y se debe brindar la atención de apoyo adecuada.

## **5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1. Propiedades de Farmacodinamia**

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, inhibidores del HER2 (Receptor 2 del Factor de Crecimiento Epidérmico Humano)

Código ATC: L01FD04

### **Mecanismo de Acción**

ENHERTU, trastuzumab deruxtecan, es un conjugado de anticuerpo - medicamento (ADC) dirigido contra el HER2. El anticuerpo es una IgG1 anti-HER2 humanizada unida a deruxtecan, un inhibidor de la topoisomerasa I unido por un enlazador escindible basado en un tetrapéptido. El ADC es estable en plasma. Después de unirse al HER2 en las células tumorales, trastuzumab deruxtecan se somete a una internalización y escisión del enlazador intracelular por enzimas lisosomales que están reguladas de forma específica en las células cancerosas. Después de su liberación, el inhibidor de la topoisomerasa I permeable a la membrana provoca daños en el ADN y muerte celular por apoptosis. El inhibidor de la topoisomerasa I, un derivado de exatecan, es aproximadamente 10 veces más potente que SN-38, el metabolito activo de irinotecán.

### Efectos de Farmacodinamia

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 una sola rama en 51 pacientes con cáncer de mama metastásico que expresa el HER2.



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Eficacia Clínica

*Cáncer de Mama Metastásico*

DESTINY-Breast03

La eficacia y la seguridad de ENHERTU se demostraron en un estudio de Fase III, aleatorizado, multicéntrico, abierto, con control activo: DESTINY-Breast03.

En el estudio se incluyó a pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo inextirpable o metastásico que recibieron terapia previa con trastuzumab y taxanos 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 las muestras de tumor de mama de archivo para mostrar positividad para el HER2 definida como HER2 IHC 3+ o ISH positivo. El estudio excluyó a los pacientes con antecedentes de ILD/ neumonitis que requerían tratamiento con esteroides o ILD/ neumonitis en la selección, pacientes con metástasis cerebrales sintomáticas o no tratadas, pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa, y pacientes con tratamiento previo con un medicamento anticuerpo conjugado contra HER2 en el entorno metastásico. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 1:1 para recibir ENHERTU a 5,4 mg/kg (N = 261) o trastuzumab emtansina a 3,6 mg/kg (N = 263) por perfusión intravenosa cada tres semanas. La aleatorización se estratificó según el estado de los receptores hormonales, el tratamiento previo con pertuzumab y los antecedentes de enfermedad visceral. El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad, la muerte, el retiro del consentimiento o la toxicidad inaceptable.

La **variable** de resultado primario de eficacia fue la supervivencia libre de progresión (PFS) evaluada por una revisión central ciega independiente (BICR) basada en los RECIST v1.1. La supervivencia global (OS) fue una **variable** de resultado de eficacia secundaria clave. La PFS 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 las ramas de tratamiento. De los 524 pacientes aleatorizados, la mediana de edad fue de 54 años (rango de 20 a 83); femenino (99,6%); asiático (59,9%), blanco (27,3%), negro o afroamericano (3,6%); estado funcional del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG) de 0 (62,8%) o 1 (36,8%); estado de los receptores hormonales (positivo: 51,9%); presencia de enfermedad visceral (73,3%); metástasis cerebrales previamente tratadas y estables (21,8%), y el 48,3% de los pacientes recibió una línea de terapia sistémica previa en el entorno metastásico. El porcentaje de pacientes que no habían recibido tratamiento previo por enfermedad metastásica fue del 9,5%.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

En el análisis provisional especificado previamente para la PFS basado en 245 eventos (73% del total de eventos planificados para el análisis final), el estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la PFS por la BICR en pacientes aleatorizados a ENHERTU en comparación con trastuzumab emtansina. La supervivencia global (OS) era inmadura en el momento del análisis.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 7 y las Figuras 1 y 2.

**Tabla 7: Resultados de Eficacia en el DESTINY-Breast03 (Conjunto de Análisis por Intención de Tratar (ITT))**

<b>Parámetro de Eficacia</b>	<b>ENHERTU (5,4 mg/kg) N = 261</b>	<b>Trastuzumab emtansina (3,6 mg/kg) N = 263</b>
<b>PFS por la BICR</b>		
Número de eventos (%)	87 (33,3)	158 (60,1)
Mediana, meses (IC del 95%)	NR (18,5, NE)	6,8 (5,6, 8,2)
Cociente de riesgos (IC del 95%)	0,28 (0,22, 0,37)	
Valor de p	P < 0,000001 <sup>†</sup>	
<b>Supervivencia Global (OS)</b>		
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 del 95%)	94,1% (90,3, 96,4)	85,9% (80,9, 89,7)
Cociente de riesgos (IC del 95%)	0,55 (0,36, 0,86)	
<b>PFS por Evaluación del Investigador</b>		
Número 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 (IC del 95%)	0,26 (0,20, 0,35)	

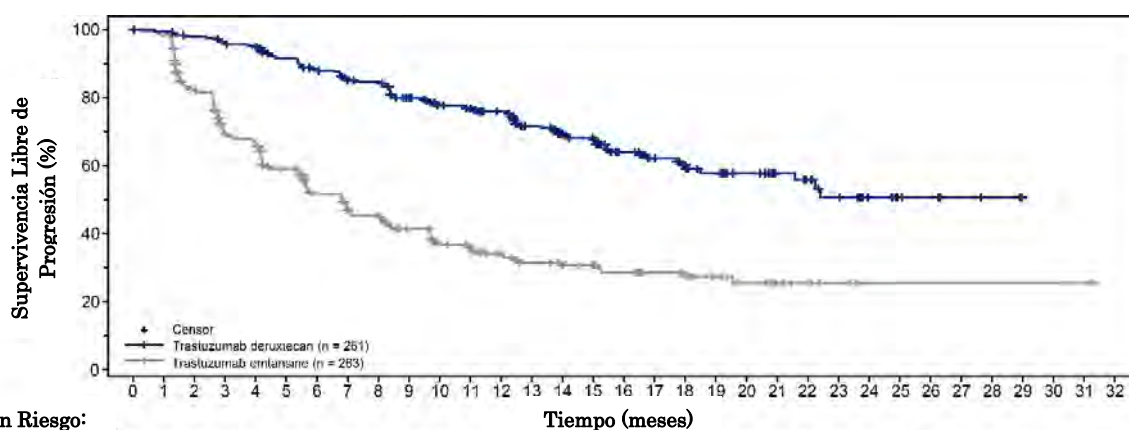
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Parámetro de Eficacia	ENHERTU (5,4 mg/kg) N = 261	Trastuzumab emtansina (3,6 mg/kg) N = 263
<b>Tasa de Respuesta Objetiva Confirmada (ORR) por la BICR</b>		
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)
<b>Duración de la Respuesta por la BICR</b>		
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

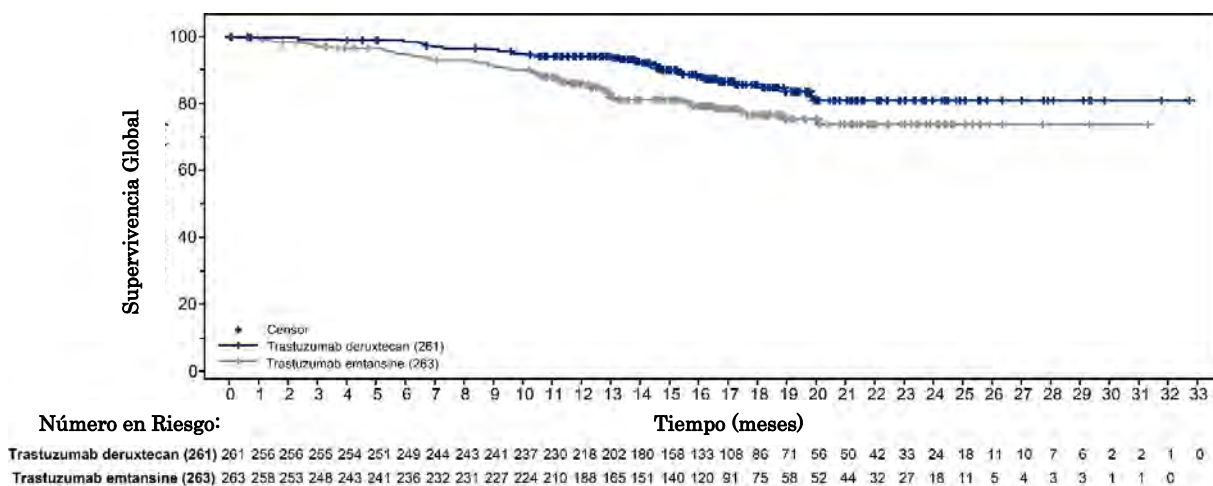
† presentado como 6 lugares decimales

**Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión según la BICR (Conjunto de Análisis Por Intención de Tratar)**



## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg

**Figura 2: Gráfico de la Supervivencia Global de Kaplan-Meier  
(Conjunto de Análisis Por Intención de Tratar)**



Se observaron resultados de la PFS similares en los subgrupos especificados previamente, 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 **variables** de resultado secundarias, las variables de los PRO mostraron que la Calidad de Vida (QoL) de los pacientes en la rama de ENHERTU se mantuvo o mejoró numéricamente con el tratamiento en comparación con los pacientes en la rama de trastuzumab emtansina. La media de los cambios desde el punto basal en el cuestionario de calidad de vida (QLQ)-C30 del estado general de salud de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (EORTC) (la variable primario de los PRO) demostraron que la salud general y la calidad de vida se mantuvieron mientras los pacientes estaban en tratamiento con ENHERTU.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

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

*DESTINY-Breast01*

La eficacia y la seguridad de ENHERTU se demostraron en un estudio de Fase II, de agente único, abierto y multicéntrico: DESTINY-Breast01.

El estudio incluyó a pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo inextirpable o metastásico que habían recibido dos o más regímenes contra el HER2 anteriores, incluidos trastuzumab emtansina (100%), trastuzumab (100%) y pertuzumab (65,8%). Las muestras de tumor de mama de archivo debían mostrar positividad para HER2 definida como HER2 IHC 3+ o ISH positivo. En el estudio se excluyó a los pacientes con antecedentes de ILD tratada o ILD en la selección y a los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca clínicamente significativa. ENHERTU se administró por perfusión intravenosa a 5,4 mg/kg una vez cada tres semanas hasta la progresión de la enfermedad, la muerte, el retiro del consentimiento o la toxicidad inaceptable. La variable de resultado primaria de eficacia fue la tasa de respuesta objetiva (ORR) confirmada de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST v1.1) en la población por intención de tratar (ITT) evaluada por una revisión central independiente (ICR). La duración de la respuesta (DOR) y la supervivencia libre de progresión (PFS) fueron variables de resultado adicionales.

El DESTINY-Breast01 (N = 184) las características demográficas y de la enfermedad basales fueron: mediana de edad de 55 años (rango de 28 a 96); femenino (100%); blanco (54,9%), asiático (38,0%), negro o afroamericano (2,2%); estado funcional del Grupo de Oncología Cooperativo del Este (ECOG) de 0 (55,4%) o 1 (44,0%); estado de los receptores hormonales (positivo: 52,7%); presencia de enfermedad visceral (91,8%); mediana del número de terapias previas en el entorno metastásico: 5 (rango: 2 a 17); terapia previa con pertuzumab (65,8%); suma de los diámetros de las lesiones objetivo (< 5 cm: 42,4%, ≥ 5 cm: 50,0%).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 8.

**Tabla 8: Resultados de Eficacia por la Revisión Central Independiente en el DESTINY-Breast01  
(Conjunto de Análisis Por Intención de Tratar)**

<b>Parámetro de Eficacia</b>	<b>DESTINY-Breast01 N = 184</b>
<b>Tasa de Respuesta Objetiva Confirmada (IC del 95%)</b>	60,9% (53,4, 68,0)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

<b>Parámetro de Eficacia</b>	<b>DESTINY-Breast01 N = 184</b>
Respuesta Completa	6,0%
Respuesta Parcial	54,9%
Enfermedad Estable	36,4%
Enfermedad Progresiva	1,6%
No Evaluable	1,1%
<b>Duración de la Respuesta</b> Mediana, meses (IC del 95%) *	14,8 (13,8, 16,9)
% con duración de la respuesta $\geq$ 6 meses (IC del 95%) †	81,3% (71,9, 87,8)
<b>Supervivencia Libre de Progresión</b> Mediana, meses (IC del 95%) †	16,4 (12,7, NR)

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

IC = intervalo de confianza

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

\* DOR se basa en una mediana de la 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 de los receptores hormonales. En el DESTINY-Breast01, el subgrupo de pacientes que recibieron terapia previa con pertuzumab tuvo una ORR confirmada del 65% (IC del 95%: 55, 73) y los que no recibieron terapia previa con pertuzumab tuvieron una ORR confirmada del 54% (IC del 95%: 41, 67). El subgrupo de pacientes que tenían receptores hormonales positivos en el punto basal tenían una ORR confirmada del 58% (IC del 95%: 47, 68), y aquellos que tenían HR en el punto basal 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 III, aleatorizado, multicéntrico y abierto que enroló a 557 pacientes adultos con cáncer de mama bajo en HER2 inextirpable o metastásico. El estudio incluyó 2 cohortes: 494 pacientes con receptores hormonales positivos (HR+) y 63 pacientes con receptores hormonales (HR-) negativos. La expresión baja en HER2 se definió como IHC 1+ o IHC 2+/ ISH-, según lo determinado por el PATHWAY/ VENTANA anti-HER-2/ neu (4B5) evaluado en un laboratorio central. Los pacientes

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

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 eran HR+ deben haber recibido por lo menos una terapia endocrina o no ser elegibles para la terapia endocrina. Los pacientes fueron aleatorizados en una proporción de 2: 1 para recibir ENHERTU a 5,4 mg/kg (N = 373) por perfusión intravenosa cada tres semanas o la quimioterapia de elección por el médico (N = 184, eribulina 51,1%, capecitabina 20,1%, gemcitabina 10,3%, nab-paclitaxel 10,3%, o paclitaxel 8,2%). La aleatorización se estratificó según el estado de IHC del HER2 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 los HR/ el tratamiento previo con CDK4/ 6i (HR+ con tratamiento previo con inhibidores de la CDK4/ 6, HR+ sin tratamiento previo con inhibidores de la CDK4/ 6, o HR-). El tratamiento se administró hasta la progresión de la enfermedad, la muerte, el retiro del consentimiento o la toxicidad inaceptable. En el estudio se excluyó a los pacientes con antecedentes de ILD/ neumonitis que requerían tratamiento con esteroides o ILD/ neumonitis en la selección y enfermedad cardíaca clínicamente significativa. Los pacientes también fueron excluidos por metástasis cerebrales sintomáticas o no tratadas o por el estado funcional del ECOG > 1.

La **variable** de resultado primaria de eficacia fue la PFS en pacientes con cáncer de mama HR+ evaluado por la BICR basado en los RECIST v1.1. Las **variables** de resultados de eficacia secundaria clave fueron la PFS evaluada por la BICR según los RECIST v1.1 en la población general (todos los pacientes HR+ y HR aleatorizados), la OS en los pacientes HR+ y la OS en la población general. La ORR, la DOR y los PRO fueron criterios de valoración secundarios.

Las características demográficas y basales del tumor fueron similares entre las ramas 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% tenía 65 años o más; el 99,6% eran mujeres y el 0,4% hombres; el 47,9% eran blancos, el 40,0% eran asiáticos y el 1,8% eran negros o afroamericanos. Los pacientes tenían un estado funcional del ECOG de 0 (54,8%) o 1 (45,2%) en el punto basal; 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 entorno metastásico, los pacientes tenían una mediana de 3 líneas previas de terapia sistémica (rango: 1 a 9) con el 57,6% con 1 y el 40,9% con 2 regímenes de quimioterapia previos; el 3,9% eran pacientes que habían progresado temprano (progresión en el entorno neo/ adyuvante). En los 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.

En el estudio se demostró una mejoría estadística y clínicamente significativa en la OS y la PFS en los pacientes aleatorizados a ENHERTU en comparación con la quimioterapia tanto en la cohorte de HR+ como en la población general.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 9 y en las Figuras 3 y 4.

**Tabla 9: Resultados de Eficacia en el DESTINY-Breast04**

Parámetro de Eficacia	Cohorte de HR+		Población Total (Cohortes de HR+ y HR-)	
	ENHERTU (N = 331)	Quimioterapia (N = 163)	ENHERTU (N = 373)	Quimioterapia (N = 184)
<b>Supervivencia Global</b>				
Número 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 (IC del 95%)	0,64 (0,48, 0,86)		0,64 (0,49, 0,84)	
Valor de p	0,0028		0,001	
<b>Supervivencia Libre de Progresión según la BICR</b>				
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 (IC del 95%)	0,51 (0,40, 0,64)		0,50 (0,40, 0,63)	
Valor de p	< 0,0001		< 0,0001	
<b>Tasa de Respuesta Objetiva Confirmada por la BICR *</b>				
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)
<b>Duración de la Respuesta por la BICR *</b>				
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



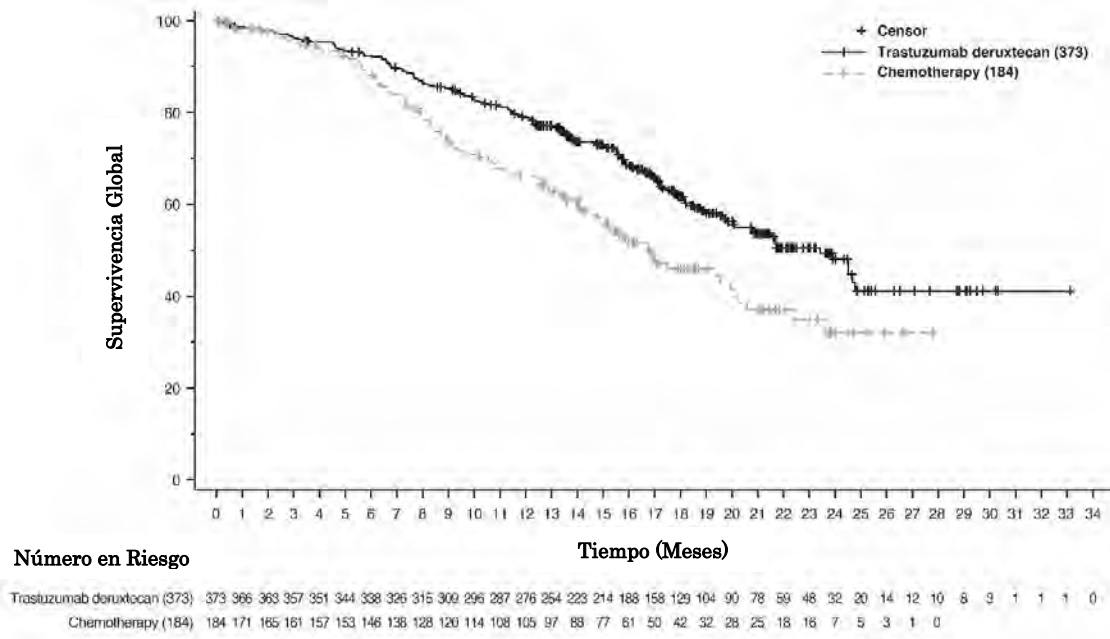
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Parámetro de Eficacia	Cohorte de HR+		Población Total (Cohortes de HR+ y HR-)	
	ENHERTU (N = 331)	Quimioterapia (N = 163)	ENHERTU (N = 373)	Quimioterapia (N = 184)

\* Basado en los datos del formulario de informe de caso en formato electrónico para la cohorte de HR+: N = 333 para la rama de ENHERTU y N = 166 para la rama de quimioterapia.

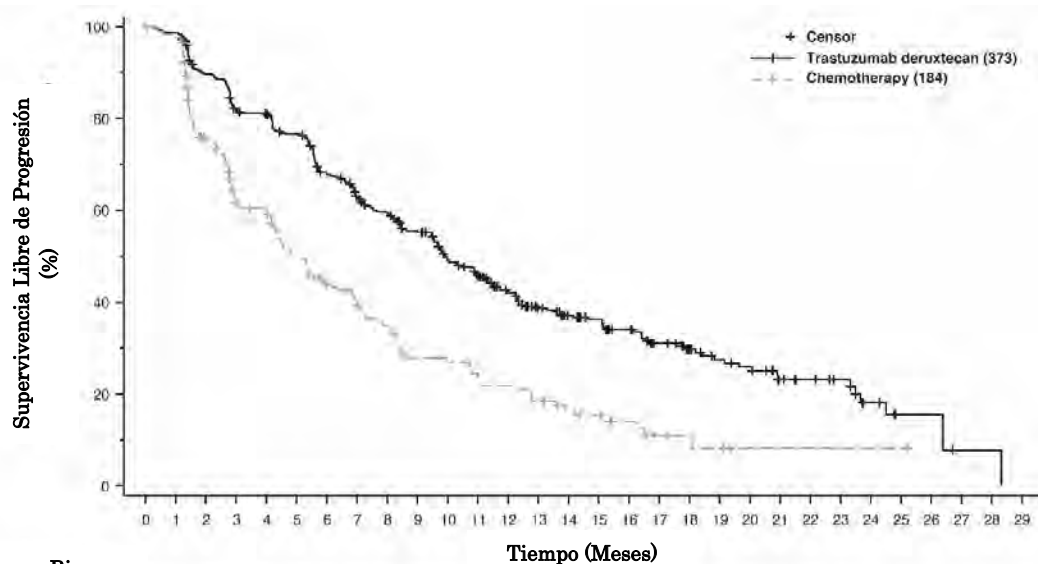
Se observó un beneficio constante en la OS y la PFS en los subgrupos especificados previamente, incluido el estado de los HR, el tratamiento previo con CDK4/ 6i, el número de quimioterapias previas y el estado de IHC 1+ e IHC 2+ / ISH-. En el subgrupo de HR-, la mediana de la OS fue de 18,2 meses (IC del 95%: 13,6, no estimable) en los pacientes aleatorizados a ENHERTU en comparación con 8,3 meses (IC del 95%: 5,6, 20,6) en los pacientes aleatorizados a quimioterapia con un cociente de riesgos de 0,48 (IC del 95%: 0,24, 0,95). La mediana de la PFS fue de 8,5 meses (IC del 95%: 4,3, 11,7) en los pacientes aleatorizados a ENHERTU y de 2,9 meses (IC del 95%: 1,4, 5,1) en los pacientes aleatorizados a quimioterapia con un cociente de riesgos de 0,46 (IC del 95%: 0,24, 0,89).

**Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier de la Supervivencia Global (Población Total)**



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

**Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión por la BICR (Población Total)**



**Número en Riesgo**

Trastuzumab deruxtecan	373)	373	366	325	295	290	272	238	217	201	183	156	142	118	100	88	81	71	53	42	35	32	21	18	15	8	4	4	1	1	0
Chemotherapy	184)	184	166	119	93	90	73	60	51	45	34	32	29	26	22	15	13	9	5	4	3	1	1	1	1	1	1	0	0	0	0

Para los pacientes con HR+ que recibieron ENHERTU, la calidad de vida relacionada con la salud se mantuvo durante todo el tratamiento, y la media de la puntuación del estado general de salud/QoL (escala primaria de los PRO de interés) del EORTC-QLQ-C30 se mantuvo estable con el paso del tiempo hasta el ciclo 33 incluido.

Además, el tiempo hasta el deterioro definitivo (TTDD) en los pacientes con HR+ fue mayor en el grupo de ENHERTU en comparación con el grupo de quimioterapia para todas las escalas especificadas previamente del EORTC-QLQ-C30 (estado general de salud, síntomas de dolor, funcionamiento físico, funcionamiento emocional y funcionamiento social), lo cual sugiere que ENHERTU mantiene la calidad de vida por más tiempo que la quimioterapia en los pacientes con cáncer de mama bajo en HER2 inextirpable o metastásico. Cabe señalar que en la escala del estado general de salud del QLQ-C30, la mediana del TTDD por al menos 10 puntos en la puntuación de la escala de estado general de salud/ QoL global fue de 7,6 meses (IC del 95%: 5,8, 9,2) en la rama de ENHERTU en comparación con 5,1 meses (IC del 95%: 3,1, 6,9) en la rama de quimioterapia (cociente de riesgos estratificado: 0,71 [IC del 95%: 0,56, 0,92]). En la sub-escala de síntomas de dolor del QLQ-C30, la mediana del TTDD por al menos 10 puntos en los síntomas de dolor fue de 9,7 meses (IC del 95%: 8,5, 11,1) en la rama de ENHERTU en comparación con 4,4 meses (IC del 95%: 2,8, 6,2) en la rama de quimioterapia (cociente de riesgos estratificado: 0,51 [IC del 95%: 0,39, 0,65]). Estos resultados son consistentes con el resultado primario y confirman el beneficio de la

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg

QoL de ENHERTU en comparación con quimioterapia para los pacientes con cáncer de mama metastásico bajo en HER2.

### 5.2 . Propiedades de Farmacocinética

#### Distribución

Según el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución del compartimento central (Vc) de trastuzumab deruxtecan se estimó en 2,69 L.

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

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

#### Biotransformación

Trastuzumab deruxtecan sufre una escisión intracelular por enzimas lisosomales para liberar el inhibidor activo de la topoisomerasa I.

Se espera que el anticuerpo monoclonal HER2 de 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 el CYP3A4 a través de vías oxidativas.

#### Eliminación

Según el análisis farmacocinético poblacional, luego de la administración intravenosa de trastuzumab deruxtecan en pacientes con múltiples tipos de tumores, 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 mediana de la vida media de eliminación (t<sub>1/2</sub>) de trastuzumab deruxtecan fue de 5,4 a 5,7 días y la mediana aparente de la t<sub>1/2</sub> del inhibidor de la topoisomerasa I liberado fue de aproximadamente 5,4 a 6,1 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 a 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).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Después de la administración intravenosa del inhibidor de la topoisomerasa I a ratas, la principal vía de excreción fueron las heces por 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 inalterado fue el componente más abundante en la orina y las heces.

Linealidad/ No Linealidad

La exposición de trastuzumab deruxtecan y al 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 una variabilidad interindividual de baja a moderada.

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

Según el análisis de farmacocinética 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 al inhibidor de la topoisomerasa I liberado.

Renal

No se realizó ningún estudio específico en insuficiencia renal. Según el análisis de farmacocinética poblacional que incluye pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLcr]  $\geq 60$  y  $< 90$  ml/min) o moderada (CLcr  $\geq 30$  y  $< 60$  ml/min) (estimada por Cockcroft-Gault), la farmacocinética del inhibidor de la topoisomerasa I liberado no se vio afectada por la insuficiencia renal de leve a moderada en comparación con la función renal normal (CLcr  $\geq 90$  ml/min).

Hepática

No se realizó ningún estudio específico en insuficiencia hepática. Según el análisis de farmacocinética poblacional, los niveles más altos de AST y de bilirrubina total dieron como resultado una depuración más baja 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 Productos Medicinales sobre la Farmacocinética de Trastuzumab Deruxtecan*

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg

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

La administración concomitante 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, aumentó la exposición (AUC) de trastuzumab deruxtecan en un 19% y del inhibidor de la topoisomerasa I liberado en un 22%.

La administración concomitante de itraconazol (200 mg dos veces al día desde el día 17 del ciclo 2 hasta el día 21 del ciclo 3), un inhibidor potente del CYP3A, aumentó 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 farmacológica clínicamente relevante con medicamentos que son inhibidores de los transportadores P-gp, MATE2-K, MRP1 o BCRP.

### *Efectos de Trastuzumab Deruxtecan sobre la Farmacocinética de Otros Productos Medicinales*

Los estudios *in vitro* indican que el inhibidor de la topoisomerasa I no inhibe ni induce a las principales enzimas del 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, si bien tiene un efecto inhibidor sobre OAT1 y OATP1B1 con valores de IC<sub>50</sub> de 12,7 y 14,4 µmol/L, respectivamente, que son significativamente más altos que la C<sub>máx</sub> en estado estable (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 una interacción farmacológica clínicamente significativa con medicamentos que sean sustratos de los transportadores OAT1 u OATP1B1.

### **5.3. Datos No Clínicos de Seguridad**

#### Toxicología y/o Farmacología Animal

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

## FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 100 mg

En un estudio de toxicidad a dosis repetidas de tres meses, se administró trastuzumab deruxtecan a monos una vez cada tres semanas en dosis de hasta 30 mg/kg (aproximadamente 9 veces la dosis clínica de 5,4 mg/kg según el AUC). Se observaron toxicidades en el intestino, los testículos, la piel, la médula ósea, los riñones y los pulmones. Se observó toxicidad pulmonar a la dosis más alta (30 mg/kg) y se caracterizó histopatológicamente por la agregación de macrófagos alveolares espumosos y alvéolos focales y/o inflamación intersticial que mostró reversibilidad después de un período de recuperación de tres meses. Los cambios observados en otros órganos, excepto en la piel y los riñones, 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 de micronúcleos de médula ósea de rata *in vivo* como en un ensayo de aberración cromosómica de pulmón de hámster chino *in vitro* 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 la Fertilidad y Teratogenicidad

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

No se realizaron estudios de toxicidad para el desarrollo o la reproducción en animales con trastuzumab deruxtecan. Con base en 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 cual sugiere la posibilidad de toxicidad embrionaria y teratogenicidad.

## 6. DATOS FARMACÉUTICOS

### 6.1. Lista de Excipientes

L-histidina  
Clorhidrato de L-histidina monohidrato  
Sacarosa  
Polisorbato 80

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

**6.2. Incompatibilidades**

En ausencia de estudios de compatibilidad, este producto medicinal no se debe mezclar con otros productos medicinales.

La solución de cloruro de sodio para perfusión no se debe utilizar para la reconstitución o dilución, dado que puede provocar la formación de partículas.

**6.3. Vida Útil**

Vial Sin Abrir

Ver fecha de caducidad indicada en el envase,

Solución Reconstituida

Se recomienda utilizar la solución reconstituida inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la solución reconstituida se puede almacenar en el refrigerador entre 2°C y 8°C hasta por un máximo de 24 horas desde el momento de la reconstitución, protegida de la luz.

Solución Diluida en Dextrosa

Se recomienda utilizar la solución diluida inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la solución diluida se puede almacenar a temperatura ambiente hasta por un máximo de 4 horas o en un refrigerador a 2°C a 8°C hasta por un máximo de 24 horas, protegida de la luz. Estos tiempos de almacenamiento comienzan desde el momento de la reconstitución.

**Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su uso son responsabilidad del usuario**

**6.4. Precauciones Especiales de Almacenamiento**

Almacene los viales en un refrigerador (2°C a 8°C) hasta el momento de la reconstitución.

No congelar.

Para las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución y dilución del producto medicinal, ver la sección 6.3.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

**6.5. Naturaleza y Contenido del Contenedor**

Vial de vidrio ámbar tipo I, sellado con tapón de goma y una tapa a presión, amarilla, de plástico/aluminio de tipo flip-off.

**6.6. Precauciones Especiales para la Eliminación y Otras Manipulaciones**

Para evitar errores con el producto medicinal, es importante revisar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el producto medicinal que se prepara y administra es ENHERTU (trastuzumab deruxtecan) y no trastuzumab o trastuzumab emtansina.

Para la preparación de los productos medicinales quimioterapéuticos se deben utilizar procedimientos apropiados. 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 una dosis completa. Calcule la dosis (mg), el volumen total de solución de ENHERTU reconstituido requerido y la cantidad de vial(es) de ENHERTU necesarios (ver la sección 4.2).
- Reconstituya cada vial de 100 mg utilizando una jeringa estéril para inyectar lentamente 5 mL de agua estéril para inyección en cada vial para obtener una concentración final de 20 mg/mL.
- Agite el vial suavemente hasta que se disuelva por completo. No sacudir.
- Si no se utiliza inmediatamente, almacene los viales de ENHERTU reconstituidos en un refrigerador a una temperatura de 2°C a 8°C hasta por un máximo de 24 horas desde el momento de la reconstitución, protegido de la luz. No congelar.
- El producto no contiene conservantes. Deseche el producto ENHERTU no utilizado si han transcurrido más de 24 horas refrigerado desde su reconstitución.

Cálculo para determinar el volumen de ENHERTU reconstituido (mL) para ser diluido posteriormente:

$$\text{ENHERTU Reconstituido (ml)} = \frac{\text{Dosis de ENHERTU } \left(\frac{\text{mg}}{\text{kg}}\right) \times \text{Peso Corporal del Paciente (kg)}}{20 \text{ mg/ml}}$$



**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

Dilución

- Extraiga la cantidad calculada de los viales con una jeringa estéril. 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.
- Diluya el volumen calculado de ENHERTU reconstituido en una bolsa de perfusión que contenga 100 mL de solución de dextrosa al 5%. No utilice solución de cloruro de sodio (ver la sección 6.2). Se recomienda una bolsa de perfusión de cloruro de polivinilo o poliolefina (copolímero de etileno y polipropileno).
- Invierta suavemente la bolsa de perfusión para mezclar bien la solución. No sacudir.
- Cubra la bolsa de perfusión para protegerla de la luz.
- Si no se utiliza inmediatamente, almacene a temperatura ambiente hasta 4 horas incluyendo preparación y perfusión o en un refrigerador entre 2°C y 8°C hasta por 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 perfusión preparada se almacenó refrigerada (entre 2°C y 8°C), se recomienda dejar que la solución alcance la temperatura ambiente antes de la administración, protegida de la luz.
- Administre ENHERTU como una perfusión intravenosa únicamente con un filtro en línea de polietersulfona (PES) o polisulfona (PS) de 0,20 o 0,22 micrones. No lo administre como inyección rápida o bolo intravenoso.
- Cubra la bolsa de perfusión para protegerla de la luz.
- No mezcle ENHERTU con otros productos medicinales ni administre otros productos medicinales a través de la misma vía intravenosa.

Eliminación

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

**Importador y titular del registro sanitario**

AstraZeneca S.A., Isidora Goyenechea 3477, Piso 2, Las Condes, Santiago, Chile.

**Fabricante:**

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

REF. N° RF1979099/23

REG. ISP N° B-3038/24

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
ENHERTU LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 100 mg**

**Envasador secundario:**

Daiichi Sankyo Europe GmbH, Luitpoldstrasse 1, 85276 Pfaffenhofen, Alemania