
Kadcyla®



Trastuzumab emtansina

100 mg-160 mg Polvo para concentrado para solución para perfusión

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Grupo farmacológico/Terapéutico

Anticuerpo monoclonal/Agente antineoplásico

1.2 Vía de administración

Perfusión intravenosa

1.3 Forma farmacéutica

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

1.4 Composición cualitativa y cuantitativa

Kadcyla 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de trastuzumab emtansina. Tras la reconstitución, un vial de 5 mL de solución contiene 20 mg/mL de trastuzumab emtansina (véase la sección 4.6).

Kadcyla 160 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 160 mg de trastuzumab emtansina. Tras la reconstitución, un vial de 8 mL de solución contiene 20 mg/mL de trastuzumab emtansina (véase la sección 4.6).

Trastuzumab emtansina es un conjugado anticuerpo-fármaco que contiene trastuzumab, un anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado producido por células de mamífero (ovario de hámster chino) cultivadas en suspensión, unido covalentemente a DM1, un inhibidor microtubular, a través del enlace tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato).

Para consultar la lista completa de excipientes, véase la sección 4.1.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Kadcyla, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado irreseccable o metastásico, que han recibido previamente trastuzumab y un taxano por separado o en combinación. Los pacientes deben reunir los requisitos siguientes:

- haber recibido tratamiento previo para la enfermedad localmente avanzada o metastásica, o
- haber manifestado recurrencia de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación.

2.2 Posología y forma de administración

Kadcyla debe ser prescrito únicamente por un médico y administrado bajo la supervisión de un profesional sanitario con experiencia en el tratamiento de pacientes oncológicos.

Los pacientes tratados con trastuzumab emtansina deben tener tumores HER2 positivos, que se definen por una puntuación 3 + mediante inmunohistoquímica (IHC) o un cociente $\geq 2,0$ mediante hibridación *in situ* (ISH), determinado por medio de un dispositivo médico para diagnóstico *in vitro* (IVD) con el marcado CE. Si no se dispone de un dispositivo IVD con el marcado CE, el estado de HER2 se debe evaluar utilizando una técnica alternativa validada.

Se debe disponer de medicamentos para tratar las reacciones alérgicas/anafilácticas a la perfusión, así como un equipo de urgencia que pueda ser utilizado de inmediato (véase la sección 2.4).

Para evitar errores con los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no Herceptin (trastuzumab).

Posología

La dosis de trastuzumab emtansina recomendada es de 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada en perfusión intravenosa cada 3 semanas (ciclos de 21 días). Los pacientes deben ser tratados hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis inicial se debe administrar en perfusión intravenosa de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la perfusión y al menos hasta 90 minutos después de la primera perfusión por si se produjeran fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la perfusión. Se debe controlar estrechamente el lugar de la perfusión por si se produjera una posible infiltración subcutánea durante la administración (véase la sección 2.8).

Si la perfusión anterior fue bien tolerada, las dosis siguientes de trastuzumab emtansina se pueden administrar en perfusión de 30 minutos. Los pacientes deben ser sometidos a observación durante la perfusión y al menos hasta 30 minutos después de la perfusión.

Si se observan síntomas relacionados con la perfusión, se debe reducir la velocidad de perfusión o se interrumpirá la administración de trastuzumab emtansina (véase las secciones 2.4 y 2.8). Trastuzumab emtansina se debe interrumpir en caso de que se produzcan reacciones a la perfusión que pongan en peligro la vida.

Modificación de la dosis

Para el manejo de las reacciones adversas sintomáticas, puede que sea necesaria la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con Kadcyla de acuerdo con las pautas que se proporcionan en este documento y en las tablas 1 a 5.

Si se reduce la dosis de Kadcyla, no se debe aumentar la dosis posteriormente.

Tabla 1. Esquema de reducción de la dosis

Esquema de reducción de la dosis (la dosis inicial es de 3,6 mg/kg)	Dosis a administrar
Primera reducción de la dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	2,4 mg/kg
Reducciones posteriores de la dosis en caso necesario	Suspender el tratamiento

Tabla 2. Pautas para la modificación de la dosis en caso de transaminasas elevadas (AST/ALT)

Grado 2 (> 2,5 a ≤ 5 × LSN)	Grado 3 (> 5 a ≤ 20 × LSN)	Grado 4 (> 20 × LSN)
No es necesario modificar la dosis.	No administrar trastuzumab emtansina hasta que los valores de AST/ALT se restablezcan a Grado ≤ 2 (>2,5 a <5 × LSN) y después reducir la dosis (véase la tabla 1).	Suspender el tratamiento con trastuzumab emtansina.

ALT= Alanina transaminasa; AST= Aspartato transaminasa; LSN= Límite superior de la normalidad.

Tabla 3. Pautas para la modificación de la dosis en caso de hiperbilirrubinemia

Grado 2 (> 1,5 a ≤ 3 × LSN)	Grado 3 (> 3 a ≤ 10 × LSN)	Grado 4 (> 10 × LSN)
No administrar trastuzumab emtansina hasta que la concentración de bilirrubina total se restablezca a Grado ≤ 1 (> LSN a 1,5 × LSN). No es necesario modificar la dosis.	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la concentración de bilirrubina total se restablezca a Grado ≤ 1 (> LSN a 1,5 × LSN) y después reducir la dosis (véase la tabla 1).	Suspender el tratamiento con trastuzumab emtansina.

LSN= Límite superior de la normalidad.

Tabla 4. Pautas para la modificación de la dosis en caso de trombocitopenia

Grado 3 (Plaquetas: 25 000 a < 50 000/mm ³)	Grado 4 (Plaquetas: < 25 000/mm ³)
No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a Grado ≤ 1 (es decir, plaquetas ≥ 75 000/mm ³). No es necesario modificar la dosis.	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a Grado ≤ 1 (es decir, plaquetas ≥ 75 000/mm ³) y después reducir la dosis (véase la tabla 1).

Tabla 5. Pautas para la modificación de la dosis en caso de disfunción ventricular izquierda

FEVI < 40%	No administrar trastuzumab emtansina. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es < 40%, suspender el tratamiento con trastuzumab emtansina.
----------------------	--

FEVI > 45%	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina.
FEVI 40% a ≤ 45% y una disminución < 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas.
FEVI 40% a ≤ 45% y una disminución ≥ 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial	No administrar trastuzumab emtansina. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado dentro de los 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial, suspender el tratamiento con trastuzumab emtansina.
ICC sintomática	Suspender el tratamiento con trastuzumab emtansina.

FEVI= Fracción de eyección ventricular izquierda

Retrasos u omisiones de dosis

Si se omite una dosis planificada, ésta se debe administrar lo antes posible, sin esperar hasta el siguiente ciclo planificado. El esquema de administración se debe ajustar para mantener un intervalo de 3 semanas entre cada dosis. La siguiente dosis se debe administrar de acuerdo con las recomendaciones de administración anteriores.

Neuropatía periférica

El tratamiento con trastuzumab emtansina se debe interrumpir temporalmente en los pacientes que manifiesten neuropatía periférica de Grado 3 o 4, hasta que ésta remita a Grado ≤ 2. Cuando se reanude el tratamiento, se puede considerar la reducción de la dosis de acuerdo con el esquema de reducción de dosis (véase la tabla 1).

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis en pacientes ≥ 65 años de edad. No se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia en pacientes ≥ 75 años de edad debido a que existen pocos datos en este subgrupo. El análisis de farmacocinética poblacional indica que la edad no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de trastuzumab emtansina (véase las secciones 3.1 y 3.2).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (véase la sección 3.2). No se puede determinar la necesidad potencial de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave debido a que no hay datos suficientes y, por consiguiente, estos pacientes deben ser controlados estrechamente.

Insuficiencia hepática

No se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática se debe realizar con precaución debido a la hepatotoxicidad conocida observada con trastuzumab emtansina (véase las secciones 2.4 y 3.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, puesto que no existe una recomendación de uso específica para la población pediátrica para la indicación de cáncer de mama metastásico (CMM).

Forma de administración

Kadcyla se debe administrar por vía intravenosa. Trastuzumab emtansina debe ser reconstituido y diluido por un profesional sanitario y administrarse en perfusión intravenosa. No se debe administrar en pulso o bolo intravenoso.

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, véase la sección 4.6.

2.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 4.1.

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Para mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, se debe registrar (o indicar) claramente el nombre comercial y el número de lote del medicamento administrado en la historia clínica del paciente.

Para evitar errores con los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no Herceptin (trastuzumab).

Toxicidad pulmonar

En los ensayos clínicos de trastuzumab emtansina se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo neumonitis, algunos de los cuales condujeron a síndrome de sufrimiento respiratorio agudo o a la muerte del paciente (véase la sección 2.8). Los signos y síntomas incluyen disnea, tos, fatiga e infiltrados pulmonares.

Se recomienda interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina si se diagnostica EPI o neumonitis.

Los pacientes que presenten disnea en reposo debido a complicaciones de la enfermedad maligna avanzada y a comorbilidades pueden tener mayor riesgo de acontecimientos pulmonares.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad, principalmente en forma de aumentos asintomáticos de las concentraciones de las transaminasas séricas (transaminitis Grado 1-4), durante el tratamiento con trastuzumab emtansina en ensayos clínicos (véase la sección 2.8). Los aumentos de las transaminasas fueron generalmente transitorios, alcanzando valores máximos el día 8 tras la administración del tratamiento y restableciéndose posteriormente a Grado 1 o menor antes del ciclo siguiente. Se ha observado también un efecto acumulativo en las transaminasas (la proporción de pacientes con anomalías de ALT/AST de Grado 1-2 aumenta con los ciclos sucesivos).

En la mayoría de los casos, las transaminasas se restablecieron a Grado 1 o a valores normales en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis de trastuzumab emtansina (véase la sección 2.8).

En pacientes tratados con trastuzumab emtansina se han observado trastornos hepatobiliares graves, incluyendo hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado, que en algunos casos tuvieron un desenlace mortal debido a daño hepático inducido por medicamentos. La presencia de comorbilidades y/o el uso concomitante de medicamentos con potencial hepatotóxico conocido podrían haber confundido la causa de los casos observados.

Se debe monitorizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y de administrar cada dosis. Los pacientes con un aumento de ALT respecto al valor inicial (ej. debido a metástasis hepáticas) pueden estar predispuestos a daño hepático con un riesgo mayor de acontecimiento hepático Grado 3-5 o aumento de la función hepática analizada. Las pautas para la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en caso de aumentos de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 2.2.

Se han identificado casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado en biopsias hepáticas de pacientes tratados con trastuzumab emtansina. La HNR es un trastorno hepático raro que se caracteriza por una transformación benigna generalizada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos; la HNR puede dar lugar a hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de HNR se puede confirmar únicamente mediante un estudio histopatológico. Se debe considerar la existencia de HNR en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o patrones cirróticos observados en tomografía computarizada (TAC) del hígado, aunque las concentraciones de transaminasas sean normales y no presenten otras manifestaciones de cirrosis. Si se diagnostica HNR, se deberá interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina.

Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes con concentraciones de transaminasas séricas $> 2,5 \times$ LSN o de bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento con trastuzumab emtansina se debe interrumpir permanentemente en los pacientes que presenten concentraciones de transaminasas séricas $> 3 \times$ LSN conjuntamente con bilirrubina total $> 2 \times$ LSN. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática se debe realizar con precaución (véase las secciones 2.2 y 3.2).

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con trastuzumab emtansina tienen mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda. Se han observado valores de la función de eyección ventricular izquierda (FEVI) $< 40\%$ en pacientes tratados con trastuzumab emtansina, por consiguiente, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática es un riesgo potencial (véase la sección 2.8). Los factores de riesgo generales para el desarrollo de un acontecimiento cardíaco y los identificados en los ensayos de trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama, incluyen edad avanzada (> 50 años), valores iniciales de FEVI bajos ($< 55\%$), valores de FEVI bajos antes o después del uso de paclitaxel en el entorno adyuvante, uso previo o concomitante de medicamentos antihipertensivos, tratamiento previo con una antraciclina e IMC alto ($> 25 \text{ kg/m}^2$).

Se deben realizar pruebas convencionales (ecocardiograma o angiografía radioisotópica [MUGA]) para valorar la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares (p. ej. cada tres meses) durante el tratamiento. En los ensayos clínicos se requería que los pacientes presentasen una FEVI basal $\geq 50\%$. Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), arritmias cardíacas graves que requiriesen tratamiento, antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable en los 6 meses previos a la aleatorización o disnea en reposo en la actualidad debido a la enfermedad maligna avanzada, fueron excluidos de los ensayos clínicos. En los casos que presenten disfunción ventricular izquierda, se debe retrasar o interrumpir el tratamiento, según sea necesario (véase la sección 2.2).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes que hubieran requerido la interrupción permanente del tratamiento con trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la perfusión (RRP), por lo que el tratamiento con trastuzumab emtansina no está recomendado en estos pacientes. Los pacientes deben ser sometidos a estrecha observación por si se produjeran reacciones relacionadas con la perfusión, especialmente durante la primera perfusión.

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (debido a la liberación de citoquinas), que se caracterizan por uno o varios de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves (véase la sección 2.8). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron transcurridas entre varias horas y un día después de terminar la perfusión. El tratamiento se debe interrumpir en pacientes con RRP graves, hasta que se observe la resolución de los signos y síntomas. La consideración de reanudar el tratamiento se debe basar en la evaluación clínica de la gravedad de la reacción. El tratamiento se deberá interrumpir permanentemente en caso de que se manifieste una reacción relacionada con la perfusión que ponga en peligro la vida (véase la sección 2.2).

Reacciones de hipersensibilidad

Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes que hubieran requerido la interrupción permanente del tratamiento con trastuzumab por hipersensibilidad, por lo que el tratamiento con trastuzumab emtansina no está recomendado en estos pacientes.

Los pacientes deben ser sometidos a estrecha observación por si se produjeran reacciones de hipersensibilidad/alérgicas, ya que pueden tener la misma presentación clínica que una RRP. Se han observado reacciones anafilácticas graves con trastuzumab emtansina en los ensayos clínicos. Debe haber medicamentos disponibles para tratar dichas reacciones, así como un equipo de urgencia disponible para su uso inmediato. En caso de que se manifieste una reacción de hipersensibilidad verdadera (cuya gravedad de la reacción aumenta con las perfusiones posteriores), se deberá interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina.

Hemorragia

Se han notificado casos de acontecimientos hemorrágicos con trastuzumab emtansina, incluyendo hemorragias respiratorias, gastrointestinal y en el sistema nervioso central. Algunos de estos acontecimientos de sangrado han tenido un resultado mortal. En algunos de los casos observados, los pacientes presentaban trombocitopenia o estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante o antiplaquetario. En otros casos, no había factores adicionales de riesgo conocidos. Cuando se utilice con estos agentes se debe hacer con precaución y se debe considerar realizar un seguimiento adicional cuando el uso concomitante sea clínicamente necesario.

Trombocitopenia

Se notificó frecuentemente trombocitopenia, o disminución del recuento de plaquetas, con trastuzumab emtansina y fue la reacción adversa más frecuente que requirió la suspensión del tratamiento (véase la sección 2.8). En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron más altas en los pacientes asiáticos (véase la sección 2.8).

Se recomienda comprobar los recuentos de plaquetas antes de administrar cada dosis de trastuzumab emtansina. Los pacientes que presenten trombocitopenia ($\leq 100\ 000/\text{mm}^3$) y los pacientes que reciban anticoagulantes (p. ej. warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular) deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento con trastuzumab emtansina. Trastuzumab emtansina no se ha

estudiado en pacientes con recuentos de plaquetas $\leq 100\ 000/\text{mm}^3$ antes de iniciar el tratamiento. En caso de que se observen disminuciones del recuento de plaquetas de Grado 3 o mayor ($< 50\ 000/\text{mm}^3$), no se administrará trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a Grado 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) (véase la sección 2.2).

Neurotoxicidad

En los ensayos clínicos de trastuzumab emtansina se ha notificado neuropatía periférica, principalmente de Grado 1, que fue de tipo sensorial en la mayoría de los casos. Los pacientes que presentaban neuropatía periférica de Grado ≥ 3 en el inicio, fueron excluidos de los ensayos clínicos. El tratamiento con trastuzumab emtansina se debe interrumpir temporalmente en los pacientes que manifiesten neuropatía periférica de Grado 3 ó 4 hasta que los síntomas se resuelvan o remitan a Grado ≤ 2 . Se debe controlar clínicamente a los pacientes de forma continua para detectar signos o síntomas de neurotoxicidad.

Contenido de sodio en los excipientes

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por dosis; esto es esencialmente "exento de sodio".

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios específicos de interacciones.

Los estudios de metabolismo *in vitro* en microsomas hepáticos humanos sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y en menor medida, por CYP3A5. Se debe evitar el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej. ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) durante el tratamiento con trastuzumab emtansina, debido a que existe el potencial de que se incremente la exposición y la toxicidad de DM1. Se considerará el uso concomitante de un medicamento alternativo cuyo potencial de inhibición de CYP3A4 sea mínimo o nulo. Si el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 es inevitable, se considerará retrasar el tratamiento con trastuzumab emtansina hasta que los inhibidores potentes se hayan eliminado de la circulación (aproximadamente 3 semividas de eliminación de los inhibidores) cuando sea posible. Si no se puede retrasar el tratamiento con trastuzumab emtansina durante el uso concomitante de un inhibidor potente de CYP3A4, se deberá controlar estrechamente a los pacientes por si se produjeran reacciones adversas.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con trastuzumab emtansina y hasta 7 meses después de recibir la última dosis de trastuzumab emtansina. Los pacientes hombres o sus parejas femeninas también deben utilizar métodos anticonceptivos eficaces.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de trastuzumab emtansina en mujeres embarazadas. Trastuzumab, un componente de trastuzumab emtansina, puede causar daño o muerte fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En el entorno poscomercialización se han notificado casos de oligohidramnios, algunos de los cuales estaban asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas tratadas con trastuzumab. Los estudios realizados en animales con maytansina, una entidad química estrechamente relacionada que pertenece a la misma clase de compuestos maytansinoides que DM1, sugieren que es previsible que DM1, el

componente citotóxico de trastuzumab emtansina que inhibe el microtúbulo, sea teratogénico y potencialmente embriotóxico (véase la sección 3.3).

No se recomienda utilizar trastuzumab emtansina durante el embarazo y se debe informar a las mujeres de la posibilidad de que este medicamento cause daño fetal antes de que se queden embarazadas. Las mujeres que se queden embarazadas deben contactar inmediatamente con su médico. Si una mujer embarazada es tratada con trastuzumab emtansina, se recomienda que un equipo multidisciplinario realice un estrecho seguimiento.

Lactancia

Se desconoce si trastuzumab emtansina se excreta en la leche materna. Puesto que muchos medicamentos se excretan en la leche materna humana y debido a que existe la posibilidad de que se produzcan reacciones adversas graves en niños lactantes, las mujeres deben interrumpir la lactancia antes de iniciar el tratamiento con trastuzumab emtansina. Las mujeres pueden reanudar la lactancia 7 meses después de terminar el tratamiento.

Fertilidad

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad para la reproducción y el desarrollo con trastuzumab emtansina.

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de trastuzumab emtansina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es nula o insignificante. Se desconoce la influencia de algunas reacciones adversas notificadas, como fatiga, cefalea, mareo y visión borrosa, sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes que manifiesten reacciones relacionadas con la perfusión que no conduzcan o utilicen máquinas hasta que remitan los síntomas.

2.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de trastuzumab emtansina se ha evaluado en 1871 pacientes con cáncer de mama en ensayos clínicos. En esta población de pacientes:

- las reacciones adversas a medicamentos (RAM) graves más frecuentes (>0,5% de los pacientes) fueron hemorragia, pirexia, disnea, dolor musculoesquelético, trombocitopenia, dolor abdominal y vómitos.
- las RAM más frecuentes ($\geq 25\%$) con trastuzumab emtansina fueron náuseas, fatiga y cefalea. La mayoría de las RAM notificadas fueron de Grado 1 o 2 de gravedad.
- las RAM de Grado ≥ 3 , de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI-CTCAE), más frecuentes (> 2%) fueron trombocitopenia, transaminasas elevadas, anemia, neutropenia, fatiga, hipopotasemia, dolor musculoesquelético y hemorragia.

Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 6 se presentan las RAM observadas en 1871 pacientes tratados con trastuzumab emtansina. Las RAM se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación por órgano y sistema (SOC) del MedDRA y por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de

frecuencia y SOC, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las RAM se notificaron utilizando los criterios NCI-CTCAE para la evaluación de la toxicidad.

SISTEMA DE CLASIFICACIÓN DE ÓRGANOS		
Infecciones e infestaciones	<i>Muy frecuentes</i>	Infección del tracto urinario
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	<i>Muy frecuentes</i>	Trombocitopenia, anemia
	<i>Frecuentes</i>	Neutropenia, leucopenia
Trastornos del sistema inmunológico	<i>Frecuentes</i>	Hipersensibilidad al medicamento
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	<i>Muy frecuentes</i>	Hipopotasemia
Trastornos psiquiátricos	<i>Muy frecuentes</i>	Insomnio
Trastornos del sistema nervioso	<i>Muy frecuentes</i>	Neuropatía periférica, cefalea
	<i>Frecuentes</i>	Mareo, Disgeusia, alteración de la memoria
Trastornos oculares	<i>Frecuentes</i>	Sequedad ocular, conjuntivitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo
Trastornos cardíacos	<i>Frecuentes</i>	Disfunción ventricular izquierda
Trastornos vasculares	<i>Muy frecuentes</i>	Hemorragia
	<i>Frecuentes</i>	Hipertensión
Trastornos respiratorios torácicos y mediastínicos	<i>Muy frecuentes</i>	Epistaxis, tos, disnea
	<i>Poco frecuentes</i>	Neumonitis (EPI)
Trastornos gastrointestinales	<i>Muy frecuentes</i>	Estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, sequedad de boca, dolor abdominal
	<i>Frecuentes</i>	Dispepsia, sangrado gingival
Trastornos hepatobiliares	<i>Poco frecuentes</i>	Hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	<i>Muy frecuentes</i>	Rash
	<i>Frecuentes</i>	Prurito, alopecia, trastorno de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, urticaria
Trastornos músculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	<i>Muy frecuentes</i>	Dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	<i>Muy frecuentes</i>	Fatiga, pirexia, astenia, escalofríos
	<i>Frecuentes</i>	Edema periférico
	<i>Poco frecuentes</i>	Extravasación en la zona de inyección
Exploraciones complementarias	<i>Muy frecuentes</i>	Transaminasas elevadas
	<i>Frecuentes</i>	Fosfatasa alcalina en sangre elevada
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	<i>Frecuentes</i>	Reacciones relacionadas con la perfusión

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Transaminasas elevadas (AST/ALT)

Se han observado elevaciones (de Grado 1-4) de las transaminasas séricas durante el tratamiento con trastuzumab emtansina en los ensayos clínicos (véase la sección 2.4). Estas elevaciones fueron generalmente transitorias. Se ha observado un efecto acumulativo de trastuzumab emtansina sobre las transaminasas y los valores se restablecieron generalmente al interrumpir el tratamiento. Se notificaron elevaciones de transaminasas en el 24,2% de los pacientes de los ensayos clínicos. Se notificaron elevaciones de AST y ALT de Grado 3 o 4 en el 4,2 y el 2,7% de los pacientes, respectivamente, y normalmente se produjeron en los primeros ciclos de tratamiento (1-6). En general, los acontecimientos hepáticos de Grado ≥ 3 no se asociaron con un resultado clínico desfavorable; los valores observados posteriormente durante el seguimiento tendieron a mostrar una recuperación a rangos que permitieron al paciente permanecer en el ensayo y continuar recibiendo el tratamiento del estudio con la misma dosis o con una dosis reducida. No se observó una relación entre la exposición a trastuzumab emtansina (AUC), la concentración sérica máxima ($C_{\text{máx}}$) de trastuzumab emtansina, la exposición total a trastuzumab (AUC) o la $C_{\text{máx}}$ de DM1 y las elevaciones de las transaminasas. Para las modificaciones de la dosis en caso de transaminasas elevadas, véase las secciones 2.2 y 2.4.

Disfunción ventricular izquierda

Se notificó disfunción ventricular izquierda en el 2,2% de los pacientes de los ensayos clínicos de trastuzumab emtansina. La mayoría de los acontecimientos observados fueron reducciones asintomáticas de la FEVI de Grado 1 o 2. Se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 0,4% de los pacientes. Se recomienda realizar controles adicionales de la FEVI en los pacientes que presenten valores de FEVI $\leq 45\%$ (para consultar las pautas específicas para la modificación de la dosis, véase la Tabla 5 en la sección 2.2).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Las reacciones relacionadas con la perfusión se caracterizan por la presencia de uno o varios de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo y taquicardia. Se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en el 4,0% de los pacientes de los ensayos clínicos con trastuzumab emtansina, observándose seis acontecimientos de Grado 3 y ninguno de Grado 4. Las reacciones relacionadas con la perfusión se resolvieron transcurridas entre varias horas y un día después de terminar la perfusión. No se observó una relación con la dosis en los ensayos clínicos. Para consultar las pautas para la modificación de la dosis en caso de reacciones relacionadas con la perfusión, véase las secciones 2.2 y 2.4.

Reacciones de hipersensibilidad

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 2,6% de los pacientes de los ensayos con trastuzumab emtansina, con un acontecimiento de Grado 3 y uno de Grado 4. En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron tras el tratamiento. Para las modificaciones de la dosis en caso de reacciones de hipersensibilidad, véase las secciones 2.2 y 2.4.

Hemorragia

La incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (Grado ≥ 3) fue del 2,2% en todos los pacientes tratados con trastuzumab emtansina en ensayos clínicos. En algunos de los casos observados, los pacientes presentaban trombocitopenia o estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante o antiplaquetario. En otros casos, no había factores adicionales de riesgo conocidos. Se han observado casos de hemorragias con resultado mortal.

Trombocitopenia

Se notificó trombocitopenia, o disminución del recuento de plaquetas, en el 24,9% de los pacientes de los ensayos clínicos de trastuzumab emtansina y fue la reacción adversa más frecuente que requirió la interrupción del tratamiento (2,6%). La trombocitopenia fue de Grado 1 o 2 ($\geq 50\ 000/\text{mm}^3$) en la mayoría de los pacientes, el nadir se alcanzó hacia el día 8 y los recuentos se restablecieron generalmente a Grado 0 o 1 ($\geq 75\ 000/\text{mm}^3$) antes de administrar la siguiente dosis planificada. En los ensayos clínicos, la incidencia y la severidad de la trombocitopenia fueron más altas en los pacientes asiáticos. Independientemente de la raza, la incidencia de acontecimientos de Grado 3 o 4 ($< 50\ 000/\text{mm}^3$) fue del 8,7% en los pacientes tratados con trastuzumab emtansina. Para las modificaciones de la dosis en caso de trombocitopenia, véase las secciones 2.2 y 2.4.

Inmunogenicidad

Como sucede con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de que se produzca una respuesta inmune contra trastuzumab emtansina. Se realizaron análisis en un total de 836 pacientes de seis ensayos clínicos en diversos momentos para detectar respuestas a anticuerpos antiterapéuticos (ATA) contra trastuzumab emtansina. El 5,3% de los pacientes (44/836) fueron positivos para anticuerpos anti-trastuzumab emtansina en uno o más momentos tras la administración de la dosis. Todavía no se conoce la importancia clínica de los anticuerpos anti-trastuzumab emtansina.

Extravasación

En los ensayos clínicos con trastuzumab emtansina, se han observado reacciones debidas a extravasación. Estas reacciones fueron generalmente leves o moderadas e incluyeron eritema, sensibilidad, irritación de la piel, dolor o inflamación en la zona de administración de la perfusión. Estas reacciones se han observado con más frecuencia en las 24 horas siguientes a la administración de la perfusión. En estos momentos, no se conoce el tratamiento específico para la extravasación de trastuzumab emtansina.

Anomalías analíticas

La Tabla 7 muestra las anomalías analíticas observadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en el ensayo TDM4370g/BO21977.

Tabla 7. Anomalías analíticas observadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en el ensayo TDM4370g/BO21977.

Parámetro	Trastuzumab emtansina		
	Todos los Grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Hepático			
Bilirrubina elevada	21	<1	0
AST elevada	98	8	<1
ALT elevada	82	5	<1
Hematológico			
Disminución del recuento de plaquetas	85	14	3
Disminución de la concentración de hemoglobina	63	5	1
Disminución del recuento de neutrófilos	41	4	<1
Potasio			
Disminución de la concentración de potasio	35	3	<1

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas.

Los pacientes deben comunicar cualquier reacción adversa que no estuviese descrita en el inserto a su médico o su químico farmacéutico.

2.9 Sobredosis

No existe un antídoto conocido para la sobredosis de trastuzumab emtansina. En caso de sobredosis, se debe vigilar estrechamente al paciente para detectar signos o síntomas de reacciones adversas e instaurar el tratamiento sintomático apropiado. Se han notificado casos de sobredosis durante el tratamiento con trastuzumab emtansina, la mayoría de los cuales estaban asociados con trombocitopenia e incluyeron un caso de muerte. En este caso de muerte, el paciente había recibido una dosis incorrecta de 6 mg/kg de trastuzumab emtansina y falleció aproximadamente 3 semanas después de la sobredosis; no se estableció una relación causal con trastuzumab emtansina.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásico, otros antineoplásicos, anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC14

Mecanismo de acción

Kadcyla, trastuzumab emtansina, es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido contra HER2 que contiene el anticuerpo monoclonal IgG1 humanizado anti-HER2 trastuzumab, unido mediante enlace covalente al inhibidor microtubular DM1 (un derivado de maytansina) a través del enlace tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). Emtansina representa el complejo MCC-DM1. Cada molécula de trastuzumab está conjugada con una media de 3,5 moléculas de DM1.

La conjugación de DM1 a trastuzumab confiere selectividad al agente citotóxico por las células de tumores que sobreexpresan HER2, lo que potencia el transporte intracelular de DM1 directamente hacia el interior de las células malignas. La unión a HER2 causa la internalización de trastuzumab emtansina mediada por el receptor y la consiguiente degradación en lisosomas, lo que da lugar a la liberación de catabolitos citotóxicos que contienen DM1 (principalmente lisina-MCC-DM1).

Trastuzumab emtansina combina los mecanismos de acción de trastuzumab y DM1:

- Trastuzumab emtansina, igual que trastuzumab, se une al subdominio IV del dominio extracelular (EDC) de HER2, así como a los receptores Fcγ y al complemento C1q. Además, trastuzumab emtansina, igual que trastuzumab, inhibe la liberación del ECD de HER2, así como la señalización a través de la vía fosfatidilinositol 3-quinasa (PI3-K) e interviene en la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos (CCDA) en células de cáncer de mama humano que sobreexpresan HER2.
- DM1, el componente citotóxico de trastuzumab emtansina, se une a tubulina. Al inhibir la polimerización de tubulina, tanto DM1 como trastuzumab emtansina producen la detención del ciclo celular en la fase G2/M, lo que finalmente provoca la muerte celular por apoptosis. Los resultados de los ensayos de citotoxicidad *in vitro* muestran que DM1 es entre 20 y 200 veces más potente que los taxanos y los alcaloides de la vinca.

- El enlazador MCC está destinado a limitar la liberación sistémica y potenciar el transporte de DM1 hacia dianas específicas, lo que se demostró por la detección de niveles muy bajos de DM1 libre en plasma.

Eficacia clínica

Ensayo TDM4370q/BO21977

Se realizó un ensayo clínico de fase III multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (CMLA) irresecable o metastásico (CMM), que habían recibido previamente tratamiento con un taxano y trastuzumab, incluyendo pacientes tratados previamente en el entorno adyuvante, y que habían recaído durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación. Únicamente se eligieron a los pacientes con Estado Funcional 0 o 1 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Antes de la inclusión en el ensayo, era necesario confirmar en un laboratorio central si las muestras de los tumores de mama eran HER2 positivo, lo que se define por una puntuación 3+ mediante IHC o amplificación del gen mediante ISH.

Las características iniciales de los pacientes y los tumores estaban bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas eran aptos para participar en el ensayo si no requerían tratamiento para el control de los síntomas. En el grupo de pacientes aleatorizados al tratamiento con trastuzumab emtansina, la mediana de edad era de 53 años, la mayoría eran mujeres (99,8%), la mayor parte eran caucásicos (72 %) y el 57 % presentaba enfermedad receptor de estrógenos y/o de progesterona positivo. En este ensayo se comparó la seguridad y eficacia de trastuzumab emtansina con la de lapatinib en combinación con capecitabina. Un total de 991 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento con trastuzumab emtansina o con lapatinib en combinación con capecitabina para recibir lo siguiente:

- Grupo trastuzumab emtansina: 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa durante 30-90 minutos el Día 1, en ciclos de tratamiento de 21 días.
- Grupo control (lapatinib en combinación con capecitabina): 1.250 mg/día de lapatinib por vía oral una vez al día en ciclos de 21 días, más 1.000 mg/m² de capecitabina por vía oral dos veces al día, los Días 1 a 14 de cada ciclo de tratamiento de 21 días.

Las covariables principales de eficacia del ensayo fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un comité de revisión independiente (CRI) y la supervivencia global (SG) (véase la Tabla 8 y Figuras 1 a 2).

Durante el ensayo clínico, se evaluó también el tiempo hasta la progresión sintomática, definido por una reducción de 5 puntos en la puntuación obtenida en la subescala Trials Outcome Index-Breast (TOI-B) del cuestionario Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life (FACT-B QoL). Una variación de 5 puntos en el TOI-B se considera clínicamente significativa.

Kadcyla retrasó el tiempo hasta que el paciente notifica el síntoma de progresión durante 7,1 meses comparado con 4,6 meses para el grupo control (Hazard ratio 0,796 (0,667, 0,951); valor de p = 0,0121). Los datos son de un ensayo abierto y no se pueden extraer conclusiones firmes.

Tabla 8. Resumen de eficacia del ensayo TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

	Lapatinib + Capecitabina n= 496	Trastuzumab emtansina n= 495
OBJETIVOS PRINCIPALES		
Supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el CRI		
Número (%) de pacientes con un acontecimiento	304 (61,3%)	265 (53,5%)
Mediana de duración de la SLP (meses)	6,4	9,6
Hazard ratio (estratificada*)	0,650	
IC 95% del hazard ratio	(0,549; 0,771)	
Valor p (prueba log-rank estratificada*)	< 0,0001	
Supervivencia global (SG)**		
Número (%) de pacientes fallecidos	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Mediana de duración de la supervivencia (meses)	25,1	30,9
Hazard ratio (estratificada*)	0,682	
IC 95% del hazard ratio	(0,548; 0849)	
Valor p (prueba log-rank*)	0,0006	
OBJETIVOS SECUNDARIOS IMPORTANTES		
SLP evaluada por el investigador		
Número (%) de pacientes con un acontecimiento	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Mediana de duración de la SLP (meses)	5,8	9,4
Hazard ratio (IC 95%)	0,658 (0,560; 0,774)	
Valor p (prueba log-rank)	< 0,0001	
Tasa de respuesta objetiva (TRO)		
Pacientes con enfermedad medible	389	397
Número de pacientes con RO (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Diferencia (IC 95%)	12,7% (6,0; 19,4)	
Valor de p (prueba del ji cuadrado Mantel-Haenszel*)	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)

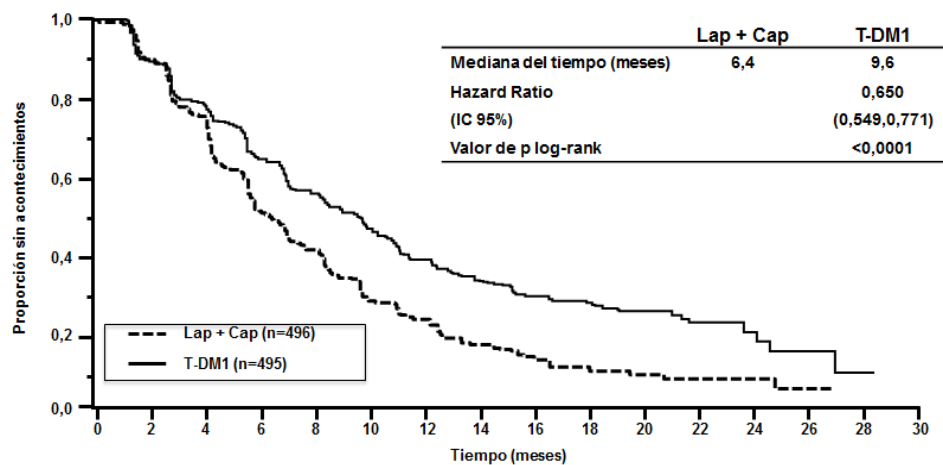
SG: supervivencia global; **SLP:** supervivencia libre de progresión; **TRO:** tasa de respuesta objetiva; **RO:** respuesta objetiva; **CRI:** comité de revisión independiente; **HR:** hazard ratios; **IC:** intervalo de confianza

* Estratificada por los siguientes factores: región geográfica (Estados Unidos, Europa occidental, otras), número de regímenes de quimioterapia previos para la enfermedad localmente avanzada o metastásica (0-1 frente a > 1) y enfermedad visceral frente a no visceral.

** El análisis intermedio de la SG se realizó cuando se observaron 331 acontecimientos. Este análisis se consideró definitivo al observarse que se había traspasado el límite de eficacia.

Se observó un beneficio del tratamiento en el subgrupo de pacientes que habían recaído en los 6 meses siguientes a la terminación del tratamiento adyuvante y no habían recibido previamente terapia anticancerosa sistémica en el entorno metastásico (n=118); los hazard ratios para la SLP y la SG fueron 0,51 (IC 95 %: 0,30; 0,85) y 0,61 (IC 95%: 0,32; 1,16), respectivamente. La mediana de SLP fue de 10,8 meses y la de SG no se alcanzó en el grupo tratado con trastuzumab emtansina, en comparación con 5,7 y 27,9 meses, respectivamente, que fueron los valores alcanzados en el grupo que recibió lapatinib y capecitabina.

Fig. 1. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el CRI



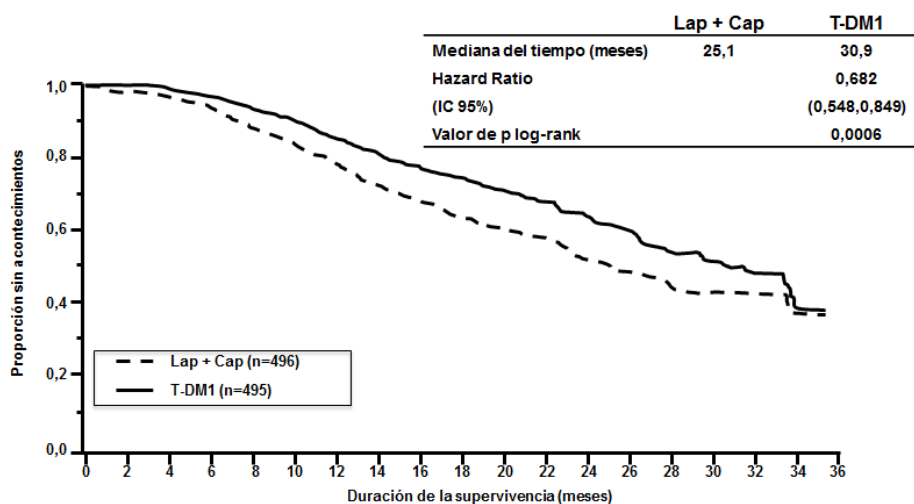
Número en riesgo:

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; **CRI:** comité de revisión independiente.

El hazard ratio se calcula basándose en un modelo Cox estratificado el valor de p se calcula basándose en una prueba log-rank estratificada.

Fig. 2. Curva Kaplan-Meier de la supervivencia global



Número en riesgo:

Lap + Cap	496	471	453	435	403	368	297	240	204	159	133	110	86	63	45	27	17	7	4
T-DM1	495	485	474	457	439	418	349	293	242	197	164	136	111	86	62	38	28	13	5

T-DM1: Trastuzumab emtansina; **Lap:** Lapatinib; **Cap:** Capecitabina

El hazard ratio se calcula basándose en un modelo Cox estratificado, el valor de p se calcula basándose en una prueba log-rank estratificada.

En el ensayo TDM4370g/BO21977, se observó un beneficio consistente del tratamiento con trastuzumab emtansina en la mayoría de los subgrupos pre-especificados de pacientes evaluados, lo que respalda la solidez del resultado general. En el subgrupo de pacientes con enfermedad receptor hormonal negativo (n=426), los hazard ratios para la SLP y la SG fueron 0,56 (IC 95%: 0,44; 0,72) y 0,75 (IC 95%: 0,54; 1,03), respectivamente. En el subgrupo de pacientes con enfermedad receptor hormonal positivo (n=545), los hazard ratios para la SLP y la SG fueron 0,72 (IC 95%: 0,58; 0,91) y 0,62 (IC 95%: 0,46; 0,85), respectivamente.

En el subgrupo de pacientes con enfermedad no medible (n=205), los hazard ratios para la SLP y la SG, basados en las evaluaciones del CRI, fueron 0,91 (IC 95%: 0,59; 1,42) y 0,96 (IC 95%: 0,54; 1,68), respectivamente. En pacientes \geq 65 años de edad (n= 138 entre ambos grupos de tratamiento) los hazard ratios para la supervivencia libre de progresión (SLP) y supervivencia global (SG) fueron 1,06 (IC 95%: 0,68; 1,66) y 1,05 (IC 95%: 0,58; 1,91), respectivamente. En pacientes de 65 a 74 años de edad (n=113), los hazard ratios para la SLP y la SG fueron 0,88 (IC 95%: 0,53; 1,45) y 0,74 (IC 95%: 0,37; 1,47), respectivamente, basándose en las evaluaciones del CRI. En los pacientes de 75 años de edad o más, los hazard ratios para la SLP y la SG, basados en las evaluaciones del CRI, fueron 3,51 (IC 95%: 1,22; 10,13) y 3,45 (IC 95%: 0,94; 12,65), respectivamente. En el subgrupo de pacientes de 75 años de edad o más no se demostró un beneficio en la SLP o la SG, pero el número de pacientes era demasiado reducido (n=25) para extraer conclusiones definitivas.

En el análisis descriptivo de seguimiento de supervivencia global, el hazard ratio fue 0,75 (95% IC 0,64; 0,88). La mediana de duración de supervivencia global fue 29,9 meses en el brazo de trastuzumab emtansina comparado con 25,9 meses en el brazo de lapatinib más capecitabina. En el momento del análisis descriptivo de seguimiento de supervivencia global, un total del 27,4% de los pacientes se cruzaron del brazo de lapatinib más capecitabina al brazo de trastuzumab emtansina. En un análisis de sensibilidad se censuraron pacientes en el momento del cruce, el hazard ratio fue 0,69 (95% IC 0,59; 0,82). Los resultados de este análisis descriptivo de seguimiento son coherentes con el análisis confirmatorio de SG.

Ensayo TDM4450g

En este ensayo de fase II multicéntrico, abierto, aleatorizado, se evaluaron los efectos de trastuzumab emtansina en comparación con trastuzumab más docetaxel en pacientes con CMM HER2 positivo que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 67) o trastuzumab administrado por vía intravenosa utilizando una dosis inicial de 8 mg/kg seguida de dosis de 6 mg/kg cada 3 semanas, más 75-100 mg/m² de docetaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 70).

El objetivo principal del ensayo era la Supervivencia Libre de Progresión (SLP) evaluada por el investigador. La mediana de SLP fue de 9,2 meses en el grupo tratado con trastuzumab más docetaxel y de 14,2 meses en el grupo que recibió trastuzumab emtansina (hazard ratio, 0,59; p = 0,035), tras una mediana de seguimiento de aproximadamente 14 meses en ambos grupos. La Tasa de Respuesta Objetiva (TRO) fue del 58,0 % con trastuzumab más docetaxel y del 64,2 % con trastuzumab emtansina. La mediana de duración de la respuesta no se alcanzó con trastuzumab emtansina, mientras que fue de 9,5 meses en el grupo control.

Ensayo TDM4374g

En este ensayo de fase II, abierto, con un solo grupo de tratamiento, se evaluaron los efectos de trastuzumab emtansina en pacientes con CMLA o CMM HER2 positivo incurable. Todos los pacientes habían sido tratados previamente con agentes dirigidos contra HER2 (trastuzumab y lapatinib) y quimioterapia (antraciclinas, taxanos y capecitabina) en el entorno neoadyuvante, adyuvante o de la enfermedad localmente avanzada o metastásica. La mediana del número de agentes anticancerosos que habían recibido los pacientes en cualquiera de estos entornos era de 8,5(rango, 5-19) y en el entorno de la enfermedad metastásica era de 7,0 (rango, 3-17), incluyendo todos los agentes específicos 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 que se observara progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los análisis de eficacia principales fueron el TRO, basándose en la revisión radiológica independiente, y la duración de la respuesta objetiva. El TRO fue del 32,7% (IC 95%: 24,1; 42,1), n= 36 pacientes con respuesta, basándose tanto en la evaluación del CRI como en la realizada por el investigador. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta según el CRI (IC 95%, de 4,6 meses a no estimable).

Población pediátrica

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con trastuzumab emtansina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el cáncer de mama (véase la sección 2.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

3.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción

Trastuzumab emtansina se administra por vía intravenosa. No se han realizado estudios en otras vías de administración.

Distribución

En los pacientes del estudio TDM4370g/BO21977 que recibieron 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa cada 3 semanas, la concentración sérica máxima ($C_{máx}$) media de trastuzumab emtansina alcanzada fue de 83,4 (\pm 16,5) μ g/mL. Basándose en el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen central de distribución de trastuzumab emtansina tras administración por vía intravenosa fue de (3,13 L) y se aproximó al del volumen plasmático.

Biotransformación (trastuzumab emtansina y DM1)

Es previsible que trastuzumab emtansina experimente un proceso de desconjugación y catabolismo por medio de proteólisis en lisosomas celulares.

Los estudios de metabolismo *in vitro* en microsomas hepáticos humanos sugieren que DM1, un componente de trastuzumab emtansina de molécula pequeña, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP3A5. DM1 no inhibió las principales enzimas del sistema CYP450 *in vitro*. En plasma humano, se detectaron niveles bajos de los catabolitos de trastuzumab emtansina MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 y DM1. *In vitro*, DM1 fue un sustrato de la p-glicoproteína (P-gp).

Eliminación

Basándose en el análisis de farmacocinética poblacional, tras la administración por vía intravenosa de trastuzumab emtansina a pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo, la eliminación de trastuzumab emtansina fue de 0,68 L/día y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) fue de aproximadamente 4 días. No se observó acumulación de trastuzumab emtansina tras la administración repetida en perfusión intravenosa cada 3 semanas.

En el análisis de farmacocinética poblacional, se observó que el peso corporal, la albúmina, la suma del mayor diámetro de las lesiones diana, de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), las concentraciones del dominio extracelular (ECD) circulante de HER2, las concentraciones iniciales de trastuzumab y los valores de aspartato aminotransferasa (AST), eran covariables estadísticamente significativas para los parámetros farmacocinéticos de trastuzumab emtansina. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables sobre la exposición a trastuzumab emtansina sugiere que es poco probable que estas covariables tengan una influencia clínicamente significativa sobre la exposición a trastuzumab emtansina. Además, un análisis exploratorio mostró que la influencia de determinadas covariables (es decir, función renal,

raza y edad) sobre la farmacocinética de trastuzumab total y DM1 era limitada y no era clínicamente relevante. En estudios preclínicos, los catabolitos de trastuzumab emtansina, incluidos DM1, Lys-MCC-DM1 y MCC-DM1 son excretados principalmente en la bilis, con eliminación mínima en la orina.

Linealidad/no linealidad

Trastuzumab emtansina, administrado por vía intravenosa cada 3 semanas, mostró una farmacocinética lineal en el rango de dosis de 2,4 a 4,8 mg/kg; la eliminación fue más rápida en pacientes que recibieron dosis menores o iguales a 1,2 mg/kg.

Pacientes de edad avanzada

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que la edad no afectaba a la farmacocinética de trastuzumab emtansina. No se observaron diferencias significativas en la farmacocinética de trastuzumab emtansina entre los pacientes < 65 años de edad (n= 577), los pacientes entre 65 y 75 años de edad (n = 78) y los pacientes > 75 años de edad (n = 16).

Insuficiencia renal

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos específicos en pacientes con insuficiencia renal. El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el aclaramiento de creatinina no afecta a la farmacocinética de trastuzumab emtansina. La farmacocinética de trastuzumab emtansina en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [ClCr] 60 a 89 mL/min, n = 254) o moderada (ClCr 30 a 59 mL/min, n = 53) era similar a la de los pacientes con función renal normal (ClCr \geq 90 mL/min, n = 361). Los datos farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (ClCr 15 a 29 mL/min) son limitados (n = 1), por lo tanto, no se puede hacer una recomendación posológica.

Insuficiencia hepática

El hígado es el órgano principal para la eliminación de DM1 y de catabolitos que contienen DM1. Se ha estudiado la farmacocinética de trastuzumab emtansina y de los catabolitos que contienen DM1 después de la administración de 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina a pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ con función hepática normal (n=10) e insuficiencia 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 insuficiencia hepática.
- La exposición sistémica (AUC) de trastuzumab emtansina en el Ciclo 1 en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fue aproximadamente 38% y 67% menor que en los pacientes con función hepática normal, respectivamente. La exposición de trastuzumab emtansina (AUC) en el Ciclo 3 después de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada estuvo dentro del rango observado en pacientes con función hepática normal.

No se ha estudiado trastuzumab emtansina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Otras poblaciones especiales

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que la raza no parecía influir en la farmacocinética de trastuzumab emtansina. Puesto que la mayoría de los pacientes de los ensayos clínicos de trastuzumab emtansina eran mujeres, no se evaluó específicamente el efecto del sexo sobre la farmacocinética de trastuzumab emtansina.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicología y/o farmacología en animales

La administración de trastuzumab emtansina fue bien tolerada en ratas y monos a dosis de hasta 20 y 10 mg/kg, respectivamente, que corresponden a 2.040 $\mu\text{g}/\text{m}^2$ de DM1 en ambas especies, que es aproximadamente equivalente a la dosis clínica de trastuzumab emtansina en pacientes. A excepción de la neuropatía axonal periférica irreversible (observada sólo en monos tratados con dosis ≥ 10 mg/kg) y la toxicidad sobre los órganos reproductores (observada únicamente en ratas que recibieron dosis de 60 mg/kg), las toxicidades dependientes de las dosis identificadas en los estudios de toxicidad GLP fueron parcial o totalmente reversibles en ambos modelos animales. Las toxicidades principales incluyeron hepatotoxicidad (elevaciones de las enzimas hepáticas) con dosis de ≥ 20 mg/kg y ≥ 10 mg/kg, mielotoxicidad (disminución de los recuentos de plaquetas y leucocitos) /toxicidad hematológica, con dosis de ≥ 20 mg/kg y ≥ 10 mg/kg, y toxicidad en órganos linfoides con dosis de ≥ 20 mg/kg y ≥ 3 mg/kg, en ratas y monos, respectivamente.

Mutagenicidad

DM1 fue aneugénico o clastogénico en un ensayo de micronúcleos de médula ósea de rata *in vivo* utilizando una dosis única, a exposiciones que fueron comparables a las concentraciones máximas medias de DM1 determinadas en humanos tratados con trastuzumab emtansina. DM1 no fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana inversa *in vitro* (Ames).

Deterioro de la fertilidad y teratogenicidad

No se han llevado a cabo estudios específicos para la fertilidad con trastuzumab emtansina. Sin embargo, a partir de los resultados obtenidos en los estudios generales de toxicidad en animales, es previsible que trastuzumab emtansina tenga efectos adversos sobre la fertilidad.

No se han llevado a cabo estudios específicos sobre el desarrollo embrionario en animales con trastuzumab emtansina. Se ha identificado toxicidad sobre el desarrollo con trastuzumab en el entorno clínico, aunque no se preveía en el programa de estudios preclínicos. Además, en estudios preclínicos se ha observado toxicidad sobre el desarrollo con maytansina, lo cual sugiere que DM1, el componente maytansinoide citotóxico de trastuzumab emtansina que inhibe el microtúbulo, será igualmente teratogénico y potencialmente embriotóxico.

4. DATOS FARMACÉUTICOS

4.1 Lista de excipientes

- Sacarosa
- Ácido succínico
- Hidróxido de sodio
- Polisorbato 20

4.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse ni diluirse con otros, excepto con los mencionados en la sección 4.6. No se deben utilizar soluciones de glucosa (al 5%) para la reconstitución o la dilución, ya que esto causa agregación de la proteína.

4.3 Período de validez

Vial cerrado

36 meses

Solución reconstituida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso de la solución reconstituida durante un máximo de 24 horas, a temperatura entre 2°C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto se debe usar inmediatamente. Si no se utiliza de inmediato, la solución reconstituida se puede conservar durante un máximo de 24 horas a temperatura entre 2°C y 8°C, siempre que la reconstitución se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas, y se debe eliminar pasado este tiempo.

Solución diluida

La solución reconstituida de Kadcyly diluida en bolsas de perfusión que contenga 9 mg/mL (0,9%) o 4,5 mg/mL (0,45%) de solución de cloruro de sodio para perfusión, es estable durante un máximo de 24 horas a temperatura entre 2°C y 8°C, siempre que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas. Si se diluye en solución de cloruro de sodio al 0,9% se podría observar la formación de partículas durante el almacenamiento (véase la sección 4.6).

El producto no deberá ser utilizado si la fecha de expiración (EXP), que figura en el envase del producto, no se encuentra vigente.

4.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar entre 2 y 8°C (en refrigerador). No congelar ni agitar.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución, véase la sección 4.3.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

Caja con 1 vial de Kadcyly de vidrio tipo I incoloro con 100 mg de trastuzumab emtansina

Caja con 1 vial de Kadcyly de vidrio tipo I incoloro con 160 mg de trastuzumab emtansina

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Se deben utilizar métodos asépticos adecuados. Se deben emplear procedimientos apropiados para la preparación de medicamentos quimioterápicos.

La solución reconstituida de Kadcyly se debe diluir en bolsas de perfusión de cloruro de polivinilo (PVC) o de poliolefina sin látex ni PVC.

Se debe utilizar un filtro en línea de poliétersulfona (PES) de 0,20 o 0,22 µm cuando el concentrado para perfusión se diluya en solución de 9mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio para perfusión.

Para evitar errores con los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyly (trastuzumab emtansina) y no Herceptin(trastuzumab).

Instrucciones para la reconstitución

- Vial de 100 mg de trastuzumab emtansina: Con una jeringa estéril, inyectar lentamente en el vial 5 mL de agua estéril para preparaciones inyectables.
- Vial de 160 mg de trastuzumab emtansina: Con una jeringa estéril, inyectar lentamente en el vial 8 mL de agua estéril para preparaciones inyectables.
- Girar el vial con suavidad hasta que el concentrado esté completamente disuelto. No agitar.

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color, antes de que sea administrada. La solución reconstituida debe estar libre de partículas visibles y debe

ser de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a marrón pálido. La solución reconstituida no se debe utilizar si contiene partículas visibles o si está turbia o ha cambiado de color.

Instrucciones para la dilución

Determinar el volumen de solución requerido basándose en una dosis de trastuzumab emtansina de 3,6 mg/kg de peso corporal (véase la sección 2.2):

$$\text{Volumen (mL)} = \frac{\text{Dosis total a administrar (peso corporal (kg) x dosis (mg/kg))}}{20 \text{ (mg/mL, concentración de la solución reconstituida)}}$$

Extraer del vial la cantidad apropiada de solución y añadir a una bolsa para perfusión de 250 mL que contenga solución de 4,5mg/mL (0,45%) o 9mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio para perfusión. No deben utilizarse soluciones de glucosa (5%) (véase la sección 4.2). Cuando la dilución se realice en solución de 4,5mg/mL (0,45%) de cloruro de sodio para perfusión, no se requiere utilizar un filtro en línea de poliétersulfona (PES) de 0,20 o 0,22 µm. Sin embargo, es necesario el uso de un filtro en línea de poliétersulfona (PES) de 0,20 o 0,22 µm cuando se utilice la solución de 9mg/mL (0,9%) de cloruro de sodio para perfusión. Una vez preparada la perfusión, se debe administrar inmediatamente. No congelar ni agitar la perfusión durante el almacenamiento.

Eliminación

La solución reconstituida no contiene conservantes y es para un solo uso. Se deben eliminar todos los restos que no hayan sido utilizados.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Se recomienda consultar al médico o químico farmacéutico, según proceda, para cualquier aclaración sobre la utilización del producto.

Producto Biológico: guárdese fuera del alcance de los niños