

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA[®] F.F. SOLUCIÓN

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

Kadcyla[®]

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

Trastuzumab emtansina

3. FORMA FARMACÉUTICA Y FORMULACIÓN

Solución

Cada frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Trastuzumab emtansina	100 mg
Excipiente	cs

Diluyente recomendado: agua estéril para uso inyectable 5 mL

ó

Cada frasco ampula con polvo liofilizado contiene:

Trastuzumab emtansina	160 mg
Excipiente	cs

Anticuerpo monoclonal humanizado anti-HER2 de origen ADN recombinante expresado en células de ovario de hámster chino (CHO).

Diluyente recomendado: agua estéril para uso inyectable 8 mL

4. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Cáncer de mama

Cáncer de mama metastásico (CMm)

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

5. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA PROPIEDADES FARMACOCINÉTICAS

Absorción

Kadcyla[®] es administrado por vía intravenosa (IV). No se han realizado estudios por otras vías de administración.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA[®] F.F. SOLUCIÓN

Distribución

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

Los pacientes en el estudio TDM4370g/BO21977 que recibieron 3.6 mg/kg de Kadcyla[®] por vía intravenosa cada 3 semanas tuvieron una concentración sérica máxima (C_{máx}) promedio de trastuzumab emtansina de 83.4 (\pm 16.5) μ g/mL. Con base en el análisis de farmacocinética en la población, después de la administración intravenosa, el volumen de distribución central de trastuzumab emtansina fue (3.13 L) y se aproximó al del volumen plasmático.

Metabolismo

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

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

Eliminación

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

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA[®] F.F. SOLUCIÓN

Farmacocinética en Poblaciones Especiales

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

Uso geriátrico

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

Disfunción renal

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

Disfunción hepática

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

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

No se ha estudiado a Kadcyla[®] en pacientes con disfunción hepática severa (Child-Pugh clase C).

PROPIEDADES FARMACODINÁMICAS

Mecanismo de Acción

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

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

Trastuzumab emtansina tiene los mecanismos de acción tanto de trastuzumab como de DM1.

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

Estudios Clínicos / Eficacia

Eficacia

Cáncer de Mama Metastásico

Se realizó un estudio de fase III, aleatorizado, multicéntrico, internacional, abierto (TDM4370g/BO21977) en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo, no resecable, localmente avanzado, o CMM, que habían recibido previamente una terapia con taxano y trastuzumab, incluyendo pacientes que habían recibido terapia previa con trastuzumab y un taxano en el escenario adyuvante y que recayeron a los seis meses de completar la terapia adyuvante. Antes de su inclusión, se requería tomar muestras de tumores de mama para la confirmación central de enfermedad HER2 positiva, definida como una puntuación de 3+ por inmunohistoquímica (IHC, *por sus siglas en inglés*) o amplificación del gen por hibridación *in situ* (ISH, *por sus siglas en inglés*). Las características basales de los pacientes y tumores estuvieron bien balanceadas entre grupos de tratamiento. Para los pacientes aleatorizados a trastuzumab emtansina, la mediana de la edad fue 53 años, la mayoría de los pacientes eran mujeres (99.8%), la mayoría eran caucásicos (72%), y 57% tenían enfermedad positiva para receptor de estrógeno y/o receptor de progesterona. El estudio comparó la seguridad y eficacia de trastuzumab emtansina con la de lapatinib más capecitabina. Se aleatorizaron en total 991 pacientes a trastuzumab emtansina o lapatinib más capecitabina, como se indica:

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

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

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

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

Tabla 1 Resumen de eficacia del estudio TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

		Lapatinib+Capecitabina N=496	Trastuzumab Emtansina N= 495
Objetivos primarios			
SLP valorada por CRI			
Número (%) de pacientes con evento	304 (61.3%)	265 (53.5%)	
Mediana de la Duración de SLP (meses)	6.4	9.6	
HR (estratificado*)		0.650	
IC 95% para HR		(0.549 , 0.771)	
Valor p (Prueba de rangos logarítmicos, estratificada*)		<0.0001	
Supervivencia Global**			
Número (%) de pacientes que fallecieron	182 (36.7%)	149 (30.1%)	
Mediana de la Duración de la supervivencia (meses)	25.1	30.9	
HR (estratificado*)		0.682	
IC 95% para HR		(0.548, 0.849)	
Valor p (Prueba de rangos logarítmicos*)		0.0006	
Tasa primordial de supervivencia a 1 año (IC 95%)	78.4% (74.62, 82.26)	85.2% (81.99, 88.49)	
Tasa primordial de supervivencia a 2 años (IC 95%)	51.8% (45.92, 57.73)	64.7% (59.31, 70.19)	

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

Objetivos secundarios		
SLP valorada por el investigador		
Número (%) de pacientes con evento	335 (67.5%)	287 (58.0%)
Mediana de la Duración de SLP (meses)	5.8	9.4
HR (IC 95%)	0.658 (0.560, 0.774)	
Valor p (prueba de rango-logaritmo*)	<0.0001	
Tasa de respuesta objetivo		
Pacientes con enfermedad mensurable	389	397
Número de pacientes con TRO (%)	120 (30.8%)	173 (43.6%)
Dif, (CI del 95%)	12.7% (6.0%, 19.4%)	
Valor p (prueba de Chi cuadrado Mentel-Haenszel*)	0.0002	
Duración de la respuesta objetivo (meses)		
Número de pacientes con TRO	120	173
IC 95% mediano	6.5 (5.5, 7.2)	12.6(8.4, 20.8)
Tiempo hasta la evolución de los síntomas		
Número de pacientes evaluables	445	450
Número (%) de pacientes con evento	257 (57.8%)	246 (54.7%)
Mediana del Tiempo hasta el evento (meses)	4.6	7.1
HR, IC 95%	0.796 (0.667, 0.951)	
Valor p (prueba de rango-logaritmico*)	0.0121	

SLP: supervivencia libre de progresión; TRO: tasa de respuesta objetiva

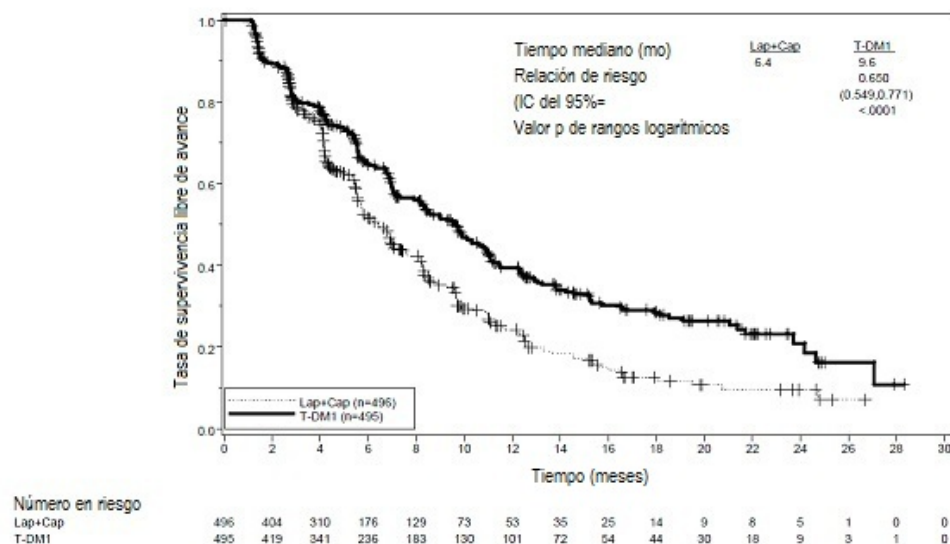
* Estratificada por: región del mundo (Estados Unidos, Europa Occidental, Otra), número de regímenes previos de quimioterapia para enfermedad localmente avanzada o enfermedad metastásica (0-1 vs. > 1) y enfermedad visceral vs. enfermedad no visceral.

** El primer análisis interino de la supervivencia global (SG) se realizó al momento del análisis de SLP primario. Se observó un efecto sólido del tratamiento, pero no se cruzó el límite de eficacia pre-especificado. Se hizo un segundo análisis interino de la SG cuando se observaron 331 eventos de SG y los resultados se presentan en esta tabla

Se observó un beneficio del tratamiento en el subgrupo de pacientes que no habían recibido ninguna terapia sistémica contra el cáncer previa en el escenario metastásico (n = 118); las proporciones de riesgo de SLP y SG fueron 0.51 (IC del 95%: 0.30, 0.85) y 0.61 (IC del 95%: 0.32, 1.16), respectivamente. La mediana de SLP y SG para el grupo de Kadcylla® fue de 10.8 meses y no se alcanzó, respectivamente, en comparación con 5.7 meses y 27.9 meses, respectivamente, para el grupo de lapatinib más capecitabina.

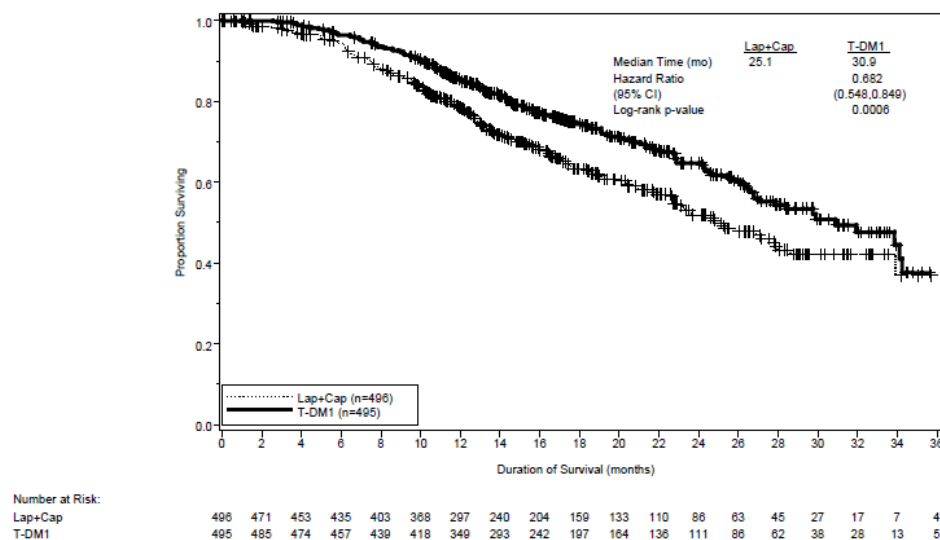
INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

Figura 1 Curva de Kaplan-Meier para la supervivencia libre de progresión evaluada por el CRI



T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina; CRI: comité de revisión independiente
 El HR se basa en un modelo de Cox estratificado; el valor p se calcula con base en una prueba de rangos logarítmicos.

Figure 2 Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global



T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabine.
 Hazard ratio is estimated based on a stratified Cox model; p-value is estimated based on a stratified log-rank test.

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina
 El HR se basa en un modelo de Cox estratificado; el valor p se calcula con base en una prueba de rangos logarítmicos.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

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

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

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

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

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

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

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe la posibilidad de presentar una respuesta inmunitaria a trastuzumab emtansina. Entre 836 pacientes de seis estudios clínicos evaluados en distintos puntos de corte longitudinal para detectar respuestas a anticuerpos antiterapéuticos (ATA) a Kadcyla®, 44 pacientes (5.3%) obtuvieron un resultado positivo a anticuerpos anti-Kadcyla en uno o más cortes posteriores a la dosis; 28 de ellos obtuvieron un resultado negativo en las muestras basales. Aún no se conoce la importancia clínica de los anticuerpos anti-trastuzumab emtansina.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA[®] F.F. SOLUCIÓN

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

6. CONTRAINDICACIONES

Kadcyla[®], está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad al trastuzumab emtansina o a cualquiera de sus excipientes. No se use en el embarazo ni la lactancia.

7. PRECAUCIONES GENERALES

General

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

Toxicidad pulmonar

Se han reportado casos de enfermedad pulmonar intersticial, incluyendo neumonitis, en algunos casos causando síndrome de dificultad respiratoria o un resultado fatal, en estudios clínicos con Kadcyla[®] (*ver sección 9. Reacciones secundarias y adversas*). Los signos y síntomas incluyen disnea, tos, fatiga e infiltrados pulmonares.

Se recomienda suspender permanentemente el tratamiento con Kadcyla[®] en pacientes con diagnóstico de enfermedad pulmonar intersticial o neumonitis.

Los pacientes con disnea en reposo debido a complicaciones de una malignidad avanzada y comorbilidades pueden tener un mayor riesgo de eventos pulmonares.

Hepatotoxicidad

Se ha observado hepatotoxicidad, predominantemente en forma de incrementos asintomáticos en las concentraciones de transaminasas séricas (transaminitis grado 1-4), bajo el tratamiento con Kadcyla[®] en estudios clínicos (*ver sección 9. Reacciones secundarias y adversas*).

En general, las elevaciones de transaminasas fueron transitorias y presentaron una elevación pico el día 8 después de la terapia y una recuperación posterior a grado 1 o menos antes del siguiente ciclo. También se ha observado un efecto acumulativo de Kadcyla[®] en las transaminasas. Los pacientes con transaminasas elevadas mejoraron a grado 1 o al valor normal dentro de un lapso de 30 días desde la última dosis de Kadcyla[®] en la mayoría de los casos. En estudios clínicos se han observado trastornos hepatobiliares graves, incluyendo hiperplasia regenerativa nodular y algunos con desenlace mortal debido a la lesión hepática inducida por el medicamento. Es posible que los casos observados se hayan confundido con enfermedades concomitantes y/o medicamentos concomitantes con potencial hepatotóxico conocido.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

La función hepática debe monitorearse antes del inicio del tratamiento y de cada dosis de Kadcyła®. Las reducciones o interrupción de la dosis por aumento en las transaminasas y bilirrubina total en suero se especifican en la *sección 13. Dosis y Vía de Administración*.

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

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

Disfunción Ventricular Izquierda

Los pacientes tratados con Kadcyła® tienen mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda. Se ha observado una fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) < 40% en pacientes tratados con Kadcyła®, por lo que existe el riesgo potencial de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática. Se debe realizar una prueba de función cardíaca estándar (ecocardiograma o ventriculografía (MUGA, *por sus siglas en inglés*) antes del inicio y a intervalos regulares (por ej., cada tres meses) durante el tratamiento con Kadcyła®. No se ha estudiado el tratamiento con Kadcyła® en pacientes con FEVI <50% antes de iniciar el tratamiento. En la *sección 13. Dosis y Vía de administración* se dan pautas específicas para la modificación de la dosis y la suspensión del tratamiento.

Reacciones Relacionadas con la Infusión

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

Se han reportado reacciones relacionadas con la infusión, caracterizadas por uno o más de los siguientes síntomas - enrojecimiento, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo y taquicardia - en estudios clínicos de Kadcyła®. En general, los síntomas no fueron graves (*ver sección 9. Reacciones secundarias y adversas*). En la mayoría de los pacientes, las reacciones se resolvieron después de unas horas o un día después de terminada la infusión. Se debe interrumpir el tratamiento con Kadcyła® en pacientes con IRR graves. Se debe suspender permanentemente el tratamiento con Kadcyła® en caso de una reacción relacionada con la infusión que ponga en riesgo la vida (*ver sección 13. Dosis y Vía de administración*).

Reacciones de Hipersensibilidad

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

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

Hemorragia

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

Trombocitopenia

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

Se debe mantener bajo monitoreo estrecho a los pacientes con trombocitopenia ($< 100,000/\text{mm}^3$) y a los pacientes bajo tratamiento anticoagulante mientras reciban tratamiento con Kadcyła®. Se recomienda monitorear los recuentos plaquetarios antes de cada dosis de Kadcyła®. No se ha estudiado Kadcyła® en pacientes con recuentos plaquetarios $< 100,000/\text{mm}^3$ antes de iniciar el tratamiento. En caso de una disminución en el recuento plaquetario a Grado 3 o mayor ($< 50,000/\text{mm}^3$), no administrar Kadcyła® hasta que los recuentos plaquetarios se recuperen a Grado 1 ($\geq 75,000/\text{mm}^3$). Ver sección 13. *Dosis y Vía de administración*.

Neurotoxicidad

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

Extravasación

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA[®] F.F. SOLUCIÓN

Efectos en la capacidad de conducir o de operar maquinaria

No se han hecho estudios para evaluar los efectos en la capacidad de conducir o de operar maquinaria. Debe advertirse a los pacientes que sientan síntomas relacionadas a la infusión de no manejar u operar maquinaria hasta que los síntomas desaparezcan completamente.

Pruebas de Laboratorio

Ver sección de Hepatotoxicidad y trombocitopenia.

8. RESTRICCIONES DE USO EN EMBARAZO Y LACTANCIA

Embarazo

No se han realizado estudios clínicos de Kadcylo[®] en mujeres embarazadas. No se han realizado estudios de toxicología reproductiva y del desarrollo con Kadcylo[®].

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

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

Mujeres fértiles

Se debe recomendar a las pacientes el uso de anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con Kadcylo[®] y durante al menos 7 meses después de concluir el mismo.

Lactancia

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

RESTRICCIONES DE USO EN POBLACIÓN ESPECIAL

Uso Pediátrico

No se han establecido la seguridad y eficacia de Kadcylo[®] en niños menores de 18 años.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

Uso geriátrico

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

Disfunción renal

Ver sección 13. Dosis y Vía de Administración en Instrucciones Posológicas Especiales y 5. Farmacocinética y Farmacodinamia.

Disfunción hepática

Ver sección 13. Dosis y Vía de Administración en Instrucciones Posológicas Especiales y 5. Farmacocinética y Farmacodinamia.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Estudios clínicos

Se ha evaluado la seguridad de Kadcyla® en 1871 pacientes en estudios clínicos. La Tabla 2 resume las reacciones adversas al medicamento (RAM) reportadas en asociación con el uso de Kadcyla® en estudios clínicos.

En esta sección, se utilizaron las siguientes categorías de frecuencia: muy común ($\geq 1/10$), común ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco común ($\geq 1/1,000$ a $< 1/100$).

Tabla 2 Resumen de reacciones adversas al medicamento en pacientes tratados con Kadcyla®

Reacción (MedDRA)	Kadcyla®		
Clase de órganos por sistema	Todos los grados (%) (n=1871)	Grado 3 - 5 (%) (n=1871)	Categoría de frecuencia
Trastornos de la sangre y sistema linfático			
Trombocitopenia	24.9	8.7	muy común
Anemia	14.6	3.8	muy común
Neutropenia	8.1	2.6	común
Trastornos cardiacos			
Disfunción Ventricular Izquierda	2.2	0.4	común
Trastornos de los ojos			
Resequedad ocular	5.7	0.0	común

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA[®] F.F. SOLUCIÓN

Reacción (MedDRA)	Kadcyla [®]		
Clase de órganos por sistema	Todos los grados (%) (n=1871)	Grado 3 - 5 (%) (n=1871)	Categoría de frecuencia
Incremento en el lagrimeo	4.1	0.0	común
Visión borrosa	4.0	0.0	común
Conjuntivitis	3.8	0.0	común
Trastornos gastrointestinales			
Náusea	40.0	0.8	muy común
Estreñimiento	23.7	0.4	muy común
Vómito	19.9	1.0	muy común
Diarrea	19.2	0.7	muy común
Resequedad bucal	16.0	<0.1	muy común
Dolor abdominal	15.9	0.9	muy común
Estomatitis	15.4	0.1	muy común
Dispepsia	8.0	0.1	común
Trastornos generales y de la administración			
Fatiga	36.8	2.5	muy común
Pirexia	23.0	0.2	muy común
Astenia	16.3	1.1	muy común
Escalofríos	10.3	<0.1	muy común
Edema periférico	8.1	0.1	común
Trastornos hepatobiliares			
Insuficiencia hepática	0.1	0.1	poco frecuente
Hiperplasia regenerativa nodular	0.1	0.0	poco común
Hipertensión portal	0.3	0.1	poco común
Trastornos del sistema inmune			
Hipersensibilidad al fármaco	2.6	0.1	común
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías urinarias	11.9	0.4	muy común
Lesión, envenenamiento y trastornos por el procedimiento			
Reacción relacionada con la infusión	4.0	0.3	común

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

Reacción (MedDRA)	Kadcyla®		
Clase de órganos por sistema	Todos los grados (%) (n=1871)	Grado 3 - 5 (%) (n=1871)	Categoría de frecuencia
Investigaciones			
Incremento en las transaminasas	24.2	7.2	muy común
Incremento en fosfatasa alcalina sérica	5.3	0.5	común
Trastornos del metabolismo y la nutrición			
Hipocalcemia	11.0	2.4	muy común
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo			
Dolor musculoesquelético	35.5	2.4	muy común
Artralgia	18.9	0.6	muy común
Mialgia	12.94	0.3	muy común
Trastornos del sistema nervioso			
Dolor de cabeza	28.1	0.6	muy común
Neuropatía periférica	22.8	1.3	muy común
Mareos	9.5	0.2	común
Disgeusia	6.4	0.0	común
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	11.7	0.2	muy común
Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino			
Epistaxis	24.3	0.4	muy común
Tos	19.5	0.1	muy común
Disnea	13.4	1.5	muy común
Neumonitis	0.7	0.1	poco común
Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo			
Erupción	12.4	0.3	muy común
Prurito	6.0	<0.1	común
Trastornos vasculares			
Hemorragia	34.8	2.2	muy común
Hipertensión	6.5	1.7	común

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA[®] F.F. SOLUCIÓN

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

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

11. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

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

Tabla 3 Anormalidades de Laboratorio en los Pacientes del Estudio TDM4370g/BO21977

Parámetro	Trastuzumab Emtansina		
	Todos los grados %	Grado 3 %	Grado 4 %
Hepático			
Incremento en la Bilirrubina	21	<1	0
Incremento en la AST	98	8	<1
Incremento en la ALT	82	5	<1
Hematológico			
Disminución en las Plaquetas	85	14	3
Disminución en la Hemoglobina	63	5	1
Disminución en los Neutrófilos	41	4	<1
Potasio			
Disminución en el Potasio	35	3	<1

12. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Carcinogenicidad

No se han hecho pruebas de carcinogenicidad de trastuzumab emtansina.

Mutagenicidad

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA[®] F.F. SOLUCIÓN

Teratogenicidad

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

Afección de la Fecundidad

No se han realizado estudios específicos sobre fecundidad con trastuzumab emtansina. Sin embargo, con base en los resultados de estudios generales de toxicidad animal, se pueden esperar efectos adversos sobre la fecundidad.

13. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Vía de administración intravenosa.

Para evitar errores en la administración del medicamento, es importante verificar las etiquetas de los frascos, para asegurarse de que el fármaco que se está preparando y administrando es Kadcylo[®] (trastuzumab emtansina) y no trastuzumab.

La terapia con Kadcylo[®] sólo se debe administrar bajo supervisión de un profesional médico con experiencia en el tratamiento de pacientes con cáncer.

Los pacientes tratados con Kadcylo[®] deben tener estatus tumoral para HER2 positivo, definido como una puntuación de 3+ por inmunohistoquímica (IHQ) o una proporción de ≥ 2.0 por hibridación *in situ* (ISH) evaluada mediante una prueba validada.

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

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

La reconstitución y dilución de Kadcylo[®] debe ser realizada por un profesional de la atención médica y se debe administrar como infusión intravenosa (*ver sección 14. Manifestaciones y manejo de la sobredosificación o ingesta accidental*). No se debe administrar como bolo intravenoso.

Esquema

La dosis recomendada de Kadcylo[®] es 3.6 mg/kg administrada como infusión intravenosa cada 3 semanas (ciclo de 21 días) hasta la progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

La dosis inicial se administra como infusión intravenosa de 90 minutos. Se debe mantener a los pacientes bajo observación durante la infusión, y durante al menos 90 minutos después de la dosis inicial,

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA[®] F.F. SOLUCIÓN

observando si se presenta fiebre, escalofríos, u otra reacción relacionada con la infusión. Se debe monitorear de cerca el sitio de infusión para detectar posible infiltración subcutánea durante la administración del fármaco (*ver sección 7. Precauciones generales, extravasación*).

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

La tasa de infusión de Kadcylo[®] se debe disminuir o interrumpir en caso de que el paciente desarrolle síntomas relacionados con la infusión (*ver sección 7. Precauciones generales*). Suspenda Kadcylo[®] en caso de reacciones a la infusión que pongan en riesgo la vida.

Retraso en la dosis o dosis faltante

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

Modificaciones en la dosis

Para el manejo de los eventos adversos sintomáticos es posible que se requiera una interrupción temporal, una reducción de dosis o suspensión del tratamiento con Kadcylo[®], según se indica en las pautas de las Tablas 4-8.

La dosis de Kadcylo[®] no se debe aumentar después de hacer una reducción en la misma.

Tabla 4 Esquema de Reducción de Dosis

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

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

Tabla 5 Lineamientos de Modificación de Dosis por Incremento en las Transaminasas (AST/ALT)

(ver sección 7. Precauciones generales, Hepatotoxicidad)

Grado 2 (> 2.5 a $\leq 5 \times$ el LSN)	Grado 3 (> 5 a $\leq 20 \times$ el LSN)	Grado 4 ($> 20 \times$ el LSN)
Tratar al mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcylo® hasta que AST/ALT se recuperen a Grado ≤ 2 , y luego reducir un nivel de dosis.	Suspender Kadcylo®
ALT = alanina transaminasa; AST = aspartato transaminasa; LSN = límite superior normal.		

Tabla 6 Lineamientos para la Modificación de la Dosis en Caso de Hiperbilirrubinemia

(ver sección 7. Precauciones generales, Hepatotoxicidad)

Grado 2 (> 1.5 a $\leq 3 \times$ el LSN)	Grado 3 (> 3 a $\leq 10 \times$ el LSN)	Grado 4 ($> 10 \times$ el LSN)
No administrar Kadcylo® hasta que la bilirrubina total se recupere a Grado ≤ 1 , y seguir tratando al mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcylo® hasta que la bilirrubina total se recupere a Grado ≤ 1 y reducir un nivel de dosis.	Suspender Kadcylo®

Tabla 7 Lineamientos para la Modificación de la Dosis en Caso de Trombocitopenia

(ver sección 7. Precauciones generales, Trombocitopenia)

Grado 3	Grado 4
25,000 a $< 50,000/\text{mm}^3$	$< 25,000/\text{mm}^3$
No administrar Kadcylo® hasta que el recuento plaquetario se recupere a \leq Grado 1 ($\geq 75,000/\text{mm}^3$), y seguir tratando al mismo nivel de dosis.	No administrar Kadcylo® hasta que el recuento plaquetario se recupere a \leq Grado 1 ($\geq 75,000/\text{mm}^3$), y reducir un nivel de dosis.

Tabla 8 Modificación de la dosis en Caso de Disfunción Ventricular Izquierda

(ver sección 7. Precauciones generales, Disfunción Ventricular Izquierda)

ICC sintomática	FEVI $< 40\%$	FEVI 40% a $\leq 45\%$ y la disminución es $\geq 10\%$ puntos con respecto al basal	FEVI 40% a $\leq 45\%$ y la disminución es $< 10\%$ puntos con respecto al basal	FEVI $> 45\%$

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

Suspender Kadcyła®	No administrar Kadcyła®. Repetir la valoración de FEVI a las 3 semanas. Si se confirma una FEVI <40%, suspender Kadcyła®.	No administrar Kadcyła®. Repetir la valoración de FEVI a las 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado a un margen de 10% con respecto al basal, suspender Kadcyła®.	Continuar el tratamiento con Kadcyła®. Repetir la valoración de FEVI a las 3 semanas.	Continuar el tratamiento con Kadcyła®.
--------------------	--	---	--	--

ICC: Insuficiencia Cardíaca Congestiva

Instrucciones Posológicas Especiales

Ancianos

No se requiere ajustar la dosis de Kadcyła® en pacientes ≥ 65 años (ver sección 8.2 Restricciones de uso en población especial. Uso geriátrico).

Niños

La seguridad y eficacia de Kadcyła® en pacientes pediátricos no se han establecido.

Disfunción Renal

No se requiere ajustar la dosis inicial de Kadcyła® en pacientes con disfunción renal leve o moderada (ver sección 5. Farmacocinética y Farmacodinamia). La necesidad potencial de ajustar la dosis en pacientes con disfunción renal grave no se puede determinar debido a que los datos son insuficientes.

Disfunción Hepática

No se requiere de ningún ajuste a la dosis inicial para los pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada (véase la sección Farmacocinética en poblaciones especiales). No se ha estudiado a Kadcyła® en pacientes con insuficiencia hepática severa. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática deberá efectuarse con precaución debido a la hepatotoxicidad conocida observada con Kadcyła® (véase la sección 7.0 Precauciones Generales).

Manejo y eliminación:

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

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

- Con una jeringa estéril, inyecte lentamente 5 mL de agua estéril para uso inyectable en el frasco de 100 mg, u 8 mL de agua estéril para uso inyectable en el frasco de 160 mg de trastuzumab emtansina.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

- Mueva el frasco con un suave movimiento rotatorio hasta que se disuelva por completo. **¡NO LO AGITE!**
- Almacene el trastuzumab emtansina reconstituido de 2 - 8°C; deseche el trastuzumab emtansina no utilizado después de 24 horas.

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

Instrucciones de dilución:

Determine el volumen de solución requerido con base en una dosis de 3.6 mg trastuzumab emtansina/kg peso corporal (*ver sección 13. Dosis y vía de administración*):

Volumen (mL) = Peso corporal (kg) x dosis (mg/kg)

20 mg/ml (concentración de la solución reconstituida)

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

Incompatibilidades

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

Empaque

Según los requerimientos locales.

Bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefina libre de látex y libre de PVC

Eliminación de medicamentos no utilizados/caducos

Se debe minimizar la liberación de los productos farmacéuticos en el medio ambiente. No se deben eliminar los medicamentos en las aguas de desecho y se debe evitar su eliminación en el agua de desecho doméstica. Utilice los “sistemas de recolección” establecidos, si es que están disponibles en su localidad.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

14. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Sobredosificación:

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

15. PRESENTACIONES

Caja con un frasco ampula con polvo liofilizado 100 mg de Trastuzumab emtansina.

Caja con un frasco ampula con polvo liofilizado 160 mg de Trastuzumab emtansina.

16. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO ALMACENAMIENTO

Frasco ampula

Los frascos ampulas se deben almacenar de 2 – 8°C.

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

Vida media de la solución reconstituida

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

La solución reconstituida no se debe congelar.

Vida media de la solución para infusión con el producto reconstituido

La solución de trastuzumab emtansina reconstituida diluida en bolsas de cloruro de polivinilo (PVC) o poliolefina libre de látex y libre de PVC con Inyección de cloruro de sodio al 0.9%, o Inyección de cloruro de sodio al 0.45%, se pueden almacenar de 2 – 8°C hasta por 24 horas antes de usarse. Es posible que se observen partículas bajo almacenamiento en caso de diluir con Inyección de cloruro de sodio al 0.9%, por lo tanto, se requiere un filtro en línea de 0.2 ó 0.22 µm (absortivo no proteico) para su administración (*ver sección 13. Dosis y vía de administración*).

No congelar la solución para infusión con el producto reconstituido.

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA KADCYLA® F.F. SOLUCIÓN

17. LEYENDAS DE PROTECCIÓN

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

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

Literatura exclusiva para médicos.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx o al correo: mexico.info@roche.com

18. NOMBRE Y DOMICILIO DEL LABORATORIO

Titular de Registro:

F. Hoffmann-La Roche Ltd.

Grenzacherstrasse 124,
4070 Basilea, Suiza

(Logo ROCHE)

Representante legal en México:

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

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

19. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. 166M2013 SSA IV