

Kadcyla[®]



Trastuzumab emtansina

100 mg – Polvo para concentrado para solución para perfusión

160 mg – Polvo para concentrado para solución para perfusión

1. DESCRIPCIÓN

1.1 Nombre del medicamento

Kadcyla[®] 100 mg – Polvo para concentrado para solución para perfusión

Kadcyla[®] 160 mg – Polvo para concentrado para solución para perfusión

1.2 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 2.2).

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 2.2).

KADCYLA (trastuzumab emtansina) es un conjugado de anticuerpo – fármaco dirigido a HER2 (ADC) que contiene la IgG1 anti-HER2 humanizada, trastuzumab, unida covalentemente al fármaco inhibidor de microtúbulo DM1 (un derivado de maitansina) a través del vinculante tioéter estable MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato). Emtansina se refiere al complejo MCC-DM1.

El anticuerpo trastuzumab, es un producto de anticuerpo monoclonal recombinante bien caracterizado producido por células de mamífero (ovario de hámster chino) y los componentes de molécula pequeña (DM1 y MCC) son producidos por síntesis química. trastuzumab emtansina contiene un promedio de 3.5 moléculas de DM1 por anticuerpo.

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

1.3 Forma farmacéutica

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. DATOS CLÍNICOS

2.1 Indicaciones terapéuticas

Cáncer de Mama Metastásico (MBC)

KADCYLA, como agente único, está indicado para el tratamiento de pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 - positivo que han recibido previamente trastuzumab y un taxano, por separado o en combinación. Los pacientes deben tener:

- Terapia previa recibida para enfermedad metastásica, o
- Desarrollo recurrente de la enfermedad durante o dentro de seis meses de completar terapia adyuvante.

Selección de pacientes para terapia basada en un diagnóstico complementario aprobado por la autoridad sanitaria local para KADCYLA. (véase la sección 2.2)

Cáncer de Mama Temprano (EBC)

KADCYLA, como agente único, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano HER2 – positivo quienes tienen enfermedad invasiva residual luego de tratamiento neoadyuvante basado por lo menos en taxano y trastuzumab.

Selección de pacientes para terapia basada en un diagnóstico complementario aprobado por la autoridad sanitaria local para KADCYLA. (véase la sección 2.2)

2.2 Posología y forma de administración

Selección de Paciente

Seleccione los pacientes basado en la sobre-expresión de proteína HER2 o amplificación del gen HER2 en especímenes tumorales (véase las secciones 2.1 y 3.1). La evaluación de la sobre-expresión de proteína HER2 y/o amplificación del gen HER2 debe ser hecha utilizando test específicos aprobados por la autoridad sanitaria local para cánceres de mama por laboratorios con competencia demostrada. La información sobre los test aprobados por la FDA para la detección de sobre-expresión de proteína HER2 y amplificación de gen HER2 está disponible en: <http://www.fda.gov/CompanionDiagnostics>.

El desempeño inapropiado del ensayo, incluyendo el uso de tejido tisular con fijación sub-óptima, la falla en utilizar los reactivos especificados, la desviación de las instrucciones específicas del ensayo, y la falla en la inclusión de controles apropiados para la validación del ensayo, pueden llevar a resultados no confiables.

Dosis y Programas Recomendados

No sustituir trastuzumab por o con KADCYLA.

La dosis recomendada de KADCYLA es 3.6 mg/kg suministrado como una perfusión intravenosa cada 3 semanas (ciclo de 21 días). *No administrar KADCYLA a dosis mayores de 3.6 mg/kg.*

Monitorear cercanamente el sitio de la perfusión por posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco (véase la sección 2.4).

Primera perfusión: Administrar la perfusión durante 90 minutos. Observe a los pacientes durante la perfusión y por al menos 90 minutos luego de la dosis inicial por fiebre, escalofrío, u otras reacciones relacionadas con la perfusión (véase la sección 2.4).

Perfusiones subsecuentes: Administrar durante 30 minutos si las perfusiones previas fueron bien toleradas. Observe a los pacientes durante la perfusión y por al menos 30 minutos luego de la perfusión.

Cáncer de Mama Metastásico (MBC)

Los pacientes con MBC (por sus siglas en inglés) deben recibir tratamiento hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Cáncer de Mama Temprano (EBC)

Los pacientes con EBC (por sus siglas en inglés) deben recibir tratamiento por un total de 14 ciclos a menos que exista recurrencia de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Modificaciones de Dosis**No re-escalar la dosis de KADCYLA después de que se hizo una reducción de la dosis.**

Si una dosis planificada es retardada o perdida, administrar tan pronto como sea posible; no esperar hasta el siguiente ciclo planificado. Ajuste el programa de administración para mantener un intervalo de 3 semanas entre las dosis. Administrar la perfusión a la dosis y tasa que toleró el paciente en la perfusión más reciente.

Disminuir o interrumpir la tasa de la perfusión de KADCYLA si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la perfusión. Descontinuar permanentemente KADCYLA por reacciones relacionadas con la perfusión que pongan en peligro la vida (véase la sección 2.4).

El manejo de incremento en transaminasas séricas, hiperbilirrubinemia, disfunción ventricular izquierda, trombocitopenia, toxicidad pulmonar o neuropatía periférica puede requerir interrupción temporal, reducciones de dosis, o discontinuación del tratamiento con KADCYLA según las directrices proporcionadas en las Tablas 1 y 2.

Tabla 1. Programa de Reducción de Dosis Recomendado para Reacciones Adversas

Programa de Reducción de Dosis	Nivel de Dosis
Dosis de inicio	3.6 mg/kg
Primera reducción de dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de dosis	2.4 mg/kg
Requerimiento adicional de reducción de dosis	Descontinuar el tratamiento

Tabla 2. Guía para Modificación de Dosis de KADCYLA

Modificaciones de dosis para Pacientes con MBC		
Reacción adversa	Severidad	Modificación del tratamiento
Incremento en Transaminasas (AST/ALT)	Grado 2 (>2.5 a ≤ 5 x el ULN)	Tratar al mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (>5 a ≤ 20 x el ULN)	No administrar KADCYLA hasta que las AST/ALT se recuperen a Grado ≤ 2, y luego reducir un nivel de dosis
	Grado 4 (>20 x el ULN)	Descontinuar KADCYLA
Hiperbilirrubinemia	Grado 2 (>1.5 a ≤ 3 x el ULN)	No administrar KADCYLA hasta la recuperación de bilirrubina total a Grado ≤ 1, y luego tratar al mismo nivel de dosis
	Grado 3 (>3 a ≤ 10 x el ULN)	No administrar KADCYLA hasta la recuperación de bilirrubina total a Grado ≤ 1 y luego reducir un nivel de dosis
	Grado 4 (>10 x el ULN)	Descontinuar KADCYLA
Daño Hepático Inducido por el Fármaco (DILI - por sus siglas en inglés)	Transaminasas séricas > 3 x ULN y bilirrubina total concomitante > 2 x ULN	Descontinuar permanentemente KADCYLA en la ausencia de otra causa probable para la elevación de enzimas hepáticas y bilirrubina, p. ej. metástasis hepática o

		medicamento concomitante
Hiperplasia Nodular Regenerativa (NRH – por sus siglas en inglés)	Todos los Grados	Descontinuar permanentemente KADCYLA
Trombocitopenia	Grado 3 (25,000 a < 50,000/mm ³)	No administrar KADCYLA hasta que el conteo de plaquetas se recupere a Grado ≤ 1 (≥ 75,000/mm ³), y luego tratar al mismo nivel de dosis
	Grado 4 (< 25,000/mm ³)	No administrar KADCYLA hasta que el conteo de plaquetas se recupere a Grado ≤ 1 (≥ 75,000/mm ³), y luego reducir un nivel de dosis
Disfunción Ventricular Izquierda	Falla cardiaca congestiva (CHF - por sus siglas en inglés) Sintomática	Descontinuar KADCYLA
	FEVI < 40%	No administrar KADCYLA Repetir la evaluación de la FEVI dentro de 3 semanas. Si la FEVI < 40% es confirmada, descontinuar KADCYLA
	FEVI 40% a ≤ 45% y la disminución es ≥ 10% puntos a partir del inicio	No administrar KADCYLA Repetir la evaluación de la FEVI dentro de 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado a 10% puntos a partir del inicio, descontinuar KADCYLA
	FEVI 40% a ≤ 45% y la disminución es < 10% puntos a partir del inicio	Continúe el tratamiento con KADCYLA. Repita la evaluación de la FEVI dentro de 3 semanas.
	FEVI > 45%	Continúe el tratamiento con KADCYLA.
Toxicidad Pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (ILD – por sus siglas en inglés) o neumonitis	Descontinuar permanentemente KADCYLA
Neuropatía periférica	Grade 3-4	No administrar KADCYLA hasta la resolución a Grado ≤ 2
Guía para la Modificación de Dosis en EBC		
Incremento en Alanina Transaminasa (ALT)	Grade 2-3 (> 3.0 a ≤ 20 x ULN en el día del tratamiento programado)	No administrar KADCYLA hasta que la ALT recupere a Grado ≤ 1, y luego reducir la dosis un nivel
	Grade 4 (> 20 x ULN en cualquier momento)	Descontinuar KADCYLA
Incremento en Aspartato Transaminasa (AST)	Grade 2 (> 3.0 a ≤ 5 x ULN en el día del tratamiento)	No administrar KADCYLA hasta que la AST recupere a Grado ≤ 1, y luego tratar al mismo nivel de dosis

	programado)	
	Grade 3 (> 5 a ≤ 20 x ULN en el día del tratamiento programado)	No administrar KADCYLA hasta que la AST recupere a Grado ≤ 1 , y luego reducir la dosis un nivel
	Grade 4 (> 20 x ULN en cualquier momento)	Descontinuar KADCYLA
Hiperbilirrubinemia	TBILI (por sus siglas en inglés) > 1.0 a ≤ 2.0 x el ULN en el día del tratamiento programado	No administrar KADCYLA hasta que la bilirrubina total recupere a ≤ 1.0 x ULN, y luego reducir un nivel de dosis
	TBILI (por sus siglas en inglés) > 2 x ULN en cualquier momento	Descontinuar KADCYLA
Hiperplasia Nodular Regenerativa (NRH)	Todos los Grados	Descontinuar permanentemente KADCYLA
Trombocitopenia	Grade 2-3 en el día del tratamiento programado ($25,000$ a $< 75,000/\text{mm}^3$)	No administrar KADCYLA hasta que el conteo de plaquetas recupere a Grado ≤ 1 ($\geq 75,000/\text{mm}^3$), y luego tratar al mismo nivel de dosis. Si un paciente requiere 2 retardos debido a trombocitopenia, considerar reducir la dosis en un nivel.
	Grado 4 en cualquier momento $< 25,000/\text{mm}^3$	No administrar KADCYLA hasta que el conteo de plaquetas recupere a Grado 1 ($\geq 75,000/\text{mm}^3$), y luego reducir un nivel de dosis.
Disfunción Ventricular Izquierda	FEVI $< 45\%$	No administrar KADCYLA Repetir la evaluación de la FEVI dentro de 3 semanas. Si la FEVI $< 45\%$ es confirmada, descontinuar KADCYLA.
	FEVI 45% a $< 50\%$ y la disminución es $\geq 10\%$ puntos a partir del inicio*	No administrar KADCYLA Repetir la evaluación de la FEVI dentro de 3 semanas. Si la FEVI permanece siendo $< 50\%$ y no ha recuperado a $< 10\%$ puntos a partir del inicio, descontinuar KADCYLA.
	FEVI 45% a $< 50\%$ y la disminución es $< 10\%$ puntos a partir del inicio*	Continuar el tratamiento con KADCYLA. Repetir la evaluación de la FEVI dentro de 3 semanas.
	FEVI $\geq 50\%$	Continuar el tratamiento con KADCYLA.
Insuficiencia Cardíaca	CHF (por sus siglas en inglés) Sintomática, LVSD (por sus siglas en inglés) Grado 3-4 o	Descontinuar KADCYLA

	insuficiencia cardíaca Grado 3-4, o insuficiencia cardíaca Grado 2 acompañada por FEVI < 45%	
Neuropatía Periférica	Grado 3-4	No administrar KADCYLA hasta la resolución a Grado ≤ 2
Toxicidad Pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (ILD – por sus siglas en inglés) o neumonitis	Descontinuar permanentemente KADCYLA
Neumonitis Relacionada con Radioterapia	Grade 2	Descontinuar KADCYLA si no se resuelve con tratamiento estándar
	Grade 3-4	Descontinuar KADCYLA

ALT = alanina transaminasa; AST = aspartato transaminasa, CHF = insuficiencia cardíaca congestiva, DILI = Daño Hepático Inducido por el Fármaco; FEVI = fracción de eyección ventricular izquierda, LVSD = disfunción sistólica ventricular izquierda, TBILI = Bilirrubina Total, ULN = límite superior normal / (por sus siglas en inglés)

* Antes de iniciar el tratamiento con KADCYLA

Preparación para la Administración

Con el objetivo de prevenir errores de medicación es importante revisar las etiquetas del vial para asegurar que el medicamento preparado y administrado es KADCYLA (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

Administración:

- Administre KADCYLA como perfusión intravenosa solo con un filtro de polietersulfona en línea (PES) de 0,2 o 0,22 micrones. No administrar como un bolo intravenoso.
- No mezclar KADCYLA, o administre como una perfusión, con otros productos medicinales.

Reconstitución:

- Use técnica aséptica para la reconstitución y preparación de la solución de dosificación. Deben ser utilizados procedimientos apropiados para la preparación de fármacos quimioterapéuticos.
- Utilizando una jeringa estéril, inyecte lentamente 5 mL de agua estéril para inyección dentro del vial de 100 mg de KADCYLA, u 8 mL de agua estéril para inyección dentro del vial de 160 mg de KADCYLA para rendir una solución que contenga 20 mg/mL. Agite el vial suavemente hasta la disolución completa. **No sacudir.** Inspeccione la solución reconstituida para detectar partículas y decoloración.
- La solución reconstituida debe ser transparente y libre de partículas visibles. No utilizar si la solución reconstituida contiene partículas visibles o está turbia o decolorada.
- Los viales liofilizados reconstituidos deben ser utilizados inmediatamente luego de la reconstitución con agua estéril para inyección. Si no son utilizados inmediatamente, los viales reconstituidos de KADCYLA pueden ser almacenados por hasta 24 horas en un refrigerador de 2°C a 8°C (36°F a 46°F); deseche KADCYLA no utilizado luego de 24 horas. **No congelar.**
- El producto reconstituido no contiene conservantes y está dirigido solamente para dosis única.

Dilución:

Determine la dosis correcta (mg) de KADCYLA (véase la sección 2.2).

- Calcule el volumen necesario de la solución reconstituida de 20 mg/mL de KADCYLA.
- Extraiga esta cantidad del vial y agréguelo a una bolsa de perfusión que contiene Inyección de Cloruro de Sodio al 0.9%. **No utilice solución de Dextrosa (5%).**

- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución, con el objetivo de evitar espuma.
- La solución para perfusión diluida de KADCYLA debe ser utilizada inmediatamente. Si no es utilizada inmediatamente, la solución puede ser almacenada en un refrigerador a 2°C a 8°C (36°F a 46°F) por hasta 24 horas antes del uso. Este tiempo de almacenamiento es adicional al tiempo permitido para los viales reconstituidos. **No congele o agite.**

2.3 Contraindicaciones

Ninguna

2.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad, predominantemente en forma de incrementos asintomáticos y transitorios, de las concentraciones de transaminasas séricas, en los estudios clínicos con KADCYLA (véase la sección 2.8). se ha observado hepatotoxicidad grave, incluyendo 3 casos fatales, en estudios clínicos (n = 1624) con KADCYLA como agente único. Todos los casos fatales ocurrieron en estudios clínicos en MBC con KADCYLA, que incluyeron daño hepático severo inducido por el fármaco y encefalopatía hepática asociada. Algunos de los pacientes experimentaron hepatotoxicidad tuvieron comorbilidades y/o medicamentos concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

Monitorear las transaminasas séricas y la bilirrubina antes del inicio del tratamiento con KADCYLA y antes de cada dosis de KADCYLA. Los pacientes con enfermedad hepática activa conocida (tales como virus de hepatitis B o virus de hepatitis C) fueron excluidos de los estudios EMILIA y KATHERINE (véase la sección 3.1). Reducir la dosis o discontinuar KADCYLA según lo apropiado en casos de incrementos en transaminasas séricas y/o bilirrubina total (véase la sección 2.2). Descontinuar permanentemente el tratamiento con KADCYLA en pacientes con transaminasas séricas > 3 x ULN y bilirrubina total concomitante > 2 x ULN. KADCYLA no se ha estudiado en pacientes con transaminasas séricas > 2.5 x ULN o bilirrubina > 1.5 x ULN antes del inicio del tratamiento.

En estudios clínicos de KADCYLA, se han identificado casos de hiperplasia nodular regenerativa (NRH – por sus siglas en inglés) del hígado a partir de biopsias hepáticas (5 casos de 1624 pacientes tratados, uno de los cuales fue fatal). Dos de estos cinco casos de NRH fueron observados en EMILIA y dos fueron observados en KATHERINE (véase la sección 2.8). La NRH es una condición hepática rara caracterizada por transformación benigna diseminada del parénquima hepático en pequeños nódulos regenerativos; la NRH puede llevar a hipertensión portal no cirrótica. El diagnóstico de la NRH solo puede ser confirmado por histopatología. La NRH debe ser considerada en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o patrones semejantes a la cirrosis vistos en la exploración por tomografía computarizada (TC) del hígado, pero con transaminasas normales y ninguna otra manifestación de cirrosis. Tras el diagnóstico de NRH, el tratamiento con KADCYLA debe ser discontinuado permanentemente.

Disfunción Ventricular Izquierda

Los pacientes tratados con KADCYLA están en riesgo incrementado de desarrollar Disfunción Ventricular Izquierda. Se ha observado una disminución de la FEVI a < 40% en pacientes tratados con KADCYLA. Se han observado casos serios de insuficiencia cardíaca, sin casos fatales, en estudios clínicos con KADCYLA. En EMILIA, la Disfunción Ventricular Izquierda ocurrió en 1.8% de los pacientes en el grupo tratado con KADCYLA y 3.3% de los pacientes en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina. En KATHERINE, la Disfunción Ventricular Izquierda ocurrió en 0.4% de los pacientes en el grupo tratado con KADCYLA y 0.6% de los pacientes en el grupo tratado con trastuzumab (véase la sección 2.8).

Basado en los datos limitados de un estudio observacional retrospectivo, 22% (7 de 32) de los pacientes con cáncer de mama metastásico HER2 positivo con una FEVI en línea basal de 40 – 49% tratados con KADCYLA desarrollaron una insuficiencia cardíaca congestiva (CHF) o una reducción > 10% en la FEVI (véase la sección 2.8).

Evalúe la FEVI antes del inicio de KADCYLA y a intervalos regulares (p. ej. cada tres meses) durante el tratamiento para asegurar que la LVEF está dentro de los límites normales de la institución. KADCYLA no ha sido estudiado en un estudio adecuadamente controlado en pacientes con FEVI < 50%.

Para los pacientes con MBC (por sus siglas en inglés), si, en el monitoreo de rutina, la FEVI es < 40%, o es 40% a 45% con una disminución absoluta de 10% o mayor por debajo del valor pre-tratamiento, suspenda KADCYLA y repita la evaluación de la FEVI dentro de aproximadamente 3 semanas. Descontinuar permanentemente KADCYLA si la FEVI no ha mejorado o ha declinado más.

Para pacientes con EBC, si, en el monitoreo de rutina, la FEVI es < 45%, o es 45% a 49% con una disminución absoluta de 10% o mayor por debajo del valor pre-tratamiento, suspenda KADCYLA y repita la evaluación de la FEVI dentro de aproximadamente 3 semanas. Descontinuar permanentemente KADCYLA si la FEVI no ha mejorado o ha declinado más (véase la sección 2.2).

Los pacientes con una historia de insuficiencia cardíaca congestiva sintomática, arritmia cardíaca grave, o historia de infarto al miocardio o angina inestable dentro de 6 meses fueron excluidos de los estudios EMILIA y KATHERINE (véase la sección 2.8).

Toxicidad Embrio – Fetal

KADCYLA puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. Fueron observados casos de oligohidramnios, y secuencia de oligohidramnios manifestándose como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas y muerte neonatal en el escenario post-comercialización, en pacientes tratados con trastuzumab, el anticuerpo componente de KADCYLA. DM1, el componente citotóxico de KADCYLA, puede causar toxicidad embrio - fetal basado en su mecanismo de acción.

Verifique el estatus de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes del inicio de KADCYLA. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo que la exposición a KADCYLA durante el embarazo o dentro de 7 meses antes de la concepción puede resultar en daño fetal. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo de utilizar anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y por 7 meses luego de la última dosis de KADCYLA (véase la sección 2.6).

Toxicidad Pulmonar

Se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial (ILD – por sus siglas en inglés), incluyendo neumonitis, algunos llevando a síndrome de dificultad respiratoria aguda o resultado fatal en estudios clínicos con KADCYLA. Los signos y síntomas incluyen disnea, tos, fatiga, e infiltrados pulmonares.

En pacientes con MBC, fue reportada neumonitis con una incidencia de 0.8% (7 de 884 pacientes tratados), con un caso de neumonitis Grado 3. La incidencia general de neumonitis fue 1.2% en EMILIA. En KATHERINE, la neumonitis fue reportada con una incidencia de 1.1% (8 de 740 pacientes tratados con KADCYLA), con un caso de neumonitis Grado 3.

Fue reportada neumonitis por radiación con una incidencia de 1.8% (11 de 623 pacientes tratados con radioterapia adyuvante y KADCYLA), con 2 casos de neumonitis por radiación Grado 3 (véase la sección 2.8).

Descontinuar permanentemente el tratamiento con KADCYLA en pacientes diagnosticados con ILD (por sus siglas en inglés) o neumonitis. Para pacientes con neumonitis por radiación en el escenario adyuvante, KADCYLA debe ser descontinuado permanentemente para Grado ≥ 3 o para Grado 2 que no responde al tratamiento estándar (véase la sección 2.2).

Los pacientes con disnea en reposo debido a complicaciones de malignidad avanzada, comorbilidades, y recibir terapia con radiación pulmonar concurrente pueden estar en mayor riesgo de toxicidad pulmonar.

Reacciones Relacionadas con la perfusión, Reacciones de Hipersensibilidad

El tratamiento con KADCYLA no se ha estudiado en pacientes quienes habían descontinuado permanentemente trastuzumab debido a Reacciones Relacionadas con la perfusión (IRR – por sus siglas en inglés) y/o hipersensibilidad; el tratamiento con KADCYLA no es recomendado para estos pacientes.

Las reacciones relacionadas con la perfusión, caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas - enrojecimiento, escalofrío, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo, y taquicardia se han reportado en los estudios clínicos de KADCYLA. En EMILIA, la incidencia general de IRR en pacientes tratados con KADCYLA fue 1.4%. En KATHERINE, la incidencia general de IRR en pacientes tratados con KADCYLA fue 1.6% (véase la sección 2.8). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron sobre el curso de varias horas hasta un día después de haber terminado la perfusión. El tratamiento con KADCYLA debe ser interrumpido en pacientes con IRR severa. El tratamiento con KADCYLA debe ser descontinuado permanentemente en el caso de una IRR ponga en peligro la vida (véase la sección 2.2). Los pacientes deben ser observados de cerca por IRR, especialmente durante la primera perfusión.

Se ha observado un caso de reacción alérgica / semejante a anafiláctica seria en los estudios clínicos de KADCYLA como agente único. Los medicamentos para tratar tales reacciones, así como el equipo de emergencia, debe estar disponible para su uso inmediato.

Hemorragia

Se han reportado casos de eventos hemorrágicos, incluyendo hemorragia en sistema nervioso central, respiratorio, y gastrointestinal en estudios clínicos con KADCYLA. Algunos de estos eventos hemorrágicos terminaron en resultados fatales. En EMILIA, la incidencia general de hemorragia fue 32% en el grupo tratado con KADCYLA y 16% en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina. La incidencia de hemorragia Grado ≥ 3 fue 1.8% en el grupo tratado con KADCYLA y 0.8% en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina. En KATHERINE, la incidencia general de hemorragia fue 29% en el grupo tratado con KADCYLA y 10% en el grupo tratado con trastuzumab. La incidencia de hemorragia Grado ≥ 3 fue 0.4% en el grupo tratado con KADCYLA, con un caso fatal de hemorragia intracraneal, y 0.3% en el grupo tratado con trastuzumab (véase la sección 2.8). Aunque en algunos de los casos observados los pacientes también estaban recibiendo terapia anticoagulante, terapia antiplaquetaria, o tenían trombocitopenia, en otros no había factores de riesgo adicionales conocidos. Tener precaución con estos agentes y considerar el monitoreo adicional cuando sea necesario médicamente el uso concomitante.

Trombocitopenia

La trombocitopenia, o disminución del recuento de plaquetas, fue reportada en estudios clínicos de KADCYLA (145 de 1624 pacientes tratados con Grado ≥ 3 ; 494 de 1624 pacientes tratados con cualquier Grado). La mayoría de estos pacientes tuvieron eventos Grado 1 o 2 ($< LLN$ a $\geq 50,000/mm^3$) con el nadir (punto bajo) apareciendo para el día 8 y generalmente mejorando a Grado 0 o 1 ($\geq 75,000/mm^3$) para la siguiente dosis programada. En estudios clínicos de KADCYLA, la incidencia y severidad de trombocitopenia fueron mayores en pacientes asiáticos.

En EMILIA, la incidencia general de trombocitopenia fue 31% en el grupo tratado con KADCYLA y 3.3% grupo tratado con lapatinib más capecitabina (véase la sección 2.8). La incidencia de trombocitopenia Grado ≥ 3 fue 15% en el grupo tratado con KADCYLA y 0.4% en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina. En pacientes asiáticos, la incidencia de trombocitopenia Grado ≥ 3 fue 45% en el grupo tratado con KADCYLA y 1.3% en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina.

En KATHERINE, la incidencia general de trombocitopenia fue 29% en el grupo tratado con KADCYLA y 2.4% en el grupo de pacientes tratados con trastuzumab (véase la sección 2.8). La incidencia de trombocitopenia Grado ≥ 3 fue 6% en el grupo tratado con KADCYLA y 0.3% en el grupo tratado con trastuzumab. En pacientes asiáticos, la incidencia de trombocitopenia Grado ≥ 3 fue 19% en el grupo tratado con KADCYLA y 0% en el grupo tratado con trastuzumab. La incidencia general de trombocitopenia en el grupo tratado con KADCYLA para pacientes asiáticos fue 50%.

Monitorear los conteos plaquetarios antes del inicio de KADCYLA y antes de cada dosis de KADCYLA (véase la sección 2.2). KADCYLA no se ha estudiado en pacientes con conteos de plaquetas $< 100,000/\text{mm}^3$ antes del inicio del tratamiento. En el caso de conteo de plaquetas disminuido a Grado ≥ 3 ($< 50,000/\text{mm}^3$) no administrar KADCYLA hasta que el conteo de plaquetas se recobre a Grado 1 ($\geq 75,000/\text{mm}^3$) (véase la sección 2.2). Monitorear de cerca a los pacientes con trombocitopenia ($< 100,000/\text{mm}^3$) y a los pacientes con tratamiento anticoagulante durante el tratamiento con KADCYLA.

Neurotoxicidad

La neuropatía periférica, principalmente como Grado 1 y predominantemente sensorial, fue reportada en estudios clínicos de KADCYLA (26 de 1624 pacientes tratados con Grado ≥ 3 ; 435 de 1624 pacientes tratados con cualquier Grado). En EMILIA, la incidencia general de neuropatía periférica fue 21% en el grupo tratado con KADCYLA y 14% en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina (véase la sección 2.8). La incidencia de neuropatía periférica Grado ≥ 3 fue 2.2% en el grupo tratado con KADCYLA y 0.2% en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina. En KATHERINE, la incidencia general de neuropatía periférica fue 32% en el grupo tratado con KADCYLA y 17% en el grupo tratado con trastuzumab. La neuropatía periférica, incluyendo neuropatía periférica sensorial y motora, para pacientes tratados con KADCYLA 30% de los casos no estaba resuelto en el momento del análisis de IDFS primario para KATHERINE. La incidencia de neuropatía periférica Grado ≥ 3 fue 1.6% en el grupo tratado con KADCYLA y 0.1% en el grupo tratado con trastuzumab.

KADCYLA debe ser discontinuado temporalmente en pacientes experimentando neuropatía periférica Grado 3 o 4 hasta la resolución a Grado ≤ 2 . Los pacientes deben ser monitoreados clínicamente sobre una base en curso por signos y síntomas de neurotoxicidad (véase la sección 3.2).

Extravasación

En los estudios clínicos de KADCYLA se han observado reacciones secundarias a la extravasación. Estas reacciones, observadas más frecuentemente dentro de 24 horas de la perfusión, fueron usualmente leves y comprendieron eritema, sensibilidad, irritación de piel, dolor, o inflamación en el sitio de la perfusión. El tratamiento específico para la extravasación de KADCYLA es desconocido. El sitio de la perfusión debe ser monitoreado cercanamente por posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco.

Uso Pediátrico

La seguridad y efectividad de KADCYLA no se ha establecido en pacientes pediátricos.

Uso Geriátrico

De los 495 pacientes que fueron aleatorizados para KADCYLA en EMILIA (véase la sección 3.1), 65 pacientes (13%) eran de ≥ 65 años de edad y 11 pacientes (2%) eran de ≥ 75 años de edad. En pacientes de ≥ 65 años de edad ($n = 138$ a lo largo de ambos brazos de tratamiento) los cocientes de riesgo para supervivencia libre de progresión (PFS) y supervivencia global (OS) fueron 1.06 (IC 95%: 0.68, 1.66) y 1.05 (IC 95%: 0.58, 1.91), respectivamente. No fueron observadas diferencias generales en la seguridad de KADCYLA en pacientes con edad ≥ 65 comparados con los pacientes de < 65 años de edad. EMILIA no incluye suficiente número de pacientes en edad ≥ 75 para obtener conclusiones sobre la seguridad y efectividad de KADCYLA en este grupo etario.

De los 743 pacientes que fueron aleatorizados para KADCYLA en KATHERINE (véase la sección 3.1), 58 pacientes (8%) eran de ≥ 65 años de edad y 2 pacientes (0.3%) eran de ≥ 75 años de edad. No fueron observadas diferencias generales en la seguridad o efectividad de KADCYLA en los pacientes con edad de ≥ 65 comparados con los pacientes de < 65 años de edad. KATHERINE no incluye suficiente número de pacientes con edad ≥ 75 años para obtener conclusiones sobre la seguridad o efectividad de KADCYLA en este grupo etario.

El análisis farmacocinético poblacional indica que la edad no tiene un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de trastuzumab emtansina (véase la sección 3.2).

Insuficiencia Renal

No se han realizado estudios dedicados de insuficiencia renal con KADCYLA. Basado en la farmacocinética poblacional, así como en el análisis de las reacciones adversas de Grado 3 o mayor y modificaciones de dosis, los ajustes de dosis de KADCYLA no son necesarios en pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [CLcr] 60 a 89 mL/min) o moderada (CLcr 30 a 59 mL/min). No pueden ser recomendados ajustes de dosis para pacientes con insuficiencia renal severa (CLcr menor de 30 mL/min) por lo limitado de los datos disponibles (véase la sección 3.2).

Insuficiencia Hepática

No es requerido ajuste en la dosis de inicio para pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. KADCYLA no fue estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa. Monitorear cercanamente a los pacientes con insuficiencia hepática debido a la hepatotoxicidad conocida observada con KADCYLA (véase la sección 2.4).

2.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacción entre fármacos con KADCYLA. Los estudios *in vitro* indican que DM1, el componente citotóxico de KADCYLA, es metabolizado principalmente por el CYP3A4 y en una menor extensión por el CYP3A5. El uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazole, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina, y voriconazol) con KADCYLA se debe evitar debido a la posibilidad de un incremento de la toxicidad en la exposición a DM1. Considerar un medicamento alternativo sin potencial o con potencial mínimo para inhibir el CYP3A4. Si es inevitable el uso concomitante de inhibidores fuertes del CYP3A4, considerar retrasar el tratamiento con KADCYLA hasta que los inhibidores fuertes del CYP3A4 se hayan depurado de la circulación (aproximadamente 3 vidas medias de eliminación de los inhibidores) cuando sea posible. Si es coadministrado un inhibidor fuerte del CYP3A4 y el tratamiento con KADCYLA no puede ser retrasado, los pacientes deben ser monitoreados cercanamente por reacciones adversas.

2.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

Programa de Farmacovigilancia del Embarazo

Existe un programa de farmacovigilancia de embarazo para KADCYLA. Si KADCYLA es administrado durante el embarazo, o si una paciente se embaraza mientras está recibiendo KADCYLA o dentro de 7 meses luego de la última dosis de KADCYLA, su médico y los pacientes deben reportar inmediatamente la exposición con KADCYLA.

Resumen de Riesgos

KADCYLA puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada. No hay datos disponibles sobre el uso de KADCYLA en mujeres embarazadas. Fueron observados casos de oligohidramnios y secuencias de oligohidramnios manifestándose como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas, y muerte neonatal, en el escenario post-comercialización en pacientes tratados con trastuzumab, el anticuerpo componente de KADCYLA [véase Datos]. Basado en su mecanismo de acción, el componente DM1 de KADCYLA también puede causar daño fetal al ser administrado a una mujer embarazada [véase Datos]. Informe al paciente de los riesgos potenciales para un feto. Hay consideraciones clínicas si KADCYLA es utilizado en una mujer embarazada, o si una paciente se embaraza dentro de 7 meses luego de la última dosis de KADCYLA [consultar Consideraciones Clínicas].

Los riesgos de fondo estimados de defectos congénitos mayores y aborto involuntario para la población indicada son desconocidos. En la población general de Estados Unidos, el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y aborto involuntario en embarazos clínicamente reconocidos es de 2 - 4% y 15 - 20%, respectivamente.

Consideraciones Clínicas

Reacciones Adversas Fetales / Neonatales

Monitorear a las mujeres que recibieron KADCYLA durante el embarazo o dentro de 7 meses antes de la concepción para detectar oligohidramnios. Si ocurren oligohidramnios, haga análisis fetal que sea apropiado para la edad gestacional y consistente con los estándares de cuidado de la comunidad.

Datos

Datos Humanos

No hay datos disponibles sobre el uso de KADCYLA en mujeres embarazadas. En el escenario post-comercialización, fueron observados casos de oligohidramnios y de secuencia de oligohidramnios, manifestándose en el feto como hipoplasia pulmonar, anomalías esqueléticas, y muerte neonatal, luego del tratamiento con trastuzumab durante el embarazo. Estos reportes de casos describieron oligohidramnios en mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab bien fuera solo o en combinación con quimioterapia. En algunos reportes de caso, el índice de líquido amniótico incrementó luego de que trastuzumab fue suspendido. En un caso, la terapia con trastuzumab fue reiniciada luego de que mejoró el índice amniótico y los oligohidramnios recurrieron.

Datos Animales

No hubo estudios de toxicología reproductiva y de desarrollo conducidos con trastuzumab emtansina. DM1, el componente citotóxico de KADCYLA, interrumpe la función de microtúbulo. DM1 es tóxico en células que se dividen rápidamente en animales y es genotóxico, sugiriendo que este tiene el potencial de causar embriotoxicidad y teratogenicidad. En los estudios donde fue administrado trastuzumab a monas cynomolgus preñadas durante el período de organogénesis a dosis de hasta 25 mg/kg suministrados dos veces por semana (alrededor de 7 veces la dosis clínica), trastuzumab cruzó la barrera placentaria durante las fases de gestación temprana (Días de Gestación 20 a 50) y tardía (Días de Gestación 120 a 150). Las concentraciones resultantes

de trastuzumab en el suero fetal y en el líquido amniótico fueron aproximadamente 33% y 25%, respectivamente, de aquellas presentes en el suero materno, pero no estuvieron asociadas con efectos adversos de desarrollo.

Lactancia

Resumen de Riesgos

No hay información respecto a la presencia de trastuzumab emtansina en la leche humana, los efectos sobre el infante lactante, o los efectos sobre la producción de la leche. DM1, el componente citotóxico de KADCYLA, puede causar reacciones adversas serias en el infante lactante basado en su mecanismo de acción [véase Datos]. Advertir a las mujeres de no dar de lactar durante el tratamiento y por 7 meses luego de la última dosis de KADCYLA.

Datos

No hubo estudios de lactancia animal conducidos con trastuzumab emtansina o el componente citotóxico de KADCYLA (DM1). En monos cynomolgus lactantes, trastuzumab estaba presente en la leche en alrededor de 0.3% de las concentraciones en el suero materno luego de dosis pre- (comenzando en el Día de Gestación 120) y post-parto (hasta el Día 28 Post Parto) de 25 mg/kg administrados dos veces por semana (alrededor de 7 veces la dosis clínica de KADCYLA). Los monos infantes con niveles séricos detectables de trastuzumab no exhibieron ningún efecto adverso sobre el crecimiento o desarrollo desde el nacimiento hasta 1 mes de edad.

Hombres y mujeres con potencial reproductivo

Pruebas de Embarazo

Verifique el estatus de embarazo de las mujeres con potencial reproductivo antes del inicio de KADCYLA.

Anticoncepción

Mujeres

KADCYLA puede causar daño embrio-fetal al ser administrado durante el embarazo. Advertir a las mujeres con potencial reproductivo de utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento y por 7 meses luego de la última dosis de KADCYLA.

Hombres

Dado el potencial para genotoxicidad, advertir a los pacientes masculinos con parejas mujeres con potencial reproductivo, de utilizar anticoncepción efectiva durante el tratamiento con KADCYLA y por 4 meses luego de la última dosis.

Infertilidad

Basado en los resultados de los estudios de toxicidad animales, KADCYLA puede dañar la fertilidad en hombres y mujeres con potencial reproductivo. No es conocido si los efectos son reversibles (véase la sección 3.3).

2.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se ha descrito información sobre el efecto en la capacidad para conducir y utilizar máquinas

2.8 Reacciones adversas

Las siguientes reacciones adversas son discutidas en mayor detalle en otras secciones de la ficha técnica (véase la sección 2.4):

- Hepatotoxicidad
- Disfunción Ventricular Izquierda
- Toxicidad Embrio – Fetal

- Toxicidad Pulmonar
- Reacciones Relacionadas con la perfusión, Reacciones de Hipersensibilidad
- Hemorragia
- Trombocitopenia
- Neurotoxicidad

Experiencia en Estudios Clínicos

Dado que los estudios clínicos son conducidos bajo condiciones ampliamente variables, las tasas de las reacciones adversas observadas en los estudios clínicos de un fármaco no pueden ser comparadas directamente con las tasas en los estudios clínicos de otros fármacos y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los datos en las ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a KADCYLA como un agente único a 3.6 mg/kg administrados como una perfusión intravenosa cada 3 semanas (ciclo de 21 días) en 1624 pacientes incluyendo 884 con cáncer de mama metastásico HER2-positivo y 740 pacientes con cáncer de mama temprano HER2-positivo (estudio KATHERINE).

Cáncer de Mama Metastásico

En los estudios clínicos, KADCYLA se ha evaluado como agente único en 884 pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo. Las reacciones adversas más comunes ($\geq 25\%$) fueron fatiga, náusea, dolor musculoesquelético, hemorragia, trombocitopenia, cefalea, incremento de transaminasas, estreñimiento y epistaxis.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 fueron identificadas en pacientes con Cáncer de mama temprano HER2-positivo tratados en el estudio EMILIA (véase la sección 3.1). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KADCYLA o lapatinib más capecitabina. La mediana de la duración del tratamiento de estudio fue 7.6 meses para los pacientes en el grupo tratado con KADCYLA y 5.5 meses y 5.3 meses para los pacientes tratados con lapatinib y capecitabine, respectivamente.

En el estudio EMILIA, 43% de los pacientes experimentaron reacciones adversas Grado ≥ 3 en el grupo tratado con KADCYLA comparado con 59% de los pacientes en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina.

Fueron permitidos los ajustes de dosis para KADCYLA (véase la sección 2.2). Treinta y dos pacientes (7%) descontinuaron KADCYLA debido a una reacción adversa, comparado con 41 pacientes (8%) quienes descontinuaron lapatinib, y 51 pacientes (10%) quienes descontinuaron capecitabina debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más comunes llevando a la discontinuación de KADCYLA fueron trombocitopenia e incremento de transaminasas. Ochenta pacientes (16%) tratados con KADCYLA tuvieron reacciones adversas que llevaron a reducciones de la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a reducción de la dosis de KADCYLA (en $\geq 1\%$ de los pacientes) incluyeron trombocitopenia, incremento de transaminasas, y neuropatía periférica. Las reacciones adversas que llevaron a retardos de la dosis ocurrieron en 116 (24%) de los pacientes tratados con KADCYLA. Las reacciones adversas más frecuentes llevando a un retardo de la dosis de KADCYLA (en $\geq 1\%$ de los pacientes) fueron neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, fatiga, incremento de transaminasas y pirexia.

La Tabla 3 reporta las reacciones adversas que ocurrieron en los pacientes del grupo tratado con KADCYLA (n = 490) en el estudio EMILIA. Se muestran las anomalías de laboratorio seleccionadas en la Tabla 4. Las reacciones adversas más comunes vistas con KADCYLA en el estudio aleatorizado (frecuencia > 25%) fueron náusea, fatiga, dolor musculoesquelético, hemorragia, trombocitopenia, incremento de transaminasas, cefalea, y estreñimiento. Las reacciones adversas más comunes NCI–CTCAE (versión 3) Grado ≥ 3 (frecuencia >

2%) fueron trombocitopenia, incremento de transaminasas, anemia, hipopotasemia, neuropatía periférica y fatiga.

Tabla 3. Reacciones Adversas que ocurrió en $\geq 10\%$ de los Pacientes en el Brazo de Tratamiento de KADCYLA en el Estudio EMILIA¹

Reacciones Adversas	KADCYLA (3.6 mg/kg) n = 490		Lapatinib (1250 mg) + Capecitabina (2000 mg/m ²) n = 488	
	Todos los Grados (%)	Grade 3 – 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grade 3 – 4 (%)
Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático				
Trombocitopenia	31	15	3.3	0.4
Anemia	14	4.1	11	2.5
Trastornos Gastrointestinales				
Náusea	40	0.8	45	2.5
Estreñimiento	27	0.4	11	0
Diarrea	24	1.6	80	21
Vómito	19	0.8	30	4.5
Dolor abdominal	19	0.8	18	1.6
Boca seca	17	0	4.9	0.2
Estomatitis	14	0.2	33	2.5
Trastornos Generales y Administración				
Fatiga	36	2.5	28	3.5
Pirexia	19	0.2	8	0.4
Astenia	18	0.4	18	1.6
Investigaciones				
Incremento de la transaminasa	29	8	14	2.5
Trastornos de Metabolismo y Nutrición				
Hipopotasemia	10	2.7	9	4.7
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Dolor Musculoesquelético	36	1.8	31	1.4
Artralgia	19	0.6	8	0
Mialgia	14	0.6	3.7	0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	28	0.8	15	0.8
Neutropenia periférica	21	2.2	14	0.2
Mareos	10	0.4	11	0.2
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	12	0.4	9	0.2
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y de Mediastino				
Epistaxis	23	0.2	8	0
Tos	18	0.2	13	0.2
Disnea	12	0.8	8	0.4
Trastornos de Piel y de Tejido Subcutáneo				

Rash	12	0	28	1.8
Trastornos Vasculares				
Hemorragia	32	1.8	16	0.8

¹ Fueron utilizados términos agrupados para las siguientes reacciones adversas:

Trombocitopenia: trombocitopenia, disminución del conteo de plaquetas

Anemia: anemia, disminución de hemoglobina

Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal superior

Estomatitis: estomatitis, inflamación de mucosa, dolor orofaríngeo

Incremento en transaminasas: incremento en transaminasas, incremento en aspartato aminotransferasa, incremento en alanina aminotransferasa, incremento en gamma - glutamil transferasa, anomalía en test de función hepática, incremento en enzima hepática, función hepática anormal

Hipopotasemia: hipopotasemia, disminución de potasio en sangre

Dolor musculoesquelético: espasmos musculares, malestar musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en extremidad, dolor óseo, dolor musculoesquelético

Neuropatía periférica: neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial, neuropatía periférica motora, parestesia

Hemorragia: Términos de hemorragia (excluyendo términos de laboratorio) (SMQ, amplia), Términos de hemorragia de laboratorio (SMQ, estrecha).

SMQ = búsquedas estandarizadas de MedDRA

Las siguientes reacciones adversas clínicamente relevantes fueron reportadas en < 10% de los pacientes en el grupo tratado con KADCYLA en EMILIA: dispepsia (9%), infección del tracto urinario (9%), escalofrío (8%), disgeusia (8%), neutropenia (7%), edema periférico (7%), prurito (6%), hipertensión (5%), incremento de fosfatasa alcalina en sangre (4.7%), visión borrosa (4.5%), conjuntivitis (3.9%), ojo seco (3.9%), incremento del lagrimeo (3.3%), hipersensibilidad al fármaco (2.2%), Disfunción Ventricular Izquierda (1.8%), reacción relacionada con la perfusión (1.4%), neumonitis (1.2%), hiperplasia nodular regenerativa (0.4%), hipertensión portal (0.4%).

Tabla 4. Anomalías de Laboratorio Seleccionadas (EMILIA)

Parámetro	KADCYLA (3.6 mg/kg)			Lapatinib (1250 mg) + Capecitabina (2000 mg/m ²)		
	Todos los Grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Química						
AST incrementada	98	7	0.5	65	3	0
ALT incrementada	82	5	0.2	54	3	0
Potasio disminuido	33	3	0	31	6	0.8
Bilirrubina incrementada	17	0.6	0	57	2	0
Hematología						
Conteo de plaquetas disminuido	83	14	3	21	0.4	0.6
Hemoglobina disminuida	60	4	1	64	3	0.2
Neutrófilos disminuidos	39	3	0.6	38	6	2

Cáncer de Mama Temprano

KADCYLA se ha evaluado como un agente único en 740 pacientes con Cáncer de mama temprano HER2-positivo.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 5 fueron identificadas en pacientes con cáncer de mama temprano HER2-positivo tratados en el estudio KATHERINE (véase la sección 3.1). Los pacientes fueron aleatorizados para recibir KADCYLA o trastuzumab. La mediana de la duración del tratamiento de estudio fue 10 meses para los pacientes en el grupo tratado con KADCYLA y 10 meses para los pacientes tratados con trastuzumab.

Ciento noventa (26%) pacientes experimentaron reacciones adversas Grado ≥ 3 en el grupo tratado con KADCYLA comparado con 111 (15%) pacientes en el grupo de trastuzumab. Ciento treinta y tres pacientes (18%) descontinuaron KADCYLA debido a una reacción adversa, comparado con 15 pacientes (2.1%) quienes descontinuaron trastuzumab debido a una reacción adversa.

Las reacciones adversas más comunes llevando a discontinuación de KADCYLA (en $\geq 1\%$ de los pacientes) fueron disminución en conteo de plaquetas, incremento de bilirrubina en sangre, disminución de fracción de eyección, incremento en AST, incremento en ALT, y neuropatía periférica.

Fueron permitidos los ajustes de dosis para KADCYLA (véase la sección 2.2). Ciento seis pacientes (14%) tratados con KADCYLA tuvieron reducción de dosis. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a reducción de la dosis de KADCYLA (en $\geq 1\%$ de los pacientes) incluyeron trombocitopenia, incremento de transaminasas, bilirrubina en sangre y fatiga. Las reacciones adversas que llevaron a retardos en la dosis ocurrieron en 106 (14%) de los pacientes tratados con KADCYLA. Las reacciones adversas más frecuentes que llevaron a retardo de la dosis de KADCYLA (en $\geq 1\%$ de los pacientes) fueron neutropenia, trombocitopenia e incremento de AST.

Las anomalías de laboratorio seleccionadas se muestran en la Tabla 6. Las reacciones adversas más comunes vistas con KADCYLA en el estudio aleatorizado (frecuencia $> 25\%$) fueron fatiga, náusea, incremento de transaminasas, dolor musculoesquelético, hemorragia, trombocitopenia, cefalea, neuropatía periférica, y artralgia. Las reacciones adversas más comunes NCI-CTCAE (versión 3) Grado ≥ 3 ($> 2\%$) fueron trombocitopenia e hipertensión.

Tabla 5. Reacciones Adversas que ocurrieron en $\geq 10\%$ de los Pacientes en el Estudio KATHERINE¹

Reacciones Adversas	KADCYLA n = 740		Trastuzumab n = 720	
	Todos los Grados (%)	Grade 3 – 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grade 3 – 4 (%)
Trastornos del Sistema Sanguíneo y Linfático				
Trombocitopenia	29	6	2.4	0.3
Anemia	10	1.1	9	0.1
Trastornos Gastrointestinales				
Náusea	42	0.5	13	0.3
Estreñimiento	17	0.1	8	0
Estomatitis	15	0.1	8	0.1
Vómito	15	0.5	5	0.3
Boca seca	14	0.1	1.3	0
Diarrea	12	0.8	13	0.3
Dolor abdominal	11	0.4	7	0.3
Trastornos Generales y Administración				

Fatiga	50	1.1	34	0.1
Pirexia	10	0	4	0
Infecciones e Infestaciones				
Infección del tracto urinario	10	0.3	6	0.1
Investigaciones				
Incremento de la transaminasa	32	1.5	8	0.4
Trastornos Musculoesqueléticos y del Tejido Conectivo				
Dolor Musculoesquelético	30	0.7	29	0.7
Artralgia	26	0.1	21	0
Mialgia	15	0.4	11	0
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea	28	0	17	0.1
Neutropenia periférica	28	1.6	14	0.1
Mareos	10	0.1	8	0.3
Trastornos Psiquiátricos				
Insomnio	14	0	12	0.1
Trastornos Respiratorios, Torácicos, y de Mediastino				
Epistaxis	22	0	3.5	0
Tos	14	0.1	12	0
Trastornos Vasculares				
Hemorragia	29	0.4*	10	0.3

¹ Fueron utilizados términos agrupados para las siguientes reacciones adversas:

Trombocitopenia: trombocitopenia, disminución del conteo de plaquetas

Anemia: anemia, disminución de hemoglobina

Estomatitis: estomatitis, inflamación de mucosa, dolor orofaríngeo

Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal superior

Infección del tracto urinario: infección del tracto urinario, cistitis

Incremento en transaminasas: incremento en transaminasas, incremento en aspartato aminotransferasa, incremento en alanina aminotransferasa, incremento en gamma - glutamil transferasa, anomalía en test de función hepática, incremento en enzima hepática, función hepática anormal

Dolor musculoesquelético: espasmos musculares, malestar musculoesquelético, dolor torácico musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en extremidad, dolor óseo, dolor musculoesquelético

Neuropatía periférica: neuropatía periférica, neuropatía periférica sensorial, neuropatía periférica motora, parestesia

Hemorragia: Términos de hemorragia (excluyendo términos de laboratorio) (SMQ, amplia), Términos de hemorragia de laboratorio (SMQ, estrecha)

* Incluida una hemorragia fatal.

SMQ = búsquedas estandarizadas de MedDRA

Las siguientes reacciones adversas clínicamente relevantes fueron reportadas en < 10% de los pacientes en el grupo tratado con KADCYLA en KATHERINE: incremento de fosfatasa alcalina en sangre (8%), disgeusia (8%), disnea (8%), neutropenia (8%), incremento de bilirrubina en sangre (7%), hipopotasemia (7%), prurito (7%), hipertensión (6%), incremento del lagrimeo (6%), escalofrío (5%), ojo seco (4.5%), dispepsia (4.3%), edema periférico (3.9%), visión borrosa (3.9%), conjuntivitis (3.5%), Disfunción Ventricular Izquierda (3.0%), hipersensibilidad al fármaco (2.7%), reacción relacionada con la perfusión (1.6%), neumonitis por radiación (1.5%), neumonitis (1.1%), rash (1.1%), astenia (0.4%), hiperplasia nodular regenerativa (0.3%).

Tabla 6. Anomalías de Laboratorio Seleccionadas (KATHERINE)

Parámetro	KADCYLA n = 740			Trastuzumab n = 720		
	Todos los Grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Química						
AST incrementada	79	0.8	0	21	0.1	0
ALT incrementada	55	0.7	0	21	0.1	0
Potasio disminuido	26	2	0.5	9	0.7	0.1
Bilirrubina incrementada	12	0	0	4	0.7	0
Hematología						
Conteo de plaquetas disminuido	51	4	2	13	0.1	0.1
Hemoglobina disminuida	31	1	0	29	0.3	0
Neutrófilos disminuidos	24	1	0	19	0.6	0.6

Inmunogenicidad

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial para una respuesta inmune a KADCYLA. Un total de 1243 pacientes de siete estudios clínicos fueron analizados en múltiples puntos de tiempo por respuestas de anticuerpo anti-fármaco (ADA) a KADCYLA. Luego de la dosificación de KADCYLA, 5.1% (63/1243) de los pacientes dieron test positivo para anticuerpos anti-KADCYLA en uno o más puntos de tiempo post dosis. En los estudios clínicos, 6.4% (24/376) de los pacientes dieron test positivo para anticuerpos anti-KADCYLA. En EMILIA, 5.2% (24/466) de los pacientes dieron test positivo para anticuerpos anti-KADCYLA, de los cuales 13 también fueron positivos para anticuerpos neutralizantes. En KATHERINE, 3.7% (15/401) de los pacientes dieron test positivo para anticuerpos anti-KADCYLA, de los cuales 5 también fueron positivos para anticuerpos neutralizantes. Debido a la baja incidencia de ADA, no pueden ser hechas conclusiones sobre el impacto de los anticuerpos anti-KADCYLA sobre la farmacocinética, seguridad, y eficacia de KADCYLA. La presencia de KADCYLA en el suero del paciente en el momento del muestreo de ADA puede interferir con la capacidad de este ensayo para detectar anticuerpos anti-KADCYLA. Como resultado, los datos pueden no reflejar exactamente la incidencia real de desarrollo de anticuerpo anti-KADCYLA.

Los datos de inmunogenicidad son altamente dependientes de la sensibilidad y especificidad de los métodos de análisis utilizados. Adicionalmente, la incidencia observada de un resultado positivo en un método de análisis puede estar influenciado por varios factores, incluyendo el manejo de la muestra, momento de la recolección de la muestra, interferencia de fármaco, medicamento concomitante, y la enfermedad subyacente. Por lo tanto, la comparación de la incidencia de anticuerpos a KADCYLA con la incidencia de anticuerpos a otros productos puede llevar a confusiones. La significancia clínica de los anticuerpos anti-KADCYLA aún no es conocida.

Experiencia Post-Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso post aprobación de KADCYLA. Dado que estas reacciones son reportadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar confiablemente su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Reacciones Adversas de Estudios Observacionales

- Insuficiencia cardiaca congestiva y reducción > 10% en la FEVI en pacientes con cáncer de mama metastásico HER2-positivo con una FEVI en la línea basal de 40 – 49% tratados con KADCYLA (véase la sección 2.4).

Reacciones Adversas de Reportes Espontáneos Post - Comercialización

- Síndrome de lisis tumoral (TLS – por sus siglas en inglés)
- Necrosis de piel/tejido después de extravasación

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 de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas al departamento de Farmacovigilancia de Roche Farma (Perú) S.A.: farmacovigilancia.peru@roche.com / Teléfono: 01-630-2930.

2.9 Sobredosis

No hay antídoto conocido para sobredosis de KADCYLA. En los estudios clínicos, se ha reportado sobredosis de KADCYLA en aproximadamente dos veces la dosis recomendada, que resultó en trombocitopenia Grado 2 (resuelto 4 días después) y una muerte. En el caso fatal, la paciente recibió incorrectamente KADCYLA a 6 mg/kg y murió aproximadamente 3 semanas luego de la sobredosis; no fue establecida una causa de muerte ni relación causal con KADCYLA.

3. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

3.1 Propiedades farmacodinámicas

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

Mecanismo de acción

KADCYLA es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a HER2. El anticuerpo es la IgG1 anti-HER2 humanizada, trastuzumab. La molécula pequeña citotóxica, DM1, es un inhibidor de microtúbulo. Tras la unión al subdominio IV del receptor HER2, trastuzumab emtansina sufre internalización mediada por receptor y subsecuente degradación lisosomal, resultando en liberación intracelular de catabolitos citotóxicos que contienen DM1. La unión de DM1 a la tubulina interrumpe la red de microtúbulos en la célula, lo que resulta en detención del ciclo celular y muerte celular apoptótica. Adicionalmente, los estudios *in vitro* han mostrado que similar a trastuzumab, trastuzumab emtansina inhibe la señalización del receptor HER2, media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos e inhibe la pérdida del dominio extracelular HER2 en células del cáncer de mama humano que sobre-expresan HER2.

Farmacodinamia

Electrofisiología Cardíaca

El efecto de dosis múltiples de KADCYLA (3.6 mg/kg cada 3 semanas) sobre el intervalo QTc fue evaluado en un estudio abierto, de brazo único, en 51 pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2. No fueron detectados grandes cambios en la media del intervalo QT (es decir, > 20 ms) en el estudio.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Cáncer de Mama Metastásico

La eficacia de KADCYLA fue evaluada en un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto (EMILIA) (NCT00829166) de 991 pacientes con cáncer de mama metastásico o localmente avanzado irresecable HER2-positivo. Se requirió terapia previa basada en trastuzumab y taxano antes del ingreso al estudio. Se requirió que los pacientes con solo terapia adyuvante previa tuvieran recurrencia de la enfermedad durante o dentro de seis meses de haber completado la terapia adyuvante. Las muestras del tumor de mama fueron requeridas para demostrar la sobre-expresión de HER2 definida como 3+ IHC o ratio de amplificación FISH ≥ 2.0 determinado en un laboratorio central. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente (1:1) a recibir lapatinib más capecitabina o KADCYLA. La aleatorización fue estratificada por región del mundo (Estados Unidos, Europa Occidental, otra), número de regímenes de quimioterapia previa para enfermedad localmente avanzada no resecable o metastásica (0-1, > 1) y enfermedad visceral versus no visceral según la determinación por los investigadores.

KADCYLA fue suministrado por vía intravenosa a 3.6 mg/kg en el Día 1 de un ciclo de 21 días. Lapatinib fue administrado a 1250 mg/día por vía oral una vez al día de un ciclo de 21 días y capecitabina fue administrada a 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día en los Días 1 - 14 de un ciclo de 21 días. Los pacientes fueron tratados con KADCYLA o lapatinib más capecitabina hasta la progresión de la enfermedad, retiro del consentimiento o toxicidad inaceptable. En el momento del análisis primario, la mediana del tiempo con el fármaco de estudio fue 5.7 meses (rango: 0 - 28.4) para KADCYLA, 4.9 meses (rango: 0 - 30.8) para lapatinib, y 4.8 meses (rango: 0 - 30.4) para capecitabina.

Los resultados co-primarios de eficacia del estudio fueron supervivencia libre de progresión (PFS – por sus siglas en inglés) basada en las evaluaciones de respuesta tumoral por un comité de revisión independiente (IRC – por sus siglas en inglés), y supervivencia global (OS – por sus siglas en inglés). La PFS fue definida como el momento a partir de la fecha de aleatorización hasta la fecha de la progresión de la enfermedad o muerte por cualquier causa (lo que ocurriera antes). La supervivencia global fue definida como el momento a partir de la fecha de aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa. Los resultados adicionales incluyeron PFS (basada en las evaluaciones de la respuesta tumoral por el investigador), la tasa de respuesta objetiva (ORR – por sus siglas en inglés), duración de respuesta y tiempo para la progresión de síntomas.

Los datos demográficos del paciente y las características del tumor al inicio estuvieron balanceados entre los brazos de tratamiento. Todos los pacientes tenían enfermedad metastásica al ingreso en el estudio. La mediana de edad fue aproximadamente 53 años (rango 24 - 84 años), 74% eran Blancos, 18% eran asiáticos y 5% eran Negros. Todos menos 5 pacientes eran mujeres. Veinte y siete por ciento de los pacientes fueron ingresados en los Estados Unidos, 32% en Europa y 16% en Asia. Las características pronósticas del tumor, incluyendo estatus de receptor hormonal (positivo: 55%, negativo: 43%), presencia de enfermedad visceral (68%) y enfermedad no visceral solamente (33%) y el número de sitios metastásicos (< 3: 61%, ≥ 3 : 37%) fueron similares en los brazos del estudio.

La mayoría de los pacientes (88%) había recibido tratamiento sistémico previo en el escenario metastásico. Doce por ciento de los pacientes tuvo tratamiento previo solo en escenario neoadyuvante o adyuvante y tuvo recaída de la enfermedad dentro de los 6 meses de tratamiento. Todos menos un paciente recibieron trastuzumab antes del ingreso al estudio; aproximadamente 85% de los pacientes recibieron trastuzumab previo en el escenario metastásico. Más del 99% de los pacientes había recibido un taxano, y 61% de los pacientes había recibido una antraciclina antes del ingreso al estudio. En general, los pacientes recibieron una mediana de 3 agentes sistémicos en el escenario metastásico. Entre los pacientes con tumores receptor hormonal positivo, 44.4% recibieron terapia hormonal adyuvante previa y 44.8% recibieron terapia hormonal para enfermedad localmente avanzada / metastásica.

El estudio aleatorizado demostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS evaluada por IRC en el grupo tratado con KADCYLA comparada con el grupo tratado con lapatinib más capecitabina [cociente de riesgo (HR) = 0.65, IC 95%: 0.55, 0.77, $p < 0.0001$], y un incremento en la mediana de la PFS de 3.2 meses (mediana de PFS de 9.6 meses en el grupo tratado con KADCYLA vs. 6.4 meses en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina). Véase la Tabla 7 y Figura 1. Los resultados para la PFS evaluada por el investigador fueron similares a aquellos observados para la PFS evaluada por IRC.

En el momento del análisis de la PFS, 223 pacientes habían fallecido. Ocurrieron más muertes en el brazo de lapatinib más capecitabina (26%) comparado con el brazo de KADCYLA (19%), sin embargo, los resultados de este análisis de OS interino no cumplió con el límite de detención pre-especificada para la significancia estadística. En el momento del segundo análisis interino de OS, habían ocurrido 331 eventos. El punto final coprimario de OS fue cumplido; La OS fue mejorada significativamente en pacientes que recibían KADCYLA (HR = 0.68, IC 95%: 0.55, 0.85, $p = 0.0006$). Este resultado cruzó el límite de detención de eficacia pre-especificada (HR = 0.73 o $p = 0.0037$). La mediana de la duración de la supervivencia fue 30.9 meses en el brazo de KADCYLA vs. 25.1 meses en el brazo de lapatinib más capecitabina. Véase la Tabla 7 y Figura 2.

Se observó un beneficio con el tratamiento de KADCYLA en términos de PFS y OS en sub-grupos de pacientes basado en los factores de estratificación, características demográficas claves y de la enfermedad al inicio, y tratamientos previos. En el sub-grupo de pacientes con enfermedad receptor hormonal negativo ($n = 426$), el cociente de riesgos para PFS y OS fue 0.56 (IC 95%: 0.44, 0.72) y 0.75 (IC 95%: 0.54, 1.03), respectivamente. En el sub-grupo de pacientes con enfermedad receptor hormonal positivo ($n = 545$), el cociente de riesgos para PFS y OS fue 0.72 (IC 95%: 0.58, 0.91) y 0.62 (IC 95%: 0.46, 0.85), respectivamente. En el sub-grupo de pacientes con enfermedad no medible ($n = 205$), basado en las evaluaciones por IRC, el cociente de riesgos para PFS y OS fue 0.91 (IC 95%: 0.59, 1.42) y 0.96 (IC 95%: 0.54, 1.68), respectivamente; en pacientes con enfermedad medible el cociente de riesgos fue 0.62 (IC 95%: 0.52, 0.75) y 0.65 (IC 95%: 0.51, 0.82), respectivamente. El cociente de riesgo de PFS y OS en pacientes que eran menores de 65 años de edad ($n = 853$) fue 0.62 (IC 95%: 0.52, 0.74) y 0.66 (IC 95%: 0.52, 0.83), respectivamente. En pacientes de ≥ 65 años de edad ($n = 138$), el cociente de riesgos para PFS y OS fue 1.06 (IC 95%: 0.68, 1.66) y 1.05 (IC 95%: 0.58, 1.91), respectivamente.

Tabla 7. Resumen de Eficacia de EMILIA

	KADCYLA N = 495	Lapatinib + Capecitabina N = 496
Supervivencia Libre de Progresión (revisión independiente)		
Número (%) de pacientes	265 (53.5%)	304 (61.3%)
Mediana de duración de evento de PFS (meses)	9.6	6.4
Cociente de riesgo (estratificado*)		0.650
IC 95% para Cociente de riesgo		(0.549, 0.771)
Valor p (Test Log - Rank, estratificado*)		< 0.0001
Supervivencia Global†		
Número (%) de pacientes que murieron	149 (30.1%)	182 (36.7%)
Mediana de duración de supervivencia (meses)	30.9	25.1

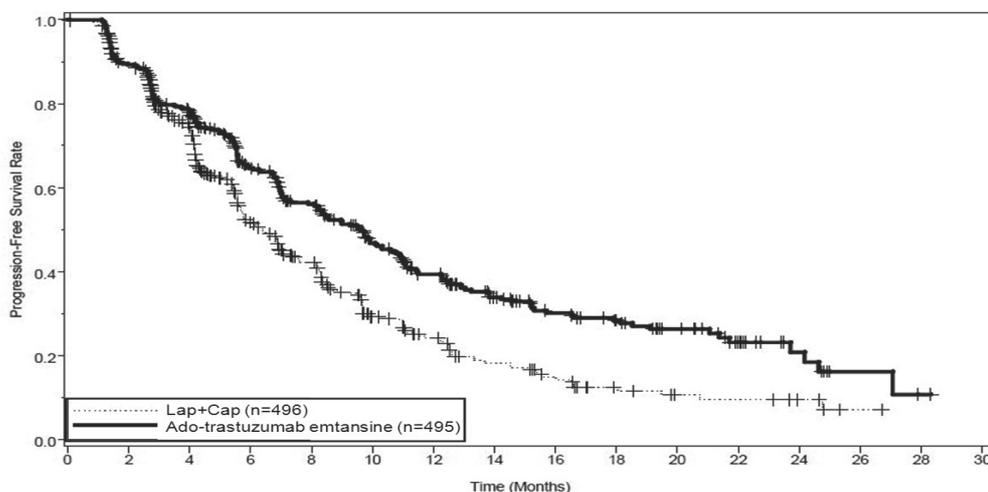
Cociente de riesgo (estratificado*)	0.682	
IC 95% para el Cociente de riesgo	(0.548, 0.849)	
Valor p (Test Log – Rank*)	0.0006	
Tasa de Respuesta Objetiva (revisión independiente)		
Pacientes con enfermedad medible	397	389
Número de pacientes con OR (%)	173 (43.6%)	120 (30.8%)
Diferencia (IC 95%)	12.7% (6.0, 19.4)	
Duración de la Respuesta (meses)		
Número de pacientes con OR	173	120
Mediana de duración (IC 95%)	12.6 (8.4, 20.8)	6.5 (5.5, 7.2)

PFS: supervivencia libre de progresión; OR: respuesta objetiva

* Estratificado por región del mundo (Estados Unidos, Europa Occidental, otra), número de regímenes terapéuticos previos para enfermedad localmente avanzada o metastásica (0-1 vs. > 1), y enfermedad visceral vs. no visceral.

† El segundo análisis interno para la OS fue conducido cuando fueron observados 331 eventos y los resultados se presentan en esta tabla.

Figura 1. Curva Kaplan - Meier de Supervivencia Libre de Progresión Evaluada por IRC para EMILIA

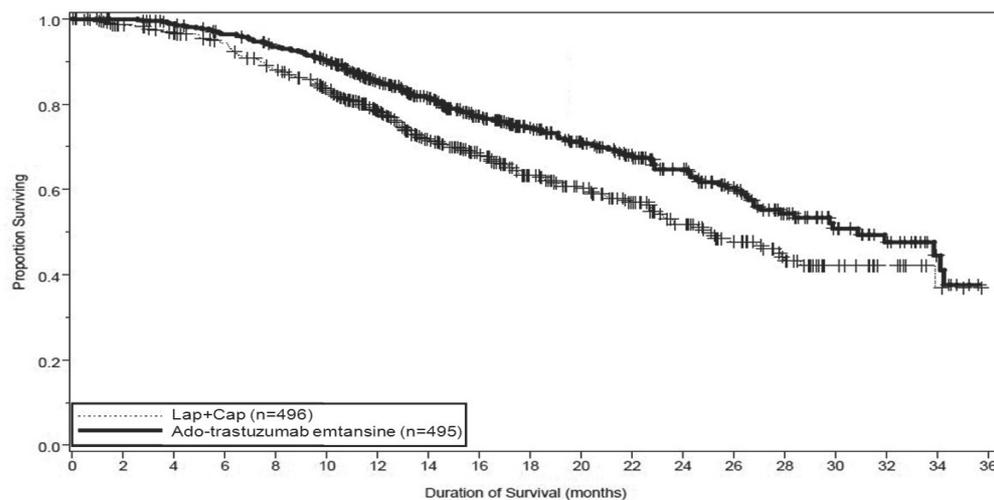


Number at Risk:

Lap+Cap (n=496)	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
Ado-trastuzumab emtansine (n=495)	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

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

Figura 2. Curva Kaplan - Meier de Supervivencia Global para EMILIA



Number at Risk:

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

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

Cáncer de Mama Temprano

KATHERINE (NCT01772472) fue un estudio aleatorizado, multicéntrico, abierto, de 1486 pacientes con cáncer de mama temprano HER2-positivo. Se requirió a los pacientes que han tenido terapia neoadyuvante basada en taxano y trastuzumab con tumor invasivo residual en la mama y/o nódulos linfáticos axilares. Los pacientes recibieron radioterapia y/o terapia hormonal concurrente con el tratamiento del estudio según las directrices locales. Se requirió que las muestras de tumores mamarios mostraran sobre-expresión de HER2 definida como 3+ IHC o radio de amplificación ISH ≥ 2.0 determinado en un laboratorio central utilizando los ensayos de Coctel de Sonda de DNA ISH Dual Her2 INFORM o Anticuerpo Primario Monoclonal de Conejo anti-HER2/neu (4B5) PATHWAY de Ventana. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir KADCYLA o trastuzumab. La aleatorización fue estratificada por estadio clínico en la presentación, estatus de receptor hormonal, terapia preoperatoria dirigida a HER2 (trastuzumab, trastuzumab más agente(s) adicional(es) dirigido(s) a HER2), y evaluación patológica del estatus nodal luego de la terapia preoperatoria.

KADCYLA fue suministrado por vía intravenosa a 3.6 mg/kg en el Día 1 de un ciclo de 21 días. Trastuzumab fue administrado por vía intravenosa a 6 mg/kg en el Día 1 de un ciclo de 21 días. Los pacientes fueron tratados con KADCYLA o trastuzumab por un total de 14 ciclos a menos que hubiera recurrencia de la enfermedad, retiro del consentimiento o toxicidad inaceptable. En el momento del análisis de resultado de eficacia principal, la mediana de la duración del tratamiento fue 10 meses tanto para los pacientes tratados con KADCYLA como para los tratados con trastuzumab. Los pacientes que discontinuaron KADCYLA por razones distintas de recurrencia de la enfermedad pudieron continuar el resto de la terapia planificada dirigida a HER2 con trastuzumab si era apropiado basado en consideraciones de toxicidad y a discreción del investigador.

El principal resultado de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (IDFS – por sus siglas en inglés). La IDFS fue definida como el tiempo a partir de la fecha de aleatorización hasta la primera aparición de recurrencia del tumor de mama 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. Los resultados adicionales de eficacia incluyeron IDFS comprendiendo segundo cáncer primario no mamario, supervivencia libre de enfermedad (DFS), y supervivencia global (OS).

Los datos demográficos de los pacientes y las características del tumor al inicio estuvieron generalmente balanceados entre los brazos de tratamiento. La mediana de edad fue aproximadamente 49 años (rango 23 - 80 años), 73% eran Blancos, 9% eran asiáticos, 6% eran Indo-americanos o Nativos de Alaska y 3% eran Negros o Afro-americanos. La mayoría de los pacientes (99.7%) eran mujeres. El ingreso por región fue como sigue: 23% en Norte América, 54% en Europa y 23% a lo largo del resto del mundo. Las características pronósticas del tumor incluyendo estatus de receptor hormonal (positivo: 72%, negativo: 28%), el estadio clínico en la presentación (inoperable: 25%, operable: 75%) y el estatus patológico nodal luego de terapia preoperatoria (nódulo positivo: 46%, nódulo negativo o no evaluado: 54%) fueron similares a lo largo de los brazos del estudio.

La mayoría de los pacientes (77%) había recibido un régimen de quimioterapia neoadyuvante que contenía antraciclina. Veinte por ciento de los pacientes recibió otro agente dirigido a HER2 adicional a trastuzumab como un componente de terapia neoadyuvante; 94% de estos pacientes recibieron pertuzumab.

Luego de una mediana de seguimiento de 40 meses, fue observada una mejoría estadísticamente significativa en la IDFS en los pacientes que recibieron KADCYLA comparado con trastuzumab. Los datos de la OS no estaban maduros en el momento del análisis de la IDFS (98 muertes [6.6%] ocurrieron en 1486 pacientes). Los resultados de eficacia del KATHERINE están resumidos en la Tabla 8 y Figura 3.

Fueron observados resultados consistentes con KADCYLA en términos de IDFS a lo largo de los sub-grupos basado en los factores de estratificación, características demográficas claves y de la enfermedad al inicio, y tratamientos previos.

Tabla 8. Resultados de Eficacia de KATHERINE

	KADCYLA N = 743	Trastuzumab N = 743
Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva (IDFS)^{1,4}		
Número (%) de pacientes con evento	91 (12.2%)	165 (22.2%)
HR [CI 95%] ²	0.50 [0.39, 0.64]	
Valor p (Test Log – Rank, no estratificado)	< 0.0001	
Tasa libre de evento en 3 años ³ , % [IC 95%]	88.3 [85.8, 90.7]	77.0 [73.8, 80.7]
IDFS incluyendo segundo cáncer primario no mamario		
Número (%) de pacientes con evento	95 (12.8%)	167 (22.5%)
HR [95% CI] ²	0.51 [0.40, 0.66]	
Tasa libre de evento en 3 años ³ , % [IC 95%]	87.7 [85.2, 90.2]	76.9 [73.7, 80.1]
Supervivencia Libre de Enfermedad (DFS)		
Número (%) de pacientes con evento HR [IC 95%] ²	98 (13.2%)	167 (22.5%)
Tasa libre de evento en 3 años ³ , % [IC 95%]	87.4 [84.9, 89.9]	76.9 [73.7, 80.1]

HR: Cociente de riesgo; IC: Intervalos de Confianza,

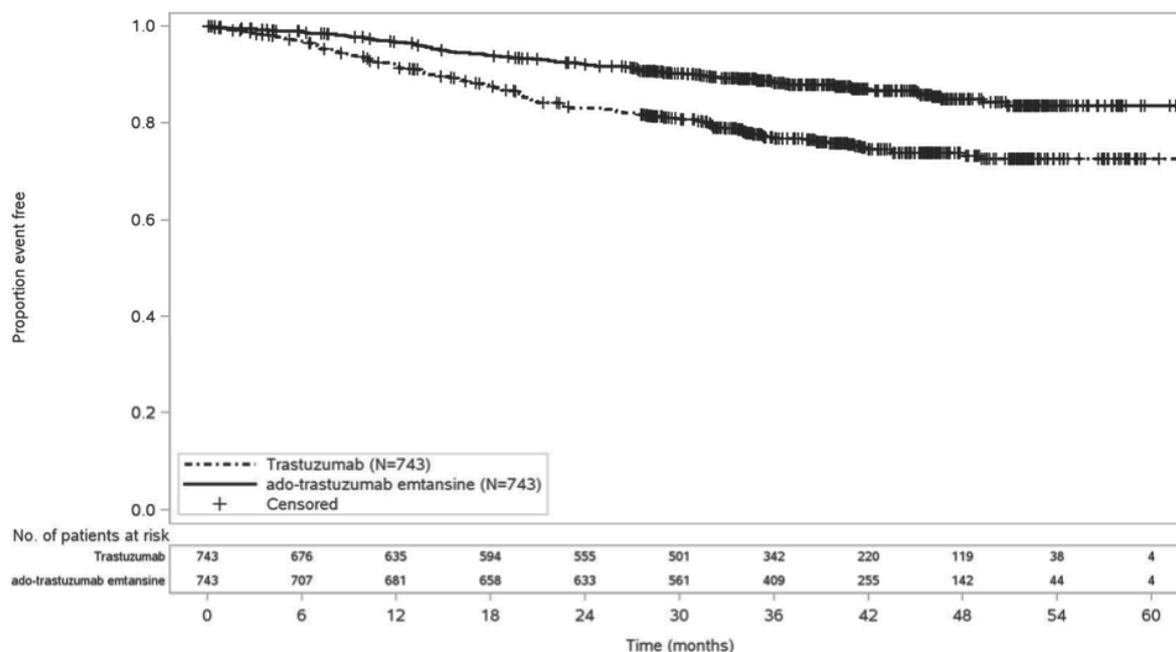
¹Análisis jerárquico aplicado para IDFS y OS

²Análisis no estratificado

³Tasa libre de evento a 3 años derivada de los estimados Kaplan - Meier

⁴Datos del análisis interino pre - especificado (67% del número de eventos para el análisis final planificado) con el valor p comparado con el alfa asignado de 0.012

Figura 3. Curva Kaplan - Meier de Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva en KATHERINE



3.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de KADCYLA fue evaluada en un estudio de fase 1 y en un análisis farmacocinético de la población para el conjugado trastuzumab emtansina (ADC) utilizando los datos agrupados de 5 estudios clínicos en pacientes con cáncer de mama. Un modelo lineal de dos compartimentos con eliminación de primer orden a partir del compartimento central describe adecuadamente el perfil de concentración – tiempo del ADC. Adicional a ADC, la farmacocinética del anticuerpo total (trastuzumab conjugado y no conjugado) DM1, también fue determinada. El análisis farmacocinético de la población de ADC no sugiere diferencia en la exposición a KADCYLA basado en el estatus de la enfermedad (escenario adyuvante vs. entorno metastásico). La farmacocinética de KADCYLA se resume a continuación.

Distribución

Fueron observadas concentraciones máximas ($C_{m\acute{a}x}$) de ADC y DM1 cerca del final de la perfusión. En EMILIA, la media (SD) de la $C_{m\acute{a}x}$ de ADC y DM1 en el Ciclo 1 luego de la administración de KADCYLA fue 83.4 (16.5) $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 4.61 (1.61) ng/mL , respectivamente. En KATHERINE, la media (SD) de la $C_{m\acute{a}x}$ de ADC y DM1 en el Ciclo 1 luego de la administración de KADCYLA fue 72.6 (24.3) $\mu\text{g}/\text{mL}$ y 4.71 (2.25) ng/mL , respectivamente.

In vitro, la media de unión de DM1 a las proteínas del plasma humano fue 93%. *In vitro*, DM1 fue un sustrato de la glicoproteína P (P-gp).

Basado en el análisis farmacocinético poblacional, el volumen de distribución central de ADC fue 3.13 L.

Metabolismo

Los estudios *in vitro* indican que DM1, la pequeña molécula componente de KADCYLA, sufre metabolismo por el CYP3A4/5. DM1 no inhibió o indujo las enzimas principales del CYP450 *in vitro*. En el plasma humano, fueron detectados los catabolitos de trastuzumab emtansina MCC-DM1, Lys-MCC-DM1, y DM1 en niveles bajos.

Eliminación

Basado en el análisis farmacocinético poblacional, luego de la perfusión intravenosa de KADCYLA, la depuración de ADC fue 0.68 L/día y la vida media de eliminación ($t_{1/2}$) fue aproximadamente 4 días. No se observó acumulación de KADCYLA luego de la dosificación repetida de la perfusión intravenosa cada 3 semanas.

Basado en el análisis farmacocinético poblacional (n = 671), fueron identificadas como covariables estadísticamente significativas el peso corporal, la suma del diámetro más largo de lesiones objetivo por RECIST, concentraciones de dominio extracelular (ECD) de HER2, AST, albúmina y concentraciones basales de trastuzumab, para la depuración de trastuzumab emtansina. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables sobre la exposición a trastuzumab emtansina sugiere que, con la excepción del peso corporal, estas covariables es improbable que tengan un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a KADCYLA. Por lo tanto, la dosis basada en peso corporal de 3.6 mg/kg cada 3 semanas sin corrección para otras covariables es considerada apropiada.

Efecto de la Insuficiencia Renal

Basado en el análisis farmacocinético poblacional en 668 pacientes, incluyendo insuficiencia renal moderada (CLcr 30 - 59 mL/min, n = 53) y leve (CLcr 60 - 89 mL/min, n = 254), indica que la farmacocinética de ADC no es afectada por la insuficiencia renal leve a moderada al compararla con la función renal normal (CLcr \geq 90 mL/min, n = 361). Solo están disponibles los datos de un paciente con insuficiencia renal severa (CLcr < 30 mL/min).

Efecto de la Insuficiencia Hepática

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

- Las concentraciones plasmáticas de DM1 y de catabolitos que contienen DM1 (Lys-MCC-DM1 y MCC-DM1) fueron bajas y comparables entre los pacientes con y sin insuficiencia hepática.
- Las exposiciones sistémicas (AUC) de trastuzumab emtansina en el Ciclo 1, en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fueron aproximadamente 38% y 67% menores que aquellas de los pacientes con función hepática normal, respectivamente. La exposición a trastuzumab emtansina (AUC) en el Ciclo 3 luego de la dosificación repetida en pacientes con disfunción hepática leve o moderada estuvo dentro del rango observado en pacientes con función hepática normal.

KADCYLA no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática severa (Child - Pugh clase C).

Efectos de la Edad y la Raza

Basado en el análisis farmacocinético poblacional, la edad (< 65 [n = 577]; 65 - 75 (n = 78); > 75 [n = 16]) y la raza (asiática [n = 73]; No asiática [n = 598]) no tienen efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de trastuzumab emtansina.

3.3 Datos preclínicos sobre seguridad**TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA****Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de Fertilidad**

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con trastuzumab emtansina.

DM1 fue aneugénico o clastogénico en un estudio *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de rata en dosis única a exposiciones que fueron comparables a la media de las concentraciones máximas de DM1 medida en humanos que recibieron la administración de KADCYLA. DM1 no fue mutagénico en un estudio de mutación bacteriana reversa (Ames) *in vitro*.

Basado en los resultados de los estudios de toxicidad animal, KADCYLA puede dañar la fertilidad en humanos. En un estudio de toxicidad de dosis única de trastuzumab emtansina en ratas, fueron observadas degeneración de los túbulos seminíferos con hemorragia en los testículos asociada con pesos de testículos incrementados y epidídimos a nivel de dosis severamente tóxica (60 mg/kg; alrededor de 4 veces la exposición clínica basada en la AUC). La misma dosis en ratas hembras resultó en signos de hemorragia y necrosis del cuerpo lúteo en los ovarios. En monos dosificados con trastuzumab emtansina una vez cada tres semanas por 12 semanas (cuatro dosis), hasta 30 mg/kg (alrededor de 7 veces la exposición clínica basada en el AUC), hubo disminución en los pesos de los epidídimos, próstata, testículos, vesículas seminales y útero, aunque la interpretación de estos efectos no es clara debido a la variedad de la madurez sexual de los animales ingresados.

Toxicología y/o Farmacología Animal

En monos, el tratamiento con dosis de trastuzumab emtansina hasta 30 mg/kg (alrededor de 7 veces la exposición clínica basada en el AUC) causó degeneración axonal dependiente de la dosis en el nervio ciático con hipertrofia o hiperplasia de las células de Schwann, y degeneración axonal del funículo dorsal en la médula espinal. Basado en el mecanismo de acción del componente citotóxico DM1, existe un potencial clínico para neurotoxicidad (véase la sección 2.4).

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 utilice solución de Dextrosa (5%).

4.3 Período de validez

48 meses

Período de validez de la solución reconstituida

Los viales reconstituidos deben ser utilizados inmediatamente luego de la reconstitución. Si no son utilizados inmediatamente, los viales de KADCYLA reconstituidos pueden ser almacenados por hasta 24 horas en un refrigerador de 2°C a 8°C; desecho KADCYLA no utilizado luego de 24 horas.

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 administración, reconstitución y dilución, véase la sección 2.2.

4.5 Naturaleza y contenido del envase

KADCYLA (trastuzumab emtansina) es un polvo liofilizado estéril, blanco a blanquecino libre de conservantes en viales de dosis única. La solución resultante que contiene 20 mg / mL de trastuzumab emtansina es administrado por perfusión intravenosa después de la dilución.

Caja de cartón conteniendo 01 vial de vidrio tipo I incoloro.

4.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Eliminación

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.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

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

Fecha de Revisión: agosto 2024

Producto Biológico: guárdese fuera del alcance de los niños