

I. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

KADCYLA®

II. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Trastuzumab emtansina

III. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: Solución.

Consideración de uso: Inyectable.

Fórmula:

El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Trastuzumab emtansina.....100 mg

Excipiente.....CS

Diluyente recomendado: agua estéril para uso inyectable 5 mL

o

El frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Trastuzumab emtansina.....160 mg

Excipiente.....CS

Diluyente recomendado: agua estéril para uso inyectable 8 mL

Anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado, de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO) unido covalentemente a DM1, un inhibidor microtubular, a través del enlace tioéter.

Formulación: trastuzumab emtansina, sacarosa, ácido succínico, hidróxido de sodio, polisorbato 20.

IV. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Kadcyla, como agente individual, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, no resecable, localmente avanzado o cáncer de mama metastásico, que han recibido tratamiento previo con trastuzumab y un taxano.

Cáncer de mama en etapa temprana (CMT)

Kadcyla, como agente único está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama HER2-positivo en etapa temprana que presentan enfermedad residual invasiva en la mama y/o los ganglios linfáticos después de un tratamiento sistémico neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida para HER2.

V. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Código ATC: L01FD03

Grupo farmacoterapéutico: Agente antineoplásico conjugado con anticuerpo y fármaco.

PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

El análisis farmacocinético poblacional de trastuzumab emtansina sugirió que no hay una diferencia de la exposición a Kadcyra con base en la etapa de la enfermedad (contexto adyuvante vs. metastásico).

Absorción

Kadcyra es administrado por vía intravenosa (IV). No se han realizado estudios por otras vías de administración.

Distribución

Kadcyra administrado por vía intravenosa cada 3 semanas mostró una farmacocinética lineal entre dosis de 2.4 a 4.8 mg/kg; los pacientes que recibieron dosis menores o iguales a 1.2 mg/kg tuvieron una depuración más rápida.

Los pacientes en el estudio TDM4370g/BO21977 y el estudio BO29738 que recibieron 3.6 mg/kg de Kadcyra por vía intravenosa cada 3 semanas tuvieron una concentración sérica máxima (C_{máx}) promedio de trastuzumab emtansina en ciclo 1 de 83.4 (± 16.5) (g/mL y 72.6 (± 24.3) µg/mL respectivamente. Con base en el análisis de farmacocinética en la población, después de la administración intravenosa, el volumen de distribución central de trastuzumab emtansina fue (3.13 L) y se aproximó al del volumen plasmático.

Metabolismo

Se espera que Kadcyra pase por un catabolismo a través de la proteólisis en los lisosomas celulares, con una participación no significativa de las isoenzimas del citocromo P450. Se detectan catabolitos, incluyendo Lys-MCC-DM1, MCC-DM1 y DM1, a bajos niveles en plasma humano. En el estudio TDM4370g/BO21977 y estudio BO29738, los niveles máximos medios de DM1 en el Ciclo 1 después de la administración de Kadcyra fueron consistentemente bajos y con un promedio de 4.61 ± 1.61 ng/mL y 4.71 ± 2.25 ng/mL, respectivamente.

Los estudios del metabolismo *in vitro* en microsomas de hígado humano sugieren que el DM1, un componente de trastuzumab emtansina, se metaboliza principalmente por el citocromo CYP3A4 y a menor grado por CYP3A5.

Eliminación

Con base en los análisis de farmacocinética (PK) poblacional, después de la administración IV de Kadcyra en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, la eliminación de trastuzumab emtansina fue 0.68 L/día y la vida media de eliminación (t_{1/2}) fue de aproximadamente 4 días. No se observó acumulación de trastuzumab emtansina después de la administración repetida de dosis por infusión IV cada 3 semanas.

Con base en el análisis PK de la población (n=671), peso corporal, albúmina, suma de diámetro más largo de lesiones objetivo por RECIST y dominio extra celular de HER2, se identificaron las concentraciones basales de trastuzumab y AST como covariables estadísticamente significativas para los parámetros farmacocinéticos de trastuzumab emtansina. No obstante, la extensión del efecto de estas covariables en la exposición de trastuzumab emtansina sugiere que, con excepción del peso corporal, no es probable que estas covariables tengan ningún efecto clínicamente significativo en la exposición de trastuzumab emtansina. Por lo tanto, se considera apropiado el peso corporal basado en la dosis de 3.6 mg/kg cada 3 semanas sin corrección para otras covariables. En estudios no clínicos, los catabolitos de trastuzumab emtansina incluyendo DM1, Lys-MCC-DM1, y MCC-DM1, se excretan principalmente en la bilis con eliminación mínima en la orina.

Farmacocinética en poblaciones especiales

Los análisis farmacocinéticos poblacionales de trastuzumab emtansina mostraron que la raza no pareció influir sobre la farmacocinética de Kadcyla. Toda vez que la mayoría de los pacientes en los estudios clínicos de Kadcyla fueron mujeres, es que no se evaluó formalmente el efecto del género sobre la farmacocinética de Kadcyla.

Uso geriátrico

El análisis de la farmacocinética poblacional de trastuzumab emtansina mostró que la edad no afectó la farmacocinética de Kadcyla. No se observó ninguna diferencia significativa en la farmacocinética de trastuzumab emtansina entre pacientes <65 años (n=577), pacientes entre 65-75 años (n=78) y pacientes >75 años (n=16).

Disfunción renal

El análisis de la farmacocinética poblacional de trastuzumab emtansina mostró que la depuración de la creatinina no afecta la farmacocinética de Kadcyla. La farmacocinética de trastuzumab emtansina en pacientes con disfunción renal leve (depuración de creatinina CLcr 60-89 mL/min, n=254) o moderada (CLcr 30 a 59 mL/min, n=53) fue similar a las de los pacientes con función renal normal (CLcr $\geq$ 90 mL/min, n=361). Los datos de farmacocinética en pacientes con disfunción renal grave (CLcr 15-29 mL/min) son limitados (n=1), por lo que no se pueden hacer recomendaciones sobre la dosificación.

Disfunción hepática

El hígado es el órgano principal para la eliminación de DM1 y los catabolitos que contienen DM1. La farmacocinética de trastuzumab emtansina y de los catabolitos que contienen DM1 fue evaluada después de administrar 3.6 mg/kg de Kadcyla a pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2 con función hepática normal (n=10); y con disfunción hepática leve (Child-Pugh A; n=10) y moderada (Child-Pugh B; n=8)

- Las concentraciones plasmáticas de DM1 y de los catabolitos que contienen DM1 (Lys-MCC-DM1 y MCC-DM1) fueron bajas y comparables entre pacientes con y sin disfunción hepática.
- Las exposiciones sistémicas (ABC) de trastuzumab emtansina en el Ciclo 1, en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fue de aproximadamente 38% y 67% más bajas que las de los pacientes con función hepática normal, respectivamente. La exposición (ABC) de trastuzumab emtansina en el Ciclo 3 después de dosis repetidas, en pacientes con disfunción hepática leve o moderada se encontró dentro del rango observado en pacientes con función hepática normal.

No se ha realizado un estudio farmacocinético formal y no se recopilaron datos farmacocinéticos poblacionales en pacientes con disminución severa de la función hepática (Child-Pugh clase C).

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de acción

Kadcyla, trastuzumab emtansina, es un anticuerpo conjugado dirigido a HER2 que contiene la IgG1 anti-HER2 humanizada, trastuzumab, unido por un enlace covalente con el fármaco inhibidor de microtúbulos DM1 (derivado de la maitansina) a través del enlace estable tioéter MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). La emtansina se refiere al complejo MCC-DM1. Se conjuga un promedio de 3.5 moléculas de DM1 a cada molécula de trastuzumab.

La conjugación de DM1 a trastuzumab confiere selectividad del agente citotóxico para las células tumorales con sobreexpresión de HER2, incrementando así la entrega intracelular específica de DM1 directamente a las células malignas. Después del enlace a HER2, trastuzumab emtansina pasa por una internalización mediada por los receptores y una subsecuente degradación lisosómica, y como resultado libera los catabolitos citotóxicos que contienen DM1 (principalmente lisina-MCC-DM1).

Kadcyla tiene los mecanismos de acción tanto de trastuzumab como de DM1.

- Al igual que trastuzumab, trastuzumab emtansina se enlaza al dominio IV del dominio extracelular de HER2 (ECD por sus siglas en inglés), así como a los receptores Fcγ y al complemento C1q. Además, Kadcyla, al igual que trastuzumab, inhibe la eliminación de ECD de HER2, inhibe la señalización a través de la vía fosfatidilinositol 3-cinasa (PI3-K), y es mediador de la citotoxicidad mediada por células dependiente de anticuerpos (ADCC, por sus siglas en inglés) en células humanas de cáncer de mama con sobreexpresión de HER2.
- DM1, el componente citotóxico del fármaco Kadcyla, se enlaza a la tubulina. Al inhibir la polimerización de la tubulina, DM1 y Kadcyla hacen que las células se detengan en la fase G2/M del ciclo celular, lo que finalmente lleva a la muerte celular apoptótica. Los resultados de las valoraciones de citotoxicidad in vitro muestran que DM1 es 20-200 veces más potente que los taxanos y los alcaloides de la vinca.
- El enlazador MCC está diseñado para limitar la liberación sistémica e incrementar la entrega intracelular específica del DM1, como lo demuestra la detección de niveles muy bajos de DM1 libre en el plasma.

Estudios Clínicos / Eficacia

Cáncer de mama en etapa temprana

KATHERINE (BO27938) fue un estudio abierto, multicéntrico, aleatorizado, de 1486 pacientes con cáncer de mama HER2-positivo en etapa temprana que presentaban tumor invasivo residual en la mama y/o los ganglios linfáticos axilares después de una terapia a base de taxano y trastuzumab como parte de un régimen neoadyuvante antes la inclusión en el estudio. Los pacientes recibieron radioterapia y/o terapia hormonal en forma concurrente con el tratamiento del estudio de acuerdo con los lineamientos locales. Se requirió que muestras tumorales de la mama mostraran sobreexpresión de HER2 definida como un puntaje de 3+ determinado por inmunohistoquímica (IHC) o un cociente de amplificación de ≥ 2.0 determinado por hibridación in situ (ISH) en un laboratorio central. Los pacientes fueron aleatorizados (en proporción 1:1) para recibir trastuzumab o KADCYLA. La aleatorización fue estratificada por estadio clínico en la presentación, estatus de receptores hormonales, terapia preoperatoria dirigida contra HER2 (trastuzumab o trastuzumab más uno o más agentes dirigidos contra HER2 adicionales) y estatus ganglionar patológico evaluado después de la terapia preoperatoria.

Kadcyla fue administrado por vía intravenosa en dosis de 3.6 mg/kg en el Día 1 de un ciclo de 21 días. Trastuzumab fue administrado por vía intravenosa en dosis de 6 mg/kg en el Día 1 de un ciclo de 21 días. Los pacientes fueron tratados con KADCYLA o trastuzumab hasta completar un total de 14 ciclos a menos que hubiera recurrencia de la enfermedad, retiro del consentimiento o toxicidad inaceptable, lo que se presentara primero. Al momento del análisis primario la duración mediana del tratamiento era de 10 meses (rango: 1-12) para KADCYLA y de 10 meses (rango: 1-13) para trastuzumab. Los pacientes que descontinuaron KADCYLA pudieron completar la duración de su tratamiento planeado del estudio, hasta 14 ciclos de terapia dirigida contra HER2 con trastuzumab, si ello fue apropiado con base en consideraciones de toxicidad y a discreción del investigador. El criterio de valoración primario de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI). La SLEI se definió como el periodo entre la fecha de aleatorización y la primera incidencia de recurrencia de tumor mamario invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasivo local o regional ipsilateral, recurrencia a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral o muerte por cualquier causa. Otros criterios de valoración fueron la SLEI incluyendo las incidencias de un segundo cáncer primario no mamario, la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia global (SG) y el intervalo libre de recurrencia a distancia (ILRD).

Las características demográficas de los pacientes y las características tumorales basales estuvieron balanceadas en los brazos de tratamiento. La mediana de edad era de aproximadamente 49 años (rango: 23-80 años), un 72.8% de los pacientes era de raza blanca, un 8.7% era de raza asiática y un 2.7% era de raza negra o afroamericana. Todos los pacientes, excepto 5, eran de sexo femenino. Un 22.5% de los pacientes fueron reclutados en

Norteamérica, un 54.2% reclutados en Europa y un 23.3% reclutados en el resto del mundo. Las características de pronóstico de los tumores incluyendo el estatus de receptores hormonales (positivo: 72.3%, negativo: 27.7%), el estadio clínico a la presentación (inoperable: 25.3%, operable: 74.8%) y el estatus ganglionar patológico después de la terapia preoperatoria (ganglio[s] positivo[s]: 46.4%, ganglios negativos o no evaluados: 53.6%) fueron similares en los brazos del estudio.

La mayoría de los pacientes (76.9%) había recibido un régimen de quimioterapia neoadyuvante con contenido de antraciclinas. Un 19.5% de los pacientes recibió otro agente dirigido contra HER2 en adición a trastuzumab como parte de la terapia neoadyuvante. Pertuzumab fue la segunda terapia en 93.8% de los pacientes que recibieron un segundo agente dirigido a HER2 durante la terapia neoadyuvante.

Se observó una mejoría clínicamente y estadísticamente significativa de la SLEI en los pacientes que recibieron trastuzumab emtansina en comparación con los que recibieron trastuzumab (razón de riesgos [HR]= 0.50, intervalo de confianza [IC] de 95% [0.39, 0.64], $p < 0.0001$), la cual correspondió a una reducción de 50% del riesgo de un evento de la SLEI. La estimación de la tasa de SLEI a 3 años fue de 88.3% en el brazo de tratamiento con trastuzumab emtansina y de 77.0% en el brazo de tratamiento con trastuzumab. Vea la Tabla 1 y la Figura 1.

Tabla 1. Resumen de la eficacia para el estudio BO27938 (KATHERINE)

	Trastuzumab N= 743	Trastuzumab emtansina N= 743
Objetivo de valoración primario		
Supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI)³		
Número (%) de pacientes con evento	165 (22.2%)	91 (12.2%)
HR [IC de 95%]	0.50 [0.39, 0.64]	
Valor de p (prueba log-rank, no estratificada)	<0.0001	
Tasa ² de ausencia de eventos a 3 años, % [IC de 95%]	77.0 [73.78, 80.26]	88.3 [85.81, 90.72]
Objetivos de valoración secundarios¹		
SLEI incluyendo las incidencias de segundo cáncer primario no mamario		
Número (%) de pacientes con evento	167 (22.5%)	95 (12.8%)
HR [IC de 95%]	0.51 [0.40, 0.66]	
Valor de p (prueba log-rank, no estratificada)	<0.0001	
Tasa ² de ausencia de eventos a 3 años, % [IC de 95%]	76.9 [73.65, 80.14]	87.7 [85.18, 90.18]
Supervivencia libre de enfermedad (SLE)		
Número (%) de pacientes con evento	167 (22.5%)	98 (13.2%)
HR [IC de 95%]	0.53 [0.41, 0.68]	
Valor de p (prueba log-rank, no estratificada)	<0.0001	
Tasa ² de ausencia de eventos a 3 años, % [IC de 95%]	76.9 [73.65, 80.14]	87.4 [84.88, 89.93]
Supervivencia global (SG)³		
Número (%) de pacientes con evento	56 (7.5%)	42 (5.7%)
HR [IC de 95%]	0.70 [0.47, 1.05]	
Valor de p (prueba log-rank, no estratificada)	0.0848	
Tasa ² de supervivencia a 5 años, % [IC de 95%]	86.8 [80.95, 92.63]	92.1 [89.44, 94.74]
Intervalo libre de recurrencia a distancia (ILRD)		
Número (%) de pacientes con evento	121 (16.3%)	78 (10.5%)
HR [IC de 95%]	0.60 [0.45, 0.79]	
Valor de p (prueba log-rank, no estratificada)	0.0003	
Tasa ² de ausencia de eventos a 3 años, % [IC de 95%]	83.0 [80.10, 85.92]	89.7 [87.37, 92.01]

Clave de las abreviaturas (Tabla 1): HR: razón de riesgos; IC: intervalo de confianza.

1. Se aplicó una evaluación jerárquica para la SLEI y la SG.

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

3. Datos derivados del primer análisis provisional.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de enfermedad invasiva en el estudio KATHERINE

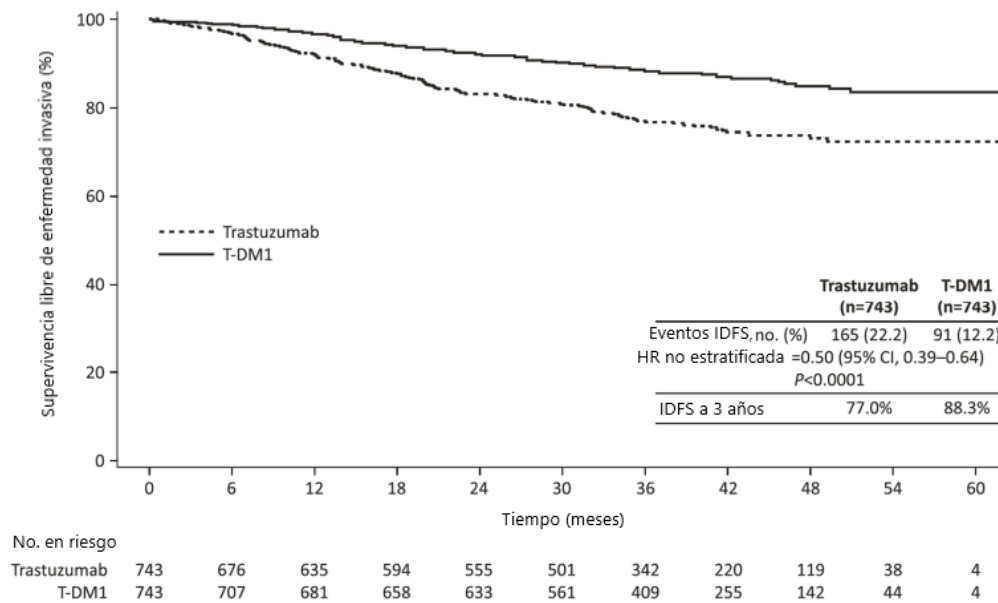
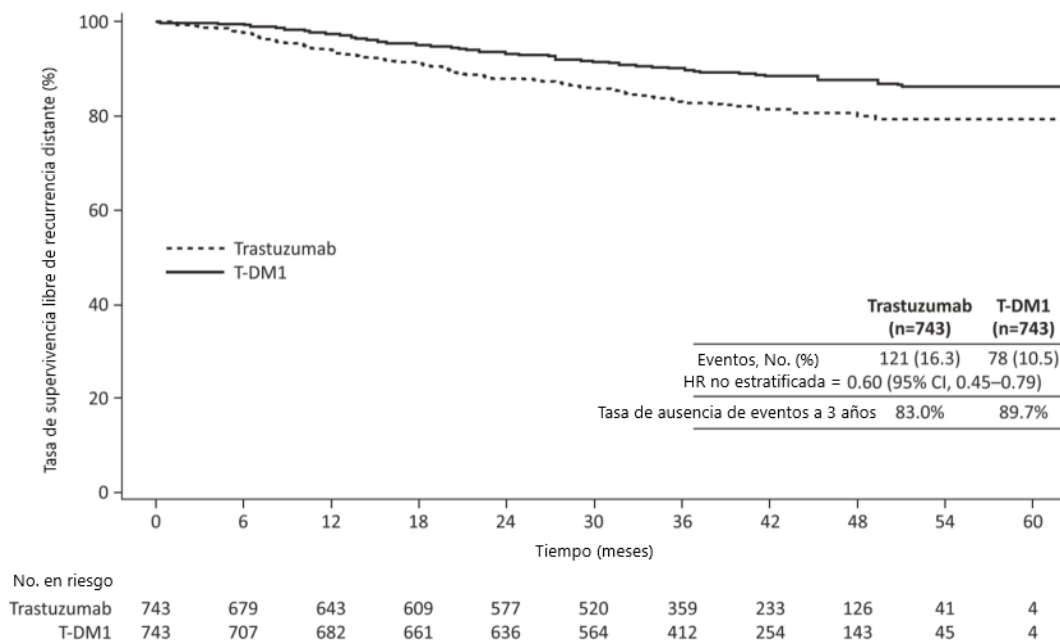


Figura 2. Curva de Kaplan-Meier del intervalo libre de recurrencia a distancia en el estudio KATHERINE



Cáncer de mama metastásico

Se realizó un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico, internacional, abierto (TDM4370g/BO21977) en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, no resecable, localmente avanzado, o CMM, que habían recibido previamente una terapia con taxano y trastuzumab, incluyendo pacientes que habían recibido terapia previa con trastuzumab y un taxano en el escenario adyuvante y que recayeron a los seis meses de completar la terapia

adyuvante. Antes de su inclusión, se requería tomar muestras de tumores de mama para la confirmación central de enfermedad HER2 positiva, definida como una puntuación de 3+ por inmunohistoquímica (IHC, por sus siglas en inglés) o amplificación del gen por hibridación in situ (ISH, por sus siglas en inglés). Las características basales de los pacientes y tumores estuvieron bien balanceadas entre grupos de tratamiento. Para los pacientes aleatorizados a trastuzumab emtansina, la mediana de la edad fue 53 años, la mayoría de los pacientes eran mujeres (99.8%), la mayoría eran caucásicos (72%), y 57% tenían enfermedad positiva para receptor de estrógeno y/o receptor de progesterona. El estudio comparó la seguridad y eficacia de trastuzumab emtansina con la de lapatinib más capecitabina. Se aleatorizaron en total 991 pacientes a trastuzumab emtansina o lapatinib más capecitabina, como se indica:

- Grupo de trastuzumab emtansina: Trastuzumab emtansina 3.6 mg/kg por vía intravenosa (IV) en 30-90 minutos el Día 1 de un ciclo de 21 días.
- Brazo de control (lapatinib más capecitabina): lapatinib 1250 mg/día por vía oral una vez al día de un ciclo de 21 días más capecitabina 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día los Días 1-14 de un ciclo de 21 días.

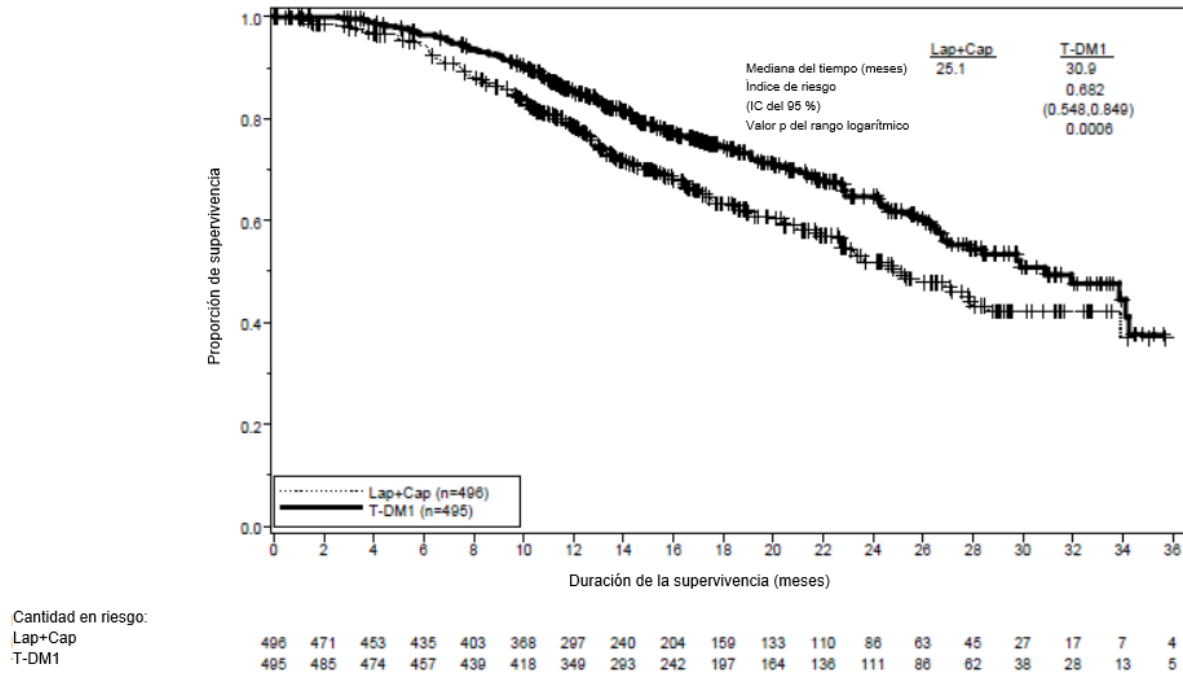
Los objetivos co-primarios del estudio fueron la supervivencia libre de progresión (SLP) valorada por un comité de revisión independiente (CRI) y las tasas de supervivencia global (SG) y tasas de supervivencia determinadas (1 año y 2 años).

También se valoró el tiempo hasta el avance de los síntomas, definido por una disminución de 5 puntos en la puntuación derivada de la subescala del índice de resultado de estudios en mama (TOI-B, por sus siglas en inglés) del cuestionario de Valoración Funcional de la Terapia Contra el Cáncer-Calidad de Vida de Mama (FACT-B QoL, por sus siglas en inglés) durante el estudio clínico. Un cambio de 5 puntos en la TOI-B se consideró clínicamente significativo.

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

	Lapatinib+Capecitabina N=496	Trastuzumab emtansina N= 495
Objetivos primarios		
<i>SLP valorada por CRI</i>		
Número (%) de pacientes con evento	304 (61.3%)	265 (53.5%)
Mediana de la duración de SLP (meses)	6.4	9.6
HR (estratificado*)	0.650	
IC 95% para HR	(0.549 , 0.771)	
Valor p (Prueba de rangos logarítmicos, estratificada*)	<0.0001	
<i>Supervivencia global**</i>		
Número (%) de pacientes que fallecieron	182 (36.7%)	149 (30.1%)
Mediana de la duración de la supervivencia (meses)	25.1	30.9
HR (estratificado*)	0.682	
IC 95% para HR	(0.548, 0.849)	
Valor p (Prueba de rangos logarítmicos*)	0.0006	
Tasa primordial de supervivencia a 1 año (IC 95%)	78.4% (74.62, 82.26)	85.2% (81.99, 88.49)
Tasa primordial de supervivencia a 2 años (IC 95%)	51.8% (45.92, 57.73)	64.7% (59.31, 70.19)
Objetivos secundarios		
<i>SLP valorada por el investigador</i>		
Número (%) de pacientes con evento	335 (67.5%)	287 (58.0%)
Mediana de la duración de SLP (meses)	5.8	9.4
HR (IC 95%)	0.658 (0.560, 0.774)	
Valor p (prueba de rango-logaritmo*)	<0.0001	

Figura 4. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global



T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina.
El índice de riesgo se estima con base en el modelo de Cox estratificado; el valor p se estima con base en una prueba de rango logarítmico estratificado.

Un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto de fase II (TDM4450g/BO21976) evaluó los efectos de trastuzumab emtansina comparado con trastuzumab más docetaxel en pacientes con CMM HER2 positivo que no habían recibido quimioterapia previa para enfermedad metastásica. Se aleatorizó a los pacientes a una dosis de carga, ya sea de trastuzumab emtansina 3.6 mg/kg IV cada 3 semanas (n=67) o trastuzumab 8 mg/kg IV seguida por 6 mg/kg IV cada 3 semanas más docetaxel 75-100 mg/m² IV cada 3 semanas (n=70).

El objetivo primario fue la SLP valorada por el investigador. La mediana de la SLP fue 9.2 meses en el grupo tratado con trastuzumab más docetaxel, y de 14.2 meses en el grupo tratado con trastuzumab emtansina (HR, 0.59; p= 0.035), con una mediana de seguimiento de aproximadamente 14 meses en ambos grupos. La tasa de respuesta objetiva (TRO) fue 58.0% con trastuzumab más docetaxel y 64.2% con trastuzumab emtansina. La mediana de la duración de la respuesta no se alcanzó con trastuzumab emtansina vs. mediana de 9.5 meses que se alcanzó en el grupo de control.

El empeoramiento de las puntuaciones de FACT-B TOI se retrasó en el grupo de trastuzumab emtansina, comparado con el grupo de control (la mediana del tiempo hasta el avance de los síntomas fue 7.5 meses en el grupo de trastuzumab emtansina vs. 3.5 meses en el grupo control; HR, 0.58; p= 0.022).

Un estudio de fase II, de un grupo, abierto (TDM4374g) evaluó los efectos de trastuzumab emtansina en pacientes con enfermedad HER2 positiva, incurable y localmente avanzada, o CMM. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con terapias dirigidas por HER2 (trastuzumab y lapatinib), y quimioterapia (antraciclina, taxano y capecitabina) en el escenario neoadyuvante, adyuvante, localmente avanzado, o metastásico. La mediana del número de agentes anti-cáncer que recibieron los pacientes en los escenarios fue de 8.5 (rango, 5-19) y en el escenario metastásico fue de 7.0 (rango, 3-17), incluyendo todos los agentes para el tratamiento del cáncer de mama.

Los pacientes (n=110) recibieron 3.6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los análisis clave de eficacia fueron TRO con base en una revisión radiológica independiente y la duración de la respuesta objetivo. La TRO fue del 32.7% (IC 95%: 24.1, 42.1), n=36 pacientes que respondieron, tanto por revisión del CRI como del investigador. La mediana de la duración de respuesta según el CRI no se alcanzó (IC del 95%, 4.6 meses a no estimable).

VI. CONTRAINDICACIONES

Kadcyla, está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a trastuzumab emtansina o a cualquiera de los excipientes. No se use en el embarazo ni la lactancia.

VII. PRECAUCIONES GENERALES

General

Los pacientes tratados con Kadcyla deben tener estatus tumoral para HER2 positivo confirmado, valorado por sobreexpresión de la proteína HER2 o amplificación del gen.

Trazabilidad

Con el fin de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre comercial del producto y el número de lote administrado deberá registrarse (o declararse) con claridad en el expediente del paciente.

Toxicidad pulmonar

Se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo neumonitis, en algunos casos causando síndrome de dificultad respiratoria aguda o un resultado fatal, en estudios clínicos con Kadcyla (Ver sección: Reacciones secundarias y adversas). Los signos y síntomas incluyen disnea, tos, fatiga e infiltrados pulmonares.

Se recomienda suspender permanentemente el tratamiento con Kadcyla en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis, excepto cuando se trate de neumonitis por radiación en el contexto adyuvante, en el cual Kadcyla deberá ser discontinuado permanentemente si se presenta un grado ≥ 3 o un grado 2 que no responda al tratamiento estándar (Ver sección: Dosis y vía de administración-Modificaciones en la dosis).

Los pacientes con disnea en reposo debido a complicaciones de una malignidad avanzada, comorbilidades y recibiendo terapia de radiación pulmonar de manera concurrente pueden tener un mayor riesgo de eventos pulmonares.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad, predominantemente en forma de incrementos asintomáticos en las concentraciones de transaminasas séricas (transaminitis grado 1-4), bajo el tratamiento con Kadcyla en estudios clínicos (Ver sección: Reacciones secundarias y adversas).

En general, las elevaciones de transaminasas fueron transitorias y presentaron una elevación pico el día 8 después de la terapia y una recuperación posterior a grado 1 o menor antes del siguiente ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyla en las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a grado 1 o al valor normal dentro de un lapso de 30 días desde la última dosis de Kadcyla en la mayoría de los casos. En pacientes tratados con Kadcyla en estudios clínicos se han observado trastornos hepatobiliares graves, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) hepática y algunos con desenlace mortal debido a la lesión

hepática inducida por el medicamento. Es posible que los casos observados se hayan confundido con comorbilidades y/o medicamentos concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

La función hepática debe monitorearse antes del inicio del tratamiento y de cada dosis de Kadcyła. Las reducciones o interrupción de la dosis por aumento en las transaminasas y bilirrubina total en suero se especifican en la sección: Dosis y Vía de Administración-Modificaciones en la dosis.

No se ha estudiado a Kadcyła en pacientes con transaminasas séricas $>2.5 \times$ LSN o bilirrubina total $>1.5 \times$ LSN antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento de pacientes con transaminasas séricas $>3 \times$ LSN y bilirrubina concomitante total $>2 \times$ LSN con Kadcyła se debe suspender permanentemente.

Se han identificado casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) hepática a partir de biopsias de hígado realizadas en pacientes tratados con Kadcyła. La HNR es una afección hepática rara que se caracteriza por una transformación benigna y amplia del parénquima hepático en nódulos regenerativos pequeños; la HNR puede causar hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR sólo se puede confirmar por histopatología. La HNR debe considerarse en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o patrón similar a la cirrosis observado en alguna exploración de tomografía computarizada (TC) del hígado, pero con transaminasas normales y sin ninguna otra manifestación de cirrosis. Después del diagnóstico de HNR, el tratamiento con Kadcyła debe ser discontinuado permanentemente.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con Kadcyła tienen mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) $< 40\%$ en pacientes tratados con Kadcyła, por lo que existe el riesgo potencial de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática. Se debe realizar una prueba de función cardíaca estándar (ecocardiograma o ventriculografía (MUGA, por sus siglas en inglés)) antes del inicio y a intervalos regulares (por ej., cada tres meses) durante el tratamiento con Kadcyła.

Se observaron eventos de caída de la FEVI $> 10\%$ desde el inicio y/o ICC en aproximadamente el 22% de los pacientes con CMM en un estudio observacional (BO39807) con FEVI basal del 40-49% en un entorno del mundo real. La mayoría de estos pacientes tenían otros factores de riesgo cardiovascular. La decisión de administrar Kadcyła en pacientes con CMM con FEVI baja debe tomarse solo después de una evaluación cuidadosa del riesgo y beneficio y la función cardíaca debe ser monitoreada de cerca en estos pacientes. En la sección Dosis y Vía de administración-Modificaciones en la dosis se dan pautas específicas para la modificación de la dosis y la suspensión del tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión

No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyła en pacientes en quienes se ha suspendido permanentemente el trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRI); no se recomienda el tratamiento con Kadcyła en estos pacientes.

Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión, caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas - enrojecimiento, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo y taquicardia - en estudios clínicos de Kadcyła. En general, los síntomas no fueron graves (Ver sección: Reacciones secundarias y adversas). En la mayoría de los pacientes, las reacciones se resolvieron después de unas horas o un día después de terminada la infusión. Se debe interrumpir el tratamiento con Kadcyła en pacientes con RRI graves. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Kadcyła en caso de una reacción relacionada con la infusión que ponga en riesgo la vida (Ver sección: Dosis y Vía de administración-Modificaciones en la dosis).

Reacciones de hipersensibilidad

Se debe observar de cerca a los pacientes para detectar reacciones de hipersensibilidad, en especial durante la primera infusión. Se ha observado hipersensibilidad, incluyendo reacciones graves tipo anafiláctico, en estudios

clínicos con tratamiento con Kadcyly. Se deben tener medicamentos para tratar tales reacciones, así como equipo de emergencia, para su uso inmediato en caso de una reacción.

Hemorragia

Se han reportado casos de eventos hemorrágicos, incluyendo hemorragia en el sistema nervioso central, respiratorio y gastrointestinal, con Kadcyly. Algunos de estos eventos de sangrado tuvieron resultados fatales. En algunos de los casos observados, los pacientes también estaban bajo terapia anticoagulación, terapia antiplaquetaria o tenían trombocitopenia, en otros no hubo factores de riesgo adicionales. Tenga cuidado con estos agentes y considere una supervisión adicional cuando sea médicamente necesario un uso concomitante.

Trombocitopenia

Se ha reportado trombocitopenia, o disminución en los recuentos plaquetarios, en pacientes que participaron en estudios clínicos de Kadcyly. La mayoría de estos pacientes presentaron eventos grado 1 o 2 ($\geq 50,000/\text{mm}^3$), con el nadir en el día 8 y en general mejoraron a grado 0 o 1 ($\geq 75,000/\text{mm}^3$) para la siguiente dosis programada. En estudios clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores en pacientes asiáticos.

Se debe mantener bajo monitoreo estrecho a los pacientes con trombocitopenia ($<100,000/\text{mm}^3$) y a los pacientes bajo tratamiento anticoagulante mientras reciban tratamiento con Kadcyly. Se recomienda monitorear los recuentos plaquetarios antes de cada dosis de Kadcyly. Se han informado casos raros de trombocitopenia grave y prolongada con Kadcyly (trombocitopenia $\geq$ grado 3 que duró más de 90 días). En la mayoría de estos casos, los pacientes recibieron trombopoyetina humana recombinante (rhTPO) concomitante. No se ha estudiado Kadcyly en pacientes con recuentos plaquetarios $<100,000/\text{mm}^3$ antes de iniciar el tratamiento. En caso de una disminución en el recuento plaquetario a grado 3 o mayor ($<50,000/\text{mm}^3$), no administrar Kadcyly hasta que los recuentos plaquetarios se recuperen a grado 1 ($\geq 75,000/\text{mm}^3$). Ver sección: Dosis y Vía de administración-Modificaciones en la dosis.

Neurotoxicidad

En estudios clínicos de Kadcyly se ha reportado neuropatía periférica, principalmente grado 1 y predominantemente sensorial. Se debe suspender temporalmente el tratamiento con Kadcyly en pacientes con neuropatía periférica grado 3 o 4, hasta que los síntomas se resuelvan o mejoren a $\leq$ grado 2. Se debe mantener bajo monitoreo clínico continuo a los pacientes para detectar signos/síntomas de neurotoxicidad.

Extravasación

En estudios clínicos de Kadcyly, se han observado reacciones secundarias a la extravasación. En general, estas reacciones fueron leves, incluyendo eritema, sensibilidad, irritación en la piel, dolor o hinchazón en el sitio de infusión. Estas reacciones se han observado con mayor frecuencia a las 24 horas de la infusión. En el entorno de post-comercialización, se han observado casos muy raros de lesión o necrosis epidérmicas después de la extravasación. En este momento se desconoce el tratamiento específico para la extravasación de Kadcyly. El sitio de infusión se debe mantener bajo monitoreo para detectar posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Uso geriátrico

No hay suficientes datos para establecer la seguridad y eficacia de Kadcyly en pacientes de 75 años o mayores.

Efectos en la capacidad de conducir o de operar maquinaria

Kadcyly tiene una influencia nula o insignificante sobre la capacidad para conducir y para usar maquinaria. Se desconoce la significancia de las reacciones adversas reportadas tales como fatiga, cefalea, mareo y visión borrosa para la capacidad para conducir o para usar maquinaria. A los pacientes que experimenten síntomas de reacciones relacionadas con la infusión (enrojecimiento facial, escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión o taquicardia) se les deberá aconsejar abstenerse de conducir y de usar maquinaria hasta que los síntomas remitan.

Kadcyla no debe sustituirse ni combinarse con trastuzumab.

VIII. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Anticoncepción

Las pacientes con capacidad de embarazarse y las parejas de sexo femenino de los pacientes varones cuando aquéllas tengan la capacidad de embarazarse deberán usar un método anticonceptivo eficaz mientras reciban Kadcyla y durante un mínimo de 7 meses después de la última dosis de Kadcyla.

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos de Kadcyla en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo con Kadcyla.

Trastuzumab, un componente de Kadcyla, puede causar daño o muerte fetal cuando se administra en mujeres embarazadas. En el entorno post-comercialización se han reportado casos de oligohidramnios, algunos asociados con hipoplasia pulmonar fatal en mujeres embarazadas que recibían trastuzumab. Los estudios de maitansina en animales, una entidad con una relación química muy cercana de la misma clase maitansinoide que DM1, sugieren que es de esperar que el DM1, el componente citotóxico de inhibición de los microtúbulos en Kadcyla, sea teratígeno y potencialmente embriotóxico.

No se administre Kadcyla en mujeres embarazadas. Las mujeres que se embarazan deben contactar a su médico, quien les debe informar sobre el posible daño para el feto. Si se da tratamiento con Kadcyla a una mujer embarazada, se recomienda mantener un monitoreo estrecho bajo un equipo multidisciplinario.

Parto y alumbramiento

El uso seguro de Kadcyla durante la labor de parto y el alumbramiento no ha sido establecido.

Lactancia

Se desconoce si Kadcyla se excreta en la leche materna humana. Dado que muchos medicamentos se excretan en la leche materna, y debido al potencial de reacciones adversas graves en los bebés lactantes de madres tratadas con Kadcyla, las mujeres deben suspender la lactancia antes de iniciar el tratamiento con Kadcyla. Las mujeres pueden comenzar la lactancia 7 meses después de la última dosis de Kadcyla.

IX. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios clínicos

Cáncer de mama en etapa temprana

La seguridad de Kadcyla ha sido evaluada en 740 pacientes con CMT en el estudio BO27938 (KATHERINE). Las reacciones adversas a un medicamento observadas en KATHERINE (Tabla 3) se presentan acorde a la clasificación por órganos y sistemas del diccionario MedDRA. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa a un medicamento se basa en la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raros ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y muy raros ($<1/10,000$).

Tabla 3 . Reacciones adversas a un medicamento que se presentaron en pacientes tratados con Kadcyla en el estudio BO27938 (KATHERINE)

Reacción adversa a un medicamento (RAM) (MedDRA)	KADCYLA
---	---------

Clasificación por órganos y sistemas	Todos los grados (%) n= 740	Grado 3 - 5 (%) n= 740	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Trombocitopenia	28.5	5.6	muy común
Anemia	10.1	1.1	muy común
Neutropenia	8.2	1.2	común
Trastornos cardíacos			
Disfunción ventricular izquierda	3.0	0.5	común
Trastornos de los ojos			
Lagrimeo aumentado	5.5	0	común
Ojo seco	4.5	0	común
Visión borrosa	3.9	0	común
Conjuntivitis	3.5	0	común
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	41.6	0.5	muy común
Estreñimiento	17.0	0.1	muy común
Estomatitis	15.1	0.1	muy común
Vómito	14.6	0.5	muy común
Boca seca	13.5	0.1	muy común
Diarrea	12.3	0.8	muy común
Dolor abdominal	10.7	0.4	muy común
Dispepsia	4.3	0	común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	49.5	1.1	muy común
Pirexia	10.4	0	muy común
Escalofríos	5.3	0	común
Edema periférico	3.9	0	común
Astenia	0.4	0	muy común
Trastornos hepatobiliares			
Hiperplasia nodular regenerativa	0.3	0.3	poco común
Trastornos del sistema inmune			
Hipersensibilidad al fármaco	2.7	0.4	común
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos			
Reacción relacionada con la infusión	1.6	0	común
Neumonitis por radiación	1.5	0.3	común
Trastornos renales y urinarios			
Infección del tracto urinario	10.4	0.3	muy común
Exploraciones complementarias			
Incremento de las transaminasas	32.4	1.5	muy común
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	8.2	0.1	común
Incremento de la bilirrubina en sangre	6.6	0	común
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipocalcemia	6.8	1.2	común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	30.4	0.7	muy común
Artralgia	25.9	0.1	muy común
Mialgia	15.4	0.4	muy común
Trastornos del sistema nervioso			

Reacción adversa a un medicamento (RAM) (MedDRA)	KADCYLA		
Clasificación por órganos y sistemas	Todos los grados (%) n= 740	Grado 3 - 5 (%) n= 740	Categoría de frecuencia
Cefalea	28.4	0	muy común
Neuropatía periférica	28.0	1.6	muy común
Mareo	9.5	0.1	común
Disgeusia	8.1	0	común
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	13.6	0	muy común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	21.5	0	muy común
Tos	13.5	0.1	muy común
Disnea	8.4	0.1	muy común
Neumonitis	1.1	0.1	común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Prurito	6.9	0	común
Erupción	1.1	0	común
Trastornos vasculares			
Hemorragia	29.2	0.4*	muy común
Hipertensión	5.7	2.0	común

*Incluyendo un caso de hemorragia de grado 5.

Cáncer de mama metastásico (CMM)

Se ha evaluado la seguridad de Kadcyla en 1871 pacientes en estudios clínicos. Las reacciones adversas a un medicamento observadas en los estudios clínicos (Tabla 4) se presentan acorde a la clasificación por órganos y sistemas del diccionario MedDRA. La categoría de frecuencia correspondiente para cada reacción adversa a un medicamento se basa en la siguiente convención: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $<1/100$), raros ($\geq 1/10,000$ a $<1/1,000$) y muy raros ($<1/10,000$).

Tabla 4. Reacciones adversas a un medicamento que se presentaron en pacientes tratados con Kadcyla en estudios clínicos

Reacción adversa a un medicamento (MedDRA)	KADCYLA		
Clase de órganos por sistema	Todos los grados (%) (n=1871)	Grado 3 - 5 (%) (n=1871)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y sistema linfático			
Trombocitopenia	24.9	8.7	muy común
Anemia	14.6	3.8	muy común
Neutropenia	8.1	2.6	común
Trastornos cardíacos			
Disfunción ventricular izquierda	2.2	0.4	común
Trastornos de los ojos			
Ojo seco	5.7	0.0	común
Lagrimeo aumentado	4.1	0.0	común
Visión borrosa	4.0	0.0	común
Conjuntivitis	3.8	0.0	común
Trastornos gastrointestinales			

Reacción adversa a un medicamento (MedDRA)	KADCYLA		
Clase de órganos por sistema	Todos los grados (%) (n=1871)	Grado 3 - 5 (%) (n=1871)	Categoría de frecuencia
Náuseas	40.0	0.8	muy común
Estreñimiento	23.7	0.4	muy común
Vómito	19.9	1.0	muy común
Diarrea	19.2	0.7	muy común
Boca seca	16.0	<0.1	muy común
Dolor abdominal	15.9	0.9	muy común
Estomatitis	15.4	0.1	muy común
Dispepsia	8.0	0.1	común
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	36.8	2.5	muy común
Pirexia	23.0	0.2	muy común
Astenia	16.3	1.1	muy común
Escalofríos	10.3	<0.1	muy común
Edema periférico	8.1	0.1	común
Trastornos hepatobiliares			
Insuficiencia hepática	0.1	0.1	poco común
Hiperplasia nodular regenerativa	0.1	0.0	poco común
Hipertensión portal	0.3	0.1	poco común
Trastornos del sistema inmune			
Hipersensibilidad al fármaco	2.6	0.1	común
Infecciones e infestaciones			
Infección del tracto urinario	11.9	0.4	muy común
Lesión, envenenamiento y complicaciones por el procedimiento			
Reacción relacionada con la infusión	4.0	0.3	común
Exploraciones complementarias			
Incremento de las transaminasas	24.2	7.2	muy común
Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	5.3	0.5	común
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Hipocalcemia	11.0	2.4	muy común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Dolor musculoesquelético	35.5	2.4	muy común
Artralgia	18.9	0.6	muy común
Mialgia	12.9	0.3	muy común
Trastornos del sistema nervioso			
Cefalea	28.1	0.6	muy común
Neuropatía periférica	22.8	1.3	muy común
Mareos	9.5	0.2	común
Disgeusia	6.4	0.0	común
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	11.7	0.2	muy común
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Epistaxis	24.3	0.4	muy común

Reacción adversa a un medicamento (MedDRA)	KADCYLA		
Clase de órganos por sistema	Todos los grados (%) (n=1871)	Grado 3 - 5 (%) (n=1871)	Categoría de frecuencia
Tos	19.5	0.1	muy común
Disnea	13.4	1.5	muy común
Neumonitis	0.7	0.1	poco común
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción	12.4	0.3	muy común
Prurito	6.0	<0.1	común
Trastornos vasculares			
Hemorragia	34.8	2.2	muy común
Hipertensión	6.5	1.7	común

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar una respuesta inmunitaria a Kadcylla. A un total de 1243 pacientes de siete estudios clínicos se le realizaron pruebas en múltiples puntos de tiempo para detectar respuestas de anticuerpos antiterapéuticos (ATA) contra Kadcylla. Después de la administración de Kadcylla, 5.1% (63/1243) de los pacientes dio positivo para anticuerpos contra Kadcylla en uno o más puntos de tiempo posteriores a la administración. En los estudios de Fase I y Fase II, 6.4% (24/376) de los pacientes dio positivo para anticuerpos contra Kadcylla.

En el estudio EMILIA (TDM4370g/BO21977), 5.2% (24/466) de los pacientes dio positivo para anticuerpos contra Kadcylla y 13 de tales pacientes también dieron positivo para anticuerpos neutralizantes. En el estudio KATHERINE (BO27938), 3.7% (15/401) de los pacientes dio positivo para anticuerpos contra Kadcylla y 5 de tales pacientes también dieron positivo para anticuerpos neutralizantes. Debido a lo bajo de la incidencia de ATA, no es posible extraer conclusiones acerca del impacto de los anticuerpos contra Kadcylla sobre la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de Kadcylla.

Los resultados del ensayo de inmunogenicidad dependen en gran manera de diversos factores entre los que se incluyen la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, el manejo de muestras, el tiempo de la recolección de muestras, los medicamentos concomitantes y las enfermedades subyacentes. Por estas razones, la comparación entre la incidencia de anticuerpos a Kadcylla con la incidencia de los anticuerpos a otros productos puede ser engañosa.

X. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

No se han realizado estudios formales de interacción entre medicamentos con Kadcylla en humanos. Los estudios de metabolismo *in vitro* en microsomas hepáticos humanos sugieren que el DM1, un componente de trastuzumab emtansina, se metaboliza principalmente por CYP3A4 y, a menor grado, por CYP3A5. El DM1 no induce ni inhibe el metabolismo mediado por el P450 *in vitro*. Se debe tener precaución al coadministrar Kadcylla con inhibidores potentes del CYP3A.

XI. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

En la siguiente tabla se muestran las anormalidades de laboratorio observadas en pacientes tratados con Kadcylla en el estudio clínico TDM4370g/BO21977.

Tabla 5. Anormalidades de laboratorio en los pacientes del estudio TDM4370g/BO21977

Parámetro	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hepático			
Incremento en la bilirrubina	21	<1	0
Incremento en la AST	98	8	<1
Incremento en la ALT	82	5	<1
Hematológico			
Disminución en las plaquetas	85	14	3
Disminución en la hemoglobina	63	5	1
Disminución en los neutrófilos	41	4	<1
Potasio			
Disminución en el potasio	35	3	<1

La siguiente tabla muestra las anomalías de laboratorio observadas en pacientes tratados con Kadcyra en el estudio clínico BO27938 (KATHERINE).

Tabla 6. Anomalías de laboratorio observadas en pacientes del estudio BO27938 (KATHERINE)

Parámetro	Trastuzumab emtansina		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hepático			
Incremento de la bilirrubina	12	0	0
Incremento de la AST	79	<1	0
Incremento de la ALT	55	<1	0
Hematológico			
Disminución de las plaquetas	51	4	2
Disminución de la hemoglobina	31	1	0
Disminución de los neutrófilos	24	1	0
Potasio			
Disminución del potasio	26	2	<1

XII. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTÁGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad para establecer la capacidad carcinogénica de Kadcyra.

Genotoxicidad

No se observó evidencia de actividad mutagénica en valoraciones de mutación bacteriana inversa *in vitro* de DM1. En una valoración *in vivo* de micronúcleos de trastuzumab emtansina en monos cinomolgos, no se observó evidencia de daño cromosómico en las células de la médula ósea. Sin embargo, en una valoración de micronúcleos de médula ósea de rata, DM1 fue positivo para formación de micronúcleos después de una sola dosis en el rango medido de concentración de DM1 en humanos que recibieron trastuzumab emtansina, lo que confirma que Kadcyra es aneugénico y/o clastogénico.

Fertilidad

No se han realizado estudios de la fertilidad en animales para evaluar el efecto de Kadcyra. Sin embargo, con base en los resultados de estudios generales de toxicidad animal, se pueden esperar efectos adversos sobre la fecundidad.

Teratogenicidad

No se han realizado estudios específicos sobre desarrollo embrionario en animales con trastuzumab emtansina. Se ha identificado la toxicidad de trastuzumab sobre el desarrollo embrionario en escenarios clínicos, aunque no se predijo en el programa no clínico. Además, se ha identificado la toxicidad de la maitansina sobre este desarrollo en estudios no clínicos, que sugieren que DM1, el componente del fármaco maitansinoide citotóxico inhibidor de los microtúbulos en trastuzumab emtansina, será similarmente teratogénico y potencialmente embriotóxico.

XIII. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración: Intravenosa.

Para evitar errores en la administración del medicamento, es importante verificar las etiquetas de los frascos, para asegurarse de que el fármaco que se está preparando y administrando es Kadcyra (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab. La terapia con Kadcyra sólo se debe administrar bajo supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcyra deberán presentar un tumor positivo para HER2, definido como un puntaje de 3+ determinado por inmunohistoquímica (IHC) o un cociente ≥ 2.0 determinado por hibridación in situ (ISH) o por hibridación in situ con fluorescencia (FISH) realizado con una prueba validada.

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

La seguridad y la eficacia asociadas con la alternancia o cambio entre Kadcyra y productos que sean biocomparables, pero no considerados intercambiables no han sido establecidas. Por lo tanto, la relación riesgo-beneficio de la alternancia o del cambio necesita ser considerada cuidadosamente.

La reconstitución y dilución de Kadcyra debe ser realizada por un profesional de la atención médica y se debe administrar como infusión intravenosa (Ver sección: Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental). No se debe administrar como bolo intravenoso.

Esquema

La dosis recomendada de Kadcyra es 3.6 mg/kg administrada como infusión intravenosa cada 3 semanas (ciclo de 21 días).

La dosis inicial se administra como infusión intravenosa de 90 minutos. Se debe mantener a los pacientes bajo observación durante la infusión, y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial, observando si se presenta fiebre, escalofríos, u otra reacción relacionada con la infusión. Se debe monitorear de cerca el sitio de infusión para detectar posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco (Ver sección: Precauciones generales-Extravasación).

Si las infusiones previas fueron bien toleradas, se pueden administrar las siguientes dosis de Kadcyra como infusiones de 30 minutos y se debe mantener a los pacientes bajo observación durante las infusiones, y por lo menos durante 30 minutos después de la infusión.

La velocidad de infusión de Kadcyra se debe disminuir o interrumpir en caso de que el paciente desarrolle síntomas relacionados con la infusión (Ver sección: Precauciones generales). Suspenda Kadcyra en caso de reacciones a la infusión que pongan en riesgo la vida.

Duración del tratamiento

Los pacientes con cáncer de mama en etapa temprana (CMT) deberán recibir tratamiento hasta completar un total de 14 ciclos, a menos que haya recurrencia de la enfermedad o toxicidad no manejable.

Los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMM) deberán recibir tratamiento hasta que haya progresión de la enfermedad o toxicidad no manejable.

Retraso en la dosis o dosis faltante

En caso de que haya faltado una dosis planeada de Kadcyly, se deberá administrar lo antes posible; no espere al siguiente ciclo planeado. El esquema de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 3 semanas entre dosis. La infusión se puede administrar a la tasa que el paciente toleró en la infusión más reciente.

Modificaciones en la dosis

Para el manejo de los eventos adversos sintomáticos es posible que se requiera una interrupción temporal, una reducción de dosis o suspensión del tratamiento con Kadcyly, según se indica en las pautas de las Tablas 7 y 8.

La dosis de Kadcyly no se debe aumentar después de hacer una reducción en la misma.

Tabla 7. Esquema de reducción de dosis

Esquema de reducción en la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	3.6 mg/kg
Primera reducción de dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de dosis	2.4 mg/kg
Requerimiento de una mayor reducción de dosis	Suspender el tratamiento

Tabla 8. Lineamientos de modificación de la dosis para Kadcyly

Lineamientos de modificación de la dosis para CMT		
Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Incremento de la alanina aminotransferasa (ALT)	Grado 2-3 (>3.0 a ≤20 veces el LSN en el día del tratamiento programado)	No administre KADCYLA sino hasta que la ALT se recupere alcanzando un grado ≤1 y, cuando esto suceda, reduzca la dosis en un nivel.
	Grado 4 (>20 veces el LSN en cualquier momento)	Descontinúe KADCYLA.
Incremento de la aspartato aminotransferasa (AST)	Grado 2(>3.0 a ≤5 veces el LSN en el día del tratamiento programado)	No administre KADCYLA sino hasta que la AST se recupere alcanzando un grado ≤1 y, cuando esto suceda, trate con el mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (>5 a ≤20 veces el LSN en el día del tratamiento programado)	No administre KADCYLA sino hasta que la AST se recupere alcanzando un grado ≤1 y, cuando esto suceda, reduzca la dosis en un nivel.
	Grado 4 (>20 veces el LSN en cualquier momento)	Descontinúe KADCYLA.
Hiperbilirrubinemia	BILI tot >1.0 a ≤2.0 veces el LSN en el día del tratamiento programado	No administre KADCYLA sino hasta que la bilirrubina se recupere alcanzando un valor ≤1.0 vez el LSN y, cuando esto suceda, reduzca la dosis en un nivel.
	BILI tot >2 veces el LSN en cualquier momento	Descontinúe KADCYLA.
Hiperplasia nodular	Todos los grados	Descontinúe permanentemente KADCYLA.

regenerativa (HNR)		
Trombocitopenia	Grado 2-3 en el día del tratamiento programado (25,000 a <75,000/mm ³)	No administre KADCYLA sino hasta que el conteo de plaquetas se recupere alcanzando un grado ≤1 (≥75,000/mm ³) y, cuando esto suceda, trate con el mismo nivel de dosis. Si un paciente requiere 2 retrasos de dosis a causa de trombocitopenia, considere reducir la dosis en un nivel.
	Grado 4 en cualquier momento (<25,000/mm ³)	No administre KADCYLA sino hasta que el conteo de plaquetas se recupere alcanzando un grado ≤1 (≥75,000/mm ³) y, cuando esto suceda, reduzca la dosis en un nivel.
Disfunción del ventrículo izquierdo	FEVI <45%	No administre KADCYLA. Repita la evaluación de la FEVI dentro de las siguientes 3 semanas. Si se confirma una FEVI <45%, descontinúe KADCYLA.
	FEVI de 45% a <50% con disminución ≥10% respecto al valor basal*	No administre KADCYLA. Repita la evaluación de la FEVI dentro de las siguientes 3 semanas. Si la FEVI sigue siendo <50% y no se ha recuperado alcanzando un valor que difiera en <10% respecto al basal, descontinúe KADCYLA.
	FEVI de 45% a <50% con disminución <10% respecto al valor basal*	Continúe el tratamiento con KADCYLA. Repita la evaluación de la FEVI dentro de las siguientes 3 semanas.
	FEVI ≥50%	Continúe el tratamiento con KADCYLA.
Insuficiencia cardiaca	ICC sintomática, DSVI de grado 3-4 o insuficiencia cardiaca de grado 3-4, o bien, insuficiencia cardiaca de grado 2 acompañada de FEVI <45%	Descontinúe KADCYLA.
Neuropatía periférica	Grado 3-4	No administre KADCYLA sino hasta que se haya resuelto alcanzando un grado ≤2.
Toxicidad pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis	Descontinúe permanentemente KADCYLA.
Neumonitis relacionada con radioterapia	Grado 2	Descontinúe KADCYLA si no se resuelve con tratamiento estándar.
	Grado 3-4	Descontinúe KADCYLA.
Modificaciones de la dosis para pacientes con CMM		
Reacción adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Incremento de Transaminasas (AST/ALT)	Grado 2 (>2.5 a ≤5 veces el LSN)	Trate con el mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (>5 a ≤20 veces el LSN)	No administre KADCYLA sino hasta que la AST/ALT se recupere alcanzando un grado ≤2 y, cuando esto suceda, reduzca la dosis en un nivel.
	Grado 4 (>20 veces el LSN)	Descontinúe KADCYLA.
Hiperbilirrubinemia	Grado 2 (>1.5 a ≤3 veces el LSN)	No administre KADCYLA sino hasta que la bilirrubina se recupere alcanzando un grado ≤1 y, cuando esto suceda, trate con el mismo nivel de dosis.

	Grado 3 (>3 a ≤10 veces el LSN)	No administre KADCYLA sino hasta que la bilirrubina se recupere alcanzando un grado ≤1 y, cuando esto suceda, reduzca la dosis en un nivel.
	Grado 4 (>10 veces el LSN)	Descontinúe KADCYLA.
Lesión hepática inducida por fármaco (LHIF)	Transaminasas séricas >3 veces el LSN y BILI tot concomitante >2 veces el LSN	Descontinúe permanentemente KADCYLA en ausencia de otra causa probable para la elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina (por ejemplo, metástasis a hígado o medicamentos concomitantes).
Hiperplasia nodular regenerativa (HNR)	Todos los grados	Descontinuar KADCYLA permanentemente
Trombocitopenia	Grado 3 (25,000 a <50,000/mm ³)	No administre KADCYLA sino hasta que el conteo de plaquetas se recupere alcanzando un grado ≤1 (≥75,000/mm ³) y, cuando esto suceda, trate con el mismo nivel de dosis.
	Grado 4 (<25,000/mm ³)	No administre KADCYLA sino hasta que el conteo de plaquetas se recupere alcanzando un grado ≤1 (≥75,000/mm ³) y, cuando esto suceda, reduzca la dosis en un nivel.
Disfunción del ventrículo izquierdo	ICC sintomática	Descontinúe KADCYLA.
	FEVI <40%	No administre KADCYLA. Repita la evaluación de la FEVI dentro de las siguientes 3 semanas. Si se confirma una FEVI <40%, descontinúe KADCYLA.
	FEVI de 40% a ≤45% con disminución ≥10% respecto al valor basal	No administre KADCYLA. Repita la evaluación de la FEVI dentro de las siguientes 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado alcanzando un valor que difiera en menos de 10% respecto al basal, descontinúe KADCYLA.
	FEVI de 40% a ≤45% y disminución <10% respecto al valor basal	Continúe el tratamiento con KADCYLA. Repita la evaluación de la FEVI dentro de las siguientes 3 semanas.
	FEVI >45%	Continúe el tratamiento con KADCYLA.
Toxicidad pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis	Descontinuar KADCYLA permanentemente
Neuropatía periférica	Grado 3-4	No administrar KADCYLA hasta que los síntomas mejoren o se resuelvan a grado ≤2

ALT= alanina aminotransferasa; AST= aspartato aminotransferasa, ICC= insuficiencia cardiaca congestiva, LHIF= lesión hepática inducida por fármaco; FEVI= fracción de eyección del ventrículo izquierdo, DSVI= disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, BILI tot= bilirrubina total, LSN= límite superior de normalidad.

* Antes de iniciar el tratamiento con KADCYLA.

Instrucciones posológicas especiales

Uso geriátrico

No se requiere ajustar la dosis de Kadcyly en pacientes ≥ 65 años.

Uso pediátrico

La seguridad y eficacia de Kadcyly en niños y adolescentes (<18 años) no se han establecido.

Disfunción renal

No se requiere ajustar la dosis inicial de Kadcyly en pacientes con disfunción renal leve o moderada (Ver sección: Farmacocinética y Farmacodinamia-Farmacocinética en poblaciones especiales). La necesidad potencial de ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal grave no se puede determinar debido a que los datos son insuficientes.

Disfunción hepática

No se requiere de ningún ajuste a la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (Ver sección: Farmacocinética y Farmacodinamia-Farmacocinética en poblaciones especiales). No ha sido estudiada Kadcyly en pacientes con insuficiencia hepática severa. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática deberá efectuarse con precaución debido a la hepatotoxicidad conocida observada con Kadcyly (Ver sección: Precauciones Generales-Hepatotoxicidad).

Instrucciones especiales para el uso, manejo y eliminación:

Es preciso utilizar técnicas asépticas adecuadas. Se deben utilizar los procedimientos adecuados para la preparación de medicamentos quimioterapéuticos.

El producto reconstituido no contiene conservadores y es para un solo uso. Deseche toda porción no utilizada.

- Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 5 mL de agua estéril para uso inyectable en el frasco de 100 mg, u 8 mL de agua estéril para uso inyectable en el frasco de 160 mg de Kadcyly.
- Mueva el frasco con un suave movimiento rotatorio hasta que se disuelva por completo. **¡NO LO AGITE!**
- Almacene Kadcyly reconstituido entre 2°C y 8°C; deseche Kadcyly no utilizado después de 24 horas.

Se debe hacer una inspección visual de la solución reconstituida para detectar partículas y decoloración, antes de su administración. La solución reconstituida debe estar libre de partículas visibles, de tono claro a levemente opalescente. El color de la solución reconstituida debe ser de incoloro a café pálido. No utilice la solución reconstituida si contiene partículas visibles, si está nebulosa o decolorada.

Instrucciones de dilución:

Determine el volumen de solución requerido con base en una dosis de 3.6 mg/kg de peso corporal (Ver sección: Dosis y vía de administración para el esquema de reducción de dosis):

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

Se debe retirar la cantidad correspondiente de solución del frasco para agregarla a una bolsa de infusión con 250 mL de cloruro de sodio al 0.45% o cloruro de sodio al 0.9%. No se debe utilizar solución de dextrosa (5%). Se puede utilizar cloruro de sodio al 0.45% sin filtro en línea de poliétersulfona (PES) de 0.2 o 0.22 µm. Si se utiliza cloruro de sodio al 0.9% para infusión, se requiere un filtro en línea de poliétersulfona (PES) de 0.2 o 0.22 µm. Una vez preparada la infusión, se debe administrar de inmediato. De no utilizarse de inmediato, se puede almacenar hasta por 24 horas en un refrigerador entre 2°C y 8°C. La infusión no se puede congelar ni agitar durante el almacenamiento.

Incompatibilidades

No se debe utilizar solución de dextrosa (5%), dado que causa una agregación de la proteína. Kadcyly no se debe mezclar ni diluir con otros medicamentos.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducos

Se debe minimizar la liberación de los productos farmacéuticos en el medio ambiente. No se deben eliminar los medicamentos en las aguas de desecho y se debe evitar su eliminación en el agua de desecho doméstica. Utilice los “sistemas de recolección” establecidos, si es que están disponibles en su localidad. Los siguientes puntos que conciernen al uso y la eliminación de las jeringas y otros punzocortantes médicos deberán ser cumplidos de manera estricta:

- Las agujas y jeringas jamás deberán ser reutilizadas.
- Coloque todas las agujas y jeringas usadas en un contenedor de punzocortantes (contenedor desechable a prueba de perforaciones).

Se deberán seguir los requisitos locales para el proceso de eliminación de los medicamentos no utilizados o caducos, o del material de desecho.

XIV. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

No hay ningún antídoto conocido para sobredosis de trastuzumab emtansina. En caso de una sobredosis, se debe mantener al paciente bajo monitoreo estrecho. Se han reportado casos de sobredosis con el tratamiento con trastuzumab emtansina, la mayoría asociados con trombocitopenia, y en un caso la muerte. En el caso fatal, el paciente recibió trastuzumab emtansina 6 mg/kg incorrectamente y murió aproximadamente a las 3 semanas después de la sobredosis; no fue establecida una causa de muerte ni la relación con Kadcyła

XV. PRESENTACIONES

Caja de cartón con un frasco ampula con 100 mg (20 mg/mL) de polvo liofilizado e instructivo anexo.
Caja de cartón con un frasco ampula con 160 mg (20 mg/mL) de polvo liofilizado e instructivo anexo.

XVI. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO

Vida útil: 48 meses.

Los frascos ampulas se deben almacenar entre 2°C y 8°C.

Este medicamento no se debe utilizar después de la fecha de caducidad (CAD) que aparece en el empaque.

Vida media de la solución reconstituida

Los frascos ampula del producto reconstituido con agua estéril para uso inyectable se deben usar inmediatamente después de su reconstitución. De no usarse de inmediato, los frascos reconstituidos se pueden almacenar hasta por 24 horas entre 2°C y 8°C, y después de ello se deberán desechar.

La solución reconstituida no se debe congelar.

Vida media de la solución para infusión con el producto reconstituido

La solución reconstituida de Kadcyła diluida en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin látex ni PVC que contenga cloruro de sodio para inyectables al 0.9% o cloruro de sodio para inyectables al 0.45%, se puede almacenar entre 2°C y 8°C hasta por 24 horas antes de usarse. Es posible que se observen partículas bajo almacenamiento en caso de diluir con solución de cloruro de sodio para inyectables al 0.9%, por lo tanto, se

requiere un filtro en línea de poliétersulfona (PES) de 0.2 o 0.22 µm para su administración (Ver sección: Dosis y vía de administración-Instrucciones especiales para el uso, manejo y eliminación).

No congelar la solución para infusión con el producto reconstituido.

XVII. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

Literatura exclusiva para médicos.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use en el embarazo, la lactancia ni en menores de 18 años.

Kadcyla deberá administrarse exclusivamente por infusión intravenosa.

Este medicamento deberá ser prescrito y administrado únicamente por médicos especialistas en Oncología, con experiencia en quimioterapia antineoplásica y/o anticuerpos monoclonales.

Reporte las sospechas de reacciones adversas al correo farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

También, reporte las sospechas de reacciones adversas a través de la Unidad de Farmacovigilancia de Roche, a los teléfonos 55 5258 5225, 800 821 8887, y al correo: mexico.info@roche.com



XVIII. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular del Registro:

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Grenzacherstrasse 124,
4070 Basilea, Suiza

Representante legal en México:

Productos Roche, S.A. de C.V.

Cerrada de Bezares No. 9, Col. Lomas de Bezares,
C.P. 11910, Miguel Hidalgo, Ciudad de México, México

(Logo ROCHE)

XIX. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA

Reg. No. 166M2013 SSA, IV.

Referencia interna: CDS 11.0 (21dic2021)