



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-65427773-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX2019-65427773-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., solicita la autorización de nuevos prospecto e información para el paciente, para la especialidad medicinal denominada KADCYLA/ TRASTUZUMAB EMTANSINA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN, autorizado por el certificado N° 57.306.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 150/92.

Que en el IF-2020-13790119-APN-DERM#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízanse a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I., los nuevos prospectos e información

para el paciente, para la especialidad medicinal denominada KADCYLA/ TRASTUZUMAB EMTANSINA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCION PARA INFUSIÓN, autorizado por el certificado N° 57.306.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase el texto de Prospecto que consta en el Anexo IF-2020-18192427-APN-DECBR #ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Autorízase el texto de Información para el Paciente que consta en el Anexo IF-2020-18192423-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.306 cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 5°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX2019-65427773-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.02 17:52:09 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.02 17:52:51 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE
Kadcyla® 100 mg y 160 mg
Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión
Trastuzumab emtansina
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Lea toda la *Información para el Paciente* detenidamente antes de recibir esta medicación. Estos datos pueden ser importantes para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte con su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarlas.
- Informe a su médico si experimenta alguna reacción adversa, mencionada o no en esta *Información para el Paciente*.

Contenido de la *Información para el Paciente*

1. Qué es Kadcyla y para qué se utiliza
2. Qué información necesita saber antes de recibir Kadcyla
3. Cómo es el tratamiento con Kadcyla
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Kadcyla
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES KADCYLA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Kadcyla

Kadcyla contiene el principio activo trastuzumab emtansina, que está compuesta por dos sustancias que se unen:

- trastuzumab – un anticuerpo monoclonal que se une selectivamente a un antígeno, una proteína sobre la que actúa el medicamento, denominada receptor del factor de crecimiento epidérmico humano 2 (HER2). HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerígenas estimulando su crecimiento. Cuando trastuzumab se une a HER2 puede detener el crecimiento de las células cancerígenas y provocarles la muerte.
- DM1 – una sustancia anticancerígena que se activa una vez que Kadcyla entra en la célula cancerígena.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

1


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Para qué se utiliza Kadcyła

Kadcyła se emplea para tratar el cáncer de mama en adultos cuando:

- Las células cancerígenas contienen una gran cantidad de la proteína HER2 – su médico analizará sus células cancerígenas para averiguarlo.
- Ya recibió el medicamento trastuzumab y un fármaco del grupo llamado taxanos.
- El cáncer se haya propagado a áreas próximas a las mamas u otras partes del cuerpo (metástasis).
- El cáncer no se haya propagado a otras partes del cuerpo y se vaya a administrar un tratamiento luego de una cirugía (los tratamientos posteriores a cirugías se llaman terapias adyuvantes).

2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR KADCYLA

No debe recibir Kadcyła

- Si es **alérgico** a trastuzumab emtansina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (véase “Contenido del envase e información adicional”). Si la condición anterior le concierne, no deben administrarle Kadcyła. Si no está seguro, consulte con su médico antes de recibir Kadcyła.

Precauciones y advertencias

Consulte con su médico antes de que le administren Kadcyła si:

- Alguna vez ha experimentado una reacción seria relacionada con la infusión durante el tratamiento con trastuzumab caracterizada por síntomas tales como sofocos, escalofríos, fiebre, falta de aire o dificultad para respirar, taquicardia o hipotensión.
- Actualmente recibe tratamiento con medicamentos anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, heparina).
- Tiene algún antecedente de trastornos hepáticos. Su médico le realizará análisis de sangre para comprobar su función hepática antes de iniciar el tratamiento y con regularidad durante el mismo.

Si alguna de las condiciones anteriores le concierne (o no está seguro), consulte con su médico antes de que le administren Kadcyła.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

2


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.396.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

109

Control de reacciones adversas

Kadcyla puede empeorar algunas enfermedades ya existentes o causar reacciones adversas. Véase "Posibles reacciones adversas" para obtener más información acerca de qué reacciones adversas pueden manifestarse.

Informe inmediatamente a su médico si advierte alguna de las siguientes reacciones adversas serias mientras está recibiendo Kadcyla:

- **Problemas respiratorios:** Kadcyla puede causar trastornos respiratorios serios, como dificultad respiratoria (ya sea en reposo o mientras se realiza algún tipo de actividad) y tos. Estos signos pueden indicar que hay una inflamación del pulmón, que podría ser serio e incluso mortal. Si desarrolla una enfermedad pulmonar, su médico puede interrumpir el tratamiento con este medicamento.
- **Problemas hepáticos:** Kadcyla puede causar inflamación o daño a las células del hígado, que puede hacer que su hígado deje de funcionar normalmente. Cuando estas células están inflamadas o lesionadas pueden liberar en la sangre una cantidad de sustancias específicas (enzimas hepáticas) superior a lo normal, circunstancia que eleva las enzimas hepáticas en los hemogramas. En la mayoría de los casos no tendrá ningún síntoma. Uno de ellos podría ser la coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia). Su médico le realizará análisis de sangre para comprobar su función hepática antes de iniciar el tratamiento y con regularidad durante el mismo.

Otra anomalía rara que puede afectar al hígado es un trastorno conocido como hiperplasia nodular regenerativa (HNR). Esta provoca que la estructura del hígado cambie y puede alterar la función hepática. Los pacientes que presentan HNR desarrollan múltiples nódulos en el hígado que pueden modificar su función. Con el transcurso del tiempo, pueden aparecer síntomas como sensación de plenitud o hinchazón del abdomen debido a la acumulación de líquidos o sangrado por la formación de vasos sanguíneos anormales en el esófago o el recto.

- **Problemas cardíacos:** Kadcyla puede debilitar el músculo cardíaco. Cuando éste está debilitado, pueden manifestarse síntomas como dificultad en la respiración en reposo o al dormir, dolor de pecho, piernas o brazos hinchados y sensación de taquicardia o de latidos irregulares. Su médico comprobará su función cardíaca antes de iniciar el tratamiento y con regularidad durante el mismo. Si nota cualquiera de los síntomas descritos, debe informar a su médico inmediatamente.
- **Reacciones relacionadas con la infusión o reacciones alérgicas:** Kadcyla puede causar sofocos, escalofríos, fiebre, dificultad para respirar, hipotensión, taquicardia, hinchazón repentina del rostro o lengua, dificultades de deglución, durante o después de la infusión en el primer día de tratamiento. Su médico verificará si experimenta cualquiera de estas reacciones adversas. Si desarrolla una reacción, se le disminuirá la velocidad de infusión o se le interrumpirá y puede recibir tratamiento para contrarrestar las reacciones adversas. La infusión puede retomarse después de que los síntomas mejoren.
- **Problemas hemorrágicos:** Kadcyla puede disminuir el número de plaquetas en la sangre. Las plaquetas participan en la coagulación sanguínea, por lo que se podrían producir hematomas o hemorragias espontáneas (como sangrado de nariz o encías). Su médico le realizará análisis de sangre con regularidad para comprobar si el número de plaquetas es bajo. Si nota cualquier hematoma o hemorragia espontánea debe informar a su médico inmediatamente.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

3


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGÁRIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

110

- **Problemas neurológicos:** Kadcyly puede causar daño a los nervios. Puede experimentar hormigueo, dolor, entumecimiento, picazón, sensación de cosquilleo, alfileres o agujas en manos y pies. Su médico lo controlará para detectar signos y síntomas de trastornos neurológicos.

Informe inmediatamente a su médico si experimenta alguna de las reacciones adversas mencionadas anteriormente.

Niños y adolescentes

No se recomienda Kadcyly a pacientes menores de 18 años de edad, porque no se dispone de información sobre su eficacia en este grupo etario.

Uso de Kadcyly con otros medicamentos

Informe a su médico si recibe actualmente, ha recibido recientemente o podría recibir otros medicamentos. Esto incluye fármacos de venta bajo receta y venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

En particular, consulte con su médico si está tomando:

- Cualquier medicamento anticoagulante, como la warfarina, o para reducir la capacidad de coagulación, como la aspirina.
- Medicamentos para infecciones micóticas, como ketoconazol, itraconazol o voriconazol.
- Antibióticos para infecciones, como claritromicina o telitromicina.
- Medicamentos para el VIH, como atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir.
- Medicamento para la depresión llamado nefazodona.

Si alguna de las condiciones anteriores le concierne, o no está seguro, consulte con su médico antes de que le administren Kadcyly.

Embarazo

Kadcyly no está recomendado si está embarazada, porque este medicamento puede dañar al feto.

- Antes de comenzar el tratamiento con Kadcyly, informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedar embarazada.
- Utilice métodos anticonceptivos eficaces para evitar quedar embarazada durante el tratamiento con Kadcyly. Consulte con su médico acerca del método anticonceptivo más confiable.
- Debe continuar con el método anticonceptivo durante al menos 7 meses después de la última dosis de Kadcyly. Consulte con su médico antes de dejar de utilizar el método anticonceptivo.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

4


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.N.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

111

- Los pacientes varones o sus parejas femeninas deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.
- Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con Kadcyly.

Lactancia

No amamante durante el tratamiento con Kadcyly, ni tampoco durante los 7 meses posteriores a la última infusión de Kadcyly. Se desconoce si los ingredientes de Kadcyly se transfieren a la leche materna. Consulte con su médico acerca de esta situación.

Conducción y uso de máquinas

Es improbable que Kadcyly afecte a la capacidad para conducir, andar en bicicleta o usar herramientas o máquinas. Si padece sofocos, escalofríos, fiebre, dificultad para respirar, hipotensión o taquicardia (reacciones relacionadas con la infusión), visión borrosa, cansancio, dolor de cabeza o mareos, no debe conducir, andar en bicicleta o usar herramientas y máquinas hasta que desaparezcan estos síntomas.

Información importante sobre alguno de los componentes de Kadcyly

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis. Prácticamente no contiene sodio.

3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON KADCYLA

Administración del medicamento

Kadcyly será administrado por un médico o un profesional de la salud en un hospital o clínica:

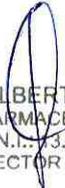
- Se administra mediante goteo en una vena (infusión intravenosa).
- Recibirá una infusión cada 3 semanas.

Qué cantidad de medicamento se le administrará

- Se le administrarán 3,6 mg de Kadcyly por cada kilogramo de su peso corporal. Su médico calculará la dosis correcta para usted.
- La primera infusión se administrará durante 90 minutos. Su médico lo observará durante la infusión y por lo menos hasta 90 minutos después de terminarla, para comprobar si se producen reacciones adversas.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

5


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 3.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

112

- Si la primera infusión es bien tolerada, la siguiente infusión se puede administrar durante 30 minutos. Lo controlará un médico mientras recibe Kadcyly y durante por lo menos 30 minutos después de la dosis, por si padece reacciones adversas.
- La cantidad total de infusiones que recibirá depende de cómo responda al tratamiento y para qué sea el tratamiento.
- Si experimenta reacciones adversas, el médico puede decidir continuar con el tratamiento, reducir la dosis, retrasar la siguiente dosis o interrumpir la administración.

Si omite un tratamiento con Kadcyly

Si olvida u omite una cita para el tratamiento con Kadcyly, programe una nueva cita lo antes posible. No espere a la siguiente visita programada.

Si interrumpe el tratamiento con Kadcyly

No interrumpa el tratamiento con este medicamento sin antes consultar con su médico.

Si tiene otras dudas acerca del uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, Kadcyly puede ocasionar reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.

Informe inmediatamente a su médico si advierte alguna de las siguientes reacciones adversas serias:

Muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 pacientes):

- Kadcyly puede causar inflamación o daño a las células del hígado, circunstancia que eleva los valores de las enzimas hepáticas en los análisis de sangre. Sin embargo, en la mayoría de los casos observados durante el tratamiento con Kadcyly, estas elevaciones son leves y transitorias, no producen síntomas y no afectan a la función hepática.
- Hematomas o hemorragias espontáneas (como sangrado de nariz).
- Hormigueo, dolor, entumecimiento, picazón, sensación de cosquilleo, alfileres o agujas en las manos y los pies. Estos síntomas pueden ser indicio de lesiones nerviosas.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

6


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 3.736.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

113

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 pacientes):

- Sofocos, escalofríos, fiebre, dificultad para respirar, hipotensión o taquicardia, durante o hasta 24 horas después de la administración de la infusión. Estas manifestaciones se denominan “reacciones relacionadas con la infusión”.
- Pueden aparecer problemas cardíacos: La mayoría de los pacientes no tendrán síntomas de trastornos cardíacos. Si éstos se presentan se puede observar tos, dificultad respiratoria en reposo o al dormir en posición horizontal, dolor de pecho e hinchazón de tobillos o brazos, sensación de taquicardia o de latido irregular.

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 pacientes):

- La inflamación de los pulmones puede causar problemas respiratorios, como dificultad para respirar (ya sea en reposo o al realizar cualquier tipo de actividad), tos o ataques de tos seca, que son signos de inflamación del tejido pulmonar.
- Coloración amarillenta de la piel y los ojos (ictericia), que podrían ser signos de daño hepático grave.
- Pueden ocurrir reacciones alérgicas; la mayoría de los pacientes experimentan síntomas leves como picazón o tensión muscular en el pecho. En casos más graves, se puede hinchar el rostro o la lengua, y puede existir dificultad para tragar o respirar.

Informe inmediatamente a su médico si advierte cualquiera de las reacciones adversas serias mencionadas.

Otras reacciones adversas

Muy frecuentes:

- Disminución de los glóbulos rojos (en un análisis de sangre).
- Náuseas (vómitos).
- Diarrea.
- Sequedad bucal.
- Infección del tracto urinario.
- Estreñimiento.
- Dolor de estómago.
- Tos.
- Dificultad para respirar.
- Inflamación de la boca.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

7


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

- Escalofríos o síntomas similares a la gripe.
- Disminución de los niveles de potasio (en un análisis de sangre).
- Dificultad para dormir.
- Dolor muscular o articular.
- Fiebre.
- Dolor de cabeza.
- Erupción cutánea.
- Sensación de cansancio.
- Debilidad.

Frecuentes:

- Disminución de los glóbulos blancos (en un análisis de sangre).
- Sequedad ocular, ojos llorosos o visión borrosa.
- Ojos enrojecidos o infección ocular.
- Indigestión.
- Hinchazón de las piernas y/o brazos.
- Hemorragia en las encías.
- Aumento de la presión sanguínea.
- Sensación de mareo.
- Trastornos del gusto.
- Picazón.
- Dificultad para recordar.
- Caída del pelo.
- Reacción en la piel de las manos y los pies (síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar).
- Trastorno de las uñas.

Poco frecuentes:

- Otra anomalía que puede ocasionar Kadcyly es una condición conocida como hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado. Esta anomalía provoca cambios en la estructura hepática. Los pacientes desarrollan múltiples nódulos en el hígado, lo que puede alterar la función hepática. Con el transcurso del tiempo, pueden aparecer síntomas como sensación de plenitud o hinchazón del abdomen debido a la acumulación de líquidos o hemorragia por vasos sanguíneos anormales en el esófago o el recto.
- Durante la infusión de Kadcyly podría producirse la pérdida del líquido infundido en los tejidos circundantes y causar dolor a la palpación o irritación de la piel o inflamación en la zona de administración de la infusión.

Si experimenta cualquier reacción adversa luego de interrumpir este medicamento, consulte con su médico e infórmele que ha recibido tratamiento con Kadcyly.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

8


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.136.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

115

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Kadcyla® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”*

5. CONSERVACIÓN DE KADCYLA

Kadcyla es conservado por los profesionales de la salud en el hospital o clínica.

- Mantener este medicamento fuera del alcance y de la vista de los niños.
- No utilizar este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase, después de “VEN”. Corresponde al último día del mes que se indica.
- Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C, en su envase original.
- No congelar la solución reconstituida.
- No congelar la solución para infusión que contiene la solución reconstituida.
- Una vez preparada la solución reconstituida para infusión, Kadcyla es estable durante un máximo de 24 horas a temperatura entre 2°C y 8°C y debe ser eliminada pasado este tiempo.
- La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

Composición de Kadcyla

- El principio activo es trastuzumab emtansina. Cada vial contiene 100 mg o 160 mg de trastuzumab emtansina.
- Los demás componentes son: sacarosa, ácido succínico, hidróxido de sodio y polisorbato 20.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

9


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

116

Aspecto del producto y contenido del envase

- Kadcyla es un polvo liofilizado de color blanco a blancuzco para concentrado para solución para infusión suministrado en viales que contienen 100 mg o 160 mg de trastuzumab emtansina.
- Los envases contienen 1 vial.

Fecha de última revisión: junio 2019.

NI (eBC [NI2019-0008])+RI+FDA (4428535)+EMA (110045)+CDS: 8.0C.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

10


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.386.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.188.067
APODERADA

117



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE KADCYLA EX-2019-65427773

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 10 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.19 23:03:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.19 23:02:58 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO
INFORMACIÓN PARA EL PROFESIONAL
(Adaptado a la Disposición ANMAT N° 5904/96)

Kadcyla®
Trastuzumab emtansina
Roche

Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión

Industria norteamericana
Expendio bajo receta archivada

Composición

Cada vial de uso único contiene 100 mg de trastuzumab emtansina, en un excipiente compuesto por sacarosa 300 mg, ácido succínico 5,90 mg, hidróxido de sodio 2,25 mg y polisorbato 20: 1,00 mg.

Kadcyla 100 mg es un polvo liofilizado para preparar una solución concentrada administrable en infusión de color blanco o blanquecino. Luego de la reconstitución con 5 ml de agua para inyectables, el concentrado reconstituido de Kadcyla contiene 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.

Cada vial de uso único contiene 160 mg de trastuzumab emtansina, en un excipiente compuesto por sacarosa 480 mg, ácido succínico 9,44 mg, hidróxido de sodio 3,60 mg y polisorbato 20: 1,60 mg.

Kadcyla 160 mg es un polvo liofilizado para preparar una solución concentrada administrable en infusión de color blanco o blanquecino. Luego de la reconstitución con 8 ml de agua para inyectables, el concentrado reconstituido de Kadcyla contiene 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.

Acción terapéutica

Agente antineoplásico. Anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Kadcyla, como agente único, se indica para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama localmente avanzado no resecable, o metastásico HER2 positivo, que han recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben reunir los siguientes requisitos:

- haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o
- haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

1


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Cáncer de mama temprano (CMT)

Kadcyla, como agente único, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano con HER2 positivo que presenten una enfermedad invasiva residual después de un tratamiento neoadyuvante sistémico.

Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC14.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico. Anticuerpo monoclonal.

Propiedades farmacodinámicas

Mecanismo de acción

Kadcyla, trastuzumab emtansina, es un conjugado anticuerpo-medicamento dirigido al HER2 que contiene IgG1 humanizado anti-HER2, el trastuzumab, unido de manera covalente al inhibidor microtubular DM1 (un derivado de maitansina) mediante el enlace tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). La emtansina hace referencia al complejo MCC-DM1. Se conjuga un promedio de 3,5 moléculas de DM1 a cada molécula de trastuzumab.

La conjugación del DM1 con el trastuzumab le confiere la selectividad del agente citotóxico para las células tumorales con sobreexpresión de HER2, por lo que aumenta la distribución intracelular del DM1 directamente a las células malignas. Después de la unión con el HER2, el trastuzumab emtansina experimenta una internalización mediada por el receptor y la subsiguiente degradación lisosomal, lo que ocasiona la liberación de catabolitos citotóxicos con DM1 (principalmente, lisina-MCC-DM1).

El trastuzumab emtansina posee los mecanismos de acción del trastuzumab y del DM1:

- El trastuzumab emtansina, al igual que el trastuzumab, se une al dominio IV del dominio extracelular HER2 (DEC), como también a los receptores Fcγ y al complemento C1q. Además, el trastuzumab emtansina, al igual que el trastuzumab, inhibe la propagación del DEC del HER2, inhibe las señales a través de la vía fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3-K) y funciona como mediador en la citotoxicidad mediada por células dependientes del anticuerpo (CMCDA) en células de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2.
- El DM1, componente citotóxico del trastuzumab emtansina, se une a la tubulina. Al inhibir la polimerización de la tubulina, tanto el DM1 como el trastuzumab emtansina hacen que las células se detengan en la fase G2/M del ciclo celular, lo que resulta, finalmente, en una muerte celular apoptótica. Los resultados de análisis de citotoxicidad *in vitro* indican que el DM1 es de 20 a 200 veces más potente que los taxanos y los alcaloides de la vinca.
- El enlace MCC está diseñado para limitar la liberación sistémica e incrementar la distribución dirigida del DM1, como se evidencia en la detección de niveles muy bajos de DM1 libre en plasma.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

2


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.396.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Seguridad y eficacia clínica

Cáncer de mama temprano (CMT)

Estudio BO27938 (KATHERINE)

El BO27938 (KATHERINE) fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto de 1.486 pacientes con cáncer de mama temprano positivo para HER2 con tumor residual invasivo (pacientes que no lograron una respuesta patológica completa [RpC]) en la mama o los ganglios linfáticos axilares una vez terminada la terapia sistémica preoperatoria que incluía quimioterapia y tratamiento dirigido al HER2. Los pacientes tienen que haber terminado el tratamiento sistémico preoperatorio, que incluye quimioterapia y tratamiento dirigido al HER2. Los pacientes pueden haber recibido antraciclínicas como parte de la terapia preoperatoria, además de la quimioterapia con taxanos. Cualquier quimioterapia sistémica debe completarse antes de la operación. Los pacientes pueden haber recibido más de una terapia dirigida al HER2. Los pacientes recibieron radioterapia o terapia hormonal concurrente con el tratamiento del estudio según las pautas locales. Fueron necesarias muestras de tumores de mama para mostrar la sobreexposición de HER2 definida como un resultado de IHQ 3+ o una proporción de amplificación de ISH $\geq 2,0$ determinados por un laboratorio central.

Los pacientes se aleatorizaron (1:1) para recibir trastuzumab o trastuzumab emtansina. La aleatorización se estratificó según el estadio clínico en la presentación, el estado del receptor hormonal, la terapia preoperatoria dirigida al HER2 (trastuzumab, trastuzumab más otro[s] agente[s] dirigido[s] al HER2) y el estado patológico de los ganglios evaluados después del tratamiento preoperatorio. El trastuzumab emtansina se administró por vía intravenosa en 3,6 mg/kg el día 1 de un ciclo de 21 días. El trastuzumab se administró por vía intravenosa en 6 mg/kg el día 1 de un ciclo de 21 días. Se trató a los pacientes con trastuzumab emtansina o trastuzumab durante un total de 14 ciclos a menos que hubiera recidiva de la enfermedad, retiro del consentimiento o una toxicidad inaceptable, lo que ocurriera primero. En el momento del análisis principal, la duración media del tratamiento fue de 10 meses (rango: 1-12) para el trastuzumab emtansina, y de 10 meses (rango: 1-13) para el trastuzumab. Los pacientes que discontinuaron el trastuzumab emtansina pudieron completar la duración del tratamiento del estudio previsto hasta 14 ciclos de terapia dirigida al HER2 con trastuzumab, de corresponder, según las consideraciones de toxicidad y a discreción del investigador.

El criterio de valoración de eficacia primario del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI). La SLEI se definió como el momento desde la fecha de aleatorización hasta la primera aparición de recidiva del tumor de mama invasivo ipsilateral, recidiva del cáncer de mama invasivo ipsilateral a nivel local o regional, recidiva distante, cáncer de mama invasivo contralateral o muerte por cualquier causa. Otros criterios de valoración incluyeron la SLEI con el segundo cáncer primario distinto del de mama, la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia global (SG) y el intervalo libre de recidiva distante (ILRD).

Las características demográficas y del tumor inicial de los pacientes se mantuvieron parejas entre los grupos de tratamiento. La edad media fue de aproximadamente 49 años (rango de 23-80 años), 72,8% de los pacientes eran blancos, 8,7% eran asiáticos y 2,7% eran negros o afroamericanos. Todos los pacientes, salvo cinco, eran mujeres. El 22,5% de los pacientes se inscribieron en Norteamérica, 54,2% en Europa y 23,3% en el resto del mundo. Las características de pronóstico tumoral, que comprendieron el estado del receptor hormonal (positivo: 72,3%, negativo: 27,7%), el estadio clínico en la presentación (inoperable: 25,3%, operable: 74,8%) y el estado patológico de los ganglios después de la terapia preoperatoria (ganglios positivos: 46,4%, ganglios negativos no evaluados: 53,6%) fueron similares en los grupos de estudio.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

3


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODEADA

58

La mayoría de los pacientes (76,9%) había recibido un régimen de quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas. El 19,5% de los pacientes recibieron otro agente dirigido al HER2 además del trastuzumab como parte de la terapia neoadyuvante. El pertuzumab fue la segunda terapia en el 93,8% de los pacientes que recibieron un segundo agente neoadyuvante dirigido al HER2.

Se observó una mejoría estadísticamente significativa en la SLEI en pacientes que recibieron trastuzumab emtansina en comparación con el trastuzumab (HR = 0,50, IC del 95% [0,39, 0,64], $p < 0,0001$), lo que equivale a una disminución del 50% en el riesgo de un evento de SLEI. Los cálculos de tasas de SLEI de 3 años fueron del 88,3% versus 77,0% en el grupo de trastuzumab emtansina versus el grupo de trastuzumab, respectivamente (véanse la Tabla 1 y la Figura 1).

Tabla 1. Resumen de la eficacia del estudio BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab N = 743	Trastuzumab emtansina N = 743
<i>Criterio de valoración primario</i>		
Sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI)³		
Cantidad (%) de pacientes con evento	165 (22,2%)	91 (12,2%)
HR [IC del 95%]	0,50 [0,39; 0,64]	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> , sin estratificar)	< 0,0001	
Tasa libre de eventos de 3 años ² , % [IC del 95%]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

4


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.389.067
 APODEADA

59

Tabla 1. Resumen de la eficacia del estudio BO27938 (KATHERINE) (continuación)

	Trastuzumab N = 743	Trastuzumab emtansina N = 743
<i>Criterios de valoración secundarios¹</i>		
SLEI con el segundo cáncer distinto del de mama primario		
Cantidad (%) de pacientes con evento	167 (22,5%)	95 (12,8%)
HR [IC del 95%]	0,51 [0,40; 0,66]	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> , sin estratificar)	< 0,0001	
Tasa libre de eventos de 3 años ² , % [IC del 95%]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]
Sobrevida libre de enfermedad (SLE)		
Cantidad (%) de pacientes con evento	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [IC del 95%]	0,53 [0,41; 0,68]	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> , sin estratificar)	< 0,0001	
Tasa libre de eventos de 3 años ² , % [IC del 95%]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Sobrevida global (SG)³		
Cantidad (%) de pacientes con evento	56 (7,5%)	42 (5,7%)
HR [IC del 95%]	0,70 [0,47; 1,05]	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> , sin estratificar)	0,0848	
Tasa de supervivencia de 5 años ² , % [IC del 95%]	86,8 [80,95; 92,63]	92,1 [89,44; 94,74]
Intervalo libre de recidiva distante (ILRD)		
Cantidad (%) de pacientes con evento	121 (16,3%)	78 (10,5%)
HR [IC del 95%]	0,60 [0,45; 0,79]	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> , sin estratificar)	0,0003	
Tasa libre de eventos de 3 años ² , % [IC del 95%]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

HR = Tasa de riesgo; IC = Intervalos de confianza

¹⁾ Pruebas en orden jerárquico aplicadas para la SLEI y la OS.

²⁾ Tasa libre de eventos de 3 años y tasa de supervivencia de 5 años de los cálculos de Kaplan-Meier.

³⁾ Datos del primer análisis intermedio.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

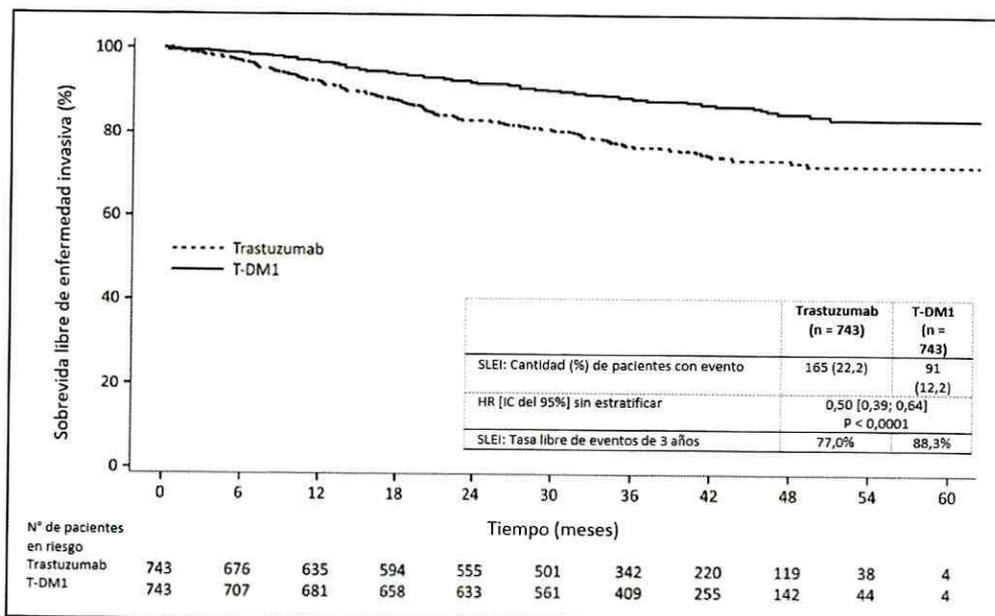
5


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.39.067
 APODERADA

60

Figura 1. Curva de sobrevida libre de enfermedad invasiva de Kaplan-Meier en KATHERINE



Revisión junio 2019: ORIGINAL.

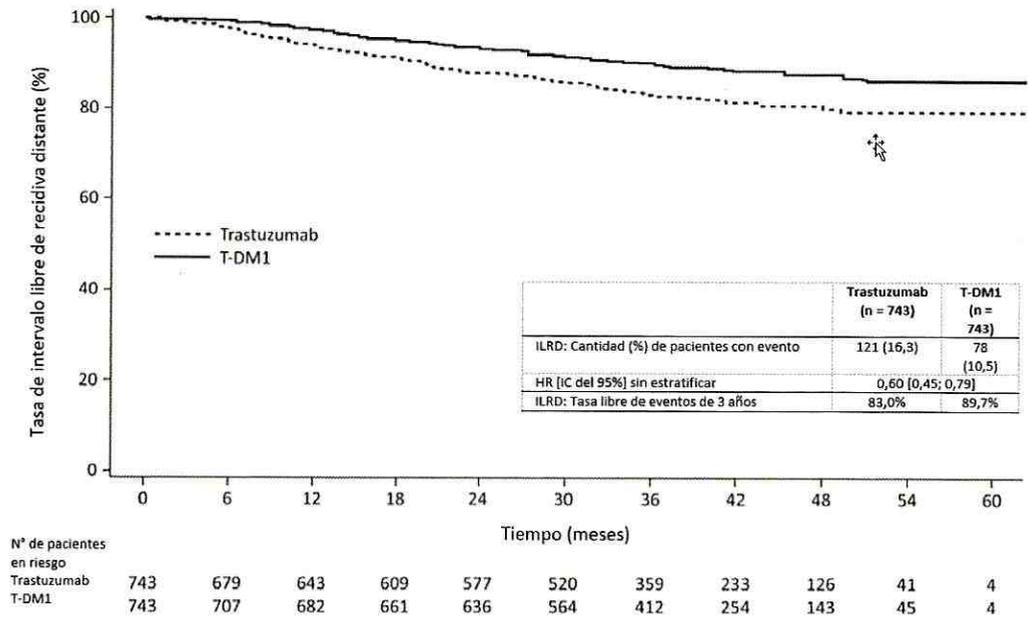
6


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

61

Figura 2. Curva del intervalo libre de recidiva distante de Kaplan-Meier en KATHERINE



Revisión junio 2019: ORIGINAL.

7


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.339.067
 APODERADA

En KATHERINE, se observó un beneficio continuo del tratamiento de trastuzumab emtansina para la SLEI en todos los subgrupos predeterminados evaluados, lo que respalda la solidez del resultado general (véase la Figura 3). En el subgrupo de pacientes con enfermedad negativa para el receptor hormonal (n = 412, 27,7%), la tasa de riesgo para la SLEI fue de 0,50 (IC del 95%: 0,33, 0,74). En el subgrupo de pacientes con enfermedad positiva para el receptor hormonal (n = 1074, 72,3%), la tasa de riesgo para la SLEI fue de 0,48 (IC del 95%: 0,35, 0,67). En el subgrupo de pacientes que recibieron trastuzumab neoadyuvante con quimioterapia (n = 1196, 80,5%), la tasa de riesgo para la SLEI fue de 0,49 (IC del 95%: 0,37, 0,65). En el subgrupo de pacientes que recibieron trastuzumab neoadyuvante más una segunda terapia dirigida al HER2 con quimioterapia (n = 290, 19,5%), la tasa de riesgo para la SLEI fue de 0,54 (IC del 95%: 0,27, 1,06). Los pacientes que recibieron Perjeta® como segundo agente neoadyuvante dirigido al HER2 (n = 272, 93,8%), tuvieron una tasa de riesgo para la SLEI del 0,50 (IC del 95%: 0,25, 1,00). La tasa de riesgo para la SLEI en los pacientes que obtuvieron resultados positivos para los ganglios después de la terapia preoperatoria (n = 689, 46,4%) fue de 0,52 (IC del 95%: 0,38, 0,71). En los pacientes que obtuvieron resultados negativos para los ganglios después de la terapia preoperatoria o que no fueron evaluados (n = 797, 53,6%) la tasa de riesgo para la SLEI fue de 0,44 (IC del 95%: 0,28, 0,68).

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

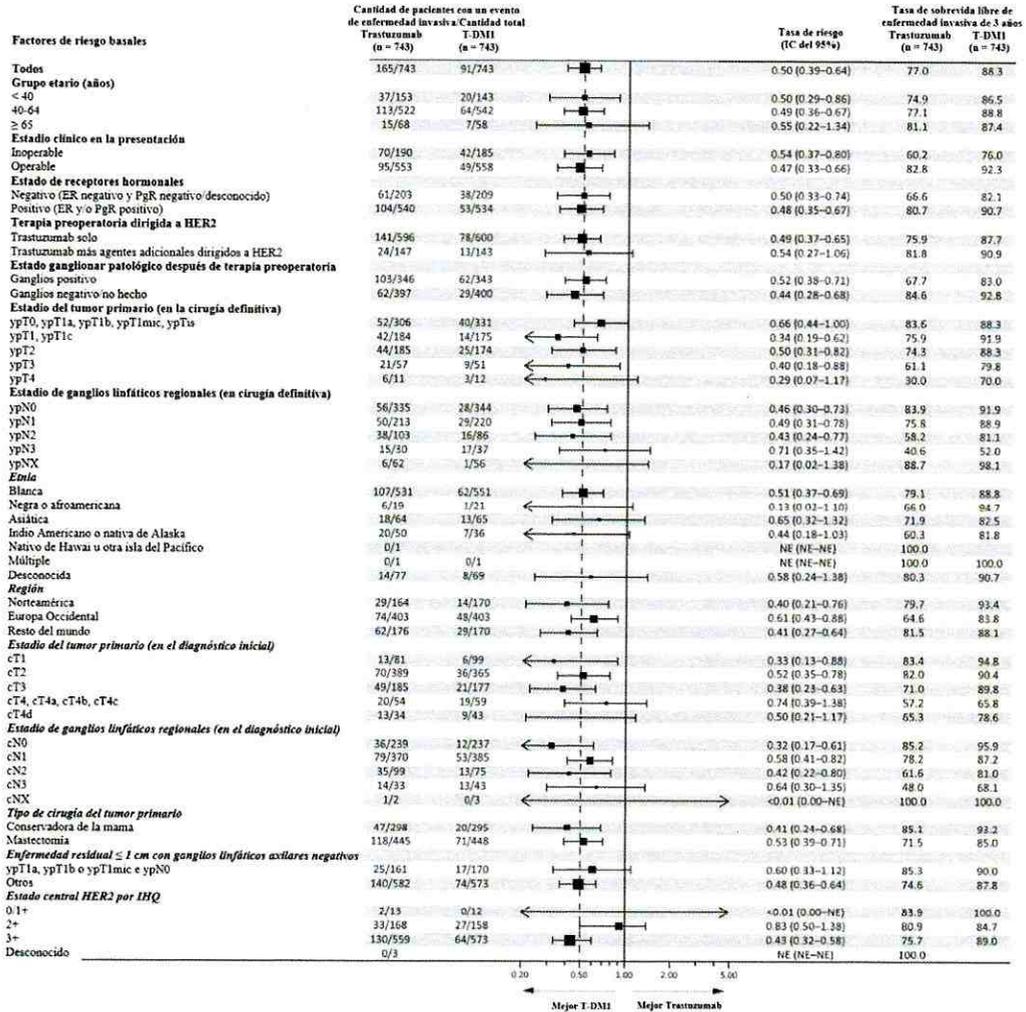
8


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

63

Figura 3. Diagrama de bosque de los eventos de enfermedad invasiva de acuerdo con los factores de riesgo iniciales en KATHERINE



Revisión junio 2019: ORIGINAL.

9


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

Los resultados informados por el paciente incluyeron la evaluación del estado general de salud informado por el paciente, la función física y el rol, y los síntomas del tratamiento mediante los cuestionarios QLQ-C30 y QLQ-BR23 de la EORTC. En los análisis de resultados informados por el paciente, se consideró clínicamente significativa cualquier diferencia de 10 puntos. Los puntajes de la función del paciente, el estado general de salud y los síntomas indicaron un cambio no clínicamente significativo desde el inicio, durante el transcurso del tratamiento o durante el seguimiento.

El cambio promedio desde el inicio en el ciclo 11 para la función física fue -0,6 (IC del 95% -1,9-0,7) en el grupo de trastuzumab emtansina, y 1,8 (IC del 95% 0,6-3,1) en el grupo de trastuzumab; el estado general de salud fue 0,4 (IC del 95% -2,2-1,3) en el grupo de trastuzumab emtansina, y 1,4 (IC del 95% -0,2-3,0) en el grupo de trastuzumab. No se observaron diferencias claras en la función, el estado general de salud o los síntomas entre los dos grupos de tratamiento y, en ningún momento durante el estudio, fueron clínicamente peores los puntajes promedio de esas escalas de los pacientes en el grupo de trastuzumab emtansina que los de los pacientes en el grupo de trastuzumab.

*Cáncer de mama metastásico
Estudio TDM4370g/BO21977 (EMILIA)*

Se realizó un estudio clínico de fase III, aleatorizado, multicéntrico, internacional, abierto, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable (CMLA) o cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo que habían sido tratados previamente con taxanos y trastuzumab, incluidos pacientes con tratamiento anterior con trastuzumab y algún taxano en el entorno adyuvante y que habían recaído durante los 6 meses después de completar la terapia adyuvante. Solo fueron elegibles los pacientes con un estado funcional del Grupo Oncológico Cooperativo del Este (ECOG) de 0 o 1. Antes de la incorporación en el estudio, se solicitaron muestras de tumores mamarios para confirmar, a nivel central, el estado de HER2 positivo definido como un puntaje de 3+ por técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) o hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). Las características iniciales del paciente y del tumor estaban equilibradas entre los grupos del tratamiento.

Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas eran aptos para participar en el estudio si no requerían tratamiento para el control de los síntomas. En el caso de los pacientes aleatorizados para usar trastuzumab emtansina, la edad promedio fue de 53 años, con predominio de mujeres (99,8%); la mayoría era caucásica (72%) y el 57% padecía enfermedad con receptor de estrógeno y/o receptor de progesterona positiva.

El estudio comparó la seguridad y la eficacia del trastuzumab emtansina con las del lapatinib más capecitabina. Se aleatorizó a un total de 991 pacientes para el uso de trastuzumab emtansina o de lapatinib más capecitabina del siguiente modo:

- *Grupo de trastuzumab emtansina*: 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina intravenosa, administrados durante 30-90 minutos, en el día 1 de un ciclo de tratamiento de 21 días.
- *Grupo de control (lapatinib más capecitabina)*: 1.250 mg/día de lapatinib, administrados por vía oral una vez por día, en un ciclo de 21 días más 1.000 mg/m² de capecitabina, por vía oral dos veces por día, del día 1 al 14 de un ciclo de tratamiento de 21 días.

Los criterios de valoración de la eficacia coprimarios del estudio fueron la sobrevida libre de progresión (SLP), según lo evaluado por el Comité de Revisión Independiente (CRI) y los índices de sobrevida global (SG) (véanse Tabla 2 y Figuras 4 y 5).

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

10


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

El tiempo hasta la progresión de los síntomas, definido por una reducción de 5 puntos en el puntaje derivado de la subescala de la Tasa de Resultados de Ensayos Mamarios (TOI-B) del cuestionario de Evaluación funcional de la calidad de vida de la terapia del cáncer de mama (FACT-B QoL), también fue evaluado durante el estudio clínico. Un cambio de 5 puntos en el TOI-B se considera clínicamente significativo. Kadcyla retrasó el tiempo hasta la progresión de los síntomas reportado por el paciente 7,1 meses comparado con los 4,6 meses para el grupo de control (tasa de riesgo [HR] 0,796 [0,667, 0,951]; valor de p 0,0121. Los datos son de un estudio abierto y no se pueden extraer conclusiones firmes.

Tabla 2. Resumen de la eficacia del estudio TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Capecitabina n = 496	Trastuzumab emtansina n = 495
Criterio de valoración primario		
Sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por un CRI		
Cantidad de pacientes con eventos (%)	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Duración de SLP (mediana, meses)	6,4	9,6
Tasa de riesgo [HR] (estratificada*)	0,650	
IC 95% para la tasa de riesgo [HR]	(0,549, 0,771)	
Valor de p (prueba de <i>Log-Rank</i> , estratificada*)	< 0,0001	
Sobrevida global (SG)**		
Cantidad de pacientes fallecidos (%)	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Duración de sobrevida (mediana, meses)	25,1	30,9
Tasa de riesgo [HR] (estratificada*)	0,682	
IC 95% para la tasa de riesgo [HR]	(0,548, 0,849)	
Valor de p (prueba de <i>Log-Rank</i> *)	0,0006	

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

11


LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

Tabla 2. Resumen de la eficacia del estudio TDM4370g/BO21977 (EMILIA) (continuación)

	Lapatinib + Capecitabina n = 496	Trastuzumab emtansina n = 495
Criterios clave de valoración secundaria		
SLP evaluada por el investigador		
Cantidad de pacientes con eventos (%)	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Duración de SLP (mediana, meses)	5,8	9,4
Tasa de riesgo [HR] (IC 95%)	0,658 (0,560, 0,774)	
Valor de p (prueba de <i>Log-Rank*</i>)	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)		
Pacientes con enfermedad medible	389	397
Cantidad de pacientes con RO (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Diferencia (IC del 95%)	12,7% (6,0, 19,4)	
Valor de p (<i>Prueba de chi-cuadrado de Mantel-Haenszel*</i>)	0,0002	
Duración de respuesta objetiva (meses)		
Cantidad de pacientes con RO	120	173
IC del 95% promedio	6,5 (5,5, 7,2)	12,6 (8,4, 20,8)

SLP: sobrevida libre de progresión; SG: sobrevida global; TRO: tasa de respuesta objetiva; RO: respuesta objetiva; HR: tasa de riesgo; IC: intervalo de confianza; CRI: Comité de Revisión Independiente

* Estratificado por: región mundial (Estados Unidos, Europa Occidental, otros), cantidad de regímenes de quimioterapia previos para enfermedad localmente avanzada o metastásica (0-1 contra > 1), y afección visceral contra no visceral.

** El análisis intermedio para sobrevida global se realizó cuando se observaron 331 eventos. Este análisis se considera definitivo al observarse que se había traspasado el límite de eficacia.

Se verificó beneficio terapéutico en el subgrupo de pacientes que habían tenido una recaída en los 6 meses tras completar el tratamiento adyuvante y que no recibieron ninguna terapia sistémica previa contra el cáncer en el entorno metastásico (n=118); las tasas de riesgo para sobrevida libre de progresión y sobrevida global fueron 0,51 (IC del 95%: 0,30, 0,85) y 0,61 (IC del 95%: 0,32, 1,16), respectivamente. La sobrevida libre de progresión y la sobrevida global promedio para el grupo de trastuzumab emtansina fue de 10,8 meses y no alcanzada, respectivamente, en comparación con 5,7 meses y 27,9 meses, respectivamente, para el grupo de lapatinib más capecitabina.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

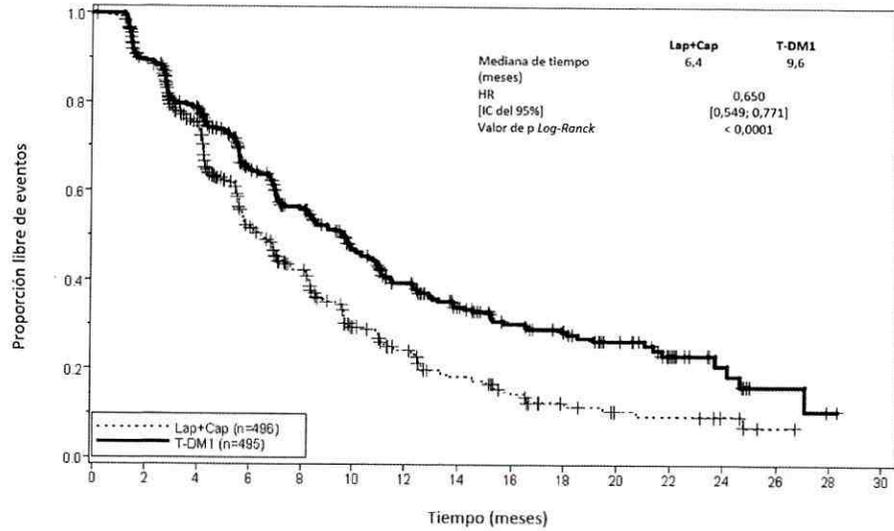
12


LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

67

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión evaluada por un CRI



N° de pacientes en riesgo	Tiempo (meses)															
Lap+Cap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	238	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina; CRI: Comité de Revisión Independiente.
 La tasa de riesgo (HR) se calcula basándose en un modelo Cox estratificado; el valor de p se calcula basándose en una prueba log-rank estratificada.

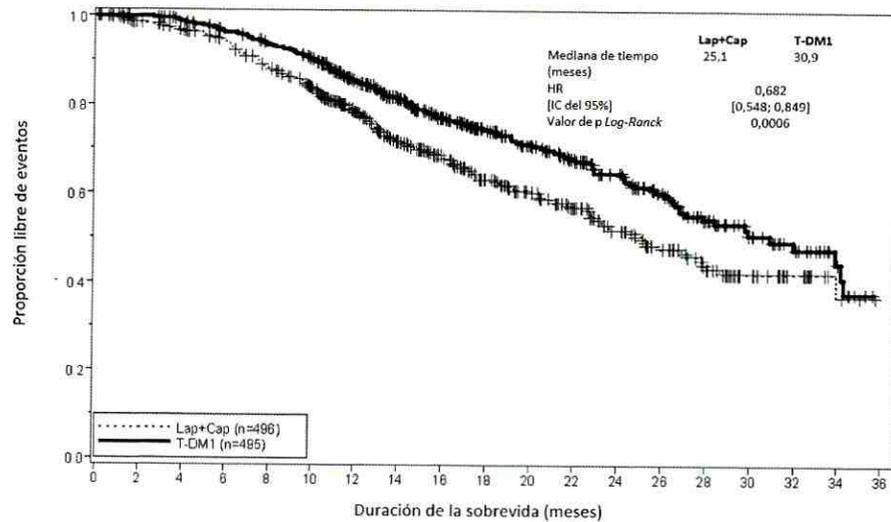
Revisión junio 2019: ORIGINAL.

13


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 13.139.067
 APODERADA

Figura 5. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida global



N° de pacientes en riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Lap+Cap	496	471	453	435	403	388	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	485	465	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	39	28	13	5

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina; CRI: Comité de Revisión Independiente.
La tasa de riesgo (HR) se calcula basándose en un modelo Cox estratificado; el valor de p se calcula basándose en una prueba log-rank estratificada.

En el estudio TDM4370g/BO21977, se vió un beneficio continuo del tratamiento de trastuzumab emtansina en la mayoría de los grupos predeterminados evaluados, lo que respalda la solidez del resultado general. En el subgrupo de pacientes con enfermedad negativa para el receptor hormonal (n = 426), las tasas de riesgo [HR] para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global fueron de 0,56 (IC del 95%: 0,44, 0,72) y 0,75 (IC del 95%: 0,54, 1,03), respectivamente. En el subgrupo de pacientes con enfermedad positiva para el receptor hormonal (n = 545), las tasas de riesgo [HR] para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global fueron de 0,72 (IC del 95%: 0,58, 0,91) y 0,62 (IC del 95%: 0,46, 0,85), respectivamente.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad no medible (n = 205), según las evaluaciones de un CRI, las tasas de riesgo [HR] para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global fueron de 0,91 (IC del 95%: 0,59, 1,42) y 0,96 (IC del 95%: 0,54, 1,68), respectivamente. En pacientes ≥ 65 años de edad (n = 138 en ambos grupos de tratamiento), las tasas de riesgo [HR] para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global fueron de 1,06 (IC del 95%: 0,68, 1,66) y 1,05 (IC del 95%: 0,58, 1,91), respectivamente. En pacientes de 65 a 74 años de edad (n = 113), según las evaluaciones de un CRI, las tasas de riesgo [HR] para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global fueron de 0,88 (IC del 95%: 0,53, 1,45) y 0,74 (IC del 95%: 0,37, 1,47), respectivamente.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

14


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

En el caso de pacientes de 75 o más años de edad, según las evaluaciones de un CRI, las tasas de riesgo [HR] para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, fueron de 3,51 (IC del 95%: 1,22, 10,13) y 3,45 (IC del 95%: 0,94, 12,65), respectivamente. El subgrupo de pacientes de 75 años o mayores no mostró un beneficio para la sobrevida libre de progresión ni la sobrevida global, pero la casuística era demasiado reducida (n = 25) para extraer conclusiones definitivas.

En el análisis de sobrevida global de seguimiento descriptivo, la tasa de riesgo [HR] fue 0,75 (IC del 95%: 0,64, 0,88). La duración media de la sobrevida global fue de 29,9 meses en el grupo de trastuzumab emtansina comparado con los 25,9 meses en el grupo de lapatinib más capecitabina. En el momento del análisis de sobrevida global de seguimiento descriptivo, un total de 27,4% de los pacientes habían pasado del grupo de lapatinib más capecitabina al grupo de trastuzumab emtansina. En el análisis de sensibilidad de control de los pacientes en el momento del cambio de grupo, la tasa de riesgo [HR] fue de 0,69 (IC del 95%: 0,59, 0,82). Los resultados de este análisis de seguimiento descriptivo concuerdan con el análisis de sobrevida global confirmatorio.

Estudio TDM4450g

Un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, de fase II evaluó los efectos del trastuzumab emtansina versus el trastuzumab más docetaxel en pacientes con CMM HER2 positivo que no habían recibido quimioterapia para la enfermedad metastásica. Se aleatorizó a los pacientes para que recibieran 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 67) o una dosis de carga de 8 mg/kg de trastuzumab por vía intravenosa seguida de 6 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas más 75-100 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 70).

El criterio de valoración primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por el investigador. La sobrevida libre de progresión promedio fue de 9,2 meses en el grupo de trastuzumab más docetaxel, y de 14,2 meses en el grupo de trastuzumab emtansina (tasa de riesgo [HR], 0,59; p = 0,035), con un seguimiento promedio de aproximadamente 14 en ambos grupos. La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue de 58,0% con trastuzumab más docetaxel y de 64,2% con trastuzumab emtansina. No se alcanzó la duración de la respuesta promedio con trastuzumab emtansina versus 9,5 meses en el grupo de control.

Estudio TDM4374g

Un estudio de fase II, abierto, de un solo grupo evaluó los efectos del trastuzumab emtansina en pacientes con CMLA o CMM HER2 positivo incurable. Todos los pacientes recibieron previamente tratamiento con terapias dirigidas al HER2 (trastuzumab y lapatinib) y quimioterapia (antraciclina, taxano y capecitabina) en los entornos neoadyuvante, adyuvante, avanzado a nivel local o metastásico. La cantidad promedio de agentes contra el cáncer que recibieron los pacientes en cualquiera de los entornos fue de 8,5 (rango, 5-19) y en el entorno metastásico fue de 7,0 (rango, 3-17), incluidos todos los agentes previstos para el tratamiento del cáncer de mama.

Los pacientes (n = 110) recibieron 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa cada 3 semanas, hasta presentar progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable.

Los análisis de eficacia clave fueron la TRO basada en un examen radiológico independiente y la duración de la respuesta objetiva. La TRO fue de 32,7% (IC del 95%: 24,1; 42,1), n = 36 encuestados, tanto por revisión de un CRI o un investigador. No se alcanzó la duración media de la respuesta por parte del CRI (IC del 95%: de 4,6 meses a no calculable).

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

15


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

70

Población pediátrica

La Agencia de Medicamentos Europea eximió la obligación de entregar los resultados de los estudios con trastuzumab emtansina en todos los subgrupos de la población pediátrica para el cáncer de mama (*véase Posología y formas de administración para obtener información sobre el uso pediátrico*).

Propiedades farmacocinéticas

El análisis de farmacocinética de la población no pareció indicar ninguna diferencia en la exposición al trastuzumab emtansina según el estado de la enfermedad (entorno adyuvante versus metastásico).

Absorción

El trastuzumab emtansina se administra de manera intravenosa. No existen estudios realizados por otra vía de administración.

Distribución

Los pacientes del estudio TDM4370g/BO21977 y el estudio BO29738 que recibieron 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa cada 3 semanas presentaron una concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$) promedio del ciclo 1 del trastuzumab emtansina de 83,4 ($\pm 16,5$) $\mu\text{g/ml}$ y 72,6 ($\pm 24,3$) $\mu\text{g/ml}$, respectivamente. Según el análisis de farmacocinética de la población, luego de la administración intravenosa, el volumen central de distribución del trastuzumab emtansina fue 3,13 litros y se aproximó al volumen plasmático.

Biotransformación (trastuzumab emtansina y DM1)

Se cree que el trastuzumab emtansina experimenta un proceso de desconjugación y catabolismo por proteólisis en los lisosomas celulares.

Los estudios de metabolismo *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que DM1, un pequeño componente molecular del trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP3A5. DM1 no inhibió las principales enzimas de CYP450 *in vitro*. En plasma humano, se detectaron niveles bajos de los catabolitos de trastuzumab emtansina MCC-DM1, Lis-MCC-DM1 y DM1. *In vitro*, DM1 fue un sustrato de la glicoproteína P (P-gp).

Eliminación

Según el análisis farmacocinético de la población, luego de la administración intravenosa de trastuzumab emtansina en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, el clearance de trastuzumab emtansina fue de 0,68 l/día y la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) de aproximadamente 4 días. No se observó acumulación de trastuzumab emtansina luego de repetir la administración de la dosis por infusión intravenosa cada 3 semanas.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

16


LUIS ALBERVO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

71

Según el análisis de farmacocinética de la población, el peso corporal, la albúmina, la suma del diámetro más largo de las lesiones blanco según los Criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), el dominio extracelular (DEC) de HER2, las concentraciones iniciales de trastuzumab y el aspartato aminotransferasa (AST) se identificaron como covariables estadísticamente significativas para los parámetros farmacocinéticos de trastuzumab emtansina. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables sobre la exposición a trastuzumab emtansina, indica que es poco probable que estas covariables posean algún efecto clínicamente significativo sobre la exposición a trastuzumab emtansina. Además, un análisis exploratorio mostró que el impacto de las covariables (es decir, función renal, etnia y edad) sobre la farmacocinética de trastuzumab y DM1 total fue limitada y clínicamente irrelevante. En los estudios no clínicos, los catabolitos de trastuzumab emtansina, incluidos DM1, Lis-MCC-DM1 y MCC-DM1, son principalmente excretados en la bilis, con una eliminación mínima por orina.

Linealidad/no linealidad

El trastuzumab emtansina administrado de forma intravenosa cada 3 semanas presentó una farmacocinética lineal en todas las dosis desde 2,4 hasta 4,8 mg/kg; los pacientes que recibieron dosis menores o iguales a 1,2 mg/kg experimentaron un clearance más rápido.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

El análisis de farmacocinética de la población evidenció que la edad no afectaba la farmacocinética de trastuzumab emtansina. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de trastuzumab emtansina en pacientes menores de 65 años (n = 577), pacientes entre 65 - 75 años (n = 78) y pacientes mayores de 75 años (n = 16).

Pacientes con insuficiencia renal

No se ha realizado ningún estudio formal de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal. El análisis de farmacocinética de la población evidenció que el clearance de la creatinina no afecta la farmacocinética de trastuzumab emtansina.

La farmacocinética de trastuzumab emtansina en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [ClCr] entre 60 y 89 ml/min, n = 254) o moderada (ClCr entre 30 y 59 ml/min, n = 53) fue similar que en aquellos pacientes con función renal normal (ClCr \geq 90 ml/min, n = 361). Los datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr entre 15 y 29 ml/min) son limitados (n = 1), por lo que no se pueden hacer recomendaciones en cuanto a la dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática

El hígado es el órgano principal para la eliminación de DM1 y de los catabolitos que contienen DM1. La farmacocinética de trastuzumab emtansina y de los catabolitos que contienen DM1 se evaluó después de la administración de 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo con función hepática normal (n = 10), insuficiencia hepática leve (*Child-Pugh A*, n = 10) y moderada (*Child-Pugh B*, n = 8).

- Las concentraciones plasmáticas de DM1 y de los catabolitos que contienen DM1 (Lis-MCC-DM1 y MCC-DM1) fueron bajas y similares en pacientes con y sin insuficiencia hepática.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

17


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 18.1336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

72

- Las exposiciones sistémicas (ABC) de trastuzumab emtansina en el ciclo 1 en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron aproximadamente 38% y 67% menores que en aquellos pacientes con función hepática normal, respectivamente. La exposición a trastuzumab emtansina (ABC) en el ciclo 3 después de la administración reiterada de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada se mantuvo dentro del rango observado en pacientes con función hepática normal.

No se ha realizado ningún estudio formal de farmacocinética ni se ha recopilado información poblacional de farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh clase C*).

Otras poblaciones especiales

El análisis de farmacocinética de la población evidenció que la etnia no parecía influir en la farmacocinética de trastuzumab emtansina. Debido a que la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos con trastuzumab emtansina fueron mujeres, no se evaluó formalmente el efecto del sexo en la farmacocinética de trastuzumab emtansina.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología y/o farmacología en animales

La administración de trastuzumab emtansina fue bien tolerada en ratas y monos en dosis de hasta 20 y 10 mg/kg, respectivamente, que corresponden a 2.040 µg de DM1/m² en ambas especies, lo que es aproximadamente equivalente a la dosis clínica de trastuzumab emtansina en pacientes. En los estudios de toxicidad con BPL (GLP, por sus siglas en inglés) se identificaron toxicidades dependientes de la dosis parcialmente o completamente reversibles en ambos modelos animales, a excepción de la toxicidad axonal periférica irreversible (observada solo en monos tratados con ≥ 10 mg/kg) y la toxicidad en el aparato reproductor (observada solo en ratas tratadas con 60 mg/kg). Las toxicidades principales incluyeron al hígado (aumento de las enzimas hepáticas) a dosis ≥ 20 mg/kg y ≥ 10 mg/kg, la médula ósea (disminución en los recuentos de plaquetas y leucocitos)/ hematológicas, a dosis ≥ 20 mg/kg y ≥ 10 mg/kg, y los órganos linfáticos a dosis ≥ 20 mg/kg y ≥ 3 mg/kg, en ratas y monos, respectivamente.

Mutagenicidad

DM1 fue aneugénico o clastogénico en un análisis de micronúcleos de médula ósea de rata *in vivo* con una dosis única, a exposiciones que fueron similares a las concentraciones máximas promedio de DM1 calculadas en seres humanos tratados con trastuzumab emtansina. DM1 no resultó mutagénico en un análisis de mutación bacteriana inversa *in vitro* (Ames).

Trastornos de la fertilidad y teratogenicidad

No se realizaron estudios de fertilidad en animales para evaluar el efecto de trastuzumab emtansina. Sin embargo, según los resultados de estudios generales de toxicidad en animales, existe la probabilidad de que haya efectos adversos en la fertilidad.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

18


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODEADA

73

No se efectuaron estudios específicos sobre desarrollo embrionario y fetal en animales con trastuzumab emtansina. Se identificó toxicidad en el desarrollo con trastuzumab en el contexto clínico, aunque no se anticipaba en el programa no clínico. Además, en los estudios no clínicos se identificó toxicidad en el desarrollo con maitansina, lo que indica que DM1, el componente maitansinoide citotóxico de trastuzumab emtansina que inhibe el microtúbulo, será igual de teratogénico y potencialmente embriotóxico.

Posología y formas de administración

Kadcyla solo debe ser recetado por un médico y administrado mediante infusión intravenosa bajo la supervisión de un profesional de atención médica con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer (preparado para manejar las reacciones alérgicas/anafilácticas a la infusión y en un ambiente donde haya instalaciones de reanimación con disponibilidad inmediata [véase Precauciones y advertencias]).

Los pacientes tratados con trastuzumab emtansina deben tener estado de tumor HER2 positivo, definido como una puntuación inmunohistoquímica (IHQ) de 3+ o una relación de $\geq 2,0$ mediante hibridación *in situ* (ISH, por sus siglas en inglés) o hibridación fluorescente *in situ* (FISH, por sus siglas en inglés), evaluada con un dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* (IVD) con el marcado CE. De no haber un un dispositivo médico para IVD con el marcado CE disponible, el estado HER2 debe evaluarse con un análisis alternativo validado.

Para evitar errores en el producto medicinal, es importante verificar las etiquetas de los viales para garantizar que el producto medicinal en preparación y administración es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no Herceptin (trastuzumab).

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de alternar o cambiar entre Kadcyla y productos que son biosimilares, pero no considerados intercambiables. Por lo tanto, debe estudiarse cuidadosamente la relación de riesgo-beneficio para dicha alternancia o cambio.

Posología

La dosis recomendada de trastuzumab emtansina es 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada como infusión intravenosa cada 3 semanas (ciclo de 21 días).

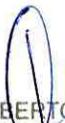
La dosis inicial debe administrarse como infusión intravenosa de 90 minutos. Debe observarse a los pacientes durante la infusión y por al menos 90 minutos después de la infusión inicial para controlar la presencia de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Debe controlarse estrechamente el sitio de la infusión para detectar posible infiltración subcutánea durante la administración (véase Reacciones adversas).

Si la infusión previa fue bien tolerada, las dosis posteriores de trastuzumab emtansina pueden administrarse como infusiones de 30 minutos. Deben observarse los pacientes durante la infusión y por al menos 30 minutos después de la infusión.

La velocidad de infusión de trastuzumab emtansina debe ser reducida o interrumpida si el paciente presenta síntomas vinculados con la infusión (véanse Precauciones y advertencias y Reacciones adversas). En caso de reacciones a la infusión potencialmente mortales, deberá detenerse la administración de trastuzumab emtansina.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

19


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 13.139.067
APODERADA

Duración del tratamiento

Cáncer de mama temprano (CMT)

Los pacientes deben recibir tratamiento durante un total de 14 ciclos, a menos que haya recidiva de la enfermedad o toxicidad fuera de control.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o hasta toxicidad fuera de control.

Modificación de la dosis

El manejo de las reacciones adversas sintomáticas puede exigir la interrupción transitoria, la reducción de la dosis o la discontinuación del tratamiento de trastuzumab emtansina según las pautas establecidas en el texto y en las Tablas 3 y 4.

La dosis de trastuzumab emtansina no debe aumentarse nuevamente después de una reducción.

Tabla 3. Cronograma de reducción de dosis

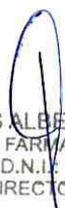
Cronograma de reducción de dosis	Dosis para administrar
Primera reducción de la dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	2,4 mg/kg
Necesidad de reducción adicional de la dosis	Discontinuar el tratamiento

Tabla 4. Pautas para la modificación de la dosis

Pautas para la modificación de la dosis para CMT		
Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	Grados 2-3 ($> 3,0$ a ≤ 20 veces el LSN en el día del tratamiento programado)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la ALT se recupere a grado ≤ 1 ; luego, reducir un nivel de dosis.
	Grado 4 (> 20 veces el LSN en cualquier momento)	Discontinuar el trastuzumab emtansina.
Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)	Grado 2 ($> 3,0$ a ≤ 5 veces el LSN en el día del tratamiento programado)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la AST se recupere a grado ≤ 1 ; luego, tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (> 5 a ≤ 20 veces el LSN en el día del tratamiento programado)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la AST se recupere a grado ≤ 1 ; luego, reducir un nivel de dosis.
	Grado 4 (> 20 veces el LSN en cualquier momento)	Discontinuar el trastuzumab emtansina.
Hiperbilirubinemia	TBILI $> 1,0$ a $\leq 2,0$ veces el LSN en el día del tratamiento programado	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la bilirrubina total se recupere a $\leq 1,0$ veces el LSN; luego, reducir un nivel de dosis.
	TBILI > 2 veces el LSN en cualquier momento	Discontinuar el trastuzumab emtansina.
Hiperplasia nodular regenerativa (HNR)	Todos los grados	Discontinuar el trastuzumab emtansina de forma permanente.
Trombocitopenia	Grados 2-3 en el día del tratamiento programado (25.000 a $< 75.000/\text{mm}^3$)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se recupere a \leq el grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$); luego, tratar con el mismo nivel de dosis. Si el paciente necesita dos demoras por trombocitopenia, considerar la reducción de la dosis un nivel.
	Grado 4 en cualquier momento ($< 25.000/\text{mm}^3$)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se recupere a \leq el grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$); luego, reducir un nivel de dosis.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

21


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

Tabla 4. Pautas para la modificación de la dosis (continuación)

Pautas para la modificación de la dosis para CMT		
Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Disfunción del ventrículo izquierdo	FEVI < 45%	No administrar trastuzumab emtansina. Repetir la evaluación de FEVI dentro de 3 semanas. De confirmarse FEVI < 45%, discontinuar el trastuzumab emtansina.
	FEVI de 45% a < 50% y disminución a \geq 10 puntos porcentuales del nivel inicial*	No administrar trastuzumab emtansina. Repetir la evaluación de FEVI dentro de 3 semanas. Si la FEVI permanece < 50% y no se ha recuperado a < 10 puntos porcentuales del nivel inicial, discontinuar el trastuzumab emtansina.
	FEVI de 45% a < 50% y disminución a < 10 puntos porcentuales del nivel inicial*	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina. Repetir la evaluación de FEVI dentro de 3 semanas.
	FEVI \geq 50%	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Insuficiencia cardíaca	ICC sintomática, DSVI de grados 3-4 o insuficiencia cardíaca de grados 3-4 o insuficiencia cardíaca de grado 2 acompañada por FEVI < 45%	Discontinuar el trastuzumab emtansina
Neuropatía periférica	Grados 3-4	No administrar trastuzumab emtansina hasta la resolución \leq grado 2.
Toxicidad pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis	Discontinuar el trastuzumab emtansina de forma permanente.
Neumonitis relacionada con la radioterapia	Grado 2	Discontinuar el trastuzumab emtansina de no resolverse con el tratamiento estándar.
	Grados 3-4	Discontinuar el trastuzumab emtansina.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

22


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

77

Tabla 4. Pautas para la modificación de la dosis (continuación)

Pautas para la modificación de la dosis para CMM		
Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Aumento de transaminasa (AST/ALT)	Grado 2 (> 2,5 a ≤ 5 veces el LSN)	Tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (> 5 a ≤ 20 veces el LSN)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la AST/ALT se recupere a grado ≤ 2; luego, reducir un nivel de dosis.
	Grado 4 (> 20 veces el LSN)	Discontinuar el trastuzumab emtansina.
Hiperbilirrubinemia	Grado 2 (> 1,5 a ≤ 3 veces el LSN)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la bilirrubina total se recupere a grado ≤ 1; luego, tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (> 3 a ≤ 10 veces el LSN)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la bilirrubina total se recupere a grado ≤ 1; luego, reducir un nivel de dosis.
	Grado 4 (> 10 veces el LSN)	Discontinuar el trastuzumab emtansina.
Daño hepático inducido por medicamentos (DILI, por sus siglas en inglés)	Transaminasas séricas > 3 veces el LSN y bilirrubina total concomitante > 2 veces el LSN	Discontinuar el trastuzumab emtansina de forma permanente en ausencia de otra causa probable para el aumento de las enzimas hepáticas y la bilirrubina; por ejemplo, metástasis hepática o medicamento concomitante.
Trombocitopenia	Grado 3 (25.000 a < 50.000/mm ³)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se recupere a ≤ el grado 1 (≥ 75.000/mm ³); luego, tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado 4 (< 25.000/mm ³)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se recupere a ≤ el grado 1 (≥ 75.000/mm ³); luego, reducir un nivel de dosis.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

23


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 15.139.067
 APODERADA

78

Tabla 4. Pautas para la modificación de la dosis (continuación)

Pautas para la modificación de la dosis para CMM		
Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Disfunción del ventrículo	ICC sintomática	Discontinuar el trastuzumab emtansina.
	FEVI < 40%	No administrar trastuzumab emtansina. Repetir la evaluación de FEVI dentro de 3 semanas. De confirmarse FEVI < 40%, discontinuar el trastuzumab emtansina.
	FEVI de 40% a ≤ 45% y disminución a ≥ 10 puntos porcentuales del nivel inicial	No administrar trastuzumab emtansina. Repetir la evaluación de FEVI dentro de 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado a menos de 10 puntos porcentuales del nivel inicial, discontinuar trastuzumab emtansina.
	FEVI de 40% a ≤ 45% y disminución a < 10 puntos porcentuales del nivel inicial	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina. Repetir la evaluación de FEVI dentro de 3 semanas.
	FEVI > 45%	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina.

ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; ICC = insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo; DSVI = disfunción sistólica del ventrículo izquierdo; TBILI = bilirrubina total; LSN = límite superior de normalidad.

* Antes de comenzar el tratamiento con trastuzumab emtansina.

Dosis retrasada u omitida

En caso de omitirse una dosis planificada, debe administrarse lo antes posible, sin esperar hasta el próximo ciclo planificado. El cronograma de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre dosis. La dosis siguiente debe administrarse de conformidad con las recomendaciones de administración de la dosis mencionada.

Neuropatía periférica

El trastuzumab emtansina debe discontinuarse transitoriamente en pacientes que sufren neuropatía periférica de grados 3 o 4 hasta su resolución a grado ≤ 2. Durante nuevos tratamientos, puede considerarse una reducción de la dosis según el cronograma de reducción de dosis (véase Tabla 3).

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

24


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

79

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y la eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años dado que no hay un uso de importancia en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama metastásico (CMM).

Pacientes de edad avanzada

No es necesario hacer ajustes de dosis en pacientes de 65 años o más. No se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia en pacientes de 75 años o más. Los análisis de farmacocinética de población indican que la edad no tiene ningún efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de trastuzumab emtansina (véanse *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*).

Pacientes con insuficiencia renal

No es necesario hacer ajustes en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). La posible necesidad de un ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal grave no puede determinarse, debido a que no se cuenta con datos suficientes, y por consiguiente, estos pacientes deben ser controlados estrechamente.

Pacientes con insuficiencia hepática

No es necesario hacer ajustes en la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se estudiaron los efectos de trastuzumab emtansina en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución debido a la hepatotoxicidad observada con trastuzumab emtansina (véanse *Precauciones y advertencias, y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Formas de administración

Kadcyla es de uso intravenoso. Un profesional de atención médica debe reconstituir y diluir el trastuzumab emtansina y administrarlo como infusión intravenosa. No debe administrarse como infusión intravenosa rápida o bolo intravenoso.

Para más instrucciones sobre la reconstitución y la dilución del producto medicinal antes de la administración, véase *Observaciones particulares*.

Contraindicaciones

Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a trastuzumab emtansina o a cualquiera de sus excipientes.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

25


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

80

Precauciones y advertencias

Para mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, el nombre de marca y el número de lote del producto administrado deben estar claramente registrados (o impresos) en la historia clínica del paciente.

La sustitución por cualquier otro medicamento biológico requiere el consentimiento del médico prescriptor.

Para evitar errores en el producto medicinal, es importante verificar las etiquetas de los viales para garantizar que el producto medicinal en preparación y administración es Kadcyta (trastuzumab emtansina) y no Herceptin (trastuzumab).

Toxicidad pulmonar

Se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluida la neumonitis, algunos de los cuales derivaron en síndrome de dificultad respiratoria aguda o muerte, en estudios clínicos con trastuzumab emtansina (véase *Reacciones adversas*). Los signos y los síntomas incluyen disnea, tos, fatiga e infiltraciones pulmonares.

Se recomienda la discontinuación permanente del tratamiento con trastuzumab emtansina en pacientes con diagnóstico de EPI o neumonitis, excepto la neumonitis por radiación en un entorno adyuvante, en cuyo caso el trastuzumab emtansina debe discontinuarse de forma permanente para grado ≥ 3 o para grado 2 que no responde al tratamiento estándar (véase *Posología y formas de administración*).

Los pacientes con disnea en reposo debido a complicaciones por neoplasia maligna avanzada, comorbilidades y recepción de terapia de radiación pulmonar concurrente pueden tener riesgo mayor de eventos pulmonares.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad, predominantemente en forma de incrementos asintomáticos en las concentraciones de transaminasas séricas (transaminitis de grados 1 a 4), durante el tratamiento con trastuzumab emtansina en estudios clínicos (véase *Reacciones adversas*). En general, las elevaciones de transaminasas fueron transitorias, con un pico de elevación en el día 8 después de la administración de la terapia y una recuperación posterior a grado 1 o menos antes del siguiente ciclo. También se observó un efecto acumulativo sobre las transaminasas (la proporción de pacientes con anomalías de ALT/AST de grados 1 o 2 aumenta con ciclos sucesivos). Los pacientes con niveles elevados de transaminasas mejoraron a grado 1 o normal dentro de los 30 días siguientes a la última dosis de trastuzumab emtansina en la mayoría de los casos (véase *Reacciones adversas*).

Se han observado trastornos hepatobiliares serios, incluida la hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado, y algunos con desenlace fatal debido a posible daño hepático provocado por el medicamento en pacientes tratados con trastuzumab emtansina. Es posible la interferencia de comorbilidades o productos medicinales concomitantes con potencial hepatotóxico conocido en los casos observados.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

26


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

81

La función hepática debe controlarse antes del inicio del tratamiento y con cada dosis. Los pacientes con elevación de ALT inicial (por ejemplo, debido a metástasis hepática) pueden tener predisposición a daño hepático con riesgo mayor de eventos hepáticos de grados 3 a 5 o aumento de las pruebas de función hepática. Las reducciones o la discontinuación de la dosis en caso de aumentos en los niveles de transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en *Posología y formas de administración*.

Se identificaron casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado a partir de biopsias de hígado en pacientes tratados con trastuzumab emtansina. La HNR es una condición hepática poco frecuente caracterizada por la diseminación de una transformación benigna del parénquima hepático en nódulos regenerativos pequeños. La HNR puede derivar en hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solo se puede confirmar mediante histopatología. La HNR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal patrones similares a la cirrosis en estudios por imágenes mediante tomografía computarizada (TC) del hígado, pero con niveles normales de transaminasas y sin otras manifestaciones de la cirrosis. delante del diagnóstico de HNR, el tratamiento con trastuzumab emtansina debe discontinuarse de forma permanente.

El trastuzumab emtansina no se estudió en pacientes con niveles de transaminasas séricas > 2,5 veces el LSN o bilirrubina total > 1,5 veces el LSN antes del inicio del tratamiento. Debe discontinuarse de forma permanente el tratamiento en pacientes con niveles de transaminasas séricas > 3 veces el LSN y con bilirrubina total concomitante > 2 veces el LSN. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución (*véanse Posología y formas de administración, y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Disfunción del ventrículo izquierdo

Los pacientes tratados con trastuzumab emtansina tienen mayor riesgo de desarrollar la disfunción del ventrículo izquierdo. Se ha observado fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% en pacientes que reciben tratamiento con trastuzumab emtansina y, por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) es un riesgo posible (*véase Reacciones adversas*). Los factores generales de riesgo para un evento cardíaco y los identificados en los estudios de cáncer de mama, adyuvante con terapia con trastuzumab incluyen la edad avanzada (> 50 años), valores iniciales de FEVI bajos (< 55%), niveles de FEVI bajos antes o después del uso de paclitaxel en el entorno adyuvante, uso previo o concomitante de productos medicinales antihipertensivos, terapia previa con antraciclina e índice de masa corporal (IMC) alto (> 25 kg/m²).

Deben realizarse pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiograma o angiografía radioisotópica [MUGA]) antes del inicio y a intervalos regulares (por ejemplo, cada tres meses) durante el tratamiento. En los estudios clínicos, los pacientes tenían un FEVI ≥ 50% en la visita inicial. Se excluyeron a los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), arritmia cardíaca seria que requiere tratamiento, antecedentes de infarto de miocardio o angina inestable dentro de los seis meses posteriores a la aleatorización o disnea en reposo actual debido a la neoplasia maligna. En casos de disfunción del ventrículo izquierdo, debe demorarse la dosis o discontinuarse el tratamiento, según sea necesario (*véase Posología y formas de administración*).

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

27


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODEADA

82

Reacciones relacionadas con la infusión

El tratamiento con trastuzumab emtansina no se estudió en pacientes con discontinuación permanente de trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRI); no se recomienda el tratamiento para estos pacientes. Debe observarse de cerca a los pacientes para detectar reacciones relacionadas con la infusión, especialmente durante la primera infusión.

Se informaron RRI (por la liberación de citoquinas), caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas: sofocos, escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (*véase Reacciones adversas*). En la mayoría de los pacientes, las RRI se resolvieron en el transcurso de unas cuantas horas hasta un día después de terminada la infusión. Debe interrumpirse el tratamiento en pacientes con RRI graves hasta resuélvanla resolución de los signos y los síntomas. Deberá considerarse la posibilidad de repetir el tratamiento en función de la evaluación clínica de la gravedad de la reacción. El tratamiento debe discontinuarse de forma permanente en caso de RRI que podría ser mortal (*véase Posología y formas de administración*).

Reacciones de hipersensibilidad

El tratamiento con trastuzumab emtansina no se estudió en pacientes con discontinuación permanente de trastuzumab debido a hipersensibilidad; no se recomienda el tratamiento con trastuzumab emtansina para estos pacientes.

Los pacientes deben observarse de cerca para detectar reacciones alérgicas/de hipersensibilidad, que pueden tener la misma presentación clínica que una RRI. Se observaron reacciones anafilácticas serias en estudios clínicos con trastuzumab emtansina. Debe haber productos medicinales y equipos de emergencia disponibles para el tratamiento de dichas reacciones. En caso de una reacción de hipersensibilidad verdadera (con aumentos en la gravedad de la reacción con infusiones subsiguientes), el tratamiento con trastuzumab emtansina debe discontinuarse de forma permanente.

Hemorragia

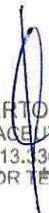
Se informaron casos de hemorragia, incluida hemorragia en el sistema nervioso central, respiratorio y gastrointestinal, en el tratamiento con trastuzumab emtansina. Algunas de estas hemorragias tuvieron un desenlace fatal. En algunos de los casos observados, los pacientes presentaron trombocitopenia o recibían tratamiento anticoagulante o antiplaquetario; en otros casos, no hubo factores de riesgo adicionales conocidos. Tener precaución con dichos agentes y evaluar la necesidad de controles adicionales cuando el uso concomitante sea médicamente necesario.

Trombocitopenia

Se informaron casos de trombocitopenia o recuento plaquetario bajo con trastuzumab emtansina, que se trató de la reacción adversa más frecuente que ocasionara la discontinuación del tratamiento (*véase Reacciones adversas*). En los estudios clínicos, el índice y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores en pacientes asiáticos (*véase Reacciones adversas*).

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

28


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Se recomienda un control de los recuentos plaquetarios antes de cada dosis de trastuzumab emtansina. Deben controlarse de cerca los pacientes con trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y los pacientes con tratamiento anticoagulante (por ejemplo, warfarina, heparina, heparinas de peso molecular bajo) durante el tratamiento con trastuzumab emtansina. El trastuzumab emtansina no se estudió en pacientes con recuentos plaquetarios $\leq 100.000/\text{mm}^3$ antes del inicio del tratamiento. En caso de disminución en el recuento plaquetario de grado 3 o más ($< 50.000/\text{mm}^3$), no administrar trastuzumab emtansina hasta que los recuentos plaquetarios se recuperen al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) (véase *Posología y formas de administración*).

Neurotoxicidad

Se informaron eventos de neuropatía periférica, en general de grado 1, y predominantemente sensorial, en los estudios clínicos con trastuzumab emtansina. Se excluyeron de los estudios clínicos a los pacientes con neuropatía periférica grado ≥ 3 en la visita inicial. El tratamiento con trastuzumab emtansina en pacientes que sufren neuropatía periférica de grados 3 o 4 hasta que los síntomas se resuelvan o mejoren a grado ≤ 2 . Los pacientes deben controlarse clínicamente de forma continua para detectar signos o síntomas de neurotoxicidad.

Contenido de sodio en los excipientes

El producto medicinal contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, básicamente es libre de sodio.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

El trastuzumab emtansina tiene efectos escasos o nulos sobre la conducción y el uso de máquinas. Se desconoce el efecto de las reacciones adversas informadas, como fatiga, dolor de cabeza, mareos y visión borrosa, sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Debe recomendarse a los pacientes que experimenten reacciones relacionadas con la infusión (sofocos, escalofríos, fiebre, dificultad para respirar, hipotensión o taquicardia) que no conduzcan o ni operen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Métodos anticonceptivos en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante la administración de trastuzumab emtansina y por 7 meses desde la última dosis de trastuzumab emtansina. Los pacientes de sexo masculino o sus parejas de sexo femenino también deben utilizar un método anticonceptivo eficaz.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

29


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Embarazo

No existen datos sobre el uso de trastuzumab emtansina en mujeres embarazadas. El trastuzumab, un componente del trastuzumab emtansina, puede causar daño al feto o la muerte cuando se lo administra a una mujer embarazada. En el contexto posterior a la comercialización, se han informado casos de oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar mortal, en mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab. Los estudios en animales de maitansina, una entidad química muy relacionada de la misma clase maitansinoides que DM1, sugieren que DM1, el componente citotóxico inhibidor microtubular de trastuzumab emtansina, puede ser teratogénico y potencialmente embriotóxico (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

No se recomienda la administración de trastuzumab emtansina a mujeres embarazadas y debe informarse a las mujeres la posibilidad de daños al feto antes de que queden embarazadas. Las mujeres que queden embarazadas deben informar a su médico de inmediato. Si una mujer embarazada recibe tratamiento con trastuzumab emtansina, se recomienda un control estrecho por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Se desconoce si trastuzumab emtansina se excreta en la leche humana. Dado que muchos productos medicinales se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas serias en lactantes, las mujeres deben suspender la lactancia antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab emtansina. Las mujeres pueden comenzar a lactar a los 7 meses de la finalización del tratamiento.

Fertilidad

No se realizaron estudios reproductivos ni de toxicología evolutiva con trastuzumab emtansina.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción

No se realizaron estudios formales de interacción.

Los estudios de metabolismo *in vitro* en microsomas de hígado humano indican que DM1, un componente del trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y, en menor grado, por CYP3A5. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) con trastuzumab emtansina debido a la posibilidad de un aumento en la exposición a la DM1 y a la toxicidad. Considerar un producto medicinal alternativo con ninguna o una mínima posibilidad de inhibir el CYP3A4. Si no se puede evitar el uso concomitante de inhibidores fuertes de CYP3A4, considerar la postergación del tratamiento con trastuzumab emtansina hasta que los inhibidores fuertes de CYP3A4 se hayan eliminado de la circulación (aproximadamente 3 vidas medias de eliminación de los inhibidores) cuando sea posible. Si los inhibidores fuertes de CYP3A4 se administran de manera conjunta y el tratamiento con trastuzumab emtansina no puede ser postergado, se deberá controlar estrechamente a los pacientes por si hubiera reacciones adversas.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

30


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.189.067
APODERADA

Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Se evaluó la seguridad de trastuzumab emtansina en 2.611 pacientes con cáncer de mama en estudios clínicos. En dicha población de pacientes:

- Las reacciones adversas al medicamento (RAM) serias más frecuentes (> 0,5% de los pacientes) fueron hemorragias, fiebre, trombocitopenia, disnea, dolor abdominal y dolor osteomuscular, y vómitos.
- Las RAM más frecuentes ($\geq 25\%$) con trastuzumab emtansina fueron náuseas, fatiga, dolor osteomuscular, hemorragia, dolor de cabeza, aumento de transaminasas y trombocitopenia. En la mayoría de los casos, las RAM informadas fueron de grados 1 o 2 de gravedad.
- Las RAM de grado ≥ 3 , más frecuentes (> 2%) según los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE), fueron trombocitopenia, aumento de las transaminasas, anemia, neutropenia, fatiga e hipocalemia.

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 5 se pueden observar las RAM en 2.611 pacientes tratados con trastuzumab emtansina. Las RAM se enumeran a continuación según el grupo sistémico (SOC) y las categorías de frecuencia del Diccionario Médico de Actividades Normativas (MedDRA). Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia y SOC, las reacciones adversas se presentan en orden de gravedad decreciente. Las RAM se informaron utilizando los criterios NCI-CTCAE para la evaluación de la toxicidad.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

31


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.1336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

86

Tabla 5. Lista tabulada de RAM en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en ensayos clínicos

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Infecciones e infestaciones</i>	Infección del tracto urinario		
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Trombocitopenia, anemia	Neutropenia, leucopenia	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		Hipersensibilidad al medicamento	
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>		Hipocalcemia	
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnio		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Neuropatía periférica, dolor de cabeza	Mareos, disgeusia, trastornos de la memoria	
<i>Trastornos oculares</i>		Sequedad ocular, conjuntivitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo	
<i>Trastornos cardíacos</i>		Disfunción ventricular izquierda	
<i>Trastornos vasculares</i>	Hemorragia	Hipertensión	

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

32


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACEUTICO
 D.N.I.: 13.336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 13.139.067
 APODERADA

Tabla 5. Lista tabulada de RAM en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en ensayos clínicos (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Epistaxis, tos, disnea		Neumonitis (EPI)
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, sequedad bucal, dolor abdominal	Dispepsia, sangrado gingival	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>	Aumento de las transaminasas	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre, aumento de la bilirrubina en sangre	Hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		Erupción cutánea, prurito, alopecia, trastorno de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, urticaria	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Dolor osteomuscular, artralgia, mialgia		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Fatiga, fiebre, astenia, escalofríos	Edema periférico	Extravasación en el sitio de la inyección
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Reacciones relacionadas con la infusión	Neumonitis por radiación

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

33


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13.836.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

La Tabla 5 presenta los datos agrupados del intervalo de tratamiento en los estudios de CMM (n = 1.871; el promedio de ciclos de trastuzumab emtansina fue 10) y en KATHERINE (n = 740; el promedio de ciclos fue 14).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Aumento de las transaminasas (AST/ALT)

Se ha observado un aumento en el nivel de las transaminasas séricas (grados 1 a 4) durante el tratamiento con trastuzumab emtansina en estudios clínicos (*véase Precauciones y advertencias*). En general, los aumentos en los niveles de las transaminasas fueron transitorios. Se observó un efecto acumulativo del trastuzumab emtansina en las transaminasas, que en general se recuperó con la discontinuación del tratamiento. Se informaron aumentos de las transaminasas en el 24,2% de los pacientes en estudios clínicos de CMM. Se informaron aumentos de niveles de AST y ALT de grados 3 o 4 en el 4,2% y el 2,7% de los pacientes con CMM, respectivamente, que en general ocurrieron en los primeros ciclos de tratamiento (1 a 6). En KATHERINE, se informaron aumentos en los niveles de las transaminasas en el 32,4% de los pacientes con CMT. Se informaron aumentos en los niveles de las transaminasas de grados 3 y 4 en el 1,5% de los pacientes con CMT. En general, no se asociaron los eventos hepáticos de grado ≥ 3 a resultados clínicos deficientes; los valores de seguimiento posteriores tendieron a mostrar mejorías hacia los rangos que permitieron que el paciente permaneciera en el estudio y continuara recibiendo el tratamiento del estudio con la misma dosis o una dosis menor. No se observó ninguna relación entre la exposición al trastuzumab emtansina (ABC), la concentración sérica máxima del trastuzumab emtansina (C_{\max}), la exposición total al trastuzumab (ABC) ni la C_{\max} del DM1 y los aumentos en la transaminasa. Para obtener información sobre las modificaciones de la dosis en los casos de transaminasas elevadas *véase Posología y formas de administración, y Precauciones y advertencias*.

Disfunción ventricular izquierda

Se informaron casos de disfunción del ventrículo izquierdo en 2,2% de los pacientes en estudios clínicos de CMM con trastuzumab emtansina. La mayoría de los eventos fue una disminución sintomática de grados 1 o 2 de la FEVI. Se informaron eventos de grados 3 o 4 en 0,4% de los pacientes con CMM. En KATHERINE, se observó disfunción del ventrículo izquierdo en 3,0% de los pacientes con CMT, de grados 3 o 4 en 0,5% de los pacientes. Se recomienda un control extra de la FEVI para los pacientes con FEVI $\leq 45\%$ (para consultar las modificaciones específicas de la dosis, *véase Posología y formas de administración; Tabla 4*).

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

34


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 16.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 16.139.067
APODERADA

89

Reacciones relacionadas con la infusión

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) se caracterizan por uno o más de los siguientes síntomas: sofocos, escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. Se informaron RRI en 4,0% de los pacientes en estudios clínicos de CMM con trastuzumab emtansina, seis eventos de grado 3 y ninguno de grado 4. En KATHERINE, se informaron RRI en 1,6% de los pacientes con CMT, sin eventos de grados 3 o 4. Las RRI se resolvieron en el transcurso de unas cuantas horas hasta un día después de terminada la infusión. No se observó relación con la dosis en los estudios clínicos. Para conocer las modificaciones de la dosis en casos de reacciones relacionadas con la infusión véanse *Posología y formas de administración, y Precauciones y advertencias*.

Reacciones de hipersensibilidad

Se informaron reacciones de hipersensibilidad en 2,6% de los pacientes en estudios clínicos de CMM con trastuzumab emtansina, un evento de grado 3 y uno de grado 4. En KATHERINE, se observó hipersensibilidad en 2,7% de los pacientes con CMT, de grados 3 o 4 en 0,4% de los pacientes. En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de gravedad leve o moderada y se resolvieron una vez terminado el tratamiento. Para conocer las modificaciones de la dosis en los casos de reacciones de hipersensibilidad, véanse *Posología y formas de administración, y Precauciones y advertencias*.

Hemorragia

El índice de eventos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue de 2,2% del total de pacientes tratados con trastuzumab emtansina en estudios clínicos de CMM, y 0,4% de pacientes con CMT, con un evento de grado 5. En algunos de los casos observados, los pacientes presentaron trombocitopenia o recibían también tratamiento anticoagulante o antiplaquetario; en otros casos, no hubo factores de riesgo conocidos adicionales. Se observaron casos de hemorragia con desenlace fatal.

Trombocitopenia

Se informaron casos de trombocitopenia o recuento plaquetario bajo en 24,9% de los pacientes en estudios clínicos de CMM con trastuzumab emtansina, y se trató de la reacción adversa más frecuente que ocasionara la discontinuación del tratamiento (2,6%). En KATHERINE, se informaron casos de trombocitopenia en 28,5% de los pacientes con CMT. La mayoría de los pacientes presentaron eventos de grados 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), con presencia del nadir el día 8 y una mejoría general hacia el grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en el momento de la siguiente dosis programada. En los estudios clínicos, el índice y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores en pacientes asiáticos. Independientemente de la etnia, el índice de eventos de grados 3 o 4 ($< 50.000/\text{mm}^3$) fue de 8,7% en pacientes con CMM tratados con trastuzumab emtansina y de 18,8% en pacientes con CMT en el estudio KATHERINE. Para conocer las modificaciones de la dosis en los casos de trombocitopenia, véanse *Posología y formas de administración, y Precauciones y advertencias*.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

35


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 10.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

90

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria al trastuzumab emtansina. Se realizaron pruebas en un total de 1.243 pacientes de siete estudios clínicos en distintos momentos para conocer las respuestas de los anticuerpos contra el medicamento (ADA, por sus siglas en inglés) en el caso del trastuzumab emtansina. Después de la administración de la dosis de trastuzumab emtansina, 5,1% (63/1.243) de los pacientes obtuvieron resultados positivos para anticuerpos contra el trastuzumab emtansina en uno o más momentos después de la dosis. En los estudios de fase I y fase II, 6,4% (24/376) de los pacientes obtuvieron resultados positivos para anticuerpos contra el trastuzumab emtansina. En el estudio EMILIA (TDM4370g/BO21977), 5,2% (24/466) de los pacientes obtuvieron resultados positivos para anticuerpos contra el trastuzumab emtansina, de los cuales 13 también dieron positivo para anticuerpos neutralizantes. En el estudio KATHERINE (BO27938), 3,7% (15/401) de los pacientes obtuvieron resultados positivos para anticuerpos contra el trastuzumab emtansina, de los cuales 5 también dieron positivo para anticuerpos neutralizantes. Debido al bajo índice de ADA, no pueden hacerse conclusiones sobre el impacto de los anticuerpos contra el trastuzumab emtansina en la farmacocinética, la seguridad y la eficacia del trastuzumab emtansina.

Extravasación

Se observaron reacciones secundarias a la extravasación en estudios clínicos con trastuzumab emtansina. Estas reacciones fueron, por lo general, leves o moderadas y comprendieron eritema, sensibilidad, irritación en la piel, dolor o hinchazón en el sitio de la infusión. Se observaron con mayor frecuencia dentro de las 24 horas luego de realizarse la infusión. En este momento, se desconoce el tratamiento específico para la extravasación del trastuzumab emtansina.

Anomalías de laboratorio

Las Tablas 6 y 7 muestran las anomalías de laboratorio observadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en el estudio clínico TDM4370g/BO21977 y el estudio BO27938.


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

Tabla 6. Anomalías de laboratorio observadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en el estudio TDM4370g/BO21977

Parámetros	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Hepático</i>			
Aumento de la bilirrubina	21	< 1	0
Aumento de la AST	98	8	< 1
Aumento de la ALT	82	5	< 1
<i>Hematológico</i>			
Disminución de plaquetas	85	14	3
Disminución de la hemoglobina	63	5	1
Disminución de neutrófilos	41	4	< 1
<i>Potasio</i>			
Disminución del potasio	35	3	< 1

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

37


 LUIS ALBERTO CRESTA
 FARMACÉUTICO
 D.N.I.: 13336.789
 DIRECTOR TÉCNICO


 ANDREA R. MARGARIDE
 CO-DIRECTORA TÉCNICA
 D.N.I.: 18.139.067
 APODERADA

92

Tabla 7. Anomalías de laboratorio observadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en el estudio BO27938

Parámetros	Trastuzumab emtansina (N = 740) (3,6 mg/kg)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Hepático</i>			
Aumento de la bilirrubina	11	0	0
Aumento de la AST	79	< 1	0
Aumento de la ALT	55	< 1	0
<i>Hematológico</i>			
Disminución de plaquetas	51	4	2
Disminución de la hemoglobina	31	1	0
Disminución de neutrófilos	24	1	0
<i>Potasio</i>			
Disminución del potasio	26	2	< 1

Comunicación de reportes de reacciones adversas

Es importante comunicar las presuntas reacciones adversas después de la autorización del medicamento. Esto permite la monitorización continua de la relación riesgo/beneficio. Se solicita a los profesionales de la salud informar sobre cualquier sospecha de eventos adversos asociados con el uso de Kadcyla® al Área de Farmacovigilancia de Roche al siguiente teléfono 0800-77-ROCHE (76243) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT.

*“Ante cualquier inconveniente con el producto,
el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:
<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp>
o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234”*

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

38


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

93

Sobredosificación

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de trastuzumab emtansina. En caso de sobredosis, debe controlarse al paciente detenidamente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas y debe administrarse el tratamiento sintomático adecuado. Se han informado casos de sobredosis en el tratamiento con trastuzumab emtansina, la mayoría asociados con la trombocitopenia, y hubo un caso de muerte. En el caso fatal, el paciente recibió por error 6 mg/kg de trastuzumab emtansina y murió aproximadamente 3 semanas después de la sobredosis; no se estableció una relación causal con el trastuzumab emtansina.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Policlínico Dr. G. A. Posadas: (011) 4654-6648; (011) 4658-7777;

Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: (011) 4300-2115; (011) 4363-2100/2200 (Interno 6217).

Observaciones particulares

Incompatibilidades

Este producto medicinal no debe mezclarse ni diluirse con otros medicamentos, excepto con los mencionados en "*Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*".

No debe utilizarse solución de glucosa (5%) para la reconstitución o dilución ya que genera agregación de la proteína.

Período de vida útil

Vida útil de la solución reconstituida

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida en uso por un máximo de 24 horas entre los 2°C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe utilizarse inmediatamente. Si no se utiliza en forma inmediata, los viales reconstituidos pueden almacenarse por un máximo de 24 horas entre los 2°C y 8°C, siempre que se hayan reconstituido en condiciones asépticas controladas y validadas, y deben desecharse pasado este período.

Vida útil de la solución diluida

La solución reconstituida de Kadcyla diluida en bolsas de infusión con solución de cloruro de sodio para infusión de 9 mg/ml (0,9%) o 4,5 mg/ml (0,45%) es estable por hasta un máximo de 24 horas entre los 2°C y 8°C, siempre que se haya preparado en condiciones asépticas controladas y validadas. Existe la posibilidad de que se formen partículas durante el almacenamiento con soluciones de cloruro de sodio al 0,9% (véase *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

39


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.136.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

94

Precauciones especiales de conservación

Los viales deben conservarse en heladera entre 2°C y 8°C, en su envase original.

No congelar la solución reconstituida.

No congelar la solución para infusión que contiene la solución reconstituida.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su disolución, véase “*Período de vida útil*”.

Naturaleza y contenido del envase

Un vial de vidrio Tipo 1 de uso único de 15 ml (100 mg) o 20 ml (160 mg), cerrado herméticamente con un tapón de caucho de color gris Butyl y cubierto con un laminado de fluoro-resina del lado del producto. El tapón de caucho se encuentra herméticamente cerrado con un sello de aluminio con un tapón a presión (de color blanco en el envase de 100 mg y púrpura en el de 160 mg). El sello y el tapón no entran en contacto con el medicamento.

Envase con 1 vial.

Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se debe emplear una técnica aséptica adecuada. Se deben utilizar los procedimientos correspondientes para la preparación de productos medicinales quimioterapéuticos.

La solución reconstituida de Kadcyly debe diluirse en bolsas de infusión de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin látex ni PVC.

Debe utilizarse un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,22 µm o 0,2 µm para la infusión cuando el concentrado para la infusión se diluya en la solución de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%).

Para evitar errores en la medicación, es importante controlar las etiquetas de los viales para corroborar que el producto medicinal que se está preparando sea Kadcyly (trastuzumab emtansina) y no Herceptin (trastuzumab).

Instrucciones para la reconstitución

- Vial de 100 mg de trastuzumab emtansina: Con una jeringa estéril, inyectar lentamente en el vial 5 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.
- Vial de 160 mg de trastuzumab emtansina: Con una jeringa estéril, inyectar lentamente en el vial 8 ml de agua estéril para preparaciones inyectables.
- Hacer girar el vial suavemente hasta que el concentrado se disuelva por completo. NO AGITAR.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

40


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.346.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

95

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para verificar que no haya partículas ni decoloración previo a la administración. La solución reconstituida no debe contener partículas visibles, y debe ser transparente o ligeramente opalescente. El color de la solución reconstituida debe ser incoloro o marrón muy claro. No utilizar si la solución reconstituida contiene partículas visibles o tiene aspecto turbio o decolorado.

Instrucciones para la dilución

Determinar el volumen de solución requerido basándose en una dosis de trastuzumab emtansina de 3,6 mg/kg de peso corporal (véase *Posología y formas de administración*):

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Dosis total a administrar [peso corporal (kg) x dosis (mg/kg)]}{20 \text{ (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)}}$$

Extraer del vial la cantidad adecuada de solución y agregarla a una bolsa para infusión de 250 ml que contenga solución de 4,5 mg/ml (0,45%) o 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para infusión. La solución de glucosa (5%) no debe utilizarse (véase *Incompatibilidades*). Cuando la dilución se realice en solución de 4,5 mg/ml (0,45%) de cloruro de sodio para infusión, no se requiere utilizar un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,22 µm o 0,2 µm. Sin embargo, es necesario el uso de un filtro en línea de polietersulfona (PES) de 0,22 µm o 0,2 µm cuando se utilice la solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para infusión. Una vez preparada la infusión, se debe administrar inmediatamente. No congelar ni agitar la infusión durante el almacenamiento.

Eliminación

La solución reconstituida no contiene conservantes y es para un solo uso. Se deben eliminar todos los restos que no hayan sido utilizados.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él, se realizará de acuerdo con la normativa local.

Este medicamento no debe ser utilizado después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

Vial con 100 mg envase con 1
Vial con 160 mg envase con 1

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

41


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACEUTICO
D.N.I.: 13.316.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

96

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.
Certificado N°: 57.306.

Fabricado para: F. Hoffmann-La Roche S. A.
Basilea, Suiza

Por: Patheon Manufacturing Services LLC.
Greenville, USA

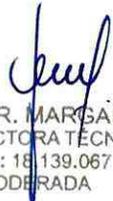
Importado por: Productos Roche S. A. Q. e I.
Rawson 3150, Ricardo Rojas, Tigre,
Provincia de Buenos Aires, Argentina
Director Técnico: Luis A. Cresta, Farmacéutico

Fecha de última revisión: junio 2019.
NI (eBC [NI2019-0008])+RI+FDA (4428535)+EMA (H10045)+CDS: 8.0C.

Revisión junio 2019: ORIGINAL.

42


LUIS ALBERTO CRESTA
FARMACÉUTICO
D.N.I.: 13.336.789
DIRECTOR TÉCNICO


ANDREA R. MARGARIDE
CO-DIRECTORA TÉCNICA
D.N.I.: 18.139.067
APODERADA

97



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO KADCYLA EX-2019-65427773

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 42 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.19 23:03:15 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.19 23:03:56 -03:00