



**República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional**  
2018 - Año del Centenario de la Reforma Universitaria

**Disposición**

**Número:** DI-2018-1955-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Viernes 2 de Marzo de 2018

**Referencia:** EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000794-17-5

---

VISTO el Expediente N° 1-0047-1110-000794-17-5 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

**CONSIDERANDO:**

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

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

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgados en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición N° 6077/97.

Que de fojas 276 y 277 obra el Informe Técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 101 de fecha 16 de diciembre del 2015.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º. - Autorízanse a la firma PRODUCTOS ROCHE S.A.Q. e I. los nuevos prospectos e información para el paciente presentados para la especialidad medicinal denominada KADCYLA/ TRASTUZUMAB EMTANSINA, forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA INFUSIÓN, autorizado por el Certificado N° 57.306.

ARTÍCULO 2º.- Acéptese el texto de prospectos que consta en el Anexo IF-2017-30166160-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3º.- Acéptese el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2017-30165990-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4º.- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente disposición y Anexos; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-1110-000794-17-5

Digitally signed by LEDE Roberto Luis  
Date: 2018.03.02 09:25:05 ART  
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Roberto Luis Lede  
SubAdministrador  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2018.03.02 09:25:14 -0300



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

**Kadcyla®**  
**Trastuzumab emtansina**  
**Roche**

**Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión**

Industria Norteamericana  
Expendio bajo receta archivada

**Composición**

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

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

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

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

**Acción terapéutica**

Agente antineoplásico. Anticuerpo monoclonal.

**Indicaciones**

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

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

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.328.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA R. MANGARIBE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 10.139.067  
APODERADA  
IF-2017-20166160-1 APN-DECBR#ANMAT  
página 1 de 30



## Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC: L01XC14.

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico. Anticuerpo monoclonal.

### Propiedades farmacodinámicas

#### Mecanismo de acción

Kadcyla, trastuzumab emtansina, es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2 que contiene el IgG1 humanizado anti-HER2, trastuzumab, enlazado covalentemente con el medicamento inhibidor de microtúbulos DM1 (un derivado de maitansina) mediante el enlace tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). Emtansina se refiere al complejo MCC-DM1. Un promedio de 3,5 moléculas de DM1 se conjugan a cada molécula de trastuzumab.

La conjugación del DM1 con trastuzumab confiere selectividad del agente citotóxico para células tumorales que sobreexpresan HER2, incrementando, de este modo, la entrega intracelular del DM1 directamente hacia el interior de las células malignas. Una vez unido a HER2, trastuzumab emtansina experimenta internalización mediada por receptor y la subsiguiente degradación lisosomal, lo que produce la liberación de catabolitos citotóxicos que contienen DM1 (principalmente lisina-MCC-DM1 [Lis-MCC-DM1]).

Kadcyla posee los mecanismos de acción de trastuzumab y del DM1.

- Trastuzumab emtansina, como trastuzumab, se une al subdominio IV del dominio extracelular de HER2 (DEC), como también a los receptores Fcγ y al complemento C1q. Además, Kadcyla, al igual que trastuzumab, inhibe el desprendimiento del DEC de HER2, inhibe la transmisión de señales a través de la vía fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3-K) y actúa como mediador de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (CMCDA) en células humanas de cáncer de mama que sobreexpresan HER2.
- DM1, el componente citotóxico de Kadcyla, se une a la tubulina. Al inhibir la polimerización de la tubulina, el DM1 y Kadcyla hacen que las células se detengan en la fase G2/M del ciclo celular, provocando finalmente muerte celular apoptótica. Los resultados de los estudios de citotoxicidad *in vitro* demuestran que el DM1 es entre 20 y 200 veces más potente que los taxanos y los alcaloides de vinca.
- El enlace MCC está diseñado para limitar la liberación sistémica e incrementar la entrega específica de DM1, como se demuestra mediante la detección de los niveles muy bajos de DM1 libre en el plasma.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

2

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

ANDREA R. MARGARITE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA  
página 2 de 30



## Seguridad y eficacia clínica

### Estudio TDM4370g/BO21977

Se realizó un estudio clínico de Fase III, aleatorizado, multicéntrico, internacional, abierto, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable (CMLA) o cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo que habían sido tratados previamente con un taxano y trastuzumab, incluidos los pacientes con tratamiento anterior con trastuzumab y un taxano en el ámbito adyuvante y que habían recaído durante la terapia adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación. Únicamente se eligieron a los pacientes con Estado Funcional 0 o 1 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Antes de la incorporación en el estudio, se solicitaron muestras de tumores mamarios para confirmar principalmente el estado de HER2 positivo definido como puntaje de 3+ por técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) o hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). Las características iniciales del paciente y del tumor estaban equilibradas entre los grupos del tratamiento. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas eran aptos para participar en el ensayo si no requerían tratamiento para el control de los síntomas. En aquéllos aleatorizados a Kadcyla, la edad promedio era de 53 años, con predominio de mujeres (99,8%); la mayoría eran caucásicos (72%) y el 57% padecía enfermedad con receptor de estrógeno y/o receptor de progesterona positiva.

El estudio comparaba la seguridad y eficacia de Kadcyla con la de lapatinib más capecitabina. Un total de 991 pacientes fueron distribuidos al azar a los grupos de tratamiento con Kadcyla o con lapatinib en combinación con capecitabina del siguiente modo:

- *Grupo Kadcyla*: 3,6 mg/kg de Kadcyla, administrados por vía intravenosa durante 30-90 minutos, en el Día 1 del ciclo de tratamiento de 21 días.
- *Grupo control (lapatinib en combinación con capecitabina)*: 1.250 mg por día de lapatinib, administrados por vía oral una vez por día, durante un ciclo de 21 días, más 1.000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina, por vía oral dos veces por día, del Día 1 al 14 durante un ciclo de tratamiento de 21 días.

Los criterios de valoración principales de eficacia del estudio fueron la sobrevida libre de progresión (SLP), según lo evaluado por el Comité de Revisión Independiente (CRI), y los índices de sobrevida global (SG) y sobrevida a 1 año y 2 años (véanse *Tabla 1* y *Figuras 1* y *2*).

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

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

3

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

  
IF-2017-30166160-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.132.067  
página 5 de 30



**Tabla 1.** Resumen de eficacia del estudio TDM4370g/BO21977 (EMILIA).

|  | Lapatinib + Capecitabina<br>n = 496 | Trastuzumab emtansina<br>n = 495 |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Criterios de valoración principales</b>               |                                     |                                  |
| <i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el CRI</i> |                                     |                                  |
| Cantidad de pacientes con eventos (%)                    | 304 (61,3%)                         | 265 (53,5%)                      |
| Duración de SLP (mediana, meses)                         | 6,4                                 | 9,6                              |
| Proporción de riesgo [HR] (estratificada*)               | 0,650                               |                                  |
| IC 95% para la proporción de riesgo [HR]                 | (0,549, 0,771)                      |                                  |
| Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificada*) | < 0,0001                            |                                  |
| <i>Sobrevida global (SG)**</i>                           |                                     |                                  |
| Cantidad de pacientes fallecidos (%)                     | 182 (36,7%)                         | 149 (30,1%)                      |
| Duración de sobrevida (mediana, meses)                   | 25,1                                | 30,9                             |
| Proporción de riesgo [HR] (estratificada*)               | 0,682                               |                                  |
| IC 95% para la proporción de riesgo [HR]                 | (0,548, 0,849)                      |                                  |
| Valor de p (prueba de rango logarítmico*)                | 0,0006                              |                                  |
| Tasa de sobrevida a 1 año (IC 95%)                       | 78,4% (74,62, 82,26)                | 85,2% (81,99, 88,49)             |
| Tasa de sobrevida a 2 años (IC 95%)                      | 51,8% (45,92, 57,73)                | 64,7% (59,31, 70,19)             |
| <b>Criterios clave de valoración secundaria</b>          |                                     |                                  |
| <i>SLP evaluada por el investigador</i>                  |                                     |                                  |
| Cantidad de pacientes con eventos (%)                    | 335 (67,5%)                         | 287 (58,0%)                      |
| Duración de SLP (mediana, meses)                         | 5,8                                 | 9,4                              |
| Proporción de riesgo [HR] (IC 95%)                       | 0,658 (0,560, 0,774)                |                                  |
| Valor de p (prueba de rango logarítmico*)                | < 0,0001                            |                                  |

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

4

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

IF-2019-30166160-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
página 4 de 30



**Tabla 1.** Resumen de eficacia del estudio TDM4370g/BO21977 (EMILIA). (Continuación).

|  | Lapatinib + Capecitabina<br>n = 496 | Trastuzumab emtansina<br>n = 495 |
|--|-------------------------------------|----------------------------------|
| <b>Criterios clave de valoración secundaria (Continuación)</b> |                                     |                                  |
| <i>Tasa de respuesta objetiva</i>                              |                                     |                                  |
| Pacientes con enfermedad medible                               | 389                                 | 397                              |
| Cantidad de pacientes con RO (%)                               | 120 (30,8%)                         | 173 (43,6%)                      |
| Diferencia (IC 95%)  | 12,7% (6,0, 19,4)                   |                                  |
| Valor de p ( <i>Prueba de Mantel-Haenszel chi-cuadrado*</i> )  | 0,0002                              |                                  |
| <i>Duración de respuesta objetiva (meses)</i>                  |                                     |                                  |
| Cantidad de pacientes con RO                                   | 120                                 | 173                              |
| Mediana IC 95%   | 6,5 (5,5, 7,2)                      | 12,6 (8,4, 20,8)                 |
| <i>Tiempo hasta progresión de síntomas</i>                     |                                     |                                  |
| Número de pacientes evaluables                                 | 445                                 | 450                              |
| Número de pacientes con eventos (%)                            | 257 (57,8%)                         | 246 (54,7%)                      |
| Tiempo hasta eventos (mediana, meses)                          | 4,6                                 | 7,1                              |
| Proporción de riesgo (IC 95%)                                  | 0,796 (0,667, 0,951)                |                                  |
| Valor de p (prueba de rango logarítmico*)                      | 0,0121                              |                                  |

SLP: sobrevida libre de progresión; SG: sobrevida global; RO: respuesta objetiva; HR: *hazard ratio*; IC: intervalo de confianza.  
 \* Estratificado por los siguientes factores: región geográfica (Estados Unidos, Europa Occidental, otras), número de regímenes de quimioterapia previos para la enfermedad localmente avanzada o metastásica (0-1 contra > 1), y afección visceral contra no visceral.

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

Se verificó beneficio terapéutico en el subgrupo de pacientes que habían recaído en los 6 meses siguientes a la terminación del tratamiento adyuvante y no habían recibido previamente terapia anticancerígena sistémica en el entorno metastásico (n=118); las proporciones de riesgo de la sobrevida libre de progresión y de la sobrevida global fueron de 0,51 (IC 95%: 0,30, 0,85) y 0,61 (IC 95%: 0,32, 1,16), respectivamente. La mediana de sobrevida libre de progresión fue de 10,8 meses y la de sobrevida global no se alcanzó en el grupo con trastuzumab emtansina, en comparación con los valores de 5,7 meses y 27,9 meses, respectivamente, que se lograron en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina.

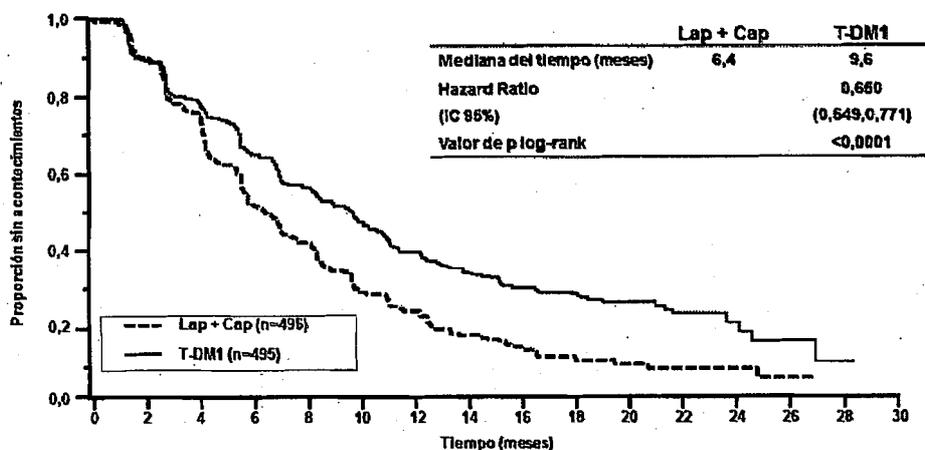
Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

5

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

ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA  
 página 5 de 30

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida libre de progresión evaluada por el CRI.

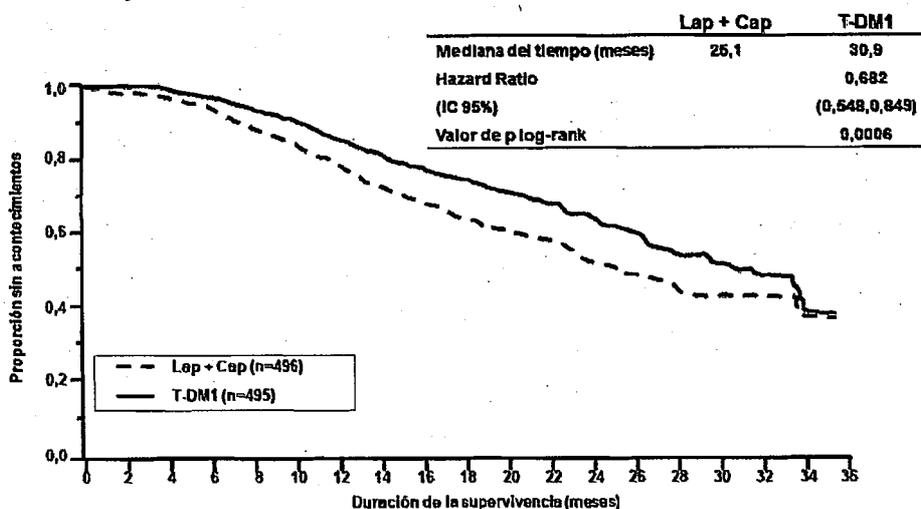


Número en riesgo:

|           | 0   | 2   | 4   | 6   | 8   | 10  | 12  | 14 | 16 | 18 | 20 | 22 | 24 | 26 | 28 | 30 |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|----|----|----|
| Lap + Cap | 495 | 404 | 310 | 176 | 129 | 73  | 53  | 35 | 25 | 14 | 9  | 8  | 5  | 1  | 0  | 0  |
| T-DM1     | 495 | 419 | 341 | 236 | 183 | 130 | 101 | 72 | 54 | 44 | 30 | 18 | 9  | 3  | 1  | 0  |

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina; CRI: comité de revisión independiente.  
El hazard ratio se calcula basándose en un modelo Cox estratificado; el valor de p se calcula basándose en una prueba log-rank estratificada.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de sobrevida global.



Número en riesgo:

|           | 0   | 2   | 4   | 6   | 8   | 10  | 12  | 14  | 16  | 18  | 20  | 22  | 24  | 26 | 28 | 30 | 32 | 34 | 36 |
|-----------|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|----|
| Lap + Cap | 496 | 471 | 453 | 435 | 403 | 368 | 297 | 240 | 204 | 159 | 133 | 110 | 86  | 63 | 45 | 27 | 17 | 7  | 4  |
| T-DM1     | 495 | 485 | 474 | 457 | 439 | 418 | 349 | 293 | 242 | 197 | 164 | 136 | 111 | 86 | 62 | 38 | 28 | 13 | 5  |

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina  
El hazard ratio se calcula basándose en un modelo Cox estratificado; el valor de p se calcula basándose en una prueba log-rank estratificada.



En el estudio TDM4370g/BO21977, se observó un beneficio consistente del tratamiento con trastuzumab emtansina en la mayoría de los subgrupos preespecificados de pacientes evaluados, lo que respalda la solidez del resultado global. En el subgrupo de los que tenían enfermedad con receptor hormonal negativo (n=426), la proporción de riesgo [HR] para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global fue de 0,56 (IC 95%: 0,44, 0,72) y 0,75 (IC 95%: 0,54, 1,03), respectivamente. En el subgrupo de aquellos con enfermedad con receptor hormonal positivo (n=545), la proporción de riesgo [HR] para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global fue de 0,72 (IC 95%: 0,58, 0,91) y 0,62 (IC 95%: 0,46, 0,85), respectivamente.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad no medible (n=205), la proporción de riesgo [HR] para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, basada en las evaluaciones del CRI, fue de 0,91 (IC 95%: 0,59, 1,42) y 0,96 (IC 95%: 0,54, 1,68), respectivamente. En pacientes  $\geq$  65 años de edad (n=138 entre ambos grupos de tratamiento) la proporción de riesgo [HR] para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global fue de 1,06 (IC 95%: 0,68, 1,66) y 1,05 (IC 95%: 0,58, 1,91), respectivamente. En pacientes de 65 a 74 años de edad (n=113), la proporción de riesgo [HR] para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global fue de 0,88 (IC 95%: 0,53, 1,45) y 0,74 (IC 95%: 0,37, 1,47), respectivamente, basándose en las evaluaciones del CRI. En los de 75 años de edad o más, la proporción de riesgo [HR] para la sobrevida libre de progresión y la sobrevida global, basada en las evaluaciones del CRI, fue de 3,51 (IC 95%: 1,22, 10,13) y 3,45 (IC 95%: 0,94, 12,65), respectivamente. En el subgrupo de pacientes de 75 años de edad o más no se demostró un beneficio en la sobrevida libre de progresión o la sobrevida global, pero la casuística era demasiado reducida (n=25) para extraer conclusiones definitivas.

En el análisis descriptivo de seguimiento de sobrevida global, la proporción de riesgo [HR] fue de 0,75 (IC 95%: 0,64, 0,88). La mediana de duración de la sobrevida global fue de 29,9 meses en el grupo de trastuzumab emtansina comparado con 25,9 meses en el de lapatinib más capecitabina. En el momento del análisis descriptivo de seguimiento de sobrevida global, un total del 27,4% de los pacientes se cruzó del grupo de lapatinib más capecitabina al de trastuzumab emtansina. En un análisis de sensibilidad se censuraron pacientes en el momento del cruce, la proporción de riesgo [HR] fue del 0,69 (IC 95%: 0,59, 0,82). Los resultados de este análisis descriptivo de seguimiento son coherentes con el análisis confirmatorio de sobrevida global.

#### *Estudio TDM4450g*

En este estudio de Fase II, aleatorizado, multicéntrico, abierto, se evaluaron los efectos de Kadcyla en comparación con trastuzumab más docetaxel en pacientes con CMM HER2 positivo que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 3,6 mg/kg de Kadcyla por vía intravenosa cada 3 semanas (n= 67) o una dosis inicial de 8 mg/kg de trastuzumab por vía intravenosa, seguida de 6 mg/kg por vía intravenosa cada tres semanas, más 75-100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (n=70).

El criterio de valoración primario del estudio fue la sobrevida libre de progresión (SLP), evaluada por el investigador. La mediana de la sobrevida libre de progresión fue de 9,2 meses en el grupo de trastuzumab más docetaxel y de 14,2 meses en el de Kadcyla (proporción de riesgo [HR], 0,59; p = 0,035), después de una mediana de seguimiento de aproximadamente 14 meses en ambos grupos. La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue del 58,0% con trastuzumab más docetaxel y del 64,2% con Kadcyla. La mediana de duración de respuesta no se alcanzó con Kadcyla, mientras que en el grupo control fue de 9,5 meses.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

7

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

IF-2017-30106160-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
página 30



#### *Estudio TDM4374g*

En este estudio de Fase II, abierto, con un solo grupo de tratamiento, se evaluaron los efectos de Kadcylla en pacientes con CMLA o CMM HER2 positivo incurable. Todos recibieron previamente tratamientos dirigidos contra HER2 (trastuzumab y lapatinib) y quimioterapia (antraciclinas, taxanos y capecitabina) en un entorno neoadyuvante, adyuvante, o de enfermedad localmente avanzada o metastásica. La mediana del número de agentes anticancerígenos suministrados a los pacientes en cualquiera de estos ámbitos fue de 8,5 (rango, 5-19) y, en el de la enfermedad metastásica de 7,0 (rango, 3-17), incluidos todos los medicamentos destinados para el tratamiento del cáncer de mama.

Los pacientes (n=110) fueron tratados con 3,6 mg/kg de Kadcylla por vía intravenosa cada 3 semanas, hasta que se observara progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los análisis principales de eficacia fueron la TRO, basada en un examen radiológico independiente, y la duración de la respuesta objetiva. La TRO fue de 32,7% (IC 95%: 24,1; 42,1), n=36 pacientes con respuesta, basándose tanto en la evaluación del CRI como en la realizada por el investigador. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta según el CRI (IC 95%: de 4,6 meses a no estimable).

#### *Inmunogenicidad*

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmune a Kadcylla. Un total de 836 pacientes de seis estudios clínicos fueron evaluados en diferentes puntos temporales para detectar la presencia de respuestas de anticuerpos antiterapéuticos (ATT) a Kadcylla. Luego de las dosis de Kadcylla, el 5,3% (44/836) de los pacientes obtuvieron resultados positivos de anticuerpos anti-Kadcylla en uno o más puntos temporales posteriores a la dosis; de éstos, 28 tenían muestras basales negativas de referencia. El significado clínico de los anticuerpos anti-trastuzumab emtansina es aún desconocido.

Los resultados de los estudios de inmunogenicidad son altamente dependientes de varios factores, incluyendo especificidad y sensibilidad de análisis, metodología de determinación, manipulación de muestras, tiempo de recolección de muestras, medicación concomitante y enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Kadcylla con la de anticuerpos a otros productos puede inducir a error.

#### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de estudios realizados con Kadcylla en los diferentes grupos de población pediátrica con cáncer de mama (véase Posología y formas de administración).

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.366.789  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-0016160-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.133.067  
pagina 8 de 39



## Propiedades farmacocinéticas

### Absorción

Kadcyla se administra por vía intravenosa. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

### Distribución

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

### Biotransformación (trastuzumab emtansina y DM1)

Es previsible que trastuzumab emtansina experimente un proceso de desconjugación y catabolismo por medio de proteólisis en lisosomas celulares.

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

### Eliminación

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

Según un análisis farmacocinético poblacional ( $n=671$ ), el peso corporal, la albúmina, la suma del diámetro más largo de lesiones blanco por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), el dominio extracelular (DEC) de HER2, las concentraciones iniciales de trastuzumab, y aspartato aminotransferasa (AST) fueron identificados como covariables estadísticamente significativas para los parámetros farmacocinéticos de trastuzumab emtansina. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables sobre la exposición a trastuzumab emtansina, sugiere que es poco probable que dichas covariables tengan efectos clínicamente significativos sobre la exposición a Kadcyla. Además, un análisis exploratorio mostró que la influencia de determinadas covariables (es decir, función renal, raza y edad) sobre la farmacocinética de trastuzumab total y DM1 era limitada y clínicamente irrelevante. En estudios preclínicos, los catabolitos de trastuzumab emtansina, incluidos DM1, Lis-MCC-DM1 y MCC-DM1, son principalmente excretados en la bilis, con eliminación mínima en la orina.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

9

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.346.789  
DIRECTOR TECNICO

IF-2017-90166160-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 13.138.067  
PAGINA OPERADA



### *Linealidad/no linealidad*

Al administrar Kadcyla por vía intravenosa cada 3 semanas, exhibió farmacocinética lineal a lo largo de dosis de entre 2,4 y 4,8 mg/kg; los pacientes que recibieron dosis menores o iguales a 1,2 mg/kg tuvieron un clearance más rápido.

### *Poblaciones especiales*

#### *Pacientes de edad avanzada*

El análisis farmacocinético poblacional de Kadcyla demostró que la edad no afectó la farmacocinética de trastuzumab emtansina. No se observaron diferencias significativas en el análisis farmacocinético poblacional de trastuzumab emtansina en pacientes menores de 65 años (n=577), en los que tenían entre 65 y 75 años (n=78) y en aquellos mayores de 75 años (n=16).

#### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con insuficiencia renal. El análisis farmacocinético poblacional de Kadcyla demostró que el clearance de creatinina no altera la farmacocinética de trastuzumab emtansina, la cual, en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina [ClCr] 60 a 89 ml/min, n=254) o moderada (ClCr 30 a 59 ml/min, n=53) fue similar a la de aquéllos con función renal normal (ClCr  $\geq$  90 ml/min, n=361). Los datos de farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr 15 a 29 ml/min) son escasos (n=1); por lo tanto, no pueden realizarse recomendaciones posológicas.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

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

- Las concentraciones plasmáticas de DM1 y de catabolitos que contienen DM1 (Lis-MCC-DM1 y MCC-DM1) fueron bajas y comparables entre los pacientes con insuficiencia hepática o sin ella.
- Las exposiciones sistémicas (ABC) de trastuzumab emtansina en el ciclo 1 en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron aproximadamente 38% y 67% menor que la de aquéllos con función hepática normal, respectivamente. La exposición de trastuzumab emtansina (ABC) en el ciclo 3 después de la administración reiterada en pacientes con disfunción hepática leve o moderada estuvo dentro del rango observado en los que tenían función hepática normal.

Kadcyla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh clase C*).

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

10

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 12.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANDREA MONTESARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
APODERADA  
página 10 de 30



#### *Otras poblaciones especiales*

El análisis de farmacocinética poblacional de Kadcylla demostró que la raza no parecía influir sobre la farmacocinética de trastuzumab emtansina. Debido a que la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos con Kadcylla fueron mujeres, el efecto del sexo en el análisis de farmacocinética poblacional de trastuzumab emtansina no se evaluó específicamente.

#### *Datos preclínicos sobre seguridad*

##### *Toxicología y/o farmacología en animales*

La administración de trastuzumab emtansina fue bien tolerada en ratas y monos con dosis de hasta 20 y 10 mg/kg, respectivamente, que corresponden a 2.040  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  de DM1 en ambas especies, que es aproximadamente equivalente a la dosis clínica de trastuzumab emtansina en pacientes. A excepción de la neuropatía axonal periférica irreversible (observada sólo en monos tratados con dosis  $\geq 10$  mg/kg) y la toxicidad sobre los órganos reproductores (registrada únicamente en ratas que recibieron dosis de 60 mg/kg), las toxicidades dependientes de dosis identificadas en los estudios de toxicidad GLP fueron parcial o totalmente reversibles en ambos modelos animales. Las toxicidades principales incluyeron hepatotoxicidad (elevaciones de las enzimas hepáticas) con dosis de  $\geq 20$  mg/kg y  $\geq 10$  mg/kg, mielotoxicidad (disminución de los recuentos de plaquetas y leucocitos)/toxicidad hematológica, con dosis de  $\geq 20$  mg/kg y  $\geq 10$  mg/kg, y toxicidad en órganos linfoides con dosis de  $\geq 20$  mg/kg y  $\geq 3$  mg/kg, en ratas y monos, respectivamente.

##### *Mutagenicidad*

DM1 fue aneugénico o clastogénico en un estudio de micronúcleos de médula ósea de rata *in vivo* utilizando una dosis única, a exposiciones que fueron comparables a las concentraciones máximas medias de DM1 determinadas en seres humanos tratados con trastuzumab emtansina. DM1 no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana inversa *in vitro* (Ames).

##### *Deterioro de la fertilidad y teratogenicidad*

No se han llevado a cabo estudios específicos sobre la fertilidad con trastuzumab emtansina. Sin embargo, basados en los resultados obtenidos en los estudios generales de toxicidad en animales, es previsible que trastuzumab emtansina tenga efectos adversos sobre la fertilidad.

No se han efectuado estudios específicos sobre el desarrollo embrionfetal en animales con trastuzumab emtansina. Se ha identificado toxicidad sobre el desarrollo con trastuzumab en el entorno clínico, aunque no se preveía en el programa de estudios preclínicos. Además, en éstos se ha observado toxicidad en el desarrollo con maitansina, lo cual sugiere que DM1, el componente maitansinoide citotóxico de trastuzumab emtansina que inhibe el microtúbulo, será igualmente teratogénico y potencialmente embriotóxico.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

11

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

  
ANDREA B. JUNCOS  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
APODERADA  
página 11 de 30



### Posología y formas de administración

Kadcyla debe ser prescrito únicamente por un médico y administrado bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Los pacientes tratados con trastuzumab emtansina deben tener tumores HER2 positivos, que se definen por un puntaje 3+ mediante inmunohistoquímica (IHQ) o un cociente  $\geq 2,0$  mediante hibridación *in situ* (FISH), determinado por medio de un dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* (IVD) con el marcado CE. Si no se dispone de un dispositivo IVD con el marcado CE, el estado de HER2 se debe evaluar utilizando una técnica alternativa validada.

**Para evitar errores de medicación, es importante controlar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no Herceptin (trastuzumab).**

### Posología

La dosis recomendada de Kadcyla es de 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada en infusión intravenosa cada 3 semanas (ciclos de 21 días). Los pacientes deben ser tratados hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis inicial se debe administrar en infusión intravenosa de 90 minutos. Se debe vigilar a los pacientes durante su transcurso y por lo menos hasta 90 minutos después de la primera infusión por si se produjeran fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. El lugar donde se realiza la infusión debe supervisarse cuidadosamente para la detección de posibles infiltraciones subcutáneas durante la administración (*véase Reacciones adversas*).

Si la infusión anterior fue bien tolerada, las dosis siguientes de Kadcyla pueden administrarse en infusiones de 30 minutos. Los pacientes deben ser controlados durante la infusión y por lo menos en los 30 minutos posteriores.

Si se manifiestan síntomas relacionados con la infusión, se debe reducir la velocidad de infusión o interrumpir la administración de trastuzumab emtansina (*véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas*). Suspenda la administración de Kadcyla si observa reacciones a la infusión que pongan en peligro la vida del paciente.

Tanto los medicamentos para el tratamiento de reacciones alérgicas/anafilácticas a la infusión, como el equipo de emergencia deben estar disponibles para su uso inmediato (*véase Precauciones y advertencias*).

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

12.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.330.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
IF-2017-30166460-AIDE-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MASCAIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
APODERADA  
página 12 de 30



### Retrasos u omisiones de dosis

Si se omite una dosis programada, ésta se debe administrar lo antes posible, sin esperar hasta el siguiente ciclo programado. El esquema de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre cada dosis. La siguiente dosis se debe administrar de acuerdo con las recomendaciones mencionadas.

### Modificación de la dosis

Es posible que el tratamiento de las reacciones adversas sintomáticas requiera interrupción temporaria, reducción de la dosis o suspensión de Kadcyła según lo establecido en las pautas proporcionadas en las Tablas 2 a 6.

La dosis de Kadcyła no puede volver a aumentarse luego de haberse reducido.

**Tabla 2.** Esquema de reducción de dosis.

| Esquema de reducción de dosis.<br>(la dosis inicial es de 3,6 mg/kg) | Dosis a administrar      |
|--|--------------------------|
| Primera reducción de dosis   | 3 mg/kg                  |
| Segunda reducción de dosis   | 2,4 mg/kg                |
| Reducciones posteriores de dosis en caso necesario                   | Suspender el tratamiento |

**Tabla 3.** Pautas para la modificación de dosis en caso de transaminasas elevadas (AST/ALT).

| Grado 2<br>( $> 2,5$ a $\leq 5$ x LSN) | Grado 3<br>( $> 5$ a $\leq 20$ x LSN)   | Grado 4<br>( $> 20$ x LSN)            |
|--|---|---------------------------------------|
| No es necesario modificar la dosis.    | No administrar Kadcyła hasta que los valores de AST/ALT se restablezcan a Grado $\leq 2$ ( $> 2,5$ a $\leq 5$ x LSN), y después reducir la dosis (véase Tabla 2). | Suspender el tratamiento con Kadcyła. |

ALT = alanina transaminasa; AST = aspartato transaminasa; LSN = límite superior de la normalidad.

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

  
IF-2017-30166160-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
página 13 de 30



**Tabla 4.** Pautas para la modificación de la dosis en caso de hiperbilirrubinemia.

| Grado 2<br>( $> 1,5$ a $\leq 3$ x LSN)  | Grado 3<br>( $> 3$ a $\leq 10$ x LSN)  | Grado 4<br>( $> 10$ x LSN)             |
|---|--|--|
| No administrar Kadcylla hasta que la concentración de bilirrubina total se restablezca a Grado $\leq 1$ ( $>$ LSN a $1,5$ x LSN). No es necesario modificar la dosis. | No administrar Kadcylla hasta que la concentración de bilirrubina total se restablezca a Grado $\leq 1$ ( $>$ LSN a $1,5$ x LSN) y después reducir la dosis (véase Tabla 2). | Suspender el tratamiento con Kadcylla. |

LSN = límite superior de la normalidad.

**Tabla 5.** Pautas para la modificación de dosis en caso de trombocitopenia.

| Grado 3<br>(Plaquetas: $25.000$ a $< 50.000/mm^3$ )   | Grado 4<br>(Plaquetas: $< 25.000/mm^3$ )  |
|---|---|
| No administrar Kadcylla hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a Grado $\leq 1$ (es decir, plaquetas $\geq 75.000/mm^3$ ). No es necesario modificar la dosis. | No administrar Kadcylla hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a Grado $\leq 1$ (es decir, plaquetas $\geq 75.000/mm^3$ ), y después reducir la dosis (véase Tabla 2). |

**Tabla 6.** Pautas para la modificación de dosis en caso de disfunción ventricular izquierda.

| FEVI $< 40\%$  | FEVI $> 45\%$                          | FEVI $40\%$ a $\leq 45\%$<br>y una disminución<br>$< 10$ puntos<br>porcentuales<br>respecto del valor<br>inicial | FEVI $40\%$ a $\leq 45\%$<br>y una disminución<br>$\geq 10$ puntos<br>porcentuales<br>respecto del valor<br>inicial   | ICC sintomática                        |
|--|--|--|---|--|
| No administrar Kadcylla.<br><br>Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es $< 40\%$ , suspender el tratamiento con Kadcylla. | Continuar el tratamiento con Kadcylla. | Continuar el tratamiento con Kadcylla.<br><br>Repetir valoración de FEVI en 3 semanas.                           | No administrar Kadcylla.<br><br>Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado dentro de los 10 puntos porcentuales con respecto del valor inicial, suspender el tratamiento con Kadcylla. | Suspender el tratamiento con Kadcylla. |

FEVI = Fracción de eyección ventricular izquierda; ICC = Insuficiencia cardíaca congestiva.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

14

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

IF-2017-30166160-AR-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARITE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA  
página 14 de 30



### *Neuropatía periférica*

El tratamiento con Kadcyta se debe interrumpir temporalmente en los pacientes que manifiesten neuropatía periférica de Grados 3 o 4, hasta que ésta remita a Grado  $\leq 2$ . Cuando se reanude el tratamiento, se puede considerar la reducción de la dosis de acuerdo con el esquema indicado en la Tabla 2.

### *Población pediátrica*

La seguridad y eficacia de Kadcyta en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas, ya que no existe una recomendación de uso específica en la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama metastásico (CMM).

### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de la dosis de Kadcyta en pacientes de 65 años o más. No se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y eficacia en aquéllos de 75 años o más. El análisis de farmacocinética poblacional indica que la edad no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de trastuzumab emtansina (*véanse Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas y Propiedades farmacocinéticas*).

### *Pacientes con insuficiencia renal*

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

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (*véase Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). Kadcyta no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de los pacientes con insuficiencia hepática debe realizarse con precaución debido a la hepatotoxicidad conocida observada con Kadcyta (*véanse Precauciones y advertencias, y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL

15

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

  
ANDREA MARÍA MOSCATELLI  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA  
página 15 de 30



### **Formas de administración**

Kadcyla debe ser reconstituido y diluido por un profesional de la salud y administrado por vía intravenosa mediante infusión. No se debe administrar en infusión intravenosa rápida ni en bolo.

Para consultar las instrucciones para la reconstitución y la dilución del medicamento previas a la administración, véase *Observaciones particulares*.

### **Contraindicaciones**

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

### **Precauciones y advertencias**

Para mejorar la trazabilidad de los productos medicinales biológicos, el nombre comercial y el número de lote del producto administrado debe registrarse claramente (o mencionarse) en la historia clínica del paciente.

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

**Para evitar errores de medicación, es importante controlar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no Herceptin (trastuzumab).**

### **Toxicidad pulmonar**

En estudios clínicos con Kadcyla se informaron casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluida neumonitis, algunos de los cuales condujeron a síndrome de dificultad respiratoria aguda o con consecuencias fatales (*véase Reacciones adversas*). Los signos y síntomas incluyen disnea, tos, fatiga e infiltrados pulmonares.

Se recomienda interrumpir permanentemente el tratamiento con Kadcyla en pacientes con diagnóstico de EPI o neumonitis.

Es posible que los pacientes con disnea en reposo causada por complicaciones de la enfermedad maligna avanzada y por comorbilidades puedan tener mayor riesgo de padecer disfunciones pulmonares.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

16

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

  
IF-2017-30166760-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA M. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APROBADA  
página 16 de 30



### **Hepatotoxicidad**

Durante el tratamiento con Kadcyta en estudios clínicos, se observó hepatotoxicidad, principalmente en la forma de incrementos asintomáticos en las concentraciones de transaminasas séricas (transaminasas Grados 1 - 4) (véase *Reacciones adversas*). Estas elevaciones fueron generalmente transitorias, alcanzando valores máximos el día 8 después de la terapia y restableciéndose posteriormente a Grado 1 o menor antes del siguiente ciclo. También se verificó un efecto acumulativo de Kadcyta en las transaminasas (la proporción de pacientes con anomalías de ALT/AST de Grados 1 - 2 aumenta con los ciclos sucesivos). En la mayoría de los casos, las transaminasas se restablecieron a Grado 1 o a valores normales dentro de los 30 días siguientes a la administración de la última dosis de Kadcyta (véase *Reacciones adversas*).

En pacientes tratados con trastuzumab emtansina se han detectado trastornos hepatobiliares graves, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado, que en algunas ocasiones tuvieron un desenlace fatal debido a lesión hepática inducida por fármacos. Los casos observados pudieron haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicación concomitante con potencial hepatotóxico conocido.

La función del hígado debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento y de cada dosis de Kadcyta. Los pacientes con un incremento basal de ALT (por ejemplo, debido a metástasis hepáticas) pueden estar predispuestos a daño hepático con un riesgo mayor de evento hepático Grados 3 - 5 o de aumento de las pruebas de función hepática. Las pautas para la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en caso de elevación de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en *Posología y formas de administración*.

Se han identificado casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado en biopsias hepáticas en pacientes tratados con Kadcyta. La HNR es un trastorno raro que se caracteriza por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos; la HNR puede producir hipertensión portal no cirrótica. Su diagnóstico solamente puede confirmarse mediante un estudio histopatológico. Se debe considerar la existencia de HNR en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o patrones cirróticos observados en tomografía computarizada (TC) del hígado, aunque las concentraciones de transaminasas sean normales y no presenten otras manifestaciones de cirrosis. Después del diagnóstico de HNR, el tratamiento con Kadcyta debe interrumpirse en forma permanente.

Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes con concentraciones de transaminasas séricas  $> 2,5 \times$  LSN o de bilirrubina total  $> 1,5 \times$  LSN antes de iniciar el tratamiento. Kadcyta se debe interrumpir permanentemente en los pacientes que presenten concentraciones de transaminasas séricas  $> 3 \times$  LSN y bilirrubina total concomitante  $> 2 \times$  LSN. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática se debe realizar con precaución (véanse *Posología y formas de administración*, y *Características farmacológicas - Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

17

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.436.789  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-30156190-AR-DECBR#ANMAT  
ANDREA B. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
ABOGERADA  
página 17 de 30



### **Disfunción ventricular izquierda**

Los pacientes tratados con Kadcyta tienen mayor riesgo de desarrollar una disfunción ventricular izquierda. Se han observado valores de fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40% en pacientes tratados con trastuzumab emtansina, por lo que la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática es un riesgo potencial (*véase Reacciones adversas*). Los factores de riesgo generales para el desarrollo de un evento cardíaco y los identificados en los ensayos de trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama, incluyen edad avanzada (> 50 años), valores iniciales de FEVI bajos (< 55%), valores de FEVI bajos antes o después del uso de paclitaxel en el entorno adyuvante, uso previo o concomitante de medicamentos antihipertensivos, tratamiento previo con una antraciclina e índice de masa corporal (IMC) alto (> 25 kg/m<sup>2</sup>).

Se deben realizar pruebas convencionales (ecocardiograma o angiografía radioisotópica [MUGA]) para valorar la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares (por ejemplo, cada tres meses) durante el mismo. En los estudios clínicos se requería que los pacientes presentasen una FEVI basal  $\geq$  50%. Aquéllos con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), arritmias cardíacas graves que necesitasen tratamiento, antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable en los 6 meses previos a la aleatorización o disnea en reposo en la actualidad debido a la enfermedad maligna avanzada, fueron excluidos de los estudios clínicos. En los casos que presenten disfunción ventricular izquierda, se debe retrasar o interrumpir el tratamiento, según sea necesario (*véase Posología y formas de administración*).

### **Reacciones relacionadas con la infusión**

Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes que hayan requerido la interrupción permanente del tratamiento con trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), por lo que en éstos no se recomienda la administración de Kadcyta. Los pacientes deben ser sometidos a estrecha observación por si se produjeran RRI, especialmente durante la primera infusión.

Se han notificado RRI (debido a la liberación de citoquinas), que se caracterizan por uno o varios de los siguientes síntomas: sofocos, escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo y taquicardia, los cuales en general no fueron graves (*véase Reacciones adversas*). En la mayoría de los pacientes, estas manifestaciones desaparecieron en el transcurso de varias horas a un día después de terminar la infusión. El tratamiento se debe interrumpir en pacientes con RRI graves, hasta que se resuelvan los signos y síntomas. La consideración de reanudarlos se debe basar en la evaluación clínica de la gravedad de la reacción. El tratamiento se deberá suspender permanentemente si sobreviene una RRI que ponga en peligro la vida del paciente (*véase Posología y formas de administración*).

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

18

LUIS ALBERTO GRETA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 19.636.789  
DIRECTOR TÉCNICO

ANMAT  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 19.139.067  
APODERADA  
página 18 de 30



### ***Reacciones de hipersensibilidad***

Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes que hayan requerido la interrupción permanente del tratamiento con trastuzumab por hipersensibilidad, por lo que en éstos no se recomienda la administración de Kadcyła.

Los pacientes deben ser sometidos a estrecha observación por si se produjeran reacciones de hipersensibilidad/alérgicas, ya que pueden tener la misma manifestación clínica que una RRI. Se han notado reacciones anafilácticas graves con Kadcyła en los ensayos clínicos. Tanto los medicamentos para tratar dichas manifestaciones como el equipo de emergencia deben estar disponibles para su uso inmediato. En caso de que se presente una reacción de hipersensibilidad verdadera (la gravedad de la cual aumenta con las infusiones posteriores), se deberá interrumpir permanentemente el tratamiento con Kadcyła.

### ***Hemorragia***

Se han informado con Kadcyła casos de eventos hemorrágicos, incluyendo hemorragia del sistema nervioso central, respiratorio y gastrointestinal. Algunos de estos casos de hemorragias con resultado mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo terapia anticoagulante, tratamiento antiplaquetario, o tenían trombocitopenia; en otros, no había factores de riesgo adicionales conocidos. Se debe tener cuidado con estos agentes y considerar el control adicional cuando es médicamente necesario el uso concomitante.

### ***Trombocitopenia***

Se informó frecuentemente trombocitopenia, o disminución del recuento de plaquetas con Kadcyła y fue la reacción adversa más frecuente que requirió la suspensión del tratamiento (*véase Reacciones adversas*). En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron más altas en los pacientes asiáticos (*véase Reacciones adversas*).

Se recomienda controlar el recuento de plaquetas antes de administrar cada dosis de Kadcyła. Los pacientes que presenten trombocitopenia ( $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ) y aquéllos que reciban anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular) deben ser estrictamente controlados durante el tratamiento con Kadcyła. Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes con recuento de plaquetas  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  antes de iniciar el tratamiento. En caso de que se observen disminuciones del recuento de plaquetas de Grado 3 o mayor ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ), no se administrará Kadcyła hasta que se restablezcan los valores a Grado 1 ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ) (*véase Posología y formas de administración*).

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

19

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

IF-2017-30160160-AR-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARSADE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
página 19 de 60  
APODERADA



### **Neurotoxicidad**

En los estudios clínicos con trastuzumab emtansina se ha informado neuropatía periférica, principalmente de Grado 1, que fue de tipo sensorial en la mayoría de los casos. Los pacientes con neuropatía periférica de Grado  $\geq 3$  en el inicio, fueron excluidos de los estudios clínicos. El tratamiento con Kadcyła se debe interrumpir temporalmente en quienes manifiesten neuropatía periférica de Grados 3 o 4 hasta que los síntomas se resuelvan o remitan a Grado  $\leq 2$ . Se debe controlar clínicamente a los pacientes en forma continua para detectar signos o síntomas de neurotoxicidad.

### **Contenido de sodio en los excipientes**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está esencialmente "libre de sodio".

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

El efecto de trastuzumab emtansina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nulo o insignificante. Se desconoce la influencia de algunas reacciones adversas notificadas, como fatiga, cefalea, mareo y visión borrosa, sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que experimenten reacciones relacionadas con la infusión que no conduzcan o utilicen máquinas hasta que remitan los síntomas.

### **Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### **Anticoncepción en hombres y mujeres**

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kadcyła y hasta 7 meses después de recibir la última dosis de trastuzumab emtansina. Los pacientes de sexo masculino o sus parejas de sexo femenino también deben emplear métodos confiables de anticoncepción.

#### **Embarazo**

No existen datos relativos al uso de trastuzumab emtansina en mujeres embarazadas. Trastuzumab, un componente de Kadcyła, puede causar daño o muerte fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En la instancia posterior a la comercialización, se han informado casos de oligohidramnios, algunos de los cuales estaban asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas tratadas con trastuzumab. Los estudios realizados en animales con maitansina, una entidad química estrechamente relacionada que pertenece a la misma clase de compuestos maitansinoides que DM1, sugieren que es previsible que DM1, el componente citotóxico de Kadcyła que inhibe los microtúbulos, sea teratogénico y potencialmente embriotóxico (véase *Características farmacológicas – Propiedades; Datos preclínicos sobre seguridad*).

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

20

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

IF-2017-30166140-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
AFODERADA  
página 20 de 30



No se recomienda utilizar trastuzumab emtansina durante el embarazo y se debe advertir a las mujeres antes de que se queden embarazadas, sobre la posibilidad de que este medicamento cause daño fetal. Si se produce el embarazo, se debe consultar de inmediato con el médico. Si una mujer embarazada es tratada con Kadcyly, se aconseja un estricto control realizado por un equipo multidisciplinario.

#### *Lactancia*

Se desconoce si trastuzumab emtansina se excreta en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna humana y a que existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en niños lactantes, las mujeres deben interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento con Kadcyly y pueden reanudarla 7 meses después de finalizar el mismo.

#### *Fertilidad*

No se han realizado estudios toxicológicos sobre la reproducción y el desarrollo con Kadcyly.

#### **Interacciones**

No se han realizado estudios formales de interacciones.

Los estudios *in vitro* del metabolismo en microsomas de hígado humano sugieren que el DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y, en menor medida, por el CYP3A5. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) durante el tratamiento con trastuzumab emtansina, debido a que existe el potencial de que se incremente la exposición y la toxicidad de DM1. Se considerará el uso concomitante de un medicamento alternativo cuyo potencial de inhibición de CYP3A4 sea mínimo o nulo. Si el empleo simultáneo de inhibidores potentes de CYP3A4 es inevitable, se considerará retrasar el tratamiento con Kadcyly hasta que los inhibidores potentes se hayan eliminado de la circulación (aproximadamente 3 vidas medias de eliminación de los inhibidores) cuando sea posible. Si no se puede demorar el tratamiento con trastuzumab emtansina durante la coadministración con un inhibidor potente de CYP3A4, se deberá controlar estrechamente a los pacientes por si se produjeran reacciones adversas.

#### **Reacciones adversas**

#### **Resumen del perfil de seguridad**

La seguridad de Kadcyly se ha evaluado en 1.871 pacientes con cáncer de mama en estudios clínicos. En esta población de pacientes:

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

21

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

IF-2017-30166160-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
APODERADA  
página 21 de 30



- Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) graves más frecuentes ( $> 0,5\%$  de los pacientes) fueron hemorragia, fiebre, disnea, dolor musculoesquelético, trombocitopenia, dolor abdominal y vómitos.
- Las RAM más frecuentes ( $\geq 25\%$ ) con Kadcyly fueron náuseas, fatiga y cefalea. La mayoría de las RAM informadas fue de Grados 1 o 2 de gravedad.
- Las RAM de Grado  $\geq 3$ , de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del *National Cancer Institute* (NCI-CTCAE), más frecuentes ( $> 2\%$ ) fueron trombocitopenia, transaminasas elevadas, anemia, neutropenia, fatiga, hipotássemia, dolor musculoesquelético y hemorragia.

### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 7 se presentan las RAM observadas en 1.871 pacientes tratados con Kadcyly. Las RAM se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (SOC) de MedDRA y por categorías de frecuencia. Estas se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia y SOC, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las RAM se informaron utilizando los criterios NCI-CTCAE para la evaluación de la toxicidad.

Tabla 7. RAM notificadas en pacientes tratados con Kadcyly.

| Clasificación por órganos y sistemas                   | Reacciones adversas           |                                  |                 |
|--|-------------------------------|----------------------------------|-----------------|
|  | Muy frecuentes                | Frecuentes                       | Poco frecuentes |
| <i>Infecciones e infestaciones</i>                     | Infección del tracto urinario |                                  |                 |
| <i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i> | Trombocitopenia, anemia       | Neutropenia, leucopenia          |                 |
| <i>Trastornos del sistema inmunológico</i>             |                               | Hipersensibilidad al medicamento |                 |

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

22

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.426.789  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-30166160-ARN-DE-CEBR#ANMAT  
ANDREA R. MARCHANDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA  
página 22 de 30

|  | Muy frecuentes   | Frecuentes  |  |
|--|--|---|--|
| <b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>        | Hipopotasemia  |   |  |
| <b>Trastornos psiquiátricos</b>                            | Insomnio   |   |  |
| <b>Trastornos del sistema nervioso</b>                     | Neuropatía periférica, cefalea   | Mareos, <u>disgeusia</u> , alteración de la memoria   |  |
| <b>Trastornos oculares</b>                                 |  | Sequedad ocular, conjuntivitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo                            |  |
| <b>Trastornos cardíacos</b>                                |  | Disfunción ventricular izquierda  |  |
| <b>Trastornos vasculares</b>                               | Hemorragia   | Hipertensión  |  |
| <b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b> | Epistaxis, tos, disnea   |   | Neumonitis (EPI)   |
| <b>Trastornos gastrointestinales</b>                       | Estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, sequedad bucal, dolor abdominal | Dispepsia, sangrado gingival  |  |
| <b>Trastornos hepatobiliares</b>                           |  |   | Hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal |
| <b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>       | Erupción   | Prurito, alopecia, trastorno de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, urticaria |  |

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

23

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

  
 IF-2017-30166178-ARND-DECBR#ANMAT  
 ANDREA B. MANSARINI  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 13.139.067  
 APODERADA  
 página 23 de 30



**Tabla 7. RAM notificadas en pacientes tratados con Kadcyła. (Continuación).**

| <b>Clasificación por órganos y sistemas</b> | <b>Reacciones adversas</b> |
|---|----------------------------|
|---|----------------------------|





**Tabla 7. RAM notificadas en pacientes tratados con Kadcylla. (Continuación).**

| Clasificación por órganos y sistemas                       | Reacciones adversas  |   |  |
|--|--|---|--|
|  | Muy frecuentes   | Frecuentes  | Poco frecuentes  |
| <i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>        | Hipopotasemia  |   |  |
| <i>Trastornos psiquiátricos</i>                            | Insomnio   |   |  |
| <i>Trastornos del sistema nervioso</i>                     | Neuropatía periférica, cefalea   | Mareos, disgeusia, alteración de la memoria   |  |
| <i>Trastornos oculares</i>                                 |  | Sequedad ocular, conjuntivitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo                            |  |
| <i>Trastornos cardíacos</i>                                |  | Disfunción ventricular izquierda  |  |
| <i>Trastornos vasculares</i>                               | Hemorragia   | Hipertensión  |  |
| <i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i> | Epistaxis, tos, disnea   |   | Neumonitis (EPI)   |
| <i>Trastornos gastrointestinales</i>                       | Estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, sequedad bucal, dolor abdominal | Dispepsia, sangrado gingival  |  |
| <i>Trastornos hepatobiliares</i>                           |  |   | Hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal |
| <i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>       | Erupción   | Prurito, alopecia, trastorno de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmo-plantar, urticaria |  |

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

23

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

  
 IF-2017-30166148-ANMAT  
 ANDREA E. MANGANO  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 ABOGADA  
 página 23 de 30



Tabla 7. RAM notificadas en pacientes tratados con Kadcyly. (Continuación).

| Clasificación por órganos y sistemas  | Reacciones adversas                          |  |                                       |
|---|--|--|---------------------------------------|
|   | Muy frecuentes                               | Frecuentes   | Poco frecuentes                       |
| <i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>                               | Dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia |  |                                       |
| <i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>                 | Fatiga, fiebre, astenia, escalofríos         | Edema periférico   | Extravasación en la zona de inyección |
| <i>Exploraciones complementarias</i>  | Transaminasas elevadas                       | Concentraciones elevadas de fosfatasa alcalina en sangre |                                       |
| <i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i> |  | Reacciones relacionadas con la infusión                  |                                       |

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### Transaminasas elevadas (AST/ALT)

Se han observado elevaciones (de Grados 1 – 4) de las transaminasas séricas durante el tratamiento con Kadcyly en estudios clínicos (véase *Precauciones y advertencias*), que por lo general, fueron transitorias. Se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyly en las transaminasas y los valores se restablecieron generalmente al interrumpir el tratamiento. Se notificaron aumentos de transaminasas en el 24,2% de los pacientes de los estudios clínicos. Se informaron incrementos de AST y ALT de Grados 3 o 4 en el 4,2% y el 2,7% de los pacientes respectivamente, y normalmente se produjeron en los primeros ciclos de tratamiento (1-6).

En general, los eventos hepáticos de Grado  $\geq 3$  no se asociaron con evolución clínica desfavorable; los valores registrados posteriormente durante el seguimiento tendieron a mostrar una recuperación a rangos que permitieron al paciente permanecer en el estudio y continuar recibiendo el tratamiento del mismo con la idéntica dosis o con una dosis reducida. No se observó una relación entre la exposición a trastuzumab emtansina (ABC), la concentración sérica máxima ( $C_{\text{máx}}$ ) de trastuzumab emtansina, la exposición total a trastuzumab (ABC) o la  $C_{\text{máx}}$  de DM1 y las elevaciones de las transaminasas. Para obtener información sobre la modificación de dosis en caso de transaminasas elevadas véase *Posología y formas de administración*; y *Precauciones y advertencias*.



### *Disfunción ventricular izquierda*

En estudios clínicos con Kadcylla, se detectó disfunción ventricular izquierda en el 2,2% de los pacientes. La mayoría de los eventos fueron disminuciones asintomáticas de Grados 1 o 2 en la FEVI. Se notificaron eventos de Grados 3 o 4 en el 0,4% de los pacientes. Estas reacciones poco frecuentes de Grados 3 o 4 se produjeron generalmente en los primeros ciclos de tratamiento (1-2). Se recomienda realizar controles adicionales de la FEVI en los pacientes que presenten valores de FEVI  $\leq 45\%$  (para consultar las pautas específicas para la modificación de la dosis, véase *Posología y formas de administración; Tabla 6*).

### *Reacciones relacionadas con la infusión*

Las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) se caracterizan por la presencia de uno o varios de los siguientes síntomas: sofocos, escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancia, broncospasmo y taquicardia. Se notificaron RRI en el 4,0% de los pacientes de los estudios clínicos con trastuzumab emtansina, observándose seis eventos de Grado 3 y ninguno de Grado 4. Las RRI se resolvieron en el transcurso de varias horas a un día posterior a la finalización de la misma. No se observó una relación con la dosis en los estudios clínicos. Para consultar las pautas para la modificación de la dosis en caso de reacciones relacionadas con la infusión véanse *Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias*.

### *Reacciones de hipersensibilidad*

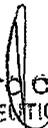
En los estudios clínicos con Kadcylla, se informaron reacciones de hipersensibilidad en el 2,6% de los pacientes, con un evento de Grado 3 y uno de Grado 4. En general, la mayoría de estas reacciones fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron después del tratamiento. Para las modificaciones de la dosis en caso de reacciones de hipersensibilidad, véanse *Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias*.

### *Trombocitopenia*

Se notificó trombocitopenia, o disminución del recuento de plaquetas, en el 24,9% de los pacientes de los estudios clínicos de trastuzumab emtansina y fue la reacción adversa más frecuente que requirió la interrupción del tratamiento (2,6%). La trombocitopenia fue de Grados 1 o 2 ( $\geq 50.000/\text{mm}^3$ ) en la mayoría de los pacientes, el valor más bajo se alcanzó hacia el día 8 y los recuentos se restablecieron generalmente a Grados 0 o 1 ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ) antes de administrar la siguiente dosis programada. En los estudios clínicos, la incidencia y la severidad de la trombocitopenia fueron mayores en los pacientes asiáticos. Independientemente de la raza, la incidencia de eventos de Grados 3 o 4 ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ) fue del 8,7% en los pacientes tratados con Kadcylla. La incidencia de eventos hemorrágicos graves (Grados  $\geq 3$ ) fue del 2,2% en todos los tratados con trastuzumab emtansina y del 1,8% en los participantes asiáticos a los que se administró trastuzumab emtansina. En algunos casos observados, los pacientes también estaban recibiendo anticoagulantes. Se han registrado casos de hemorragias con resultado mortal. Para obtener información sobre modificaciones de la dosis en caso de trombocitopenia, véanse *Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias*.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

25

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 13.330.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
IF-2017-30165160-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
página 26 de 30



**Tabla 8.** Anomalías de laboratorio observadas en pacientes tratados con Kadcylla durante el estudio TDM4370g/BO21977. (Continuación).

| Parámetros                                 | Trastuzumab emtansina |              |              |
|--|-----------------------|--------------|--------------|
|  | Todos los Grados<br>% | Grado 3<br>% | Grado 4<br>% |
| <b>Potasio</b>                             |                       |              |              |
| Disminución de la concentración de potasio | 35                    | 3            | < 1          |

**Comunicación de reportes de reacciones adversas**

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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

**Sobredosificación**

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de trastuzumab emtansina. En caso de sobredosis, se debe monitorear estrictamente al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado. Se han informado casos de sobredosis durante el tratamiento con trastuzumab emtansina, la mayoría de los cuales estaban asociados con trombocitopenia e incluyeron un caso de muerte. En este caso fatal, el paciente había recibido una dosis incorrecta de 6 mg/kg de trastuzumab emtansina y falleció aproximadamente 3 semanas después de la sobredosis; no se estableció una relación causal con Kadcylla.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777; Hospital General de Niños Dr. Pedro de Elizalde: 4300-2115; 4363-2100/2200 Interno 6217.

**Observaciones particulares**

**Incompatibilidades**

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

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRÉSTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.338.789  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-30166760-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
ABOGERADA  
página 27 de 30



No deben utilizarse soluciones de glucosa (al 5%) para la reconstitución o la dilución, ya que produce la agregación de la proteína.

### **Periodo de vida útil**

#### **Vida útil de la solución reconstituida**

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida en uso durante un máximo de 24 horas, a temperatura entre 2°C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza en forma inmediata, la solución reconstituida se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperatura entre 2°C y 8°C, siempre que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas, y se debe eliminar pasado este tiempo.

#### **Vida útil de la solución diluida**

La solución reconstituida de Kadcylyl diluida en bolsa de infusión que contenga 9 mg/ml (0,9%) o 4,5 mg/ml (0,45%) de solución de cloruro de sodio para infusión, es estable durante un máximo de 24 horas a temperatura entre 2°C y 8°C, siempre que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas controladas y validadas. Si se diluye en solución de cloruro de sodio al 0,9% se podría observar la formación de partículas durante el almacenamiento (véase Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones).

### **Precauciones especiales de conservación**

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

No congelar la solución reconstituida.

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

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su disolución, véase "Periodo de vida útil".

### **Naturaleza y contenido del envase**

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

Envase con 1 vial.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

28

LUIS ALBERTO ORESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 15.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-90164160-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
APOFEBABA  
página 28 de 30



### **Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

Se deben utilizar métodos asépticos adecuados. Se deben emplear procedimientos apropiados para la preparación de medicamentos quimioterapéuticos.

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

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

**Para evitar errores de medicación, es importante controlar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyly (trastuzumab emtansina) y no Herceptin (trastuzumab).**

### **Instrucciones para la reconstitución**

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

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas o decoloración antes de la administración. La solución reconstituida debe estar libre de partículas visibles y debe ser de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a marrón claro. No utilizar si la solución reconstituida contiene partículas visibles o tiene aspecto turbio o decolorado.

### **Instrucciones para la dilución**

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

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

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

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

29

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

IF-2017-3016616-BARNE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APODERADA  
página 29 de 30



### Eliminación

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

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

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

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

### Presentación

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

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

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

**Por:** Patheon Manufacturing Services LLC.  
Greenville, USA

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

*Fecha de última revisión:* Mayo 2017.  
RI+EMA+CDS: 7.0C.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

30

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.784  
DIRECTOR TÉCNICO

  
IF-2017-30186140-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
página 30 de 30



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-30166160-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 28 de Noviembre de 2017

**Referencia:** 1110-794-17-5 prospectos

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 30 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.11.28 12:36:57 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.11.28 12:36:59 -03'00'



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

Lea toda la Información para el paciente detenidamente antes de recibir este medicamento. Estos datos pueden ser importantes para usted.

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

**Contenido de la Información para el paciente**

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

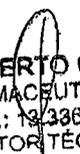
**1. QUÉ ES KADCYLA Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

**Qué es Kadcyla**

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

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

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 19.336.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
IF-2017-30165990-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
página 1 de 9



### Para qué se utiliza Kadcylla

Kadcylla se emplea para tratar a pacientes adultos con cáncer de mama cuando:

- Las células cancerígenas contienen una gran cantidad de la proteína HER2 – su médico analizará sus células cancerígenas para averiguarlo.
- Ya se les ha administrado el medicamento trastuzumab y un fármaco del grupo llamado taxanos.
- El cáncer se ha extendido a áreas próximas a la mama u otras partes del cuerpo.

## 2. QUÉ INFORMACIÓN NECESITA SABER ANTES DE RECIBIR KADCYLLA

### No debe recibir Kadcylla

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

### Precauciones y advertencias

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

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

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

### Vigilancia de efectos adversos

Kadcylla puede empeorar algunos trastornos ya existentes o causar efectos adversos. Véase "Posibles efectos adversos" para obtener más información acerca de qué efectos secundarios pueden manifestarse.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

2

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

IF-2017-3863990-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
página 2 de 9



**Informe inmediatamente a su médico si advierte alguno de los siguientes efectos adversos graves mientras está recibiendo Kadcyly:**

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

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

- **Problemas cardíacos:** Kadcyly puede debilitar el músculo cardíaco. Cuando éste está debilitado, pueden manifestarse síntomas como dificultad en la respiración en reposo o al dormir, dolor de pecho, piernas o brazos hinchados o sensación de latidos rápidos o irregulares. Su médico comprobará su función cardíaca antes de iniciar el tratamiento y con regularidad durante el mismo. Si nota cualquiera de los síntomas descritos, debe informar a su médico inmediatamente.
- **Reacciones relacionadas con la infusión o reacciones alérgicas:** Kadcyly puede causar enrojecimiento, escalofríos, fiebre, dificultad para respirar, disminución de la presión arterial, latido cardíaco rápido, hinchazón repentina del rostro o lengua, dificultades para tragar, durante o después de la infusión el primer día de tratamiento. Su médico verificará si experimenta cualquiera de estos efectos adversos. Si desarrolla una reacción, le disminuirá la velocidad de infusión o se la interrumpirá y puede recibir tratamiento para contrarrestar los efectos adversos. La infusión puede continuar después de que los síntomas mejoren.
- **Hemorragias:** Kadcyly puede causar una disminución del número de plaquetas en la sangre. Las plaquetas participan en la coagulación sanguínea, por lo que se podrían producir hematomas o hemorragias espontáneas (como sangrado de nariz o encías). Su médico le realizará análisis de sangre con regularidad para comprobar si el número de plaquetas es bajo. Si nota cualquier hematoma o hemorragia espontánea debe informar a su médico inmediatamente.
- **Problemas neurológicos:** Kadcyly puede causar daño a los nervios. Los síntomas que podría experimentar son hormigueo, dolor, entumecimiento, picazón, sensación de cosquilleo, alfileres o agujas en manos y pies. Su médico lo controlará para detectar signos y síntomas de trastornos neurológicos.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

3

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13136.789  
DIRECTOR TÉCNICO

  
IF-2017-3046590-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA B. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
página 8 REVISADA



Informe inmediatamente a su médico si experimenta alguno de los efectos adversos mencionados anteriormente.

### *Niños y adolescentes*

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

### *Uso de Kadcylla con otros medicamentos*

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

En particular, consulte con su médico si recibe alguno de los siguientes medicamentos:

- Que fluidifican la sangre, como warfarina.
- Para el tratamiento de los hongos, como ketoconazol, itraconazol o voriconazol.
- Antibióticos para las infecciones, como claritromicina o telitromicina.
- Contra el VIH, como atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir.
- Para la depresión, nefazodona.

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

### *Embarazo*

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

- Antes de comenzar el tratamiento con Kadcylla, informe a su médico si está embarazada, cree que puede estarlo o planea quedar embarazada.
- Utilice métodos anticonceptivos eficaces para evitar quedar embarazada mientras se encuentra en tratamiento con Kadcylla. Consulte con su médico acerca del método anticonceptivo más confiable.
- Debe continuar con el método anticonceptivo durante por lo menos 7 meses después de su última dosis de Kadcylla. Consulte con su médico antes de dejarlo.
- Los pacientes varones o sus parejas femeninas deben utilizar también un adecuado método anticonceptivo.
- Informe inmediatamente a su médico si queda embarazada durante el tratamiento con Kadcylla.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

4

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

IF-2017-~~80~~90-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.06  
página 4 de 5



### **Lactancia**

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

### **Conducción y uso de máquinas**

No se espera que Kadcyly afecte a su capacidad para conducir, andar en bicicleta o usar herramientas o máquinas. Si manifiesta sofocos, escalofríos, fiebre, dificultad para respirar, disminución de la presión arterial o latido cardíaco rápido (reacciones relacionadas con la infusión), visión borrosa, cansancio, dolor de cabeza o mareo, no debe conducir, andar en bicicleta o usar herramientas y máquinas hasta que desaparezcan estos síntomas.

### **Información importante sobre alguno de los componentes de Kadcyly**

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis, es decir, está esencialmente "libre de sodio".

## **3. CÓMO ES EL TRATAMIENTO CON KADCYLA**

### **Administración del medicamento**

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

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

### **Qué cantidad de medicamento se le administrará**

- Se le administrarán 3,6 mg de Kadcyly por cada kilogramo de su peso corporal. Su médico calculará la dosis correcta para usted.
- La primera infusión se administrará durante 90 minutos. Su médico lo observará durante la infusión y por lo menos hasta 90 minutos después de terminarla, para comprobar si se producen efectos adversos.
- Si la primera infusión es bien tolerada, la siguiente infusión se puede administrar durante 30 minutos. Lo controlará un médico mientras recibe Kadcyly y durante por lo menos 30 minutos después de la dosis, por si padece efectos secundarios.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

5

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.388.789  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-30163000-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
página 5 de 7



- El número total de infusiones que recibirá depende de cómo responda al tratamiento.
- Si experimenta efectos secundarios, el médico puede decidir continuar con el tratamiento, reducir la dosis, retrasar la siguiente dosis o interrumpir la administración.

#### **Si omite un tratamiento con Kadcylla**

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

#### **Si interrumpe el tratamiento con Kadcylla**

No interrumpa el tratamiento sin antes consultar con su médico.

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

#### **4. POSIBLES EFECTOS ADVERSOS**

Al igual que todos los medicamentos, Kadcylla puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufren.

**Informe inmediatamente a su médico si advierte alguno de los siguientes efectos adversos graves:**

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

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

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

- Sofocos, escalofríos, fiebre, dificultad para respirar, disminución de la presión arterial o latido cardíaco rápido, durante o hasta 24 horas después de la administración de la infusión. Estas manifestaciones se denominan "reacciones relacionadas con la infusión".

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

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

IF-2017-30165900-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 18.139.087  
página 6 de 9 APODERADA



- Pueden aparecer problemas cardíacos: La mayoría de los pacientes no tendrán síntomas de trastornos cardíacos. Si éstos se presentan se puede observar tos, falta de respiración en reposo o al dormir en posición horizontal, dolor de pecho e hinchazón de tobillos o brazos, sensación de latido cardíaco rápido o irregular.

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

- Inflamación de sus pulmones que puede producir dificultad para respirar, como falta de respiración (en reposo o al realizar cualquier tipo de actividad), tos o ataques de tos seca, que son signos de inflamación del tejido pulmonar.
- Coloración amarilla de la piel y los ojos (ictericia), que podría ser un signo de daño hepático grave.
- Pueden ocurrir reacciones alérgicas y la mayoría de los pacientes tendrán síntomas leves como picazón o tirantez en el pecho. En los casos más graves, pueden manifestarse inflamación de la cara o lengua, problemas para tragar o dificultad para respirar.

Informe inmediatamente a su médico si advierte cualquiera de los efectos adversos graves mencionados.

**Otros efectos adversos**

***Muy frecuentes:***

- Disminución del número de glóbulos rojos (en un análisis de sangre).
- Náuseas (vómitos).
- Diarrea.
- Sequedad en la boca.
- Dolor abdominal.
- Infección del tracto urinario.
- Estreñimiento.
- Dolor de estómago.
- Tos.
- Dificultad para respirar.
- Inflamación de la boca.
- Escalofríos o síntomas similares a la gripe.
- Disminución de las concentraciones de potasio (en un análisis de sangre).
- Dificultad para dormir.
- Dolor muscular o articular.
- Fiebre.
- Dolor de cabeza.
- Erupción cutánea.
- Cansancio.
- Debilidad.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL

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

7  
IF-2017-30165990-APN-DECBR#ANMAT  
ANDREA R. MARGARIDA  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
AFORERADA  
página 7 de 9



**Frecuentes:**

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

**Poco frecuentes:**

- Otra anomalía que puede ser causada por Kadcyła es el trastorno conocido como hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado. La HNR provoca cambios en la estructura hepática. Los pacientes que presentan esta condición desarrollan múltiples nódulos en el hígado que pueden alterar la función de este órgano. Con el transcurso del tiempo, pueden aparecer síntomas como sensación de plenitud o hinchazón del abdomen debido a la acumulación de líquidos o sangrado por la formación de vasos sanguíneos anormales en el esófago o el recto.
- Durante la infusión de Kadcyła podría producirse la pérdida del líquido infundido en los tejidos circundantes y causar dolor a la palpación o irritación de la piel o inflamación en la zona de administración de la infusión.

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

**Comunicación de reportes de reacciones adversas**

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

En forma alternativa, esta información puede ser reportada ante ANMAT. Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde al 0800-333-1234.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.806.789  
DIRECTOR TÉCNICO

IF-2017-30165990-ARN-DECBR#ANMAT  
ANDREA H. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
APROBADA  
página 8 de 9



## 5. CONSERVACIÓN DE KADCYLA

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

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

## 6. CONTENIDO DEL ENVASE E INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de Kadcyla

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

### Aspecto del producto y contenido del envase

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

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

Fecha de última revisión: Mayo 2017.  
RI+EMA+CDS: 7.0C.

Revisión Mayo 2017: ORIGINAL.

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

IF-2017-3016996-APN-DECBR#ANMAT  
DORA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 13.139.067  
página 9 de 9



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional  
2017 - Año de las Energías Renovables

**Hoja Adicional de Firmas**  
**Anexo**

**Número:** IF-2017-30165990-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES  
Martes 28 de Noviembre de 2017

**Referencia:** 1110-794-17-5 Información para el paciente

---

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=MINISTERIO DE MODERNIZACION,  
ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564  
Date: 2017.11.28 12:36:41 -03'00'

Patricia Ines Aprea  
Jefe I  
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos  
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología  
Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA -  
GDE  
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR,  
o=MINISTERIO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE  
MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT  
30715117564  
Date: 2017.11.28 12:36:42 -03'00'