



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7 251 0**

BUENOS AIRES, **29 NOV 2013**

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-970-12-3 del registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma Productos Roche S.A.Q. e I solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto KADCYLA<sup>®</sup> / TRASTUZUMAB EMTANSINE, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 3397/12.

Que a fojas 1927 a 1945 de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación realizado en forma



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 7250

conjunta por las diferentes áreas de evaluación farmacéutica y biológica, pre-clínica y clínica de esta Administración Nacional, mediante el cual se concluye que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance riesgo-beneficio, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la autorización de comercialización del producto KADCYLA® para la indicación solicitada.

Que asimismo, las mencionadas áreas técnicas, en el aludido informe, enumeran las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea "bajo receta archivada"; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biotecnológico desarrollada como similar a la especialidad medicinal tomada como referente deberá cumplir con el plan de gestión de riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento; y 3) que considera necesario incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud Nº 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

7 2 5 0

brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT N° 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que en atención a lo sugerido en el informe técnico y teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcrita, corresponde incluir al producto KADCYLA® / TRASTUZUMAB EMTANSINE dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT N° 3683/11 y complementarias.

Que con relación al Plan de Gestión de Riesgo (PGR), se advierte que la recurrente lo ha presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia por Expediente N° 1-47-432-13-0 a los efectos de solicitar



DISPOSICIÓN N° 7250

*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
A.N.M.A.T.

su evaluación, debiendo contar con su aprobación con anterioridad a la comercialización del producto en el mercado.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que se han aprobado los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma Productos Roche S.A.Q. e I y a la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 7 251 0

ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial KADCYLA® y nombre genérico TRASTUZUMAB EMTANSINE, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2., será importada a la República Argentina por Productos Roche S.A.Q. e I con los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2°.- Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados Proyectos de rótulos y Proyecto de prospectos obrantes a fojas 46-47, 48-49, 50-51, 1723-1750, 1751-1777 y 1778-1805.

ARTÍCULO 3°.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4°.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente, y contar con la aprobación del Plan de Gestión de Riesgo por parte del Departamento de Farmacovigilancia.

*[Firma manuscrita]*



*Ministerio de Salud*  
*Secretaría de Políticas,*  
*Regulación e Institutos.*  
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº **7 25 0**

ARTICULO 5º- Establécese que la firma Productos Roche S.A.Q. e I deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de esta Administración Nacional.

ARTICULO 6º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 7º - Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT Nº 3683/11.

ARTÍCULO 8º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 9º.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado la presente disposición y los proyectos de rótulos y prospectos aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-47-1110-970-12-3

DISPOSICIÓN Nº

**7 25 0**

Dr. CARLOS CHIALE  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

ANEXO

7 2 5 | 0

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO Nº **5 7 3 0 6**

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

**Razón Social:** Productos Roche S.A.Q. e I

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

**Nombre comercial:** KADCYLA<sup>®</sup>

**Nombre Genérico (IFA/s):** TRASTUZUMAB EMTANSINE

**Entidad Molecular nueva:** Si

**Concentración:** Vial de 160 mg y Vial de 100 mg (Concentración: 20 mg/ml).

**Forma farmacéutica:** Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión.

**Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual**

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

**Tecnología Médica**  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

**INAME**  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

**INAL**  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

**Edificio Central**  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

Presentación 100 mg. Cada vial de uso único contiene 100 mg de trastuzumab emtansine. Luego de su reconstitución con 5 ml de agua para inyectables, cada vial contiene 20 mg/ml de trastuzumab emtansine.

Contenido por vial de 100 mg

Principio activo/ Nombre común	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
Trastuzumab emtansine	100	Mg/vial

Excipientes	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
Sacarosa	300	Mg/vial
Acido succinico	5.90	Mg/vial
Hidroxido de sodio	2.25	Mg/vial
Polisorbato 20	1.00	Mg/vial

Presentación 160 mg. Cada vial de uso único contiene 160 mg de trastuzumab emtansine. Luego de su reconstitución con 8 ml de agua para inyectables, cada vial contiene 20 mg/ml de trastuzumab emtansine.

Contenido por vial de 160 mg

Principio activo/ Nombre común	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
Trastuzumab emtansine	160	Mg/vial

Excipientes	Contenido/ ml de solución	Unidad de medida
Sacarosa	480	Mg/vial



Acido succinico	9.44	Mg/vial
Hidroxido de sodio	3.60	Mg/vial
Polisorbato 20	1.60	Mg/vial

**Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s:**

Biotechnológico.

**Envase Primario:** vial de 20 ml de vidrio de tipo I, cerrado con un tapón de 20 mm de caucho butílico para liofilizado laminado con 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*).

**Contenido por envase primario:** vial con 100 mg, vial de 160 mg

**Presentaciones:** Envase con 1 vial de 100 mg, Envase con 1 viales de 160 mg.

**Período de vida útil:** TREINTA Y SEIS (36) MESES.

**Forma de conservación:** Los viales deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C - No congelar ni agitar. Conservar los viales en su envase y estuche original para protegerlo de la luz.

**Forma reconstituida:** No congelar la solución reconstituida. No congelar la solución para infusión que contiene la solución reconstituida.

*Vida útil de la solución reconstituida:* Los viales del producto reconstituidos con agua para inyectables deben utilizarse inmediatamente luego de la reconstitución.

*Vida útil de la solución para infusión que contiene el producto reconstituido*

La solución de Kadcyly reconstituida diluida en cloruro de polivinilo (PVC) o las bolsas de infusión de poliolefina sin látex ni PVC que contienen 0,9% de cloruro de sodio, o 0,45% de cloruro de sodio, es estable por hasta 24 horas, a una temperatura de entre 2° C y 8° C, siempre que haya sido preparada en condiciones asépticas controladas y validadas.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Ministerio de  
Salud  
Presidencia de la Nación

**Condición de expendio:** Venta BAJO RECETA ARCHIVADA

7 2 5 0

**Código ATC:** L01XC14

**Clasificación farmacológica:** Agente antineoplásico/ anticuerpo monoclonal.

**Vía/s de administración:** Infusión intravenosa

**Indicación/es terapéutica/s autorizada/s:** Trastuzumab Emtansine (TDM1) / Kadcyra, como agente único, se indica para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama no resecable, localmente avanzado o metastático HER2 positivo, que han recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

**Contraindicaciones:** TDM1/Kadcyra esta contraindicado en pacientes que presenten hipersensibilidad al principio activo o a cualquiera de sus excipientes.

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### 3.1. NOMBRE Y DIRECCIÓN DE LOS FABRICANTES DEL INGREDIENTE FARMACÉUTICO ACTIVO

- Genentech, Inc., 1000 New Horizons Way, Vacaville, CA 95688-9431, Estados Unidos. Fabricantes del Ingrediente Farmacéutico Activo Biológico Trastuzumab, control de procesos, control de calidad y estudios de estabilidad.
- Genentech Inc. 1 DNA Way South San Francisco, Ca USA y Genentech Inc. 1 Antibody Way, Oceanside, Ca USA, alternativamente entre ambos sitios: ensayos de control durante el proceso de manufactura de Trastuzumab para micoplasmas, virus casuales y parvovirus.
- Lonza Ltd. Lonzastrasse, CH-3930 Visp, Suiza: manufactura de Trastuzumab emtansine y control de procesos, control de calidad, liberación y estudios de estabilidad.

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA

**3.2. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL FABRICANTE DE LA ESPECIALIDAD  
MEDICINAL**

- DSM Pharmaceuticals, Inc., 5900 Martin Luther King Jr. Highway, Greenville, NC27834, EE.UU: Manufactura de Kadcylla solución a granel y llenado de viales (envase primario).
- F. Hoffmann La Roche ltd Wurmisweg CH-4303 Kaiseraugst, Suiza. Responsabale del empaque secundario.

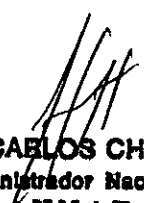
**3.3. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE  
AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN, IMPORTACIÓN EN LA  
ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ  
IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.**

Productos Roche S.A.Q. e I. Rawson 3250, Ricardo Rojas, Partido de Tigre, Buenos Aires, Argentina: Importación y control de calidad en Argentina  
Productos Roche S.A.Q. e I., Rawson 3150, Ricardo Rojas, Pdo. de Tigre, Buenos Aires, Argentina, B1610BAL.

Almacenamiento: deposito Productos Roche S.A.Q. e I., Av. JG Lemos 2851 Villa de Mayo. Malvinas Argentinas.

Expediente Nº: 1-47-1110-970-12-3

7 2 5 0

  
**Dr. CARLOS CHIALE**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

7 25 0



PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

*Kadcyla® 100 mg: Envase con 1 vial*

**Kadcyla®**  
**Trastuzumab emtansine**  
**Roche**

Industria Norteamericana  
Expendio bajo receta archivada

**100 mg**  
**Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión**

Cada vial de uso único contiene 100 mg de trastuzumab emtansine, 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 emtansine.

**Posología y formas de administración:** véase prospecto de envase.

**Vía de administración:** infusión i.v.

**Forma farmacéutica:** polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión.

**Conservar en heladera entre 2° C a 8° C. No congelar la solución reconstituida. No congelar la solución para infusión que contiene la solución reconstituida.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Fecha de vencimiento:** ...


**Lote N°:** ...


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

**Por:** DSM Pharmaceuticals, Inc.  
Greenville, USA

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

*Fecha de última revisión:* Octubre 2012.  
*NP + CDS:* 1.0C

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

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

7 25 0



PROYECTO DE ROTULOS Y ENVASES

**Kadcyla® 160 mg: Envase con 1 vial**

**Kadcyla®  
Trastuzumab emtansine  
Roche**

Industria Norteamericana  
Expendio bajo receta archivada

**160 mg  
Polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión**

Cada vial de uso único contiene 160 mg de trastuzumab emtansine, 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 emtansine.

**Posología y formas de administración:** véase prospecto de envase.

**Vía de administración:** infusión i.v.

**Forma farmacéutica:** polvo liofilizado para concentrado para solución para infusión.

**Conservar en heladera entre 2° C a 8° C. No congelar la solución reconstituida. No congelar la solución para infusión que contiene la solución reconstituida.**

Mantenga los medicamentos fuera del alcance de los niños.

**Fecha de vencimiento:** ...


**Lote N°:** ...


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

**Por:** DSM Pharmaceuticals, Inc.  
Greenville, USA

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

*Fecha de última revisión:* Octubre 2012.  
*NP + CDS:* 1.0C

  
LUIS ALBERTO CRESTA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 13.336.799  
DIRECTOR TÉCNICO

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

7250



**PROSPECTO INFORMACIÓN PARA PROFESIONALES**  
**(Adaptado a la Circular ANMAT N° 004/2013)**

**Kadcyla®**  
**Trastuzumab emtansine**  
**Roche**

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

Industria Norteamericana  
Expendio bajo receta archivada

**Composición**

Cada vial de uso único contiene 100 mg de trastuzumab emtansine, 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 emtansine.

Cada vial de uso único contiene 160 mg de trastuzumab emtansine, 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 emtansine.


**Acción terapéutica**

Agente antineoplásico.

**Indicaciones**

Kadcyla, como agente único, se indica para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable, o metastásico HER2 positivo, que han recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacodinámicas*).

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 10.139.087  
APODERADA

## Características farmacológicas – Propiedades

Código ATC:

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico.

## Propiedades farmacodinámicas


### Mecanismo de acción

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

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

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

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

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

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

### Seguridad y eficacia clínica

#### Cáncer de mama metastásico

Se realizó el estudio clínico TDM4370g/BO21977 (EMILIA), de Fase III, aleatorizado, multicéntrico, internacional, abierto, en pacientes con cáncer de mama localmente avanzado no resecable (CMLA) o cáncer de mama metastásico (CMM) HER2 positivo que habían recibido previamente tratamiento con taxanos y trastuzumab, incluidos los pacientes con tratamiento anterior con trastuzumab y un taxano en el ámbito adyuvante y que habían tenido una recaída durante los seis meses posteriores a la finalización del tratamiento adyuvante. Antes de la incorporación en el estudio, se solicitaron muestras de tumores mamarios para confirmar principalmente el estado de HER2 positivo definido como puntaje de 3+ por técnicas inmunohistoquímicas (IHQ) o hibridación *in situ* por fluorescencia (FISH). Las características iniciales del paciente y del tumor estaban equilibradas entre los grupos del tratamiento. En los pacientes aleatorizados a Kadcyla, la edad promedio era de 53 años, con predominio de mujeres (99,8%); la mayoría eran caucásicos (72%) y el 57% padecía enfermedad con receptor de estrógeno y/o receptor de progesterona positiva.

El estudio comparaba la seguridad y eficacia de Kadcyla con la de lapatinib más capecitabina. Un total de 991 pacientes fueron aleatorizados a Kadcyla o a lapatinib más capecitabina del siguiente modo:

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

Los criterios de valoración principales de eficacia del estudio fueron sobrevida libre de progresión (SLP), según lo evaluado por el Comité de Revisión Independiente (CRI), y los índices de sobrevida global (SG) y sobrevida a 1 año y 2 años (véanse Tabla 1 y Figuras 1 a 3).

El tiempo hasta la progresión de los síntomas, según lo define una reducción de 5 puntos en el puntaje derivado de la subescala del Índice de los Resultados de los Ensayos Mamarios (TOI-B) del Cuestionario de Evaluación funcional de la terapia del cáncer de mama y de la calidad de vida (FACT-B QoL), también fue evaluado durante el estudio clínico. Un cambio de 5 puntos en el TOI-B se considera clínicamente significativo.





7250



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

	Lapatinib + Capecitabina N = 496	Trastuzumab Emtrastine N = 495
<b>Criterios de valoración principales</b>		
<i>Sobrevida libre de progresión evaluada por el CRI</i>		
Número de pacientes con eventos (%)	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Duración de SLP (mediana, meses)	6,4	9,6
Proporción de riesgo (estratificado*)	0,650	
Proporción de riesgo (IC 95%)	(0,549, 0,771)	
Valor de p (prueba de rango logarítmico, estratificado*)	< 0,0001	
<i>Sobrevida global (SG) (análisis interino)**</i>		
Número de pacientes que murieron (%)	<u>182 (36,7%)</u>	<u>149 (30,1%)</u>
Duración de supervivencia (mediana, meses)	<u>25,1</u>	<u>30,9</u>
Proporción de riesgo (estratificado*)	0,682	
IC95% para la proporción de riesgo	(0,548, 0,849)	
Valor de p (prueba de rango logarítmico*)	0,0006	
Tasa de supervivencia a 1 año (IC 95%)	<u>78,4% (74,62, 82,26)</u>	<u>85,2% (81,99, 88,49)</u>
Tasa de supervivencia a 2 años (IC 95%)	<u>51,8% (45,92, 57,73)</u>	<u>64,7% (59,31, 70,19)</u>
<b>Criterios clave de valoración secundaria</b>		
<i>SLP evaluada por el investigador</i>		
Número de pacientes con eventos (%)	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Duración de SLP (mediana, meses)	5,8	9,4
Proporción de riesgo (IC 95%)	0,658 (0,560, 0,774)	
Valor de p (prueba de rango logarítmico*)	< 0,0001	

  
 SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 25.070.815  
 CO-DIRECTOR TECNICO

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

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

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

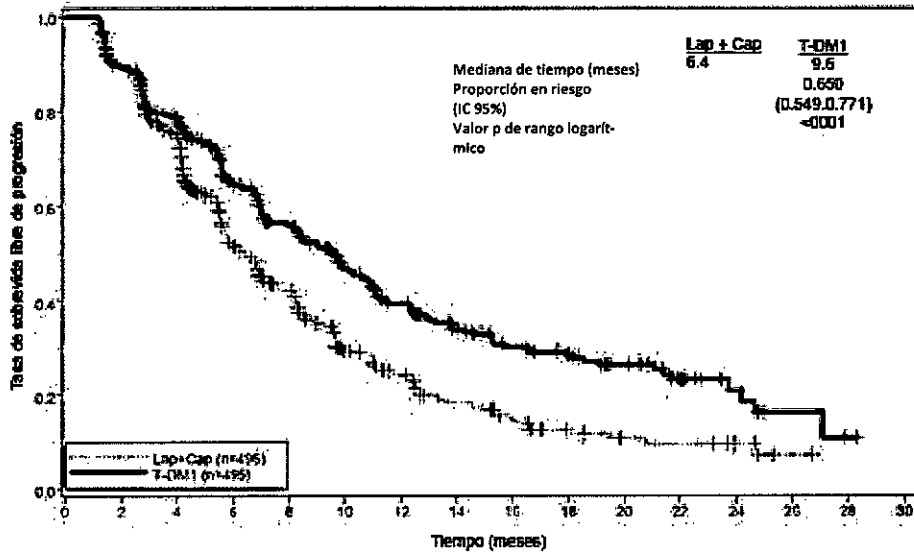
SLP: sobrevida libre de progresión; SG: sobrevida global; RO: respuesta objetiva.

\* Estratificado por: región del mundo (Estados Unidos, Europa Occidental, otras), número de regímenes de quimioterapia previos para la enfermedad localmente avanzada o metastásica (0-1 contra > 1), y enfermedad visceral contra no visceral.

\*\* El primer análisis intermedio de sobrevida global se realizó en el momento del análisis primario de la sobrevida libre de progresión. Se observó marcada efectividad del tratamiento, pero el límite de eficacia preespecificado no fue sobrepasado. Se llevó a cabo un segundo análisis intermedio de la sobrevida global cuando 331 eventos de sobrevida global fueron observados y los resultados se incluyen en esta Tabla.

Se observó beneficio terapéutico en el subgrupo de pacientes que no recibieron ningún tratamiento anticancerígeno sistémico previo en el ámbito metastásico (N = 118); las proporciones de riesgo de la sobrevida libre de progresión y de la sobrevida global fueron 0,51 (IC 95%: 0,30, 0,85) y 0,61 (IC 95%: 0,32, 1,16), respectivamente. Las medianas de sobrevida libre de progresión y de sobrevida global en el grupo de Kadcyly fueron de 10,8 meses y no alcanzada, respectivamente, y en comparación en el grupo de lapatinib más capecitabina de 5,7 meses y 27,9 meses, respectivamente.

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



Número en riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30
Lap+Cap (n=495)	495	434	310	176	123	73	53	35	25	14	9	6	3	0	0	0
T-DM1 (n=495)	495	415	343	290	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 proporción de riesgo se estima a partir de un modelo de Cox estratificado; El valor p se estima a partir de una prueba de rango logarítmico estratificado

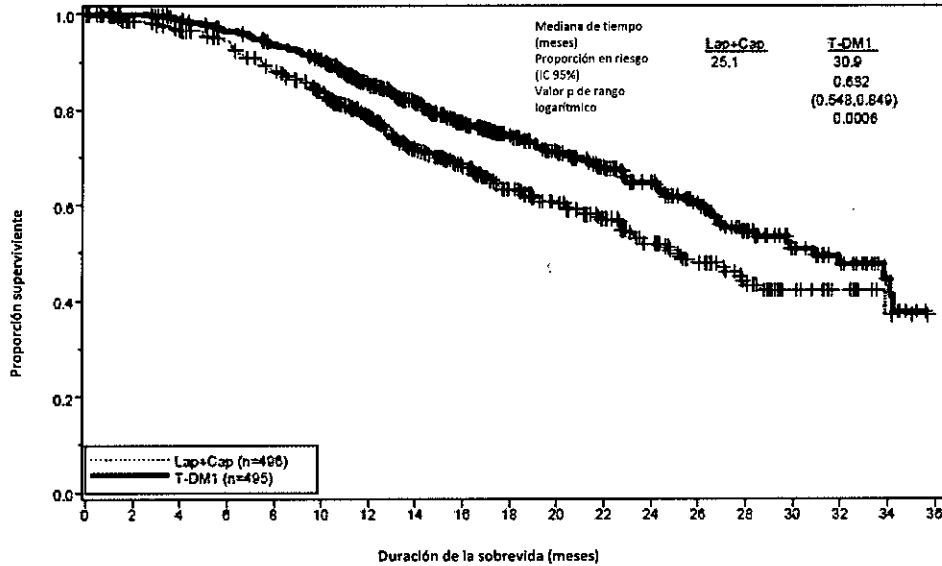
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEÚTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

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

725/0



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



Número en riesgo	0	2	4	6	8	10	12	14	16	18	20	22	24	26	28	30	32	34	36
Lap+Cap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	88	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

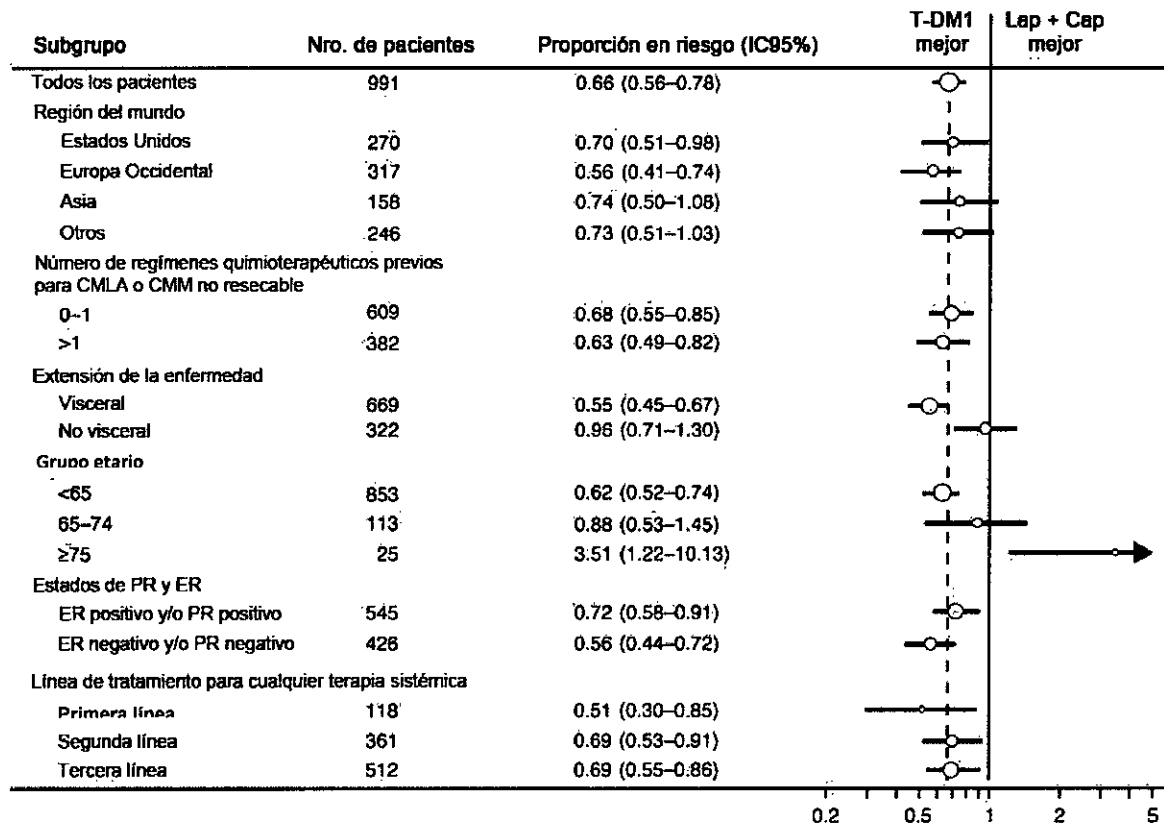
T-DM1: trastuzumab emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina; CRI: Comité de Revisión Independiente.  
 La proporción de riesgo se estima a partir de un modelo de Cox estratificado. El valor p se estima a partir de una prueba de rango logarítmico estratificado.

En el estudio TDM4370g/BO21977, se observó un beneficio consistente del tratamiento con Kadcylla en la mayoría de los subgrupos preespecificados evaluados, lo que respalda la solidez del resultado total. Aunque el beneficio fue menor en los subgrupos de pacientes de entre 65 y 74 años, en los que tenían enfermedad no visceral y en aquellos con enfermedad no medible, no se obtuvo evidencia de un efecto perjudicial del tratamiento con Kadcylla en ninguno de estos subgrupos (véase Figura 3). La razón de este menor beneficio se desconoce con exactitud. En el subgrupo de pacientes de 75 años o más no se observaron ventajas de SLP; sin embargo, las dimensiones de dicho grupo no son suficientes para extraer conclusiones definitivas (11 pacientes tratados con Kadcylla).

*Sola*  
 SANTIAGO GRÁZIANO SOLA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 25.070.815  
 CO-DIRECTOR TECNICO

*Margaride*  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TECNICA  
 D.N.I.: 18.139.067  
 APODERADA

Figura 3. Sobrevida libre de progresión del subgrupo de pacientes evaluada por el CRI.



El estudio TDM4450g/BO21976, aleatorizado, multicéntrico, abierto, de Fase II, evaluó los efectos de Kadcyla en comparación con trastuzumab más docetaxel en pacientes con CMM HER2 positivo que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir 3,6 mg/kg de Kadcyla por vía intravenosa cada 3 semanas (N= 67) o una dosis de carga de 8 mg/kg de trastuzumab por vía intravenosa, seguida de 6 mg/kg por vía intravenosa cada tres semanas, más 75-100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (N = 70).

El criterio de valoración primario fue la sobrevida libre de progresión (SLP), evaluada por el investigador. La SLP mediana fue de 9,2 meses en el grupo de trastuzumab más docetaxel y de 14,2 meses en el de Kadcylla (proporción de riesgo, 0,59;  $p = 0,035$ ), con 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 Kadcylla.

La duración de respuesta mediana no se alcanzó con Kadcylla, mientras que en el grupo control fue de 9,5 meses.

El agravamiento de los puntajes de TOI FACT-B se demoró en el grupo de Kadcylla, en comparación con el control (la mediana de tiempo de progresión de síntomas fue de 7,5 meses en el grupo de Kadcylla, mientras que, en el grupo control, fue de 3,5 meses; proporción de riesgo, 0,58;  $p = 0,022$ ).

En el estudio TDM4374g de Fase II, de rama única, abierto, se evaluaron los efectos de Kadcylla en pacientes con CMLA o CMM HER2 positivo incurable. Todos los pacientes recibieron previamente tratamientos dirigidos contra HER2 (trastuzumab y lapatinib) y quimioterapia (antraciclinas, taxanos y capecitabina) en el ámbito neoadyuvante, adyuvante, localmente avanzado o metastásico. La mediana del valor de agentes anticancerígenos que recibieron los pacientes en cualquiera de estos procesos fue de 8,5 (rango, 5-19) y, en el ámbito metastásico de 7,0 (rango, 3-17), incluidos todos los medicamentos destinados para el tratamiento del cáncer de mama.


Los pacientes ( $N = 110$ ) recibieron 3,6 mg/kg de Kadcylla por vía intravenosa cada 3 semanas hasta observar progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable.


Los análisis clave de eficacia fueron TRO basados en un examen radiológico independiente y la duración de la respuesta objetiva. La TRO fue de 32,7% (IC 95%: 24,1; 42,),  $N = 36$  respondedores, por el CRI y el análisis del investigador. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta por el CRI (IC 95%; 4,6 meses a no estimable).

### Immunogenicidad

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

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

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

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

7250



### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido de la obligación de presentar resultados de estudios con Kadcyła en todos los subgrupos de la población pediátrica con cáncer de mama (*véase Posología y formas de administración*).

### *Propiedades farmacocinéticas*

#### *Absorción*

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

#### *Distribución*

Los pacientes del ensayo TDM4370g/BO21977 que recibieron 3,6 mg/kg de Kadcyła por vía intravenosa cada 3 semanas presentaron un promedio de concentración sérica máxima ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de trastuzumab emtansine de 83,4 ( $\pm$  16,5)  $\mu$ g/ml.

Según el análisis farmacocinético poblacional, luego de la administración por vía intravenosa, el volumen central de distribución de trastuzumab emtansine fue de 3,13 litros y se aproximó al del plasma.


#### *Biotransformación*


Se espera que trastuzumab emtansine experimente catabolismo mediante proteólisis en los lisosomas celulares, sin participación significativa de las isoenzimas del citocromo P450. Los catabolitos, incluidos el Lis-MCC-DM1, MCC-DM1 y DM1, se detectan en el plasma humano en niveles bajos. En el estudio TDM4370g/BO21977, los niveles de DM1 máximos promedio en el Ciclo 1 posteriores a la administración de Kadcyła se mantuvieron bajos y alcanzaron un promedio de 4,61  $\pm$  1,61 ng/ml.

Los estudios *in vitro* del metabolismo en microsomas de hígado humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansine, es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y, en menor medida, por el CYP3A5.

#### *Eliminación*

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

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEÚTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 19.139.067  
APODERADA

7 25 0



Según un análisis farmacocinético poblacional (N = 671), el peso corporal, la albúmina, la suma del diámetro más largo de lesiones blanco por los Criterios de Evaluación de Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), el dominio extracelular (DEC) de HER2, las concentraciones iniciales de trastuzumab, y aspartato aminotransferasa (AST) fueron identificados como covariables estadísticamente significativas para los parámetros farmacocinéticos de trastuzumab emtansine. Sin embargo, la magnitud de efecto en la exposición de trastuzumab emtansine, sugiere que no es probable que dichas covariables tengan efectos clínicamente significativos en la exposición de Kadcyla, con excepción del peso corporal. Por lo tanto, la dosis basada en el peso corporal de 3,6 mg/kg cada 3 semanas sin corrección por otras variables se considera apropiada. En estudios no clínicos, los catabolitos de trastuzumab emtansine, incluidos el DM1, Lis-MCC-DM1 y MCC-DM1, son principalmente excretados en la bilis con eliminación mínima en la orina.

#### *Linealidad/no linealidad*

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

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


#### *Pacientes con insuficiencia renal*

El análisis farmacocinético poblacional de Kadcyla demostró que el clearance de creatinina no afecta la farmacocinética de trastuzumab emtansine, la cual, en pacientes con insuficiencia renal leve (clearance de creatinina 60 a 89 ml/min, N = 254) o moderada (CLcr 30 a 59 ml/min, N = 53) fue similar a la de los pacientes con funciones renales normales (CLcr  $\geq$  90 ml/min, N = 361). Los datos de farmacocinética en insuficiencia renal severa (CLcr 15 a 29 ml/min) son reducidos (N = 1); por lo tanto, no pueden realizarse recomendaciones posológicas.

#### *Pacientes con insuficiencia hepática*

No se han realizado ensayos para investigar la farmacocinética de trastuzumab emtansine en pacientes con insuficiencia hepática.

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TECNICA  
D.N.I.: 18.139.067  
APROBADA



### *Otras poblaciones especiales*

El análisis de farmacocinética poblacional de Kadcylla demostró que, aparentemente, la etnia no influyó sobre la farmacocinética de trastuzumab emtansine. Debido a que la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos con Kadcylla fueron mujeres, el efecto del sexo en el análisis de farmacocinética poblacional de trastuzumab emtansine no se evaluó formalmente.

### *Datos preclínicos sobre seguridad*

#### *Mutagenicidad*

No se observó evidencia de actividad mutagénica de DM1 en un ensayo *in vitro* de mutación inversa en bacterias. En un ensayo de micronúcleos *in vivo* de trastuzumab emtansine en monos cinomolgos, no se registró la presencia de daños cromosómicos a las células de la médula ósea. Sin embargo, en un ensayo de micronúcleos de la médula ósea de rata, DM1 resultó positivo para la formación de micronúcleos luego de una única dosis baja en el rango de concentración de DM1 en seres humanos que recibieron trastuzumab emtansine, lo que confirma que trastuzumab emtansine es un anéugeno y/o un clastógeno.

#### *Infertilidad y teratogenicidad*

No se han realizado estudios de fertilidad especializados con trastuzumab emtansine. Sin embargo, basados en los resultados de estudios de toxicidad animal en general, pueden producirse efectos adversos en la fertilidad.

No se han efectuado estudios especializados del desarrollo embrionario y fetal en animales con trastuzumab emtansine. La toxicidad de trastuzumab en el desarrollo ha sido identificada en el ámbito clínico a pesar de que no había sido pronosticada en el programa no clínico. Además, la toxicidad de maitansina en el desarrollo ha sido identificada en estudios no clínicos, lo que sugiere que DM1, el componente maitansinoide citotóxico inhibidor de microtúbulos de trastuzumab emtansine, será similarmente teratogénico y potencialmente embriotóxico.

### **Posología y formas de administración**

Para prevenir los errores de medicación, es importante controlar las etiquetas del vial, para asegurarse de que el medicamento que se prepara y se administra sea Kadcylla (trastuzumab emtansine), y no trastuzumab.

La terapia con Kadcylla sólo debe ser prescrita por un médico y administrada bajo la supervisión de un profesional de la salud con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcylla deben tener un tumor HER2 positivo, definido como 3+ por IHQ o un índice  $\geq 2,0$  por FISH, evaluado por procedimientos validados.

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

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

### *Posología*

La dosis recomendada de Kadcyła es de 3,6 mg/kg, administrada como infusión por vía intravenosa cada 3 semanas (ciclo de 21 días). Los pacientes deben ser tratados hasta observar un progreso de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Administrar la dosis inicial como una infusión por vía intravenosa de 90 minutos. Durante la infusión y durante por lo menos 90 minutos luego de la infusión inicial, debe controlarse si los pacientes presentan fiebre, escalofríos u otras reacciones asociadas con la infusión. El lugar donde se realiza la infusión debe supervisarse cuidadosamente para la detección de posibles infiltraciones subcutáneas durante la administración (*véase Precauciones y advertencias*).

Si las infusiones previas fueron toleradas adecuadamente, las dosis posteriores de Kadcyła pueden administrarse en infusiones de 30 minutos. Los pacientes deben ser controlados durante las infusiones y por lo menos en los 30 minutos posteriores.

Si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la infusión, debe disminuirse o interrumpirse el ritmo de la infusión de Kadcyła (*véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas*). Interrumpa la administración de Kadcyła si observa reacciones a la infusión que pongan en peligro la vida del paciente.

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

### *Dosis retrasadas u omitidas*

Si se omite una dosis programada, ésta debe administrarse lo antes posible; no espere al siguiente ciclo programado. El plan de administración debe ajustarse de modo que se mantenga un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La infusión puede administrarse con el ritmo al cual el paciente toleró la infusión más reciente.

### *Modificación de la dosis*

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

La dosis de Kadcyła no puede volver a aumentarse luego de una reducción de la misma.

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: B.139.067  
APODERADA

7250

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

Esquema para la reducción de la dosis	Nivel de la dosis
Dosis inicial	3,6 mg/kg
Primera reducción de la dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	2,4 mg/kg
Requerimiento de reducciones adicionales de la dosis	Interrumpir el tratamiento

*Hepatotoxicidad (véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas).*

**Tabla 3.** Guías de modificación de la dosis por transaminasas elevadas (AST/ALT).

Grado 2 ( $> 2,5$ a $\leq 5 \times$ el LSN)	Grado 3 ( $> 5$ a $\leq 20 \times$ el LSN)	Grado 4 ( $> 20 \times$ el LSN)
Tratar con el mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcyła hasta que la AST/ALT recupere a Grado $\leq 2$ , y luego reducir un nivel de la dosis.	Interrumpir la administración de Kadcyła.

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

**Tabla 4.** Guías de modificación de la dosis por hiperbilirrubinemia.

Grado 2 ( $> 1,5$ a $\leq 3 \times$ el LSN)	Grado 3 ( $> 3$ a $\leq 10 \times$ el LSN)	Grado 4 ( $> 10 \times$ el LSN)
No administrar Kadcyła hasta que la bilirrubina total recupere a Grado $\leq 1$ , y luego tratar con el mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcyła hasta que la bilirrubina total recupere a Grado $\leq 1$ , y luego reducir un nivel de la dosis.	Interrumpir la administración de Kadcyła.

  
 SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 25.070.815  
 CO-DIRECTOR TECNICO

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

7 2 5 0



*Trombocitopenia (véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas).*

**Tabla 5.** Guías de modificación de la dosis por trombocitopenia.

Grado 3	Grado 4
25.000 a < 50.000/mm <sup>3</sup>	< 25.000/mm <sup>3</sup>
No administrar Kadcylla hasta que el recuento de plaquetas se recupere a ≤ Grado 1 (≥ 75.000/mm <sup>3</sup> ), y luego tratar con el mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcylla hasta que el recuento de plaquetas se recupere a ≤ Grado 1 (≥ 75.000/mm <sup>3</sup> ), y luego reducir un nivel de la dosis.

*Disfunción ventricular izquierda (véanse Precauciones y advertencias; y Reacciones adversas).*

**Tabla 6.** Modificaciones de la dosis por disfunción ventricular izquierda.

Insuficiencia cardíaca sintomática	FEVI < 40%	FEVI de 40% a ≤ 45% y la disminución es ≥ 10% puntos del valor inicial	FEVI de 40% a ≤ 45% y la disminución es < 10% puntos del valor inicial	FEVI > 45%
Interrumpir la administración de Kadcylla.	No administrar Kadcylla.  Repetir la evaluación de FEVI a las 3 semanas. Si se confirma FEVI < 40%, interrumpir la administración de Kadcylla.	No administrar Kadcylla  Repetir la evaluación de FEVI a las 3 semanas. Si FEVI no ha recuperado hasta estar dentro del 10% de los puntos del valor inicial, interrumpir la administración de Kadcylla.	Continuar el tratamiento con Kadcylla.  Repetir la evaluación de FEVI a las 3 semanas.	Continuar el tratamiento con Kadcylla.

FEVI = Fracción de eyección del ventrículo izquierdo

### ***Poblaciones especiales***

#### ***Población pediátrica***

La seguridad y eficacia de Kadcylla en niños y adolescentes menores de 18 años no han sido establecidas, ya que no existe un uso significativo de Kadcylla en la población pediátrica en la indicación de cáncer de mama metastásico (CMM).

*Sola*  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

*Andreea*  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 8.139.067  
APODERADA

725



### *Pacientes de edad avanzada*

No se requiere un ajuste de la dosis de Kadcyra en pacientes de 65 años o más. No se cuenta con los datos suficientes para establecer la seguridad y eficacia de Kadcyra en aquéllos de 75 años o más.

### *Pacientes con insuficiencia renal*

No se requiere un ajuste de la dosis inicial de Kadcyra en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (*véase Características farmacológicas – Propiedades; Propiedades farmacocinéticas*). La posible necesidad de un ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal severa no puede determinarse debido a que no se cuenta con los datos suficientes.

### *Pacientes con insuficiencia hepática*

La seguridad y eficacia de Kadcyra no han sido estudiadas en pacientes con insuficiencia hepática.

### *Formas de administración*

Kadcyra debe ser reconstituido y diluido por un profesional de la salud y administrado por vía intravenosa mediante infusión. Para obtener instrucciones para la reconstitución y la dilución previas a la administración *véase Observaciones particulares*.

No se debe administrar en infusión intravenosa rápida ni en bolo.

El uso de un filtro en línea (sin adsorción de proteínas) de 0,2 µm es necesario para la infusión cuando el concentrado para la infusión se diluye con 0,9% de cloruro de sodio (*véase Observaciones particulares*).


### **Contraindicaciones**


Kadcyra está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a trastuzumab emtansine o a cualquiera de sus excipientes (*véase Precauciones y advertencias*).

### **Precauciones y advertencias**

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

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

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

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

7250



### ***Toxicidad pulmonar***

En estudios clínicos con Kadcyła se informaron casos de enfermedades pulmonares intersticiales (EPI), incluida neumonitis, algunos de los cuales causan síndrome de dificultad respiratoria aguda o tienen consecuencias fatales (*véase Reacciones adversas*). Los signos y síntomas incluyen disnea, tos, fatiga e infiltrados pulmonares.

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

Es posible que los pacientes con disnea en reposo causada por complicaciones de malignidades avanzadas y comorbilidades corran mayor riesgo de padecer disfunciones pulmonares.


### ***Hepatotoxicidad***


Durante el tratamiento con Kadcyła en estudios clínicos, se observó hepatotoxicidad, principalmente en la forma de incrementos asintomáticos en las concentraciones de transaminasas séricas (transaminitis Grados 1 - 4) (*véase Reacciones adversas*). Las elevaciones de transaminasas fueron generalmente transitorias con elevación máxima en el día 8 después de la terapia y recuperación posterior a Grado 1 o menos antes del siguiente ciclo. También se verificó un efecto acumulativo de Kadcyła en las transaminasas. En la mayoría de los casos, los pacientes con niveles elevados de transaminasas mejoraron hasta Grado 1 o normal dentro de los 30 días de la última dosis de Kadcyła. En los ensayos clínicos, se han registrado en pacientes tratados con Kadcyła trastornos hepatobiliares graves, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado, y algunos con desenlace fatal debido a lesión hepática inducida por fármacos. Los casos observados pudieron haber sido confundidos por comorbilidades y/o medicación concomitante con potencial hepatotóxico conocido.

La función del hígado debe ser controlada antes de iniciar el tratamiento y antes de cada dosis de Kadcyła. En casos de transaminasas séricas y bilirrubina total elevadas, se debe disminuir o interrumpir la dosis (*véase Posología y formas de administración*).

No se ha estudiado a Kadcyła en pacientes con transaminasas séricas  $> 2,5 \times \text{LSN}$  o bilirrubina total  $> 1,5 \times \text{LSN}$  antes de iniciar el tratamiento. Kadcyła debe interrumpirse en forma permanente en pacientes con transaminasas séricas  $> 3 \times \text{LSN}$  y bilirrubina total concomitante  $> 2 \times \text{LSN}$ .

Se han identificado casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado en biopsias hepáticas en pacientes tratados con Kadcyła. La HNR es un trastorno poco frecuente, caracterizado por la transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos; la HNR puede producir hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante histopatología. La HNR debe considerarse en todos los pacientes que presentan síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis-patrón similar al visto en la tomografía computarizada (TC) del hígado, pero con transaminasas normales y sin manifestaciones de cirrosis. Después del diagnóstico de HNR, el tratamiento con Kadcyła debe interrumpirse en forma permanente.

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

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



### ***Disfunción ventricular izquierda***

Los pacientes tratados con Kadcyly tienen más probabilidades de desarrollar una disfunción ventricular izquierda. En ellos se ha observado una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%, por lo que la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática es un riesgo potencial (*véase Reacciones adversas*). Las pruebas estándares de la función cardíaca (ecocardiograma o escáner TAC multislice (MUGA)) deben realizarse antes de comenzar el tratamiento con Kadcyly y a intervalos regulares durante el mismo, por ejemplo, cada tres meses. Kadcyly no ha sido estudiado en pacientes con FEVI < 50% previa a la iniciación del tratamiento. En casos de disfunción ventricular izquierda, debe retrasarse la dosis o interrumpirse la administración de kadcyly según sea necesario (*véase Posología y formas de administración*).

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

El tratamiento con Kadcyly no ha sido estudiado en pacientes en los cuales se interrumpió permanentemente la administración de trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión; no se recomienda tratar con Kadcyly a este tipo de pacientes.

En estudios clínicos con Kadcyly han sido informadas las reacciones relacionadas con la infusión caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas: sofocos, escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncospasmo y taquicardia, los cuales en general no fueron graves (*véase Reacciones adversas*). En la mayoría de los pacientes, estas manifestaciones desaparecieron en el transcurso de varias horas a un día posterior a la finalización de la infusión. El tratamiento con Kadcyly debe interrumpirse en pacientes con reacciones severas relacionadas con la infusión. El mismo debe suspenderse en forma permanente si se presentara una reacción que ponga en peligro la vida del paciente (*véase Posología y formas de administración*).

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


Los pacientes deben ser cuidadosamente observados por reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera infusión.

En estudios clínicos con Kadcyly se ha observado hipersensibilidad, incluyendo reacciones anafilácticas graves. Tanto los medicamentos para tratar dichas reacciones como el equipo de emergencia deben estar disponibles para su uso inmediato.

### ***Trombocitopenia***

Se informó trombocitopenia o disminución en el número de plaquetas en los pacientes, en estudios clínicos con Kadcyly (*véase Reacciones adversas*).

Se recomienda controlar el recuento de plaquetas antes de cada dosis de Kadcyly. Los pacientes con trombocitopenia (< 100.000/mm<sup>3</sup>) y aquéllos que reciben anticoagulantes deben ser estrictamente controlados durante el tratamiento con Kadcyly.

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

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



Kadcyla no ha sido estudiado en pacientes con recuento de plaquetas  $< 100.000/\text{mm}^3$  antes de iniciar el tratamiento. En caso de una disminución en el número de plaquetas Grado 3 o mayor ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ), no administre Kadcyla hasta que el número de plaquetas regrese a Grado 1 ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ) (véase *Posología y formas de administración*).

Se ha observado sangrado con desenlace fatal. Los casos graves de eventos hemorrágicos, incluyendo hemorragia del sistema nervioso central, se han informado en los ensayos clínicos con Kadcyla; y fueron independientes de su origen étnico. En algunos de los casos registrados los pacientes también estaban recibiendo terapia anticoagulante.

### ***Neurotoxicidad***

En estudios clínicos con Kadcyla se ha informado neuropatía periférica, principalmente Grado 1 y predominantemente sensorial. En pacientes que presentan neuropatía periférica Grados 3 o 4, el tratamiento con Kadcyla debe interrumpirse temporariamente hasta que los síntomas desaparezcan o mejoren y pasen a ser  $\leq$  Grado 2. Se debe controlar regularmente la presencia de signos/síntomas de neurotoxicidad en los pacientes.


### ***Extravasación***


En estudios clínicos con Kadcyla, se han observado reacciones secundarias a la extravasación. Dichas reacciones fueron generalmente leves e incluyeron eritema, dolor, irritación de la piel o hinchazón en la zona de la infusión. Estas reacciones se manifestaron con mayor frecuencia dentro de las 24 horas posteriores a la infusión. Hasta el momento, no se conoce un tratamiento específico para la extravasación de Kadcyla. El lugar donde se realiza la infusión debe supervisarse cuidadosamente para la detección de posibles infiltraciones subcutáneas durante la administración del medicamento (véase *Precauciones y advertencias*).

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Según las reacciones adversas informadas, no se espera que Kadcyla influya sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se debe advertir a los pacientes que presenten reacciones relacionadas con la infusión que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEÚTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TÉCNICO

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



7250



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

No existen estudios clínicos con Kadcyła en mujeres embarazadas. Trastuzumab, un componente de Kadcyła, puede dañar al feto o causar su muerte si se lo administra a una mujer embarazada. En la instancia posterior a la comercialización, se han informado casos de oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fetal fatal, en mujeres embarazadas en tratamiento con trastuzumab. Los estudios en animales de maitansina, una entidad química estrechamente relacionada de la misma clase maitansinoide que el DM1, sugieren que el DM1, el componente del fármaco citotóxico de Kadcyła, que inhibe los microtúbulos, sea teratogénico y potencialmente embriotóxico.

#### ***Embarazo***

No se recomienda administrar Kadcyła a mujeres embarazadas. Las mujeres que quedan embarazadas durante el tratamiento deben consultar con su médico de inmediato y se les debe advertir acerca del posible daño que podría sufrir el feto. Si se trata a una mujer embarazada con Kadcyła, se recomienda un estricto control realizado por un equipo multidisciplinario.

#### ***Lactancia***

No se sabe si se excreta Kadcyła en la leche materna. Debido a que muchos medicamentos se excretan en la leche materna y a que existen posibles reacciones adversas severas a Kadcyła en los niños en período de lactancia, las mujeres deben interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento con Kadcyła y pueden reanudarla 6 meses después de finalizar el mismo.

#### ***Fertilidad***

No se han realizado estudios toxicológicos de la reproducción y el desarrollo con Kadcyła.

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

Las mujeres fértiles deben utilizar métodos anticonceptivos confiables durante el tratamiento con Kadcyła y durante los 6 meses posteriores a la última dosis de Kadcyła. Las parejas de sexo femenino de los pacientes masculinos también deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

### **Interacciones**

No se han realizado estudios formales de interacciones medicamentosas.

Los estudios *in vitro* del metabolismo en microsomas de hígado humano sugieren que el DM1, un componente de trastuzumab emtansine, es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y, en menor medida, por el CYP3A5. El DM1 no induce o inhibe *in vitro* el metabolismo mediado por el citocromo P450. Se debe tener precaución al coadministrar Kadcyła con inhibidores CYP3A potentes.

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

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

7250



## Reacciones adversas

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de Kadcyła ha sido evaluada en 882 pacientes en el estudio pivotal Fase III TDM4370g/BO21977 y en estudios clínicos de Fases I y II con Kadcyła. En esta población de pacientes:


- Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) (25%) más comunes con Kadcyła fueron trombocitopenia, fatiga, transaminasas elevadas, náuseas, dolor de cabeza, dolor músculo-esquelético y constipación. La severidad de la mayoría de las RAM informadas fue de Grados 1 o 2.
- Las RAM severas (Grados 3 o 4) más comunes (> 2%) fueron trombocitopenia, fatiga, transaminasas elevadas, anemia e hipocalemia.
- La RAM severa más común (> 1%) fue pirexia (1,2%).


### Listado tabulado de reacciones adversas

Las RAM en 882 pacientes tratados con Kadcyła se presentan en la Tabla 7 en orden de severidad decreciente dentro de cada agrupación de frecuencia de los estudios clínicos. Las RAM se informaron utilizando los criterios comunes de toxicidad (NCICTCAE v 3.0) para su evaluación.

**Tabla 7.** Listado tabulado de las RAM en pacientes tratados con Kadcyła.


Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1.000 a < 1/100)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>	Trombocitopenia, anemia	Neutropenia	
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>		Hipersensibilidad al medicamento	
<i>Infecciones e infestaciones</i>	<u>Infección del tracto urinario</u>		
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>	Hipocalemia		
<i>Trastornos psiquiátricos</i>	Insomnio		
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>	Neuropatía periférica, dolor de cabeza	Mareos, disgeusia	

  
 SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 25.070.815  
 CO-DIRECTOR TECNICO

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

**Tabla 7.** Listado tabulado de las RAM en pacientes tratados con Kadcyta. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
<i>Trastornos oculares</i>		Sequedad ocular, conjuntivitis, visión nublada, incremento de lagrimeo	
<i>Trastornos cardíacos</i>		Disfunción ventricular izquierda	
<i>Trastornos vasculares</i>	<u>Hemorragia</u>	Hipertensión	
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>	Epistaxis, tos, disnea		Neumonitis
<i>Trastornos gastrointestinales</i>	Estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas, constipación, sequedad bucal, dolor abdominal	Dispepsia	
<i>Trastornos hepatobiliares</i>			Hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal, <u>insuficiencia hepática</u>
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>	Erupción	Prurito	
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>	Dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia		
<i>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración</i>	Fatiga, pirexia, astenia, escalofríos	Edema periférico	

  
 SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 25.070.815  
 CO-DIRECTOR TECNICO

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

**Tabla 7.** Listado tabulado de las RAM en pacientes tratados con Kadcylla. (Continuación).

Clasificación por órganos y sistemas	Reacciones adversas		
	Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ )	Frecuentes ( $\geq 1/100$ a $< 1/10$ )	Poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$ )
<i>Anomalías de laboratorio</i>	Transaminasas elevadas	Aumento de la fosfatasa alcalina en sangre	
<i>Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimiento</i>		Reacciones relacionadas con la infusión	


### *Descripción de reacciones adversas seleccionadas*


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

En estudios clínicos, se ha observado un incremento de las transaminasas séricas (Grados 1 - 4) durante el tratamiento con Kadcylla (*véase Precauciones y advertencias*). Por lo general, el aumento de las transaminasas fue transitorio. Se ha observado un efecto acumulativo de Kadcylla en las transaminasas, generalmente éstas volvieron a la normalidad una vez interrumpido el tratamiento. En estudios clínicos con Kadcylla, se informaron transaminasas elevadas en el 26,5% de los pacientes y AST y ALT elevadas de Grados 3 o 4 en el 4,1% y el 2,8% de los pacientes respectivamente, las cuales se presentaron en general, durante los ciclos iniciales del tratamiento (1-6). Ninguno de los pacientes reunió las condiciones que establece la Ley de Hy ( $AST/ASL > 3 \times LSN$  y elevación concomitante de la bilirrubina sérica total a  $> 2 \times LSN$ , sin hallazgos iniciales de colestasis (ALP sérica elevada) y otros factores que pueden prestar a confusión).

En general, los eventos hepáticos de Grado  $\geq 3$  no se asociaron con evolución clínica desfavorable; los valores de seguimiento subsiguientes tendieron a demostrar una mejora en los rangos, permitiendo que el paciente permaneciera en el estudio y continuara recibiendo el tratamiento del estudio en la misma dosis o en una dosis reducida. No se observó ninguna relación entre la concentración de trastuzumab emtansine, el total de trastuzumab, el DM1 y el incremento de transaminasas. Para obtener información sobre la modificación de la dosis en caso de transaminasas elevadas *véase Posología y formas de administración; y Precauciones y advertencias*.

En estudios clínicos con Kadcylla, se detectó disfunción ventricular izquierda en el 2,0% de los pacientes. La mayoría de los sucesos fueron disminuciones asintomáticas de Grados 1 o 2 en la FEVI. En estudios clínicos con Kadcylla, se detectaron eventos de Grados 3 o 4 en el 0,3% de los pacientes. En general poco frecuentes, ocurrieron en los ciclos iniciales del tratamiento (1-2). Se recomienda realizar controles de FEVI adicionales en pacientes con FEVI  $< 45\%$  (para modificaciones específicas de la dosis, *véase Posología y formas de administración; Tabla 6*).

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

  
ANDREA R. MARGARIDE  
CO-DIRECTORA TÉCNICA  
D.N.I.: 14.139.067  
APODERADA

7/25/0



### *Reacciones relacionadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad/anafilaxis*

Las reacciones relacionadas con la infusión se caracterizan por uno o varios de los siguientes síntomas: sofocos, escalofríos, pirexia, disnea, sibilancia, broncospasmos y taquicardia. En estudios clínicos con Kadcyła, se detectaron reacciones relacionadas con la infusión en el 4,5% de los pacientes, con un evento de Grado 3 encontrado y ninguno de Grado 4. Las reacciones relacionadas con la infusión desaparecieron en el transcurso de varias horas a un día posterior a la finalización de la misma. No se observó relación con la dosis en los estudios clínicos. Para obtener información sobre la modificación de la dosis en caso de reacciones relacionadas con la infusión véase *Posología y formas de administración*; y *Precauciones y advertencias*.

En los estudios clínicos con Kadcyła, se detectó hipersensibilidad en el 2,6% de los pacientes y no se encontraron eventos de Grados 3 o 4. En términos generales, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de severidad leve o moderada y desaparecieron con el tratamiento.

### *Trombocitopenia*


En los estudios clínicos con Kadcyła, se detectó trombocitopenia o disminución en el número de plaquetas en el 31,4% de los pacientes, la mayoría de los cuales padeció eventos de Grados 1 o 2 ( $\geq 50.000/\text{mm}^3$ ); el valor más bajo ocurrió en el día 8 y, generalmente, mejoró hasta alcanzar Grado 0 o 1 ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ) en la siguiente dosis programada. En los estudios clínicos, la incidencia y la severidad de la trombocitopenia fueron mayores en pacientes asiáticos. Independientemente de la etnia, la incidencia de eventos de Grados 3 o 4 ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ) fue del 11,3% en los pacientes tratados con Kadcyła y en éstos la incidencia de sucesos hemorrágicos severos fue baja. Para obtener información sobre modificaciones de la dosis para la trombocitopenia véase *Posología y formas de administración*; y *Precauciones y advertencias*.

### *Inmunogenicidad*

Al igual que sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmune a Kadcyła. Un total de 836 pacientes de seis estudios clínicos fueron evaluados en diferentes puntos temporales para detectar la presencia de respuestas de anticuerpos antiterapéuticos (ATT) a Kadcyła. Luego de las dosis de Kadcyła, el 5,3% (44/836) de los pacientes obtuvieron resultados positivos de anticuerpos anti-Kadcyła en uno o más puntos temporales posteriores a la dosis. Aparentemente, la presencia de ATT no tuvo ningún impacto en el análisis farmacocinético, el perfil de seguridad y la eficacia del tratamiento con Kadcyła.

### *Anomalías de laboratorio*

En la Tabla 8 se muestran las anomalías de laboratorio observadas en pacientes tratados con Kadcyła en el estudio clínico TDM4370g/BO21977.

  
 SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 25.070.815  
 CO-DIRECTOR TECNICO

  
 ANDREA R. MARGARIDE  
 CO-DIRECTORA TÉCNICA  
 D.N.I.: B.139.067  
 APODERADA

**Tabla 8.** Anomalías de laboratorio observadas en pacientes tratados con Kadcyła durante el estudio TDM4370g/BO21977.

Parámetros	Trastuzumab Emtansine		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
<b>Hepático</b>			
Bilirrubina elevada	<u>20</u>	< 1	0
AST elevada	98	7	< 1
ALT elevada	<u>82</u>	5	< 1
<b>Hematológico</b>			
Disminución de plaquetas	<u>84</u>	14	<u>3</u>
Disminución de hemoglobina	<u>62</u>	<u>4</u>	
Disminución de neutrófilos	<u>39</u>	<u>4</u>	< 1
<b>Potasio</b>			
Disminución de potasio	<u>34</u>	3	<u>1</u>

### Sobredosificación

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de trastuzumab emtansine. En caso de sobredosis, se debe monitorear estrictamente al paciente para controlar la presencia de signos o síntomas de reacciones adversas e iniciar el tratamiento adecuado para los síntomas. Se han informado casos de sobredosis con el tratamiento de trastuzumab emtansine, la mayoría asociados con trombocitopenia, y uno con desenlace fatal. En dicho caso, se administró trastuzumab emtansine en forma incorrecta; el paciente recibió 6 mg/kg de trastuzumab emtansine y falleció aproximadamente 3 semanas después de la sobredosis. No se ha establecido una relación causal con Kadcyła.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Dr. Ricardo Gutiérrez: 4962-6666/2247; Policlínico Dr. G. A. Posadas: 4654-6648; 4658-7777.

  
 SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
 FARMACEUTICO  
 D.N.I.: 25.070.815  
 CO-DIRECTOR TECNICO

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



## Observaciones particulares

### *Incompatibilidades*

La solución de dextrosa (5%) no debe utilizarse para la reconstitución o dilución, ya que produce la agregación de la proteína.

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

### *Período de vida útil*

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

Los viales del producto reconstituidos con agua para inyectables deben utilizarse inmediatamente luego de la reconstitución.

Se ha demostrado la estabilidad química y física de la solución reconstituida en uso entre 2° C y 8° C durante 24 horas. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser usado inmediatamente. Si no se utiliza en forma inmediata, los viales reconstituidos pueden almacenarse por hasta 24 horas a una temperatura de entre 2° C y 8° C, siempre que se hayan reconstituido en condiciones asépticas controladas y validadas, y luego deben ser desechados.

#### *Vida útil de la solución para infusión que contiene el producto reconstituido*

La solución de Kadcylla reconstituida diluida en bolsas de infusión de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin látex ni PVC que contienen cloruro de sodio al 0,9% o al 0,45%, es estable por hasta 24 horas, a una temperatura de entre 2° C y 8° C, siempre que haya sido preparada en condiciones asépticas controladas y validadas. Pueden observarse partículas en el almacenamiento si se la diluye en cloruro de sodio al 0,9%, por lo tanto, se necesita un filtro en línea de 0,22 µm de polietersulfona (PES) para la administración (véase *Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones*).

### *Precauciones especiales de conservación*

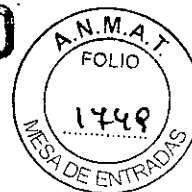
Los viales deben conservarse en heladera entre 2° C a 8° C. No congele la solución reconstituida. No congele la solución para infusión que contiene la solución reconstituida.

Para las condiciones de conservación del medicamento después de su disolución, véase "Período de validez".

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

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

7250



### *Naturaleza y contenido del envase*

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

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

Debe utilizarse técnica aséptica adecuada. Deben emplearse procedimientos adecuados para la preparación de medicamentos quimioterapéuticos.

El producto reconstituido no contiene conservantes y está elaborado para utilizarse una única vez. Deseche el contenido no utilizado.

### *Instrucciones para la reconstitución*

- Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 5 ml de agua para inyectables en el vial de trastuzumab emtansine de 100 mg, u 8 ml de agua para inyectables en el vial de trastuzumab emtansine de 160 mg. Esto permitirá la extracción de un volumen total de 5 ml u 8 ml, respectivamente.
- Gire el vial suavemente hasta que se disuelva por completo. NO AGITAR.


Debe inspeccionarse visualmente la solución reconstituida para detectar posibles partículas o decoloración antes de la administración. La solución reconstituida no debe contener partículas, debe tener un aspecto entre claro y ligeramente opalescente. El color de la solución reconstituida debe ser de transparente a marrón claro. No utilizar si la solución reconstituida contiene partículas visibles o tiene aspecto turbio o decolorado.


Deseche el contenido no utilizado. El producto reconstituido no contiene conservantes y está elaborado para utilizarse una única vez.

### *Instrucciones para la dilución*

Determine el volumen de solución reconstituida que necesita basándose en una dosis de 3,6 mg de trastuzumab emtansine/kg peso corporal (*véase Posología y formas de administración*):

$$\text{Volumen (ml)} = \frac{\text{Peso corporal (kg)} \times \text{dosis (mg/kg)}}{20 \text{ (mg/ml concentración de solución reconstituida)}}$$

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACEUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

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





La cantidad adecuada de solución debe retirarse del vial y debe colocarse en una bolsa de infusión que contenga 250 ml de cloruro de sodio al 0,45% ó cloruro de sodio al 0,9%. La solución de dextrosa (5%) no debe utilizarse (véase "Incompatibilidades"). Si se utiliza una infusión que contenga cloruro de sodio al 0,45% puede utilizarse sin un filtro en línea de 0,22 µm de polietersulfona (PES). Por el contrario, si se utiliza una infusión que contenga cloruro de sodio al 0,9%, se necesita un filtro en línea de 0,22 µm de polietersulfona (PES). Una vez que la infusión está preparada, debe ser administrada de inmediato. No congele ni agite la infusión durante su almacenamiento.

#### Eliminación

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°:


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

**Por:** DSM Pharmaceuticals, Inc.  
Greenville, USA

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

Fecha de última revisión: Agosto 2013.

NP + EMA + ANMAT C004 + CDS: 1.0C + CDS: 1.1C + CDS: 2.0C + CDS: 3.0C.

  
SANTIAGO GRAZIANO SOLA  
FARMACÉUTICO  
D.N.I.: 25.070.815  
CO-DIRECTOR TECNICO

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