



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000724-23-6

VISTO el Expediente N° 1-47-2002-000724-23-6 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma AMGEN BIOTECNOLOGIA DE ARGENTINA S.R.L. solicita la cancelación de una presentación, y sus correspondientes datos característicos, y la autorización de nuevos prospectos e información para el paciente para la especialidad medicinal denominada KANJINTI/TRASTUZUMAB, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, autorizada por el Certificado N° 59.081.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos del Instituto Nacional de Medicamentos.

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

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- CANCELÁSE a AMGEN BIOTECNOLOGIA DE ARGENTINA S.R.L. la siguiente presentación, y sus correspondientes datos característicos, para la especialidad medicinal denominada KANJINTI/TRASTUZUMAB, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN PARA INYECCIÓN, autorizada por el Certificado N° 59.081: “Frasco ampolla con 420 mg y frasco ampolla con agua bacteriostática para inyección (uso múltiple)”.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase a AMGEN BIOTECNOLOGIA DE ARGENTINA S.R.L. los nuevos prospecto e información para el paciente que constan como IF-2023-151626557-APN-DECBR#ANMAT e IF-2023-151626684-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3°.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 59.081, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición

ARTICULO 4°.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado de la presente Disposición y prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000724-23-6

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2024.01.18 13:52:53 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2024.01.18 13:52:55 -03:00

KANJINTI®
TRASTUZUMAB
Polvo liofilizado para solución para infusión
150 mg/vial
420 mg/vial
Vía intravenosa

Elaborado en Irlanda

Venta bajo receta archivada

COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene:

Trastuzumab	156 mg ^a	440 mg ^b
L-histidina	2,25 mg	6,36 mg
Clorhidrato de L-histidina monohidrato	3,49 mg	9,87 mg
α,α-trehalosa dihidrato	142 mg	401 mg
Polisorbato 20	0,6 mg	1,76 mg

- ^a. La presentación de 150 mg se llena con un sobrellenado de 4% (objetivo de llenado a 156 mg por vial). Este objetivo de llenado dará como resultado un contenido extraíble de 150 mg.
- ^b. La presentación de 420 mg se llena con un exceso aproximado del 5% (objetivo de llenado a 440 mg por vial). Este objetivo de llenado dará como resultado un contenido extraíble de 420 mg.

KANJINTI es un polvo liofilizado de color blanco a amarillo pálido. La solución reconstituida de KANJINTI contiene 21 mg/mL de trastuzumab.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos, anticuerpo monoclonal y combinación de anticuerpos, código ATC: L01FD01.

INDICACIONES

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico

KANJINTI está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama metastásico (CMM) *HER2* positivo:

- en monoterapia para el tratamiento de aquellos pacientes que hayan recibido al menos dos regímenes quimioterápicos para su enfermedad metastásica. La quimioterapia previa debe haber incluido al menos una antraciclina y un taxano, a menos que estos tratamientos no estén indicados en los pacientes. Los pacientes con receptores hormonales positivos también deben haber fracasado al tratamiento hormonal a menos que éste no esté indicado.
- en combinación con paclitaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica y en los cuales no esté indicado un tratamiento con antraciclinas.
- en combinación con docetaxel para el tratamiento de aquellos pacientes que no hayan recibido quimioterapia para su enfermedad metastásica.
- en combinación con un inhibidor de la aromatasas para el tratamiento de pacientes posmenopáusicas con CMM y receptor hormonal positivo, que no hayan sido previamente tratadas con trastuzumab.

Cáncer de mama precoz

KANJINTI está indicado para el tratamiento de cáncer de mama precoz (CMP) en pacientes adultos con *HER2* positivo:

- después de cirugía, quimioterapia (adyuvante o neoadyuvante) y radioterapia (si procede) (ver Propiedades farmacodinámicas).
- después de quimioterapia adyuvante con doxorubicina y ciclofosfamida, en combinación con paclitaxel o docetaxel.
- en combinación con quimioterapia adyuvante consistente en docetaxel y carboplatino.
- en combinación con quimioterapia neoadyuvante seguido de tratamiento en adyuvancia con KANJINTI para enfermedad localmente avanzada (incluyendo enfermedad inflamatoria) o tumores > 2 cm de diámetro (ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas).

KANJINTI debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer de mama metastásico o cáncer de mama precoz, cuyos tumores sobreexpresen *HER2* o tengan amplificación del gen *HER2* determinados mediante un método exacto y validado (ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas).

Cáncer gástrico metastásico

KANJINTI en combinación con capecitabina o 5-fluoracilo y cisplatino, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con adenocarcinoma gástrico o unión gastroesofágica metastásico, *HER2* positivo, que no hayan recibido un tratamiento previo para su enfermedad metastásica.

KANJINTI debe emplearse únicamente en pacientes con cáncer gástrico metastásico (CGM), cuyos tumores sobreexpresen *HER2*, definido por IHQ 2+ y confirmado por un resultado *SISH* o *FISH* o por un resultado IHQ 3+. Se deben emplear métodos exactos y validados (ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas).

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

KANJINTI es un producto medicinal biosimilar.

Trastuzumab es un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado recombinante contra el receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (*HER2*). La sobreexpresión de *HER2* se observa en el 20% - 30% de los cánceres de mama primarios. Estudios de las tasas de positividad de *HER2* en cáncer gástrico (CG), cuando se utiliza tinción inmunohistoquímica (IHQ) e hibridación *in situ* con fluorescencia (*FISH*) o hibridación *in situ* por colorimetría (*CISH*) han mostrado que existe una gran variación en la tasa de positividad de *HER2*, que oscila entre un 6,8% y un 34,0% para IHQ y entre un 7,1% y un 42,6% para *FISH*. Los ensayos indican que los pacientes con cáncer de mama, cuyos tumores sobreexpresan *HER2* tienen una supervivencia libre de enfermedad más corta si se compara con los pacientes cuyos tumores no sobreexpresan *HER2*. El dominio extracelular del receptor (*ECD*, p105) puede liberarse en el torrente sanguíneo y ser medido en muestras de suero.

Mecanismo de acción

Trastuzumab se une con una alta afinidad y especificidad al subdominio IV, una región yuxtamembrana del dominio extracelular de *HER2*. La unión del trastuzumab a *HER2* inhibe la vía de señalización de *HER2* independiente del ligando y previene la división proteolítica de su dominio extracelular, un mecanismo de

activación de *HER2*. Como resultado, trastuzumab ha demostrado, tanto en ensayos *in vitro* como en animales, que inhibe la proliferación de células humanas tumorales que sobreexpresan *HER2*. Además, trastuzumab es un potente mediador de la citotoxicidad dependiente de anticuerpos mediada por células (*ADCC*). Se ha demostrado *in vitro*, que la *ADCC* mediada por trastuzumab se ejerce preferentemente sobre células que sobreexpresan *HER2* si se compara con células cancerosas que no sobreexpresan *HER2*.

Diagnóstico de la sobreexpresión de *HER2* o de la amplificación del gen *HER2*

*Diagnóstico de la sobreexpresión de *HER2* o de la amplificación del gen *HER2* en cáncer de mama*

KANJINTI debe ser empleado únicamente en pacientes cuyos tumores sobreexpresen la proteína *HER2* o presenten amplificación del gen *HER2* determinados mediante un método exacto y validado. La sobreexpresión de *HER2* puede ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados (ver Advertencias y precauciones especiales de uso). La amplificación del gen *HER2* puede ser detectada usando hibridación *in situ* por fluorescencia (*FISH*) o hibridación *in situ* por colorimetría (*CISH*) de bloques tumorales fijados. Los pacientes se elegirán para ser tratados con KANJINTI si muestran fuerte sobreexpresión de *HER2*, descrita como una puntuación de 3+ por IHQ o como resultado positivo por *FISH* o *CISH*.

Para asegurar resultados exactos y reproducibles, el ensayo debe ser realizado en un laboratorio especializado que pueda garantizar la validación de los procedimientos de valoración.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ se muestra en la Tabla 1:

Tabla 1. Sistema de Puntuación Recomendado para Evaluar los Patrones de Tinción IHQ en Cáncer de Mama

Puntuación	Patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de <i>HER2</i>
0	No se observa tinción o la tinción de membrana se observa en < 10% de las células tumorales.	Negativo
1+	Se observa una ligera/levemente perceptible tinción de membrana en > 10% de las células tumorales. Las células se tiñen solamente en una parte de la membrana.	Negativo
2+	Se detecta una débil a moderada tinción completa de la membrana en > 10% de las células tumorales.	Dudoso
3+	Se detecta una intensa tinción completa de la membrana en > 10% de las células tumorales.	Positivo

En general, el resultado se considera positivo por *FISH* si la relación entre el número de copias del gen *HER2* por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17 o bien que el número de copias del gen *HER2* por célula tumoral sea mayor de 4 en el caso de que no se emplee el cromosoma 17 como control.

Por norma general, se considera un resultado positivo por *CISH* si existen más de 5 copias del gen *HER2* por núcleo en más del 50% de las células tumorales.

Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados consulte la información incluida en los envases de ensayos *FISH* y *CISH* que hayan sido validados. Las recomendaciones oficiales sobre el ensayo de *HER2* pueden ser también aplicadas.

En cualquier método que se emplee para la evaluación de la proteína *HER2* o la expresión del gen, los análisis deben ser realizados únicamente en laboratorios que puedan asegurar el uso de métodos validados

y adecuados al conocimiento científico actual. Estos métodos deben ser inequívocamente precisos y exactos para demostrar la sobreexpresión de *HER2* y deben ser capaces de distinguir entre la sobreexpresión de *HER2* moderada (o, lo que es lo mismo, 2+) y fuerte (o, lo que es lo mismo, 3+).

Diagnóstico de la sobreexpresión de HER2 o de la amplificación del gen HER2 en cáncer gástrico

Sólo se deberá usar un método exacto y validado para determinar la sobreexpresión de *HER2* o la amplificación del gen *HER2*. Se recomienda el test IHQ como primera opción y en el caso que también se requiera conocer el status de la amplificación del gen *HER2*, se debe usar hibridación *in situ* con plata (*SISH*) o *FISH*. Sin embargo, para poder evaluar en paralelo la histología y la morfología del tumor se recomienda utilizar la técnica *SISH*. Para asegurar los procedimientos de validación del test y la obtención de resultados exactos y reproducibles, el ensayo de *HER2* debe realizarse en un laboratorio con personal entrenado para ello. Para instrucciones más completas sobre la realización de los ensayos y la interpretación de los resultados, consulte la información incluida en los ensayos para determinar *HER2*.

En un estudio con trastuzumab, los pacientes cuyos tumores fueron IHQ 3+ o *FISH* positivos fueron definidos como *HER2* positivos y, por lo tanto, fueron incluidos en el ensayo. Según los resultados de ensayos clínicos, los efectos beneficiosos se limitaron a los pacientes con el nivel más alto de la sobreexpresión de la proteína *HER2*, definida como una calificación 3 + por IHQ, ó 2+ por IHQ y con un resultado de *FISH* positivo.

En un estudio con trastuzumab comparativo se observó un alto grado de concordancia (> 95%) entre las técnicas *SISH* y *FISH*, para la detección de la amplificación del gen *HER2* en pacientes con cáncer gástrico.

La sobreexpresión de *HER2* debe ser detectada empleando una evaluación basada en técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) de bloques tumorales fijados y la amplificación del gen *HER2* debe ser detectada usando hibridación *in situ* usando *SISH* o *FISH* de bloques tumorales fijados.

El sistema de valoración recomendado para evaluar los patrones de tinción por IHQ se muestra en la Tabla 2:

Tabla 2. Sistema de Puntuación Recomendado para Evaluar los Patrones de Tinción IHQ en Cáncer Gástrico

Puntuación	Muestra quirúrgica – patrón de tinción	Muestra de biopsia – patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de <i>HER2</i>
0	No reactividad o reactividad membranosa en < 10% de las células tumorales	No reactividad o reactividad membranosa en ninguna célula tumoral	Negativo
1+	Reactividad membranosa débil o apenas perceptible en ≥ 10% de las células tumorales; las células son reactivas solamente en una parte de su membrana	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa débil o apenas perceptible con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Negativo
2+	Reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral en ≥ 10% de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa de débil a moderada, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Dudoso

Puntuación	Muestra quirúrgica – patrón de tinción	Muestra de biopsia – patrón de tinción	Evaluación de la sobreexpresión de HER2
3+	Reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral en $\geq 10\%$ de las células tumorales	Agregado de células tumorales con una reactividad membranosa completa intensa, basolateral o lateral con independencia del porcentaje de células tumorales teñidas	Positivo

En general, el resultado se considera positivo por *SISH* o *FISH* si la relación del número de copias del gen *HER2* por célula tumoral es mayor o igual a 2 veces el número de copias del cromosoma 17.

Eficacia clínica y seguridad

Datos de eficacia para KANJINTI

Estudio Comparativo entre KANJINTI y el Trastuzumab de referencia (Estudio 20120283)

El estudio 20120283 fue un estudio clínico de similaridad, aleatorizado, doble ciego, con control activo en mujeres adultas con cáncer de mama precoz (CMP) *HER2+* diseñado para comparar la seguridad, eficacia, farmacocinética (*PK*) e inmunogenicidad de KANJINTI con el Trastuzumab de referencia. El objetivo principal para este estudio fue comparar el efecto del tratamiento de KANJINTI con el Trastuzumab de referencia en la respuesta patológica completa (*pCR*) en mujeres con CMP *HER2+*.

El estudio 20120283 incluyó una fase de preinclusión con quimioterapia, una fase neoadyuvante y una fase adyuvante. De acuerdo con el tratamiento habitual para pacientes con CMP *HER2+* tratados con el Trastuzumab de referencia, los sujetos incluidos recibieron quimioterapia de preinclusión que consistía en epirubicina 90 mg/m² y ciclofosfamida 600 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos. Tras haber finalizado la quimioterapia de preinclusión, los sujetos con una función cardíaca adecuada fueron aleatorizados para recibir el producto en investigación (KANJINTI o el Trastuzumab de referencia) más paclitaxel 175 mg/m² cada 3 semanas durante 4 ciclos (se permitió paclitaxel 80 mg/m² cada semana durante 12 ciclos, si era el tratamiento habitual). El producto en investigación se administró durante un total de 4 ciclos, con una dosis de inicio única de 8 mg/kg IV, seguida de dosis de mantenimiento de 6 mg/kg por infusión IV cada 3 semanas (fase neoadyuvante). La cirugía (tumorectomía mamaria o mastectomía con disección de ganglio linfático centinela o disección de ganglio linfático axilar) estaba prevista para realizarse 3 a 7 semanas después de la última dosis del producto en investigación en la fase neoadyuvante, seguida de un análisis de la *pCR* en nódulos linfáticos y mamario, correspondiente al punto final (endpoint) de eficacia primario.

Después de la cirugía, los sujetos ingresaron a una fase adyuvante y recibieron el producto en investigación (KANJINTI o el Trastuzumab de referencia) cada 3 semanas por 1 año desde el primer día de administración del producto en investigación en la fase neoadyuvante. Los sujetos que inicialmente recibieron KANJINTI durante la fase neoadyuvante siguieron recibiendo KANJINTI 6 mg/kg IV cada 3 semanas durante la fase adyuvante (referidos como grupo KANJINTI/KANJINTI). Los sujetos que inicialmente recibieron el Trastuzumab de referencia durante la fase neoadyuvante fueron aleatorizados para seguir recibiendo el Trastuzumab de referencia 6 mg/kg IV cada 3 semanas durante la fase adyuvante (referidos como grupo Trastuzumab de referencia/Trastuzumab de referencia) o para cambiar a KANJINTI 6 mg/kg IV cada 3 semanas durante la fase adyuvante (referidos como grupo Trastuzumab de referencia/KANJINTI). La transición única de Trastuzumab de referencia a KANJINTI se incorporó en el diseño del estudio para evaluar cualquier impacto potencial de tal transición en la seguridad o la inmunogenicidad.

Los puntos finales (endpoints) coprimarios del estudio fueron la diferencia de riesgos (*RD*, por sus siglas en inglés) y el cociente de riesgos (*RR*, por sus siglas en inglés) de la *pCR* en el tejido mamario y los ganglios linfáticos axilares muestreados durante la cirugía (definida como la ausencia de células tumorales

invasivas en el tejido mamario y en los ganglios linfáticos axilares, independientemente del carcinoma ductal residual *in situ* [DCIS, *por sus siglas en inglés*]). Para analizar los puntos finales (endpoints) de eficacia coprimarios, se implementó un método secuencial de evaluación donde se evaluó primero la equivalencia de la RD de la pCR en un nivel de significancia de 0,05 a dos colas comparando el IC del 90% a dos colas para la RD de la pCR entre KANJINTI y el Trastuzumab de referencia con un margen fijo de (-13%; 13%). Si la prueba de equivalencia de la RD era satisfactoria, entonces se evaluaba la equivalencia del RR de la pCR en un nivel de significancia de 0,05 a dos colas comparando el IC del 90% a dos colas para el RR de la pCR entre KANJINTI y el Trastuzumab de referencia con un margen fijo de (0,7586; 1/0,7586).

El análisis estadístico principal de los puntos finales (endpoints) de eficacia coprimarios se realizó utilizando la población con pCR evaluable y se basó en una evaluación de laboratorio local de las muestras de tumor. La población con pCR evaluable incluyó todos los sujetos aleatorizados que recibieron cualquier dosis del producto en investigación, se sometieron a cirugía y tuvieron la evaluación de la pCR evaluable del laboratorio local. Un total de 696 sujetos (358 en el grupo de tratamiento con KANJINTI y 338 en el grupo de tratamiento con el Trastuzumab de referencia) se incluyeron en la población con pCR evaluable.

Los análisis de sensibilidad preespecificados para evaluar la solidez del análisis estadístico principal de los puntos finales (endpoints) coprimarios se realizaron con base en la evaluación del laboratorio local de las muestras de tumor. Patólogos cegados independientes realizaron una evaluación correspondiente al laboratorio central de las muestras de tumor para reducir la variabilidad entre patólogos y proporcionar una evaluación más uniforme comparada con la evaluación del laboratorio local. Los resultados del análisis principal y de sensibilidad se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Diferencia de Riesgos y Cociente de Riesgos de la Respuesta Patológica Completa en Tejido Mamario y Ganglios Linfáticos Axilares (Estudio 20120283)

	Evaluación del Laboratorio Local		Evaluación del Laboratorio Central	
	KANJINTI ^a (N = 358)	Trastuzumab de referencia ^a (N = 338)	KANJINTI (N = 339)	Trastuzumab de referencia (N = 330)
Población de pCR Evaluable				
pCR ^b , n (%)				
Sí	172 (48,0)	137 (40,5)	162 (47,8)	138 (41,8)
RD (KANJINTI – Trastuzumab de referencia) ^c (%)	7,3		5,8	
IC 90% para RD ^c	(1,2; 13,4)		(-0,5; 12,0)	
RR (KANJINTI/Trastuzumab de referencia) ^c	1,1877		1,1419	
IC 90% para RR ^c	(1,0327; 1,3660)		(0,9934; 1,3124)	
Población PP				
	KANJINTI (N = 351)	Trastuzumab de referencia (N = 328)	KANJINTI (N = 333)	Trastuzumab de referencia (N = 321)
pCR ^b , n (%)				
Sí	166 (47,3)	134 (40,9)	156 (46,8)	137 (42,7)
RD (KANJINTI – Trastuzumab de referencia) ^c (%)	6,4		4,1	

	Evaluación del Laboratorio			
	Local	Central		
IC 90% para RD^c	(0,2; 12,6)	(-2,3; 10,4)		
RR (KANJINTI/Trastuzumab de referencia) ^c	1,1623	1,0986		
IC 90% para RR^c	(1,0084; 1,3396)	(0,9545; 1,2644)		
Población <i>ITT</i> Utilizando <i>NRI</i>	KANJINTI	Trastuzumab de referencia	KANJINTI	Trastuzumab de referencia
	(N = 364)	(N = 352)	(N = 364)	(N = 352)
pCR^b , n (%)				
Sí	172 (47,3)	137 (38,9)	162 (44,5)	138 (39,2)
RD (KANJINTI – Trastuzumab de referencia) ^c (%)	8,1		5,1	
IC 90% para RD^c	(2,0; 14,1)		(-0,9; 11,1)	
RR (KANJINTI/Trastuzumab de referencia) ^c	1,2096		1,1370	
IC 90% para RR^c	(1,0501; 1,3933)		(0,9854; 1,3118)	

ITT = por intención a tratar; *NRI* = imputación para sujetos que no responden; *pCR* = respuesta patológica completa; *PP* = por protocolo; *RD* = diferencia de riesgos; *RR* = cociente de riesgos

^a Resultado del análisis principal.

^b La *pCR* se define como la ausencia de células tumorales invasivas en el tejido mamario y el/los ganglio(s) linfático(s) axilar(es), independientemente del carcinoma ductal residual *in situ*.

^c Las estimaciones puntuales y los IC se estimaron utilizando un modelo lineal generalizado ajustados para los factores de estratificación en la aleatorización; estadio T, estado del ganglio, estado del receptor hormonal, cronograma de dosificación de paclitaxel planificado y región geográfica.

El análisis principal y todos los análisis de sensibilidad basados en las evaluaciones locales y centrales confirmaron el hallazgo de no inferioridad; sin embargo, los resultados del laboratorio local fueron inconsistentes con respecto al margen superior del 13%. Para todos los análisis de sensibilidad basados en la evaluación del laboratorio central de las muestras de tumor (población con *pCR* evaluable, población *PP* y población *ITT* utilizando *NRI*), los IC del 90% estuvieron dentro de los márgenes preespecificados para *RD* y *RR* de la *pCR*. Los resultados del análisis de eficacia principal demostraron que KANJINTI no es inferior al Trastuzumab de referencia, pero fueron estadísticamente inconclusos respecto a la no superioridad.

En general, las diferencias numéricas observadas en la tasa de la *pCR* no se consideraron clínicamente significativas entre KANJINTI y el Trastuzumab de referencia en el Estudio 20120283; por lo tanto, KANJINTI se considera clínicamente similar a trastuzumab respecto a la eficacia.

Inmunogenicidad

En el Estudio 20120283 en pacientes con CMP *HER2+*, usando un inmunoensayo se encontró que la incidencia de anticuerpos anti KANJINTI era similar a la de trastuzumab. Un total de 8 sujetos (1,1%), 2 (0,6%), 2 (1,1%) y 4 (2,3%) sujetos en los grupos KANJINTI/KANJINTI, trastuzumab/trastuzumab y trastuzumab/KANJINTI respectivamente, dieron positivo para *ADAs* en algún momento del estudio. Un total de 5 sujetos (0,7%) desarrollaron *ADAs* (*ADA* post-basal con un resultado negativo o ningún resultado basal), 2 (0,6%), 1 (0,5%) y 2 (1,2%) sujetos en los grupos KANJINTI/KANJINTI, trastuzumab/trastuzumab y trastuzumab/KANJINTI, respectivamente, en algún momento durante el estudio; con resultados transitoriamente positivos para *ADA*. Ningún sujeto dio positivo para *ADAs* neutralizantes. La inmunogenicidad de KANJINTI fue baja y consistente con trastuzumab. La significancia

clínica de estas respuestas de anticuerpos contra KANJINTI es desconocida.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad del método de prueba y pueden estar influenciados por varios factores, como el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por esta razón, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra KANJINTI con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser errónea.

Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de trastuzumab se evaluó en un análisis de un modelo farmacocinético poblacional utilizando un conjunto de datos de 1.582 sujetos, incluyendo pacientes con CMM, CMP, CGA *HER2* positivo u otros tipos de tumor y voluntarios sanos, en 18 ensayos clínicos Fase I, II y III donde recibieron trastuzumab por vía intravenosa. Un modelo bicompartimental con eliminación paralela lineal y no lineal desde el compartimento central describió el perfil concentración-tiempo de trastuzumab. Debido a la eliminación no lineal, el aclaramiento total aumentó con la disminución de la concentración. Por lo tanto, no se puede deducir un valor constante de la semivida de trastuzumab. El $t_{1/2}$ disminuye con la disminución de las concentraciones dentro de un intervalo de dosis (ver Tabla 6). Pacientes con CMM y CMP tuvieron parámetros farmacocinéticos (ej. aclaramiento (Cl), volumen del compartimento central (V_c)) y valores de exposición en el estado estacionario (C_{min} , C_{max} and AUC) similares a los obtenidos en la población predictora. El aclaramiento lineal fue de 0,136 L/día para CMM, 0,112 L/día para CMP y 0,176 L/día para CGA. Los valores de los parámetros de eliminación no lineal fueron 8,81 mg/día para la tasa de eliminación máxima (V_{max}) y 8,92 $\mu\text{g}/\text{mL}$ para la constante de *Michaelis-Menten* (K_m) para los pacientes con CMM, CMP y CGA. El volumen del compartimento central fue de 2,62 L para los pacientes con CMM y CMP y de 3,63 L para pacientes con CGA. En el modelo farmacocinético poblacional final, además del tipo de tumor primario, el peso corporal y la aspartato aminotransferasa y albúmina séricas fueron identificadas como covariables estadísticamente significativas que afectaban la exposición a trastuzumab. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición a trastuzumab indica que no es probable que estas covariables tengan un efecto clínicamente significativo en las concentraciones de trastuzumab.

Los valores de exposición farmacocinética de la población predictora (mediana con percentiles 5°-95°) y los valores de los parámetros farmacocinéticos a concentraciones clínicamente relevantes (C_{max} y C_{min}) para los pacientes con CMM, CMP y CGA tratados con los regímenes posológicos semanal y cada 3 semanas autorizados se muestran a continuación en la Tabla 4 (ciclo 1), Tabla 5 (estado estacionario) y Tabla 6 (parámetros *PK*).

Tabla 4. Valores de Exposición *PK* del Ciclo 1 de la Población Predictora (mediana con percentiles 5°-95°) para Regímenes Posológicos de Trastuzumab por vía intravenosa en Pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	C_{min} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	C_{max} ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	AUC_{0-21} días ($\mu\text{g}\cdot\text{día}/\text{mL}$)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMM	805	28,7 (2,9 – 46,3)	182 (134 - 280)	1.376 (728 – 1.998)
	CMP	390	30,9 (18,7 – 45,5)	176 (127 - 227)	1.390 (1.039 – 1.895)
	CGA	274	23,1 (6,1 – 50,3)	132 (84,2 – 225)	1.109 (588 – 1.938)
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	805	37,4 (8.7 - 58.9)	76,5 (49,4 - 114)	1.073 (597 – 1.584)
	CMP	390	38,9 (25,3 – 58,8)	76,0 (54,7 - 104)	1.074 (783 – 1.502)

Tabla 5. Valores de Exposición PK en el Estado Estacionario de la Población Predictor (con percentiles 5°-95°) para Regímenes Posológicos de Trastuzumab por vía intravenosa en Pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	$C_{min,ee}^*$ ($\mu\text{g/mL}$)	$C_{max,ee}^{**}$ ($\mu\text{g/mL}$)	$AUC_{ee,0-21 \text{ días}}$ ($\mu\text{g.día/mL}$)	Tiempo para el estado estacionario (semana)***
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMM	805	44,2 (1,8 – 85,4)	179 (123 - 266)	1.736 (618 – 2.756)	12
	CMP	390	53,8 (28,7 – 85,8)	184 (134 - 247)	1.927 (1.332 - 2.771)	15
	CGA	274	32,9 (6,1 – 88,9)	131 (72,5 - 251)	1.338 (557 – 2.875)	9
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	805	63,1 (11,7 - 107)	107 (54,2 - 164)	1.710 (581 – 2.715)	12
	CMP	390	72,6 (46 - 109)	115 (82,6 - 160)	1.893 (1.309 - 2.734)	14

* $C_{min,ee} = C_{min}$ en el estado estacionario

** $C_{max,ee} = C_{max}$ en el estado estacionario

*** tiempo hasta el 90% del estado estacionario

Tabla 6. Valores de los Parámetros PK en el Estado Estacionario de la Población Predictor para Regímenes Posológicos de Trastuzumab IV en Pacientes con CMM, CMP y CGA

Régimen	Tipo de tumor primario	N	Rango de CI total desde $C_{max,ee}$ hasta $C_{min,ee}$ (L/día)	Rango de $t_{1/2}$ desde $C_{max,ee}$ hasta $C_{min,ee}$ (día)
8 mg/kg + 6 mg/kg q3w	CMM	805	0,183 – 0,302	15,1 – 23,3
	CMP	390	0,158 – 0,253	17,5 – 26,6
	CGA	274	0,189 – 0,337	12,6 – 20,6
4 mg/kg + 2 mg/kg qw	CMM	805	0,213 – 0,259	17,2 – 20,4
	CMP	390	0,184 – 0,221	19,7 – 23,2

Lavado (washout) de trastuzumab

El periodo de lavado (washout) de trastuzumab se evaluó tras la administración intravenosa semanal o cada 3 semanas utilizando el modelo farmacocinético poblacional. Los resultados de estas simulaciones indican que al menos el 95% de los pacientes alcanzarán concentraciones que son $< 1 \mu\text{g/mL}$ (aproximadamente 3% de $C_{min,ee}$ de la población predictor, o alrededor del 97% del lavado) en 7 meses.

HER2 ECD circulante (Shed)

El análisis exploratorio de las covariables con información en sólo un subconjunto de pacientes indicó que los pacientes con mayor nivel de *HER2-ECD* circulante tuvieron un aclaramiento no lineal más rápido (menor K_m) ($p < 0,001$). Había una correlación entre el antígeno circulante y los niveles de *SGOT/AST*; parte del impacto del antígeno circulante en el aclaramiento se puede explicar por los niveles de

SGOT/AST.

Se observó que los niveles basales de *HER2-ECD (shed)* en pacientes con CGM eran comparables a los de los pacientes de CMM y CMP y no se observó ningún efecto aparente sobre el aclaramiento de trastuzumab.

La farmacocinética de KANJINTI es similar a la de Herceptin (Trastuzumab).

Datos preclínicos de seguridad

No existió evidencia de toxicidad aguda o asociada a dosis múltiples en estudios de hasta 6 meses o en toxicidad reproductiva en teratología, fertilidad en hembras o en estudios de toxicidad gestacional tardía/transferencia placentaria. Trastuzumab no es genotóxico. Un estudio de trehalosa, un excipiente principal de la formulación, no reveló ninguna toxicidad.

No se han llevado a cabo estudios a largo plazo en animales para establecer el potencial carcinogénico de trastuzumab o para determinar sus efectos sobre la fertilidad en machos.

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Es obligatorio realizar el test para estudiar el *HER2* antes de iniciar la terapia (ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Propiedades farmacodinámicas). El tratamiento con KANJINTI únicamente debe iniciarse por un médico con experiencia en la administración de quimioterapia citotóxica (ver Advertencias y precauciones especiales de uso), y únicamente debe ser administrado por un profesional de la salud.

La formulación de KANJINTI intravenoso no está prevista para la administración subcutánea y se debe administrar solamente mediante infusión intravenosa.

Para evitar errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es KANJINTI (trastuzumab) y no otro producto que contenga Trastuzumab (por ejemplo, Trastuzumab Emtansina o Trastuzumab Deruxtecan).

Posología

Cáncer de mama metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Pauta semanal

La dosis de inicio recomendada de KANJINTI es de 4 mg/kg de peso. La dosis semanal de mantenimiento recomendada de KANJINTI es de 2 mg/kg de peso, comenzando una semana después de la dosis de inicio.

Administración en combinación con paclitaxel o docetaxel

En los estudios pivotaes de trastuzumab, paclitaxel o docetaxel fueron administrados el día siguiente tras la dosis de inicio de trastuzumab (para información acerca de la dosis, ver la Información para Prescribir de paclitaxel o docetaxel) e inmediatamente tras las dosis siguientes de trastuzumab si la dosis precedente de trastuzumab fue bien tolerada.

Administración en combinación con un inhibidor de la aromatasa

En el estudio pivotal se administró trastuzumab junto con anastrozol desde el día 1. No hubo restricciones acerca de cómo administrar en el tiempo trastuzumab y anastrozol (para información acerca de la dosis, ver la Información para Prescribir de anastrozol o de otros inhibidores de la aromatasa).

Cáncer de mama precoz

Pauta semanal y cada 3 semanas

En la pauta cada tres semanas la dosis de inicio recomendada de KANJINTI es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada de KANJINTI es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

En la pauta semanal se debe administrar una dosis inicial de 4 mg/kg seguida de 2 mg/kg cada semana, de forma concomitante con paclitaxel tras quimioterapia con doxorubicina y ciclofosfamida.

Ver Propiedades farmacodinámicas para tratamiento de combinación con quimioterapia.

Cáncer gástrico metastásico

Pauta cada 3 semanas

La dosis de inicio recomendada es de 8 mg/kg de peso. La dosis de mantenimiento recomendada es de 6 mg/kg de peso cada tres semanas, comenzando tres semanas después de la dosis de inicio.

Cáncer de mama y cáncer gástrico

Duración del tratamiento

Los pacientes con CMM o CGM deben ser tratados con KANJINTI hasta progresión de la enfermedad. Los pacientes con CMP deben ser tratados con KANJINTI durante 1 año o hasta recaída de la enfermedad, lo que ocurra primero; no se recomienda prolongar el tratamiento en CMP más de un año (ver Propiedades farmacodinámicas).

Reducción de dosis

Durante los ensayos clínicos, no se efectuó ninguna reducción de dosis de trastuzumab. Los pacientes pueden continuar la terapia durante los periodos reversibles de mielosupresión inducida por quimioterápicos, pero deben ser cuidadosamente monitorizados para detectar posibles complicaciones debidas a la neutropenia durante estos periodos. Consulte la información para prescribir de paclitaxel, docetaxel o inhibidor de la aromatasas para información sobre cómo reducir o retrasar las administraciones de estos medicamentos.

Si el porcentaje de la fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser suspendido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o si se ha desarrollado insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con KANJINTI, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Dosis omitidas

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de KANJINTI y ha transcurrido una semana o menos, debe administrarse tan pronto como sea posible la dosis habitual de mantenimiento (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg). No hay que esperar al siguiente ciclo. Las dosis de mantenimiento posteriores se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Si al paciente no se le ha administrado alguna de las dosis de KANJINTI y ha transcurrido más de una semana, debe volver a administrarse la dosis inicial durante aproximadamente 90 minutos (régimen semanal: 4 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 8 mg/kg) tan pronto como sea posible. Las dosis de mantenimiento posteriores de KANJINTI (régimen semanal: 2 mg/kg; régimen cada 3 semanas: 6 mg/kg respectivamente) se deben administrar 7 días o 21 días después, de acuerdo con la pauta semanal o con la pauta cada tres semanas, respectivamente.

Poblaciones especiales

No se han realizado estudios farmacocinéticos específicos en pacientes de edad avanzada ni en pacientes con insuficiencia renal o hepática. En un análisis farmacocinético de la población, la edad y la insuficiencia renal no afectaban la biodisponibilidad de trastuzumab.

Población pediátrica

No hay un uso relevante de trastuzumab en la población pediátrica.

Modo de administración

KANJINTI es únicamente para uso intravenoso. La dosis de inicio se debe administrar como infusión intravenosa durante 90 minutos. No lo administre como pulso o bolo intravenoso. La infusión intravenosa de KANJINTI debe ser administrada por un profesional de la salud entrenado en el manejo de anafilaxis y con un dispositivo de emergencia disponible. Se debe observar a los pacientes durante al menos seis horas desde el comienzo de la primera infusión y durante dos horas desde el comienzo de las siguientes infusiones, para detectar síntomas tales como fiebre y escalofríos u otros síntomas relacionados con la infusión (ver Advertencias y precauciones especiales de uso y Reacciones adversas). La interrupción o la disminución del ritmo de la infusión pueden ayudar a controlar estos síntomas. Puede reanudarse la infusión cuando los síntomas disminuyan.

Si la dosis de inicio es bien tolerada, las dosis siguientes pueden administrarse en infusión de 30 minutos.

Para consultar las instrucciones de reconstitución de la formulación de KANJINTI intravenoso antes de la administración, ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

CONTRAINDICACIONES

- Hipersensibilidad al trastuzumab, a las proteínas murinas, o a alguno de los otros excipientes incluidos en la Composición Cuantitativa y Cualitativa.
- Disnea grave en reposo debida a complicaciones de la enfermedad maligna avanzada o que requieran terapia suplementaria con oxígeno.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES ESPECIALES DE USO

Trazabilidad

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado.

La determinación de *HER2* debe llevarse a cabo en un laboratorio especializado que pueda asegurar una adecuada validación de los procedimientos de valoración (ver Propiedades farmacodinámicas).

Actualmente no hay datos disponibles de ensayos clínicos sobre el retratamiento en pacientes que hayan sido previamente tratados con trastuzumab como adyuvante.

Disfunción cardíaca

Consideraciones generales

Los pacientes tratados con KANJINTI tienen un riesgo mayor de desarrollar ICC (*New York Heart Association* [NYHA] clase II-IV) o disfunción cardíaca asintomática. Estos acontecimientos se han observado en pacientes tratados con trastuzumab en monoterapia o en combinación con paclitaxel o docetaxel, en particular tras quimioterapia con una antraciclina (doxorubicina o epirubicina). Éstos pueden ser de moderados a graves y se han asociado a muerte (ver Reacciones adversas). Además, se debe tener precaución cuando se traten pacientes con un mayor riesgo cardíaco, ej. hipertensión,

enfermedad de las arterias coronarias documentada, ICC, FEVI < 55%, edad avanzada.

Todos los candidatos para el tratamiento con KANJINTI, pero especialmente aquellos tratados previamente con antraciclina y ciclofosfamida (AC), deben ser sometidos a examen cardíaco basal incluyendo historial y exploración física, electrocardiograma (ECG), ecocardiograma y/o angiografía radioisotópica (MUGA) o resonancia magnética. La monitorización puede ayudar a identificar a pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Las evaluaciones cardíacas, realizadas antes de iniciar el tratamiento, se deben repetir cada 3 meses durante el tratamiento y cada 6 meses tras la interrupción del tratamiento, hasta los 24 meses desde la última administración de KANJINTI. Se debe efectuar una cuidadosa evaluación del riesgo-beneficio antes de decidir el tratamiento con KANJINTI.

Trastuzumab puede persistir en el torrente circulatorio hasta 7 meses tras la finalización del tratamiento con KANJINTI, en base al análisis farmacocinético poblacional de todos los datos disponibles (ver Propiedades farmacocinéticas). Tras la supresión de KANJINTI, los pacientes que reciban antraciclina pueden posiblemente tener un mayor riesgo de padecer disfunción cardíaca. Si fuera posible, el médico debe evitar el tratamiento basado en antraciclina hasta 7 meses tras finalizar el tratamiento con KANJINTI. En caso de que se empleen antraciclina, se debe monitorizar cuidadosamente la función cardíaca del paciente.

Los pacientes que tras el screening basal presenten eventos cardiovasculares, deberían ser sometidos a una evaluación cardiológica más exhaustiva. La función cardíaca debe ser monitorizada en todos los pacientes durante el tratamiento (ej. cada 12 semanas). La monitorización puede ayudar a identificar a los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca. Los pacientes que desarrollen disfunción cardíaca asintomática se pueden beneficiar al realizarles una monitorización más frecuente (ej. cada 6 - 8 semanas). Si los pacientes tienen una disminución continuada de la función ventricular izquierda, pero permanece asintomática, el médico debe valorar la interrupción del tratamiento en caso que no se observe beneficio clínico con la terapia con KANJINTI.

No se ha estudiado de forma prospectiva la seguridad tras continuar o reanudar el tratamiento con trastuzumab en pacientes que presenten disfunción cardíaca. Si el porcentaje de FEVI desciende ≥ 10 puntos respecto al valor inicial y hasta por debajo del 50%, el tratamiento debe ser interrumpido y repetir la evaluación de la FEVI después de aproximadamente 3 semanas. Si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido más, o se ha desarrollado una ICC sintomática, se debe considerar seriamente interrumpir el tratamiento con KANJINTI, a menos que los beneficios para un paciente concreto sean considerados mayores que los riesgos. Tales pacientes deben ser derivados para su evaluación y seguimiento por un cardiólogo.

Si se desarrolla insuficiencia cardíaca sintomática durante la terapia con KANJINTI, debe tratarse con los medicamentos habituales para la ICC. La mayoría de los pacientes que desarrollaron ICC o disfunción cardíaca asintomática en ensayos pivotaes mejoraron con el estándar de tratamiento para la ICC, que incluía un inhibidor de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) o un bloqueante del receptor de angiotensina y un betabloqueante. La mayoría de los pacientes que presentaron síntomas cardíacos y una evidencia de beneficio clínico con el tratamiento con trastuzumab, continuaron el tratamiento sin presentar acontecimientos clínicos cardíacos adicionales.

Cáncer de mama metastásico

No se debe administrar KANJINTI y antraciclina simultáneamente en combinación para el tratamiento de CMM.

Los pacientes con CMM a los que previamente se les haya administrado antraciclina, tienen también riesgo de presentar disfunción cardíaca al ser tratados con KANJINTI, aunque este riesgo es menor que si se administra KANJINTI y antraciclina simultáneamente.

Cáncer de mama precoz

En los pacientes con cáncer de mama precoz (CMP) se debe repetir una evaluación cardiológica, como la realizada al inicio, cada 3 meses durante el tratamiento, y cada 6 meses después de la interrupción del tratamiento, hasta 24 meses desde la última administración de KANJINTI. En los pacientes que reciben quimioterapia con antraciclinas se recomienda más seguimiento, y debe hacerse cada año hasta 5 años, desde la última administración de KANJINTI, o más tiempo si se observa un descenso continuo de la FEVI.

Los pacientes con antecedentes de infarto de miocardio (IM), angina de pecho que requiera tratamiento con medicamentos, antecedentes de ICC o existencia de ICC (*NYHA* Clase II-IV), FEVI < 55% otras miocardiopatías, arritmia cardíaca que requiera tratamiento con medicamentos, valvulopatía cardíaca clínicamente significativa, hipertensión mal controlada (hipertensión controlada con el medicamento estándar de elección) y con derrame pericárdico con compromiso hemodinámico fueron excluidos de los ensayos pivotaes de trastuzumab en adyuvancia y neoadyuvancia del cáncer de mama precoz y, por lo tanto, el tratamiento no se puede recomendar en estos pacientes.

Tratamiento adyuvante

No se debe administrar KANJINTI y antraciclinas simultáneamente para el tratamiento adyuvante.

En los pacientes con CMP se observó un aumento en la incidencia de eventos cardíacos sintomáticos y asintomáticos cuando se administró trastuzumab tras la quimioterapia con antraciclinas en comparación con la administración de un régimen sin antraciclinas de docetaxel y carboplatino. Este aumento en la incidencia de eventos cardíacos fue más marcado cuando trastuzumab se administró simultáneamente con taxanos, que cuando se administró de forma secuencial con taxanos. Independientemente del régimen utilizado, la mayoría de los eventos cardíacos sintomáticos se produjeron en los primeros 18 meses. En uno de los 3 ensayos pivotaes realizados, con una mediana de seguimiento disponible de 5,5 años, se observó un aumento continuo de la tasa acumulada de eventos cardíacos sintomáticos o FEVI, en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano, después del tratamiento con antraciclinas; el aumento fue de hasta 2,37% en comparación con, aproximadamente, el 1% en los dos grupos de comparación (antraciclinas y ciclofosfamida seguido de taxanos y taxanos, carboplatino y trastuzumab).

Los factores de riesgo para los acontecimientos cardíacos identificados en cuatro grandes ensayos adyuvantes fueron pacientes de edad avanzada (> 50 años), baja FEVI basal (< 55%) antes o tras el comienzo del tratamiento con paclitaxel, descenso en la FEVI de 10-15 puntos, y tratamiento previo o concomitante con medicamentos antihipertensivos. En los pacientes que reciben trastuzumab tras la finalización de quimioterapia adyuvante, el riesgo de disfunciones cardíacas se asoció con una mayor dosis acumulada de antraciclinas administrada antes del comienzo con trastuzumab y un índice de masa corporal (IMC) > 25 kg/m².

Tratamiento neoadyuvante-adyuvante

En pacientes con CMP elegibles para un tratamiento neoadyuvante-adyuvante, KANJINTI solo debe ser administrado simultáneamente con antraciclinas en pacientes no tratados previamente con quimioterapia y solo con regímenes de antraciclinas a dosis bajas, es decir con dosis máximas acumulativas de doxorubicina 180 mg/m² o epirubicina 360 mg/m².

Si los pacientes han sido tratados simultáneamente con un ciclo completo de dosis bajas de antraciclinas y KANJINTI en el tratamiento de neoadyuvancia, después de la cirugía no se les debe administrar quimioterapia citotóxica. En otras situaciones, la decisión de si es necesaria quimioterapia adicional citotóxica se determina en base a factores individuales.

La experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas se limita a dos ensayos.

En el ensayo pivotal, trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía tres ciclos de doxorubicina (dosis acumulativa de 180 mg/m²).

La incidencia de disfunción cardíaca sintomática fue 1,7% en el brazo de trastuzumab.

En el ensayo pivotal, trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia neoadyuvante que contenía cuatro ciclos de epirubicina (dosis acumulativa de 300 mg/m²); con una mediana de seguimiento de más de 70 meses, la incidencia de insuficiencia cardíaca/insuficiencia cardíaca congestiva fue de 0,3% en el brazo de trastuzumab intravenoso.

La experiencia clínica en pacientes mayores de 65 años de edad es limitada.

Reacciones relacionadas con la administración (RRAs) e hipersensibilidad

Algunas RRAs graves tras la infusión de trastuzumab han sido reportadas incluyendo disnea, hipotensión, sibilancias, hipertensión, broncoespasmo, taquiarritmia supraventricular, disminución de la saturación de oxígeno, anafilaxia, dificultad respiratoria, urticaria y angioedema (ver Reacciones adversas). Medicación previa podría ser usada para reducir el riesgo de ocurrencia de estos eventos. La mayoría de estos eventos ocurren durante o dentro de las 2,5 horas siguientes al inicio de la primera infusión. Si una reacción a la infusión aparece, la infusión debería ser discontinuada o la velocidad de infusión debe ser disminuida y el paciente debería ser monitoreado hasta la resolución de todos los síntomas (ver Dosificación y administración). Estos síntomas pueden ser tratados con un analgésico/antipirético como meperidina o paracetamol, o un antihistamínico como difenhidramina. La mayoría de los pacientes presentan resolución de los síntomas y recibieron infusiones de trastuzumab subsecuentes. Las reacciones graves han sido tratadas satisfactoriamente con terapia de apoyo tal como oxígeno, beta-agonistas y corticoides. En raras ocasiones, estas reacciones se asociaron a una trayectoria clínica que culmina con la muerte del paciente. Los pacientes que presenten disnea en reposo, debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada, y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de una RAA fatal. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con KANJINTI (ver Contraindicaciones).

También se ha notificado una mejora inicial seguida de un deterioro clínico y reacciones tardías con un rápido deterioro clínico. Se han producido fallecimientos en horas y hasta una semana después de la infusión. En muy raras ocasiones, los pacientes han experimentado la aparición de síntomas relacionados con la infusión y síntomas pulmonares más de seis horas después del inicio de la infusión de trastuzumab. Los pacientes deben ser advertidos de la posibilidad de un inicio tardío y deben ser instruidos para contactar a su médico si aparecen estos síntomas.

Reacciones pulmonares

Durante el periodo de post-comercialización, se han comunicado reacciones pulmonares graves con el uso de trastuzumab (ver Reacciones adversas). Estas reacciones han sido mortales en algunas ocasiones. Adicionalmente, se han observado casos de enfermedad pulmonar intersticial incluyendo infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria. Los factores de riesgo asociados con la enfermedad pulmonar intersticial incluyen la terapia previa o concomitante con otras terapias antineoplásicas asociadas conocidas, tales como taxanos, gemcitabina, vinorelbina y radioterapia. Estas reacciones pueden darse como parte de una reacción relacionada con la infusión o aparecer tardíamente. Los pacientes que presenten disnea en reposo debida a complicaciones de su enfermedad maligna avanzada y comorbilidades pueden presentar mayor riesgo de reacciones pulmonares. Por lo tanto, estos pacientes no deben ser tratados con KANJINTI (ver Contraindicaciones). Debe prestarse especial atención a las neumonitis, especialmente en pacientes tratados concomitantemente con taxanos.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones de medicamentos. No se han observado interacciones clínicamente significativas entre trastuzumab y los medicamentos concomitantes usados en los ensayos clínicos.

Efecto de trastuzumab en la farmacocinética de otros fármacos antineoplásicos

Los datos de farmacocinética de los ensayos en mujeres con CMM *HER2* positivo sugirieron que la exposición a paclitaxel y doxorubicina (y sus principales metabolitos 6- α hidroxil-paclitaxel, OH-P, y doxorubicinol, DOL) no se alteraba por la presencia de trastuzumab (dosis de inicio de 8 mg/kg o 4 mg/kg IV seguidos de 6 mg/kg cada 3 semanas o 2 mg/kg IV cada semana, respectivamente). Sin embargo, trastuzumab podría aumentar la exposición total de un metabolito de la doxorubicina, (7-deoxi-13 dihidro-doxorubicinona, D7D). La bioactividad de D7D y el impacto clínico del aumento de este metabolito no estaba claro.

Los datos de un ensayo con un grupo único de trastuzumab (dosis de inicio de 4 mg/kg IV y 2 mg/kg IV cada semana) y docetaxel (60 mg/m² IV) en mujeres japonesas con CMM *HER2* positivo, sugirieron que la administración concomitante de trastuzumab no afectaba a la farmacocinética de la dosis única de docetaxel. Un subestudio fue realizado en mujeres y hombres japoneses con cáncer gástrico avanzado para estudiar la farmacocinética de capecitabina y cisplatino cuando se administran con o sin trastuzumab. Los resultados de este subestudio sugirieron que la exposición a los metabolitos bioactivos de capecitabina (ej. 5-FU) no estaba afectada por la administración concomitante de cisplatino, ni por la administración concomitante de cisplatino más trastuzumab. Sin embargo, la capecitabina por sí misma mostró concentraciones más altas y una vida media mayor cuando se combinaba con trastuzumab. Los datos también sugirieron que la farmacocinética de cisplatino no estaba afectada por el uso concomitante de capecitabina ni por el uso concomitante de capecitabina más trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos de un ensayo con trastuzumab en pacientes con cáncer *HER2* positivo metastásico o localmente avanzado inoperable sugirieron que trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética de carboplatino.

Efecto de los fármacos antineoplásicos en la farmacocinética de trastuzumab

En la comparación de las concentraciones séricas simuladas de trastuzumab después de trastuzumab en monoterapia (inicio con 4 mg/kg IV y 2 mg/kg IV cada semana) y las concentraciones séricas observadas en mujeres japonesas con CMM *HER2* positivo no se encontró evidencia de un efecto farmacocinético de la administración concomitante de docetaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab.

La comparación de los resultados farmacocinéticos en mujeres con CMM *HER2* positivo de dos ensayos con trastuzumab Fase II y un ensayo Fase III en los cuales las pacientes fueron tratadas concomitantemente con trastuzumab y paclitaxel y de dos ensayos Fase II en los cuales trastuzumab se administró como monoterapia, indica que las concentraciones séricas individuales y mínimas de trastuzumab y la media variaron dentro y entre los ensayos, pero no hubo ningún efecto claro de la administración concomitante de paclitaxel sobre la farmacocinética de trastuzumab. La comparación de los datos farmacocinéticos de trastuzumab de un ensayo en donde las mujeres con CMM *HER2* positivo fueron tratadas de forma concomitante con trastuzumab, paclitaxel y doxorubicina con los datos farmacocinéticos de trastuzumab de los estudios donde trastuzumab se administró como monoterapia o en combinación con antraciclinas más ciclofosfamida o paclitaxel, sugirieron que doxorubicina y paclitaxel no tienen efecto en la farmacocinética de trastuzumab.

Los datos farmacocinéticos de un ensayo con trastuzumab sugirieron que carboplatino no tuvo impacto en la farmacocinética de trastuzumab.

La administración concomitante de anastrozol no pareció que influyera en la farmacocinética de trastuzumab.

Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KANJINTI y durante 7 meses después de finalizar el tratamiento (ver Propiedades farmacocinéticas).

Embarazo

Se han llevado a cabo estudios de reproducción en monos *cynomolgus* a dosis hasta 25 veces la dosis semanal de mantenimiento en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab sin que se haya revelado evidencia alguna de alteración de la fertilidad o daño al feto. Se ha observado transferencia placentaria de trastuzumab durante la fase temprana de gestación (días 20-50 de gestación) y tardía (días 120-150 de gestación). No se conoce si trastuzumab puede afectar la capacidad reproductiva. Dado que los estudios de reproducción animal no son siempre predictivos de la respuesta en humanos, se debe evitar KANJINTI durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere el riesgo potencial para el feto.

En el periodo post-comercialización se han notificado casos de, retraso del crecimiento renal y/o insuficiencia renal en el feto asociado con oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal del feto, en mujeres embarazadas en tratamiento con trastuzumab. Si se produjera un embarazo, se debe advertir a la paciente, acerca de la posibilidad de daño fetal. Si se trata a una mujer embarazada con KANJINTI, o si una paciente queda embarazada durante el tratamiento con KANJINTI o durante los 7 meses posteriores a la última dosis de KANJINTI, es deseable realizar un seguimiento estrecho por un equipo multidisciplinario.

Lactancia

Un estudio llevado a cabo en monos *cynomolgus* a dosis 25 veces la dosis de mantenimiento semanal en humanos de 2 mg/kg de la formulación intravenosa de trastuzumab desde el día 120 al 150 de embarazo demostró que trastuzumab se excreta en la leche posparto. La exposición a Trastuzumab en el útero y la presencia de trastuzumab en el suero de monos lactantes no se ha asociado con ninguna reacción adversa en su crecimiento o desarrollo desde el nacimiento al mes de edad. Se desconoce si trastuzumab se excreta en la leche humana. Dado que la IgG1 humana se excreta en la leche humana, y el potencial de daño para el niño es desconocido, se debe evitar la lactancia durante la terapia con KANJINTI y hasta los 7 meses tras finalizar la última dosis de dicha terapia.

Fertilidad

No hay datos disponibles de la fertilidad.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Es posible que trastuzumab tenga una influencia menor sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas (ver Reacciones adversas). Pueden ocurrir mareos y somnolencia durante el tratamiento con KANJINTI (Ver Reacciones Adversas). Los pacientes que presenten síntomas relacionados con la infusión (ver Advertencias y precauciones especiales de uso) deben ser avisados para que no conduzcan o manejen maquinaria hasta que los síntomas remitan.

REACCIONES ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas más graves y/o frecuentes que han sido reportadas durante el uso de trastuzumab hasta la fecha, se encuentran: disfunción cardíaca, reacciones relacionadas con la infusión,

toxicidad hematológica (en particular neutropenia), infecciones y reacciones adversas pulmonares.

Tabla de reacciones adversas

En esta sección, se definen las siguientes categorías de frecuencia: 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 $< 1/1.000$) y muy raras ($< 1/10.000$), frecuencia no conocida (la frecuencia no se puede estimar con los datos disponible). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

En la Tabla 7 siguiente se presentan las reacciones adversas notificadas en relación con el uso de trastuzumab intravenoso, solo o en combinación con quimioterapia, en ensayos clínicos pivotaes y en la fase de post-comercialización.

Todos los términos incluidos se basan en los porcentajes más altos observados en los ensayos clínicos pivotaes. Además, en la Tabla 7 se incluyen los datos posteriores a la comercialización.

Tabla 7. Reacciones adversas notificadas con trastuzumab intravenoso en monoterapia o en combinación con quimioterapia en los ensayos clínicos pivotaes (N = 8.386) y en la post-comercialización

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Infecciones e infestaciones	Infección	Muy frecuente
	Nasofaringitis	Muy frecuente
	Sepsis neutropénica	Frecuente
	Cistitis	Frecuente
	Gripe	Frecuente
	Sinusitis	Frecuente
	Infección cutánea	Frecuente
	Rinitis	Frecuente
	Infección del tracto respiratorio superior	Frecuente
	Infección del tracto urinario	Frecuente
	Faringitis	Frecuente
Neoplasias benignas, malignas y no especificadas (incluye quistes y pólipos)	Progresión de la neoplasia maligna	Frecuencia no conocida
	Progresión de la neoplasia	Frecuencia no conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril	Muy frecuente
	Anemia	Muy frecuente
	Neutropenia	Muy frecuente
	Disminución del recuento de células blancas/leucopenia	Muy frecuente
	Trombocitopenia	Muy frecuente
	Hipoprotrombinemia	Frecuencia no conocida
	Trombocitopenia inmune	Frecuencia no conocida
Trastornos del sistema inmunológico	Hipersensibilidad	Frecuentes
	+Reacción anafiláctica	Rara
	+Shock anafiláctico	Rara
	Disminución de peso/Pérdida de peso	Muy frecuente

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Anorexia	Muy frecuente
	Síndrome de lisis tumoral	Frecuencia no conocida
	Hiperpotasemia	Frecuencia no conocida
Trastornos psiquiátricos	Insomnio	Muy frecuente
	Ansiedad	Frecuente
	Depresión	Frecuente
Trastornos del sistema nervioso	¹ Temblor	Muy frecuente
	Vértigo	Muy frecuente
	Cefalea	Muy frecuente
	Parestesia	Muy frecuente
	Disgeusia	Muy frecuente
	Neuropatía periférica	Frecuente
	Hipertonía	Frecuente
	Somnolencia	Frecuente
Trastornos oculares	Conjuntivitis	Muy frecuente
	Aumento del lagrimeo	Muy frecuente
	Sequedad ocular	Frecuente
	Papiledema	Frecuencia no conocida
	Hemorragia retinal	Frecuencia no conocida
Trastornos del oído y del laberinto	Sordera	Poco frecuente
Trastornos cardíacos	¹ Disminución de la presión sanguínea	Muy frecuente
	¹ Aumento de la presión sanguínea	Muy frecuente
	¹ Latido irregular del corazón	Muy frecuente
	¹ Aleteo cardíaco	Muy frecuente
	Disminución de la fracción de eyección*	Muy frecuente
	⁺ Fallo cardíaco (congestivo)	Frecuente
	⁺¹ Taquiarritmia supraventricular	Frecuente
	Cardiomiopatía	Frecuente
	¹ Palpitaciones	Frecuente
	Derrame pericárdico	Poco frecuente
	Shock cardiogénico	Frecuencia no conocida
Ritmo de galope	Frecuencia no conocida	
Trastornos vasculares	Sofocos	Muy frecuentes
	⁺¹ Hipotensión	Frecuente
	Vasodilatación	Frecuente
	⁺ Disnea	Muy frecuente
	Tos	Muy frecuente
	Epistaxis	Muy frecuente
	Rinorrea	Muy frecuente
	⁺ Neumonía	Frecuente
	Asma	Frecuente
	Alteración pulmonar	Frecuente
	⁺ Derrame pleural	Frecuente
	⁺¹ Sibilancia	Poco frecuente
	Neumonitis	Poco frecuente
	⁺ Fibrosis pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Dificultad respiratoria	Frecuencia no conocida
	⁺ Fallo respiratorio	Frecuencia no conocida
	⁺ Infiltración pulmonar	Frecuencia no conocida
	⁺ Edema pulmonar agudo	Frecuencia no conocida
	⁺ Síndrome de dificultad respiratoria aguda	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
	⁺ Broncoespasmo	Frecuencia no conocida
	⁺ Hipoxia	Frecuencia no conocida
	⁺ Descenso en la saturación de oxígeno	Frecuencia no conocida
	Edema laríngeo	Frecuencia no conocida
	Ortopnea	Frecuencia no conocida
	Edema pulmonar	Frecuencia no conocida
	Enfermedad pulmonar intersticial	Frecuencia no conocida
Trastornos gastrointestinales	Diarrea	Muy frecuente
	Vómitos	Muy frecuente
	Náuseas	Muy frecuente
	¹ Hinchazón labial	Muy frecuente
	Dolor abdominal	Muy frecuente
	Dispepsia	Muy frecuente
	Estreñimiento	Muy frecuente
	Estomatitis	Muy frecuente
	Hemorroides	Frecuente
	Sequedad de boca	Frecuente
Trastornos hepatobiliares	Injuria hepatocelular	Frecuente
	Hepatitis	Frecuente
	Dolor con la palpación del hígado	Frecuente
	Ictericia	Rara
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Eritema	Muy frecuente
	Rash	Muy frecuente
	¹ Hinchazón de cara	Muy frecuente
	Alopecia	Muy frecuente
	Alteración de las uñas	Muy frecuente
	Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar	Muy frecuente
	Acné	Frecuente
	Sequedad de piel	Frecuente
	Equimosis	Frecuente
	Hiperhidrosis	Frecuente
	Erupción maculopapular	Frecuente
	Prurito	Frecuente
	Onicoclasia	Frecuente
	Dermatitis	Frecuente
	Urticaria	Poco frecuente
Angioedema	Frecuencia no conocida	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Artralgia	Muy frecuente
	¹ Tensión muscular	Muy frecuente
	Mialgia	Muy frecuente
	Artritis	Frecuente
	Dolor de espalda	Frecuente
	Dolor óseo	Frecuente
	Espasmos musculares	Frecuente
	Dolor de cuello	Frecuente
	Dolor en una extremidad	Frecuente
Trastornos renales y urinarios	Trastorno renal	Frecuente
	Glomerulonefritis membranosa	Frecuencia no conocida
	Glomerulonefropatía	Frecuencia no conocida
	Fallo renal	Frecuencia no conocida
	Oligohidramnios	Frecuencia no conocida

Sistema de clasificación de órganos	Reacción adversa	Frecuencia
Embarazo, puerperio y enfermedades perinatales	Hipoplasia renal	Frecuencia no conocida
	Hipoplasia pulmonar	Frecuencia no conocida
Trastornos del aparato reproductor y de la mama	Inflamación de la mama/mastitis	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración	Astenia	Muy frecuente
	Dolor torácico	Muy frecuente
	Escalofrío	Muy frecuente
	Fatiga	Muy frecuente
	Síntomas gripales	Muy frecuente
	Reacción relacionada con la infusión	Muy frecuente
	Dolor	Muy frecuente
	Fiebre	Muy frecuente
	Inflamación de la mucosa	Muy frecuente
	Edema periférico	Muy frecuente
	Malestar	Frecuente
Edema	Frecuente	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Contusión	Frecuente

⁺ Indica reacciones adversas que han sido reportadas asociadas a un desenlace de muerte.

¹ Indica reacciones adversas que han sido comunicadas mayoritariamente asociadas con reacciones relacionadas con la infusión. Los porcentajes específicos para estas reacciones no están disponibles.

*Observado con la quimioterapia combinada seguida de antraciclinas y combinada con taxanos.

Descripción de las reacciones adversas seleccionadas

Disfunción cardíaca

Insuficiencia cardíaca congestiva (NYHA Clase II-IV), es una reacción adversa frecuente asociada al uso de trastuzumab y se ha asociado a fallecimientos (ver Advertencias y precauciones especiales de uso). Se han observado signos y síntomas de disfunción cardíaca tales como disnea, ortopnea, aumento de la tos, edema pulmonar, galope S3 o disminución de la fracción de eyección del ventrículo en los pacientes tratados con trastuzumab (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

En 3 ensayos clínicos pivotaes de trastuzumab adyuvante administrado en combinación con quimioterapia, la incidencia de alteración cardíaca grado 3/4 (concretamente insuficiencia cardíaca congestiva sintomática) fue similar en pacientes que recibieron quimioterapia sola (es decir, no recibieron trastuzumab) y en pacientes a los que se les administró trastuzumab secuencialmente después de un taxano (0,3% - 0,4%). La tasa fue mayor en los pacientes a los que se les administró trastuzumab simultáneamente con un taxano (2,0%). En el tratamiento neoadyuvante, la experiencia de la administración simultánea de trastuzumab con regímenes de antraciclinas a dosis bajas es limitada (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Cuando se administró trastuzumab tras terminar la quimioterapia adyuvante, se observó falla cardíaca NYHA Clase III-IV en un 0,6% de las pacientes en el grupo de un año después con una mediana de seguimiento de 12 meses. En un estudio con trastuzumab, después de una mediana de seguimiento de 8 años, la incidencia de ICC grave (NYHA Clase III - IV) tras 1 año de tratamiento en el brazo de trastuzumab fue de 0,8%, y la tasa de disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve fue de 4,6%.

La reversibilidad de la ICC grave (definida como una secuencia de al menos dos valores consecutivos de FEVI \geq 50% después de un acontecimiento) fue evidente para el 71,4% de los pacientes tratados con

trastuzumab. La reversibilidad de la disfunción ventricular izquierda asintomática y sintomática leve se demostró para el 79,5% de las pacientes. Aproximadamente un 17% de los acontecimientos relacionados con disfunción cardíaca, ocurrieron después de terminar con trastuzumab.

En los ensayos pivotaes metastásicos de trastuzumab intravenoso, la incidencia de alteración cardíaca varió entre 9% y 12% cuando se dio en combinación con paclitaxel comparado con 1% - 4% para paclitaxel solo. Para monoterapia, la incidencia fue 6% - 9%. La tasa mayor de disfunción cardíaca se observó en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab simultáneamente con antraciclinas/ciclofosfamida (27%), y fue significativamente mayor que con antraciclinas/ciclofosfamida sola (7% - 10%). En un ensayo posterior con monitorización prospectiva de la función cardíaca, la incidencia de ICC sintomática fue de 2,2% en los pacientes que estaban recibiendo trastuzumab y docetaxel, comparado con 0% en los pacientes que recibían solo docetaxel. La mayoría de los pacientes (79%) que desarrollaron disfunción cardíaca en estos ensayos experimentaron una mejoría después de recibir el estándar de tratamiento para la ICC.

Reacciones a la infusión, reacciones de tipo alérgico e hipersensibilidad

Se estima que aproximadamente el 40% de los pacientes tratados con trastuzumab presentarán alguna reacción relacionada con la infusión. Sin embargo, la mayoría de estas reacciones son de intensidad leve a moderada (sistema de graduación *NCI-CTC*) y tienden a ocurrir al inicio del tratamiento, es decir en la primera, segunda o tercera infusión, reduciéndose su frecuencia en las infusiones posteriores. Estas reacciones incluyen escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo, taquicardia, disminución de la saturación de oxígeno, dificultad respiratoria, rash, náuseas, vómitos y cefalea (ver Advertencias y precauciones especiales de uso). La tasa de reacciones relacionadas a la infusión de todos los niveles varía entre los ensayos dependiendo de la indicación, metodología de la recopilación de datos, y si trastuzumab fue administrado simultáneamente con quimioterapia o como monoterapia.

Las reacciones anafilácticas graves que requieren intervención inmediata adicional, pueden ocurrir durante la primera o segunda infusión de trastuzumab (ver Advertencias y precauciones especiales de uso) y han sido asociadas con un desenlace de muerte. Se han observado reacciones anafilactoides en casos aislados.

Toxicidad Hematológica

Muy frecuentemente ocurre neutropenia febril, leucopenia, anemia, trombocitopenia y neutropenia. No se conoce la frecuencia de aparición de la hipoprotrombinemia. El riesgo de neutropenia puede verse ligeramente incrementado cuando trastuzumab se administra con docetaxel seguido de un tratamiento con antraciclina.

Reacciones pulmonares

Reacciones adversas pulmonares graves ocurren con el uso de trastuzumab y se han asociado a un desenlace mortal. Éstas incluyen, pero no se limitan a: infiltrados pulmonares, síndrome de dificultad respiratoria aguda, neumonía, neumonitis, derrame pleural, dificultad respiratoria, edema pulmonar agudo e insuficiencia respiratoria (ver Advertencias y precauciones especiales de uso).

Inmunogenicidad

En el marco del tratamiento neoadyuvante-adyuvante del CMP, en una mediana de seguimiento de más de 70 meses, el 10,1% (30/296) de los pacientes tratados con trastuzumab intravenoso desarrollaron anticuerpos contra trastuzumab. Se detectaron anticuerpos anti-trastuzumab neutralizantes en muestras posteriores a las iniciales en 2 de 30 pacientes en el brazo de trastuzumab intravenoso.

No se conoce la relevancia clínica de estos anticuerpos. La presencia de anticuerpos anti-trastuzumab no tuvo impacto en la farmacocinética, la eficacia (determinada por la respuesta patológica completa [*pCR*] y supervivencia libre de eventos [*SLE*]) y la seguridad, determinada por la aparición de reacciones relacionadas con la administración (RRAs) de trastuzumab intravenoso.

No hay datos disponibles de inmunogenicidad para trastuzumab en cáncer gástrico.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se solicita a los profesionales de la salud notificar las sospechas de reacciones adversas.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

No hay experiencia de sobredosis en ensayos clínicos con humanos. En los ensayos clínicos no se han administrado dosis superiores a 10 mg/kg de trastuzumab solo. En un ensayo clínico en pacientes con cáncer gástrico metastásico, se ha estudiado una dosis de mantenimiento de 10 mg/kg cada tres semanas tras una dosis de carga de 8 mg/kg. Hasta este límite, las dosis fueron bien toleradas.

En caso de sobredosis, concorra al hospital más cercano o contacte a los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez

Teléfono: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas

Teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777

INCOMPATIBILIDADES

Este medicamento no debe mezclarse o diluirse con otros productos, excepto con los mencionados en Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

KANJINTI no debe ser diluido con soluciones de glucosa ya que causa agregación de la proteína.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conservar en heladera entre 2°C y 8°C.

No congelar la solución reconstituida.

Almacenar en el envase original para proteger de la luz.

Para las condiciones de almacenamiento una vez reconstituido el medicamento, ver Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones.

Reconstitución y dilución asépticas:

Viales de 150 mg y 420 mg de uso único:

Se ha demostrado que, tras la reconstitución aséptica con agua estéril para inyección, la solución reconstituida es física y químicamente estable durante 48 horas, de 2°C a 8°C.

Después de la dilución aséptica en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contienen una solución inyectable de 9 mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio, se demostró la estabilidad química y física del KANJINTI por hasta 30 días de 2°C a 8°C y, posteriormente, durante 24 horas a temperaturas que no excedan los 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para infusión KANJINTI deben ser utilizadas inmediatamente. Si no se emplea inmediatamente, el tiempo de conservación y las condiciones de dicha conservación antes del uso serán responsabilidad del usuario y normalmente no deberían exceder las 24 horas de 2°C a 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado en condiciones asépticas controladas y validadas.

PRESENTACIONES

KANJINTI vial de 150 mg de uso único:

Vial de 20 mL de vidrio transparente “tipo I” conteniendo 150 mg de trastuzumab.
Cada envase contiene un vial.

KANJINTI vial de 420 mg de uso único:

Vial de 50 mL de vidrio transparente “tipo I” conteniendo 420 mg de trastuzumab.
Cada envase contiene un vial.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y OTRAS MANIPULACIONES

Debe utilizarse una técnica aséptica apropiada para los procedimientos de reconstitución y dilución. Hay que tener cuidado de asegurar la esterilidad de las soluciones preparadas. Como el medicamento de dosis única no contiene conservantes antimicrobianos ni agentes bacteriostáticos, debe respetarse la técnica aséptica.

Preparación, manipulación y almacenamiento asépticos:

Debe garantizarse la manipulación aséptica al preparar la infusión. La preparación debe:

- estar a cargo de personal capacitado, que la realizarán en condiciones asépticas de conformidad con las normas de buenas prácticas, en particular en lo que respecta a la preparación aséptica de productos parenterales.
- realizarse en una campana de flujo laminar o en un gabinete de seguridad biológica utilizando las precauciones estándar para la manipulación segura de agentes intravenosos.
- ir seguida de un almacenamiento adecuado de la solución preparada para la infusión intravenosa a fin de asegurar el mantenimiento de las condiciones asépticas.

KANJINTI se debe manejar cuidadosamente durante la reconstitución. Espuma excesiva durante la reconstitución o agitación de la solución reconstituida, pueden causar problemas con la cantidad de KANJINTI que se pueda extraer del vial.

La solución reconstituida no se debe congelar.

KANJINTI vial de 150 mg de uso único

Cada vial de 150 mg de uso único de KANJINTI se reconstituye con 7,2 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Se debe evitar el uso de otros disolventes para reconstitución.

Esto produce 7,4 mL de una solución para dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Un volumen de sobrellenado del 4% asegura que la dosis declarada en el rótulo de 150 mg pueda ser extraída de cada vial.

KANJINTI vial de 420 mg de uso único

Cada vial de 420 mg de uso único de KANJINTI se reconstituye con 20 mL de agua estéril para inyección (no suministrada). Se debe evitar el uso de otros disolventes para reconstitución.

Esto produce 21 mL de una solución para dosis única que contiene alrededor de 21 mg/mL de trastuzumab, a un pH de aproximadamente 6,1. Un volumen de sobrellenado de 5% asegura que la dosis declarada de 420 mg pueda ser extraída de cada vial.

En caso de hipersensibilidad al alcohol bencílico, también se puede utilizar agua para inyecciones (no

suministrada) para preparar una monodosis. Dichos preparados deben usarse inmediatamente y cualquier material restante debe desecharse. No se deben utilizar otros disolventes.

Instrucciones para la reconstitución aséptica

1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen apropiado (como se indica arriba) de agua estéril para inyección (vial de uso único) en el vial que contiene KANJINTI liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el liofilizado.

2) Mueva el vial en círculos con suavidad para ayudar la reconstitución. ¡NO LO AGITE!

La formación de una ligera espuma tras la reconstitución es usual. Deje el vial en reposo durante aproximadamente 5 minutos. KANJINTI reconstituido es una solución transparente de incolora a amarillo pálido y debe estar esencialmente libre de partículas visibles.

Instrucciones para la dilución aséptica de la solución reconstituida:

Se determinará el volumen de solución requerida:

- con base en la dosis inicial de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis semanales subsiguientes de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

$$\text{Volumen (mL)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg dosis inicial o 2 mg/kg para dosis de mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)}}$$

- con base en la dosis inicial de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal o dosis cada 3 semanas subsiguientes de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

$$\text{Volumen (mL)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg dosis inicial o 6 mg/kg para dosis de mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)}}$$

La cantidad apropiada de solución se deberá extraer del vial con una aguja y una jeringa estériles y añadirse a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de cloruro de sodio al 9 mg/mL (0,9%). No se deben emplear soluciones de glucosa (ver Incompatibilidades). La bolsa debe invertirse suavemente para mezclar la solución y evitar la formación de espuma.

Antes de su administración, los medicamentos parenterales deben ser inspeccionados visualmente para detectar partículas y decoloración.

No se han observado incompatibilidades entre KANJINTI y bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno.

Cualquier medicamento no utilizado o material de desecho debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MEDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN NUEVA RECETA MÉDICA.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y VISTA DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.081

Director Técnico: Ignacio Di Pietro – Farmacéutico.

Importado y distribuido por:

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Olivos, Vicente López
Buenos Aires, Argentina

Elaboración y acondicionamiento primario:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road, Dun Laoghaire,
Co. Dublín, Irlanda

Acondicionamiento secundario:

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24,6
Juncos, PR 00777, EE. UU.

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
Breda, Países Bajos

Fecha de Última Revisión: 14 de Junio de 2022 (DI-2022-5047-APN-ANMAT#MS)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000724-23-6

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 26 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.21 14:36:11 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.21 14:36:12 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

KANJINTI®

TRASTUZUMAB

Polvo liofilizado para solución para infusión

150 mg/vial

420 mg/vial

Vía intravenosa

Elaborado en Irlanda

Venta bajo receta archivada

Lea atentamente todo este prospecto antes de iniciar el tratamiento con este medicamento porque contiene información importante.

- Conserve este prospecto. Es posible que tenga que leerlo más adelante.
- Si tiene dudas, consulte a su médico.
- Consulte a su médico o farmacéutico si nota cualquier efecto secundario. Esto aplica a cualquier efecto, incluso si no figura en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es KANJINTI y para qué sirve
2. Qué necesita saber antes de recibir KANJINTI
3. Cómo se administra KANJINTI
4. Posibles efectos secundarios
5. Cómo se almacena KANJINTI
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es KANJINTI y para qué sirve

KANJINTI contiene el ingrediente activo trastuzumab, que es un anticuerpo monoclonal. Los anticuerpos monoclonales se unen a proteínas o antígenos específicos. Trastuzumab está diseñado para unirse selectivamente a un antígeno llamado receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano (HER2). HER2 se encuentra en grandes cantidades en la superficie de algunas células cancerosas, donde estimula su crecimiento. Cuando trastuzumab se une al HER2, detiene el crecimiento de esas células y causa su muerte.

Su médico podría recetarle KANJINTI para el tratamiento del cáncer de mama o gástrico si:

- Usted tiene un cáncer de mama incipiente y niveles altos de la proteína llamada HER2.
- Usted tiene cáncer de mama con metástasis (cáncer de mama que se ha diseminado desde el tumor original) y niveles altos de HER2. KANJINTI puede recetarse en combinación con los medicamentos de quimioterapia paclitaxel o docetaxel como primer tratamiento para el cáncer de mama con metástasis o puede recetarse por sí solo si otros tratamientos no han sido exitosos. También se utiliza en combinación con otros medicamentos llamados inhibidores de la aromatasa en pacientes que presentan niveles altos de HER2 y cáncer de mama metastásico con receptores hormonales (cáncer sensible a la presencia de hormonas sexuales femeninas).
- Usted tiene cáncer gástrico y niveles altos de HER2, cuando está recibiendo también otros medicamentos para el cáncer, capecitabina o 5-fluorouracilo y cisplatino.

2. Qué necesita saber antes de recibir KANJINTI

No use KANJINTI si:

- Es alérgico a trastuzumab, a proteínas murinas (de ratón) o a cualquier otro ingrediente de este medicamento (enumerados en la sección 6).
- Tiene problemas respiratorios graves en reposo a causa del cáncer o si necesita un tratamiento con oxígeno.

Advertencias y precauciones

Su médico supervisará su tratamiento de forma estricta.

Controles cardíacos

El tratamiento con KANJINTI únicamente o con un taxano podrían afectar el corazón, en particular si alguna vez ha utilizado una antraciclina (los taxanos y las antraciclinas son otros dos tipos de medicamentos que se utilizan para tratar el cáncer). Los efectos pueden ser moderados o graves y causar la muerte. Por lo tanto, se revisará su función cardíaca antes, durante (cada tres meses) y después (hasta dos a cinco años) del tratamiento con KANJINTI. En el caso de que presente cualquier signo de insuficiencia cardíaca (es decir, si el corazón bombea sangre de forma inadecuada), es posible que su función cardíaca se controle con mayor frecuencia (cada seis u ocho semanas), que reciba tratamiento para la insuficiencia cardíaca o que deba suspender el tratamiento con KANJINTI.

Hable con su médico antes de que se le administre KANJINTI si:

- Ha presentado insuficiencia cardíaca, enfermedad coronaria, valvulopatías (soplos cardíacos) o presión arterial alta, o si ha tomado o está tomando actualmente un medicamento para la presión arterial alta.
- Usa o alguna vez usó un medicamento llamado doxorubicina o epirubicina (medicamentos utilizados para tratar el cáncer). Estos medicamentos (o cualquier otra antraciclina) puede dañar el músculo cardíaco y aumentar el riesgo de presentar problemas cardíacos al usar kanjinti.
- Tiene falta de aire, en especial si actualmente está usando un taxano. Kanjinti puede causar dificultades para respirar, especialmente en la primera administración. Esto podría ser más grave si ya presenta falta de aire. Hubo unos muy pocos casos en los que los pacientes con dificultades respiratorias graves antes del tratamiento murieron cuando se les administró trastuzumab.
- Alguna vez recibió otro tratamiento para el cáncer.

Si se le administra KANJINTI junto con cualquier otro medicamento para tratar el cáncer, como paclitaxel, docetaxel, un inhibidor de la aromataasa, capecitabina, 5-fluorouracilo o cisplatino, también debería leer el prospecto para el paciente de esos productos.

Niños y adolescentes

No se recomienda administrar KANJINTI a niños y adolescentes menores de 18 años.

Otros medicamentos y KANJINTI

Avise a su médico si usted está tomando, ha tomado recientemente o si es probable que tome otros medicamentos.

La eliminación de KANJINTI del cuerpo podría llevar hasta 7 meses. Por lo tanto, debería indicarle al médico que se le ha administrado KANJINTI si comienza a tomar otro medicamento en los 7 meses posteriores a haber suspendido el tratamiento con KANJINTI.

Embarazo

- Consulte a su médico antes de tomar este medicamento si está embarazada, si cree que está embarazada o si prevé estarlo.
- Durante el tratamiento con KANJINTI y durante al menos 7 meses después de terminar el tratamiento con KANJINTI, debe usar métodos anticonceptivos eficaces.
- Su médico le indicará cuáles son los riesgos y los beneficios de tomar KANJINTI durante el embarazo. En muy pocos casos, se ha observado en mujeres embarazadas que estaban tomando trastuzumab una reducción de la cantidad de líquido (amniótico) que rodea al bebé en desarrollo dentro del útero. Esta condición podría ser dañina para el bebé que se encuentra en el útero y se ha asociado con el desarrollo deficiente de los pulmones del bebé, lo que produjo la muerte del feto.

Lactancia

No amamante a su bebé durante el tratamiento con KANJINTI ni durante los 7 meses posteriores a la última dosis ya que KANJINTI podría pasar a su bebé a través de la leche materna.

Consulte a su médico antes de tomar cualquier medicamento.

Conducir y operar con máquinas

KANJINTI podría afectar su capacidad para conducir un automóvil u operar con máquinas. Si durante el tratamiento presenta síntomas, como mareos, somnolencia, escalofríos o fiebre, no debe conducir ni usar máquinas hasta que desaparezcan los síntomas.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se administra KANJINTI

Antes de comenzar el tratamiento, su médico determinará la cantidad de HER2 presente en su tumor. Se administrará un tratamiento con KANJINTI únicamente a los pacientes con niveles altos de HER2. KANJINTI debería ser administrado únicamente por un médico o enfermero. Su médico le recetará una dosis y un régimen del tratamiento adecuado para usted. La dosis de KANJINTI depende de su peso corporal.

Es importante revisar las etiquetas del producto para asegurarse de estar recibiendo la formulación correcta que se le recetó. La formulación intravenosa de KANJINTI no es para uso subcutáneo y debería administrarse únicamente como infusión intravenosa.

La formulación intravenosa de KANJINTI se administra como infusión intravenosa (“goteo”) directamente a las venas. La primera dosis del tratamiento se administra durante 90 minutos; la administración será observada por un profesional de la salud por si usted presenta efectos secundarios. Si tolera bien la primera dosis, las dosis siguientes podrían administrarse durante 30 minutos (véase la sección 2, “Advertencias y precauciones”). El número de infusiones que recibirá dependerá de cómo responda al tratamiento. Su médico hablará de este tema con usted.

Para evitar errores en la medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales a fin de asegurarse de que el medicamento preparado y administrado sea KANJINTI (trastuzumab) y no otro producto que contenga trastuzumab (p. ej., trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecan).

A los pacientes con casos incipientes de cáncer de mama, cáncer de mama con metástasis y cáncer gástrico con metástasis, se les administra KANJINTI cada 3 semanas. KANJINTI también podría administrarse una vez por semana a pacientes con cáncer de mama con metástasis.

Si suspende KANJINTI

No deje el tratamiento con este medicamento sin hablar antes con su médico. Todas las dosis deberían administrarse en el momento correcto, todas las semanas o cada tres semanas (dependiendo de su esquema de dosis). Eso permite que el medicamento dé los mejores resultados posibles.

La eliminación de KANJINTI del cuerpo podría llevar hasta 7 meses. Por lo tanto, es posible que su médico quiera seguir revisando su función cardíaca incluso después de terminado el tratamiento.

Si tiene más dudas sobre el uso de este medicamento, consulte con su médico.

4. Posibles efectos secundarios

Como cualquier medicamento, KANJINTI puede provocar efectos secundarios, si bien no todas las personas los sufren. Algunos de estos efectos colaterales podrían ser graves y requerir una internación.

Durante la infusión de KANJINTI, podría presentar escalofríos, fiebre y otros síntomas similares a los de la gripe. Estos síntomas son muy frecuentes (podrían afectar a más de 1 de cada 10 personas). Otros síntomas relacionados con la infusión son: ganas de vomitar (náuseas), vómitos, dolor, aumento de la tensión muscular y temblores, dolor de cabeza, mareo, dificultad para respirar, presión arterial alta o baja, alteraciones del ritmo cardíaco (palpitaciones, aleteo cardíaco o arritmias), hinchazón del rostro y los labios, sarpullido y cansancio. Algunos de estos síntomas pueden ser graves, y algunos pacientes han fallecido (véase la sección 2, “Advertencias y precauciones”).

Estos efectos se presentan principalmente durante la primera infusión intravenosa (“goteo” en la vena) y durante las primeras horas posteriores al comienzo de la infusión. Suelen ser temporales. Un profesional de la salud lo observará durante la infusión y durante al menos seis horas después del inicio

de la primera infusión y dos horas después del inicio de otras infusiones. Si presenta una reacción, se disminuirá la velocidad o se detendrá la infusión y el profesional de la salud podría administrarle un tratamiento para contrarrestar los efectos secundarios. La infusión podría continuar una vez que mejoren los síntomas.

Ocasionalmente, los síntomas comienzan más de seis horas después de iniciada la infusión. Si eso sucede, contacte a su médico de inmediato. A veces, los síntomas pueden mejorar y volver a empeorar más tarde.

Efectos secundarios graves

Podrían presentarse otros efectos secundarios en cualquier momento durante el tratamiento con trastuzumab, no solo relacionados con la infusión. **Informe a su médico o enfermero de inmediato si presenta alguno de los siguientes efectos secundarios:**

- Es posible que se presenten problemas cardíacos durante el tratamiento y ocasionalmente una vez suspendido el tratamiento, y que sean graves. Estos problemas incluyen el debilitamiento del músculo cardíaco, que puede conducir a insuficiencia cardíaca, inflamación del revestimiento que rodea el corazón y alteraciones en el ritmo cardíaco. Esto puede conducir a síntomas como disneas (incluidas disneas nocturnas), tos, retención de líquidos (hinchazón) en piernas y brazos, palpitaciones (aleteo cardíaco o arritmias) (consulte la sección 2, Controles cardíacos).

Su médico controlará su corazón de forma regular durante el tratamiento, pero debe contactar a su médico de inmediato si nota alguno de los síntomas mencionados anteriormente.

- Síndrome de lisis tumoral (un conjunto de complicaciones metabólicas que ocurren después del tratamiento del cáncer que consisten en niveles altos de potasio y fosfato en la sangre y niveles bajos de calcio en la sangre). Los síntomas pueden incluir problemas renales (debilidad, falta de aire, fatiga y confusión), problemas cardíacos (aleteo cardíaco o latidos del corazón más rápidos o lentos), convulsiones, vómitos o diarrea y hormigueo en la boca, las manos o los pies.

Si presenta alguno de los síntomas mencionados una vez terminado el tratamiento con KANJINTI, consulte a su médico y cuénteles que anteriormente recibió un tratamiento con KANJINTI.

Efectos secundarios muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas):

- Infecciones
- Diarrea
- Estreñimiento
- Acidez (dispepsia)
- Fatiga
- Sarpullidos en la piel
- Dolor de pecho
- Dolor abdominal
- Dolor en las articulaciones
- Recuento bajo de glóbulos rojos y glóbulos blancos (que permiten combatir infecciones), en ocasiones, con fiebre
- Dolor muscular
- Conjuntivitis
- Ojos llorosos
- Hemorragia nasal
- Secreción nasal
- Caída del cabello
- Temblores
- Sofocón
- Mareo
- Trastornos de las uñas
- Pérdida de peso
- Pérdida del apetito
- Incapacidad de conciliar el sueño (insomnio)
- Alteraciones en el gusto
- Recuento de plaquetas bajo

- Hematomas
- Entumecimiento o sensación de hormigueo en los dedos de los pies y de las manos, que ocasionalmente puede extenderse al resto de la extremidad.
- Enrojecimiento, hinchazón e inflamación de la boca y/o la garganta
- Dolor, hinchazón, enrojecimiento o sensación de hormigueo en las manos y/o en los pies
- Disnea
- Dolor de cabeza
- Tos
- Vómitos
- Náuseas

Efectos secundarios frecuentes (que afectan a hasta 1 de cada 10 personas):

- | | |
|---|-------------------------------------|
| • Reacciones alérgicas | • Sequedad en la boca y de la piel |
| • Infecciones de la garganta | • Ojos secos |
| • Cistitis e infecciones cutáneas | • Sudoración |
| • Inflamación del pecho | • Sensación de debilidad o malestar |
| • Inflamación del hígado | • Ansiedad |
| • Trastornos renales | • Depresión |
| • Aumento del tono o la tensión muscular (hipertonía) | • Asma |
| • Dolor de brazos y/o piernas | • Infección pulmonar |
| • Sarpullido con picazón | • Trastornos pulmonares |
| • Sueño (somnia)lencia) | • Dolor de espalda |
| • Hemorroides | • Dolor de cuello |
| • Picazón | • Dolor de huesos |
| | • Acné |
| | • Calambres en las piernas |

Efectos secundarios poco frecuentes (que afectan a hasta 1 de cada 100 personas):

- Sordera
- Sarpullido granuloso
- Sibilancias
- Inflamación o cicatrización de los pulmones

Efectos secundarios raros (que afectan a hasta 1 de cada 1000 personas):

- Ictericia
- Reacciones anafilácticas

Otros efectos secundarios informados (no se puede estimar la frecuencia a partir de los datos disponibles):

- Coagulación anómala o alterada
- Niveles altos de potasio
- Hinchazón o sangrado en la parte posterior de los ojos
- Choque
- Ritmo cardíaco anómalo
- Dificultad respiratoria
- Insuficiencia respiratoria
- Acumulación aguda de líquido en los pulmones
- Estrechamiento agudo de las vías respiratorias
- Niveles de oxígeno anormalmente bajos en la sangre
- Dificultad para respirar al estar acostado
- Daño hepático
- Hinchazón del rostro, los labios y la garganta
- Insuficiencia renal
- Niveles anormalmente bajos de líquido alrededor del bebé en el útero
- Imposibilidad de desarrollo de los pulmones del bebé en el útero
- Desarrollo anómalo de los riñones del bebé en el útero

Algunos de los efectos secundarios que experimenta podrían deberse al cáncer subyacente. Si recibe KANJINTI junto con la quimioterapia, algunos de esos efectos podrían deberse a la quimioterapia.

Consulte a su médico si nota cualquier efecto secundario.

Notificación de efectos secundarios

Consulte a su médico o farmacéutico si nota cualquier efecto secundario. Esto aplica a cualquier efecto, incluso si no figura en este prospecto. Si usted notifica los efectos secundarios, puede ayudar a recopilar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Cómo se almacena KANJINTI

KANJINTI será almacenado por los profesionales de la salud en el hospital o clínica.

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

No usar este medicamento una vez superada la fecha de caducidad que figura en la caja externa y en la etiqueta del vial después de “VTO.”. La fecha de vencimiento corresponde al último día del mes especificado.

Almacénelo en el refrigerador (2°C a 8°C). No congele la solución reconstituida. Almacénela en el envase original para protegerla de la luz.

Las soluciones para infusión deben utilizarse inmediatamente después de la dilución. Si no se utiliza inmediatamente, los tiempos y las condiciones de almacenamiento previos al uso son responsabilidad del usuario y no deberían exceder las 24 horas de 2°C a 8°C. No utilice KANJINTI si observa material particulado o decoloración antes de administrarlo.

Los medicamentos no deberían desecharse en aguas residuales ni en los residuos del hogar. Consulte a su médico o farmacéutico cómo descartar los medicamentos que ya no necesita. Estas medidas ayudan a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Qué contiene KANJINTI

- El principio activo es trastuzumab. Cada vial contiene:
 - 150 mg de trastuzumab que debe disolverse en 7,2 ml de agua estéril para inyectables, o
 - 420 mg de trastuzumab que debe disolverse en 20 ml de agua estéril para inyectables (uso único).
- La solución resultante contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab.
- Los otros ingredientes son histidina, histidina monohidrato, trehalosa dihidrato, polisorbato 20.

Qué aspecto tiene KANJINTI y contenido del envase

KANJINTI es un polvo liofilizado para solución para infusión intravenosa, que viene presentado en un vial de vidrio con tapón de goma. Contiene 150 mg o 420 mg de trastuzumab. El polvo es de color blanco a amarillo pálido. Las cajas de uso único de 150 mg y 420 mg contienen 1 vial de polvo.

La siguiente información está destinada únicamente a médicos o profesionales de la salud

Para evitar errores en la medicación, es importante revisar las etiquetas de los viales a fin de asegurarse de que el medicamento preparado y administrado sea KANJINTI (trastuzumab) y no otro producto que contenga trastuzumab (p. ej., trastuzumab emtansina o trastuzumab deruxtecan).

Mantenga siempre este medicamento en el envase original cerrado en un refrigerador a una temperatura de 2°C a 8°C.

Para los procedimientos de reconstitución y dilución, deben utilizarse las técnicas asépticas adecuadas. Se debe tener cuidado para garantizar la esterilidad de las soluciones preparadas. Dado que el medicamento de dosis única no contiene conservantes antimicrobianos ni agentes bacteriostáticos, se debe utilizar una técnica aséptica.

Viales de uso único:

Un vial de KANJINTI asépticamente reconstituido con agua estéril para inyección (no suministrado) es química y físicamente estable durante 48 horas a 2°C - 8°C después de la reconstitución y no debe congelarse.

Después de la dilución aséptica en bolsas de cloruro de polivinilo, polietileno o polipropileno que contienen solución inyectable de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio, se ha demostrado la estabilidad química y física de KANJINTI durante un máximo de 30 días a 2°C - 8°C, y posteriormente durante 24 horas a temperaturas no superiores a 30°C.

Desde un punto de vista microbiológico, la solución reconstituida y la solución para perfusión de KANJINTI deben usarse inmediatamente. Si no se usa inmediatamente, los tiempos de almacenamiento en uso y las condiciones previas al uso son responsabilidad del usuario y normalmente no serán más de 24 horas a 2°C - 8°C, a menos que la reconstitución y la dilución se hayan realizado de forma controlada y condiciones asépticas validadas.

KANJINTI 150 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de uso único de 150 mg de KANJINTI se reconstituye con 7,2 ml de agua estéril para inyectables (no provista). Debe evitarse el uso de otros solventes de reconstitución.

Esto produce una solución de 7,4 ml para uso en dosis única que contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab. Un volumen excedente de 4 % permite que la dosis prescrita de 150 mg pueda extraerse de cada vial.

KANJINTI 420 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Cada vial de uso único de 420 mg de KANJINTI se reconstituye con 20 ml de agua estéril para inyectables (no provista). Debe evitarse el uso de otros solventes de reconstitución.

Esto produce una solución de 21 ml para dosis única, que contiene aproximadamente 21 mg/ml de trastuzumab. Un volumen excedente de 5% permite que la dosis prescrita de 420 mg pueda extraerse de cada vial.

KANJINTI debe manipularse con cuidado durante la reconstitución. Hacer demasiada espuma durante la reconstitución o agitar la solución reconstituida puede ocasionar problemas con la cantidad de KANJINTI que puede extraerse del vial.

Instrucciones para la reconstitución aséptica

KANJINTI debe manipularse con cuidado durante la reconstitución. Provocar una formación excesiva de espuma durante la reconstitución o agitar la solución reconstituida puede ocasionar problemas con la cantidad de KANJINTI que se puede extraer del vial.

1) Con una jeringa estéril, inyecte lentamente el volumen adecuado (según se indicó anteriormente) de agua estéril para inyectables (vial de uso único) en el vial que contiene KANJINTI liofilizado, dirigiendo el flujo hacia el polvo sólido liofilizado.

2) Mueva el vial suavemente para facilitar la reconstitución. NO LO AGITE.

Es normal que se forme un poco de espuma durante la reconstitución. Deje quieto el vial durante aproximadamente 5 minutos. Una vez reconstituido, KANJINTI es una solución transparente incolora a amarillo claro y debería estar prácticamente libre de partículas visibles.

Instrucciones para la dilución aséptica de la solución reconstituida

Determine el volumen de solución requerido:

- Usando una dosis de carga de 4 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis semanal subsiguiente de 2 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{peso corporal (kg)} \times \text{dosis (4 mg/kg para carga o 2 mg/kg para mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)}}$$

- Usando una dosis de carga de 8 mg de trastuzumab/kg de peso corporal, o una dosis subsiguiente cada 3 semanas de 6 mg de trastuzumab/kg de peso corporal:

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{peso corporal (kg)} \times \text{dosis (8 mg/kg para carga o 6 mg/kg para mantenimiento)}}{21 \text{ (mg/ml, concentración de la solución reconstituida)}}$$

Debe extraerse la cantidad de solución adecuada del vial con una aguja y jeringa estériles y luego agregarla a una bolsa de infusión de policloruro de vinilo, polietileno o polipropileno que contenga 250 ml de una solución de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio para inyección. No utilice soluciones que contengan glucosa. Para mezclar la solución, la bolsa debe invertirse suavemente a fin de evitar que se forme espuma. Debe hacerse una inspección visual de las soluciones parenterales para detectar si hay partículas o decoloración antes de la administración.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

"En caso de cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario publicado en el sitio web de la ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a la ANMAT al 0800-333-1234".

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER UTILIZADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y CONTROL MÉDICO Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA PRESCRIPCIÓN.

ESPECIALIDAD MÉDICA AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N.º 59.081

Director técnico: Ignacio Nicolás Di Pietro – Farmacéutico.

Importado y distribuido por:

Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Olivos, Vicente López
Buenos Aires, Argentina

Elaboración y acondicionamiento primario:

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road, Dun Laoghaire,
Co. Dublín, Irlanda

Acondicionamiento secundario:

Amgen Manufacturing Limited
State Road 31, Km 24,6
Juncos, PR 00777, EE. UU.

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
Breda, Países Bajos

Fecha de la última revisión: 14 de Junio de 2022 (DI-2022-5047-APN-ANMAT#MS)



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000724-23-6

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 8 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.21 14:36:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2023.12.21 14:36:22 -03:00