

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN160 mg**Kadcyla** ®

Trastuzumab emtansina

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~~Pelvo~~ Liofilizado estéril para solución concentrada para ~~solución para infusión~~ 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 ~~pelvo~~ liofilizado para solución concentrada para ~~solución para infusión~~ perfusión, diseñados para la extracción de 5 ml con 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.~~Viales~~ Frasco-ampolla monodosis de 160 mg con ~~pelvo~~ liofilizado para solución concentrada para ~~solución para infusión~~ perfusión, diseñados para la extracción de 8 ml con 20 mg/ml de trastuzumab emtansina.

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE	
AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS	
DEPARTAMENTO REGISTRO Y AUTORIZACIONES SANITARIAS	
OFICINA PRODUCTOS FARMACEUTICOS NUEVOS	
09 DIC 2013	
N° Ref.:	RF473606/13
N° Registro:	B-2355/13
Firma Profesional:	

FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 mg****2. DATOS CLÍNICOS****2.1 Indicaciones terapéuticas****Carcinoma de mama***Carcinoma de mama metastásico (CMm)*

Kadcyla en monoterapia está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o 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 administración

Para prevenir errores de medicación, es importante controlar las etiquetas del vial y cerciorarse de que el fármaco que va a prepararse y administrarse 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 (IHC por su sigla inglesa) o un índice $\geq 2,0$ en un análisis validado de hibridación in situ (ISH por su sigla inglesa).

El nombre de marca del producto administrado debe estar claramente recogido en la ficha del paciente con objeto de mejorar la trazabilidad de los biomedicamentos.

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

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

Pauta de administración

La posología recomendada de Kadcyla es de 3,6 mg/kg en infusión i.v. cada tres semanas

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN**160 mg**

(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

Pauta de reducción posológica	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 nueva reducción posológica	Suspender el tratamiento

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN**160 mg****Tabla 2 Directrices para modificar la dosis por elevación de las transaminasas (ASAT/ALAT)**

(Véase 2.3.1 Advertencias y precauciones generales: Hepatotoxicidad)

Grado 2 (> 2,5 a ≤ 5 veces el LSN)	Grado 3 (> 5 a ≤ 20 veces el LSN)	Grado 4 (> 20 veces el LSN)
Administrar la misma dosis.	No administrar Kadcylla hasta que ASAT/ALAT retornen a un grado ≤ 2 y reducir entonces la dosis en un nivel.	Retirar Kadcylla <u>permanentemente</u>

ALAT = alanina-aminotransferasa; ASAT = aspartato-aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad

Tabla 3 Directrices para modificar la dosis por hiperbilirrubinemia

(Véase 2.3.1 Advertencias y precauciones generales: Hepatotoxicidad)

Grado 2 (>1,5 a ≤ 3 veces el LSN)	Grado 3 (>3 a ≤ 10 veces el LSN)	Grado 4 (>10 veces el LSN)
No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total retorne a un grado ≤ 1 y administrar entonces la misma dosis.	No administrar Kadcylla hasta que la bilirrubina total retorne a un grado ≤ 1 y reducir entonces la dosis en un nivel.	Retirar Kadcylla <u>permanentemente</u>

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

Discontinuar permanentemente en pacientes diagnosticados con hiperplasia nodular regenerativa.

Tabla 4 Directrices para modificar la dosis por trombocitopenia

(Véase 2.3.1 Advertencias y precauciones generales: Trombocitopenia)

Grado 3	Grado 4
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.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN**160 mg****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 geriatría).

Niños

No se han estudiado la seguridad y la eficacia de Kadcylla en pacientes de edad infantil-pediátricos

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 mg*****Insuficiencia renal***

No es necesario ajustar la dosis inicial de Kadcylla en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (v. 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales) No hay datos suficientes para saber si puede ser necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de Kadcylla en pacientes con insuficiencia hepática.

2.3 Contraindicaciones

Kadcylla está contraindicado en pacientes con hipersibilidad conocida a Kadcylla o a cualquiera de sus excipientes.

2.4 Advertencias y precauciones**2.4.1 Advertencias y precauciones generales**

Los pacientes tratados con Kadcylla han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

Toxicidad pulmonar

En estudios clínicos con Kadcylla se han descrito casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), neumonitis inclusive, que en algunos casos dieron lugar a un síndrome de dificultad respiratoria aguda o tuvieron un desenlace mortal (v. 2.5 Reacciones adversas). Entre los signos y síntomas se hallan disnea, tos, fatiga e infiltrado pulmonar.

Se recomienda suspender definitivamente el tratamiento con Kadcylla en los pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo a causa de complicaciones neoplásicas o de comorbilidad pueden correr un mayor riesgo de sufrir un episodio pulmonar.

Hepatotoxicidad

Durante el tratamiento con Kadcylla 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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 mg**

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 Kadcyly 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 Kadcyly 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 Kadcyly 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 Kadcyly. 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 Kadcyly sobre las transaminasas, pero los valores se recuperaron en general tras la retirada de Kadcyly. Se han notificado graves trastornos hepatobiliares en pacientes tratados con Kadcyly en los estudios clínicos. En el momento de la notificación no estaba clara la relación de los trastornos hepatobiliares graves con Kadcyly. Antes de empezar el tratamiento y antes de cada dosis de Kadcyly debe controlarse la función hepática. No se ha estudiado Kadcyly 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 Kadcyly 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 tratadosn Kacyly 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 NHR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o cirrosis como el patrón visto en la tomografía computarizada (TC) del hígado; pero con cifras normales de transaminasas y sin signos de cirrosis. Ante un diagnóstico de NHR, el tratamiento con Kadcyly ha de suspenderse definitivamente.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcyly corren un riesgo mayor de sufrir una disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 mg**

<40% en pacientes tratados con Kadcylla; por lo tanto, la insuficiencia cardíaca congestiva sintomática es un riesgo potencial. Se deben realizar pruebas estándar de la función cardíaca (ecocardiografía o ventriculografía isotópica [MUGA]) antes de iniciar el tratamiento con Kadcylla y periódicamente después (por ejemplo: cada tres meses). No se ha estudiado el tratamiento con Kadcylla en pacientes con una FEVI <50% antes de la iniciación del tratamiento.

Directrices específicas sobre modificaciones de la dosis y retirada del tratamiento se hallan en 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcylla en pacientes en los que se había suspendido definitivamente la administración de trastuzumab a causa de reacciones relacionadas con la infusión (RRI). No se recomienda el tratamiento con Kadcylla en tales pacientes.

En los estudios clínicos con Kadcylla se han descrito RRI, caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmos y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (v. 2.5 Reacciones adversas). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se habían resuelto al cabo de algunas horas o un día de acabada la infusión. En pacientes con RRI graves debe interrumpirse el tratamiento con Kadcylla. En el caso de una RRI potencialmente mortal, debe suspenderse definitivamente el tratamiento con Kadcylla (v. 2.2 Posología y forma de administración: Modificación de la dosis).

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes para detectar posibles reacciones de hipersensibilidad, sobre todo durante la primera infusión. En los estudios clínicos con Kadcylla se ha observado hipersensibilidad incluyendo graves reacciones anafilácticas. Se debe disponer de los medicamentos y el equipamiento para emergencias necesarios para tratar inmediatamente tales reacciones.

Trombocitopenia

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 mg**

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.

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 Kadcylla, 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 llevado a cabo estudios sobre los efectos de Kadcylla en la capacidad de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 mg**

conducir vehículos y utilizar maquinaria.

2.4.3 Pruebas de laboratorio

Véase 2.3.1 Advertencias y precauciones generales: Hepatotoxicidad, Trombocitopenia.

2.4.4 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

Con Kadcylla no se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas en el ser humano.

Estudios *in vitro* del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado por CYP3A4 principalmente y en menor grado por CYP3A5. DM1 no induce ni inhibe *in vitro* el metabolismo mediado por el citocromo P450. La coadministración de Kadcylla con potentes inhibidores de CYP3A exige especial precaución.

Debe considerarse, cuando sea posible, retardar la administración de Kadcylla 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 de Kadcylla en mujeres embarazadas. Tampoco se han realizado estudios de toxicidad en la reproducción y el desarrollo con Kadcylla.

Si se administra a una mujer embarazada, trastuzumab, un componente de Kadcylla, 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 DM1, sugieren que DM1, el componente farmacológico de Kadcylla con efecto citotóxico por inhibición microtubular, podría ser teratogénico y potencialmente embriotóxico.

No se recomienda la administración de Kadcylla a embarazadas. Las mujeres que puedan

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 mg**

quedar embarazadas deben consultar a su médico, y se les advertirá sobre la posibilidad de daño fetal. Si se trata con Kadcylyl 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 Kadcylyl y al menos los 6 primeros meses tras su terminación.

2.5.2 Lactancia

No se sabe si Kadcylyl 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 Kadcylyl. 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 Kadcylyl 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 Kadcylyl en pacientes de 75 o más años.

2.5.5 Insuficiencia renal

Véase 3.2.5 Farmacocinética en poblaciones especiales.

2.5.6 Insuficiencia hepática

No se han determinado la seguridad ni la eficacia de Kadcylyl en pacientes con insuficiencia hepática.

2.6 Reacciones adversas**2.6.1 Ensayos clínicos**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN**160 mg**

La seguridad de Kadcylla se ha evaluado en más de 880 pacientes con cáncer de mama metastásico irreseccable Her2 positivo en estudios clínicos. En la tabla 6 se resumen las reacciones adversas (RA) notificadas en relación con el uso de Kadcylla en los estudios clínicos.

Categorías de frecuencia utilizadas en este apartado: muy frecuente ($\geq 1/10$), frecuente ($\geq 1/100$ a $< 1/10$) o poco frecuente ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$).

Tabla 6 Resumen de las RA en los pacientes tratados con Kadcylla

RA (MedDRA)	Kadcylla		
	Todos los grados (%) n = 8842	Grado 3-5 (%) n = 8842	Frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	31,432,1	11,311,9	muy frecuente
Anemia	17,315,4	3,52,8	muy frecuente
Neutropenia	6,57,7	1,9	frecuente
Trastornos cardiacos			
Disfunción ventricular izquierda	2,1	0,3	frecuente
Trastornos oculares			
Sequedad ocular	5,45,8	0,0	frecuente
Lagrimeo	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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

160 mg

Sequedad de boca	<u>17,918.7</u>	0,0	muy frecuente
Dolor abdominal	<u>17,918.8</u>	0,9	muy frecuente
Estomatitis	<u>14,515.0</u>	0,1	muy frecuente
Dispepsia	<u>9,09.3</u>	0,1	frecuente
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	<u>45,446.4</u>	3,2	muy frecuente
Pirexia	<u>22,923.6</u>	<u>0,20.3</u>	muy frecuente
Astenia	<u>13,91,117.8</u>	<u>0,80.9</u>	muy frecuente
Escalofríos	<u>11,010.7</u>	0,0	muy frecuente
Edema periférico	<u>8,49.2</u>	0,1	frecuente
Trastornos hepatobiliares			
Falla Hepática	<u>0.5</u>	<u>0.5</u>	poco frecuente
Hiperplasia nodular regenerativa	0,1	0,0	poco frecuente
Hipertensión portal	<u>0,10.2</u>	<u>0,00.1</u>	poco frecuente
Trastornos del sistema inmunitario			
Hipersensibilidad al fármaco	<u>2,62.8</u>	0,0	frecuente
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto urinario	<u>13.8</u>	<u>0.3</u>	muy frecuente
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la infusión	4,5	0,1	frecuente
Investigaciones			
Elevación de las transaminasas	<u>28,028.6</u>	<u>7,07.2</u>	muy frecuente
Elevación de la fosfatasa alcalina sérica	<u>5,96.4</u>	<u>0,30.5</u>	frecuente
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hipopotasemia	<u>15,416.1</u>	3,3	muy frecuente

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN**160 mg**

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	<u>39,040.8</u>	<u>3,43.2</u>	muy frecuente
Artralgia	<u>18,820.1</u>	0,9	muy frecuente
Mialgia	<u>12,512.4</u>	0,3	muy frecuente
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	<u>28,729.4</u>	0,6	muy frecuente
Neuropatía periférica	<u>21,322.5</u>	<u>1,81.7</u>	muy frecuente
Mareos	<u>9,410.0</u>	<u>0,20.3</u>	frecuente
Disgeusia	<u>7,47.9</u>	0,0	frecuente
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	<u>10,911.9</u>	0,2	muy frecuente
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	<u>23,225.2</u>	0,5	muy frecuente
Tos	<u>19,520.5</u>	0,1	muy frecuente
Disnea	<u>14,414.8</u>	<u>1,41.5</u>	muy frecuente
Neumonitis	<u>0,90.8</u>	0,1	poco frecuente
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	<u>12,013.0</u>	0,0	muy frecuente
Prurito	<u>5,35.5</u>	0,1	frecuente
Trastornos vasculares			
Hemorragia	<u>36.5</u>	<u>2.0</u>	<u>muy frecuente</u>
Hipertensión	<u>6,16.6</u>	<u>0,91.0</u>	frecuente

2.6.1.1 Alteraciones analíticas

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN**160 mg****Tabla 7 Alteraciones analíticas en pacientes del estudio TDM4370g/BO21977**

Alteraciones analíticas	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepáticas			
Bilirrubina elevada	1520	<1	0
ASAT elevada	98	7	<1
ALAT elevada	8182	5	<1
Hematológicas			
Recuento plaquetario disminuido	8384	14	23
Hemoglobina disminuida	5962	34	1
Recuento de neutrófilos disminuido	3739	34	<1
Potasio			
Potasio disminuido	2934	3	0<1

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 Kadcyła.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS**3.1 Propiedades farmacodinámicas****3.1.1 Mecanismo de acción**

Kadcyła, trastuzumab emtansina, es un conjugado de anticuerpo y fármaco dirigido a HER2 que contiene el anticuerpo humanizado IgG1 anti-HER2, trastuzumab, unido covalentemente al fármaco inhibidor microtubular DM1 (un derivado de la maitansina) a través del enlace tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). Emtansina se

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 mg**

denomina al complejo MCC-DM1. Con cada molécula de trastuzumab se conjugan en promedio 3,5 moléculas de DM1.

La conjugación de DM1 con trastuzumab confiere selectividad al agente citotóxico para las células tumorales que sobreexpresan HER2 y eleva así el aporte intracelular de DM1 en las células malignas. Tras la unión a HER2, trastuzumab emtansina sufre una internalización mediada por el receptor y, a continuación, una degradación lisosomal, la cual se traduce en la liberación de catabolitos citotóxicos que contienen DM1 (principalmente lisina- MCC-DM1).

Kadcyla presenta los mecanismos de acción de ambos: trastuzumab y DM1

- Trastuzumab emtansina, al igual que trastuzumab, se une al dominio IV del dominio extracelular (ECD) de HER2, así como a los receptores Fc y el complemento C1q. Además, Kadcyla, como trastuzumab, inhibe la eliminación de ECD de HER2, inhibe la transmisión de señales a través de la vía fosfatidilinositol-3 cinasa (PI₃K) y media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (ADCC) en las células de cáncer de mama humano que sobreexpresan HER2.
- DM1, el componente farmacológico citotóxico de Kadcyla, se une a la tubulina. Mediante la inhibición de la polimerización de la tubulina, tanto DM1 como Kadcyla inducen la detención del ciclo celular en la fase G2/M, lo que termina induciendo la muerte apoptótica de las células. Los resultados de los ensayos de citotoxicidad *in vitro* muestran que DM1 es 20-200 veces más potente que los taxanos y los alcaloides de la vinca.
- El enlace MCC tiene como fin limitar la liberación sistémica y elevar el aporte selectivo de DM1, como demuestran los muy bajos niveles detectados de DM1 libre en plasma.

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 mg**

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**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN160 mg

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

	Lapatinib + capecitabina n = 496	Trastuzumab emtansina N= 495
VARIABLES PRINCIPALES DE VALORACIÓN		
<i>SSP evaluada por el CIR</i>		
Número (%) de pacientes con algún evento	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Mediana de SSP (meses)	6,4	9,6
<i>Hazard ratio</i> (estratificada*) IC		0,650
95% para la <i>hazard ratio</i>		(0,549 - 0,771)
Valor <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos, estratificada*)		<0,0001
<i>Supervivencia Global**</i>		
Número (%) de pacientes que fallecieron	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Mediana de supervivencia (meses) <i>Hazard ratio</i> (estratificada*)	25,1	30,9
		0,682 **
IC 95% para la <i>hazard ratio</i>		(0,548 - 0,849)
Valor <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos*)		0,0006 **
Tasa de supervivencia en el punto de referencia 1 año (IC 95%)	78,4% (74,62 - 82,26)	85,2% (81,99-88,49)
Tasa de supervivencia en el punto de referencia 2 años (IC 95%)	51,84% (45,92 -57,73)	64,7% (59,31 -70,19)
VARIABLES CLAVE DE VALORACIÓN SECUNDARIAS		
<i>SSP evaluada por los investigadores</i>		
Número (%) de pacientes con algún evento	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Mediana de SSP (meses)	5,8	9,4
HR (IC 95%)		0,658 (0,560 - 0,774)
Valor de <i>p</i> (prueba de rangos logarítmicos)		<0,0001

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN**160 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	

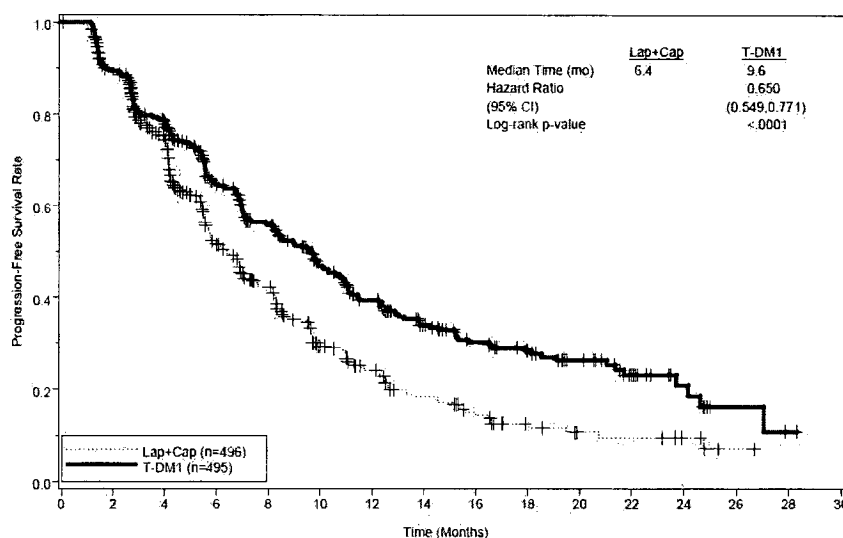
SSP: supervivencia sin progresión; RO: respuesta objetiva

* 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**160 mg****Figura 1 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por el CIR**

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 emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina; 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.

Figura 1 glosario

Progression-Free Survival Rate	=	Tasa de supervivencia sin progresión
Lap+Cap	=	Lap + Cap
T-DM1	=	T-DM1
Median Time (mo)	=	Mediana del tiempo (meses)
Hazard Ratio	=	<i>Hazard ratio</i>
(95% CI) (0.549,0.771)	=	(IC 95%) (0,549 - 0,771)
Log-rank p-value <.0001	=	Valor p en prueba rangos log. <0,0001
Time (Months)	=	Tiempo (meses)
Number at Risk	=	Número de pacientes en riesgo

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

Hazard ratio estimada a partir de un modelo de Cox estratificado; valor p estimado en una

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

160 mg

prueba de rangos logarítmicos estratificada

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

160 mg

Figura 2 Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global

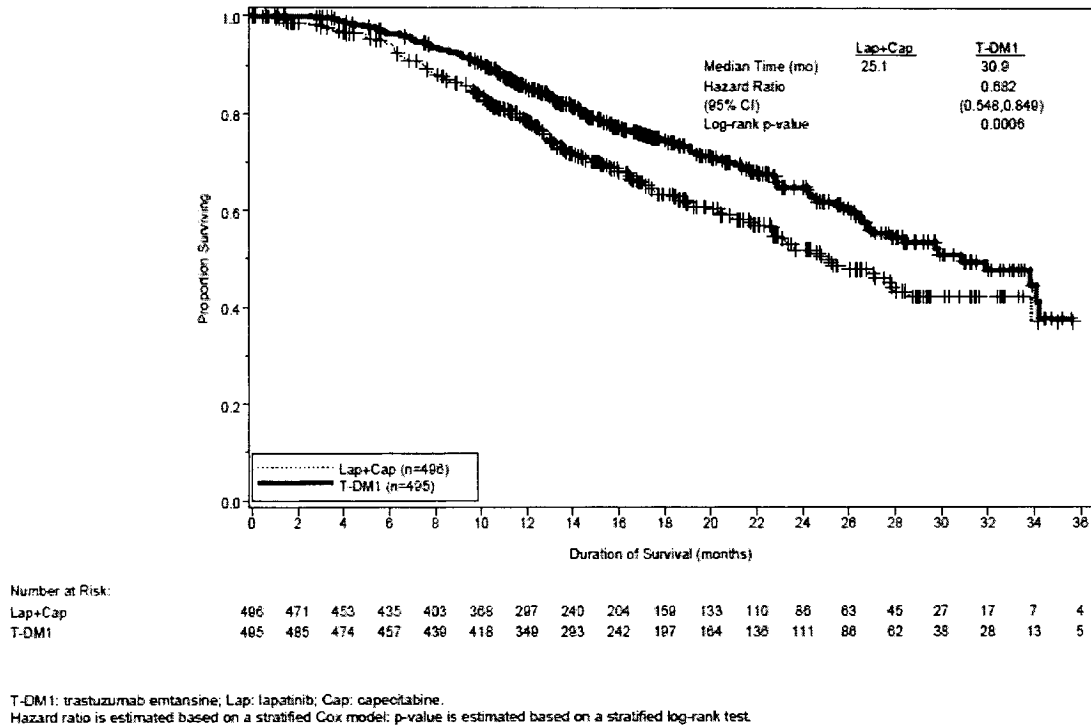


Figura 2 glosario (nuevos términos comparados con Figura 1)

Proportion Surviving	=	Proporción que sobrevive
NE	=	NE
Duration of Survival (months)	=	Duración de la supervivencia (meses)

En un estudio de fase II aleatorizado, abierto y multicéntrico (TDM4450g/BO21976) se evaluaron los efectos de Kadcyla frente a los de trastuzumab + docetaxel en pacientes con CM HER2-positivo metastásico que no habían recibido previamente quimioterapia contra la enfermedad metastásica. Se aleatorizó a los pacientes para recibir Kadcyla en una dosis de 3,6 mg/kg i.v. cada 3 semanas (n = 67) o trastuzumab en una dosis inicial de 8 mg/kg i.v. seguida de 6 mg/kg i.v. cada 3 semanas + docetaxel en una dosis de 75-100 mg/m² i.v. cada 3 semanas (n = 70). La variable principal de valoración era la SSP evaluada por los investigadores. La mediana de SSP fue de 9,2 meses en el grupo de trastuzumab + docetaxel y de 14,2 meses en el de Kadcyla (*hazard ratio*: 0,59; p = 0,035), con una mediana de

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 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 negativos. 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**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 mg**

subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos a Kadcylla con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede ser engañosa

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

Administrado por vía i.v. cada 3 semanas, Kadcylla presentaba una farmacocinética lineal en dosis de entre 2,4 y 4,8 mg/kg. El aclaramiento era más rápido en los pacientes que habían recibido dosis $\leq 1,2$ mg/kg.

Los pacientes del estudio TDM4370g/BO21977 que recibieron 3,6 mg/kg i.v. de Kadcylla cada 3 semanas presentaban una concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$) de trastuzumab emtansina de 83,4 ($\pm 16,5$) g/ml, en promedio. De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución central de trastuzumab emtansina administrado por vía i.v. era de 3,13 l, vealor cercano al volumen plasmático.

3.2.3 Metabolismo

Se cree que trastuzumab emtansina se cataboliza por proteólisis en los lisosomas celulares, sin una participación significativa de las isoenzimas del citocromo P450. En el plasma humano se detectan en concentraciones bajas los catabolitos Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 y DM1, entre otros. En el estudio TDM4370g/BO21977, las concentraciones máximas medias de DM1 en el ciclo 1 tras la administración de Kadcylla eran sistemáticamente bajas: 4,61 \pm 1,61 ng/ml en promedio.

Estudios *in vitro* del metabolismo en microsomas hepáticos del ser humano sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado por CYP3A4 principalmente y en menor grado por CYP3A5.

3.2.4 Eliminación

De acuerdo con el análisis de farmacocinética poblacional, el aclaramiento de Kadcylla tras su administración i.v. a pacientes con CM HER2-positivo metastásico era de 0,68 l/día, y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$), de aproximadamente 4 días. No se observó acumulación

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 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**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 mg****3.3 Datos preclínicos sobre seguridad****3.3.1 Carcinogenicidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con trastuzumab emtansina.

3.3.2 Mutagenicidad

En un ensayo de mutación inversa en bacterias *in vitro* no se observó actividad mutágena. En un ensayo de micronúcleos en macacos de Java *in vivo* no se observaron lesiones cromosómicas en las células de la médula ósea. Sin embargo, en un ensayo de micronúcleos en médula ósea de ratas se obtuvo un resultado positivo de DMI en la formación de micronúcleos después de una dosis única en el intervalo de concentraciones de DMI halladas en el ser humano tras la administración de trastuzumab emtansina, confirmándose así que trastuzumab emtansina es un anéugeno y/o un clastógeno.

3.3.3 Trastornos de la fecundidad

No se han efectuado estudios específicos de la fecundidad con trastuzumab emtansina. Ahora bien, considerando los resultados de los estudios generales de toxicidad animal, cabe esperar efectos adversos en la fecundidad.

3.3.4 Teratogenicidad

No se han efectuado estudios específicos de desarrollo embrio-fetal en animales con trastuzumab emtansina. En los estudios clínicos se ha observado toxicidad de trastuzumab en el desarrollo, aunque no se había previsto en el programa no clínico. También se ha detectado toxicidad de la maitansina en el desarrollo en estudios no clínicos, lo cual permite pensar que DMI, el componente maitansinoide de efecto citotóxico mediante la inhibición microtubular, tendrá un efecto similar teratogénico y potencialmente embriotóxico.

4. DATOS FARMACÉUTICOS**4.1 Conservación**

Viales Frasco-ampolla

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

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN****160 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 ~~viales~~ frasco-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**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN**160 mg**

contiene partículas visibles o está turbia o descolorada, no debe utilizarse. *Instrucciones para la dilución:*

Determinar el volumen de solución requerido partiendo de una dosis de 3,6 mg de trastuzumab emtansina/kg de peso (v. pauta de reducción posológica en apartado 2.2):

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

20 (mg/ml [concentración de la solución reconstituida]) Extraer del vial la cantidad

apropiada de solución y añadir a una bolsa de infusión que contenga 250 ml de solución salina al 0,45% o de solución salina fisiológica (0,9%). No deben utilizarse soluciones glucosadas (5%). La solución salina al 0,45% puede utilizarse sin filtro de 0,22 micrones en línea de poliestersulfona (PES) 0,2 µm en línea (no adsorbente de proteínas). Si se utiliza solución salina fisiológica (0,9%) para la infusión, es necesario el uso de un filtro de 0,22 micrones en línea de poliestersulfona (PES) 0,2 µm en línea (no adsorbente de proteínas). Una vez preparada la infusión, administrar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la infusión puede conservarse hasta 24 horas en un refrigerador a 2-8°C. Durante la conservación no se debe congelar ni agitar la infusión.

Incompatibilidades

No deben utilizarse soluciones glucosadas (5%), pues provocan agregación de la proteína.

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

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducos

La emisión de productos farmacéuticos al medio ambiente debe reducirse a un mínimo. Los medicamentos no deben eliminarse a través de las aguas residuales, y su eliminación con los residuos domésticos también debe evitarse. Utilice los sistemas de recogida establecidos si los hay en su localidad.

4.3 Presentación

VialesFrasco-ampolla con 100 mg	1
VialesFrasco-ampolla con 160 mg	1

Medicamento: guárdese fuera del alcance de los niños

Información de Noviembre de 2012 Julio 2013-Agosto 2013

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

KADCYLA LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN CONCENTRADA PARA PERFUSIÓN

160 mg

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN
AL PROFESIONAL**