



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000717-21-9

VISTO el EX-1-47-2002-000717-21-9 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. e I solicita autorización de nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KADCYLA® / TRASTUZUMAB EMTANSINE, autorizada por el Certificado N° 57.306.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16463, Decreto 150/92.

Que como surge de la documentación aportada, se han satisfecho los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

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

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a PRODUCTOS ROCHE S. A. Q. e I los nuevos prospectos e Información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada KADCYLA® / TRASTUZUMAB EMTANSINE, autorizada por el Certificado N° 57.306, que constan como documentos IF-2022-13576656-APN-DECBR#ANMAT; IF-2022-13576472-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 2º.- Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 57.306, cuando el mismo se presente acompañado de la copia autenticada de la presente Disposición.

ARTÍCULO 3º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente Disposición, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-1-47-2002-000717-21-9

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2022.03.22 11:49:35 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.03.22 11:49:37 -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 empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve esta *Información para el Paciente*, ya que puede tener que volver a leerla.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta reacciones adversas, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de reacciones adversas que no aparecen en esta *Información para el Paciente*. (Consulte la Sección 4. *Posibles reacciones adversas*).

Contenido de la *Información para el Paciente*

1. Qué es Kadcyla y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren Kadcyla
3. Cómo se le administra Kadcyla
4. Posibles reacciones adversas
5. Conservación de Kadcyla
6. Contenido del envase e información adicional

1. QUÉ ES KADCYLA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Qué es Kadcyla

Kadcyla contiene el principio activo trastuzumab emtansina, que está formado por dos partes que están unidas:

- 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 cancerosas estimulando su crecimiento. Cuando trastuzumab se une a HER2 puede detener el crecimiento de las células cancerosas y provocarles la muerte.
- DM1 – una sustancia anticancerosa que se activa una vez que Kadcyla entra en la célula cancerosa.

Para qué se utiliza Kadcylla

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

- Las células cancerosas contienen una gran cantidad de la proteína HER2 – su médico analizará sus células cancerosas para averiguarlo.
- Ya se les ha administrado el medicamento trastuzumab y un medicamento del grupo llamado taxanos.
- El cáncer se ha extendido a áreas próximas a la mama o a otras partes del cuerpo (metastatizado).
- El cáncer no se ha extendido a otras partes del cuerpo y el tratamiento se va a administrar después de la cirugía (el tratamiento después de la cirugía se llama terapia adyuvante).

2. QUÉ NECESITA SABER ANTES DE QUE LE ADMINISTREN KADCYLLA

No deben administrarle Kadcylla

- Si es alérgico a trastuzumab emtansina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (*consulte la Sección 6. Contenido del envase e información adicional*).

Si la condición anterior le aplica, no deben administrarle Kadcylla. Si no está seguro, consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Kadcylla.

Precauciones y advertencias

Consulte a su médico o enfermero antes de que le administren Kadcylla si:

- Ha manifestado alguna vez una reacción grave relacionada con la infusión durante el tratamiento con trastuzumab caracterizada por síntomas como rubefacción, escalofríos, fiebre, falta de respiración, dificultad para respirar, latido cardíaco rápido o disminución de la presión arterial.
- Está recibiendo tratamiento con medicamentos que fluidifican la sangre (por ejemplo, warfarina, heparina).
- Tiene cualquier antecedente de problemas hepáticos. Su médico le realizará análisis de sangre para comprobar su función hepática antes de iniciar el tratamiento y con regularidad durante el tratamiento.

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

Vigilancia de reacciones adversas

Kadcyla puede empeorar algunos trastornos ya existentes o producir reacciones adversas. *Consulte la Sección 4. Posibles reacciones adversas* para conocer con más detalle las reacciones adversas que hay que vigilar.

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

- **Problemas respiratorios:** Kadcyla puede causar trastornos respiratorios graves, como falta de respiración (en reposo o al realizar cualquier 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:** Kadcyla puede causar inflamación o daño a las células del hígado, que puede hacer que su hígado deje de funcionar normalmente. Cuando estas células del hígado están inflamadas o dañadas pueden liberar a la sangre una cantidad de sustancias específicas (enzimas hepáticas) superior a lo normal, que hace que las enzimas hepáticas estén elevadas en los análisis de sangre. En la mayoría de los casos no tendrá ningún síntoma. Uno de los síntomas 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 tratamiento.

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

- **Problemas cardíacos:** Kadcyla puede debilitar el músculo cardíaco. Cuando el músculo cardíaco está debilitado, pueden aparecer síntomas como falta de respiración en reposo o al dormir, dolor de pecho, hinchazón de piernas o brazos o sensación de latidos rápidos o irregulares. Su médico comprobará su función cardíaca antes de iniciar el tratamiento y con regularidad durante el tratamiento. Si nota cualquiera de los síntomas descritos, debe informar a su médico inmediatamente.
- **Reacciones relacionadas con la infusión o reacciones alérgicas:** Kadcyla puede causar rubefacción, escalofríos, fiebre, dificultad para respirar, disminución de la presión arterial, latido cardíaco rápido, hinchazón repentina de la cara o la lengua o problemas para tragar, durante o después de la infusión el primer día de tratamiento. Su médico o enfermero comprobará si manifiesta cualquiera de estas reacciones adversas. Si desarrolla una reacción, le disminuirá la velocidad de infusión o se la interrumpirá y puede que le den tratamiento para contrarrestar las reacciones adversas. La infusión puede continuar después de que los síntomas mejoren.

- **Hemorragias:** Kadcyła puede causar una disminución del número de plaquetas en la sangre. Las plaquetas participan en la coagulación de la sangre, 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:** Kadcyła puede causar daño a los nervios. Los síntomas que podría experimentar son hormigueo, dolor, entumecimiento, picazón, sensación de cosquilleo, alfileres o agujas en las manos y los pies. Su médico lo controlará para detectar signos y síntomas de problemas neurológicos.
- **Reacción en el lugar de la inyección:** Si usted presenta una sensación de ardor, dolor o sensibilidad en el lugar de la inyección durante la infusión, esto podría indicar que Kadcyła se ha filtrado fuera del vaso sanguíneo. Informe inmediatamente a su médico o enfermero. Si Kadcyła se ha filtrado fuera del vaso sanguíneo, puede producirse un aumento del dolor, decoloración, formación de ampollas y descamación de su piel (necrosis cutánea) en los días o semanas posteriores a la infusión.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si manifiesta alguna de las reacciones adversas mencionadas anteriormente.

Niños y adolescentes

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

Otros medicamentos y Kadcyła

Informe a su médico o enfermero si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

En particular, consulte con su médico o farmacéutico si está tomando lo siguiente:

- Medicamentos que fluidifican la sangre como warfarina o disminuyen la capacidad de formar coágulos de sangre como la aspirina.
- Medicamentos para el tratamiento de los hongos, como ketoconazol, itraconazol o voriconazol.
- Antibióticos para las infecciones, como claritromicina o telitromicina.
- Medicamentos contra el VIH, como atazanavir, indinavir, nelfinavir, ritonavir o saquinavir.
- Medicamento para la depresión denominado nefazodona.

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

Embarazo

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

- Antes de comenzar el tratamiento con Kadcyla, informe a su médico si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.
- Debe utilizar un método anticonceptivo eficaz para evitar que se quede embarazada durante el tratamiento con Kadcyla. Consulte a su médico para que le recomiende el método anticonceptivo que sea mejor para usted.
- Debe continuar con el método anticonceptivo durante al menos 7 meses después de su última dosis de Kadcyla. Consulte a su médico antes de dejar su método anticonceptivo.
- Los pacientes hombres o sus parejas femeninas deben utilizar también un método anticonceptivo eficaz.
- Informe inmediatamente a su médico si se queda embarazada durante el tratamiento con Kadcyla.

Lactancia

No debe amamantar durante el tratamiento con Kadcyla y hasta 7 meses después de que reciba la última infusión de Kadcyla. Se desconoce si los componentes de Kadcyla pasan a la leche materna. Consúltelo con su médico.

Conducción y uso de máquinas

No se espera que Kadcyla afecte a su capacidad para conducir, andar en bicicleta o usar herramientas o máquinas. Si manifiesta rubefacción, 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 mareos, no debe conducir, andar en bicicleta o usar herramientas y máquinas hasta que desaparezcan estos síntomas.

Información importante sobre alguno de los componentes de Kadcyla

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

3. CÓMO SE LE ADMINISTRA KADCYLA

Un médico o enfermero le administrará Kadcylla 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 Kadcylla por kilo de peso corporal. Su médico calculará la dosis correcta para usted.
- La primera infusión se administrará durante 90 minutos. Su médico o enfermero lo observará durante la infusión y al menos hasta 90 minutos después de terminarla, para comprobar si se producen reacciones adversas.
- Si la primera infusión es bien tolerada, la siguiente infusión se puede administrar durante 30 minutos. Será observado por un médico o enfermero durante la infusión y al menos 30 minutos después de terminarla, para comprobar si se producen reacciones adversas.
- El número de infusiones que le administren dependerá de cómo responda al tratamiento y qué indicación se esté tratando.
- Si manifiesta reacciones adversas, su médico puede decidir seguir administrándole el tratamiento, aunque puede utilizar una dosis más baja o retrasar o interrumpir el tratamiento.

Si olvidó usar Kadcylla

Si olvida o no acude a su cita para recibir Kadcylla, pida otra cita lo antes posible. No espere hasta la siguiente cita planificada.

Si interrumpe el tratamiento con Kadcylla

No deje de usar este medicamento sin consultarlo antes con su médico.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o enfermero.

4. POSIBLES REACCIONES ADVERSAS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir reacciones adversas, aunque no todas las personas las sufran.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si advierte alguna de las reacciones adversas graves siguientes:

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

- Kadcyła puede causar inflamación o daño a las células del hígado, que hace que las enzimas hepáticas estén elevadas en los análisis de sangre. Sin embargo, en la mayoría de los casos observados durante el tratamiento con Kadcyła, estas elevaciones son leves y temporales, no producen síntomas y no afectan a la función hepática.
- Hematomas y hemorragias espontáneas (como sangrado de nariz).
- Hormigueo, dolor, entumecimiento, picazón, sensación de cosquilleo, alfileres o agujas en las manos y los pies. Estos síntomas pueden indicar daño a los nervios.

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- Rubefacción, 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 son reacciones denominadas “reacciones relacionadas con la infusión”.
- Pueden aparecer problemas de corazón. La mayoría de los pacientes no tendrán síntomas de problemas de corazón. Si ocurren síntomas 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 personas)

- Inflamación de sus pulmones que puede producir problemas 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 ocurrir inflamación de la cara o lengua, problemas para tragar o dificultad para respirar.

Frecuencia no conocida

- Si la solución para infusión de Kadcyła se filtra en el área alrededor del lugar de infusión, puede producir dolor, decoloración, formación de ampollas y descamación de la piel (necrosis cutánea) en el lugar de infusión. Contacte con su médico o enfermero inmediatamente.

Informe inmediatamente a su médico o enfermero si advierte cualquiera de las reacciones adversas graves anteriores.

Otras reacciones adversas

Muy frecuentes

- Disminución del número de glóbulos rojos (mostrada en un análisis de sangre).
- Náuseas (vómitos).
- Diarrea.
- Sequedad en la boca.
- Infección del tracto urinario.
- Estreñimiento.
- Dolor de estómago.
- Tos.
- Dificultad para respirar.
- Inflamación de la boca.
- Dificultad para dormir.
- Dolor muscular o articular.
- Fiebre.
- Dolor de cabeza.
- Cansancio.
- Debilidad.

Frecuentes

- Escalofríos o síntomas similares a la gripe.
- Disminución de las concentraciones de potasio (mostrada en un análisis de sangre).
- Erupción cutánea.
- Disminución del número de glóbulos blancos (mostrada 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 provocar Kadcyła es un trastorno conocido como hiperplasia nodular regenerativa del hígado. Esta anomalía provoca cambios en la estructura del hígado. Los pacientes que presentan esta anomalía desarrollan múltiples nódulos en el hígado que pueden alterar la función hepática. Con el 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 sufre alguna de las reacciones adversas anteriores después de que haya interrumpido el tratamiento con Kadcyła, debe consultar a su médico o enfermero e informarle de que ha sido tratado 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) o escribiendo a argentina.safety@roche.com.

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

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

5. CONSERVACIÓN DE KADCYLA

Kadcyla será conservado por los profesionales sanitarios en el hospital o la 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. No congelar. ni agitar. Conservar los viales en su envase y estuche original para protegerlos de la luz.
- No congelar la solución reconstituida.
- No congelar la solución para infusión que contiene la solución reconstituida.
- Una vez preparada la solución 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.
- **Kadcyla 100 mg:** Un vial de polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión contiene 100 mg de trastuzumab emtansina. Tras la reconstitución, un vial de 5 ml de solución contiene 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.
- **Kadcyla 160 mg:** Un vial de polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión contiene 160 mg de trastuzumab emtansina. Tras la reconstitución, un vial de 8 ml de solución contiene 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.
- Los demás componentes son: sacarosa, ácido succínico, hidróxido de sodio y polisorbato 20. *Consulte la Sección 2. Qué necesita saber antes de que le administren Kadcyla, Información importante sobre alguno de los componentes de Kadcyla.*

Aspecto del producto y contenido del envase

- Kadcyła es un polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión de color blanco a blanquecino que se suministra en viales de vidrio.
- Los envases contienen 1 vial.

Fecha de última revisión: octubre 2021.

RI+EMA(IB0058+IB0059G)+ANMAT(Nvo link RA)+CDS: 9.0N/A+10.0C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INF. PACIENTE 1-47-2002-000717-21-9

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.11 13:41:10 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.11 13:41:10 -03:00

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

Kadcyla®
Trastuzumab emtansina
Roche

Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión

Industria suiza
Expendio bajo receta archivada

Composición

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

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

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

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

Acción terapéutica

Agente antineoplásico. Anticuerpo monoclonal.

Indicaciones

Cáncer de mama precoz (CMP)

Kadcyla, como agente único, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2 positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER2.

Revisión octubre 2021: FINAL.

1

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Kadcyla, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado irsecable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben reunir los requisitos siguientes:

- 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.

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 contra HER2 que contiene el anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-HER2 trastuzumab, unido mediante enlace covalente al inhibidor microtubular DM1 (un derivado de maitansina) a través del enlace tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). Emtansina representa el complejo MCC-DM1. Cada molécula de trastuzumab está conjugada con una media de 3,5 moléculas de DM1.

La conjugación del DM1 a trastuzumab confiere selectividad al agente citotóxico por las células de tumores que sobreexpresan HER2, lo que potencia el transporte intracelular de DM1 directamente hacia el interior de las células malignas. La unión a HER2 causa la internalización de trastuzumab emtansina mediada por el receptor y la consiguiente degradación de lisosomas, lo que da lugar a la liberación de catabolitos citotóxicos que contienen DM1 (principalmente lisina-MCC-DM1).

Trastuzumab emtansina combina los mecanismos de acción de trastuzumab y DM1:

- Trastuzumab emtansina, igual que trastuzumab, se une al subdominio IV del dominio extracelular (DEC) de HER2, así como a los receptores Fcγ y al complemento C1q. Además, trastuzumab emtansina, igual que trastuzumab, inhibe la liberación del DEC de HER2, así como la señalización a través de la vía fosfatidilinositol 3-kinasa (PI3-K) e interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) en células humanas de cáncer de mama que sobreexpresan HER2.
- DM1, el componente citotóxico de trastuzumab emtansina, se une a tubulina. Al inhibir la polimerización de tubulina, tanto DM1 como trastuzumab emtansina producen la detención del ciclo celular en la fase G2/M, lo que finalmente provoca la muerte celular por apoptosis. Los resultados de los ensayos de citotoxicidad *in vitro* muestran que DM1 es entre 20 y 200 veces más potente que los taxanos y los alcaloides de la vinca.

- El enlazador MCC está destinado a limitar la liberación sistémica y potenciar el transporte de DM1 hacia dianas específicas, lo que se demostró por la detección de niveles muy bajos de DM1 libre en plasma.

Eficacia clínica

Cáncer de mama precoz

Ensayo BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto de 1.486 pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo con tumor residual invasivo (pacientes que no habían logrado una respuesta patológica completa [RpC]) en la mama y/o los ganglios linfáticos axilares después de completar la terapia sistémica preoperatoria que incluyó quimioterapia y terapia dirigida a HER2. Los pacientes podían haber recibido más de una terapia dirigida a HER2. Los pacientes recibieron radioterapia y/o terapia hormonal concurrente con el tratamiento del estudio según las pautas locales. Se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran una sobreexpresión de HER2 definida como 3+ IHQ o cociente de amplificación ISH $\geq 2,0$ determinada en un laboratorio central. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir trastuzumab o trastuzumab emtansina. La asignación al azar se estratificó por el estadio clínico en el momento de la presentación (operable frente a inoperable), el estado del receptor hormonal, la terapia dirigida a HER2 preoperatoria (trastuzumab, trastuzumab más el agente[s] dirigido a HER2 adicional) y el estado ganglionar patológico evaluado después de la terapia preoperatoria.

Trastuzumab emtansina se administró por vía intravenosa a 3,6 mg/kg en el día 1 de un ciclo de 21 días. Trastuzumab se administró por vía intravenosa a 6 mg/kg en el día 1 de un ciclo de 21 días. Los pacientes fueron tratados con trastuzumab emtansina o trastuzumab durante un total de 14 ciclos, a menos que haya recurrencia de la enfermedad, retirada del consentimiento o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. Los pacientes que suspendieron el uso de trastuzumab emtansina podían completar la duración del tratamiento previsto para el estudio hasta 14 ciclos de terapia dirigida a HER2 con trastuzumab, si es apropiado según las consideraciones de toxicidad y la elección del investigador.

El objetivo principal de eficacia del estudio fue la sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI). La SLEI se definió como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la primera aparición de recurrencia de tumor de mama invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo local o regional ipsilateral, recurrencia a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral o muerte por cualquier causa. Las variables secundarias incluyeron SLEI, incluido el segundo cáncer primario no mamario, la sobrevida libre de enfermedad (SLE), la sobrevida global (SG) y el intervalo libre de recurrencia a distancia (ILRD).

La demografía del paciente y las características tumorales basales se equilibraron entre los grupos de tratamiento. La edad promedio fue de aproximadamente 49 años (rango de 23-80 años), 72,8% eran blancos, 8,7% eran asiáticos y 2,7% eran negros o afroamericanos. Todos menos cinco pacientes eran mujeres, tres hombres fueron incluidos en el grupo de trastuzumab y dos en el grupo de trastuzumab emtansina. El 22,5% de los pacientes se incluyeron en Norteamérica, el 54,2% en Europa y 23,3% en el resto del mundo. Las características pronósticas del tumor, incluido el estado del receptor hormonal (positivo: 72,3%, negativo: 27,7%), estadio clínico en el momento de la presentación (inoperable: 25,3%, operable: 74,8%) y el estado ganglionar patológico después de la terapia preoperatoria (ganglios positivos: 46,4%, ganglios negativos o no evaluados: 53,6%) fueron similares en los grupos del estudio.

La mayoría de los pacientes (76,9%) había recibido un régimen de quimioterapia neoadyuvante que contenía antraciclina. El 19,5% de los pacientes recibió otro agente dirigido a HER2 además de trastuzumab como componente de terapia neoadyuvante; el 93,8% de estos pacientes recibió pertuzumab. Todos los pacientes habían recibido taxano como parte de la quimioterapia neoadyuvante.

Se observó una mejora clínica y estadísticamente significativa en la SLEI en pacientes que recibieron trastuzumab emtansina en comparación con trastuzumab (HR = 0,50, IC del 95% [0,39, 0,64], $p < 0,0001$). Las estimaciones a 3 años de SLEI fueron del 88,3% frente al 77,0% en los grupos de trastuzumab emtansina frente a trastuzumab, respectivamente (*véanse la Tabla 1 y la Figura 1*).

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

	Trastuzumab n = 743	Trastuzumab emtansina n = 743
Objetivo primario		
Sobrevida libre de enfermedad invasiva (SLEI)		
Número (%) de pacientes con evento	165 (22,2%)	91 (12,2%)
HR [IC del 95%]	0,50 [0,39; 0,64]	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> , no estratificado)	< 0,0001	
Tasa libre de eventos a 3 años ² , % [IC del 95%]	77,02 [73,78; 80,26]	88,27 [85,81; 90,72]
Objetivos secundarios¹		
Sobrevida global (SG)		
Número (%) de pacientes con evento	56 (7,5%)	42 (5,7%)
HR [IC del 95%]	0,70 [0,47; 1,05]	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> , no estratificado)	0,0848	
Tasa de sobrevida a 5 años ² , % [IC del 95%]	86,8 [80,95; 92,63]	92,1 [89,44; 94,74]
SLEI incluyendo segundo cáncer primario no mamario³		
Número (%) de pacientes con evento	167 (22,5%)	95 (12,8%)
HR [IC del 95%]	0,51 [0,40; 0,66]	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> , no estratificado)	< 0,0001	
Tasa libre de eventos a 3 años ² , % [IC del 95%]	76,9 [73,65; 80,14]	87,7 [85,18; 90,18]

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

	Trastuzumab n = 743	Trastuzumab emtansina n = 743
Sobrevida libre de enfermedad (SLE)³		
Número (%) de pacientes con evento	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [IC del 95%]	0,53 [0,41; 0,68]	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> , no estratificado)	< 0,0001	
Tasa libre de eventos a 3 años ² , % [IC del 95%]	76,9 [73,65; 80,14]	87,41 [84,88; 89,93]
Intervalo libre de recurrencia a distancia (ILRD)³		
Número (%) de pacientes con evento	121 (16,3%)	78 (10,5%)
HR [IC del 95%]	0,60 [0,45; 0,79]	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> , no estratificado)	0,0003	
Tasa libre de eventos a 3 años ² , % [IC del 95%]	83,0 [80,10; 85,92]	89,7 [87,37; 92,01]

Datos desde el primer análisis intermedio 25 de julio de 2018.

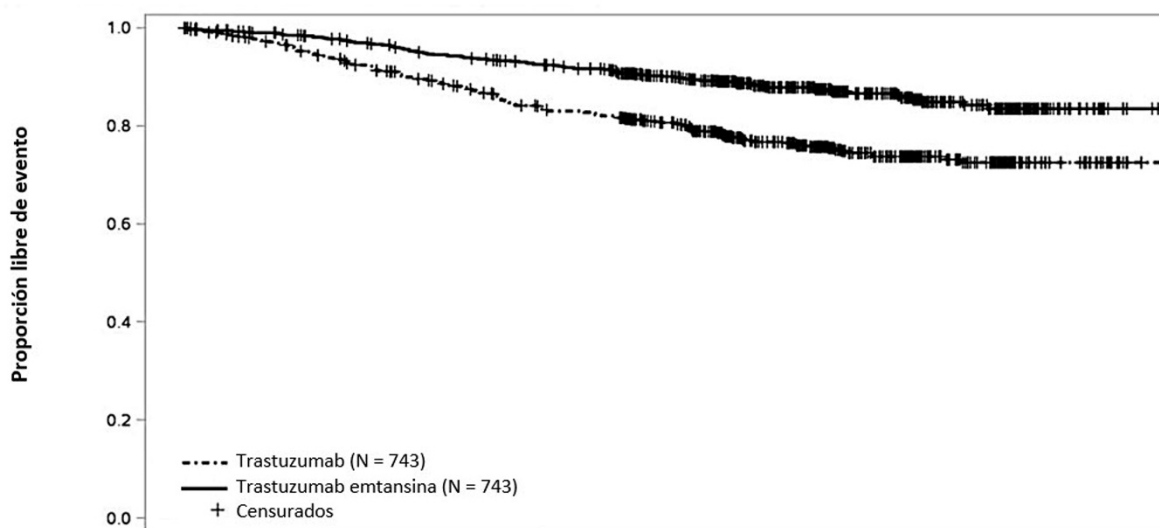
Clave para las abreviaturas (Tabla 1): HR = *Hazard ratio*; IC = Intervalos de confianza.

¹⁾ Pruebas jerárquicas aplicadas para SLEI y SG.

²⁾ Tasa libre de eventos a 3 años y tasa de supervivencia a 5 años derivadas de las estimaciones de Kaplan-Meier.

³⁾ Estos objetivos secundarios no se ajustaron por multiplicidad.

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



Trastuzumab emtansina											
Pacientes en riesgo	743	707	681	658	633	561	409	255	142	44	4
Pac. con evento ILRD	0	7	23	43	56	68	79	84	89	91	91
Pacientes censurados	0	29	39	42	54	114	255	404	513	608	648
Trastuzumab											
Pacientes en riesgo	743	676	635	594	555	501	342	220	119	38	4
Pac. con evento ILRD	0	22	55	85	116	131	152	161	164	165	165
Pacientes censurados	0	45	53	64	72	111	249	362	460	540	574
	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60

En KATHERINE, se observó un beneficio constante del tratamiento de trastuzumab emtansina para la SLEI en todos los subgrupos preespecificados evaluados, lo que respalda el resultado general.

Cáncer de mama metastásico

Ensayo TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Se realizó un ensayo clínico de fase III, multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (CMLA) irresecable o metastásico (CMM), que habían recibido previamente tratamiento con un taxano y trastuzumab, incluyendo pacientes tratados previamente en el entorno adyuvante, y que habían recaído durante el tratamiento adyuvante o en los 6 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 inclusión en el ensayo, era necesario confirmar en un laboratorio central si las muestras de tumores de mama eran HER2 positivo, lo que se define por una puntuación 3+ mediante IHQ o amplificación del gen mediante ISH. Las características iniciales de los pacientes y los tumores estaban bien balanceadas entre los grupos del tratamiento.

Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas eran aptos para participar en el estudio si no requerían tratamiento para el control de los síntomas. En el grupo de pacientes aleatorizados al tratamiento con trastuzumab emtansina, la mediana de edad era de 53 años, la mayoría eran mujeres (99,8%), la mayor parte eran caucásicos (72%) y el 57% presentaba enfermedad receptora de estrógenos y/o de progesterona positivo. En este ensayo se comparó la seguridad y eficacia de trastuzumab emtansina con la de lapatinib en combinación con capecitabina. Un total de 991 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento con trastuzumab emtansina o con lapatinib en combinación con capecitabina para recibir lo siguiente:

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

Las covariables principales de eficacia del ensayo fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un Comité de Revisión Independiente (CRI) y la supervivencia global (SG) (véanse Tabla 2 y Figuras 2 a 3).

Durante el ensayo clínico, se evaluó también el tiempo hasta la progresión sintomática, definido por una reducción de 5 puntos en la puntuación obtenida en la subescala *Trials Outcome Index-Breast* (TOI-B) del cuestionario *Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life* (FACT-B QoL). Una variación de 5 puntos en el TOI-B se considera clínicamente significativa. Kadcylla retrasó el tiempo hasta que el paciente notifica el síntoma de progresión durante 7,1 meses comparado con 4,6 meses para el grupo control (*Hazard ratio* 0,796 [0,667, 0,951]; valor de p 0,0121). Los datos son de un ensayo abierto y no se pueden extraer conclusiones firmes.

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

	Lapatinib + capecitabina n = 496	Trastuzumab emtansina n = 495
Objetivos principales		
Sobrevida libre de progresión (SLP) evaluada por el CRI		
Número (%) de pacientes con evento	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Mediana de duración de la SLP (meses)	6,4	9,6
HR (estratificado*)	0,650	
IC 95% del HR	(0,549; 0,771)	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> , estratificado*)	< 0,0001	
Sobrevida global (SG)**		
Número (%) de pacientes fallecidos	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Mediana de duración de la sobrevida (meses)	25,1	30,9
HR (estratificado*)	0,682	
IC 95% del HR	(0,548; 0,849)	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> *)	0,0006	

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

	Lapatinib + capecitabina n = 496	Trastuzumab emtansina n = 495
Objetivos secundarios importantes		
SLP evaluada por el investigador		
Número (%) de pacientes con evento	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Mediana de duración de la SLP (meses)	5,8	9,4
HR (IC 95%)	0,658 (0,560; 0,774)	
Valor p (prueba de <i>Log-Rank</i> *)	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)		
Pacientes con enfermedad medible	389	397
Número de pacientes con RO (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Diferencia (IC 95%)	12,7% (6,0; 19,4)	
Valor de p (prueba de chi-cuadrado de Mantel-Haenszel*)	0,0002	
Duración de la respuesta objetiva (meses)		
Cantidad de pacientes con RO	120	173
Mediana IC 95%	6,5 (5,5; 7,2)	12,6 (8,4; 20,8)

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

* 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 frente a > 1) y enfermedad visceral frente a no visceral.

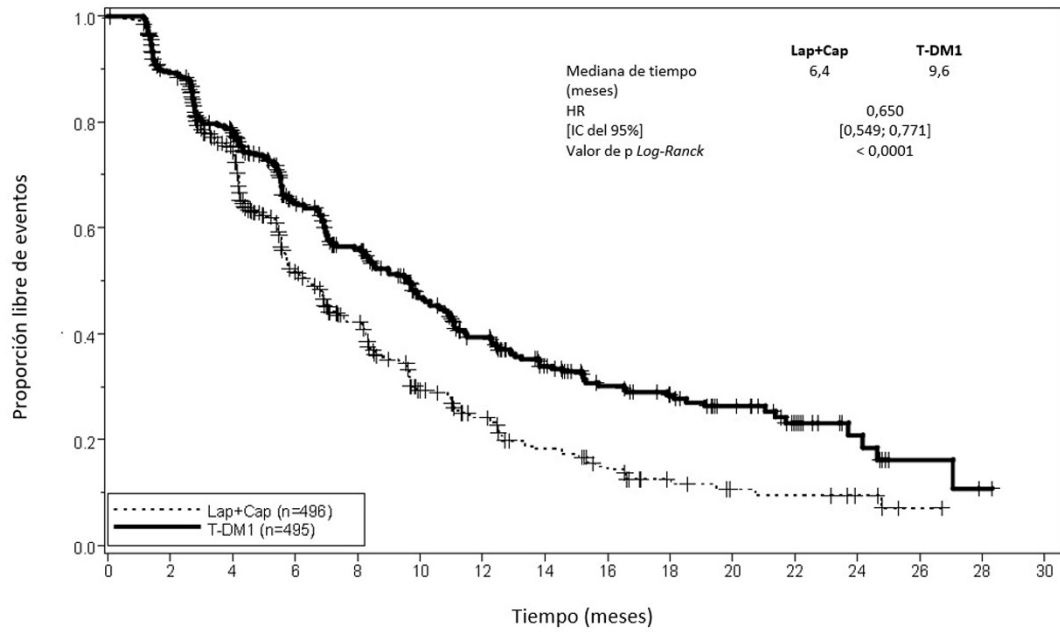
** El análisis intermedio de la SG se realizó cuando se observaron 331 eventos. Este análisis se consideró definitivo al observarse que se había traspasado el límite de eficacia.

Se observó un beneficio del tratamiento 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 anticancerosa sistémica en el entorno metastásico (n = 118); los *hazard ratios* para la SLP y la SG fueron 0,51 (IC 95%: 0,30, 0,85) y 0,61 (IC 95%: 0,32, 1,16), respectivamente. La mediana de SLP fue de 10,8 meses y la de SG no se alcanzó en el grupo tratado con trastuzumab emtansina, en comparación con 5,7 meses y 27,9 meses, respectivamente, que fueron los valores alcanzados en el grupo que recibió lapatinib y capecitabina.

Revisión octubre 2021: FINAL.

10

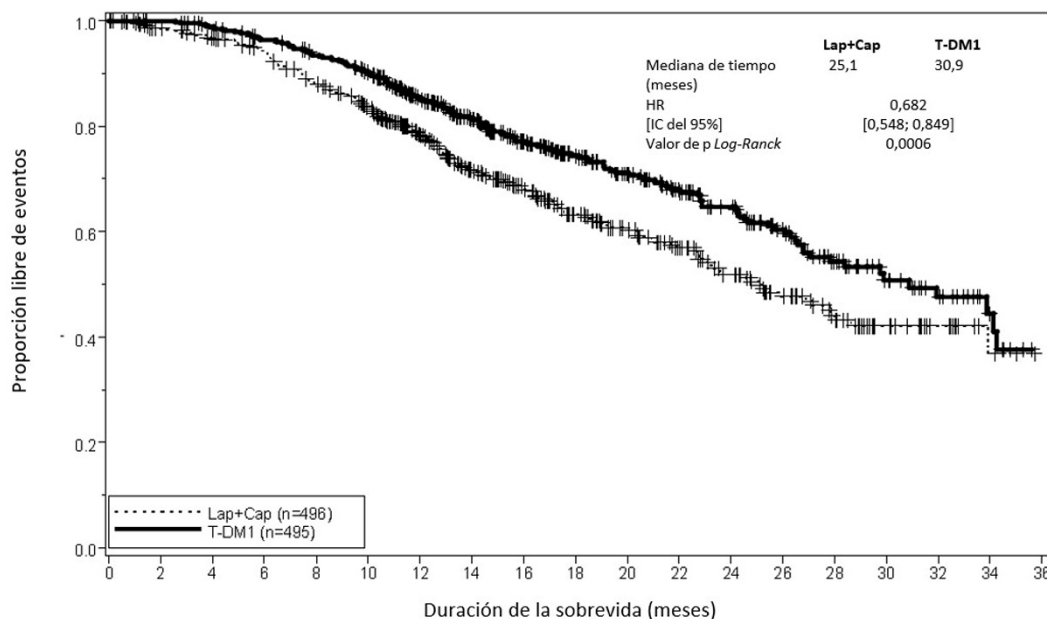
Figura 2. Curva Kaplan-Meier de la sobrevida libre de progresión evaluada por el CRI



N° de pacientes en riesgo	Tiempo (meses)															
	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Lap+Cap	496	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.
 La tasa de riesgo (HR) se calcula basándose en un modelo Cox estratificado; el valor de p se calcula basándose en una prueba *log-rank* estratificada.

Figura 3. Curva Kaplan-Meier de la sobrevida global



N° de pacientes en riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Lap+Cap	496	471	453	435	403	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; CRI: Comité de Revisión Independiente.
 La tasa de riesgo (HR) se calcula basándose en un modelo Cox estratificado; el valor de p se calcula basándose en una prueba log-rank estratificada.

En el ensayo 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 general. En el subgrupo de pacientes con enfermedad receptor hormonal negativo (n = 426), los *hazard ratios* para la SLP y la SG fueron 0,56 (IC 95%: 0,44, 0,72) y 0,75 (IC 95%: 0,54, 1,03), respectivamente. En el subgrupo de pacientes con enfermedad receptor hormonal positivo (n = 545), los *hazard ratios* para la SLP y la SG fueron 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), los *hazard ratios* para la SLP y la SG, basados en las evaluaciones del CRI, fueron 0,91 (IC 95%: 0,59, 1,42) y 0,96 (IC 95%: 0,54, 1,68), respectivamente. En pacientes ≥ 65 años de edad (n = 138 entre ambos grupos de tratamiento) los *hazard ratios* para la SLP y la SG fueron 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), los *hazard ratios* para la SLP y la SG fueron 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 pacientes de 75 años de edad o más, los *hazard ratios* para la SLP y la SG, basados en las evaluaciones del CRI, fueron 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 SLP o la SG, pero el número de pacientes era demasiado reducido (n = 25) para extraer conclusiones definitivas.

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

Ensayo TDM4450g

En este ensayo de fase II, multicéntrico, abierto, aleatorizado, se evaluaron los efectos de trastuzumab emtansina 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 trastuzumab emtansina por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 67) o trastuzumab administrado por vía intravenosa utilizando una dosis inicial de 8 mg/kg seguida de dosis de 6 mg/kg cada 3 semanas, más 75-100 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 70).

El objetivo principal del estudio era la SLP evaluada por el investigador. La mediana de la SLP fue de 9,2 meses en el grupo de trastuzumab más docetaxel y de 14,2 meses en el grupo que recibió trastuzumab emtansina (*hazard ratio*, 0,59; p = 0,035), tras 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 trastuzumab emtansina. La mediana de duración de la respuesta no se alcanzó con trastuzumab emtansina, mientras que fue de 9,5 meses en el grupo control.

Ensayo TDM4374g

En este ensayo de fase II, abierto, con un solo grupo de tratamiento, se evaluaron los efectos de trastuzumab emtansina en pacientes con CMLA o CMM HER2 positivo incurable. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con agentes dirigidos contra HER2 (trastuzumab y lapatinib) y quimioterapia (antraciclinas, taxanos y capecitabina) en el entorno neoadyuvante, adyuvante o de enfermedad localmente avanzada o metastásica. La mediana del número de agentes anticancerosos que habían recibido los pacientes en cualquiera de estos entornos era de 8,5 (rango, 5-19) y en el entorno de la enfermedad metastásica era de 7,0 (rango, 3-17), incluyendo todos los agentes específicos para el tratamiento del cáncer de mama.

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

Los análisis de eficacia principales fueron la TRO, basándose en la revisión radiológica 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).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los estudios realizados con trastuzumab emtansina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el cáncer de mama (véase *Posología y formas de administración para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica*).

Propiedades farmacocinéticas

El análisis farmacocinético poblacional no sugirió diferencias en la exposición a trastuzumab emtansina basadas en el estado de la enfermedad (adyuvante frente al entorno de la enfermedad metastásica).

Absorción

Trastuzumab emtansina se administra por vía intravenosa. No se han realizado estudios en otras vías de administración.

Distribución

En los pacientes del estudio TDM4370g/BO21977 y del estudio BO29738 que recibieron 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa cada 3 semanas, la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) media del ciclo 1 de trastuzumab emtansina alcanzada fue de 83,4 (\pm 16,5) μ g/ml y 72,6 (\pm 24,3) μ g/ml, respectivamente. Basándose en el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen central de distribución de trastuzumab emtansina tras administración por vía intravenosa 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, un componente de trastuzumab emtansina de molécula pequeña, 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

Basándose en el análisis de farmacocinética poblacional, tras la administración por vía intravenosa de trastuzumab emtansina a pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, la eliminación de trastuzumab emtansina fue de 0,68 l/día y la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) fue de 4 días, aproximadamente. No se observó acumulación de trastuzumab emtansina tras la administración repetida en infusión intravenosa cada 3 semanas.

En el análisis de farmacocinética poblacional, se observó que el peso corporal, la albúmina, la suma del mayor diámetro de las lesiones diana, de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), las concentraciones del dominio extracelular (DEC) circulante de HER2, las concentraciones iniciales de trastuzumab y los valores de aspartato aminotransferasa (AST), eran 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 estas covariables tengan una influencia clínicamente significativa sobre la exposición a trastuzumab emtansina. 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 total era limitada y no era clínicamente relevante. En estudios preclínicos, los catabolitos de trastuzumab emtansina, incluidos DM1, Lis-MCC-DM1 y MCC-DM1, son excretados principalmente en la bilis, con eliminación mínima en la orina.

Linealidad/no linealidad

Trastuzumab emtansina, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas, mostró una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 2,4 a 4,8 mg/kg; la eliminación fue más rápida en pacientes que recibieron dosis menores o iguales a 1,2 mg/kg.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que la edad no afectaba a la farmacocinética de trastuzumab emtansina. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de trastuzumab emtansina entre los pacientes < 65 años de edad (n = 577), los pacientes entre 65 y 75 años de edad (n = 78) y los pacientes > 75 años de edad (n = 16).

Pacientes con insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con insuficiencia renal. El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el *clearance* de creatinina no afecta a la farmacocinética de trastuzumab emtansina. La farmacocinética de trastuzumab emtansina 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) era similar a la de los pacientes con función renal normal (ClCr \geq 90 ml/min, n = 361). Los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr 15 a 29 ml/min) son limitados (n = 1), por lo tanto, no se puede hacer una recomendación posológica.

Pacientes con insuficiencia hepática

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

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

No se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético formal y no se han recopilado datos de farmacocinética poblacional en pacientes con insuficiencia hepática grave (*Child-Pugh clase C*).

Otras poblaciones especiales

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que la raza no parecía influir en la farmacocinética de trastuzumab emtansina. Puesto que la mayoría de los pacientes de los ensayos clínicos de trastuzumab emtansina eran mujeres, no se evaluó específicamente el efecto del sexo sobre la farmacocinética de trastuzumab emtansina.

Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología y/o farmacología en animales

La administración de trastuzumab emtansina fue bien tolerada en ratas y monos a dosis de hasta 20 y 10 mg/kg, respectivamente, que corresponden a 2.040 µg de DM1/m² 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 ≥ 10 mg/kg) y la toxicidad sobre los órganos reproductores (observada únicamente en ratas que recibieron dosis de 60 mg/kg), las toxicidades identificadas dependientes de la dosis 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 ≥ 20 mg/kg y ≥ 10 mg/kg, mielotoxicidad (disminución de los recuentos de plaquetas y leucocitos) / toxicidad hematológica, con dosis de ≥ 20 mg/kg y ≥ 10 mg/kg, y toxicidad en órganos linfoides con dosis de ≥ 20 mg/kg y ≥ 3 mg/kg, en ratas y monos, respectivamente.

Mutagenicidad

DM1 fue aneugénico o clastogénico en un ensayo 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 en animales para evaluar el efecto para la fertilidad con trastuzumab emtansina. Sin embargo, a partir de 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 llevado a cabo estudios específicos para el desarrollo embrionario en animales con trastuzumab emtansina. Se ha identificado toxicidad para el desarrollo con trastuzumab en el entorno clínico, aunque no se preveía en el programa de estudios preclínicos. Además, en estudios preclínicos se ha observado toxicidad para 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.

Posología y formas de administración

Kadcyla debe ser prescrito únicamente por un médico y administrado mediante infusión intravenosa bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos (es decir, con formación para atender reacciones alérgicas/anafilácticas a la infusión y en un entorno donde la disponibilidad de un equipo de reanimación sea inmediata [*véase Precauciones y advertencias*]).

Los pacientes tratados con trastuzumab emtansina deben tener tumores HER2 positivos, que se definen por una puntuación 3+ mediante inmunohistoquímica (IHQ) o un cociente $\geq 2,0$ mediante hibridación *in situ* (ISH), o por hibridación fluorescente *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 con los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no otro producto que contenga trastuzumab (por ejemplo, trastuzumab o trastuzumab deruxtecán).

Posología

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

La dosis inicial se debe administrar en infusión intravenosa de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la infusión y al menos hasta 90 minutos después de la primera infusión por si se produjeran fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión. Se debe controlar estrechamente el lugar de la infusión por si se produjera una posible infiltración subcutánea durante la administración. En el período poscomercialización se han observado casos de lesión epidérmica tardía o necrosis tras extravasación (véanse *Precauciones y advertencias* y *Reacciones adversas*).

Si la infusión anterior fue bien tolerada, las dosis siguientes de trastuzumab emtansina se pueden administrar en infusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser sometidos a observación durante la infusión y al menos hasta 30 minutos después de la infusión.

Si se observan síntomas relacionados con la infusión, se debe reducir la velocidad de infusión o se interrumpirá la administración de trastuzumab emtansina (véanse *Precauciones y advertencias* y *Reacciones adversas*). Trastuzumab emtansina se debe interrumpir en caso de que se produzcan reacciones a la infusión que pongan en peligro la vida.

Duración del tratamiento

Cáncer de mama precoz (CMP)

Los pacientes deben recibir tratamiento durante un total de 14 ciclos a no ser que se produzca recurrencia de la enfermedad o toxicidad no manejable.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad no manejable.

Modificación de la dosis

Para el manejo de las reacciones adversas sintomáticas, puede que sea necesaria la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con trastuzumab emtansina de acuerdo con las pautas que se proporcionan en este documento y en las Tablas 3 y 4.

Si se reduce la dosis de trastuzumab emtansina, no se debe aumentar la dosis posteriormente.

Tabla 3. Esquema de reducción de la dosis

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

Tabla 4. Guía para modificación de dosis

Modificaciones de dosis en pacientes con CMP		
Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Trombocitopenia	Grado 2-3 en el día del tratamiento (25.000 a < 75.000/mm ³)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a grado ≤ 1 (≥ 75.000/mm ³), y entonces vuelva a la dosis inicial. Si un paciente requiere 2 retrasos debido a trombocitopenia, considere reducir la dosis un nivel.
	Grado 4 en cualquier momento < 25.000/mm ³	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a grado ≤ 1 (≥ 75.000/mm ³), y entonces reducir la dosis un nivel.
Aumento de alanina aminotransferasa (ALT)	Grado 2-3 (> 3,0 a ≤ 20 x LSN en el día del tratamiento)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que los valores de ALT se restablezcan a grado ≤ 1, entonces reducir un nivel la dosis.
	Grado 4 (> 20 x LSN en cualquier momento)	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Aumento de aspartato aminotransferasa (AST)	Grado 2 (> 3,0 a ≤ 5 x LSN en el día del tratamiento)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la AST vuelva a grado ≤ 1, y entonces tratar al mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (> 5 a ≤ 20 x LSN en el día del tratamiento)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la AST se restablezca a grado ≤ 1, y entonces reducir un nivel la dosis.
	Grado 4 (> 20 x LSN en cualquier momento)	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Hiperbilirrubinemia	TBILI > 1,0 a ≤ 2,0 x LSN en el día del tratamiento	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la concentración de bilirrubina total se restablezca a grado ≤ 1,0 x LSN, y entonces reducir un nivel la dosis.
	TBILI > 2 x LSN en cualquier momento	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Lesión hepática inducida por fármacos (ILHIF)	Transaminasas séricas > 3 x LSN y bilirrubina total concomitante > 2 x LSN	Interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina si no existe otra causa probable para la elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina, por ejemplo, metástasis hepáticas o medicamentos concomitantes.

Tabla 4. Guía para modificación de dosis (continuación)

Modificaciones de dosis en pacientes con CMP		
Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Hiperplasia nodular regenerativa (HNR)	Todos los grados	Interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Neuropatía periférica	Grado 3-4	No administrar trastuzumab emtansina hasta reducción a grado ≤ 2 .
Disfunción ventricular izquierda	FEVI $< 45\%$	No administrar trastuzumab emtansina. Repetir valoración de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es $< 45\%$, interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
	FEVI $45\% \leq < 50\%$ y una disminución ≥ 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial*	No administrar trastuzumab emtansina. Medir de nuevo la FEVI en 3 semanas. Si la FEVI continúa $< 50\%$ y no se ha recuperado hasta $< 10\%$ puntos con respecto al nivel inicial, interrumpir trastuzumab emtansina.
	FEVI $45\% \leq < 50\%$ y una disminución < 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial*	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina. Medir de nuevo la FEVI en 3 semanas.
	FEVI $\geq 50\%$	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Insuficiencia cardíaca	ICC sintomática, DSVI grado 3-4 o insuficiencia cardíaca grado 3-4 o insuficiencia cardíaca grado 2 acompañada de FEVI $< 45\%$	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina
Toxicidad pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis	Interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Neumonitis relacionada con radioterapia	Grado 2	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina si no se resuelve con el tratamiento estándar.
	Grado 3-4	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.

Tabla 4. Guía para modificación de dosis (continuación)

Modificaciones de dosis en pacientes con CMM		
Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Trombocitopenia	Grado 3 (25.000 a < 50.000/mm ³)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a grado ≤ 1 (≥ 75.000/mm ³), y entonces vuelva a la dosis inicial.
	Grado 4 (< 25.000/mm ³)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a grado ≤ 1 (≥ 75.000/mm ³), y entonces reducir la dosis un nivel.
Aumento de transaminasas (AST/ALT)	Grado 2 (> 2,5 a ≤ 5 x LSN)	Tratar al mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (> 5 a ≤ 20 x LSN)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que los valores de AST/ALT se restablezcan a grado ≤ 2, entonces reducir la dosis un nivel.
	Grado 4 (> 20 x LSN)	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Hiperbilirrubinemia	Grado 2 (> 1,5 a ≤ 3 x LSN)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la concentración total de la bilirrubina se restablezca a grado ≤ 1, y entonces vuelva a la dosis inicial.
	Grado 3 (> 3 a ≤ 10 x LSN)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la concentración total de la bilirrubina se restablezca a grado ≤ 1, y entonces reducir la dosis un nivel.
	Grado 4 (> 10 x LSN)	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Lesión hepática inducida por fármacos (ILHIF)	Transaminasas en suero > 3 x LSN y bilirrubina total concomitante > 2 x LSN	Interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina si no existe otra causa probable para la elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina, por ejemplo, metástasis hepáticas o medicamentos concomitantes.

Tabla 4. Guía para modificación de dosis (continuación)

Modificaciones de dosis en pacientes con CMM		
Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Hiperplasia Nodular Regenerativa (HNR)	Todos los grados	Interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Disfunción ventricular izquierda	ICC sintomática	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
	FEVI < 40%	No administrar trastuzumab emtansina. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es < 40%, interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
	FEVI de 40% a ≤ 45% y una disminución ≥ 10 puntos porcentuales respecto al nivel inicial	No administrar trastuzumab emtansina. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado dentro de los 10 puntos porcentuales respecto al nivel inicial, interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
	FEVI de 40% a ≤ 45% y disminución a < 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas.
	FEVI > 45%	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Neuropatía periférica	Grado 3-4	No administrar trastuzumab emtansina hasta reducción a grado ≤ 2.
Toxicidad pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis	Interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina.

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

* Antes de empezar el tratamiento con trastuzumab emtansina.

Retrasos u omisiones de dosis

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

Revisión octubre 2021: FINAL.

22

Neuropatía periférica

El tratamiento con trastuzumab emtansina se debe interrumpir temporalmente en los pacientes que manifiesten neuropatía periférica de grado 3 o 4, hasta que ésta remita a grado ≤ 2 . Cuando se reanude el tratamiento, se puede considerar la reducción de la dosis de acuerdo con el esquema de reducción de dosis (véase Tabla 3).

Poblaciones especiales

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, puesto que no existe una recomendación de uso específica para la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama.

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad. No se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia en pacientes ≥ 75 años de edad debido a que existen pocos datos en este subgrupo. Sin embargo, para pacientes ≥ 65 años de edad, el análisis del subgrupo de 345 pacientes del estudio MO28231 muestra una tendencia a mayores incidencias de AA de grado 3, 4 y 5, AAG y AA que conducen a la suspensión/interrupción del tratamiento, mostrando una incidencia similar de AA de grado 3 y superiores cuando se analizan los AA clasificados como relacionados con el medicamento.

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 necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*). No se puede determinar la necesidad potencial de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave debido a que no hay datos suficientes y, por consiguiente, estos pacientes deben ser controlados estrechamente.

Pacientes con insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática se debe realizar con precaución debido a la hepatotoxicidad conocida observada con trastuzumab emtansina (véanse *Precauciones y advertencias, y Características farmacológicas – Propiedades, Propiedades farmacocinéticas*).

Formas de administración

Kadcyla se administra por vía intravenosa. Trastuzumab emtansina debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrarse en infusión intravenosa. No se debe administrar en pulso o bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, véase *Observaciones particulares*.

Contraindicaciones

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

Precauciones y advertencias

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

Para evitar errores con los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no otro producto que contenga trastuzumab (por ejemplo, trastuzumab o trastuzumab deruxtecán).

Trombocitopenia

Se notificó frecuentemente trombocitopenia, o disminución del recuento de plaquetas, con trastuzumab emtansina 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 comprobar los recuentos de plaquetas antes de administrar cada dosis de trastuzumab emtansina. Los pacientes que presenten trombocitopenia ($\leq 100.000/\text{mm}^3$) y los pacientes que reciban anticoagulantes (por ejemplo, warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular) deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento con trastuzumab emtansina. Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes con recuentos 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 trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) (*véase Posología y formas de administración*).

Hemorragia

Se han notificado casos de eventos hemorrágicos con trastuzumab emtansina, incluyendo en el sistema nervioso central, hemorragias respiratoria y gastrointestinal. Algunos de estos eventos de sangrado han tenido un resultado mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes presentaban trombocitopenia o estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante o antiplaquetario; en otros casos, no había factores adicionales de riesgo conocidos. Cuando se utilice con estos agentes se debe hacer con precaución y se debe considerar realizar un seguimiento adicional cuando el uso concomitante sea clínicamente necesario.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad, principalmente en forma de aumentos asintomáticos de las concentraciones de las transaminasas séricas (transaminitis grado 1 - 4), durante el tratamiento con trastuzumab emtansina en ensayos clínicos (*véase Reacciones adversas*). Los aumentos de las transaminasas fueron generalmente transitorios, alcanzando valores máximos el día 8 tras la administración del tratamiento y restableciéndose posteriormente a grado 1 o menor antes del ciclo siguiente. Se ha observado también un efecto acumulativo en las transaminasas (la proporción de pacientes con anomalías de ALT/AST de grado 1 – 2 aumenta con los ciclos sucesivos).

En la mayoría de los casos, en los pacientes con transaminasas elevadas, las transaminasas se restablecieron a grado 1 o a valores normales en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis de trastuzumab emtansina (*véase Reacciones adversas*).

En pacientes tratados con trastuzumab emtansina se han observado trastornos hepatobiliares graves, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado, que en algunos casos tuvieron un desenlace mortal debido a daño hepático inducido por medicamentos. La presencia de comorbilidades y/o el uso concomitante de medicamentos con potencial hepatotóxico conocido podrían haber confundido la causa de los casos observados.

Se debe monitorizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y de administrar cada dosis. Los pacientes con un aumento de ALT respecto al valor inicial (por ejemplo, debido a metástasis hepáticas) pueden estar predispuestos a daño hepático con un riesgo mayor de evento hepático grado 3 – 5 o aumento de la función hepática analizada. Las pautas para la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en caso de aumentos 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 de pacientes tratados con trastuzumab emtansina. La HNR es un trastorno hepático raro que se caracteriza por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos; la HNR puede dar lugar a hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR se puede confirmar únicamente 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 (TAC) del hígado, aunque las concentraciones de transaminasas sean normales y no presenten otras manifestaciones de cirrosis. Si se diagnostica HNR, se deberá interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina.

Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes con concentraciones de transaminasas séricas > 2,5 x LSN o de bilirrubina total > 1,5 x LSN antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento con trastuzumab emtansina se debe interrumpir permanentemente en los pacientes que presenten concentraciones de transaminasas séricas > 3 x LSN conjuntamente con bilirrubina total > 2 x 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*).

Neurotoxicidad

En los ensayos clínicos con trastuzumab emtansina se ha notificado neuropatía periférica, principalmente de grado 1 y predominantemente sensorial. Los pacientes con CMM que presentaban neuropatía periférica de grado ≥ 3 y los pacientes con CMP que presentaban neuropatía periférica de grado ≥ 2 en el inicio, fueron excluidos de los ensayos clínicos. El tratamiento con trastuzumab emtansina se debe interrumpir temporalmente en los pacientes que manifiesten neuropatía periférica de grados 3 o 4 hasta que los síntomas se resuelvan o remitan a grado ≤ 2 . Se debe controlar clínicamente a los pacientes de forma continuada para detectar signos o síntomas de neurotoxicidad.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con trastuzumab emtansina tienen mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda. Se han observado valores de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 40% en pacientes tratados con trastuzumab emtansina, por consiguiente, 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 a partir de 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/m²).

Se deben realizar pruebas convencionales (ecocardiograma o angiografía radioisotópica [MUGA]) para valorar la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento y también a intervalos regulares (por ejemplo, cada tres meses) durante el tratamiento. En los casos que presenten disfunción ventricular izquierda, se debe retrasar o interrumpir el tratamiento, según sea necesario (*véase Posología y formas de administración*).

En los ensayos clínicos se requería que los pacientes presentasen una FEVI basal $\geq 50\%$. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), arritmias cardíacas graves que requiriesen 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 ensayos clínicos.

Se observaron eventos de disminución de la FEVI > 10% desde el inicio y/o ICC en un estudio observacional (BO39807) de pacientes con CMM con FEVI inicial de 40-49% en entorno real. La decisión de administrar trastuzumab emtansina en pacientes con CMM con baja FEVI sólo se debe tomar tras una cuidadosa evaluación beneficio riesgo y se debe vigilar estrechamente la función cardíaca en estos pacientes (*véase Reacciones adversas*).

Toxicidad pulmonar

En los ensayos clínicos de trastuzumab emtansina se han informado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo neumonitis, algunos de los cuales condujeron a síndrome de dificultad respiratoria aguda o la muerte del paciente (*véase Reacciones adversas*). Los signos y síntomas incluyen disnea, tos, fatiga e infiltrados pulmonares.

Se recomienda interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina si se diagnostica EPI o neumonitis, a excepción de la neumonitis por radiación en el entorno adyuvante. En este caso para grado ≥ 3 o para grado 2 que no responda al tratamiento estándar, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina (*véase Posología y formas de administración*).

Los pacientes que presenten disnea en reposo debido a complicaciones de la enfermedad maligna avanzada, a comorbilidades, y recibiendo de manera concurrente radiación pulmonar pueden tener mayor riesgo de eventos pulmonares.

Reacciones relacionadas con la infusión

Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes que hubieran requerido la interrupción permanente del tratamiento con trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), por lo que el tratamiento con trastuzumab emtansina no está recomendado en estos pacientes. 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 síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (*véase Reacciones adversas*). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron transcurridas entre varias horas y un día después de terminar la infusión. El tratamiento se debe interrumpir en pacientes con RRI graves, hasta que se observe la resolución de los signos y síntomas. La consideración de reanudar el tratamiento se debe basar en la evaluación clínica de la gravedad de la reacción. El tratamiento se deberá interrumpir permanentemente en caso de que se manifieste una RRI que ponga en peligro la vida (*véase Posología y formas de administración*).

Reacciones de hipersensibilidad

Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes que hubieran requerido la interrupción permanente del tratamiento con trastuzumab por hipersensibilidad, por lo que el tratamiento con trastuzumab emtansina no está recomendado en estos pacientes.

Los pacientes deben ser sometidos a estrecha observación por si se produjeran reacciones de hipersensibilidad/alérgicas, ya que pueden tener la misma presentación clínica que una RRI. Se han observado reacciones anafilácticas graves con trastuzumab emtansina en los ensayos clínicos. Debe haber medicamentos disponibles para tratar dichas reacciones, así como un equipo de urgencia disponible para su uso inmediato. En caso de que se manifieste una reacción de hipersensibilidad verdadera (cuya gravedad de la reacción aumenta con las infusiones posteriores), se deberá interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina.

Reacciones en el lugar de la inyección

La extravasación de trastuzumab emtansina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local. De forma excepcional, pueden producirse casos de lesiones tisulares graves y necrosis epidérmica. Si se produce una extravasación, la infusión debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe ser examinado con regularidad, ya que puede producirse necrosis en los días o semanas posteriores a la infusión.

Contenido de sodio en los excipientes

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

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de trastuzumab emtansina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja. 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 informar a los pacientes que manifiesten reacciones relacionadas con la infusión (sofocos, escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia) 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 efectivos durante el tratamiento con trastuzumab emtansina y hasta 7 meses después de recibir la última dosis de trastuzumab emtansina. Los pacientes hombres o sus parejas femeninas también deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de trastuzumab emtansina en mujeres embarazadas. Trastuzumab, un componente de trastuzumab emtansina, puede causar daño o muerte fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En el entorno poscomercialización se han notificado 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 trastuzumab emtansina que inhibe el microtúbulo, sea teratogénico y potencialmente embriotóxico (véase *Características farmacológicas – Propiedades, Datos preclínicos sobre seguridad*).

No se recomienda utilizar trastuzumab emtansina durante el embarazo y se debe informar a las mujeres de la posibilidad de que este medicamento cause daño fetal antes de que se queden embarazadas. Las mujeres que se queden embarazadas deben contactar inmediatamente con su médico. Si una mujer embarazada es tratada con trastuzumab emtansina, se recomienda que un equipo multidisciplinario realice un estrecho seguimiento.

Lactancia

Se desconoce si trastuzumab emtansina se excreta en la leche materna. Puesto que muchos medicamentos se excretan en la leche materna humana y debido 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 trastuzumab emtansina. Las mujeres pueden reanudar la lactancia 7 meses después de terminar el tratamiento.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con trastuzumab emtansina.

Interacciones

Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacciones.

Los estudios de metabolismo *in vitro* en microsomas hepáticos humanos sugieren que 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 uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 es inevitable, se considerará retrasar el tratamiento con trastuzumab emtansina 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 retrasar el tratamiento con trastuzumab emtansina durante el uso concomitante de 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 trastuzumab emtansina se ha evaluado en 2.611 pacientes con cáncer de mama en ensayos clínicos. En esta población de pacientes:

- Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) graves más frecuentes (> 0,5% de los pacientes) fueron hemorragia, fiebre, trombocitopenia, disnea, dolor abdominal, dolor musculoesquelético y vómitos.
- Las RAM más frecuentes ($\geq 25\%$) con trastuzumab emtansina fueron náuseas, fatiga, dolor musculoesquelético, hemorragias, dolor de cabeza, elevación de las transaminasas, trombocitopenia y neuropatía periférica. La mayoría de las RAM notificadas fueron de grado 1 o 2 de gravedad.
- Las RAM de grado ≥ 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 e hipopotasemia.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 5 se presentan las RAM observadas en 2.611 pacientes tratados con trastuzumab emtansina. Las RAM se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación por órganos y sistemas (SOC) del MedDRA y por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia y SOC, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las RAM se notificaron utilizando los criterios NCI-CTCAE para la evaluación de la toxicidad.

Revisión octubre 2021: FINAL.

30

Tabla 5. Tabla de las RAM notificadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en los ensayos clínicos

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

Tabla 5. Tabla de las RAM notificadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en los ensayos clínicos (continuación)

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, sequedad bucal, dolor abdominal	Dispepsia, sangrado gingival	
<i>Trastornos hepato biliares</i>	Transaminasas elevadas	Fosfatasa alcalina en sangre elevada y bilirrubina en sangre elevada	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	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</i>	Fatiga, fiebre, astenia	Edema periférico, escalofríos	Extravasación en el sitio de la inyección
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		Reacciones asociadas a la infusión	Neumonitis por radiación

La Tabla 5 muestra los datos agrupados del período de tratamiento general en los estudios de CMM (n = 1.871, mediana de ciclos de trastuzumab emtansina fue 10) y en KATHERINE (n = 740, la mediana del número de ciclos fue 14).

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Trombocitopenia

Se notificó trombocitopenia, o disminución del recuento de plaquetas, en el 24,9% de los pacientes con CMM incluidos en los ensayos clínicos con trastuzumab emtansina y fue la reacción adversa más frecuente que requirió la suspensión del tratamiento (2,6%). Se reportó trombocitopenia en un 28,5% de los pacientes con CMP incluidos en ensayos clínicos con trastuzumab emtansina y fue la reacción adversa más reportada en todos los grados y grados ≥ 3 , así como la reacción adversa más reportada que dio lugar a suspensión de tratamiento (4,2%), interrupciones de dosis, y reducciones de dosis. La trombocitopenia fue de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$) en la mayoría de los pacientes, el punto más bajo se alcanzó hacia el día 8 y los recuentos se restablecieron generalmente a grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) antes de administrar la siguiente dosis programada. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron más altas en los pacientes asiáticos. Independientemente de la raza, la incidencia de eventos de grado 3 o 4 ($< 50.000/\text{mm}^3$) fue del 8,7% en los pacientes con CMM tratados con trastuzumab emtansina y 5,7% en pacientes con CMP. Para las modificaciones de la dosis en caso de trombocitopenia, véanse *Posología y formas de administración*, y *Precauciones y advertencias*.

Hemorragia

Se notificaron eventos hemorrágicos en un 34,8% de los pacientes con CMM en ensayos clínicos con trastuzumab emtansina y la incidencia de eventos hemorrágicos graves (grado ≥ 3) fue del 2,2%. Se notificaron eventos hemorrágicos en el 29% de los pacientes con CMP y la incidencia de hemorragia grave (grado ≥ 3) fue 0,4% incluyendo un caso de grado 5. En algunos de los casos observados, los pacientes presentaban trombocitopenia o estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante o antiplaquetario. En otros casos, no había factores adicionales de riesgo conocidos. Se han observado casos de hemorragias con resultado mortal en CMM y CMP.

Transaminasas elevadas (AST/ALT)

Se han observado elevaciones (de grado 1 – 4) de las transaminasas séricas durante el tratamiento con trastuzumab emtansina en los ensayos clínicos (véase *Precauciones y advertencias*). Estas elevaciones fueron generalmente transitorias. Se ha observado un efecto acumulativo de trastuzumab emtansina sobre las transaminasas y los valores se restablecieron generalmente al interrumpir el tratamiento. Se notificaron elevaciones de transaminasas en el 24,2% de los pacientes de los ensayos clínicos de CMM. Se notificaron elevaciones de AST y ALT de grado 3 o 4 en el 4,2% y el 2,7% de los pacientes con CMM respectivamente, y normalmente se produjeron en los primeros ciclos de tratamiento (1-6). Se ha notificado una elevación en las transaminasas en el 32,4% de los pacientes con CMP. Una elevación de transaminasas grado 3 y 4 fue notificada en un 1,5% de los pacientes con CMP. En general, los eventos hepáticos de grado ≥ 3 no se asociaron con un resultado clínico desfavorable; los valores observados posteriormente durante el seguimiento tendieron a mostrar una recuperación a rangos que permitieron al paciente permanecer en el ensayo y continuar recibiendo el tratamiento del mismo con la misma 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 las modificaciones de la dosis en caso de transaminasas elevadas véanse *Posología y formas de administración*, y *Precauciones y advertencias*.

Disfunción ventricular izquierda

Se notificó disfunción ventricular izquierda en el 2,2% de los pacientes de los ensayos clínicos de CMM con trastuzumab emtansina. La mayoría de los eventos observados fueron reducciones asintomáticas de la FEVI de grado 1 o 2. Se notificaron eventos de grado 3 o 4 en el 0,4% de los pacientes con CMM. En un estudio observacional (BO39807), aproximadamente el 22% (7 de 32) de pacientes con CMM que inician trastuzumab emtansina con FEVI inicial de 40-49%, experimentaron una disminución de la FEVI > 10% desde el inicio y/o ICC; la mayoría de estos pacientes presentaban otros factores de riesgo cardiovascular. Hubo disfunción ventricular izquierda en el 3,0% de los pacientes con CMP, siendo de grado 3 o 4 en el 0,5% de los pacientes. Para modificaciones de dosis en caso de disminución de FEVI, véanse *Tabla 4 en Posología y formas de administración y Precauciones y advertencias*).

Neuropatía periférica

Se notificó neuropatía periférica, principalmente de grado 1 y predominantemente sensorial en ensayos clínicos de trastuzumab emtansina. En pacientes con CMM, la incidencia general de neuropatía periférica fue de 29,0% y 8,6% para grado ≥ 2 . En pacientes con CMP, la incidencia general fue de 32,3% y 10,3% para grado ≥ 2 .

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: rubefacción, escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo y taquicardia. Se notificaron RRI en el 4,0% de los pacientes con CMM de los ensayos clínicos con trastuzumab emtansina, observándose seis eventos de grado 3 y ninguno de grado 4. Se reportaron RRI en 1,6% de los pacientes con CMP, sin notificación de reacciones grado 3 o 4. Las RRI se resolvieron en el transcurso de varias horas y un día después de terminar la infusión. No se observó una relación con la dosis en los ensayos 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

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 2,6% de los pacientes con CMM de los ensayos con trastuzumab emtansina, con un evento de grado 3 y uno de grado 4. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 2,7% de los pacientes con CMP, siendo de grado 3 o 4 en el 0,4% de los pacientes. En general, la mayoría de estas reacciones de hipersensibilidad 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*.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe una potencial respuesta inmune a trastuzumab emtansina. Un total de 1.243 pacientes de siete estudios clínicos fueron evaluados en múltiples momentos en el tiempo en busca de respuestas de anticuerpos antiterapéuticos (ATT) contra trastuzumab emtansina. Después de la dosis de trastuzumab emtansina, el 5,1% (63/1.243) de los pacientes dieron positivo a los anticuerpos anti-trastuzumab emtansina en múltiples momentos en el tiempo posteriores a la dosis. En los estudios de fase I y fase II, el 6,4% (24/376) de los pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-trastuzumab emtansina. En el estudio EMILIA (TDM4370g/BO21977), el 5,2% (24/466) de los pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-trastuzumab emtansina, de los cuales 13 también fueron positivos para anticuerpos neutralizantes. En el estudio KATHERINE (BO27938), el 3,7% (15/401) de los pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-trastuzumab emtansina, de los cuales 5 también fueron positivos para anticuerpos neutralizantes. Debido a la baja incidencia de ATA, no se pueden establecer conclusiones sobre el impacto de los anticuerpos anti-trastuzumab emtansina en la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de trastuzumab emtansina.

Extravasación

En los ensayos clínicos con trastuzumab emtansina, se han observado reacciones debidas a extravasación. Estas reacciones fueron generalmente leves o moderadas, e incluyeron eritema, sensibilidad, irritación de la piel, dolor o inflamación en la zona de administración de la infusión. Estas reacciones se han observado con más frecuencia en las 24 horas siguientes a la administración de la infusión. En el período poscomercialización, se han observado de forma excepcional casos de lesión epidérmica o necrosis tras extravasación en los días o semanas posteriores a la infusión. En estos momentos, no se conoce el tratamiento específico para la extravasación de trastuzumab emtansina (*véase Precauciones y advertencias*).

Anomalías analíticas

Las Tablas 6 y 7 muestran las anomalías analíticas observadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en los ensayos TDM4370g/BO21977/EMILIA y BO27938/KATHERINE.

Tabla 6. Anomalías analíticas observadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en el ensayo TDM4370g/BO21977/EMILIA

Parámetros	Trastuzumab emtansina (n = 490)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<i>Hepático</i>			
Bilirrubina elevada	21	< 1	0
AST elevada	98	8	< 1
ALT elevada	82	5	< 1
<i>Hematológico</i>			
Disminución del recuento de plaquetas	85	14	3
Disminución de la concentración de hemoglobina	63	5	1
Disminución del recuento de neutrófilos	41	4	< 1
<i>Potasio</i>			
Disminución de la concentración de potasio	35	3	< 1

Tabla 7. Anomalías analíticas observadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en el ensayo BO27938/KATHERINE

Parámetros	Trastuzumab emtansina (n = 740)		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hepático			
Bilirrubina elevada	11	0	0
AST elevada	79	< 1	0
ALT elevada	55	< 1	0
Hematológico			
Disminución del recuento de plaquetas	51	4	2
Disminución de la concentración de hemoglobina	31	1	0
Disminución del recuento de neutrófilos	24	1	0
Potasio			
Disminución de la concentración de potasio	26	2	< 1

Comunicación de reportes de reacciones adversas

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

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

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

Sobredosificación

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de trastuzumab emtansina. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado. Se han notificado 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 de muerte, 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 trastuzumab emtansina.

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

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

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

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

Observaciones particulares

Incompatibilidades

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

No se deben utilizar soluciones de glucosa (al 5%) para la reconstitución o la dilución, ya que esto causa la agregación de la proteína.

Período de vida útil

Vida útil de la solución reconstituida

Se ha demostrado estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida durante un máximo de 24 horas, a temperatura entre 2°C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, 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 Kadcyly diluida en bolsas 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. No congelar ni agitar. Conservar los viales en su envase y estuche original para protegerlos de la luz.

Forma reconstituida

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

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y disolución, véase “Período de vida útil”.

Naturaleza y contenido del envase

Vial de 15 ml (100 mg) o 20 ml (160 mg) de vidrio de tipo I, cerrado con un tapón de 20 mm de caucho butílico para liofilizado laminado de fluororresina, con doble toma de aire, sellado con una cápsula de aluminio de 20 mm provista de un disco de plástico fácil de arrancar (*flip-off*).

Envase con 1 vial.

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 Kadcyla se debe diluir en bolsas de infusión de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin látex ni PVC.

Se debe utilizar un filtro en línea de poliétersulfona (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 con los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no otro producto que contenga trastuzumab (por ejemplo, trastuzumab o trastuzumab deruxtecán).

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.
- Girar el vial con suavidad hasta que el concentrado esté completamente disuelto. No agitar.

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color, antes de que sea administrada. La solución reconstituida debe estar libre de partículas visibles y debe ser de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a marrón claro. La solución reconstituida no se debe utilizar si contiene partículas visibles o si está turbia o ha cambiado de color.

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 añadir 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. No deben utilizarse soluciones de glucosa (5%) (*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 poliétersulfona (PES) de 0,20 µm o 0,22 µm. Sin embargo, es necesario el uso de un filtro en línea de poliétersulfona (PES) de 0,20 µm o 0,22 µm cuando se utilice la solución de 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para infusión. Una vez preparada la infusión, se debe administrar inmediatamente. No congelar ni agitar la infusión durante el almacenamiento.

Eliminación

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

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

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

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

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Presentación

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

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

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

Por: F. Hoffmann-La Roche Ltd.
Kaiseraugst, Suiza

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

Servicio de Atención al Cliente (Argentina):
0800-77-ROCHE (76243)

Fecha de última revisión: octubre 2021.

RI+EMA(1B0058+1B0059G)+ANMAT(Nvo link RA)+CDS: 9.0N/A+10.0C.



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
Las Malvinas son argentinas

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO 1-47-2002-000717-21-9

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 41 pagina/s.

Digitally signed by Gestion Documental Electronica
Date: 2022.02.11 13:41:28 -03:00

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2022.02.11 13:41:29 -03:00