

**Información  
importante sobre  
la minimización**

de riesgos en relación con  
la enfermedad pulmonar  
intersticial/neumonitis asociada  
al tratamiento con ENHERTU®  
(trastuzumab deruxtecán)

**▼ ENHERTU®**  
(trastuzumab deruxtecán)

## Guía dirigida al profesional sanitario

Información sobre prevención de riesgos acordada con la Agencia  
Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Julio-2024

Disponible en la página web de la AEMPS: [www.aemps.gob.es](http://www.aemps.gob.es)

---

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, es prioritaria la notificación de sospechas de reacciones adversas asociadas a este medicamento

---

## **Esta guía dirigida a los profesionales sanitarios tiene como objetivo:**

- Ser una herramienta para asegurar la detección y el diagnóstico tempranos de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, a fin de poder tratarlas rápida y adecuadamente y minimizar los desenlaces graves.
- Servir como recordatorio para suministrar al paciente la Tarjeta de Información al Paciente (TIP) al inicio del tratamiento y/o en las sucesivas consultas.

**Esta guía no menciona todas las posibles reacciones adversas. Lea la ficha técnica de ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán) para obtener toda la información, incluidas la posología, las advertencias y las precauciones especiales de uso.**

**Todos los documentos, incluidos la ficha técnica y el prospecto, se encuentran disponibles en el Centro de Información online de Medicamentos de la AEMPS (CIMA): <https://cima.aemps.es/>**

## **¿Qué es ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán)?**

ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán) es un conjugado que contiene un anticuerpo dirigido a HER2 y un inhibidor de la topoisomerasa I. Las indicaciones terapéuticas se detallan en la ficha técnica del producto.

## **¿Qué es la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis?**

La enfermedad pulmonar intersticial es un término amplio que agrupa varios trastornos pulmonares parenquimatosos difusos que se presentan como tos inespecífica, fiebre y disnea, e incluye neumonitis y fibrosis pulmonar idiopática (causa desconocida).

## **Riesgo de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis con ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán)**

Se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial y neumonitis (entre los que se incluyen casos mortales), con ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán). En los estudios clínicos, se constató enfermedad pulmonar intersticial en el 12,5 % de los pacientes tratados con ENHERTU® 5,4 mg/kg y en el 17,9 % de los pacientes tratados con ENHERTU® 6,4 mg/kg. La mayoría de los casos fueron de grado 1 o grado 2. La mediana de tiempo hasta el primer episodio fue de aproximadamente 5 meses.<sup>1</sup>

## **Identificación y minimización de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis**

**El diagnóstico temprano y el manejo adecuado de los acontecimientos de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis son esenciales para minimizar los desenlaces graves.** Se debe vigilar estrechamente a los pacientes e iniciar el tratamiento ante la primera sospecha de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (p. ej., tos, disnea, fiebre u otros problemas respiratorios nuevos o que empeoren). Se ha observado una mayor incidencia de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis de grado 1 y 2 en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, por lo que es necesario controlar estrechamente a estos pacientes.

# Pruebas complementarias ante la sospecha de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

**En caso de sospecha de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, los pacientes deben ser evaluados mediante imágenes radiográficas.**

- Considere realizar otras evaluaciones, que podrían incluir: <sup>2-5</sup>
  - TC de alta resolución.
  - Consulta con un neumólogo (consulta de enfermedades infecciosas según esté clínicamente indicado).
  - Broncoscopia y lavado broncoalveolar si están clínicamente indicados y son factibles.
  - Pruebas de la función pulmonar (incluida la FVC y la difusión de CO) y pulsioximetría (SpO<sub>2</sub>).
  - Análisis clínicos de laboratorio:
    - Gasometría arterial, si está clínicamente indicada.
    - Cultivo de sangre, hemograma, recuento de leucocitos con fórmula leucocitaria, proteína C reactiva, marcadores asociados a neumonía intersticial (KL-6, SP-A, SP-D).
    - Prueba Covid-19 (SARS-CoV-2).

## Instrucciones para el manejo de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis

Se debe tratar de inmediato cualquier indicio de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis con objeto de detener la inflamación y evitar una fibrosis irreversible con un desenlace potencialmente mortal.<sup>9</sup>

Grado de CTCAE	Descripción	Modificación del tratamiento
<b>Grado 1</b>	Asintomáticas;	Interrumpir ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán) hasta que el acontecimiento remita a grado 0, luego: <ul style="list-style-type: none"><li>• Si remite en 28 días o menos desde la fecha de inicio, mantener la dosis.</li><li>• Si tarda en remitir más de 28 días desde la fecha de inicio, reducir la dosis un nivel (ver posología en la Ficha Técnica).</li><li>• Considerar el tratamiento con corticoesteroides tan pronto como se sospeche enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis (p. ej., ≥0,5 mg/kg/día de prednisolona o equivalente).</li></ul>
<b>Grado 2 o mayor</b>	Sintomáticas;	Suspender permanentemente el tratamiento con ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán). <ul style="list-style-type: none"><li>• Iniciar rápidamente el tratamiento con corticoesteroides (p. ej., ≥1 mg/kg/día de prednisolona o equivalente) tan pronto como se sospeche enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis y continuar durante al menos 14 días o hasta la resolución completa de los síntomas clínicos y de los resultados observados en la tomografía computarizada (TC) de tórax.</li><li>• Después, reducir gradualmente la dosis durante al menos 4 semanas.</li></ul>

## Factores de riesgo generales vinculados a la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis relacionadas con otros medicamentos

Aún no se conocen los mecanismos exactos por los cuales ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán) puede causar enfermedad pulmonar intersticial.<sup>6</sup>

Los factores de riesgo generales para el desarrollo de enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos varían según la enfermedad, el medicamento y la población considerada, e incluyen los siguientes:<sup>7,8,9</sup>

- **Antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial o enfermedad pulmonar:** la enfermedad pulmonar preexistente y la función pulmonar reducida son factores de riesgo importantes de la enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.<sup>7,9,10,11</sup>
- **Estado de salud deficiente:** en oncología, un estado funcional deficiente o una enfermedad metastásica pueden aumentar el riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.<sup>8</sup>
- **Tabaquismo:** los fumadores corren un mayor riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.<sup>7</sup>
- **Edad avanzada:** las personas de edad avanzada, especialmente los mayores de 60 años, pueden tener un riesgo significativamente mayor de presentar enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.<sup>7,9,11</sup>
- **Etnia:** los pacientes japoneses o afroamericanos pueden correr un mayor riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.<sup>9,12</sup>
- **Sexo masculino:** los hombres pueden correr un mayor riesgo de presentar enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.<sup>7,11</sup>
- **Tratamiento previo:** la quimioterapia previa, el tratamiento con múltiples regímenes de quimioterapia, la radioterapia torácica y la terapia combinada con múltiples agentes dirigidos a moléculas, con o sin citotóxicos, pueden aumentar el riesgo de un paciente de presentar enfermedad pulmonar intersticial inducida por medicamentos.<sup>7,8,9</sup>

## Asesoramiento/Instrucciones al paciente (primera visita o de seguimiento)

### En la primera visita, antes de prescribir ENHERTU® (trastuzumab deruxtecán):

- Informar al paciente de que puede experimentar efectos adversos pulmonares graves y potencialmente mortales.
- Comprobar si el paciente tiene antecedentes de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, antecedentes de comorbilidades pulmonares o ha recibido tratamiento previo con corticoesteroides.
- Comprobar si hay signos y síntomas de problemas pulmonares.
- Informar al paciente que el diagnóstico temprano y el manejo adecuado de los acontecimientos de la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis son esenciales para minimizar los desenlaces graves.
- Indicar al paciente que debe ponerse en contacto con usted o buscar asistencia médica inmediatamente si experimenta signos o síntomas de enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis, aunque sean leves, ya que algunos acontecimientos pueden empeorar rápidamente si no se tratan. El paciente debe buscar asistencia médica inmediata y debe mostrar la Tarjeta de información para el paciente a los médicos de otros centros de salud si el oncólogo tratante no está disponible.
- Indicar al paciente que no debe tratarse sus propios síntomas.
- Entregar al paciente la tarjeta de información para el paciente (TIP) e informarle sobre el tratamiento antes de comenzar el mismo.
- Cumplimentar la tarjeta de información para el paciente y recordarle que debe llevarla consigo en todo momento. El paciente debe mostrar la tarjeta a cualquier profesional sanitario que le atienda.

### En todas las visitas:

- Comprobar si hay signos y/o síntomas de problemas pulmonares.
- Recordar al paciente que el diagnóstico temprano y el manejo adecuado de los problemas pulmonares son esenciales para minimizar las complicaciones potencialmente mortales.
- Recordar al paciente la importancia de acudir a las citas programadas.
- Recordar al paciente que debe llevar consigo en todo momento la tarjeta de información para el paciente (TIP). Si no la tiene, rellenar una nueva TIP y entregarla al paciente.

### Posibles preguntas para hacer a sus pacientes con objeto de ayudarles a identificar de forma temprana la enfermedad pulmonar intersticial/neumonitis:

- ¿Ha tenido tos recientemente? ¿Es una tos seca?
- ¿Ha tenido dificultad para respirar, especialmente durante o después de realizar actividad física?
- ¿Ha tenido algún problema respiratorio nuevo?
- Si ya tiene problemas respiratorios, ¿han empeorado?
- ¿Ha tenido fiebre?
- ¿Se ha sentido cansado?
- ¿Fuma o usa cigarrillos electrónicos?

## Notificación de sospechas de reacciones adversas (RAM)

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente o del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Adicionalmente, se puede notificar a los Servicios Médicos de Departamento de Farmacovigilancia Daiichi Sankyo España, S.A.U en el +34 608 982 797 o en [farmacovigilancia@daiichi-sankyo.es](mailto:farmacovigilancia@daiichi-sankyo.es)

### Referencias

**1.** EU SmPC. **2.** Kubo K, Azuma A, Kanazawa M, et al; Japanese Respiratory Society Committee. Consensus statement for the diagnosis and treatment of drug-induced lung injuries. *Respir Invest.* 2013;51(4):260-277. **3.** Modi S, Saura C, Yamashita T, et al. Trastuzumab deruxtecan in previously treated HER2-positive breast cancer. *N Engl J Med.* 2020;382(7):610-621. **4.** Conte P, Ascierto PA, Patelli G, et al. Drug-induced interstitial lung disease during cancer therapies: expert opinion on diagnosis and treatment. *ESMO Open.* 2022; 7 (2): 100404. **5.** A brief introduction to identifying and managing drug-induced interstitial lung disease. Daiichi Sankyo/AstraZeneca. PP-US-8201a-0397. Nov 2019. **6.** Ogitani Y, Aida T, Hagihara K, et al. DS-8201a, a novel HER2-targeting ADC with a novel DNA topoisomerase I inhibitor, demonstrates a promising antitumor efficacy with differentiation from T-DM1. *Clin Cancer Res.* 2016;22(20):5097-5108. **7.** Skeoch S, Weatherley N, Swift AJ, et al. Drug-induced interstitial lung disease: a systematic review. *J Clin Med.* 2018;7(10):356. **8.** Yonemori K, Hirakawa A, Kawachi A, et al. Drug induced interstitial lung disease in oncology phase I trials. *Cancer Sci.* 2016;107(12):1830-1836. **9.** Schwaiblmair M, Behr W, Haeckel T, et al. Drug induced interstitial lung disease. *Open Respir Med J.* 2012; 6:63-74. **10.** Sakurada T, Kakiuchi S, Tajima S, et al. Characteristics of and risk factors for interstitial lung disease induced by chemotherapy for lung cancer. *Ann Pharmacother.* 2015;49(4):398-404. **11.** Osawa M, Kudoh S, Sakai F, et al. Clinical features and risk factors of panitumumab-induced interstitial lung disease: a postmarketing all-case surveillance study. *Int J Clin Oncol.* 2015;20(6):1063-1071. **12.** Vansteenkiste J. Nivolumab for NSCLC in Japanese patients: similar benefits, but beware of pneumonitis. *ESMO Open.* 2017;2(suppl 1):e000119. **13.** US Department of Health and Human Services. Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), Version 5.0. Published November 27, 2017.