

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg****KADCYLA**

Trastuzumab emtansina

La información recogida en este folleto es válida para KADCYLA exclusivamente.

1. DESCRIPCIÓN**1.1 CLASE TERAPÉUTICA O FARMACOLÓGICA DEL FÁRMACO**

Clasificación ATC: Anticuerpos monoclonales

Código ATC: L01XC14

1.2 FORMA FARMACÉUTICA

Polvo estéril para concentrado para solución para perfusión

1.3 VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Perfusión intravenosa (i.v.).

1.4 DECLARACIÓN DE ESTERILIDAD/RADIATIVIDAD

Producto estéril.

1.5 COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Principio activo: Trastuzumab emtansina (ADN recombinante)

Forma farmacéutica:

Frasco ampolla monodosis de 100 mg con polvo para concentrado para solución para perfusión, diseñados para obtener 5 ml con 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.

Frasco ampolla monodosis de 160 mg con polvo para concentrado para solución para perfusión, diseñados para obtener 8 ml con 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.

Excipientes:

De acuerdo a última fórmula autorizada en el registro sanitario.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****100 mg****2. DATOS CLÍNICOS****2.1 INDICACIONES TERAPÉUTICAS****Cáncer de mama***Cáncer de mama metastásico (CMm)*

Kadcyla en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo metastásico irreseccable que hayan recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación.

Los pacientes deben haber:

- Recibido terapia previa para la enfermedad metastásica o
- Desarrollado recurrencia a la enfermedad durante o dentro de los 6 meses de haber completado la terapia adyuvante.

2.2 POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los frasco ampolla para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

Kadcyla debe administrarse únicamente bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcyla deben presentar un estado tumoral HER2-positivo, definido como una puntuación 3+ en un análisis validado de inmunohistoquímica (IHQ) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación *in situ* (ISH).

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

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

Kadcyla debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrado en perfusión intravenosa (i.v.) (v. 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*). No se debe administrar en inyección i.v. lenta o rápida

Pauta posológica

La dosis recomendada de Kadcyla es de 3,6 mg/kg administrados en perfusión i.v. cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o hasta la aparición de efectos secundarios inaceptables.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****100 mg**

La dosis inicial se administrará en una perfusión i.v. con una duración de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la perfusión y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial para detectar la aparición de fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la perfusión. Se debe vigilar estrechamente el lugar de la perfusión para descubrir una posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Extravasación*).

Si el paciente toleró bien las perfusiones anteriores, las dosis posteriores de Kadcylla pueden administrarse en perfusiones de 30 minutos; se observará al paciente durante la perfusión y hasta al menos 30 minutos después de su conclusión.

La velocidad de perfusión de Kadcylla debe reducirse, o se interrumpirá la perfusión, si el paciente desarrolla síntomas relacionados con la perfusión (v. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales*). Se suspenderá Kadcylla en caso de reacciones a la perfusión potencialmente mortales.

Dosis diferidas u omitidas

Si se omite una dosis prevista, se debe administrar tan pronto como sea posible; no se esperará hasta el siguiente ciclo previsto. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. La perfusión puede administrarse a la velocidad que toleró el paciente en la perfusión más reciente.

Modificaciones de la dosis

El tratamiento de los eventos adversos sintomáticos (aumento de las transaminasas séricas, hiperbilirrubinemia, disfunción ventricular izquierda, trombocitopenia, toxicidad pulmonar o neuropatía periférica) puede requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcylla, según las pautas que se presentan en las tablas 1-5.

La dosis de Kadcylla no debe aumentarse de nuevo después de haber hecho una reducción de la dosis.

Tabla 1 Pauta de reducción de la dosis

Pauta de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	3,6 mg/kg
Primera reducción de la dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	2,4 mg/kg
Necesidad de reducir más la dosis	Suspender el tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

100 mg

Tabla 2 Pautas de modificación de la dosis en caso de elevación de las aminotransferasas (AST y ALT)*(V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Hepatotoxicidad)*

Grado 2 ($>2,5$ a $\leq 5 \times$ LSN)	Grado 3 (>5 a $\leq 20 \times$ LSN)	Grado 4 ($>20 \times$ LSN)
Tratar con el mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcylla hasta que los valores de AST y ALT se recuperen, hasta alcanzar un grado ≤ 2 , y entonces reducir un nivel de dosis.	Retira Kadcylla permanentemente
ALT = alanina-aminotransferasa; AST = aspartato-aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad.		

Tabla 3 Pautas de modificación de la dosis en caso de hiperbilirrubinemia*(V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Hepatotoxicidad)*

Grado 2 ($>1,5$ a $\leq 3 \times$ LSN)	Grado 3 (>3 a $\leq 10 \times$ LSN)	Grado 4 ($>10 \times$ LSN)
No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 , y luego tratar con el mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total alcance un grado ≤ 1 y luego reducir un nivel de dosis.	Suspender el tratamiento con Kadcylla.

Discontinuar permanentemente Kadcylla en pacientes con transaminasas $>3 \times$ LSN y concentraciones de bilirrubina total >2 LSN.

Discontinuar permanentemente en pacientes diagnosticados con hiperplasia nodular regenerativa

Tabla 4 Pautas de modificación de la dosis en caso de trombocitopenia*(V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Trombocitopenia)*

Grado 3	Grado 4
25.000 a $<50.000/\text{mm}^3$	$<25.000/\text{mm}^3$
No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y luego tratar con el mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas alcance un grado ≤ 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$), y luego reducir un nivel de dosis.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

100 mg

Tabla 5 Modificaciones de la dosis en caso de disfunción del ventrículo izquierdo*(V. 2.4.1 Advertencias y precauciones generales - Disfunción del ventrículo izquierdo)*

ICC sintomática	FEVI <40%	FEVI de 40% a ≤45% y disminución ≥10% respecto al valor inicial	FEVI de 40% a ≤45% y disminución <10% respecto al valor inicial	FEVI >45%
Suspender el tratamiento con Kadcylla	No administrar Kadcylla. Repetir la determinación de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es <40%, suspender el tratamiento con Kadcylla.	No administrar Kadcylla. Repetir la determinación de la FEVI en 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado hasta valores en un margen del 10% respecto a los valores iniciales, suspender el tratamiento con Kadcylla.	Continuar el tratamiento con Kadcylla. Repetir la determinación de la FEVI en 3 semanas.	Continuar el tratamiento con Kadcylla.

ICC: Insuficiencia cardiaca congestiva; FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo

Toxicidad pulmonar: Kadcylla debería ser discontinuado permanentemente en pacientes con enfermedad pulmonar intersticial o pneumonitis.

Neuropatía periférica: En pacientes con neuropatía periférica grado 3 o 4 debería discontinuarse el fármaco hasta resolución a grado < o igual a 2

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****100 mg****2.2.1 Pautas posológicas especiales*****Ancianos***

No es necesario ajustar la dosis de Kadcyla en pacientes ≥ 65 años (v. 2.5.5 *Uso en geriatría*).

Niños

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de Kadcyla en pacientes pediátricos.

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcyla en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). No hay datos suficientes para determinar si sería necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (v. 3.2.5 *Farmacocinética en poblaciones especiales*). Kadcyla no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática debe instaurarse con precaución, debido a la conocida hepatotoxicidad observada con Kadcyla (v. 2.4 *Advertencias y precauciones - Advertencias y precauciones generales - Hepatotoxicidad*).

2.3 CONTRAINDICACIONES

Kadcyla está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al principio activo o a cualquier de los excipientes.

2.4 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

Los pacientes tratados con Kadcyla deben tener un estado tumoral HER2-positivo, evaluado mediante la determinación de la sobreexpresión de la proteína HER2 o por amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En ensayos clínicos con Kadcyla se han notificado casos de neumopatía intersticial, incluida la neumonía, algunos de los cuales dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal (v. 2.6.1 *Reacciones adversas*). Entre los signos y síntomas se encuentran la disnea, la tos, la fatiga y los infiltrados pulmonares.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg**

Se recomienda suspender permanentemente el tratamiento con Kadcylla en pacientes con diagnóstico de neumopatía intersticial o neumonía.

Los pacientes que padecen disnea en reposo debido a complicaciones del cáncer avanzado o a enfermedades concomitantes pueden tener mayor riesgo de sufrir eventos pulmonares.

Hepatotoxicidad

Se han observado casos de hepatotoxicidad, predominantemente en forma de un aumento asintomático de la concentración de las aminotransferasas séricas (elevación de grado 1-4), bajo tratamiento con Kadcylla en ensayos clínicos (v. 2.6.1 *Reacciones adversas*). Las elevaciones de las aminotransferasas fueron generalmente transitorias; la elevación máxima se registró el día 8 después de iniciar el tratamiento, y los valores se recuperaron posteriormente, hasta alcanzar un grado ≤ 1 antes del siguiente ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcylla en las aminotransferasas. En la mayoría de los pacientes con concentración elevada de aminotransferasas, la concentración mejoró hasta alcanzar un grado 1 o un valor normal en un plazo de 30 días desde la administración de la última dosis de Kadcylla. En pacientes tratados con Kadcylla en ensayos clínicos se observaron trastornos hepatobiliares graves, entre otros la hiperplasia regenerativa nodular del hígado y algunos trastornos con desenlace mortal debido a lesión hepática inducida por fármacos. En los casos observados quizá existieron factores de confusión como enfermedades concomitantes o medicamentos administrados concomitantemente con conocido potencial hepatotóxico.

La función hepática debe controlarse antes de iniciar el tratamiento y antes de administrar cada dosis de Kadcylla. Las reducciones de la dosis o la suspensión del tratamiento por elevación de las aminotransferasas séricas y la bilirrubina total se especifican en 2.2 *Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis*.

Kadcylla no se ha estudiado en pacientes con concentración de aminotransferasas séricas más de 2,5 veces por encima del LSN o con una bilirrubina total más de 1,5 veces por encima del LSN antes de iniciar el tratamiento. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcylla en pacientes con una concentración de aminotransferasas séricas más de 3 veces por encima del LSN y concomitantemente una concentración de bilirrubina total más de 2 veces por encima del LSN.

En pacientes tratados con Kadcylla, Se han identificado casos de hiperplasia regenerativa nodular del hígado en biopsias hepáticas de pacientes tratados con Kadcylla. La hiperplasia regenerativa nodular es una afección rara, caracterizada por una transformación benigna diseminada del parénquima hepático con formación de pequeños nódulos regenerativos, que puede dar lugar a una hipertensión portal no cirrótica. Su diagnóstico sólo puede confirmarse mediante un examen histopatológico. Se debe sospechar una hiperplasia regenerativa nodular en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal o un patrón de tipo cirrótico en la tomografía computarizada del hígado, pero que tengan una concentración de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg**

aminotransferasas normal y no presenten otras manifestaciones de cirrosis. Se suspenderá permanentemente el tratamiento con Kadcylla si se diagnostica una hiperplasia regenerativa nodular.

Disfunción del ventrículo izquierdo

Los pacientes tratados con Kadcylla tienen mayor riesgo de desarrollar una disfunción del ventrículo izquierdo. Se han dado casos de una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) <40% en pacientes tratados con Kadcylla, por lo que la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas de evaluación de la función cardíaca (ecocardiograma o ventriculografía isotópica [MUGA] antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares durante el mismo (por ejemplo, cada 3 meses). No se ha estudiado el uso de Kadcylla en pacientes con una FEVI <50% antes de iniciar el tratamiento. En 2.2 *Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis*, se presentan pautas específicas sobre la modificación de la dosis y la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la perfusión

No se ha estudiado el uso de Kadcylla en pacientes en los que se ha suspendido permanentemente el tratamiento con trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la perfusión (RRP); no se recomienda el tratamiento con Kadcylla en estos pacientes.

En los ensayos clínicos de Kadcylla se han notificado RRP, caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión arterial, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (v. 2.6.1 *Reacciones adversas*). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron en un plazo de unas horas a un día después de finalizar la perfusión. El tratamiento con Kadcylla debe interrumpirse en pacientes que sufran RRP graves, así como en caso de RRP potencialmente mortales (v. 2.2 *Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis*).

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad, especialmente durante la primera perfusión. En ensayos clínicos del tratamiento con Kadcylla se han observado casos de hipersensibilidad, incluidas reacciones graves de tipo anafiláctico. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de emergencia, para su uso inmediato si fuera preciso.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg****Hemorragia**

Con el tratamiento con Kadcylla se han notificado casos de eventos hemorrágicos, incluidas hemorragias en el sistema nervioso central, respiratorias y gastrointestinales. Algunos de estos eventos hemorrágicos tuvieron un desenlace mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante o tratamiento antiplaquetario o presentaban trombocitopenia; en otros casos, no había otros factores de riesgo conocidos. Cuando, desde el punto de vista médico, sea preciso el uso concomitante estos fármacos, deberán usarse con precaución y considerarse la necesidad de un control adicional

Trombocitopenia

En ensayos clínicos de Kadcylla se han notificado casos de trombocitopenia. La mayoría de estos pacientes presentaron eventos de grado 1 o 2 (≥ 50.000 plaquetas/ mm^3), el valor mínimo se alcanzó el día 8 y generalmente el valor mejoró hasta alcanzar un grado 0 o 1 (≥ 75.000 plaquetas/ mm^3) en el momento de la siguiente dosis programada. En ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores en los pacientes asiáticos.

Durante el tratamiento con Kadcylla se debe controlar estrechamente a los pacientes con trombocitopenia (< 100.000 plaquetas/ mm^3) y a los pacientes bajo tratamiento anticoagulante. Antes de administrar cada dosis de Kadcylla se recomienda controlar la cifra de plaquetas. No se ha estudiado el uso de Kadcylla en pacientes con una cifra de plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ antes de iniciar el tratamiento. Si el paciente presenta una cifra de plaquetas reducida hasta un grado ≥ 3 ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcylla hasta que el número de plaquetas recupere un grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$). V. 2.2 *Posología y forma de administración - Modificaciones de la dosis.*

Neurotoxicidad

En ensayos clínicos de Kadcylla se han referido casos de neuropatía periférica, principalmente de grado 1 y predominantemente sensitivas. En los pacientes que sufran una neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcylla se suspenderá temporalmente hasta que los síntomas se resuelvan o mejoren hasta alcanzar un grado ≤ 2 . Se controlará clínicamente a los pacientes de manera regular para detectar signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos de Kadcylla se han observado reacciones secundarias a la extravasación. Estas reacciones —eritema, dolor a la palpación, irritación, dolor o tumefacción de la piel en el lugar de la perfusión— fueron en general leves, y se observaron más frecuentemente en las 24 horas posteriores a la perfusión. Actualmente no se conoce el tratamiento específico de la extravasación de Kadcylla. Se debe vigilar minuciosamente el lugar de la perfusión para descubrir cualquier posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg

Prueba de Her 2

La detección de la sobreexposición de la proteína Her 2 es necesaria para la selección de pacientes apropiados para tratamiento con Kadcyla, debido a que estos son los únicos pacientes estudiados para los que el tratamiento ha sido beneficioso.

La detección del estado Her 2 positivo, debe efectuarlo un laboratorio que tenga la competencia demostrada en la tecnología específica utilizada.

2.4.2 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.

2.4.3 Pruebas de laboratorio

(V. 2.4.1 *Advertencias y precauciones generales - Hepatotoxicidad, Trombocitopenia*)

2.4.4 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han llevado a cabo estudios formales de interacciones farmacológicas con Kadcyla en el ser humano. Los estudios del metabolismo *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y, en menor grado, por el CYP3A5. *In vitro*, DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el citocromo P450. Se debe tener precaución al administrar Kadcyla junto con inhibidores potentes del CYP3A.

Debe considerarse, cuando sea posible, retardar la administración de Kadcyla hasta la eliminación de los inhibidores potentes de CYP3A4, tales como Ketoconazol, Itraconazol, claritromicina, atazanavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol, hasta que hayan sido eliminados de la circulación (3 vidas medias de eliminación de los inhibidores)

2.5 USO EN POBLACIONES ESPECIALES**2.5.1 Embarazo**

Categoría D

No se han realizado estudios clínicos de Kadcyla en embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicología en la reproducción y el desarrollo con Kadcyla.

El trastuzumab, un componente de Kadcyla, puede producir daño o muerte fetal si se administra a mujeres embarazadas. En el marco del uso después de la comercialización, se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, anomalías esqueléticas y muerte neonatal en embarazadas que recibieron trastuzumab.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****100 mg**

Estudios en animales de la maitansina —un compuesto químico estrechamente relacionado, de la misma clase de maitansinoides que DM1— indican que es previsible que DM1, el componente citotóxico de Kadcylla que inhibe los microtúbulos, sea teratógeno y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda administrar Kadcylla a las embarazadas. Se indicará a las mujeres que se queden embarazadas que se pongan en contacto con su médico, y se les debe advertir de la posibilidad de daño fetal. Si una mujer embarazada es tratada con Kadcylla, se recomienda la vigilancia estrecha por parte de un equipo multidisciplinario.

Mujeres en edad de concebir

Se advertirá a las pacientes que deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con Kadcylla y al menos durante los 7 meses posteriores a su conclusión.

En caso de embarazo durante el tratamiento con Kadcylla o en los 7 meses siguientes a la administración de la última dosis de Kadcylla, dicho embarazo deberá ser reportado de inmediato a la línea local de eventos adversos de Roche al 800 365 365.

Se solicitará información adicional durante los embarazos que estuvieren expuestos al tratamiento con Kadcylla y durante el primer año de vida del bebé. Gracias a ello, Roche podrá comprender mejor el perfil de seguridad de Kadcylla y proporcionar datos adecuados a las autoridades sanitarias, los profesionales de la salud y los pacientes.

2.5.2 Lactancia

Se ignora si Kadcylla se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y a la posibilidad de que los lactantes amamantados cuyas madres reciben Kadcylla sufran reacciones adversas graves, las pacientes deben dejar de amamantar a sus hijos antes de iniciar el tratamiento con Kadcylla; 7 meses después de concluir el tratamiento las mujeres pueden amamantar a sus hijos.

2.5.3 Uso en pediatría

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Kadcylla en menores de 18 años.

2.5.4 Uso en geriatría

No hay suficientes datos para establecer la seguridad y la eficacia de Kadcylla en pacientes ≥ 75 años.

2.5.5 Insuficiencia renal

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg**2.5.6 Insuficiencia hepática**

V. 2.2.1 Pautas posológicas especiales y 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.6 REACCIONES ADVERSAS**2.6.1 Ensayos clínicos**

La seguridad de Kadcyla se ha evaluado en más de 1871 pacientes con cáncer de mama metastásico irreseccable Her 2 positivo en estudios clínicos. La tabla 6 resume las reacciones adversas que se han notificado en asociación al uso de Kadcyla en ensayos clínicos.

En este apartado, se han utilizado las siguientes categorías de frecuencia: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) y poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 6 Resumen de las reacciones adversas en pacientes tratados con Kadcyla

Reacción adversa (MedDRA)	Kadcyla		
	Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%) <i>n</i> = 1871	Grado 3-5 (%) <i>n</i> = 1871
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	24,9	8,7	Muy frecuente
Anemia	14,6	3,8	Muy frecuente
Neutropenia	8,1	2,6	Frecuente
Trastornos cardíacos			
Disfunción del ventrículo izquierdo	2,2	0,4	Frecuente
Trastornos oculares			
Sequedad ocular	5,7	0,0	Frecuente
Lagrимación aumentada	4,1	0,0	Frecuente
Visión borrosa	4,0	0,0	Frecuente
Conjuntivitis	3,8	0,0	Frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	40,0	0,8	Muy frecuente
Estreñimiento	23,7	0,4	Muy frecuente
Vómitos	19,9	1,0	Muy frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

100 mg

Reacción adversa (MedDRA)	Kadcyla		
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%) <i>n</i> = 1871	Grado 3-5 (%) <i>n</i> = 1871	Categoría de frecuencia
Diarrea	19,2	0,7	Muy frecuente
Sequedad de boca	16,0	≤ 0,1	Muy frecuente
Dolor abdominal	15,9	0,9	Muy frecuente
Estomatitis	15,4	0,1	Muy frecuente
Dispepsia	8,0	0,1	Frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración			
Fatiga	36,8	2,5	Muy frecuente
Pirexia	23,0	0,2	Muy frecuente
Astenia	16,3	1,1	Muy frecuente
Escalofríos	10,3	≤ 0,1	Muy frecuente
Edema periférico	8,1	0,1	Frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Insuficiencia hepática	0,1	0,1	Poco frecuente
Hiperplasia regenerativa nodular	0,1	0,0	Poco frecuente
Hipertensión portal	0,3	0,1	Poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad a fármacos	2,6	0,1	Frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección urinaria	11,9	0,4	Muy frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la infusión	4,0	0,3	Frecuente
Exploraciones complementarias			
Aminotransferasas elevadas	24,2	7,2	Muy frecuente
Fosfatasa alcalina en sangre elevada	5,3	0,5	Frecuente
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipopotasemia	11,0	2,4	Muy frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

100 mg

Reacción adversa (MedDRA)	Kadcyla		
Clase de órganos y sistemas	Todos los grados (%) <i>n</i> = 1871	Grado 3-5 (%) <i>n</i> = 1871	Categoría de frecuencia
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	35,5	2,4	Muy frecuente
Artralgias	18,9	0,6	Muy frecuente
Mialgias	12,9	0,3	Muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	28,1	0,6	Muy frecuente
Neuropatía periférica	22,8	1,3	Muy frecuente
Mareos	9,5	0,2	Frecuente
Disgeusia	6,4	0,0	Frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	11,7	0,2	Muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	24,3	0,4	Muy frecuente
Tos	19,5	0,1	Muy frecuente
Disnea	13,4	1,5	Muy frecuente
Neumonitis	0,7	0,1	Poco frecuente
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Exantema	12,4	0,3	Muy frecuente
Prurito	6,0	≤ 0,1	Frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia	34,8	2,2	Muy frecuente
Hipertensión arterial	6,5	1,7	Frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

La siguiente tabla muestra las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcylyla en el ensayo clínico TDM4370g/BO21977.

Tabla 7 Alteraciones analíticas en los pacientes del estudio TDM4370g/BO21977

Parámetros	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 %	Grado 4 %
Hepáticos			
Bilirrubina elevada	21	<1	0
AST elevada	98	8	<1
ALT elevada	82	5	<1
Hemáticos			
Cifra de plaquetas reducida	85	14	3
Hemoglobina reducida	63	54	1
Cifra de neutrófilos reducida	41	4	<1
Potasio			
Potasio reducido	35	3	<1

2.7 SOBREDOSIS

No existe ningún antídoto conocido para la sobredosis de trastuzumab emtansina. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente. Se han notificado casos de sobredosis con trastuzumab emtansina, la mayoría de ellos asociados a trombocitopenia; un caso fue mortal. En este caso, el paciente había recibido incorrectamente trastuzumab emtansina en dosis de 6 mg/kg y murió unas 3 semanas después de la sobredosis; no se determinó una causa de la muerte ni una relación causal con Kadcylyla.

3. PROPIEDADES Y EFECTOS FARMACOLÓGICOS

3.1 PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

3.1.1 Mecanismo de acción

Kadcylyla (trastuzumab emtansina) es un conjugado de anticuerpo y fármaco dirigido contra HER2 que contiene trastuzumab —una IgG₁ anti-HER2 humanizada— unido covalentemente a DM1 —un derivado de la maitansina inhibidor de los microtúbulos— mediante el conector tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). Emtansina se refiere al

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg**

complejo MCC-DM1. Con cada molécula de trastuzumab se conjugan por término medio 3,5 moléculas de DM1.

La conjugación de DM1 con el trastuzumab confiere la selectividad del componente citotóxico por células tumorales con sobreexpresión de HER2, aumentando así la liberación intracelular de DM1 directamente en las células malignas. Después de unirse a HER2, trastuzumab emtansina experimenta una internalización mediada por el receptor y la ulterior degradación lisosómica, lo cual da lugar a la liberación de catabolitos citotóxicos que contienen DM1 (principalmente lisina-MCC-DM1).

Kadcyla tiene los mecanismos de acción de trastuzumab y de DM1

- Trastuzumab emtansina, al igual que el trastuzumab, se une al subdominio IV del dominio extracelular (DEC) de HER2, así como a receptores de Fc γ y al componente C1q del complemento. Además, Kadcyla, al igual que el trastuzumab, inhibe la liberación del dominio extracelular de HER2, inhibe la transmisión de señales a través de la vía de la fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3-K) y participa en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) en células de cáncer de mama humano con sobreexpresión de HER2.
- DM1, el componente citotóxico de Kadcyla, se une a la tubulina. Al inhibir la polimerización de la tubulina, tanto DM1 como Kadcyla hacen que las células se detengan en la fase G2/M del ciclo celular, lo que finalmente da lugar a la muerte celular apoptótica. Los resultados de ensayo de citotoxicidad in vitro muestran que DM1 es 20-200 veces más potente que los taxanos y los alcaloides de la vinca. El conector MCC ha sido diseñado para limitar la liberación sistémica y aumentar la liberación de DM1, tal como demuestra la detección de concentraciones muy bajas de DM1 libre en plasma.

3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia*Eficacia***Cáncer de mama metastásico**

Se realizó un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico, internacional, sin enmascaramiento (TDM4370g/BO21977) en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado irrecable o metastásico que habían recibido anteriormente tratamiento con un taxano y trastuzumab, incluidos pacientes que recibieron tratamiento previo con trastuzumab y un taxano en el marco del tratamiento adyuvante y que presentaron una recidiva 6 meses después de su conclusión. Antes de la inclusión en el ensayo, se exigía que los pacientes contaran con muestras de los tumores de mama para confirmar en un laboratorio central que eran tumores HER2-positivos, definidos como aquellos con una puntuación de 3+ en la IHQ o con amplificación génica determinada mediante ISH. Las características iniciales de los pacientes y los tumores estaban adecuadamente equilibradas entre los grupos de tratamiento. En lo que se refiere a los pacientes asignados aleatoriamente al tratamiento con Kadcyla, la mediana de la edad fue de 53 años, la mayoría eran mujeres (99,8%), la mayoría eran de raza blanca (72%) y el 57% tenían tumores con receptores de estrógenos, de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN 100 mg

progesterona o de ambos tipos. El estudio comparó la seguridad y la eficacia de Kadcylla con la de lapatinib más capecitabina. Un total de 991 pacientes fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con Kadcylla o bien a lapatinib más capecitabina, que se administraron según las pautas que se indican a continuación:

- Grupo de Kadcylla: Kadcylla en dosis de 3,6 mg/kg por vía i.v. durante 30-90 minutos el día 1 de un ciclo de 21 días.
- Grupo de referencia (lapatinib más capecitabina): lapatinib en dosis de 1.250 mg/día por vía oral 1 vez al día en ciclos de 21 días más capecitabina en dosis de 1.000 mg/m² por vía oral 2 veces al día los días 1-14 de un ciclo de 21 días.

Las variables principales de valoración de la eficacia del estudio fueron la supervivencia sin progresión (SSP) según la evaluación de un comité de revisión independiente (CRI), la supervivencia global (SG) y las tasas de supervivencia al cabo de 1 año y 2 años.

También se evaluó durante el ensayo clínico el tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas, definido por una disminución de 5 puntos en la puntuación obtenida en la subescala Trials Outcome Index-Breast (TOI-B) del cuestionario de evaluación funcional de la calidad de vida FACT-B (Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast). Se considera que un cambio de 5 puntos en el índice TOI-B es clínicamente significativo.

Tabla 8 Resumen de la eficacia del estudio TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Capecitabina <i>n</i> = 496	Trastuzumab emtansina <i>n</i> = 495
VARIABLES DE VALORACIÓN PRINCIPALES		
<i>SSP evaluada por el CRI</i>		
N.º (%) de pacientes en los que se registró algún evento	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Mediana de la duración de la SSP (meses)	6,4	9,6
HR (estratificada*)		0,650
IC 95% de la HR		(0,549 , 0,771)
<i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos estratificada*)		<0,0001
<i>Supervivencia global**</i>		
N.º (%) de pacientes que fallecieron	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Mediana de la duración de la supervivencia (meses)	25,1	30,9
HR (estratificada*)		0,682
IC 95% de la HR		(0,548, 0,849)

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

100 mg

<i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos*)	0,0006	
Tasa de supervivencia a 1 año (IC 95%)	78,4% (74,62, 82,26)	85,2% (81,99, 88,49)
Tasa de supervivencia a 2 años (IC 95%)	51,8% (45,92, 57,73)	64,7% (59,31, 70,19)
Variables de valoración secundarias fundamentales		
<i>SSP evaluada por el investigador</i>		
N.º (%) de pacientes en los que se registró algún evento	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Mediana de la duración de la SSP (meses)	5,8	9,4
HR (IC 95%)	0,658 (0,560, 0,774)	
<i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos*)	<0,0001	
<i>Tasa de respuesta objetiva</i>		
Pacientes con cáncer mensurable	389	397
N.º de pacientes con RO (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Dif. (IC 95%)	12,7% (6,0%, 19,4%)	
<i>p</i> (prueba de la χ^2 de Mantel-Haenszel*)	0,0002	
<i>Duración de la respuesta objetiva (meses)</i>		
N.º de pacientes con RO	120	173
Mediana (IC 95%)	6,5 (5,45, 7,16)	12,6(8,38, 20,76)
<i>Tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas</i>		
N.º de pacientes evaluables	445	450
N.º (%) de pacientes en los que se registró algún evento	257 (57,8%)	246 (54,7%)
Mediana del tiempo transcurrido hasta la aparición del acontecimiento (meses)	4,6	7,1
HR (IC 95%)	0,796 (0,667, 0,951)	
<i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos*)	0,0121	

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg**

SSP: supervivencia sin progresión; RO = respuesta objetiva; HR = *hazard ratio* (razón de riesgos instantáneos); IC = intervalo de confianza;

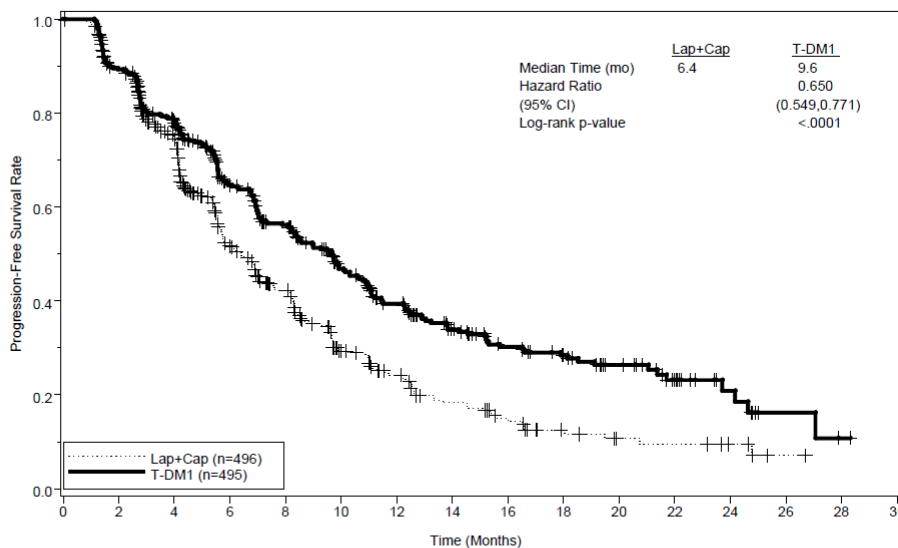
* Estratificada por: región del mundo (EE.UU., Europa occidental, otras), número de regímenes de quimioterapia previos para el cáncer localmente avanzado o metastásico (0-1 frente a >1), y enfermedad visceral o no visceral.

** El primer análisis provisional de la supervivencia global (SG) se realizó en el momento del análisis principal de la SSP. Se observó un notable efecto del tratamiento, pero no se superó el límite de eficacia preespecificado. Se llevó a cabo un segundo análisis provisional de la SG cuando se observaron 331 eventos de SG; los resultados se presentan en esta tabla.

Se observó un beneficio del tratamiento en el subgrupo de pacientes que no habían recibido antes ningún tratamiento anticanceroso sistémico en el marco del cáncer metastásico ($n = 118$); las HR de la SSP y la SG fueron de 0,51 (IC 95%: 0,30-0,85) y 0,61 (IC 95%: 0,32-1,16), respectivamente. Las medianas de la SSP y la SG en el grupo de Kadcyla fueron de 10,8 meses y «no alcanzada», respectivamente, en comparación con 5,7 meses y 27,9 meses, respectivamente, en el grupo de lapatinib más capecitabina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por el CRI



Number at Risk:	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 emtansine; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine; IRC: independent review committee.
Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

De arriba abajo y de izquierda a derecha: Median time (mo): Mediana del tiempo (meses); Hazard Ratio: *Hazard ratio*; (95% CI): (IC 95 %); Log-rank p-value: *p* (prueba de rangos logarítmicos); Progression-Free Survival Rate: Tasa de supervivencia sin progresión; Lap+Cap (n=496): Lap + Cap (n = 496); T-DM1 (n=495): T-DM1 (n = 495); Time (months): Tiempo (meses); Number at Risk: N.º de pacientes en riesgo.

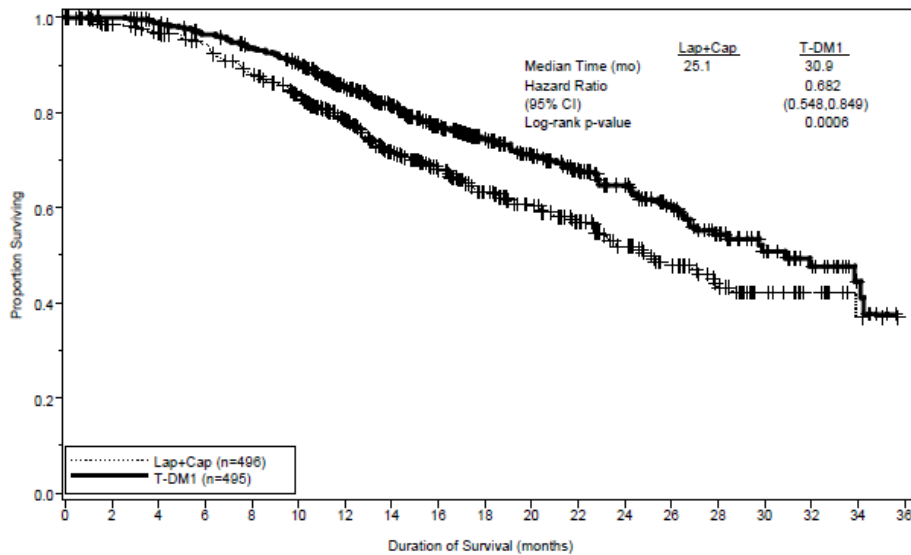
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina; CRI: Comité de revisión independiente.

La *hazard ratio* se calcula basándose en un modelo de Cox estratificado; *p* se calcula basándose en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global



Number at Risk:

Lap+Cap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	83	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: capecitabine.

Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

De arriba abajo y de izquierda a derecha: Median time (mo): Mediana del tiempo (meses); Hazard Ratio: *Hazard ratio*; (95% CI): (IC 95 %); Log-rank p-value: *p* (prueba de rangos logarítmicos); Proportion Surviving: Proporción de pacientes que sobrevivieron; Lap+Cap (n=496): Lap + Cap (*n* = 496); T-DM1 (n=495): T-DM1 (*n* = 495); Duration of Survival (months): Duración de la supervivencia (meses); Number at Risk: N.º de pacientes en riesgo.

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina.

La *hazard ratio* se calcula basándose en un modelo de Cox estratificado; *p* se calcula basándose en una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

En un estudio de fase II aleatorizado, multicéntrico, sin enmascaramiento (TDM4450g/BO21976) se evaluaron los efectos de Kadcyla, en comparación con trastuzumab

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg**

más docetaxel, en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo que no habían recibido previamente quimioterapia para el tratamiento de la enfermedad metastásica. Se asignó aleatoriamente a los pacientes a recibir Kadcyla en dosis de 3,6 mg/kg i.v. cada 3 semanas ($n = 67$) o trastuzumab en una dosis de carga de 8 mg/kg i.v. seguida por 6 mg/kg i.v. cada 3 semanas más docetaxel en dosis de 75-100 mg/m² i.v. cada 3 semanas ($n = 70$).

La variable de valoración principal fue la SSP según la evaluación del investigador. La mediana de la SSP fue de 9,2 meses en el grupo de trastuzumab más docetaxel y de 14,2 meses en el grupo de Kadcyla (HR = 0,59; $p = 0,035$), siendo la mediana del seguimiento de aproximadamente 14 meses en ambos grupos. La TRG fue del 58,0% con trastuzumab más docetaxel y del 64,2% con Kadcyla. La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó con Kadcyla y fue de 9,5 meses en el grupo de referencia.

El empeoramiento de las puntuaciones FACT-B TOI fue más tardío en el grupo de Kadcyla que en el grupo de referencia (mediana del tiempo transcurrido hasta la progresión de los síntomas de 7,5 meses y de 3,5 meses, respectivamente; HR = 0,58; $p = 0,022$).

En un estudio de fase II, con un solo grupo y sin enmascaramiento (TDM4374g), se evaluaron los efectos de Kadcyla en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado incurable o metastásico. Todos los pacientes habían recibido previamente tratamiento con terapias dirigidas a HER2 (trastuzumab y lapatinib), y quimioterapia (una antraciclina, un taxano y capecitabina) en el marco de tratamiento neoadyuvante, adyuvante, del cáncer localmente avanzado o del cáncer metastásico. La mediana del número de antineoplásicos que habían recibido los pacientes en cualquiera de estos marcos de tratamiento fue de 8,5 (intervalo: 5-19) y en el contexto del cáncer metastásico fue de 7,0 (intervalo: 3-17), incluidos todos los fármacos destinados al tratamiento del cáncer de mama.

Los pacientes ($n = 110$) recibieron 3,6 mg/kg de Kadcyla por vía i.v. cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de efectos secundarios inaceptables.

Las variables fundamentales de valoración de la eficacia fueron la TRG basada en una revisión radiológica independiente y la duración de la respuesta objetiva. La TRG fue del 32,7% (IC 95%: 24,1-42,1), $n = 36$ pacientes con respuesta, según la evaluación del CRI y según la evaluación de los investigadores. La mediana de la duración de la respuesta según la evaluación del CRI no se alcanzó (IC 95%: 4,6 meses-no calculable).

3.1.3 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de una respuesta inmunitaria a trastuzumab emtansina. De los 836 pacientes de 6 estudios clínicos analizados en múltiples momentos de valoración para descubrir respuestas de anticuerpos contra Kadcyla, 44 pacientes (5,3%) presentaron anticuerpos contra Kadcyla en uno o más momentos de valoración posteriores a la administración; en 28 de estos pacientes las muestras iniciales eran negativas. No se sabe todavía qué importancia clínica pueden tener los anticuerpos contra trastuzumab emtansina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg**

Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad dependen en gran medida de varios factores, como la sensibilidad y la especificidad del ensayo, la metodología de análisis, la manipulación de las muestras, el calendario de recogida de éstas, los tratamientos farmacológicos concomitantes y la enfermedad de fondo. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra Kadcylla con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas.

3.2 PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS**3.2.1 Absorción**

Kadcylla se administra por vía i.v. No se han realizado estudios con otras vías de administración.

3.2.2 Distribución

Kadcylla, cuando se administra por vía i.v. cada 3 semanas, muestra una farmacocinética lineal con dosis de 2,4-4,8 mg/kg; el aclaramiento es más rápido en los pacientes que reciben dosis \leq 1,2 mg/kg.

En los pacientes del estudio TDM4370g/BO21977 que recibieron 3,6 mg/kg de Kadcylla por vía i.v. cada 3 semanas, la media de la concentración sérica máxima ($C_{m\acute{a}x}$) de trastuzumab emtansina fue de 83,4 (\pm 16,5) μ g/ml. Según un análisis farmacocinético poblacional, después de la administración i.v., el volumen de distribución central de trastuzumab emtansina fue de 3,13 l, aproximadamente igual al volumen plasmático.

3.2.3 Metabolismo

Cabe suponer que trastuzumab emtansina se cataboliza por proteólisis en los lisosomas celulares, sin que haya una participación importante de las isoenzimas del citocromo P450. En el plasma humano se han detectado catabolitos —como Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 y DM1— en bajas concentraciones. En el estudio TDM4370g/BO21977, la media de la concentración máxima de DM1 en el ciclo 1 después de la administración de Kadcylla fue constantemente baja y, por término medio, de $4,61 \pm 1,61$ ng/ml.

Los estudios del metabolismo *in vitro* en microsomas hepáticos humanos indican que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y, en menor grado, por el CYP3A5.

3.2.4 Eliminación

Según el análisis farmacocinético poblacional, después de la administración i.v. de Kadcylla a pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo, el aclaramiento de Kadcylla fue de 0,68 l/día, y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) fue de aproximadamente 4 días. No se observó

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg**

ninguna acumulación de Kadcylla después de la administración repetida de perfusiones i.v. cada 3 semanas.

De acuerdo con el análisis farmacocinético poblacional ($n = 671$), el peso corporal, la albúmina, la suma del diámetro mayor de las lesiones diana según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), el dominio extracelular de HER2, las concentraciones iniciales de trastuzumab y la AST se consideraron covariables estadísticamente significativas de los parámetros farmacocinéticos de trastuzumab emtansina. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables sobre la exposición a trastuzumab emtansina indica que, con la excepción del peso corporal, es improbable que estas covariables tengan algún efecto clínicamente significativo en la exposición a Kadcylla. Así pues, se considera apropiada la dosis basada en el peso corporal de 3,6 mg/kg cada 3 semanas sin corrección en función de otras covariables. En estudios no clínicos, los catabolitos de trastuzumab emtansina —como DM1, Lys-MCC-DM1 y MCC-DM1— se excretaron principalmente en la bilis, con eliminación mínima por la orina.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

El análisis farmacocinético poblacional de Kadcylla mostró que la raza no parecía influir en su farmacocinética. Dado que la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos de Kadcylla eran mujeres, no se evaluó formalmente el efecto del sexo en la farmacocinética de Kadcylla.

Uso en geriatría

El análisis farmacocinético poblacional de Kadcylla mostró que la edad no afecta a la farmacocinética de este medicamento. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de Kadcylla entre los pacientes menores de 65 años ($n = 577$), los de 65-75 años ($n = 78$) y los mayores de 75 años ($n = 16$).

Insuficiencia renal

El análisis farmacocinético poblacional de Kadcylla mostró que el aclaramiento de creatinina (ClCr) no afecta a su farmacocinética. En los pacientes con insuficiencia renal leve (ClCr: 60-89 ml/min, $n = 254$) o moderada (ClCr: 30-59 ml/min, $n = 53$), la farmacocinética de Kadcylla era similar a la observada en los pacientes con función renal normal (ClCr: ≥ 90 ml/min, $n = 361$). Los datos farmacocinéticos de pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr: 15-29 ml/min) son limitados ($n = 1$), por lo que no es posible formular recomendaciones posológicas.

Insuficiencia hepática

El hígado es un órgano primordial para la eliminación de DM1 y de catabolitos que contienen DM1. Se evaluó la farmacocinética de trastuzumab emtansina y de catabolitos que contienen DM1 después de la administración de 3,6 mg/kg de Kadcylla a pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo con función hepática normal ($n = 10$), insuficiencia hepática leve (clase A según la clasificación de Child-Pugh; $n = 10$) y moderada (clase B según la clasificación de Child-Pugh; $n = 8$).

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg**

- Las concentraciones plasmáticas de DM1 y de catabolitos que contienen DM1 (Lys-MCC-DM1 y MCC-DM1) fueron bajas, y comparables en los pacientes con insuficiencia hepática y los pacientes con función hepática normal.
- La exposición sistémica (ABC) a trastuzumab emtansina en el ciclo 1 en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fue aproximadamente un 38% y un 67% menor que en los pacientes con función hepática normal, respectivamente. La exposición a trastuzumab emtansina (ABC) en el ciclo 3 después de la administración repetida en pacientes con disfunción hepática leve o moderada se encontraba dentro del intervalo observado en pacientes con función hepática normal.

No se ha estudiado el uso de Kadcyla en pacientes con insuficiencia hepática grave (clase C según la clasificación de Child-Pugh).

3.3 DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**3.3.1 Carcinogenicidad**

No se han hecho estudios de carcinogenicidad con trastuzumab emtansina.

3.3.2 Mutagenicidad

No se ha observado ningún indicio de actividad mutagénica en un ensayo *in vitro* de mutación inversa en bacterias de DM1. En un ensayo de micronúcleos *in vivo de* trastuzumab emtansina en el macaco, no se observaron signos de daño cromosómico en las células de la médula ósea. Sin embargo, en un ensayo de micronúcleos en médula ósea de rata, DM1 mostró resultados positivos en la formación de micronúcleos después de administrar una dosis baja única en el intervalo de concentración de DM1 en el ser humano tras la administración de trastuzumab emtansina, lo que confirma que Kadcyla es aneugénico, clastogénico o ambas cosas.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

No se han realizado estudios específicos de la fecundidad con trastuzumab emtansina. No obstante, considerando los resultados de los estudios generales de toxicología en animales, cabe prever que su uso tenga efectos adversos en la fecundidad.

3.3.4 Teratogenicidad

No se han realizado estudios específicos del desarrollo embriofetal en animales con trastuzumab emtansina. En el marco clínico se han identificado efectos secundarios de trastuzumab en el desarrollo, aunque no se había previsto en el programa no clínico. Además, en estudios no clínicos se han detectado efectos adversos de la maitansina en el desarrollo, lo que indica que DM1 —el componente maitansinoide citotóxico inhibidor de los microtúbulos de trastuzumab emtansina— tendrá un efecto similar teratógeno y potencialmente embriotóxico.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN
100 mg****4. DATOS FARMACÉUTICOS****4.1 CONSERVACIÓN***Frasco-ampolla*

Consérvense los frasco-ampolla a 2-8 °C.

Este medicamento no debe usarse después de la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

Periodo de validez de la solución reconstituida

Los frasco ampolla del producto reconstituidos con agua estéril para inyectables deben usarse inmediatamente después de la reconstitución. Si no se usan de inmediato, los frasco- ampolla reconstituidos pueden conservarse hasta 24 horas a 2-8 °C, y se eliminarán superado ese plazo.

No debe congelarse la solución reconstituida.

Periodo de validez de la solución para perfusión con el producto reconstituido

La solución de trastuzumab emtansina reconstituida diluida en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin PVC ni látex que contengan solución de cloruro de sodio al 0,9% o solución de cloruro de sodio al 0,45% pueden conservarse a 2-8 °C durante ≤24 horas antes de usarlas. Durante la conservación pueden observarse partículas si se diluye en solución de cloruro de sodio al 0,9%, por lo que es necesario usar para la administración un filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 o 0,22 µm en línea (v. 4.2 *Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación*).

No debe congelarse la solución para perfusión que contiene el producto reconstituido.

4.2 INSTRUCCIONES ESPECIALES DE USO, MANIPULACIÓN Y ELIMINACIÓN

Debe usarse una técnica aséptica adecuada. Se utilizarán procedimientos apropiados para la preparación de quimioterápicos.

El producto reconstituido no contiene conservantes y es para un solo uso. Se desechará la parte que no se haya utilizado.

- Con una jeringa estéril, inyéctense lentamente 5 ml de agua estéril para inyectables en un frasco ampolla con 100 mg, o bien 8 ml de agua estéril para inyectables en un frasco ampolla con 160 mg de trastuzumab emtansina.
- Muévase suavemente el frasco ampolla en círculos hasta la total disolución. NO SE DEBE AGITAR EL FRASCO AMPOLLA.
- El frasco ampolla con trastuzumab emtansina reconstituido debe conservarse a 2-8 °C; la porción que no se haya utilizado debe eliminarse al cabo de 24 horas.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****100 mg**

La solución reconstituida se examinará visualmente antes de su administración por si presentara partículas o cambios de color. La solución reconstituida debe carecer de partículas visibles y ser límpida o ligeramente opalescente. La solución reconstituida debe ser entre incolora y de color pardo claro. No se usará la solución reconstituida si contiene partículas visibles, está turbia o tiene un color que no es el habitual.

Instrucciones para la dilución:

Se debe determinar el volumen de solución necesario para administrar una dosis de 3,6 mg de trastuzumab emtansina/kg de peso (véase la pauta de reducción de la dosis en el apartado 2.2):

Volumen (ml) = Peso corporal (kg) x dosis (mg/kg)

20 mg/ml (concentración de la solución reconstituida)

Se extraerá la cantidad apropiada de solución del frasco ampolla y se añadirá a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de solución de cloruro de sodio al 0,45% o de solución de cloruro de sodio al 0,9%. No se debe usar solución de glucosa (5%). La solución de cloruro de sodio al 0,45% puede usarse sin filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 o 0,22 µm en línea. Si se emplea la solución de cloruro de sodio al 0,9% para la perfusión, es preciso utilizar un filtro de polietersulfona (PES) de 0,2 o 0,22 µm en línea. Una vez preparada la solución para ~~in~~perfusión, se administrará inmediatamente. Si no se usa de inmediato, la solución para perfusión puede conservarse hasta 24 horas en el refrigerador a 2-8 °C. Durante la conservación, la solución para perfusión no debe congelarse ni agitarse.

Incompatibilidades

No debe usarse solución de glucosa (5%), dado que produce agregación de proteínas.

Trastuzumab emtansina no se debe mezclar ni diluir con otros medicamentos.

Eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse al mínimo. Evítese tirar los medicamentos por los desagües o a la basura doméstica, y utilícenlos los sistemas de recogida disponibles localmente.

5. PRESENTACIÓN

Frasco-ampolla con 100 mg	1
Frasco-ampolla con 160 mg	1

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños
--

Información de Marzo de 2017