

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	KADCYLA®. (Trastuzumab emtansina).
Forma farmacéutica:	Polvo para concentrado para solución para infusión IV
Fortaleza:	100 mg.
Presentación:	Estuche por 1 bulbo de vidrio incoloro de polvo con 100 mg.
Titular del Registro Sanitario, ciudad, país:	F. HOFFMANN-LA ROCHE SA, Basilea, Suiza.
Fabricante (s) del producto, ciudad(es), país (es):	1. LONZA AG. LONZASTRASSE, Visp, Suiza. Ingrediente farmacéutico activo. 2. F. HOFFMAN-LA ROCHE SA., Kaiseraugst, Suiza. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	B-15-037-L01
Fecha de Inscripción:	12 de febrero de 2015.
Composición:	
Cada bulbo de 100 ó 160 mg contiene:	
Trastuzumab emtansina	100 ó 160 mg
Sacarosa	
Ácido succínico	
Polisorbato 20	
Plazo de validez:	Producto sin reconstituir: 48 meses. Producto reconstituido: 24 horas
Condiciones de almacenamiento:	Producto sin reconstituir: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar. Producto reconstituido: Almacenar de 2 a 8 °C. No congelar

Indicaciones terapéuticas:

Cáncer de mama metastásico (CMm)

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

- haber recibido tratamiento previo para la enfermedad metastásica; o

- haber experimentado recidiva de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su finalización.

Cáncer de mama temprano (CMt)

KADCYLA® está indicado en monoterapia para el tratamiento adyuvante de pacientes con cáncer de mama temprano positivo para HER2 que presentan enfermedad invasiva residual después de un tratamiento neoadyuvante basado en taxanos y trastuzumab.

Contraindicaciones:

KADCYLA® está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida a KADCYLA® o a cualquiera de los excipientes.

Precauciones:

Ver "Advertencias especiales y precauciones de uso".

Advertencias especiales y precauciones de uso:

En ensayos clínicos con KADCYLA® se ha observado hepatotoxicidad, primordialmente en forma de aumentos asintomáticos y transitorios de las concentraciones de transaminasas séricas [véase *Efectos indeseables*]. Se ha observado hepatotoxicidad grave, incluidos 3 casos mortales, en ensayos clínicos (n = 1624) con KADCYLA® en monoterapia. Todos los casos mortales ocurrieron en ensayos clínicos sobre CMm con KADCYLA®, que incluyeron lesión hepática grave inducida por fármacos y encefalopatía hepática asociada. Algunos de los pacientes que experimentaron hepatotoxicidad tenían enfermedades concomitantes o medicamentos concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

Vigilar las transaminasas en suero y la bilirrubina antes de iniciar el tratamiento con KADCYLA® y antes de cada dosis de KADCYLA®. Se excluyó de los estudios EMILIA y KATHERINE a los pacientes con hepatopatía activa conocida (como virus de la hepatitis B o C). [véase *Estudios clínicos, Cáncer de mama metastásico*] Reducir la dosis o suspender KADCYLA®, según proceda, en caso de elevación de las transaminasas séricas y/o la bilirrubina total [véase *Posología y modo de administración*]. Interrumpir definitivamente el tratamiento con KADCYLA® en pacientes con transaminasas séricas $>3 \times \text{LSN}$ y bilirrubina total concomitante $>2 \times \text{LSN}$. KADCYLA® no se ha estudiado en pacientes con transaminasas séricas $>2,5 \times \text{LSN}$ o bilirrubina $>1,5 \times \text{LSN}$ antes del inicio del tratamiento.

En los ensayos clínicos de KADCYLA®, se han identificado casos de hiperplasia nodular regenerativa (HNR) del hígado en biopsias de hígado (5 casos de 1624 pacientes tratados, uno de los cuales fue mortal). Dos de estos cinco casos de HNR se observaron en EMILIA y dos en KATHERINE [véase *Efectos Indeseables-Experiencia en ensayos clínicos*]. La HNR es una enfermedad hepática rara caracterizada 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 sólo puede confirmarse mediante histopatología. Debe considerarse la HNR en todos los pacientes con síntomas clínicos de hipertensión portal y/o patrón pseudocirrótico observados en la tomografía computarizada (TC) del hígado con transaminasas normales y ninguna otra manifestación de cirrosis. Tras el diagnóstico de HNR, debe interrumpirse definitivamente el tratamiento con KADCYLA®.

Disfunción ventricular izquierda

Los pacientes tratados con KADCYLA® tienen mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una disminución de la FEVI hasta $<40\%$ en pacientes tratados con KADCYLA®. Se han observado casos graves de insuficiencia cardíaca, sin ningún caso mortal, en ensayos clínicos con KADCYLA®. En EMILIA, se produjo disfunción ventricular izquierda en el 1,8 % de los pacientes del grupo tratado con KADCYLA® y en el 3,3 % de los pacientes del grupo tratado con lapatinib más capecitabina. En KATHERINE, se produjo disfunción ventricular izquierda en el 0,4 % de los pacientes del grupo tratado con KADCYLA® y en el 0,6 % de los

pacientes del grupo tratado con trastuzumab [véase *Efectos Indeseables-Experiencia en ensayos clínicos*].

Basándose en datos limitados de un estudio observacional retrospectivo, el 22 % (7 de 32) de los pacientes con cáncer de mama metastásico (CMm) positivo para HER2 con una FEVI basal del 40-49 % tratados con KADCYLA® desarrollaron insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) o una disminución >10 % de la FEVI [véase *Efectos Indeseables-Experiencia postcomercialización*].

Evaluar la FEVI antes de iniciar el tratamiento con KADCYLA® y a intervalos regulares (p. ej., cada tres meses) durante el tratamiento para asegurarse de que la FEVI se encuentra dentro de los límites normales del centro. KADCYLA® no se ha estudiado en un estudio debidamente controlado en pacientes con FEVI <50 %

En pacientes con CMm, si en la vigilancia sistemática la FEVI es <40 %, o es del 40 % al 45 % con una disminución absoluta del 10 % o más por debajo del valor previo al tratamiento, se interrumpirá la administración de KADCYLA® y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo aproximado de 3 semanas. Suspender definitivamente KADCYLA® si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido aún más.

En pacientes con CMI, si en la vigilancia sistemática la FEVI es <45 %, o está entre el 45 % y el 49 % con una disminución absoluta del 10 % o más por debajo del valor previo al tratamiento, se interrumpirá la administración de KADCYLA® y se repetirá la evaluación de la FEVI en un plazo aproximado de 3 semanas. Suspender definitivamente KADCYLA® si la FEVI no ha mejorado o ha disminuido aún más [véase *Posología y modo de administración*].

Se excluyó de los estudios EMILIA y KATHERINE a los pacientes con antecedentes de ICC sintomática, arritmia cardíaca grave o infarto de miocardio o angina inestable en los 6 meses anteriores [véase *Efectos Indeseables-Cáncer de mama metastásico*].

Toxicidad embriofetal

KADCYLA® puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. Se observaron casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifestaron como hipoplasia pulmonar, anomalías óseas y muerte neonatal en el contexto posterior a la comercialización en pacientes tratadas con trastuzumab, el componente de anticuerpos de KADCYLA®. DM1, el componente citotóxico de KADCYLA®, puede causar toxicidad embriofetal debido a su mecanismo de acción.

Antes de iniciar el tratamiento con KADCYLA® se debe comprobar si las mujeres con capacidad de procrear están embarazadas o no. Hay que advertir a las mujeres embarazadas y a las mujeres con capacidad de procrear que la exposición a KADCYLA® durante el embarazo o en los 7 meses previos a la concepción puede causar daños fetales. Hay que indicar a las mujeres con capacidad de procrear que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la última dosis de KADCYLA® [véase *Uso en embarazo y lactancia y Uso en Mujeres y hombres con capacidad de procrear*].

Toxicidad pulmonar

En los ensayos clínicos con KADCYLA® se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo neumonitis, algunos con resultado de síndrome de dificultad respiratoria aguda o desenlace mortal. Los signos y síntomas son disnea, tos, cansancio e infiltrados pulmonares.

En pacientes con CMm, la incidencia de neumonitis fue del 0,8 % (7 de 884 pacientes tratados), con un caso de neumonitis de grado 3. La incidencia global de neumonitis fue del 1,2 % en EMILIA. En KATHERINE, se notificó neumonitis con una incidencia del 1,1 % (8 de 740 pacientes tratados con KADCYLA®), con un caso de neumonitis de grado 3.

Se notificó neumonitis por radiación con una incidencia del 1,8 % (11 de 623 pacientes tratados

con radioterapia adyuvante y KADCYLA®), con 2 casos de neumonitis de grado 3 por irradiación. [véase Experiencia en ensayos clínicos].

Suspender definitivamente el tratamiento con KADCYLA® en pacientes diagnosticados de EPI o neumonitis. En los pacientes con neumonitis por radiación en el contexto adyuvante, KADCYLA® debe suspenderse definitivamente en caso de grado ≥ 3 o de grado 2 que no responda al tratamiento convencional [véase Posología y modo de administración].

Los pacientes con disnea en reposo debida a complicaciones de una neoplasia maligna avanzada, enfermedades concomitantes y que reciban radioterapia pulmonar concomitante pueden correr un mayor riesgo de toxicidad pulmonar.

Reacciones relacionadas con la infusión, reacciones de hipersensibilidad

No se ha estudiado el tratamiento con KADCYLA® en pacientes a los que se suspendió definitivamente trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRI) y/o hipersensibilidad; no se recomienda el tratamiento con KADCYLA® en estos pacientes.

En los ensayos clínicos de KADCYLA® se han notificado reacciones relacionadas con la infusión caracterizadas por uno o más de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En EMILIA, la incidencia global de RRI en pacientes tratados con KADCYLA® fue del 1,4 %. En KATHERINE, la incidencia global de RRI en pacientes tratados con KADCYLA® fue del 1,6 % [véase Experiencia en ensayos clínicos]. En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron en el transcurso de varias horas a un día después de finalizar la infusión. El tratamiento con KADCYLA® debe interrumpirse en pacientes con RRI graves. El tratamiento con KADCYLA® debe suspenderse definitivamente en caso de RRI potencialmente mortal [véase Posología y modo de administración]. Hay que vigilar estrechamente a los pacientes por si aparecen RRI, especialmente durante la primera infusión.

Se ha observado un caso de reacción alérgica/anafiláctica grave en los ensayos clínicos de KADCYLA® en monoterapia. Se debe disponer de medicamentos para tratar tales reacciones, así como de equipo de urgencia, para usarlo de inmediato si fuera preciso.

Hemorragia

Se han notificado casos de acontecimientos hemorrágicos, incluidas hemorragias del sistema nervioso central, respiratorias y digestivas, en ensayos clínicos con KADCYLA®. Algunos de estos acontecimientos hemorrágicos tuvieron desenlace mortal. En EMILIA, la incidencia global de hemorragias fue del 32 % en el grupo tratado con KADCYLA® y del 16 % en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina. La incidencia de hemorragias de grado ≥ 3 fue del 1,8 % en el grupo tratado con KADCYLA® y del 0,8 % en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina. En KATHERINE, la incidencia global de hemorragia fue del 29 % en el grupo tratado con KADCYLA® y del 10 % en el grupo tratado con trastuzumab. La incidencia de hemorragias de grado ≥ 3 fue del 0,4 % en el grupo tratado con KADCYLA®, con un caso mortal de hemorragia intracraneal, y del 0,3 % en el grupo tratado con trastuzumab. [véase Experiencia en ensayos clínicos]. Aunque, en algunos de los casos observados, los pacientes también estaban recibiendo tratamiento anticoagulante, tratamiento antiagregante plaquetario o tenían trombocitopenia, en otros no hubo factores de riesgo adicionales conocidos. Hay que tener cautela con estos fármacos y considerar la vigilancia adicional cuando el uso concomitante sea médicamente necesario.

Trombocitopenia

Se ha notificado trombocitopenia, o disminución del recuento de plaquetas, en ensayos clínicos de KADCYLA® (145 de 1624 pacientes tratados con grado ≥ 3 ; 494 de 1624 pacientes tratados con cualquier grado). La mayoría de estos pacientes presentaron acontecimientos de grado 1 o

2 ($< \text{LIN a } \geq 50\,000/\text{mm}^3$), con aparición del valor mínimo el día 8 y mejoría general a un grado 0 o 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) en la siguiente dosis programada. En los ensayos clínicos de KADCYLA®, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron mayores en pacientes asiáticos.

En EMILIA, la incidencia global de trombocitopenia fue del 31 % en el grupo tratado con KADCYLA® y del 3,3 % en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina [véase *Experiencia en ensayos clínicos*]. La incidencia de trombocitopenia de grado ≥ 3 fue del 15 % en el grupo tratado con KADCYLA® y del 0,4 % en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina. En pacientes asiáticos, la incidencia de trombocitopenia de grado ≥ 3 fue del 45 % en el grupo tratado con KADCYLA® y del 1,3 % en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina.

En KATHERINE, la incidencia global de trombocitopenia fue del 29 % en el grupo tratado con KADCYLA® y del 2,4 % en el grupo tratado con trastuzumab. [véase *Experiencia en ensayos clínicos*]. La incidencia de trombocitopenia de grado ≥ 3 fue del 6 % en el grupo tratado con KADCYLA® y del 0,3 % en el grupo tratado con trastuzumab. En pacientes asiáticos, la incidencia de trombocitopenia de grado ≥ 3 fue del 19 % en el grupo tratado con KADCYLA® y del 0 % en el grupo tratado con trastuzumab. La incidencia global de trombocitopenia en el grupo tratado con KADCYLA® en pacientes asiáticos fue del 50 %.

Hay que vigilar los recuentos de plaquetas antes del inicio de KADCYLA® y antes de cada dosis de KADCYLA® [véase *Posología y modo de administración*]. KADCYLA® no se ha estudiado en pacientes con recuentos de plaquetas $< 100\,000/\text{mm}^3$ antes del inicio del tratamiento. En caso de disminución del recuento de plaquetas hasta un grado ≥ 3 ($< 50\,000/\text{mm}^3$), no administrar KADCYLA® hasta que los recuentos de plaquetas se recuperen a grado 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) [Posología y modo de administración]. Vigilar estrechamente a los pacientes con trombocitopenia ($< 100\,000/\text{mm}^3$) y a los pacientes en tratamiento anticoagulante durante el tratamiento con KADCYLA®.

Neurotoxicidad

En ensayos clínicos de KADCYLA® se han notificado casos de neuropatía periférica, sobre todo de grado 1 y predominantemente de tipo sensitivo (26 de 1624 pacientes tratados presentaron eventos de grado ≥ 3 ; 435 de 1624 pacientes tratados presentaron eventos de cualquier grado). En el estudio EMILIA, la incidencia global de neuropatía periférica fue del 21% en el grupo tratado con KADCYLA® y del 14% en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina (Véase *Experiencia en ensayos clínicos*). La incidencia de neuropatía periférica de grado ≥ 3 fue del 2,2% en el grupo tratado con KADCYLA® y del 0,2% en el grupo tratado con lapatinib más capecitabina. En el estudio KATHERINE, la incidencia global de neuropatía periférica fue del 32% en el grupo tratado con KADCYLA® y del 17% en el grupo tratado con trastuzumab. En lo que respecta a la neuropatía periférica, incluida la neuropatía periférica sensitiva y la motora, en los pacientes tratados con KADCYLA®, el 30% de los casos no se habían resuelto en el momento en que se hizo el análisis principal de la supervivencia sin cáncer invasivo (SVSCI) del estudio KATHERINE. La incidencia de neuropatía periférica de grado ≥ 3 fue del 1,6% en el grupo tratado con KADCYLA® y del 0,1% en el grupo tratado con trastuzumab.

En los pacientes que sufran una neuropatía periférica de grado 3 o 4, se suspenderá temporalmente el tratamiento con KADCYLA® hasta que la neuropatía periférica alcance un grado ≤ 2 . Se debe realizar un seguimiento clínico continuo de los pacientes para detectar signos o síntomas de neurotoxicidad (véase *Datos no clínicos sobre seguridad*).

Extravasación

En los estudios clínicos de KADCYLA® se han observado reacciones secundarias a extravasación. Estas reacciones, observadas con más frecuencia en las 24 horas siguientes a la infusión, fueron normalmente leves y consistieron en eritema, hipersensibilidad, irritación cutánea, dolor o hinchazón en el lugar de infusión. Se desconoce el tratamiento específico para la extravasación de KADCYLA®. Durante la administración del fármaco se vigilará

estrechamente el punto de infusión para detectar posibles infiltraciones subcutáneas.

Efectos indeseables:

Ensayos clínicos

Los datos de ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES reflejan la exposición a KADCYLA® en monoterapia en dosis de 3,6 mg/kg administradas en infusión intravenosa cada 3 semanas (ciclo de 21 días) a 1624 pacientes, incluidos 884 con cáncer de mama metastásico positivo para HER2 y 740 con cáncer de mama temprano positivo para HER2 (ensayo KATHERINE).

Cáncer de mama metastásico

En ensayos clínicos, KADCYLA® se ha evaluado en monoterapia en 884 pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2. Las reacciones adversas más frecuentes (≥ 25 %) fueron cansancio, náuseas, dolor musculoesquelético, hemorragia, trombocitopenia, cefalea, aumento de las transaminasas, estreñimiento y epistaxis.

Las reacciones adversas descritas en la tabla 1 se identificaron en pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2 tratados en el ensayo EMILIA [véase Ensayos Clínicos- Cáncer de mama metastásico]. Se aleatorizó a los pacientes para recibir KADCYLA® o lapatinib más capecitabina. La mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 7,6 meses en los pacientes del grupo tratado con KADCYLA® y de 5,5 y 5,3 meses en los pacientes tratados con lapatinib y capecitabina, respectivamente.

En el ensayo EMILIA, el 43 % de los pacientes experimentaron reacciones adversas de grado ≥ 3 en el grupo tratado con KADCYLA®, frente al 59 % de los pacientes del grupo tratado con lapatinib más capecitabina.

Se permitieron ajustes de la dosis de KADCYLA® [véase Posología y modo de administración]. Treinta y dos pacientes (7 %) suspendieron KADCYLA® debido a una reacción adversa, en comparación con 41 pacientes (8 %) que suspendieron lapatinib y 51 pacientes (10 %) que suspendieron capecitabina debido a una reacción adversa. Las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la suspensión de KADCYLA® fueron trombocitopenia y aumento de las transaminasas. Ochenta pacientes (16 %) tratados con KADCYLA® presentaron reacciones adversas que obligaron a reducir la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes que obligaron a reducir la dosis de KADCYLA® (en ≥ 1 % de los pacientes) fueron trombocitopenia, aumento de las transaminasas y neuropatía periférica. Se produjeron reacciones adversas que motivaron retrasos de la administración en 116 (24 %) pacientes tratados con KADCYLA®. Las reacciones adversas más frecuentes que motivaron un retraso de la administración de KADCYLA® (en ≥ 1 % de los pacientes) fueron neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, cansancio, aumento de las transaminasas y pirexia.

En la tabla 1 se recogen las reacciones adversas que se produjeron en los pacientes del grupo tratado con KADCYLA® (n = 490) del ensayo EMILIA. En la tabla 2 se muestran anomalías analíticas seleccionadas. Las reacciones adversas más frecuentes observadas con KADCYLA® en el ensayo aleatorizado (frecuencia >25 %) fueron náuseas, cansancio, dolor musculoesquelético, hemorragia, trombocitopenia, aumento de las transaminasas, cefalea y estreñimiento. Las reacciones adversas de grado ≥ 3 según los CTCAE del NCI (versión 3) más frecuentes (frecuencia >2 %) fueron trombocitopenia, elevación de las transaminasas, anemia, hipopotasemia, neuropatía periférica y fatiga.

Tabla 1. Reacciones adversas observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes en el grupo de tratamiento con KADCYLA® en el ensayo EMILIA¹

Reacciones adversas	KADCYLA® (3,6 mg/kg) n = 490	Lapatinib (1250 mg) capecitabina (2000 mg/m ²) +
------------------------	------------------------------------	--

			n = 488	
	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trastornos				
Trombocitopenia	31	15	3,3	0,4
Anemia	14	4,1	11	2,5
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	40	0,8	45	2,5
Estreñimiento	27	0,4	11	0
Diarrea	24	1,6	80	21
Vómitos	19	0,8	30	4,5
Dolor abdominal	19	0,8	18	1,6
Sequedad de boca	17	0	4,9	0,2
Estomatitis	14	0,2	33	2,5
Trastornos generales y Administración				
Cansancio	36	2,5	28	3,5
Pirexia	19	0,2	8	0,4
Astenia	18	0,4	18	1,6
Exploraciones complementarias				
Aumento de las transaminasas	29	8,0	14	2,5
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Trastornos				
Hipopotasemia	10	2,7	9	4,7
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
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

Neuropatía periférica	21	2,2	14	0,2
Mareo	10	0,4	11	0,2
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	12	0,4	9	0,2
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	23	0,2	8	0
Tos	18	0,2	13	0,2
Disnea	12	0,8	8	0,4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Trastornos				
Erupción	12	0	28	1,8
Trastornos vasculares				
Hemorragia	32	1,8	16	0,8

1. Se utilizaron términos agrupados para las siguientes reacciones adversas:

Trombocitopenia: trombocitopenia, cifra de plaquetas disminuida

Anemia: anemia, hemoglobina disminuida

Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor en la zona superior del abdomen

Estomatitis: estomatitis, inflamación de mucosa, dolor bucofaríngeo

Transaminasas aumentadas: transaminasas aumentadas, aspartato-aminotransferasa aumentada, alanina-aminotransferasa aumentada, γ -glutamyl-transferasa aumentada, prueba funcional hepática anormal, enzima hepática aumentada, función hepática anormal.

Hipopotasemia: hipopotasemia, potasio en sangre disminuido

Dolor musculoesquelético: espasmos musculares, molestia musculoesquelética, dolor torácico musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en una extremidad, dolor óseo, dolor musculoesquelético

Neuropatía periférica: neuropatía periférica, neuropatía periférica sensitiva, neuropatía periférica motora, parestesia

Hemorragia: Términos sobre hemorragia (excluidos los términos de laboratorio) (SMQ, búsqueda general), términos de laboratorio sobre hemorragia (SMQ, búsqueda específica).

SMQ: consulta normalizada en MedDRA

Se notificaron las siguientes reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes del grupo tratado con KADCYLA® en EMILIA: dispepsia (9 %), infección urinaria (9 %), escalofríos (8 %), disgeusia (8 %), neutropenia (7 %), edema periférico (7 %), prurito (6 %), hipertensión (5 %), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (4,7 %), visión borrosa (4,5 %), conjuntivitis (3,9 %), sequedad ocular (3,9 %), aumento del lagrimeo (3,3 %), hipersensibilidad al fármaco (2,2 %), disfunción del ventrículo izquierdo (1,8 %), reacción relacionada con la infusión (1,4 %), neumonitis (1,2 %), hiperplasia nodular regenerativa (0,4 %), hipertensión portal (0,4 %).

Tabla 2. Anomalías analíticas seleccionadas (EMILIA)

Parámetro	KADCYLA® (3,6 mg/kg)			Lapatinib (1250 mg) + capecitabina (2000 mg/m ²)		
	Todos los	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)

	grados (%)			grados (%)		
Bioquímica						
AST elevada	98	7	0,5	65	3	0
ALT elevada	82	5	0,2	54	3	0
Disminución del potasio	33	3	0	31	6	0,8
Aumento de la bilirrubina	17	0,6	0	57	2	0
Hematología						
Disminución del recuento de plaquetas	83	14	3	21	0,4	0,6
Disminución de la hemoglobina	60	4	1	64	3	0,2
Disminución del número de neutrófilos	39	3	0,6	38	6	2

Cáncer de mama temprano

KADCYLA® se ha evaluado en monoterapia en 740 pacientes con cáncer de mama temprano positivo para HER2.

Las reacciones adversas descritas en la Tabla 3 se identificaron en pacientes con cáncer de mama temprano positivo para HER2 tratados en el ensayo KATHERINE [véase *Cáncer de mama temprano*]. Se aleatorizó a los pacientes para recibir KADCYLA® o trastuzumab. La mediana de la duración del tratamiento del estudio fue de 10 meses para los pacientes del grupo tratado con KADCYLA® y de 10 meses para los pacientes tratados con trastuzumab.

Ciento noventa (26 %) pacientes experimentaron reacciones adversas de grado ≥ 3 en el grupo tratado con KADCYLA® en comparación con 111 (15 %) en el grupo de trastuzumab. Ciento treinta y tres pacientes (18 %) suspendieron KADCYLA® por una reacción adversa, en comparación con 15 pacientes (2,1 %) que suspendieron trastuzumab por una reacción adversa.

Las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la suspensión de KADCYLA® (en ≥ 1 % de los pacientes) fueron disminución del recuento de plaquetas, aumento de la bilirrubina en sangre, disminución de la fracción de eyección, aumento de AST, aumento de ALT y neuropatía periférica.

Se permitieron ajustes de la dosis de KADCYLA® [véase *Posología y modo de administración*]. Ciento seis pacientes (14 %) tratados con KADCYLA® tuvieron reducciones de la dosis. Las reacciones adversas más frecuentes que motivaron la reducción de la dosis de KADCYLA® (en ≥ 1 % de los pacientes) fueron trombocitopenia, aumento de las transaminasas, bilirrubina en sangre y cansancio. Se produjeron reacciones adversas que motivaron retrasos de la administración en 106 (14 %) pacientes tratados con KADCYLA®. Las reacciones adversas más frecuentes que motivaron el aplazamiento de la dosis de KADCYLA® (en ≥ 1 % de los pacientes) fueron neutropenia, trombocitopenia y AST elevada.

En la tabla 4 se muestran anomalías analíticas seleccionadas. Las reacciones adversas más frecuentes observadas con KADCYLA® en el ensayo aleatorizado (frecuencia >25 %) fueron

cansancio, náuseas, aumento de las transaminasas, dolor musculoesquelético, hemorragia, trombocitopenia, cefalea, neuropatía periférica y artralgia. Las reacciones adversas de grado ≥ 3 según los CTCAE del NCI (versión 3) más frecuentes ($>2\%$) fueron trombocitopenia e hipertensión.

Tabla 3. Reacciones adversas observadas en $\geq 10\%$ de los pacientes del ensayo KATHERINE¹

Reacciones adversas	KADCYLA® n = 740		Trastuzumab n = 720	
	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)	Cualquier grado (%)	Grado 3-4 (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trastornos				
Trombocitopenia	29	6	2,4	0,3
Anemia	10	1,1	9	0,1
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	42	0,5	13	0,3
Estreñimiento	17	0,1	8	0
Estomatitis	15	0,1	8	0,1
Vómitos	15	0,5	5	0,3
Sequedad de boca	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				
Cansancio	50	1,1	34	0,1
Pirexia	10	0	4	0
Infecciones e infestaciones				
Infección urinaria	10	0,3	6	0,1
Exploraciones complementarias				
Aumento de las transaminasas	32	1,5	8	0,4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
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
Neuropatía periférica	28	1,6	14	0,1
Mareo	10	0,1	8	0,3
Trastornos psiquiátricos				
Insomnio	14	0	12	0,1
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis	22	0	3,5	0
Tos	14	0,1	12	0
Trastornos vasculares				
Hemorragia	29	0,4*	10	0,3

¹ Se utilizaron términos agrupados para las siguientes reacciones adversas:

Trombocitopenia: trombocitopenia, disminución de la cifra de plaquetas

Anemia: anemia, disminución de la hemoglobina

Estomatitis: estomatitis, inflamación de las mucosas, dolor bucofaríngeo

Dolor abdominal: dolor abdominal, dolor abdominal alto

Infección urinaria: infección urinaria, cistitis

Aumento de las transaminasas: aumento de las transaminasas, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la gammaglutamiltransferasa, anomalías en las pruebas de función hepática, aumento de las enzimas hepáticas, anomalías de la función hepática

Dolor musculoesquelético: espasmos musculares, molestias musculoesqueléticas, dolor torácico musculoesquelético, dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor óseo, dolor musculoesquelético

Neuropatía periférica: neuropatía periférica, neuropatía sensitiva periférica, neuropatía motora periférica, parestesias

Hemorragia: Términos de hemorragia (excluidos los términos analíticos) (SMQ, general), Términos analíticos de hemorragia (SMQ, específico)

*Se incluyó una hemorragia mortal.

SMQ = término de consulta normalizada en el MedDRA

Se notificaron las siguientes reacciones adversas clínicamente relevantes en <10 % de los pacientes del grupo tratado con KADCYLA® en KATHERINE: aumento de la fosfatasa alcalina en sangre (8 %), disgeusia (8 %), disnea (8 %), neutropenia (8 %), aumento de la bilirrubina en sangre (7 %), hipopotasemia (7 %), prurito (7 %), hipertensión (6 %), aumento del lagrimeo (6 %), escalofríos (5 %), sequedad ocular (4,5 %), dispepsia (4,3 %), edema periférico (3,9 %), visión borrosa (3,9 %), conjuntivitis (3,5 %), disfunción del ventrículo izquierdo (3,0 %), hipersensibilidad al fármaco (2,7 %), reacción relacionada con la infusión (1,6 %), neumonitis por radiación (1,5 %), neumonitis (1,1 %), exantema (1,1 %), astenia (0,4 %), hiperplasia nodular regenerativa (0,3 %).

Tabla 4. Anomalías analíticas seleccionadas (KATHERINE)

Parámetro	KADCYLA® n = 740			Trastuzumab n = 720		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
Bioquímica						
AST elevada	79	0,8	0	21	0,1	0
ALT elevada	55	0,7	0	21	0,1	0
Disminución del potasio	26	2	0,5	9	0,7	0,1
Aumento de la bilirrubina	12	0	0	4	0,7	0
Hematología						
Disminución del recuento de plaquetas	51	4	2	13	0,1	0,1
Disminución de la hemoglobina	31	1	0	29	0,3	0
Disminución del número de neutrófilos	24	1	0	19	0,6	0,6

Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de que se produzca una respuesta inmunitaria a KADCYLA®. En un total de 1243 pacientes de siete estudios clínicos se evaluaron las respuestas de anticuerpos antiterapéuticos (AcAT) frente a KADCYLA® en varios puntos temporales. Tras la administración de KADCYLA®, el 5,1 % (63/1243) de los pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-KADCYLA® en uno o más puntos temporales después de la administración. En estudios clínicos, el 6,4 % (24/376) de los pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-KADCYLA®. En EMILIA, el 5,2 % (24/466) de los pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-KADCYLA®, y 13 de ellos también dieron positivo para anticuerpos neutralizantes. En KATHERINE, el 3,7 % (15/401) de los pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-KADCYLA®, y 5 de ellos también dieron positivo para anticuerpos neutralizantes. Debido a la baja incidencia de AcAT, no pueden extraerse conclusiones sobre el efecto de los anticuerpos anti-KADCYLA® sobre la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de KADCYLA®. La presencia de KADCYLA® en el suero del paciente en el momento de la obtención de muestras para AcAT puede interferir con la capacidad de este análisis para detectar anticuerpos anti-KADCYLA®. En consecuencia, es posible que los datos no reflejen con exactitud la incidencia real de la formación de anticuerpos anti-KADCYLA®.

Los datos de inmunogenicidad dependen mucho de la sensibilidad y la especificidad de los métodos de análisis utilizados. Por otra parte, la incidencia observada de un resultado positivo en un método analítico puede estar influida por diversos factores, como la manipulación de las muestras, el calendario de recogida de éstas, la interferencia de otros fármacos, la medicación

concomitante y la enfermedad de fondo. Así pues, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra KADCYLA® con la de anticuerpos contra otros productos puede llevar a conclusiones erróneas. Todavía no se conoce la importancia clínica de los anticuerpos anti-KADCYLA®.

Experiencia postcomercialización

Durante el uso posterior a la autorización de KADCYLA® se han identificado las reacciones adversas recogidas a continuación. Como estas reacciones las comunica voluntariamente una población de tamaño incierto, no es posible hacer una estimación fiable de su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Reacciones adversas en estudios observacionales

- ICC y disminución >10 % de la FEVI en pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2 con una FEVI basal del 40-49 % tratados con KADCYLA® [véase *Advertencias especiales y precauciones de uso*].

Reacciones adversas notificadas espontáneamente tras la comercialización

- Síndrome de lisis tumoral (SLT)
- Necrosis cutánea o tisular después de la extravasación

Posología y modo de administración:

Selección de los pacientes

Seleccionar los pacientes sobre la base de la sobreexpresión de la proteína HER2 o la amplificación del gen HER2 en muestras de tumor [véase *Indicaciones Terapéuticas, Propiedades farmacodinámicas*].

La realización incorrecta de la prueba, como el uso de tejido insuficientemente fijado, el uso de reactivos distintos de los especificados, la desviación de las instrucciones analíticas específicas y la omisión de controles adecuados para la validación del análisis, puede dar lugar a resultados no fiables.

Dosis y pautas recomendadas

No sustituir trastuzumab por KADCYLA® ni administrar conjuntamente.

La dosis recomendada de KADCYLA® es de 3,6 mg/kg administrados en infusión intravenosa cada 3 semanas (ciclo de 21 días). No administrar KADCYLA® en dosis superiores a 3,6 mg/kg.

Mantener en observación atenta el lugar de infusión para detectar posibles infiltraciones subcutáneas durante la administración del medicamento. [véase *Advertencias especiales y precauciones de uso*].

Primera infusión: administrar la infusión durante 90 minutos. Observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos los 90 minutos siguientes a la dosis inicial por si aparecen fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la infusión [véase *Advertencias especiales y precauciones de uso*].

Infusiones siguientes: administrar durante 30 minutos si las infusiones anteriores fueron bien toleradas. Observar a los pacientes durante la infusión y durante al menos los 30 minutos siguientes a la infusión.

Cáncer de mama metastásico (CMm)

Los pacientes con CMm deben recibir tratamiento hasta que se produzca progresión de la enfermedad o toxicidad incontrolable.

Cáncer de mama temprano (CMt)

Los pacientes con CMt deben recibir tratamiento durante un total de 14 ciclos, a menos que se produzca recidiva de la enfermedad o toxicidad incontrolable.

Modificaciones de la dosis

No volver a aumentar la dosis de KADCYLA® después de haberla reducido.

Si se retrasa u omite una dosis prevista, se administrará lo antes posible, sin esperar hasta el siguiente ciclo previsto. Ajustar la pauta de administración para mantener un intervalo de 3 semanas entre dosis. Administrar la infusión a la dosis y la velocidad que el paciente haya tolerado en la infusión más reciente.

Si el paciente desarrolla una reacción relacionada con la infusión, ralentizar o interrumpir la velocidad de infusión de KADCYLA®. Suspender definitivamente KADCYLA® en caso de reacciones relacionadas con la infusión potencialmente mortales [véase *Advertencias especiales y precauciones de uso*].

El tratamiento de la elevación de las transaminasas séricas, la hiperbilirrubinemia, la disfunción ventricular izquierda, la trombocitopenia, la toxicidad pulmonar o la neuropatía periférica pueden requerir la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento con KADCYLA® de acuerdo con las directrices proporcionadas en las Tablas 5 y 6.

Tabla 5. Pauta recomendada de reducción de dosis en caso de reacciones adversas

Pauta de reducción de la dosis	Nivel de dosis
Dosis inicial	3,6 mg/kg
Primera reducción de la dosis	3 mg/kg
Segunda reducción de la dosis	2,4 mg/kg
Si es necesario reducir más la dosis	Suspender el tratamiento

Tabla 6. Directrices de modificación de la dosis de KADCYLA®

Modificaciones de la dosis en pacientes con CMm		
Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Aumento de las transaminasas (AST/ALT)	Grado 2 (>2,5 a ≤5 veces el LSN)	Tratar con el mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (>5 a ≤20 veces el LSN)	No administrar KADCYLA® hasta que los valores de AST/ALT se recuperen a un grado ≤2, y después reducir un nivel de dosis
	Grado 4 (>20 veces el LSN)	Suspender KADCYLA®

Hiperbilirrubinemia	Grado 2 ($>1,5$ a ≤ 3 veces el LSN)	No administrar KADCYLA® hasta que la bilirrubina total se recupere a un grado ≤ 1 , y luego tratar al mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (>3 a ≤ 10 veces el LSN)	No administrar KADCYLA® hasta que la bilirrubina total se recupere a un grado ≤ 1 , y luego reducir un nivel de dosis.
	Grado 4 (>10 veces el LSN)	Suspender KADCYLA®
Lesión hepática inducida por fármacos (LHIF).	Transaminasas séricas >3 veces el LSN y bilirrubina total concomitante >2 veces el LSN	Interrumpir definitivamente KADCYLA® en ausencia de otra causa probable de elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina, como metástasis hepáticas o medicación concomitante
Hiperplasia nodular regenerativa (HNR)	Todos los grados	Suspender definitivamente el tratamiento con KADCYLA®.
Trombocitopenia	Grado 3 (25 000 a $<50\,000/\text{mm}^3$)	No administrar KADCYLA® hasta que el recuento de plaquetas se recupere a un grado ≤ 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) y luego tratar con el mismo nivel de dosis
	Grado 4 ($<25\,000/\text{mm}^3$)	No administrar KADCYLA® hasta que el recuento de plaquetas se recupere a un grado ≤ 1 ($\geq 75\,000/\text{mm}^3$) y luego reducir un nivel de dosis
Disfunción ventricular izquierda	ICC sintomática	Suspender KADCYLA®
	FEVI $<40\%$	No administrar KADCYLA® Repetir la evaluación de la FEVI antes de 3 semanas. Si se confirma una FEVI $<40\%$, suspender KADCYLA®
	FEVI del 40% a $\leq 45\%$ y disminución ≥ 10 puntos porcentuales con respecto al valor basal	No administrar KADCYLA® Repetir la evaluación de la FEVI antes de 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado hasta un margen del 10% respecto al valor basal, suspender KADCYLA®

	FEVI del 40 % a ≤ 45 % y disminución <10 % con respecto al valor basal	Continuar el tratamiento con KADCYLA®. Repetir la evaluación de la FEVI antes de 3 semanas.
	FEVI >45 %	Continuar el tratamiento con KADCYLA®.
Toxicidad pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis	Suspender definitivamente el tratamiento con KADCYLA®.
Neuropatía periférica	Grado 3-4	No administrar KADCYLA® hasta alcanzar un grado ≤ 2 .
Directrices de la modificación de la dosis por CMI		
Reacción adversa	Intensidad	Modificación del tratamiento
Elevación de la alanina transaminasa (ALT)	Grado 2-3 ($>3,0$ a $\leq 20 \times$ LSN el día de tratamiento programado)	No administrar KADCYLA® hasta que la ALT se recupere a un grado ≤ 1 , y luego reducir un nivel de dosis
	Grado 4 ($>20 \times$ LSN en cualquier momento)	Suspender KADCYLA®
Elevación de la aspartato transaminasa (AST)	Grado 2 ($>3,0$ a $\leq 5 \times$ LSN el día de tratamiento programado)	No administrar KADCYLA® hasta que la AST se recupere a un grado ≤ 1 , y luego tratar con el mismo nivel de dosis
	Grado 3 (>5 a $\leq 20 \times$ LSN el día de tratamiento programado)	No administrar KADCYLA® hasta que la AST se recupere a un grado ≤ 1 , y luego reducir un nivel de dosis
	Grado 4 ($>20 \times$ LSN en cualquier momento)	Suspender KADCYLA®
Hiperbilirrubinemia	BILIT $>1,0$ a $\leq 2,0$ veces el LSN el día de	No administrar KADCYLA® hasta que la bilirrubina total se recupere a $\leq 1,0 \times$ LSN, y luego reducir un nivel de dosis

	tratamiento programado	
	BILIT >2 × LSN en cualquier momento	Suspender KADCYLA®
Hiperplasia nodular regenerativa (HNR)	Todos los grados	Suspender definitivamente el tratamiento con KADCYLA®.
Trombocitopenia	Grado 2-3 el día del tratamiento programado (25 000 a <75 000/mm ³)	No administrar KADCYLA® hasta que el recuento de plaquetas se recupere a un grado ≤1 (≥75 000/mm ³), y luego tratar con el mismo nivel de dosis. Si un paciente necesita dos retrasos por trombocitopenia, considerar la posibilidad de reducir la dosis en un nivel.
	Grado 4 en cualquier momento <25 000/mm ³	No administrar KADCYLA® hasta que el recuento de plaquetas se recupere a un grado ≤1 (≥75 000/mm ³), y luego reducir un nivel de dosis.
Disfunción ventricular izquierda	FEVI <45 %	No administrar KADCYLA® Repetir la evaluación de la FEVI antes de 3 semanas. Si se confirma una FEVI <45 %, interrumpir el tratamiento con KADCYLA®.
	FEVI del 45 % a <50 % y disminución ≥10 puntos porcentuales con respecto al valor basal*	No administrar KADCYLA® Repetir la evaluación de la FEVI antes de 3 semanas. Si la FEVI sigue siendo <50 % y no se ha recuperado a <10 % respecto al valor basal, interrumpir KADCYLA®.
	FEVI del 45 % a <50 % y disminución <10 % con respecto al valor basal*	Continuar el tratamiento con KADCYLA®. Repetir la evaluación de la FEVI antes de 3 semanas.
	FEVI ≥50 %	Continuar el tratamiento con KADCYLA®.
Insuficiencia cardíaca	ICC sintomática, DSVI de grado 3-4 o insuficiencia cardíaca de grado 3-4, o Insuficiencia cardíaca de grado 2	Suspender KADCYLA®

	acompañada de una FEVI <45 %.	
Neuropatía periférica	Grado 3-4	No administrar KADCYLA® hasta alcanzar un grado ≤2.
Toxicidad pulmonar	Enfermedad pulmonar intersticial (EPI) o neumonitis	Suspender definitivamente el tratamiento con KADCYLA®.
Neumonitis relacionada con la radioterapia	Grado 2	Suspender KADCYLA® si no se resuelve con el tratamiento habitual
	Grado 3-4	Suspender KADCYLA®

ALT: alanina-transaminasa; AST: aspartato-transaminasa; FEVI: fracción de eyección del ventrículo izquierdo; ICC: insuficiencia cardíaca congestiva; LHIF: Lesión hepática inducida por fármacos; LSN: límite superior de la normalidad.

* Antes de iniciar el tratamiento con KADCYLA®

Preparación para la administración

Para impedir que se produzcan errores de medicación, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurarse de que el medicamento que se está preparando y administrando es KADCYLA® (ado-trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

Administración:

- Administrar KADCYLA® únicamente en infusión intravenosa con un filtro de polietersulfona (PES) en línea de 0,2 o 0,22 micras. No administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo.
- No mezclar KADCYLA® ni administrarlo en infusión con otros medicamentos.

Reconstitución:

- Utilizar una técnica aséptica para la reconstitución y preparación de la solución de administración. Deben utilizarse los procedimientos adecuados para la preparación de medicamentos quimioterápicos.
- Con una jeringa estéril, inyectar lentamente 5 ml de agua estéril para inyectables en el vial de 100 mg de KADCYLA®, u 8 ml de agua estéril para inyectables en el vial de 160 mg de KADCYLA®, para obtener una solución que contenga 20 mg/ml. Mover suavemente el vial en círculos hasta disolución completa. No agitar. Inspeccionar la solución reconstituida para determinar si presenta partículas y cambios de color.
- La solución reconstituida debe ser límpida o ligeramente opalescente y estar exenta de partículas visibles. El color de la solución reconstituida debe ser de incoloro a pardo pálido.

No utilizar si la solución reconstituida contiene partículas visibles o está turbia o ha cambiado de color.

- Los viales liofilizados reconstituidos deben utilizarse inmediatamente después de su reconstitución con agua estéril para preparaciones inyectables. Si no se van a utilizar inmediatamente, los viales de KADCYLA® reconstituidos pueden conservarse durante 24 horas como máximo en la nevera a 2-8 °C ; desechar KADCYLA® si no se ha utilizado después de 24 horas. No congelar.
- El producto reconstituido no contiene conservantes y está destinado únicamente a la administración de una sola dosis.

Dilución:

Determinar la dosis correcta (mg) de KADCYLA® [véase Posología y administración (2.1)].

- Calcular el volumen necesario de la solución de KADCYLA® reconstituida con 20 mg/ml.
- Extraer esta cantidad del vial y añadirla a una bolsa de infusión con 250 ml de cloruro sódico al 0,9 % inyectable. No utilizar Dextrosa (5 %).
- Invertir suavemente la bolsa para mezclar la solución y evitar la formación de espuma.
- La solución para infusión diluida de KADCYLA® debe usarse inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la solución puede conservarse en la nevera entre 2 °C y 8 °C durante un máximo de 24 horas antes de su uso. Este tiempo de conservación es adicional al tiempo permitido para los viales reconstituidos. No congelar ni agitar.

Interacciones con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas con KADCYLA®. Estudios *in vitro* indican que DM1, el componente citotóxico de KADCYLA®, es metabolizado principalmente por CYP3A4 y en menor medida por CYP3A5. Debe evitarse el uso concomitante de inhibidores potentes de la CYP3A4 (p. ej., ketoconazol, itraconazol, claritromicina, atazanavir, indinavir, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir, telitromicina y voriconazol) con KADCYLA® debido a la posibilidad de un aumento de la exposición y la toxicidad de DM1. Considerar el uso de un medicamento alternativo con potencial nulo o mínimo de inhibir la CYP3A4. Si el uso concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 es inevitable, hay que considerar, cuando sea posible, la posibilidad de retrasar el tratamiento con KADCYLA® hasta que tales inhibidores potentes de CYP3A4 hayan desaparecido de la circulación (aproximadamente 3 semividas de eliminación de los inhibidores). Si se administra conjuntamente un inhibidor potente de CYP3A4 y no puede retrasarse el tratamiento con KADCYLA®, se vigilará estrechamente a los pacientes para detectar reacciones adversas.

Uso en embarazo y lactancia:

Embarazo

KADCYLA® puede causar daño fetal si se administra a una mujer embarazada. No se dispone de datos sobre el uso de KADCYLA® en mujeres embarazadas. Se observaron casos de oligohidramnios y secuencia de oligohidramnios que se manifestaron como hipoplasia pulmonar, anomalías óseas y muerte neonatal en el contexto posterior a la comercialización en pacientes tratadas con trastuzumab, el componente de anticuerpos de KADCYLA® (véase Datos). Debido a su mecanismo de acción, el componente DM1 de KADCYLA® también puede causar daño embriofetal cuando se administra a una mujer embarazada [véase Datos]. Se debe advertir a la paciente de los posibles riesgos para el feto. Hay consideraciones clínicas que deben tenerse en cuenta si se administra KADCYLA® a una mujer embarazada o si una paciente se queda embarazada en los 7 meses siguientes a la última dosis de KADCYLA® [véase Consideraciones clínicas].

Se desconoce el riesgo de fondo estimado de malformaciones congénitas importantes y de

abortos espontáneos en la población indicada. En la población general estadounidense, el riesgo de fondo estimado de malformaciones congénitas importantes y de abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2-4 % y del 15-20 %, respectivamente.

Consideraciones clínicas

Reacciones adversas fetales/neonatales

Hay que mantener en observación a las mujeres que hayan recibido KADCYLA® durante el embarazo o en los 7 meses previos a la concepción para detectar oligohidramnios. Si se produce oligohidramnios, deben realizarse pruebas fetales adecuadas para la edad gestacional y compatibles con las normas asistenciales comunitarias.

Datos

Datos en humanos

No se dispone de datos sobre el uso de KADCYLA® en mujeres embarazadas. En el contexto posterior a la comercialización se observaron casos de oligohidramnios y de secuencia de oligohidramnios, que se manifiestan en el feto como hipoplasia pulmonar, anomalías óseas y muerte neonatal después del tratamiento con trastuzumab durante la gestación. En estos casos clínicos se describió oligohidramnios en mujeres embarazadas que recibieron trastuzumab en monoterapia o en combinación con quimioterapia. En algunos casos clínicos, el índice de líquido amniótico aumentó después de suspender trastuzumab. En un caso se reanudó el tratamiento con trastuzumab tras mejorar el índice amniótico y reapareció el oligohidramnios.

Datos de estudios en animales

No se han realizado estudios de toxicología sobre la reproducción y el desarrollo con ado-trastuzumab emtansina. DM1, el componente citotóxico de KADCYLA®, altera la función de los microtúbulos. DM1 es tóxico para las células animales en división rápida y es genotóxico, lo que indica que puede causar embriotoxicidad y teratogenicidad. En estudios en los que se administró trastuzumab en dosis de hasta 25 mg/kg dos veces por semana (unas 7 veces la dosis clínica) a hembras gestantes de macaco cangrejero de Java durante el periodo de organogénesis, trastuzumab atravesó la barrera placentaria durante las fases precoz (días de gestación 20 a 50) y tardía (días de gestación 120 a 150) de la gestación. Las concentraciones resultantes de trastuzumab en el suero fetal y el líquido amniótico fueron de aproximadamente el 33 % y el 25 %, respectivamente, de las presentes en el suero materno, pero no se asociaron a efectos adversos sobre el desarrollo.

Lactancia

No se dispone de información sobre la presencia de ado-atezolizumab emtansina en la leche materna, los efectos sobre el lactante alimentado al pecho ni los efectos sobre la producción de leche. DM1, el componente citotóxico de KADCYLA®, puede causar reacciones adversas graves en lactantes alimentados al pecho debido a su mecanismo de acción. Debe pedirse a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento ni durante los 7 meses siguientes a la última dosis de KADCYLA®.

No se han realizado estudios en animales durante la lactancia con ado-trastuzumab emtansina ni con el componente citotóxico de KADCYLA® (DM1). En macacos cangrejeros lactantes, trastuzumab estaba presente en la leche materna al 0,3 % de la concentración sérica materna después de dosis de 25 mg/kg dos veces por semana (aproximadamente 7 veces la dosis clínica de KADCYLA®) antes (desde el día 120 de gestación) y después del parto (hasta el día 28 después del parto). Los monos lactantes con concentraciones séricas detectables de trastuzumab no mostraron efectos adversos sobre el crecimiento o el desarrollo desde el nacimiento hasta 1 mes de edad.

Mujeres y hombres con capacidad de procrear

Pruebas de embarazo

Antes de iniciar el tratamiento con KADCYLA® se debe comprobar si las mujeres con capacidad

de procrear están embarazadas o no.

Anticoncepción

Mujeres

KADCYLA® puede causar daño embriofetal cuando se administra durante el embarazo. Hay que aconsejar a las mujeres en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y durante los 7 meses siguientes a la última dosis de KADCYLA® [véase *Uso en embarazo*].

Varones

Dado el potencial de genotoxicidad, se debe aconsejar a los pacientes varones con pareja femenina en edad fértil que utilicen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con KADCYLA® y durante los 4 meses siguientes a la última dosis.

Infertilidad

Según los resultados de los estudios de toxicidad en animales, KADCYLA® puede afectar a la fertilidad en hembras y machos en edad fértil. Se desconoce si los efectos son reversibles. [véase *Caarcinogénesis, mutagénesis, alteraciones de la fertilidad*].

Uso en pediatría:

No se han establecido ni la seguridad ni la eficacia de KADCYLA® en pacientes pediátricos.

Uso en geriatría:

De los 495 pacientes aleatorizados a KADCYLA® en EMILIA [véase *Cáncer de mama metastásico*], 65 pacientes (13 %) tenían ≥65 años y 11 pacientes (2 %) tenían ≥75 años. En los pacientes ≥65 años (n = 138 en ambos grupos de tratamiento), las razones de riesgos instantáneos para la supervivencia sin progresión (SSP) y la supervivencia global (SG) fueron de 1,06 (IC del 95 %: 0,68, 1,66) y 1,05 (IC del 95 %: 0,58, 1,91), respectivamente. No se observaron diferencias globales en la seguridad de KADCYLA® entre los pacientes ≥65 años y los pacientes <65 años. En EMILIA no se incluyó un número suficiente de pacientes ≥75 años para extraer conclusiones sobre la seguridad o la eficacia de KADCYLA® en este grupo de edad.

De los 743 pacientes aleatorizados a KADCYLA® en KATHERINE [véase *Cáncer de mama temprano*] 58 pacientes (8 %) tenían ≥65 años de edad y 2 pacientes (0,3 %) tenían ≥75 años de edad. No se observaron diferencias globales en la seguridad o la eficacia de KADCYLA® entre los pacientes ≥65 años y los de <65 años. KATHERINE no incluyó un número suficiente de pacientes ≥75 años para extraer conclusiones sobre la seguridad o la eficacia de KADCYLA® en este grupo de edad.

El análisis de farmacocinética poblacional indica que la edad no tiene un efecto clínicamente significativo en la farmacocinética de ado-trastuzumab emtansina [véase *Propiedades farmacocinéticas*]

Insuficiencia renal:

No se ha realizado ningún ensayo específico sobre insuficiencia renal con KADCYLA®. Según la farmacocinética poblacional, así como el análisis de las reacciones adversas de grado 3 o superior y las modificaciones de la dosis, no es necesario ajustar la dosis de KADCYLA® en pacientes con insuficiencia renal leve (aclaramiento de creatinina [CLcr] de 60 a 89 ml/min) o moderada (CLcr de 30 a 59 ml/min). No se puede recomendar ningún ajuste de la dosis para pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr inferior a 30 ml/min) debido a los escasos datos disponibles [véase *Propiedades farmacocinéticas*].

Insuficiencia hepática:

No es necesario ajustar la dosis inicial en los pacientes con insuficiencia hepática leve o

moderada [véase *Propiedades farmacocinéticas*]. KADCYLA® no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave. Vigilar estrechamente a los pacientes con disfunción hepática debida a la hepatotoxicidad conocida observada con KADCYLA® [véase *Advertencias especiales y precauciones de uso, Hepatotoxicidad*].

Sobredosis:

No existe antídoto conocido para la sobredosis de KADCYLA®. En ensayos clínicos, se ha notificado sobredosis de KADCYLA® aproximadamente al doble de la dosis recomendada, con el resultado de trombocitopenia de grado 2 (resuelta 4 días después) y una muerte. En el caso mortal, el paciente recibió incorrectamente KADCYLA® en dosis de 6 mg/kg y falleció aproximadamente 3 semanas después de la sobredosis; no se estableció una causa de la muerte ni una relación causal con KADCYLA®.

Efectos sobre la conducción de vehículos / maquinarias:

KADCYLA® no influye o tiene una influencia insignificante en la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Se desconoce la importancia de reacciones adversas como la fatiga, cefalea, mareos y la visión borrosa en la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Debe advertirse a los pacientes que presenten síntomas de reacciones relacionadas con la infusión (enrojecimiento, escalofríos, fiebre, dificultad para respirar, tensión arterial baja o frecuencia cardíaca elevada) que no conduzcan ni utilicen máquinas hasta que los síntomas desaparezcan.

Propiedades farmacodinámicas:

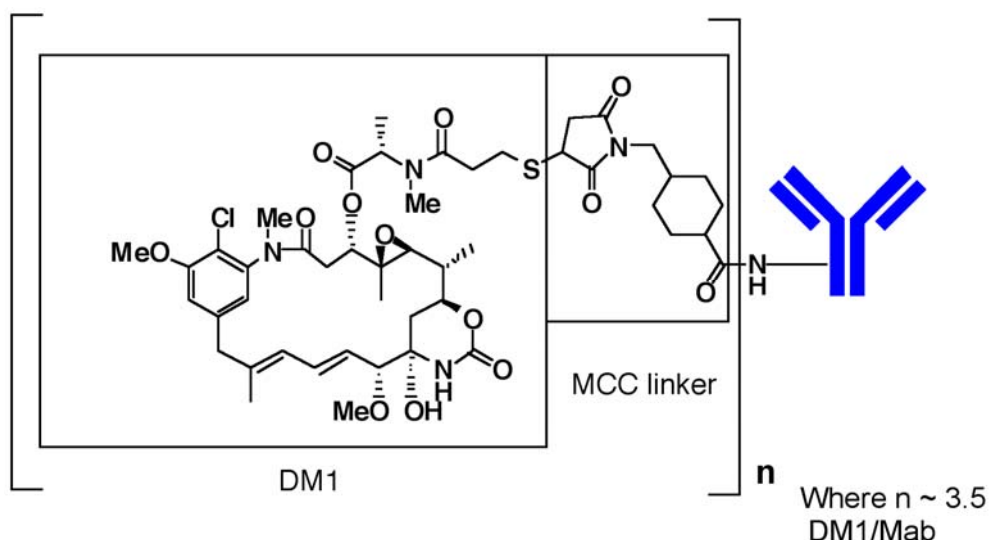
Código ATC: L01FD03.

Grupo farmacoterapéutico: L: agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, L01: agentes antineoplásicos, L01F: Anticuerpos monoclonales y conjugados, anticuerpos-fármacos, otros agentes antineoplásicos, L01FD: Inhibidores de HER2.

Propiedades farmacodinámicas:

KADCYLA® (ado-trastuzumab emtansina) es un conjugado anticuerpo-fármaco (CAF) dirigido contra HER2 que contiene trastuzumab IgG1 anti-HER2 humanizado unido covalentemente al fármaco inhibidor de microtúbulos DM1 (un derivado de la maitansina) a través de MCC (4-[N-maleimidometil] ciclohexano-1-carboxilato), un conector tioéter estable. Emtansina es el 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) se producen por síntesis química. Ado-trastuzumab emtansina contiene una media de 3,5 moléculas de DM1 por anticuerpo. Ado-trastuzumab emtansina tiene la siguiente estructura química:



De arriba abajo: MCC linker; Donden $\approx$ DM1/Mab.

De arriba abajo: Conector MCC; Donde $n \approx$ DM1/Mab

Nota: La estructura entre corchetes es DM1 más MCC, que representa el componente emtansina. La n es, por término medio, 3,5 moléculas de DM1 por molécula de trastuzumab (Mab).

KADCYLA® (ado-trastuzumab emtansina) es un polvo liofilizado estéril, de blanco a blanquecino, sin conservantes, en viales monodosis. Cada vial contiene 100 o 160 mg de ado-trastuzumab emtansina. Tras la reconstitución, cada vial unidosos contiene ado-trastuzumab emtansina (20 mg/ml), polisorbato 20 [0,02 % (m/v)], succinato de sodio (10 mM) y sacarosa [6 % (m/v)], con un pH de 5,0. La solución resultante, que contiene 20 mg/ml de ado-trastuzumab emtansina, se administra mediante infusión intravenosa después de su dilución.

Mecanismo de acción

Ado-trastuzumab emtansina es un conjugado de fármaco y anticuerpo dirigido contra HER2. El anticuerpo es trastuzumab, una IgG1 anti-HER2 humanizada. La citotoxina de molécula pequeña, DM1, es un inhibidor de los microtúbulos. Al unirse al subdominio IV del receptor de HER2, ado-trastuzumab emtansina experimenta interiorización mediada por el receptor y posterior degradación lisosómica, lo que da lugar a la liberación intracelular de catabolitos citotóxicos que contienen DM1. La unión de DM1 a la tubulina altera las redes de microtúbulos de la célula, lo que provoca la detención del ciclo celular y la muerte celular por apoptosis. Además, los estudios *in vitro* han demostrado que, al igual que trastuzumab, ado-trastuzumab emtansina inhibe la señalización por el receptor de HER2, media la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos e inhibe la diseminación del dominio extracelular de HER2 en células de cáncer de mama humano que sobreexpresan HER2.

Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

El efecto de dosis múltiples de KADCYLA® (3,6 mg/kg cada 3 semanas) sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio abierto de un solo grupo en 51 pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para HER2. En el estudio no se detectaron variaciones importantes del intervalo QT medio (>20 ms).

Estudios clínicos

Cáncer de mama metastásico

La eficacia de KADCYLA® se evaluó en un ensayo aleatorizado, multicéntrico y abierto (EMILIA) (NCT00829166) de 991 pacientes con cáncer de mama positivo para HER2 irresecable, localmente avanzado o metastásico. Se exigió un tratamiento previo basado en taxanos y

trastuzumab antes de la inclusión en el ensayo. Los pacientes que solo habían recibido tratamiento adyuvante previo debían presentar recidiva de la enfermedad durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su finalización. Se exigieron muestras de tumores de mama para demostrar sobreexpresión de HER2, definida como IHQ 3+ o cociente de amplificación FISH $\geq 2,0$ determinado en un laboratorio central. Se aleatorizó a los pacientes (1:1) para recibir lapatinib más capecitabina o KADCYLA®. La aleatorización se estratificó por región del mundo (Estados Unidos, Europa occidental, otras), número de pautas previas de quimioterapia para la enfermedad localmente avanzada o metastásica irresecable (0-1, >1) y enfermedad visceral frente a no visceral según lo determinado por los investigadores.

KADCYLA® se administró por vía intravenosa en dosis de 3,6 mg/kg el día 1 de un ciclo de 21 días. Lapatinib se administró en dosis de 1250 mg/día por vía oral una vez al día en un ciclo de 21 días y capecitabina se administró en dosis de 1000 mg/m² por vía oral dos veces al día los días 1-14 de un ciclo de 21 días. Las pacientes recibieron tratamiento con KADCYLA® o lapatinib más capecitabina hasta la progresión de la enfermedad, la retirada del consentimiento o una toxicidad inaceptable. En el momento del análisis principal, la mediana del tiempo con el fármaco del estudio era de 5,7 meses (intervalo: 0-28,4) para KADCYLA®, de 4,9 meses (intervalo: 0-30,8) para lapatinib y de 4,8 meses (intervalo: 0-30,4) para capecitabina.

Los criterios de valoración principales de la eficacia del estudio fueron la supervivencia sin progresión (SSP) basada en las evaluaciones de la respuesta tumoral por un comité independiente de evaluación (CIE) y la supervivencia global (SG). La SSP se definió como el tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y la fecha de progresión de la enfermedad o la muerte por cualquier causa (lo que ocurriera antes). La supervivencia global se definió como el tiempo transcurrido desde la fecha de la aleatorización hasta la fecha de la muerte por cualquier causa. Otros criterios de valoración fueron la SSP (basada en las evaluaciones de la respuesta tumoral por el investigador), la tasa de respuesta objetiva (TRO), la duración de la respuesta y el tiempo hasta la progresión de los síntomas.

Los datos demográficos y las características basales del tumor de los pacientes estaban equilibrados entre los grupos de tratamiento. Todos los pacientes presentaban enfermedad metastásica al incorporarse al estudio. La mediana de edad era de aproximadamente 53 años (intervalo de 24-84 años), el 74 % eran blancos, el 18 % asiáticos y el 5 % negros. Todos los pacientes excepto 5 eran mujeres. El 27 % de los pacientes se inscribieron en Estados Unidos, el 32 % en Europa y el 16 % en Asia. Características pronósticas del tumor, incluido el estado relativo a los receptores hormonales (positivo: 55 %, negativo: 43 %), presencia de enfermedad visceral (68 %) y enfermedad no visceral únicamente (33 %) y número de focos metastásicos (<3: 61 %, ≥ 3 : 37 %) fueron similares en los grupos del estudio.

La mayoría de los pacientes (88 %) habían recibido tratamiento sistémico previo en el contexto metastásico. El 12 % de los pacientes había recibido tratamiento previo únicamente en el contexto neoadyuvante o adyuvante y había presentado una recidiva de la enfermedad en los 6 meses siguientes al tratamiento. Todos los pacientes excepto uno recibieron trastuzumab antes de la entrada en el estudio; aproximadamente el 85 % de los pacientes recibieron trastuzumab con anterioridad en el contexto metastásico. Más del 99 % de los pacientes habían recibido un taxano y el 61 % habían recibido una antraciclina antes de la incorporación al estudio. En conjunto, los pacientes recibieron una mediana de 3 medicamentos sistémicos en el contexto metastásico. Entre los pacientes con tumores positivos para receptores hormonales, el 44,4 % había recibido tratamiento hormonal adyuvante previo y el 44,8 %, tratamiento hormonal para la enfermedad localmente avanzada o metastásica.

El ensayo aleatorizado demostró una mejoría estadísticamente significativa de la SSP evaluada por el CIE en el grupo tratado con KADCYLA® en comparación con el grupo tratado con lapatinib más capecitabina [cociente de riesgos instantáneos (CIE) = 0,65, IC del 95 %: 0,55, 0,77, $p < 0,0001$] y un aumento de la mediana de SSP de 3,2 meses (mediana de SSP de 9,6 meses en el grupo tratado con KADCYLA® frente a 6,4 meses en el grupo de lapatinib más capecitabina). Véanse la tabla 5 y la figura 1. Los resultados de la SSP evaluada por el investigador fueron similares a los observados para la SSP evaluada por el CIE.

En el momento del análisis de la SSP habían fallecido 223 pacientes. Se produjeron más muertes

en el grupo de lapatinib más capecitabina (26 %) que en el grupo de KADCYLA® (19 %), pero los resultados de este análisis intermedio de la SG no alcanzaron el límite de detención predefinido para la significación estadística. En el momento del segundo análisis intermedio de la SG se habían producido 331 acontecimientos. Se cumplió el criterio de valoración principal de la SG; la SG mejoró significativamente en los pacientes tratados con KADCYLA® (RRI = 0,68, IC del 95 %: 0,55, 0,85; p = 0,0006) Este resultado superó el límite de detención por eficacia preespecificado (RRI = 0,73 o p = 0,0037). La mediana de la duración de la supervivencia fue de 30,9 meses en el grupo de KADCYLA® frente a 25,1 meses en el grupo de lapatinib más capecitabina. Véanse la tabla 7 y la figura 2.

Se observó un beneficio del tratamiento con KADCYLA® en términos de SSP y SG en subgrupos de pacientes basados en factores de estratificación, características demográficas y de la enfermedad basales clave y tratamientos previos. En el subgrupo de pacientes con enfermedad negativa para receptores hormonales (n = 426), las razones de riesgos instantáneos para la SSP y la SG fueron de 0,56 (IC del 95 %: 0,44, 0,72) y 0,75 (IC del 95 %: 0,54, 1,03), respectivamente. En el subgrupo de pacientes con enfermedad positiva para receptores hormonales (n = 545), las razones de riesgos instantáneos de SSP y SG fueron de 0,72 (IC del 95 %: 0,58, 0,91) y 0,62 (IC del 95 %: 0,46, 0,85), respectivamente. En el subgrupo de pacientes con enfermedad no medible (n = 205), según las evaluaciones del CIE, las razones de riesgos instantáneos de SSP y SG fueron de 0,91 (IC del 95 %: 0,59, 1,42) y 0,96 (IC del 95 %: 0,54, 1,68), respectivamente; en los pacientes con enfermedad medible las razones de riesgos instantáneos fueron de 0,62 (IC del 95 %: 0,52, 0,75) y 0,65 (IC del 95 %: 0,51, 0,82), respectivamente. Las razones de riesgos instantáneos de SSP y SG en los pacientes menores de 65 años (n = 853) fueron de 0,62 (IC del 95 %: 0,52, 0,74) y 0,66 (IC del 95 %: 0,52, 0,83), respectivamente. En los pacientes ≥65 años (n = 138), las razones de riesgos instantáneos de SSP y SG fueron de 1,06 (IC del 95 %: 0,68, 1,66) y 1,05 (IC del 95 %: 0,58, 1,91), respectivamente.

Tabla 7. Resumen de la eficacia en EMILIA

	KADCYLA® N = 495	Lapatinib capecitabina N = 496	+
Supervivencia sin progresión (revisión independiente)			
Número (%) de pacientes que presentaron el acontecimiento	265 (53,5 %)	304 (61,3 %)	
Mediana de la duración de la SSP (meses)	9,6	6,4	
Razón de riesgos instantáneos (estratificada*)	0,650		
IC del 95 % para la razón de riesgos instantáneos	(0,549, 0,771)		
p (prueba de orden logarítmico estratificada*)	<0,0001		
Supervivencia global †			
Número (%) de pacientes fallecidos	149 (30,1 %)	182 (36,7 %)	
Mediana de duración de la supervivencia (meses)	30,9	25,1	
Razón de riesgos instantáneos (estratificada*)	0,682		
IC del 95 % para la razón de riesgos instantáneos	(0,548, 0,849)		
p (prueba de orden logarítmico estratificada*)	0,0006		
Tasa de respuesta objetiva (revisión independiente)			

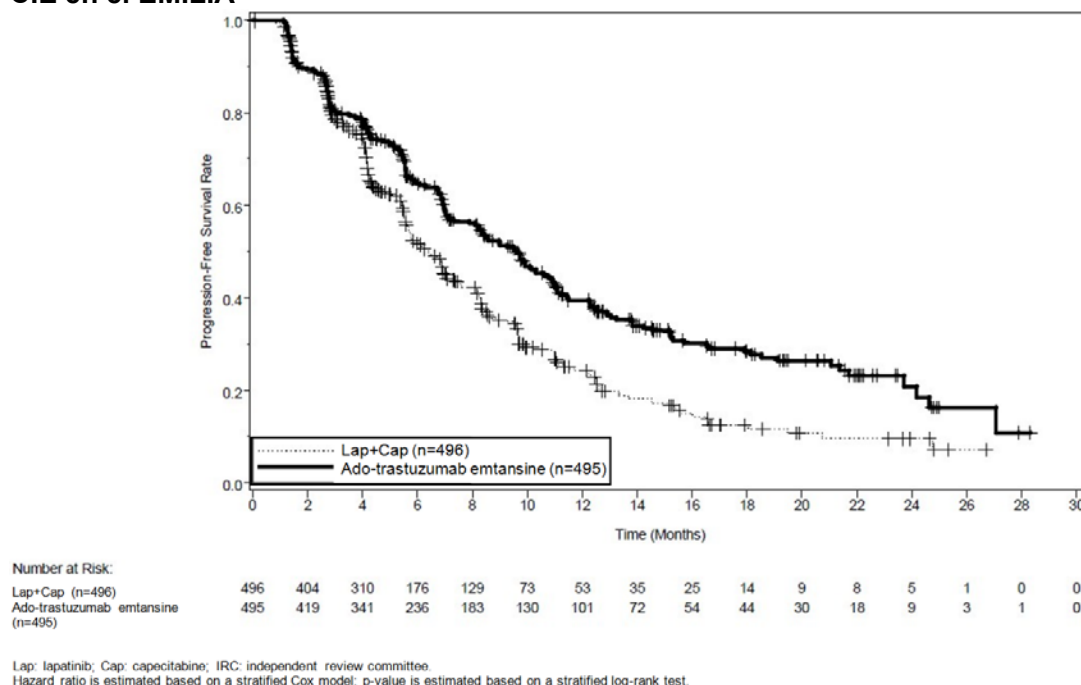
Pacientes con enfermedad mensurable	397	389
Número de pacientes con RO (%)	173 (43,6 %)	120 (30,8 %)
Diferencia (IC del 95 %)	12,7 % (6,0, 19,4)	
Duración de la respuesta objetiva (meses)		
Número de pacientes con RO	173	120
Mediana de la duración (IC del 95 %)	12,6 (8,4, 20,8)	6,5 (5,5, 7,2)

SSP = supervivencia libre de progresión; RO = respuesta objetiva

* Estratificado por región del mundo (Estados Unidos, Europa occidental, otros), número de pautas de quimioterapia previas para la enfermedad localmente avanzada o metastásica (0-1 frente a >1) y enfermedad visceral frente a no visceral.

† El segundo análisis intermedio de la SG se realizó cuando se observaron 331 acontecimientos, y los resultados se presentan en esta tabla.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de la Supervivencia Libre de Progresión evaluada por el CIE en el EMILIA

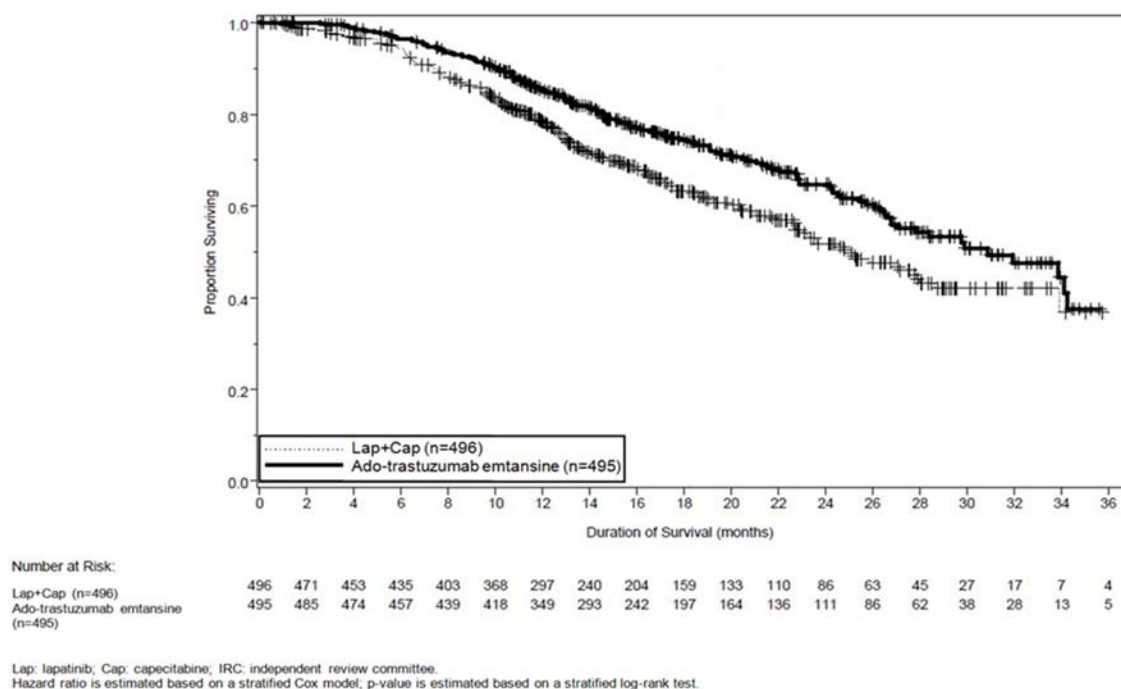


De izquierda a derecha y de arriba abajo: Progresion-Free Survival Rate; Lap+Cap (n = 496); Ado-trastuzumab emtansine (n = 495); Time (Months); Number at Risk: Lap: lapatinib; Cap: capecitabine; IRC: independent review committee; Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

De izquierda a derecha y de arriba abajo: Tasa de supervivencia libre de progresión; Lap+Cap (n = 496); Ado-trastuzumab emtansina (n = 495); Tiempo (meses); Número en riesgo: Lap = lapatinib; Cap =

capecitabina; CIE = comité independiente de evaluación. La razón de riesgos instantáneos se calcula basándose en un modelo de Cox estratificado; el valor de p se calcula basándose en una prueba de orden logarítmico estratificada.

Figura 2. Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia global en el EMILIA



De izquierda a derecha y de arriba abajo: Progresion Surviving; Lap+Cap (n = 496); Ado-trastuzumab emtansine (n = 495); Duration of Survival (months); Number at Risk: 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.

De izquierda a derecha y de arriba abajo: Supervivencia con progresión; Lap+Cap (n = 496); Ado-trastuzumab emtansina (n = 495); Duración de la supervivencia (meses); Número en riesgo: Lap = lapatinib; Cap = capecitabina; CIE = comité independiente de evaluación. La razón de riesgos instantáneos se calcula basándose en un modelo de Cox estratificado; el valor de p se calcula basándose en una prueba de orden logarítmico estratificada.

Cáncer de mama temprano

KATHERINE (NCT01772472) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico y abierto de 1486 pacientes con cáncer de mama temprano positivo para HER2. Los pacientes tenían que haber recibido tratamiento neoadyuvante basado en taxanos y trastuzumab con tumor invasivo residual en la mama o en los ganglios linfáticos axilares. Los pacientes recibieron radioterapia u hormonoterapia junto con el tratamiento del estudio conforme a las directrices locales. Las muestras tumorales de mama debían mostrar sobreexpresión de HER2, definida como IHQ 3+ o cociente de amplificación $HIS \geq 2,0$ determinado en un laboratorio central mediante los análisis de anticuerpo primario monoclonal de conejo anti-HER2-/neu (4B5) o cóctel de sondas dobles de ADN por HIS INFORM HER2 de Ventana. Se aleatorizó a las pacientes (1:1) para recibir KADCYLA® o trastuzumab. La aleatorización se estratificó en función del estadio clínico en el momento de la presentación, el estado relativo a los receptores hormonales, el tratamiento dirigido contra HER2 preoperatorio (trastuzumab, trastuzumab más otros fármacos dirigidos contra HER2) y la evaluación del estado ganglionar anatomopatológico después del tratamiento preoperatorio.

KADCYLA® se administró por vía intravenosa en dosis de 3,6 mg/kg el día 1 de un ciclo de 21 días. Trastuzumab se administró por vía intravenosa en una dosis de 6 mg/kg el día 1 de un ciclo de 21 días. Los pacientes recibieron tratamiento con KADCYLA® o trastuzumab durante un total de 14 ciclos, a menos que se produjera recidiva de la enfermedad, retirada del consentimiento o

toxicidad inaceptable. En el momento del análisis de los principales criterios de valoración de la eficacia, la mediana de la duración del tratamiento era de 10 meses para los pacientes tratados con KADCYLA® o con trastuzumab. Los pacientes que suspendieron el tratamiento con KADCYLA® por motivos distintos de la recidiva de la enfermedad pudieron completar el resto del tratamiento dirigido contra HER2 previsto con trastuzumab, si se consideraba apropiado en función de las reacciones adversas y el criterio del investigador.

El criterio de valoración principal de la eficacia del estudio fue la supervivencia sin enfermedad invasiva (SSEI). La SSEI se definió como el tiempo transcurrido entre la fecha de aleatorización y el primer episodio de recidiva del tumor de mama invasivo ipsilateral, recidiva del cáncer de mama invasivo local o regional ipsilateral, metástasis a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral o muerte por cualquier causa. Otros criterios de valoración de la eficacia fueron la SSEI, incluido un segundo cáncer primario distinto del de mama, la supervivencia sin enfermedad (SSE) y la supervivencia global (SG).

Los datos demográficos y las características basales del tumor de los pacientes estaban en general equilibrados entre los grupos de tratamiento. La mediana de edad era de aproximadamente 49 años (intervalo de 23-80 años), el 73 % eran de raza blanca, el 9 % eran asiáticos, el 6 % eran indios americanos o nativos de Alaska y el 3 % eran de raza negra o afroamericanos. La mayoría de los pacientes (99,7 %) eran mujeres. El reclutamiento por región fue el siguiente: 23 % en Norteamérica, 54 % en Europa y 23 % en el resto del mundo. Características pronósticas del tumor, incluido el estado relativo a los receptores hormonales (positivo: 72 %, negativo: 28 %), estadio clínico en el momento de presentación (inoperable: 25 %, operable: 75 %) y el estado anatomopatológico ganglionar después del tratamiento preoperatorio (ganglios positivos: 46 %, ganglios negativos o no evaluados: 54 %) fueron similares en todos los grupos del estudio.

La mayoría de los pacientes (77 %) habían recibido una pauta de quimioterapia neoadyuvante con antraciclinas. El 20 % de los pacientes recibió otro fármaco dirigido contra HER2 además de trastuzumab como componente del tratamiento neoadyuvante; el 94 % de estos pacientes recibió pertuzumab.

Después de una mediana de seguimiento de 40 meses, se observó una mejoría estadísticamente significativa de la SSEI en los pacientes que recibieron KADCYLA® en comparación con trastuzumab. Los datos de SG no eran definitivos en el momento del análisis de la SSEI (se produjeron 98 muertes [6,6 %] en 1486 pacientes). Los resultados de eficacia de KATHERINE se resumen en la tabla 8 y en la figura 3.

Se observaron resultados constantes con KADCYLA® en cuanto a la SSEI en subgrupos basados en los factores de estratificación, las principales características demográficas y de la enfermedad basales y los tratamientos previos.

Tabla 8. Resultados de eficacia de KATHERINE

	KADCYLA® N = 743	Trastuzumab N = 743
Supervivencia sin enfermedad invasiva (SSEI)^{1,4}		
Número (%) de pacientes que presentaron el acontecimiento	91 (12,2 %)	165 (22,2 %)
RRI [IC del 95 %] ²	0,50 [0,39, 0,64]	
Valor de p (prueba de orden logarítmico no estratificada)	<0,0001	
Tasa de pacientes sin acontecimientos al cabo de 3 años ³ [IC 95 %]	88,3 [85,8, 90,7]	77,0 [73,8, 80,7]
SSEI incluido segundo cáncer primario no mamario		

Número (%) de pacientes que presentaron el acontecimiento	95 (12,8 %)	167 (22,5 %)
RRI [IC del 95 %] ²	0,51 [0,40, 0,66]	
Tasa de pacientes sin acontecimientos al cabo de 3 años ³ [IC 95 %]	87,7 [85,2, 90,2]	76,9 [73,7, 80,1]
Supervivencia sin enfermedad (SSIE)		
Número (%) de pacientes que presentaron el acontecimiento	98 (13,2 %)	167 (22,5 %)
RRI [IC del 95 %] ²	0,53 [0,41, 0,68]	
Tasa de pacientes sin acontecimientos al cabo de 3 años ³ [IC 95 %]	87,4 [84,9, 89,9]	76,9 [73,7, 80,1]

RRI = razón de riesgos instantáneos; IC = intervalo de confianza

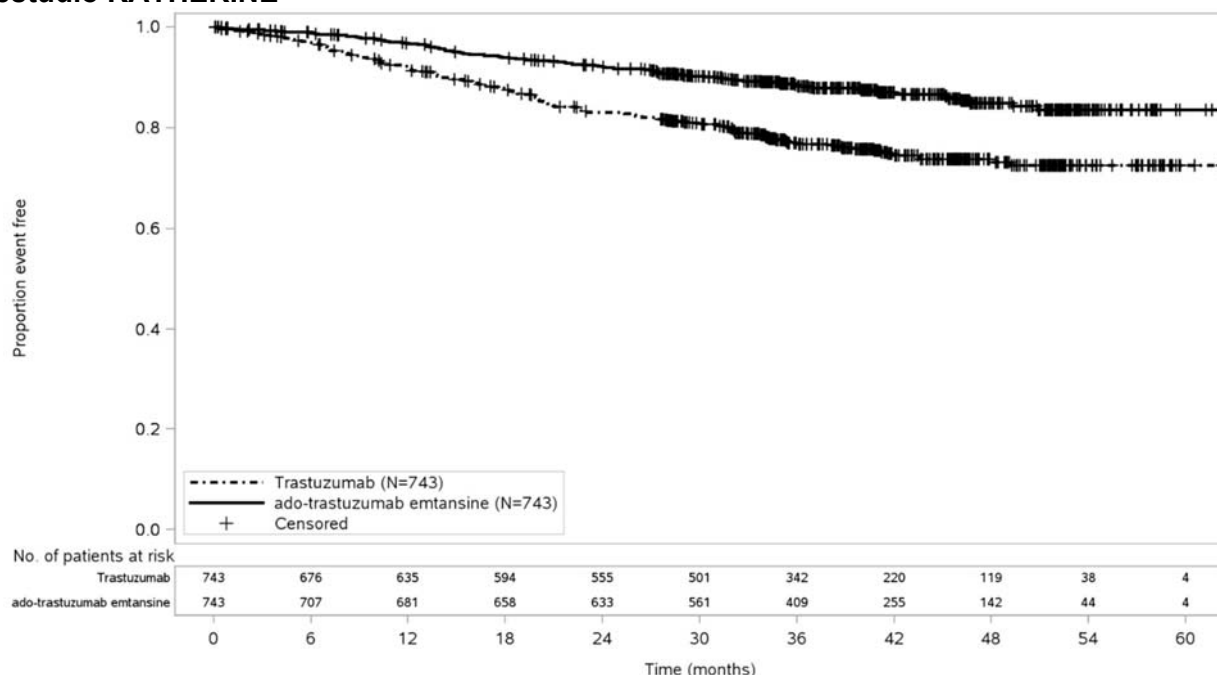
¹ Análisis jerárquico aplicado a la SSEI y la SG

² Análisis no estratificado

³ Tasa de pacientes sin acontecimientos a los 3 años calculada a partir de estimaciones de Kaplan–Meier

⁴ Datos del análisis intermedio preespecificado (67 % del número de acontecimientos para el análisis final previsto) con el valor de p en comparación con el valor alfa asignado de 0,012

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de la sobrevida libre de enfermedad invasiva en el estudio KATHERINE



De izquierda a derecha: Proportion evento free; Trastuzumab (N = 743); ado-trastuzumab emtansine (N = 743); No. of patients at risk; Time (months).

De izquierda a derecha: Proporción de pacientes sin acontecimiento; Trastuzumab (N = 743); ado-trastuzumab emtansina (N = 743); N.º de pacientes en riesgo; Tiempo (meses).

Propiedades farmacocinéticas (absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

La farmacocinética de KADCYLA® se evaluó en un estudio de fase 1 y en un análisis farmacocinético poblacional del conjugado ado-trastuzumab emtansina (CAF) utilizando datos agrupados de 5 ensayos en pacientes con cáncer de mama. Un modelo bicompartimental lineal con eliminación de primer orden del compartimento central describe adecuadamente el perfil de concentración-tiempo del CAF. Además del CAF, también se determinó la farmacocinética del anticuerpo total (trastuzumab conjugado y no conjugado) DM1. El análisis farmacocinético poblacional del CAF no indicó diferencias en la exposición a KADCYLA® en función del estado de la enfermedad (contexto adyuvante frente a metastásico).

A continuación, se resume la farmacocinética de KADCYLA®.

Distribución

Las concentraciones máximas ($C_{\text{máx.}}$) de CAF y DM1 se observaron cerca del final de la infusión. En EMILIA, la $C_{\text{máx}}$ media (DE) de CAF y DM1 en el ciclo 1 tras la administración de KADCYLA® fue de 83,4 (16,5) $\mu\text{g/ml}$ y 4,61 (1,61) ng/ml , respectivamente. En KATHERINE, la $C_{\text{máx}}$ media (DE) de CAF y DM1 en el ciclo 1 tras la administración de KADCYLA® fue de 72,6 (24,3) $\mu\text{g/ml}$ y 4,71 (2,25) ng/ml , respectivamente.

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

Según el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen de distribución central del CAF fue de 3,13 L.

Metabolismo

Los estudios *in vitro* indican que DM1, el componente de molécula pequeña de KADCYLA®, es metabolizado por CYP3A4/5. DM1 no inhibió ni indujo las enzimas principales del CYP450 *in*

vitro. En plasma humano, se detectaron los catabolitos de ado-trastuzumab emtansina MCC-DM1, Lys-MCC-DM1 y DM1 a concentraciones bajas.

Eliminación

Según el análisis farmacocinético poblacional, tras la infusión intravenosa de KADCYLA®, el aclaramiento del CAF fue de 0,68 l/día y la semivida de eliminación ($t_{1/2}$) duró aproximadamente 4 días. No se observó acumulación de KADCYLA® tras la administración repetida de infusiones intravenosas cada 3 semanas.

Según el análisis farmacocinético poblacional (n = 671), el peso corporal, la suma de los diámetros mayores de las lesiones diana según los criterios RECIST, las concentraciones de dominio extracelular (DEC) de HER2, AST, albúmina y las concentraciones basales de trastuzumab se identificaron como covariables estadísticamente significativas para la eliminación de ado-trastuzumab emtansina. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables sobre la exposición a ado-trastuzumab emtansina indica que, con la excepción del peso corporal, es improbable que estas covariables tengan un efecto clínicamente significativo sobre la exposición a KADCYLA®. Por consiguiente, se considera adecuada una dosis basada en el peso corporal de 3,6 mg/kg cada 3 semanas sin corrección respecto a otras covariables.

Efecto de la disfunción renal

Un análisis farmacocinético poblacional realizado en 668 pacientes con insuficiencia renal moderada (CLcr 30-59 ml/min, n = 53) o leve (CLcr 60-89 ml/min, n = 254), indica que la farmacocinética del CAF no se ve afectada por la insuficiencia renal leve o moderada en comparación con la función renal normal (CLcr $\geq$ 90 ml/min, n = 361). Se dispone de datos de un solo paciente con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) [véase *Insuficiencia hepática*].

Efecto de la disfunción hepática

El hígado es un órgano principal en la eliminación de DM1 y los catabolitos que contienen DM1. La farmacocinética de ado-trastuzumab emtansina y de los catabolitos que contienen DM1 se evaluó tras la administración de 3,6 mg/kg de KADCYLA® a pacientes con cáncer de mama metastásico positivo para 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 similares entre los pacientes con y sin disfunción hepática.
- Las exposiciones sistémicas (AUC) de ado-trastuzumab emtansina en el ciclo 1 en pacientes con disfunción hepática leve o moderada fueron aproximadamente un 38 % y un 67 % menores que las de pacientes con función hepática normal, respectivamente. La exposición a trastuzumab emtansina (AUC) en el ciclo 3 después de la administración repetida en pacientes con disfunción hepática leve o moderada estuvo dentro del intervalo observado en pacientes con función hepática normal.

KADCYLA® no se ha estudiado en pacientes con disfunción hepática grave (clase C de Child-Pugh).

Efectos de la edad y la raza

Según 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 un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de ado-trastuzumab emtansina.

Datos no clínicos sobre seguridad:

Carcinogénesis, mutagénesis, alteración de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con ado-trastuzumab emtansina.

DM1 se mostró aneugénico o clastógeno en un ensayo *in vivo* de los micronúcleos en médula ósea de rata con dosis únicas a exposiciones comparables a las concentraciones máximas

medias de DM1 medidas en seres humanos tratados con KADCYLA®. DM1 no fue mutágeno en un ensayo *in vitro* de retromutación bacteriana (ensayo de Ames).

A tenor de los resultados de los estudios de toxicidad en animales, KADCYLA® puede alterar la fertilidad en seres humanos. En un estudio de toxicidad con dosis únicas de ado-trastuzumab emtansina en ratas, se observó degeneración de los túbulos seminíferos con hemorragia en los testículos asociada con aumento de peso de los testículos y epidídimos a un nivel de dosis gravemente tóxico (60 mg/kg; aproximadamente 4 veces la exposición clínica basada en el AUC). La misma dosis en ratas hembra produjo signos de hemorragia y necrosis del cuerpo lúteo en los ovarios. En monos tratados con ado-trastuzumab emtansina una vez cada tres semanas durante 12 semanas (cuatro dosis) en dosis de hasta 30 mg/kg (unas 7 veces la exposición clínica basada en el AUC), se observaron disminuciones del peso de epidídimos, próstata, testículos, vesículas seminales y útero, aunque la interpretación de estos efectos no está clara debido a la variada madurez sexual de los animales incluidos.

Toxicología y farmacología en animales

En monos, el tratamiento con dosis de ado-trastuzumab emtansina de hasta 30 mg/kg (unas 7 veces la exposición clínica basada en el AUC) produjo 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 de la médula espinal. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción del componente citotóxico DM1, existe potencial clínico de neurotoxicidad [véase *Advertencias especiales y precauciones de uso*].

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

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

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

Con una jeringa estéril, inyéctense lentamente 5 mL de agua esterilizada para inyectables en un bulbo con 100 mg u 8 mL de agua esterilizada para inyectables en un bulbo con 160 mg de KADCYLA®.

Agítese suavemente el bulbo hasta la total disolución. ¡NO DEBE AGITARSE VIGOROSAMENTE EL BULBO!

Consérvese entre 2 – 8 °C el bulbo con KADCYLA® reconstituido. Deséchese después de 24 horas la cantidad no utilizada de KADCYLA®.

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

Instrucciones para la dilución

Determinar el volumen de solución requerido partiendo de una dosis de 3,6 mg de KADCYLA®/kg de peso (ver pauta de reducción posológica):

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

Extraer del bulbo la cantidad apropiada de solución y añadir a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de solución salina al 0,45 % o de solución salina fisiológica (0,9 %). No deben utilizarse soluciones glucosadas (5 %). La solución salina al 0,45 % puede utilizarse sin filtro de 0,2 µm o 0,22 µm de polietersulfona (PES) en línea. Si se utiliza solución salina fisiológica (0,9 %) para la infusión, es necesario el uso de un filtro de 0,2 µm o 0,22 µm de polietersulfona (PES) en línea.

Una vez preparada la infusión, administrar inmediatamente. Si no se utiliza inmediatamente, la infusión puede conservarse hasta 24 horas en un refrigerador a 2 – 8 °C. Durante la conservación no se debe congelar ni agitar la infusión.

Incompatibilidades

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

KADCYLA® no se debe mezclar o diluir con otros medicamentos.

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducos

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

En lo que respecta al uso y la eliminación de las jeringas y otros objetos punzocortantes, se seguirán estrictamente las siguientes indicaciones:

- Nunca se deben reutilizar las agujas ni las jeringas.
- Todas las agujas y las jeringas deben colocarse en un recipiente desechable para objetos punzocortantes.

Se deben seguir las normas locales para el proceso de eliminación de los medicamentos no utilizados o caducados o del material de desecho.

Fecha de aprobación / revisión del texto: 2025-10-08.