

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Trastuzumab emtansina

Lea cuidadosamente este folleto antes de la administración de este medicamento. Contiene información importante acerca de su tratamiento. Si tiene cualquier duda o no está seguro de algo, pregunte a su médico o farmacéutico. Guarde este folleto puede necesitar leerlo nuevamente. Verifique que este medicamento corresponda exactamente al indicado por su médico.

La información contenida en este folleto aplica sólo a Kadcyla

1. DESCRIPCIÓN**1.1 Grupo farmacoterapéutico**

Clasificación ATC: Anticuerpos monoclonales Antineoplásico, conjugado de anticuerpo y fármaco.

Código ATC: L01XC14

1.2 Forma farmacéutica

~~Pelva~~ Liofilizado estéril para solución concentrada ~~para solución para infusión~~ para perfusión.

1.3 Vía de administración

~~Infusión~~ Perfusión intravenosa (i.v.).

1.4 Declaración de esterilidad / radiactividad

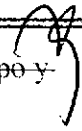
Producto estéril.

1.5 Composición cualitativa y cuantitativa

Principio activo: Trastuzumab emtansina.

Forma farmacéutica:

~~Viales~~ Frasco-ampolla monodosis de 100 mg con ~~pelva~~ liofilizado para solución

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
SUBDEPTO. REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
09 DIC 2013	
N° Ref.:	RF473838/13
N° Registro:	B-2356/13
Firma Profesional:	

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

Un profesional sanitario debe reconstituir y diluir Kadcylla, y su administración ha de ser en infusión i.v. (v. 4.3 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación). Kadcylla no debe administrarse en inyección i.v. rápida o bolo i.v.

Pauta de administración

La posología recomendada de Kadcylla es de 3,6 mg/kg en infusión i.v. cada tres semanas (ciclo de 21 días), hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable.

La dosis inicial debe administrarse en infusión i.v. de 90 minutos. Se debe vigilar a los pacientes durante la infusión y al menos los 90 minutos siguientes a la dosis inicial para detectar si aparecen fiebre, escalofríos u otras reacciones a la infusión. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento (v. 2.3.1 Advertencias y precauciones generales: Extravasación).

Si infusiones previas se toleraron bien, las dosis siguientes de Kadcylla pueden administrarse en infusión de 30 minutos, manteniendo a los pacientes en observación durante las infusiones y al menos los 30 minutos siguientes.

Si el paciente presenta síntomas relacionados con la infusión, la infusión de Kadcylla puede realizarse a una velocidad menor o interrumpirse (v. 2.3.1 Advertencias y precauciones generales). En presencia de reacciones a la infusión potencialmente mortales debe suspenderse la administración de Kadcylla.

Dosis retrasadas u omitidas

Si se omite una dosis prevista, debe administrarse después lo antes posible, sin esperar hasta el ciclo siguiente. La pauta de administración debe ajustarse para mantener un intervalo de 3 semanas entre dos dosis consecutivas. La velocidad de infusión puede ser la que haya tolerado el paciente más recientemente.

Modificación de la dosis

El manejo terapéutico de los eventos adversos sintomáticos (aumento de las transaminasas séricas, hiperbilirrubinemia, disfunción ventricular izquierda, trombocitopenia, toxicidad pulmonar o neuropatía periférica) puede requerir una interrupción temporal de la administración, una reducción de la dosis o la retirada de Kadcylla según las directrices contenidas en las tablas 1-5.

La dosis de Kadcylla no debe incrementarse de nuevo tras una reducción.

Tabla 1 Pauta de reducción posológica

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

25.000 a < 50.000 células/mm ³	< 25.000 /mm ³
No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas retorne a un grado ≤ 1 (≥ 75.000 /mm ³) y administrar entonces la misma dosis.	No administrar Kadcylla hasta que la cifra de plaquetas retorne a un grado ≤ 1 (≥ 75.000 /mm ³) y reducir entonces la dosis en un nivel.

Tabla 5 Modificaciones de la dosis por disfunción ventricular izquierda

(Véase 2.3.1 Advertencias y precauciones generales: Disfunción ventricular izquierda)

ICC sintomática	FEVI $< 40\%$	FEVI 40% a 45% y descenso 10 puntos del valor basal	FEVI 40% a 45% y descenso < 10 puntos del valor basal	FEVI $> 45\%$
Retirar Kadcylla	No administrar Kadcylla. Repetir la valoración de FEVI dentro de las 3 semanas siguientes. Si se confirma FEVI $< 40\%$, retirar Kadcylla.	No administrar Kadcylla. Repetir valoración de FEVI dentro de las 3 semanas siguientes. Si FEVI no ha retornado a un valor dentro del intervalo de 10 puntos del valor basal, retirar Kadcylla.	Proseguir el tratamiento con Kadcylla. Repetir la valoración de FEVI dentro de las 3 semanas siguientes.	Proseguir el tratamiento con Kadcylla.

ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; FEVI: fracción de eyección ventricular izquierda

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.

2.2.1 Pautas posológicas especiales*Ancianos*

No es necesario ajustar la dosis de Kadcylla en pacientes de 65 o más años (v. 2.4.5 Uso en

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

comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con Kadcyla en estudios clínicos se ha descrito hepatotoxicidad, sobre todo en la forma de elevación de las transaminasas séricas (transaminitis de grado 1-4) (v. 2.56 Reacciones adversas). Las elevaciones de las transaminasas fueron transitorias por lo general, con una elevación máxima en el día 8 después de la terapia y la recuperación posterior a Grado 1 o menos antes del siguiente ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyla sobre las transaminasas. Los pacientes con elevación de las transaminasas mejoraron hasta el Grado 1 o normal dentro de los 30 días de la última dosis de Kadcyla en la mayoría de los casos. Trastornos hepatobiliares graves, incluyendo la hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado y algunos con desenlace fatal debido a la lesión hepática inducida por fármacos se han observado en pacientes tratados con Kadcyla en los ensayos clínicos. Casos observados pueden haber sido confundidos por comorbilidades y /o medicación concomitante con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe ser monitoreada antes de iniciar el tratamiento y en cada dosis de Kadcyla. La reducción posológica o la suspensión del tratamiento por elevación de las transaminasas séricas y de la bilirrubina total se describen en 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

-Se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyla sobre las transaminasas, pero los valores se recuperaron en general tras la retirada de Kadcyla. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares en pacientes tratados con Kadcyla en los estudios clínicos. En el momento de la notificación no estaba clara la relación de los trastornos hepatobiliares graves con Kadcyla. Antes de empezar el tratamiento y antes de cada dosis de Kadcyla debe controlarse la función hepática. No se ha estudiado Kadcyla en pacientes con cifras de transaminasas séricas >2,5 veces el LSN o de bilirrubina total

>1,5 veces el LSN antes de comenzar el tratamiento. Se suspenderá definitivamente el tratamiento con Kadcyla en los pacientes con las transaminasas séricas >3 veces el LSN y cifras concomitantes de bilirrubina total >2 veces el LSN. La reducción posológica o la suspensión del tratamiento por elevación de las transaminasas séricas y de la bilirrubina total se describen en 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

En muestras de biopsias hepáticas en paciente tratados con Kadcyla se han identificado algunos casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR). La HNR es una enfermedad hepática muy infrecuente, caracterizada por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos. La HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR solamente puede confirmarse mediante un análisis histopatológico. La posibilidad de HNR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis como el patrón visto en la tomografía

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

Se ha descrito trombocitopenia en pacientes tratados con Kadcylla en los estudios clínicos. La mayoría de ellos presentaba episodios de trombocitopenia de grado 1 o 2 ($\geq 50.000/\text{mm}^3$), alcanzándose el nadir en el día 8 y mejorando en general hasta un grado 0 o 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis prevista. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores entre los pacientes asiáticos. Independientemente de la raza, la incidencia de episodios hemorrágicos graves fue baja en los pacientes tratados con Kadcylla.

Se han observado casos de sangrado con desenlace fatal. Los casos graves de eventos hemorrágicos, incluyendo hemorragia del sistema nervioso central, se ha informado en los ensayos clínicos con Kadcylla; estos eventos fueron independientes de la etnicidad. En algunos de los casos observados los pacientes también estaban recibiendo terapia anticoagulante.

Durante el tratamiento con Kadcylla debe vigilarse estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($< 100.000/\text{mm}^3$) y a los que estén tomando anticoagulantes. Se recomienda controlar el recuento plaquetario antes de cada dosis de Kadcylla. No se ha estudiado Kadcylla en pacientes con un recuento $< 100.000/\text{mm}^3$ antes de empezar el tratamiento. Si la cifra de plaquetas cae hasta un grado 3 o superior ($< 50.000/\text{mm}^3$), no se debe administrar Kadcylla hasta que retorne al grado 1 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

Véase 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

Neurotoxicidad

En los estudios clínicos con Kadcylla se ha descrito neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente sensorial. En caso de neuropatía periférica de grado 3 o 4, el tratamiento con Kadcylla debe suspenderse temporalmente hasta la resolución de los síntomas o hasta que descienda a un grado ≤ 2 . Se mantendrá una vigilancia clínica sistemática de signos y síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En los estudios clínicos con Kadcylla se han observado reacciones secundarias a una extravasación. Por lo general, estas reacciones fueron leves y consistieron en eritema, dolor a la palpación, dolor o tumefacción en el lugar de la infusión. Estas reacciones se produjeron más frecuentemente dentro de las 24 horas siguientes a la infusión. Hasta el momento no se conoce ningún tratamiento específico para la extravasación de Kadcylla. El lugar de la infusión debe vigilarse estrechamente para detectar si se produce una infiltración subcutánea durante la administración del medicamento.

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

realizado estudios de toxicidad en la reproducción y el desarrollo con Kadcyla.

Si se administra a una mujer embarazada, trastuzumab, un componente de Kadcyla, puede causar daños al feto o su muerte. Tras la comercialización se han notificado casos de oligohidramnios, algunos asociados a hipoplasia pulmonar mortal, anormalidades esqueléticas y muerte neonatal en embarazadas tratadas con trastuzumab. Los resultados de estudios en animales de la maitansina, entidad química estrechamente relacionada del mismo grupo de maitansinoides que

DMI, sugieren que DMI, el componente farmacológico de Kadcyla con efecto citotóxico por inhibición microtubular, podría ser teratógeno y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda la administración de Kadcyla a embarazadas. Las mujeres que puedan quedar embarazadas deben consultar a su médico, y se les advertirá sobre la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Kadcyla a una mujer embarazada, se recomienda una vigilancia estrecha por un equipo multidisciplinar.

Mujeres en edad de procrear

A las mujeres en edad de procrear se les debe aconsejar que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con Kadcyla y al menos los 6 primeros meses tras su terminación.

2.5.2 Lactancia

No se sabe si Kadcyla pasa a la leche materna humana. Dado que muchos medicamentos se excretan con la leche materna y considerando el riesgo de reacciones adversas graves para los lactantes, es preciso interrumpir la lactancia antes de comenzar el tratamiento con Kadcyla. Al cabo de 6 meses de concluido el tratamiento puede empezar de nuevo la lactancia materna.

2.5.3 Uso en pediatría

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Kadcyla en niños y adolescentes menores de 18 años.

2.5.4 Uso en geriatría

No hay suficientes datos para determinar la seguridad y la eficacia de Kadcyla en pacientes de 75 o más años.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

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

Lagrimo	4,8	0,0	frecuente
Visión borrosa	4,85,1	0,0	frecuente
Conjuntivitis	4,04,2	0,0	frecuente
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42,343,0	1,01,1	muy frecuente
Estreñimiento	25,5265	0,6	muy frecuente
Vómitos	20,720,9	0,8	muy frecuente
Diarrea	20,321,3	0,91,0	muy frecuente
Sequedad de boca	17,918,7	0,0	muy frecuente
Dolor abdominal	17,918,8	0,9	muy frecuente
Estomatitis	14,515,0	0,1	muy frecuente
Dispepsia	9,09,3	0,1	frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	45,446,4	3,2	muy frecuente
Pirexia	22,923,6	0,20,3	muy frecuente
Astenia	13,91,117,8	0,80,9	muy frecuente
Escalofríos	11,010,7	0,0	muy frecuente
Edema periférico	8,49,2	0,1	frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Falla Hepática	0,5	0,5	poco frecuente
Hiperplasia nodular regenerativa	0,1	0,0	poco frecuente
Hipertensión portal	0,40,2	0,00,1	poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad al fármaco	2,62,8	0,0	frecuente
Infecciones e infestaciones			

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

Erupción cutánea	<u>12.0</u> <u>13.0</u>	0,0	muy frecuente
Prurito	<u>5.3</u> <u>5.5</u>	0,1	frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia	<u>36.5</u>	<u>2.0</u>	muy frecuente
Hipertensión	<u>6.4</u> <u>6.6</u>	<u>0.9</u> <u>1.0</u>	frecuente

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

En la tabla siguiente se recogen las alteraciones analíticas observadas en pacientes tratados con Kadcyla en el estudio clínico TDM4370g/BO21977

Tabla 7 Alteraciones analíticas en pacientes del estudio TDM4370g/BO21977

Alteraciones analíticas	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticas			
Bilirrubina elevada	<u>15</u> <u>20</u>	<1	0
ASAT elevada	98	7	<1
ALAT elevada	<u>8</u> <u>18</u> <u>2</u>	5	<1
Hematológicas			
Recuento plaquetario disminuido	<u>8</u> <u>3</u> <u>8</u> <u>4</u>	14	<u>2</u> <u>3</u>
Hemoglobina disminuida	<u>5</u> <u>9</u> <u>6</u> <u>2</u>	<u>3</u> <u>4</u>	1
Recuento de neutrófilos disminuido	<u>3</u> <u>7</u> <u>3</u> <u>9</u>	<u>3</u> <u>4</u>	<1
Potasio			
Potasio disminuido	<u>2</u> <u>9</u> <u>3</u> <u>4</u>	3	<u>0</u> <u><</u> <u>1</u>

2.7 Sobredosis

No se conoce ningún antídoto para sobredosis de trastuzumab emtansina. En caso de sobredosis debe vigilarse estrechamente al paciente. Se han descrito casos de sobredosis con trastuzumab emtansina, la mayoría de las veces asociados con trombocitopenia, y ha habido un fallecimiento. En este caso de desenlace mortal, el paciente recibió incorrectamente una dosis de trastuzumab emtansina de 6 mg/kg y falleció unas 3 semanas después. No se estableció una causa de la muerte ni una relación causal con Kadcyla.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****100 mg****3.1.2 Ensayos clínicos / Eficacia***Eficacia***Carcinoma de mama metastásico**

Se realizó un estudio clínico de fase III aleatorizado, abierto, multicéntrico e internacional (TDM4370g/BO21977) en pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado e irreseccable que habían recibido previamente tratamiento con un taxano y trastuzumab, incluidas pacientes que habían recibido previamente tratamiento adyuvante con trastuzumab y un taxano y habían recaído dentro de los seis meses siguientes a la terminación del tratamiento adyuvante. Antes del reclutamiento era preciso que un laboratorio central confirmase la positividad para HER2 de muestras del tumor mamario, definida como una puntuación de 3+ en una prueba de IHC o de amplificación génica por ISH. Las características basales demográficas y patológicas estaban bien equilibradas entre los grupos de tratamiento. En los pacientes aleatorizados al grupo de Kadcyla, la edad media era de 53 años, el sexo femenino era mayoritario (99,8%), la raza blanca en su mayor parte (72%) y el 57% presentaban tumores con receptores de estrógenos y/o receptores de progesterona. En este estudio se comparaban la seguridad y la eficacia de Kadcyla con las de lapatinib + capecitabina. Se aleatorizó a un total de 991 pacientes para recibir Kadcyla o lapatinib + capecitabina del modo siguiente:

- Grupo de Kadcyla: 3,6 mg/kg de Kadcyla por vía intravenosa (i.v.), en 30-90 minutos, el día 1 de un ciclo de 21 días.
- Grupo de control (lapatinib + capecitabina): 1.250 mg/día de lapatinib por vía oral, una vez al día de un ciclo de 21 días, + 1.000 mg/m² de capecitabina por vía oral, dos veces al día, los días 1-14 de un ciclo de 21 días.

Las variables principales de eficacia del estudio eran la supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia global (SG) evaluadas por un comité independiente de revisión (CIR) y la tasa de supervivencia en los puntos de referencia 1 y 2 años.

En este estudio clínico también se evaluó el tiempo hasta la progresión de los síntomas según la subescala TOI-B (*Trials Outcome Index-Breast*) del cuestionario FACT-B QoL (*Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life*). Se considera que una variación de 5 puntos en TOI-B es clínicamente significativa.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

100 mg

	Lapatinib + capecitabina n = 496	Trastuzumab emtansina N= 495
Tasa de respuesta objetiva		
Pacientes con enfermedad mensurable	389	397
Número (%) de pacientes con RO	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Diferencia (IC 95%)	12,7% (6,0 - 19,4)	
Valor de p (test de Mantel-Haenszel chi cuadrado)	0,0002	
Duración de la respuesta objetiva (meses)		
Número de pacientes con RO	120	173
Mediana (IC 95%)	6,5 (5,5 -7,2)	12,6 (8,4 -20,8)
Tiempo hasta la progresión de los síntomas		
Número de pacientes evaluables	445	450
Número (%) de pacientes con algún evento	257 (57,8%)	246 (54,7%)
Mediana del tiempo hasta el evento (meses)	4,6	7,1
HR (IC 95%)	0,796 (0,667 - 0,951)	
Valor de p (prueba de rangos logarítmicos)	0,0121	

SSP: supervivencia sin progresión; RO: respuesta objetiva

* Estratificada por: región del mundo (Estados Unidos, Europa Occidental, otras), número previo de regímenes quimioterápicos contra la enfermedad localmente avanzada o metastásica (0-1 frente a >1) y enfermedad visceral frente a no visceral.

** El primer análisis intermedio de supervivencia global (SG) se realizó en el momento del análisis primario SSP. Se observó fuerte efecto del tratamiento, pero la eficacia límite pre-especificado no fue cruzada. Se realizó un segundo análisis intermedio para el sistema operativo en que se observaron 331 eventos del sistema operativo y los resultados se presentan en esta tabla.

Se observó un beneficio en el tratamiento en el subgrupo de pacientes que no habían recibido ningún tratamiento contra el cáncer sistémico previo en enfermedad metastásica (n = 118), los cocientes de riesgo para la SSP y la SG fueron 0,51 (IC del 95%: 0,30 a 0,85) y 0,61 (IC del 95%: 0,32 a 1,16), respectivamente. La mediana de la SSP y la SG para el grupo KADCYLA fueron 10,8 meses, y no alcanzaron, respectivamente, en comparación con 5,7 meses y 27,9 meses, respectivamente, para el grupo de lapatinib más capecitabina.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

100 mg

prueba de rangos logarítmicos estratificada

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

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

seguimiento de aproximadamente 14 meses en ambos grupos. La tasa de respuesta global (TRG) fue del 58,0% con trastuzumab + docetaxel y del 64,2% con Kadcyla. La mediana de duración de la respuesta no se alcanzó con Kadcyla, mientras que en el grupo de control fue de 9,5 meses.

El empeoramiento de la puntuación en la subescala TOI del FACT-B se produjo más tarde en el grupo de Kadcyla que en el de control (mediana del tiempo hasta la progresión de los síntomas: 7,5 y 3,5 meses, respectivamente; *hazard ratio*: 0,58; $p = 0,022$).

En un estudio de fase II abierto y con un solo grupo (TDM4374g) se evaluaron los efectos de Kadcyla en pacientes con CM HER2-positivo metastásico localmente avanzado e incurable. Todos los pacientes habían recibido previamente terapias dirigidas a HER2 (trastuzumab y lapatinib) y quimioterapia (antraciclinas, taxanos y capecitabina) en un contexto de tratamiento neoadyuvante, tratamiento adyuvante, enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastásica. La mediana del número de antineoplásicos recibidos por los pacientes en cualquier contexto era de 8,5 (intervalo: 5-19), y contra la enfermedad metastásica, de 7,0 (intervalo: 3-17), incluidos todos los antineoplásicos para tratar el cáncer de mama.

Los pacientes (n=110) recibieron 3,6 mg/kg i.v. de Kadcyla cada 3 semanas, hasta la progresión de la enfermedad o hasta el desarrollo de toxicidad inaceptable.

Los análisis clave de la eficacia fueron los de la TRG basada en una valoración radiológica independiente y la duración de la respuesta objetiva. La TRG fue del 32,7% (IC del 95%: 24,1- 42,1), n = 36 respondedores, en la evaluación tanto del CIR como de los investigadores.

La mediana de la duración de la respuesta evaluada por el CIR no se alcanzó (IC del 95%: 4,6 meses - no estimable).

3.1.3 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe una potencial respuesta inmune a trastuzumab emtansine. Alrededor de 836 pacientes de seis estudios clínicos probados en puntos de tiempo múltiples en respuestas de anticuerpos anti-terapéuticos (AAT) a Kadcyla. Cuarenta y cuatro pacientes (5,3%) tuvieron resultados positivos para los anticuerpos anti-Kadcyla en uno o más puntos de tiempo después de la dosis; 28 de estos pacientes tenían muestras de referencia negativas. La importancia clínica de los anticuerpos anti-emtansine del trastuzumab todavía no se conoce.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad son altamente dependientes de varios factores, incluyendo la especificidad y la sensibilidad del ensayo, metodología de ensayo, manipulación de la muestra, el momento de recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y la enfermedad

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

de Kadcylla después de repetidas infusiones i.v. cada 3 semanas.

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional (n = 671), los factores peso corporal, albúmina, suma del diámetro mayor de las lesiones diana según los criterios de evaluación de la respuesta en tumores sólidos (RECIST), dominio extracelular (ECD) excretado de HER2, concentración basal de trastuzumab y ASAT eran covariables estadísticamente significativas de los parámetros farmacocinéticos de trastuzumab emtansina. Ahora bien, la magnitud del efecto de estas covariables en la exposición a trastuzumab emtansina permite suponer que, con la excepción de peso corporal, es improbable que estas covariables tengan algún efecto clínicamente importante en la exposición a Kadcylla. 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 apropiado. En los estudios no clínicos, los catabolitos de trastuzumab emtansina, incluidos DM1, Lys-MCC-DM1 y MCC-DM1, se excretaron principalmente con la bilis y en cantidad mínima con la orina.

3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales

El análisis de farmacocinética poblacional de Kadcylla ha puesto de manifiesto que la raza no parece influir en la farmacocinética de Kadcylla. Dado que la mayoría de los pacientes de los estudios clínicos con Kadcylla eran mujeres, no se evaluó formalmente la farmacocinética de Kadcylla.

Uso en geriatría

El análisis de farmacocinética poblacional de Kadcylla ha puesto de manifiesto que la raza no afecta a la farmacocinética de Kadcylla. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de Kadcylla entre los pacientes <65 años (n = 577), entre los pacientes de 65-75 años (n = 78) ni entre los pacientes >75 años (n = 16).

Insuficiencia renal

El análisis de farmacocinética poblacional de Kadcylla ha puesto de manifiesto que la creatinina no afecta a la farmacocinética de Kadcylla. La farmacocinética de Kadcylla en los pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [Cl_{cr}] 60-89 ml/min, n = 254) o moderada (Cl_{cr} 30-59 ml/min, n = 53) era similar a la observada en los pacientes con normofunción renal ($Cl_{cr} \geq 90$ ml/min, n = 361). Los datos farmacocinéticos existentes de pacientes con insuficiencia renal grave (Cl_{cr} 15-29 ml/min) son limitados (n = 1), por lo que no pueden hacerse recomendaciones posológicas.

Insuficiencia hepática

No se ha realizado ningún estudio formal de farmacocinética en pacientes con insuficiencia hepática.

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

Este medicamento sólo deberá utilizarse hasta la fecha de caducidad, indicada con «VEN» en el envase.

Periodo de validez de la solución reconstituida

El producto reconstituido con agua esterilizada para inyectables debe utilizarse inmediatamente tras la reconstitución. Si no se utilizan inmediatamente, los vialesfrasco-ampolla reconstituidos pueden conservarse hasta 24 horas a 2-8°C y han de desecharse después.

La solución reconstituida no debe congelarse.

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

La solución reconstituida de trastuzumab emtansina diluida en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefina sin látex ni PVC con solución salina isotónica (0,9%) o solución salina al 0,45% puede conservarse a 2-8°C hasta 24 horas antes del uso. Si se diluye en solución salina isotónica (0,9%), pueden observarse partículas durante la conservación. Por ello, se necesita un filtro de 0,2 µm en línea (no adsorbente de proteínas) 0,22 micrones en línea de poliestersulfona (PES) para la administración (v. 4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación).

No debe congelarse la solución para infusión con el producto reconstituido.

4.2 Instrucciones especiales de uso, manipulación y eliminación

Aplíquese una técnica aséptica adecuada. Aplíquense asimismo métodos adecuados para la preparación de agentes quimioterápicos.

El producto reconstituido no contiene ningún conservante y es para un solo uso. Deséchese toda solución no utilizada.

- Con una jeringa estéril, inyéctense lentamente 5 ml de agua esterilizada para inyectables en un vial con 100 mg u 8 ml de agua esterilizada para inyectables en un vial con 160 mg de trastuzumab emtansina
- Agítese suavemente el vial hasta la total disolución. ¡NO DEBE AGITARSE EL VIAL!
- Consérvese a 2-8°C el vial con trastuzumab emtansina reconstituido. Deséchese después de 24 horas la cantidad no utilizada de trastuzumab emtansina.

La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente antes de su administración para descartar la presencia de partículas o cambios de color. La solución reconstituida no debe contener partículas visibles y debe ser límpida o ligeramente opalescente. La solución reconstituida debe ser incolora o tener un color marrón claro. Si la solución reconstituida

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

100 mg

Fabricado para F. Hoffmann-La Roche SA, Basilea (Suiza)

por DSM Pharmaceuticals Inc., NC (EE.UU.)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**