

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Kadcyla 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.  
Kadcyla 160 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

### Kadcyla 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 100 mg de trastuzumab emtansina. Tras la reconstitución, un vial de 5 ml de solución contiene 20 mg/ml de trastuzumab emtansina (ver sección 6.6).

### Kadcyla 160 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Un vial de polvo para concentrado para solución para perfusión contiene 160 mg de trastuzumab emtansina. Tras la reconstitución, un vial de 8 ml de solución contiene 20 mg/ml de trastuzumab emtansina (ver sección 6.6).

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

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

#### Cáncer de Mama Precoz (CMP)

Kadcyla, como agente único, está indicado para el tratamiento adyuvante de pacientes adultos con cáncer de mama precoz HER2-positivo que tienen enfermedad residual invasiva, en mama y/o ganglios linfáticos, tras tratamiento neoadyuvante basado en taxano y terapia dirigida a HER-2.

#### Cáncer de Mama Metastásico (CMM)

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

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

### 4.2 Posología y forma de administración

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

oncológicos (es decir, con formación para atender reacciones alérgicas/anafilácticas a la perfusión y en un entorno donde la disponibilidad de un equipo de reanimación sea inmediata (ver sección 4.4)).

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

Para evitar errores con los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no otro producto que contenga trastuzumab (p. ej. trastuzumab o trastuzumab deruxtecán).

### Posología

La dosis de trastuzumab emtansina recomendada es de 3,6 mg/kg de peso corporal, administrada en perfusión intravenosa cada 3 semanas (ciclos de 21 días).

La dosis inicial se debe administrar en perfusión intravenosa de 90 minutos. Se debe observar a los pacientes durante la perfusión y al menos hasta 90 minutos después de la primera perfusión por si se produjeran fiebre, escalofríos u otras reacciones relacionadas con la perfusión. Se debe controlar estrechamente el lugar de la perfusión por si se produjera una posible infiltración subcutánea durante la administración. En el periodo poscomercialización se han observado casos de lesión epidérmica tardía o necrosis tras extravasación (ver secciones 4.4 y 4.8).

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

Si se observan síntomas relacionados con la perfusión, se debe reducir la velocidad de perfusión o se interrumpirá la administración de trastuzumab emtansina (ver secciones 4.4 y 4.8). Trastuzumab emtansina se debe interrumpir en caso de que se produzcan reacciones a la perfusión que pongan en peligro la vida.

### Duración del tratamiento

#### *Cáncer de Mama Precoz (CMP)*

Los pacientes deben recibir tratamiento durante un total de 14 ciclos a no ser que se produzca recurrencia de la enfermedad o toxicidad no manejable.

#### *Cáncer de Mama Metastásico (CMM)*

Los pacientes deben recibir tratamiento hasta progresión de la enfermedad o toxicidad no manejable.

#### *Modificación de la dosis*

Para el manejo de las reacciones adversas sintomáticas, puede que sea necesaria la interrupción temporal, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento con trastuzumab emtansina de acuerdo con las pautas que se proporcionan en este documento y en las tablas 1 y 2.

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

**Tabla 1 Esquema de reducción de la dosis**

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

**Tabla 2 Guía para Modificación de Dosis**

Modificaciones de Dosis en Pacientes con CMP		
Reacción Adversa	Gravedad	Modificación del tratamiento
Trombocitopenia	Grado 2-3 en el día del tratamiento (25.000 a < 75.000/mm <sup>3</sup> )	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a Grado ≤ 1 (≥ 75.000/mm <sup>3</sup> ), y entonces vuelva a la dosis inicial. Si un paciente requiere 2 retrasos debido a trombocitopenia, considere reducir la dosis un nivel.
	Grado 4 en cualquier momento < 25.000/mm <sup>3</sup>	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a Grado ≤ 1 (≥ 75.000/mm <sup>3</sup> ), y entonces reducir la dosis un nivel.
Aumento de la Alanina Transaminasa (ALT)	Grado 2-3 (> 3,0 a ≤ 20 × LSN en el día del tratamiento)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que los valores de ALT se restablezcan a Grado ≤ 1, entonces reducir un nivel la dosis.
	Grado 4 (> 20 × LSN en cualquier momento)	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Aumento de la Aspartato Transaminasa (AST)	Grado 2 (> 3,0 a ≤ 5 × LSN en el día del tratamiento)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la AST vuelva a Grado ≤ 1, y entonces tratar al mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (> 5 a ≤ 20 × LSN en el día del tratamiento)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la AST se restablezca a Grado ≤ 1, y entonces reducir un nivel la dosis.
	Grado 4 (> 20 × LSN en cualquier momento)	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Hiperbilirrubinemia	TBILI > 1,0 a ≤ 2,0 × LSN en el día del tratamiento	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la concentración de bilirrubina total se restablezca a Grado ≤ 1,0 × LSN, y entonces reducir un nivel la dosis.
	TBILI > 2 × LSN en cualquier momento	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Lesión Hepática Inducida por Fármacos (ILHIF)	Transaminasas séricas > 3 × LSN y bilirrubina total concomitante > 2 × LSN	Interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina si no existe otra causa probable para la elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina, p.e. metástasis hepáticas o medicamentos concomitantes.

Hiperplasia Nodular Regenerativa (HNR)	Todos los Grados	Interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina
Neuropatía Periférica	Grado 3-4	No administrar trastuzumab emtansina hasta reducción a Grado $\leq 2$ .
Disfunción Ventricular Izquierda	FEVI < 45%	No administrar trastuzumab emtansina . Repetir valoración de la FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es < 45%, interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
	FEVI 45% a < 50% y una disminución $\geq 10$ puntos porcentuales respecto al valor inicial*	No administrar trastuzumab emtansina Medir de nuevo la FEVI en 3 semanas. Si la FEVI continúa < 50% y no se ha recuperado hasta < 10% puntos con respecto al nivel inicial, interrumpir trastuzumab emtansina.
	FEVI 45% a < 50% y una disminución < 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial*	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina. Medir de nuevo la FEVI en 3 semanas.
	FEVI $\geq 50\%$	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Insuficiencia Cardíaca	ICC sintomática, DSVI grado 3-4 o insuficiencia cardíaca grado 3-4 o insuficiencia cardíaca, grado 2 acompañada de FEVI < 45%	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Toxicidad Pulmonar	Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o neumonitis	Interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Neumonitis Relacionada con Radioterapia	Grado 2	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina si no se resuelve con tratamiento estándar.
	Grado 3-4	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.

<b>Modificaciones de Dosis en Pacientes con CMM</b>		
<b>Reacción Adversa</b>	<b>Gravedad</b>	<b>Modificación del tratamiento</b>
Trombocitopenia	Grado 3 (25.000 a < 50.000/mm <sup>3</sup> )	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a Grado ≤ 1 (≥ 75.000/mm <sup>3</sup> ), y entonces vuelva a la dosis inicial.
	Grado 4 (< 25.000/mm <sup>3</sup> )	No administrar trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a Grado ≤ 1 (≥ 75.000/mm <sup>3</sup> ), y entonces reducir la dosis un nivel.
Aumento de Transaminasas (AST/ALT)	Grado 2 (> 2,5 a ≤ 5 × LSN)	Tratar al mismo nivel de dosis.
	Grado 3 (> 5 a ≤ 20 × LSN)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que los valores de AST/ALT se restablezcan a Grado ≤ 2, entonces reducir la dosis un nivel.
	Grado 4 (> 20 × LSN)	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Hiperbilirrubinemia	Grado 2 (> 1,5 a ≤ 3 × LSN)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la concentración total de la bilirrubina se restablezca a Grado ≤ 1, y entonces vuelva a la dosis inicial.
	Grado 3 (> 3 a ≤ 10 × LSN)	No administrar trastuzumab emtansina hasta que la concentración total de la bilirrubina se restablezca a Grado ≤ 1, y entonces reducir la dosis un nivel.
	Grado 4 (> 10 × LSN)	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Lesión Hepática Inducida por Fármacos (ILHIF)	Transaminasas en suero > 3 x LSN y bilirrubina total concomitante > 2 × LSN	Interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina si no existe otra causa probable para la elevación de las enzimas hepáticas y la bilirrubina, p.e. metástasis hepáticas o medicamentos concomitantes.
Hiperplasia Nodular Regenerativa (HNR)	Todos los Grados	Interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina

Disfunción ventricular izquierda	ICC sintomática	Interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
	FEVI < 40%	No administrar trastuzumab emtansina. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si se confirma que la FEVI es < 40%, interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
	FEVI 40% a $\leq$ 45% y una disminución $\geq$ 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial.	No administrar trastuzumab emtansina. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas. Si la FEVI no se ha recuperado dentro de los 10 puntos porcentuales respecto al nivel inicial, interrumpir el tratamiento con trastuzumab emtansina.
	FEVI 40% a $\leq$ 45% y disminución < 10 puntos porcentuales respecto al valor inicial	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina. Repetir valoración de FEVI en 3 semanas.
	FEVI > 45%	Continuar el tratamiento con trastuzumab emtansina.
Neuropatía Periférica	Grado 3-4	No administrar trastuzumab emtansina hasta reducción a Grado $\leq$ 2
Toxicidad Pulmonar	Enfermedad Pulmonar Intersticial (EPI) o neumonitis	Interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina

ALT = alanina transaminasa; AST = aspartato transaminasa, ICC = Insuficiencia cardiaca congestiva, FEVI = fracción de eyección del ventrículo izquierdo, DSVI = disfunción sistólica del ventrículo izquierdo, TBILI = Bilirrubina Total, LSN = Límite superior de normalidad  
 \* Antes de empezar el tratamiento con trastuzumab emtansina.

#### *Retrasos u omisiones de dosis*

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

#### *Neuropatía periférica*

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

#### *Poblaciones especiales*

##### *Pacientes de edad avanzada*

No es necesario ajustar la dosis en pacientes  $\geq$  65 años de edad. No se dispone de datos suficientes para establecer la seguridad y la eficacia en pacientes  $\geq$  75 años de edad debido a que existen pocos datos en este subgrupo. Sin embargo, para pacientes  $\geq$  65 años de edad, el análisis del subgrupo de 345 pacientes del estudio MO28231 muestra una tendencia a mayores incidencias de AA de grado 3, 4 y 5, AAG y AA que conducen a la suspensión/interrupción del tratamiento, mostrando una incidencia similar de AA de grado 3 y superiores cuando se analizan los AA clasificados como relacionados con el medicamento.

El análisis de farmacocinética poblacional indica que la edad no tiene un efecto clínicamente relevante en la farmacocinética de trastuzumab emtansina (ver secciones 5.1 y 5.2).

### *Insuficiencia renal*

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). No se puede determinar la necesidad potencial de ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal grave debido a que no hay datos suficientes, y por consiguiente, estos pacientes deben ser controlados estrechamente.

### *Insuficiencia hepática*

No se requiere ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave. El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática se debe realizar con precaución debido a la hepatotoxicidad conocida observada con trastuzumab emtansina (ver las secciones 4.4 y 5.2).

### *Población pediátrica*

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

### Forma de administración

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

Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

## **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

## **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

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

Para evitar errores con los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyla (trastuzumab emtansina) y no otro producto que contenga trastuzumab (p. ej. trastuzumab o trastuzumab deruxtecán).

### *Trombocitopenia*

Se notificó frecuentemente trombocitopenia, o disminución del recuento de plaquetas, con trastuzumab emtansina y fue la reacción adversa más frecuente que requirió la suspensión del tratamiento (ver sección 4.8). En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron más altas en los pacientes asiáticos (ver sección 4.8).

Se recomienda comprobar los recuentos de plaquetas antes de administrar cada dosis de trastuzumab emtansina. Los pacientes que presenten trombocitopenia ( $\leq 100.000/\text{mm}^3$ ) y los pacientes que reciban anticoagulantes (p. ej. warfarina, heparina, heparinas de bajo peso molecular) deben ser vigilados estrechamente durante el tratamiento con trastuzumab emtansina. Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes con recuentos de plaquetas  $\leq 100.000/\text{mm}^3$  antes de iniciar el tratamiento. En caso de que se observen disminuciones del recuento de plaquetas de Grado 3 o mayor ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ), no se administrará trastuzumab emtansina hasta que el recuento de plaquetas se restablezca a Grado 1 ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ) (ver sección 4.2).

### *Hemorragia*

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

### *Hepatotoxicidad*

Se ha observado hepatotoxicidad, principalmente en forma de aumentos asintomáticos de las concentraciones de las transaminasas séricas (transaminitis Grado 1-4), durante el tratamiento con trastuzumab emtansina en ensayos clínicos (ver sección 4.8). Los aumentos de las transaminasas fueron generalmente transitorios, alcanzando valores máximos el día 8 tras la administración del tratamiento y restableciéndose posteriormente a Grado 1 o menor antes del ciclo siguiente. Se ha observado también un efecto acumulativo en las transaminasas (la proporción de pacientes con anomalías de ALT/AST de Grado 1-2 aumenta con los ciclos sucesivos).

En la mayoría de los casos, en los pacientes con transaminasas elevadas, las transaminasas se restablecieron a Grado 1 o a valores normales en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis de trastuzumab emtansina (ver sección 4.8).

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

Se debe monitorizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento y de administrar cada dosis. Los pacientes con un aumento de ALT respecto al valor inicial (ej. debido a metástasis hepáticas) pueden estar predispuestos a daño hepático con un riesgo mayor de acontecimiento hepático Grado 3-5 o aumento de la función hepática analizada. Las pautas para la reducción de la dosis o la interrupción del tratamiento en caso de aumentos de las transaminasas séricas y bilirrubina total se especifican en la sección 4.2.

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

Trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes con concentraciones de transaminasas séricas  $> 2,5 \times \text{LSN}$  o de bilirrubina total  $> 1,5 \times \text{LSN}$  antes de iniciar el tratamiento. El tratamiento con trastuzumab emtansina se debe interrumpir permanentemente en los pacientes que presenten concentraciones de transaminasas séricas  $> 3 \times \text{LSN}$  conjuntamente con bilirrubina total  $> 2 \times \text{LSN}$ . El tratamiento de pacientes con insuficiencia hepática se debe realizar con precaución (ver las secciones 4.2 y 5.2).

### *Neurotoxicidad*

En los ensayos clínicos con trastuzumab emtansina se ha notificado neuropatía periférica, principalmente de Grado 1 y predominantemente sensorial. Los pacientes con CMM que presentaban neuropatía periférica de Grado  $\geq 3$  y los pacientes con CMP que presentaban neuropatía periférica de Grado  $\geq 2$  en el inicio, fueron excluidos de los ensayos clínicos. El tratamiento con trastuzumab

emtansina se debe interrumpir temporalmente en los pacientes que manifiesten neuropatía periférica de Grado 3 ó 4 hasta que los síntomas se resuelvan o remitan a Grado  $\leq 2$ . Se debe controlar clínicamente a los pacientes de forma continuada para detectar signos o síntomas de neurotoxicidad.

#### *Disfunción ventricular izquierda*

Los pacientes tratados con trastuzumab emtansina tienen mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda. Se han observado valores de la fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI)  $< 40\%$  en pacientes tratados con trastuzumab emtansina, por consiguiente, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática es un riesgo potencial (ver sección 4.8). Los factores de riesgo generales para el desarrollo de un acontecimiento cardíaco y los identificados en los ensayos de trastuzumab como tratamiento adyuvante del cáncer de mama, incluyen edad a partir de 50 años, valores iniciales de FEVI bajos ( $< 55\%$ ), valores de FEVI bajos antes o después del uso de paclitaxel en el entorno adyuvante, uso previo o concomitante de medicamentos antihipertensivos, tratamiento previo con una antraciclina e IMC alto ( $> 25 \text{ kg/m}^2$ ).

Se deben realizar pruebas convencionales (ecocardiograma o ventriculografía nuclear [MUGA]) para valorar la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento y también a intervalos regulares (p. ej. cada tres meses) durante el tratamiento. En los casos que presenten disfunción ventricular izquierda, se debe retrasar o interrumpir el tratamiento, según sea necesario (ver sección 4.2).

En los ensayos clínicos se requería que los pacientes presentasen una FEVI basal  $\geq 50\%$ . Los pacientes con antecedentes de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC), arritmias cardíacas graves que requiriesen tratamiento, antecedentes de infarto de miocardio o angina de pecho inestable en los 6 meses previos a la aleatorización o disnea en reposo en la actualidad debido a la enfermedad maligna avanzada, fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Se observaron eventos de disminución de la FEVI  $> 10\%$  desde el inicio y / o ICC en un estudio observacional (BO39807) de pacientes con CMM con FEVI inicial de 40-49% en entorno real. La decisión de administrar trastuzumab emtansina en pacientes con CMM con baja FEVI sólo se debe tomar tras una cuidadosa evaluación beneficio riesgo y se debe vigilar estrechamente la función cardíaca en estos pacientes (ver sección 4.8).

#### *Toxicidad pulmonar*

En los ensayos clínicos de trastuzumab emtansina se han notificado casos de enfermedad pulmonar intersticial (EPI), incluyendo neumonitis, algunos de los cuales condujeron a síndrome de sufrimiento respiratorio agudo o a la muerte del paciente (ver sección 4.8). Los signos y síntomas incluyen disnea, tos, fatiga e infiltrados pulmonares.

Se recomienda interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina si se diagnostica EPI o neumonitis, a excepción de la neumonitis por radiación en el entorno adyuvante. En este caso para Grado  $\geq 3$  o para Grado 2 que no responda al tratamiento estándar, se debe interrumpir permanentemente el tratamiento con trastuzumab emtansina (ver sección 4.2).

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

#### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

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

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (debido a la liberación de citoquinas), que se caracterizan por uno o varios de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia. En general, estos síntomas no fueron graves

(ver sección 4.8). En la mayoría de los pacientes, estas reacciones se resolvieron transcurridas entre varias horas y un día después de terminar la perfusión. El tratamiento se debe interrumpir en pacientes con RRP graves, hasta que se observe la resolución de los signos y síntomas. La consideración de reanudar el tratamiento se debe basar en la evaluación clínica de la gravedad de la reacción. El tratamiento se deberá interrumpir permanentemente en caso de que se manifieste una reacción relacionada con la perfusión que ponga en peligro la vida (ver sección 4.2).

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

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

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

#### *Reacciones en el lugar de la inyección*

La extravasación de trastuzumab emtansina durante la inyección intravenosa puede producir dolor local. De forma excepcional, pueden producirse casos de lesiones tisulares graves y necrosis epidérmica. Si se produce una extravasación, la perfusión debe interrumpirse inmediatamente y el paciente debe ser examinado con regularidad, ya que puede producirse necrosis en los días o semanas posteriores a la perfusión.

#### *Contenido de sodio en los excipientes*

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

### **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

No se han realizado estudios específicos de interacciones.

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

### **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

#### *Anticoncepción en hombres y mujeres*

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

### Embarazo

No hay datos relativos al uso de trastuzumab emtansina en mujeres embarazadas. Trastuzumab, un componente de trastuzumab emtansina, puede causar daño o muerte fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. En el entorno poscomercialización se han notificado casos de oligohidramnios, algunos de los cuales estaban asociados con hipoplasia pulmonar fetal, en mujeres embarazadas tratadas con trastuzumab. Los estudios realizados en animales con maytansina, una entidad química estrechamente relacionada que pertenece a la misma clase de compuestos maytansinoides que DM1, sugieren que es previsible que DM1, el componente citotóxico de trastuzumab emtansina que inhibe el microtúbulo, sea teratogénico y potencialmente embriotóxico (ver sección 5.3).

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

### Lactancia

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

### Fertilidad

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

## **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de trastuzumab emtansina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es baja. Se desconoce la influencia de algunas reacciones adversas notificadas, como fatiga, cefalea, mareo y visión borrosa, sobre la capacidad para conducir o utilizar máquinas. Se debe informar a los pacientes que manifiesten reacciones relacionadas con la perfusión (sofocos, escalofríos, fiebre, disnea, hipotensión, sibilancias, broncoespasmo y taquicardia) que no conduzcan o utilicen máquinas hasta que remitan los síntomas.

## **4.8 Reacciones adversas**

### Resumen del perfil de seguridad

La seguridad de trastuzumab emtansina se ha evaluado en 2.611 pacientes con cáncer de mama en ensayos clínicos. En esta población de pacientes:

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

### Tabla de reacciones adversas

En la Tabla 3 se presentan las RAM observadas en 2.611 pacientes tratados con trastuzumab emtansina. Las RAM se enumeran a continuación de acuerdo con la clasificación por órgano y sistema (SOC) del MedDRA y por categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencia se definen como muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ), frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ), poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ), raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ), muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia y SOC, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. Las RAM se notificaron utilizando los criterios NCI-CTCAE para la evaluación de la toxicidad.

**Tabla 3** Tabla de las RAM notificadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en los ensayos clínicos

Clasificación por órgano y sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección del tracto urinario		
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia, Anemia	Neutropenia, Leucopenia	
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad al medicamento	
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Hipopotasemia	
Trastornos psiquiátricos	Insomnio		
Trastornos del sistema nervioso	Neuropatía periférica, Cefalea	Mareo, Disgeusia, Alteración de la memoria	
Trastornos oculares		Ojo seco, Conjuntivitis, Visión borrosa, Aumento del lagrimeo	
Trastornos cardiacos		Disfunción ventricular izquierda	
Trastornos vasculares	Hemorragia	Hipertensión	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Epistaxis, Tos, Disnea		Neumonitis (EPI)
Trastornos gastrointestinales	Estomatitis, Diarrea, Vómitos, Náuseas, Estreñimiento, Boca seca, Dolor abdominal	Dispepsia, Sangrado gingival	
Trastornos hepatobiliares	Transaminasas elevadas	Fosfatasa alcalina en sangre elevada, Bilirrubina en sangre elevada	Hepatotoxicidad, Insuficiencia hepática, Hiperplasia nodular regenerativa, Hipertensión portal
Trastornos de la piel y del		Erupción, Prurito,	

Clasificación por órgano y sistema	Muy frecuentes	Frecuentes	Poco frecuentes
tejido subcutáneo		Alopecia, Trastorno de las uñas, Síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, Urticaria	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor musculoesquelético, Artralgia, Mialgia		
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Fatiga, Fiebre, Astenia	Edema periférico, Escalofríos	Extravasación en la zona de inyección
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		Reacciones asociadas a la perfusión	Neumonitis por radiación

La tabla 3 muestra los datos agrupados del período de tratamiento general en los estudios de CMM (N= 1.871, mediana de ciclos de trastuzumab emtansina fue 10) y en KATHERINE (N=740 la mediana del número de ciclos fue 14).

#### Descripción de reacciones adversas seleccionadas

##### *Trombocitopenia*

Se notificó trombocitopenia, o disminución del recuento de plaquetas, en el 24,9 % de los pacientes con CMM incluidos en los ensayos clínicos con trastuzumab emtansina y fue la reacción adversa más frecuente que requirió la suspensión del tratamiento (2,6 %). Se reportó trombocitopenia en un 28,5% de los pacientes con CMP incluidos en ensayos clínicos con trastuzumab emtansina y fue la reacción adversa más reportada en todos los grados y grados  $\geq 3$ , así como la reacción adversa más reportada que dio lugar a suspensión de tratamiento (4,2%), interrupciones de dosis, y reducciones de dosis. La trombocitopenia fue de Grado 1 o 2 ( $\geq 50.000/\text{mm}^3$ ) en la mayoría de los pacientes, el punto más bajo se alcanzó hacia el día 8 y los recuentos se restablecieron generalmente a Grado 0 o 1 ( $\geq 75.000/\text{mm}^3$ ) antes de administrar la siguiente dosis planificada. En los ensayos clínicos, la incidencia y la gravedad de la trombocitopenia fueron más altas en los pacientes asiáticos. Independientemente de la raza, la incidencia de acontecimientos de Grado 3 ó 4 ( $< 50.000/\text{mm}^3$ ) fue del 8,7% en los pacientes con CMM tratados con trastuzumab emtansina y 5,7% en pacientes con CMP. Para las modificaciones de la dosis en caso de trombocitopenia, ver las secciones 4.2 y 4.4

##### *Hemorragia*

Se notificaron eventos hemorrágicos en un 34,8% de los pacientes con CMM en ensayos clínicos con trastuzumab emtansina y la incidencia de acontecimientos hemorrágicos graves (Grado  $\geq 3$ ) fue del 2,2 %. Se notificaron eventos hemorrágicos en el 29% de los pacientes con CMP y la incidencia de hemorragia grave (grado  $\geq 3$ ) fue 0,4% incluyendo un caso de Grado 5. En algunos de los casos observados, los pacientes presentaban trombocitopenia o estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante o antiplaquetario. En otros casos, no había factores adicionales de riesgo conocidos. Se han observado casos de hemorragias con resultado mortal en CMM y CMP.

##### *Transaminasas elevadas (AST/ALT)*

Se han observado elevaciones (de Grado 1-4) de las transaminasas séricas durante el tratamiento con trastuzumab emtansina en los ensayos clínicos (ver sección 4.4). Estas elevaciones fueron generalmente transitorias. Se ha observado un efecto acumulativo de trastuzumab emtansina sobre las transaminasas y los valores se restablecieron generalmente al interrumpir el tratamiento. Se notificaron elevaciones de transaminasas en el 24,2% de los pacientes de los ensayos clínicos de CMM. Se notificaron elevaciones de AST y ALT de Grado 3 ó 4 en el 4,2 y el 2,7 % de los pacientes con CMM,

respectivamente, y normalmente se produjeron en los primeros ciclos de tratamiento (1-6). Se ha notificado una elevación en las transaminasas en el 32,4% de los pacientes con CMP. Una elevación de transaminasas Grado 3 y 4 fue notificado en un 1,5% de los pacientes con CMP. En general, los acontecimientos hepáticos de Grado  $\geq 3$  no se asociaron con un resultado clínico desfavorable; los valores observados posteriormente durante el seguimiento tendieron a mostrar una recuperación a rangos que permitieron al paciente permanecer en el ensayo y continuar recibiendo el tratamiento del estudio con la misma dosis o con una dosis reducida. No se observó una relación entre la exposición a trastuzumab emtansina (AUC), la concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ) de trastuzumab emtansina, la exposición total a trastuzumab (AUC) o la  $C_{max}$  de DM1 y las elevaciones de las transaminasas. Para las modificaciones de la dosis en caso de transaminasas elevadas, ver las secciones 4.2 y 4.4.

#### *Disfunción ventricular izquierda*

Se notificó disfunción ventricular izquierda en el 2,2 % de los pacientes de los ensayos clínicos de CMM con trastuzumab emtansina. La mayoría de los acontecimientos observados fueron reducciones asintomáticas de la FEVI de Grado 1 o 2. Se notificaron acontecimientos de Grado 3 o 4 en el 0,4% de los pacientes con CMM. En un estudio observacional (BO39807), aproximadamente el 22% (7 de 32) de pacientes con CMM que inician trastuzumab emtansina con FEVI inicial de 40-49%, experimentaron una disminución de la FEVI  $> 10\%$  desde el inicio y / o ICC; la mayoría de estos pacientes presentaban otros factores de riesgo cardiovascular. Hubo disfunción ventricular izquierda en el 3,0% de los pacientes con CMP, siendo de Grado 3 ó 4 en el 0,5% de los pacientes. Para modificaciones de dosis en caso de disminución de FEVI, ver Tabla 2 en la sección 4.2 y la sección 4.4.

#### *Neuropatía periférica*

Se notificó neuropatía periférica, principalmente de Grado 1 y predominantemente sensorial en ensayos clínicos de trastuzumab emtansina. En pacientes con CMM, la incidencia general de neuropatía periférica fue de 29,0% y 8,6% para Grado  $\geq 2$ . En pacientes con CMP, la incidencia general fue de 32,3% y 10,3% para Grado  $\geq 2$ .

#### *Reacciones asociadas a la perfusión*

Las reacciones asociadas a la perfusión se caracterizan por la presencia de uno o varios de los síntomas siguientes: rubefacción, escalofríos, pirexia, disnea, hipotensión, sibilancia, broncoespasmo y taquicardia. Se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en el 4,0% de los pacientes con CMM de los ensayos clínicos con trastuzumab emtansina, observándose seis acontecimientos de Grado 3 y ninguno de Grado 4. Se reportaron reacciones asociadas a la perfusión en 1,6% de los pacientes con CMP, sin notificación de reacciones Grado 3 ó 4. Las reacciones relacionadas con la perfusión se resolvieron transcurridas entre varias horas y un día después de terminar la perfusión. No se observó una relación con la dosis en los ensayos clínicos. Para consultar las pautas para la modificación de la dosis en caso de reacciones relacionadas con la perfusión, ver las secciones 4.2 y 4.4.

#### *Reacciones de hipersensibilidad*

Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 2,6% de los pacientes con CMM de los ensayos con trastuzumab emtansina, con un acontecimiento de Grado 3 y uno de Grado 4. Se notificaron reacciones de hipersensibilidad en el 2,7% de los pacientes con CMP, siendo de Grado 3 ó 4 en el 0,4% de los pacientes. En general, la mayoría de las reacciones de hipersensibilidad fueron de intensidad leve o moderada y se resolvieron tras el tratamiento. Para las modificaciones de la dosis en caso de reacciones de hipersensibilidad, ver secciones las 4.2 y 4.4.

#### *Inmunogenicidad*

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe una potencial respuesta inmune a trastuzumab emtansina. Un total de 1.243 pacientes de siete estudios clínicos fueron evaluados en múltiples momentos en el tiempo en busca de respuestas de anticuerpos antiterapéuticos (ATA) contra trastuzumab emtansina. Después de la dosis de trastuzumab emtansina, el 5,1% (63/1.243) de los pacientes dieron positivo a los anticuerpos anti-trastuzumab emtansina en múltiples momentos en el tiempo posteriores a la dosis. En los estudios de Fase I y Fase II, el 6,4% (24/376) de los pacientes

dieron positivo para anticuerpos anti-trastuzumab emtansina. En el estudio EMILIA (TDM4370g / BO21977), el 5,2% (24/466) de los pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-trastuzumab emtansina, de los cuales 13 también fueron positivos para anticuerpos neutralizantes. En el estudio KATHERINE (BO27938), el 3,7% (15/401) de los pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-trastuzumab emtansina, de los cuales 5 también fueron positivos para anticuerpos neutralizantes. Debido a la baja incidencia de ATA, no se pueden establecer conclusiones sobre el impacto de los anticuerpos anti-trastuzumab emtansina en la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de trastuzumab emtansina.

#### *Extravasación*

En los ensayos clínicos con trastuzumab emtansina, se han observado reacciones debidas a extravasación. Estas reacciones fueron generalmente leves o moderadas e incluyeron eritema, sensibilidad, irritación de la piel, dolor o inflamación en la zona de administración de la perfusión. Estas reacciones se han observado con más frecuencia en las 24 horas siguientes a la administración de la perfusión. En el periodo poscomercialización, se han observado de forma excepcional casos de lesión epidérmica o necrosis tras extravasación en los días o semanas posteriores a la perfusión. En estos momentos, no se conoce el tratamiento específico para la extravasación de trastuzumab emtansina (ver sección 4.4).

#### Anomalías analíticas

Las Tabla 4 y 5 muestra las anomalías analíticas observadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en los ensayos TDM4370g/BO21977/EMILIA y BO27938/KATHERINE

**Tabla 4 Anomalías analíticas observadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en el ensayo TDM4370g/BO21977/EMILIA**

Parámetro	Trastuzumab emtansina (N= 490)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Hepático</b>			
Bilirrubina elevada	21	< 1	0
AST elevada	98	8	< 1
ALT elevada	82	5	< 1
<b>Hematológico</b>			
Disminución del recuento de plaquetas	85	14	3
Disminución de la concentración de hemoglobina	63	5	1
Disminución del recuento de neutrófilos	41	4	< 1
<b>Potasio</b>			
Disminución de la concentración de potasio	35	3	< 1

**Tabla 5 Anomalías analíticas observadas en pacientes tratados con trastuzumab emtansina en el ensayo BO27938/KATHERINE.**

Parámetro	Trastuzumab emtansina (N= 740)		
	Todos los grados (%)	Grado 3 (%)	Grado 4 (%)
<b>Hepático</b>			
Bilirrubina elevada	11	0	0
AST elevada	79	<1	0
ALT elevada	55	<1	0
<b>Hematológico</b>			
Disminución del recuento de plaquetas	51	4	2
Disminución de la concentración de hemoglobina	31	1	0
Disminución del recuento de neutrófilos	24	1	0
<b>Potasio</b>			
Disminución de la concentración de potasio	26	2	<1

#### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## 4.9 Sobredosis

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

## 5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

### 5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Antineoplásicos y agentes inmunomoduladores, antineoplásicos, anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados, inhibidores de HER2, código ATC: L01FD03

#### *Mecanismo de acción*

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

La conjugación de DM1 a trastuzumab confiere selectividad al agente citotóxico por las células de tumores que sobreexpresan HER2, lo que potencia el transporte intracelular de DM1 directamente hacia el interior de las células malignas. La unión a HER2 causa la internalización de trastuzumab

emtansina mediada por el receptor y la consiguiente degradación en lisosomas, lo que da lugar a la liberación de catabolitos citotóxicos que contienen DM1 (principalmente lisina-MCC-DM1).

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

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

### Eficacia clínica

#### Cáncer de Mama Precoz

##### BO27938 (KATHERINE)

BO27938 (KATHERINE) fue un ensayo aleatorizado, multicéntrico, abierto de 1.486 pacientes con cáncer de mama precoz HER2 positivo con tumor residual invasivo (pacientes que no habían logrado una respuesta patológica completa (pCR)) en la mama y/o los ganglios linfáticos axilares después de completar la terapia sistémica preoperatoria que incluyó quimioterapia y terapia dirigida a HER2. Los pacientes podían haber recibido más de una terapia dirigida a HER2. Los pacientes recibieron radioterapia y / o terapia hormonal concurrente con el tratamiento del estudio según las pautas locales. Se requirió que las muestras de tumores de mama mostraran una sobreexpresión de HER2 definida como 3+ IHC o cociente de amplificación ISH  $\geq 2,0$  determinada en un laboratorio central. Los pacientes fueron aleatorizados (1:1) para recibir trastuzumab o trastuzumab emtansina. La asignación al azar se estratificó por el estadio clínico en el momento de la presentación (operable vs. inoperable), el estado del receptor hormonal, la terapia dirigida a HER2 preoperatoria (trastuzumab, trastuzumab más el agente [s] dirigido a HER2 adicional) y el estado ganglionar patológico evaluado después de la terapia preoperatoria.

Trastuzumab emtansina se administró por vía intravenosa a 3,6 mg / kg en el día 1 de un ciclo de 21 días. Trastuzumab se administró por vía intravenosa a 6 mg / kg en el día 1 de un ciclo de 21 días. Los pacientes fueron tratados con trastuzumab emtansina o trastuzumab durante un total de 14 ciclos, a menos que haya recurrencia de la enfermedad, retirada del consentimiento o toxicidad inaceptable, lo que ocurra primero. Los pacientes que suspendieron el uso de trastuzumab emtansina podían completar la duración del tratamiento previsto para el estudio hasta 14 ciclos de terapia dirigida a HER2 con trastuzumab, si es apropiado según las consideraciones de toxicidad y la elección del investigador.

El objetivo principal de eficacia del estudio fue la supervivencia libre de enfermedad invasiva (SLEI). La SLEI se definió como el tiempo desde la fecha de la aleatorización hasta la primera aparición de recurrencia de tumor de mama invasivo ipsilateral, recurrencia de cáncer de mama invasiva local o regional ipsilateral, recurrencia a distancia, cáncer de mama invasivo contralateral o muerte por cualquier causa. Las variables secundarias incluyeron SLEI, incluido el segundo cáncer primario no mamario, la supervivencia libre de enfermedad (SLE), la supervivencia global (SG) y el intervalo libre de recurrencia a distancia (ILRD).

La demografía del paciente y las características tumorales basales se equilibraron entre los brazos de tratamiento. La edad promedio fue de aproximadamente 49 años (rango 23-80 años), 72,8% eran blancos, 8,7% eran asiáticos y 2,7% eran negros o afroamericanos. Todos menos 5 pacientes eran mujeres, 3 hombres fueron incluidos en el brazo de trastuzumab y 2 en el brazo de trastuzumab emtansina. El 22,5 por ciento de los pacientes se incluyeron en América del Norte, el 54,2% en Europa y el 23,3% en el resto del mundo. Las características pronósticas del tumor, incluido el estado del receptor hormonal (positivo: 72,3%, negativo: 27,7%), estadio clínico en el momento de la presentación (inoperable: 25,3%, operable: 74,8%) y estado ganglionar patológico después de la terapia preoperatoria (ganglios positivos: 46,4%, ganglios negativos o no evaluados: 53,6%) fueron similares en los brazos del estudio.

La mayoría de los pacientes (76,9%) habían recibido un régimen de quimioterapia neoadyuvante que contenía antraciclina. El 19,5% de los pacientes recibió otro agente dirigido a HER2 además de trastuzumab como componente de terapia neoadyuvante; el 93,8% de estos pacientes recibió pertuzumab. Todos los pacientes habían recibido taxano como parte de la quimioterapia neoadyuvante.

Se observó una mejora clínica y estadísticamente significativa en SLEI en pacientes que recibieron trastuzumab emtansina en comparación con trastuzumab (HR = 0,50, IC 95% [0,39, 0,64],  $p < 0,0001$ ). Las estimaciones a 3 años de SLEI fueron del 88,3% frente al 77,0% en los brazos de trastuzumab emtansina frente a trastuzumab respectivamente. Vea la Tabla 6 y la Figura 1.

Tabla 6 Resumen de la eficacia del estudio BO27938 (KATHERINE)

	<b>Trastuzumab N = 743</b>	<b>Trastuzumab Emtansina N = 743</b>
<b>Objetivo Primario</b>		
<b>Supervivencia Libre de Enfermedad Invasiva (SLEI)</b>		
Número (%) de pacientes con evento	165 (22,2%)	91 (12,2%)
HR [95% CI]	0,50 [0,39, 0,64]	
p-value (Log-Rank test, no estratificado)	<0,0001	
Tasa libre de evento a 3 años <sup>2</sup> ,% [95% CI]	77,02 [73,78, 80,26]	88,27 [85,81, 90,72]
<b>Objetivos secundarios<sup>1</sup></b>		
<b>Supervivencia Global (SG)</b>	56 (7,5%)	42 (5,7%)
Número (%) de pacientes con evento		
HR [95% CI]	0,70 [0,47, 1,05]	
p-value (Log-Rank test no estratificado)	0,0848	
Tasa de supervivencia a 5 años <sup>2</sup> ,% [95% CI]	86,8 [80,95, 92,63]	92,1 [89,44, 94,74]
<b>SLEI incluyendo segundo cáncer primario no mamario<sup>3</sup></b>		
Número (%) de pacientes con evento	167 (22,5%)	95 (12,8%)
HR [95% CI]	0,51 [0,40, 0,66]	
p-value (Log-Rank test, no estratificado)	<0,0001	
Tasa libre de evento a 3 años <sup>2</sup> ,% [95% CI]	76,9 [73,65, 80,14]	87,7 [85,18, 90,18]

	<b>Trastuzumab N = 743</b>	<b>Trastuzumab Emtansina N = 743</b>
<b>Supervivencia Libre de Enfermedad (SLE)<sup>3</sup></b>		
Número (%) de pacientes con evento	167 (22,5%)	98 (13,2%)
HR [95% CI]	0,53 [0,41, 0,68]	
p-value (Log-Rank test, no estratificado)	<0,0001	
Tasa libre de evento a 3 años <sup>2</sup> ,% [95% CI]	76,9 [73,65, 80,14]	87,41 [84,88, 89,93]
<b>Intervalo libre de recurrencia a distancia (DRFI)<sup>3</sup></b>		
Número (%) de pacientes con evento	121 (16,3%)	78 (10,5%)
HR [95% CI]	0,60 [0,45, 0,79]	
p-value (Log-Rank test, no estratificado)	0,0003	
Tasa libre de evento de 3 años <sup>2</sup> ,% [95% CI]	83,0 [80,10, 85,92 ]	89,7 [87,37, 92,01 ]

**Datos desde el primer análisis intermedio 25 de julio de 2018**

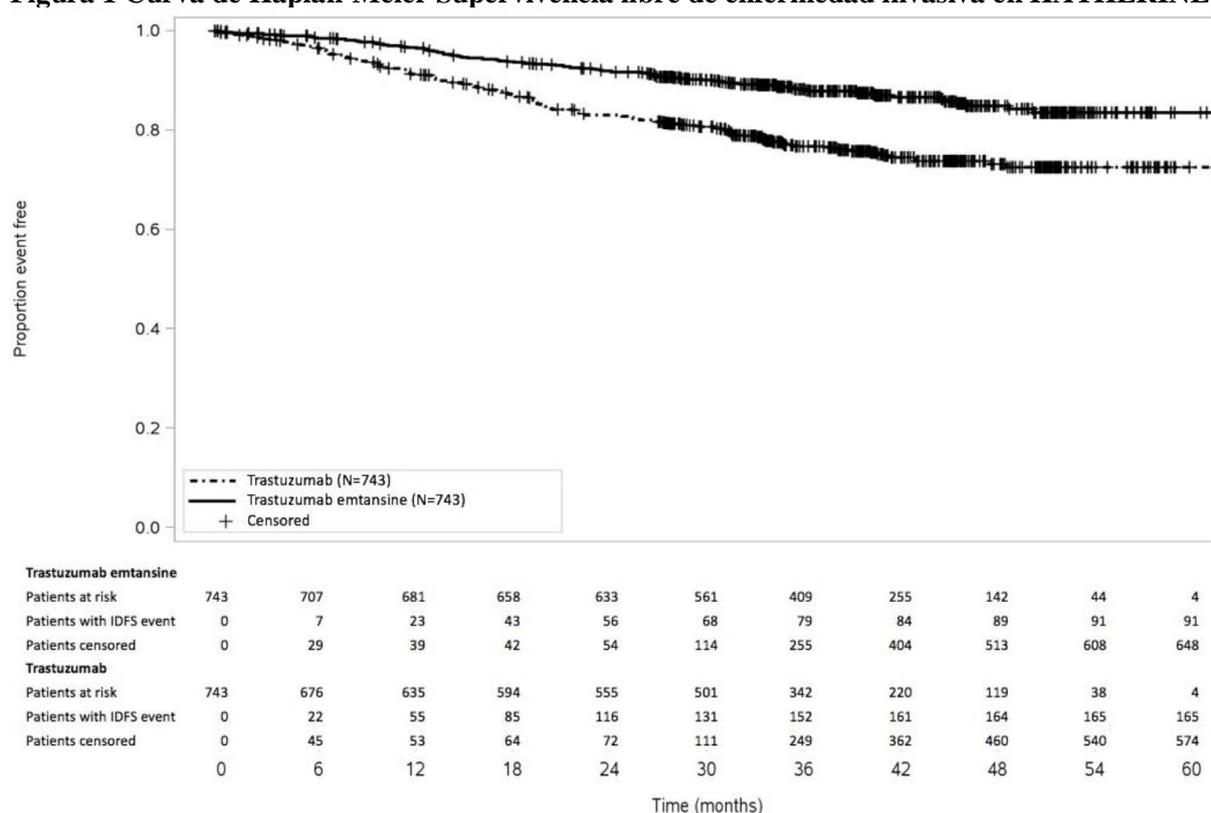
**Clave para las abreviaturas (Tabla 6):** HR: Ratio de riesgo; CI: Intervalos de confianza,

1. Pruebas jerárquicas aplicadas para SLEI y SG

2. Tasa libre de eventos a 3 años y tasa de supervivencia a 5 años derivada de las estimaciones de Kaplan-Meier

3. Estos objetivos secundarios no se ajustaron por multiplicidad.

**Figura 1 Curva de Kaplan-Meier Supervivencia libre de enfermedad invasiva en KATHERINE**



En KATHERINE, se observó un beneficio constante del tratamiento de trastuzumab emtansina para SLEI en todos los subgrupos preespecificados evaluados, lo que respalda el resultado general.

Cáncer de Mama Metastásico

Ensayo TDM4370g/BO21977 (EMILIA)

Se realizó un ensayo clínico de fase III multicéntrico, internacional, abierto, aleatorizado, en pacientes con cáncer de mama HER2 positivo localmente avanzado (CMLA) irsecable o metastásico (CMM),

que habían recibido previamente tratamiento con un taxano y trastuzumab, incluyendo pacientes tratados previamente en el entorno adyuvante, y que habían recaído durante el tratamiento adyuvante o en los seis meses siguientes a su terminación. Únicamente se eligieron a los pacientes con Estado Funcional 0 ó 1 del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG). Antes de la inclusión en el ensayo, era necesario confirmar en un laboratorio central si las muestras de los tumores de mama eran HER2 positivo, lo que se define por una puntuación 3+ mediante IHC o amplificación del gen mediante ISH. Las características iniciales de los pacientes y los tumores estaban bien balanceadas entre los grupos de tratamiento. Los pacientes con metástasis cerebrales tratadas eran aptos para participar en el ensayo si no requerían tratamiento para el control de los síntomas. En el grupo de pacientes aleatorizados al tratamiento con trastuzumab emtansina, la mediana de edad era de 53 años, la mayoría eran mujeres (99,8%), la mayor parte eran caucásicos (72 %) y el 57 % presentaba enfermedad receptora de estrógenos y/o de progesterona positivo. En este ensayo se comparó la seguridad y eficacia de trastuzumab emtansina con la de lapatinib en combinación con capecitabina. Un total de 991 pacientes fueron asignados aleatoriamente a los grupos de tratamiento con trastuzumab emtansina o con lapatinib en combinación con capecitabina para recibir lo siguiente:

- Grupo trastuzumab emtansina: 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa durante 30-90 minutos el Día 1, en ciclos de tratamiento de 21 días
- Grupo control (lapatinib en combinación con capecitabina): 1.250 mg/día de lapatinib por vía oral una vez al día en ciclos de 21 días, más 1.000 mg/m<sup>2</sup> de capecitabina por vía oral dos veces al día, los Días 1 a 14 de cada ciclo de tratamiento de 21 días.

Las covariables principales de eficacia del ensayo fueron la supervivencia libre de progresión (SLP), evaluada por un comité de revisión independiente (CRI) y la supervivencia global (SG) (ver Tabla 7 y Figuras 2 a 3).

Durante el ensayo clínico, se evaluó también el tiempo hasta la progresión sintomática, definido por una reducción de 5 puntos en la puntuación obtenida en la subescala Trials Outcome Index-Breast (TOI-B) del cuestionario Functional Assessment of Cancer Therapy-Breast Quality of Life (FACT-B QoL). Una variación de 5 puntos en el TOI-B se considera clínicamente significativa. Kadcyra retrasó el tiempo hasta que el paciente notifica el síntoma de progresión durante 7,1 meses comparado con 4,6 meses para el grupo control (Hazard ratio 0,796 (0,667, 0,951); valor de p 0,0121). Los datos son de un ensayo abierto y no se pueden extraer conclusiones firmes.

**Tabla 7 Resumen de eficacia del ensayo TDM4370g/BO21977 (EMILIA)**

	<b>Lapatinib + Capecitabina n = 496</b>	<b>Trastuzumab emtansina n = 495</b>
<b>Objetivos principales</b>		
<b>Supervivencia libre de progresión (SLP) evaluada por el CRI</b>		
Número (%) de pacientes con un acontecimiento	304 (61,3 %)	265 (53,5 %)
Mediana de duración de la SLP (meses)	6,4	9,6
Hazard ratio (estratificada*)	0,650	
IC 95% del hazard ratio	(0,549, 0,771)	
Valor p (prueba log-rank, estratificada*)	< 0,0001	
<b>Supervivencia global (SG)**</b>		
Número (%) de pacientes fallecidos	182 (36,7%)	149 (30,1%)
Mediana de duración de la supervivencia (meses)	25,1	30,9
Hazard ratio (estratificada*)	0,682	
IC 95% del hazard ratio	(0,548, 0,849)	
Valor de p (prueba log-rank*)	0,0006	
<b>Objetivos secundarios importantes</b>		
<b>SLP evaluada por el investigador</b>		
Número (%) de pacientes con un acontecimiento	335 (67,5%)	287 (58,0%)
Mediana de duración de la SLP (meses)	5,8	9,4
Hazard ratio (IC 95%)	0,658 (0,560, 0,774)	
Valor de p (prueba log-rank*)	<0,0001	
<b>Tasa de respuesta objetiva (TRO)</b>		
Pacientes con enfermedad medible	389	397
Número de pacientes con RO (%)	120 (30,8%)	173 (43,6%)
Diferencia (IC 95%)	12,7% (6,0, 19,4)	
Valor de p (prueba de ji cuadrado Mantel-Haenszel*)	0,0002	
<b>Duración de la respuesta objetiva (meses)</b>		
Número de pacientes con RO	120	173
Mediana IC 95%	6,5 (5,5, 7,2)	12,6 (8,4, 20,8)

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

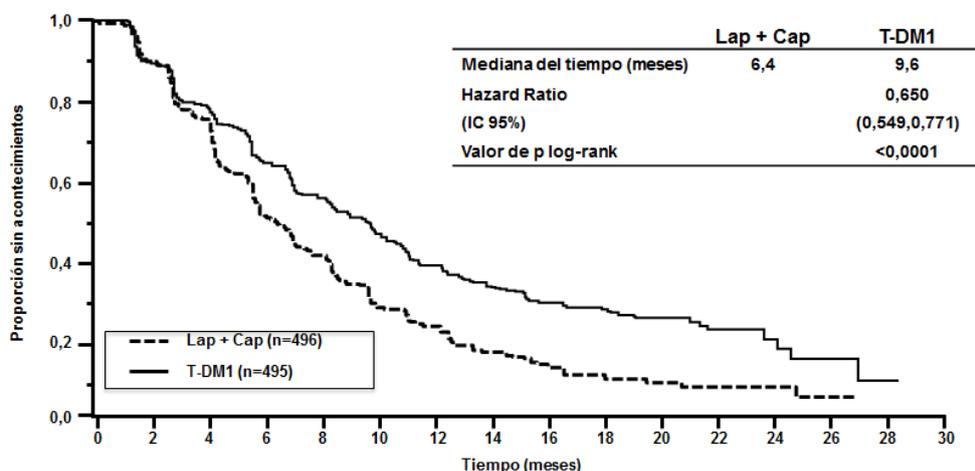
\* Estratificada por los siguientes factores: región geográfica (Estados Unidos, Europa occidental, otras), número de regímenes de quimioterapia previos para la enfermedad localmente avanzada o metastásica (0-1 frente a > 1) y enfermedad visceral frente a no visceral.

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

Se observó un beneficio del tratamiento en el subgrupo de pacientes que habían recaído en los 6 meses siguientes a la terminación del tratamiento adyuvante y no habían recibido previamente terapia anticancerosa sistémica en el entorno metastásico (n=118); los hazard ratios para la SLP y la SG

fueron 0,51 (IC 95 %: 0,30, 0,85) y 0,61 (IC 95%: 0,32, 1,16), respectivamente. La mediana de SLP fue de 10,8 meses y la de SG no se alcanzó en el grupo tratado con trastuzumab emtansina, en comparación con 5,7 y 27,9 meses, respectivamente, que fueron los valores alcanzados en el grupo que recibió lapatinib y capecitabina.

**Figura 2 Curva Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión evaluada por el CRI**

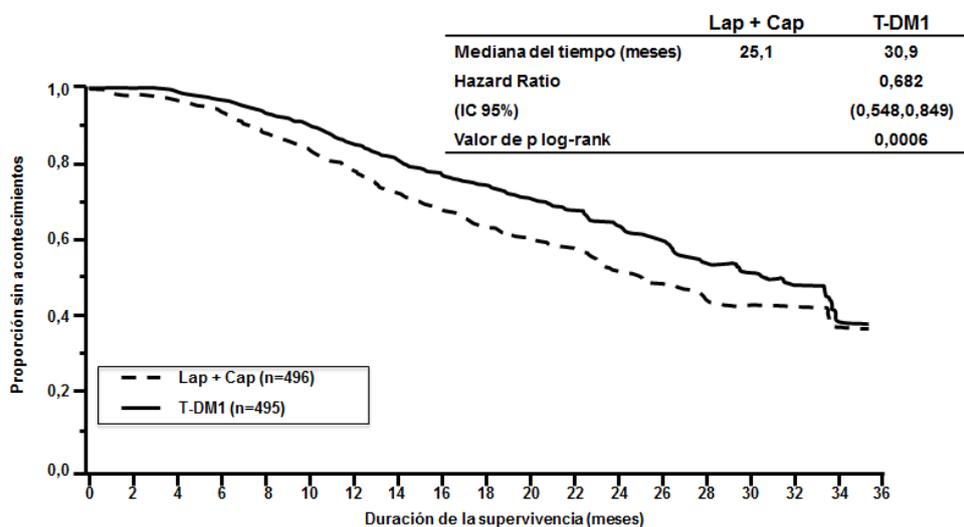


Número en riesgo:

Lap + Cap	496	404	310	176	129	73	53	35	25	14	9	8	5	1	0	0
T-DM1	495	419	341	236	183	130	101	72	54	44	30	18	9	3	1	0

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina; CRI: comité de revisión independiente. El hazard ratio se calcula basándose en un modelo Cox estratificado; el valor de p se calcula basándose en una prueba log-rank estratificada.

**Figura 3 Curva Kaplan-Meier de la supervivencia global**



Número en riesgo:

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

T-DM1: trastuzumab emtansina; Lap: lapatinib; Cap: capecitabina. El hazard ratio se calcula basándose en un modelo Cox estratificado; el valor de p se calcula basándose en una prueba log-rank estratificada.

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

hormonal positivo (n=545), los hazard ratios para la SLP y la SG fueron 0,72 (IC 95%: 0,58, 0,91) y 0,62 (IC 95%: 0,46, 0,85), respectivamente.

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

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

### **Ensayo TDM4450g**

En este ensayo de fase II multicéntrico, abierto, aleatorizado, se evaluaron los efectos de trastuzumab emtansina en comparación con trastuzumab más docetaxel en pacientes con CMM HER2 positivo que no habían recibido previamente quimioterapia para la enfermedad metastásica. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente para recibir 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 67) o trastuzumab administrado por vía intravenosa utilizando una dosis inicial de 8 mg/kg seguida de dosis de 6 mg/kg cada 3 semanas, más 75-100 mg/m<sup>2</sup> de docetaxel por vía intravenosa cada 3 semanas (n = 70).

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

### **Ensayo TDM4374g**

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

Los pacientes (n = 110) recibieron 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa cada 3 semanas, hasta que se observara progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Los análisis de eficacia principales fueron el TRO, basándose en la revisión radiológica independiente, y la duración de la respuesta objetiva. El TRO fue del 32,7% (IC 95%: 24,1, 42,1), n = 36 pacientes

con respuesta, basándose tanto en la evaluación del CRI como en la realizada por el investigador. No se alcanzó la mediana de duración de la respuesta según el CRI (IC 95%, de 4,6 meses a no estimable).

### *Población pediátrica*

La Agencia Europea de Medicamentos ha eximido al titular de la obligación de presentar los resultados de los ensayos realizados con trastuzumab emtansina en los diferentes grupos de la población pediátrica en el cáncer de mama (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

## **5.2 Propiedades farmacocinéticas**

El análisis farmacocinético poblacional no sugirió diferencias en la exposición a trastuzumab emtansina basadas en el estado de la enfermedad (adyuvante vs. entorno de la enfermedad metastásica).

### Absorción

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

### Distribución

En los pacientes del estudio TDM4370g/BO21977 y del estudio BO29738 que recibieron 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina por vía intravenosa cada 3 semanas, la concentración sérica máxima ( $C_{max}$ ) media del Ciclo 1 de trastuzumab emtansina alcanzada fue de 83,4 ( $\pm 16,5$ )  $\mu\text{g/ml}$  y 72,6 ( $\pm 24,3$ )  $\mu\text{g/ml}$ , respectivamente. Basándose en el análisis de farmacocinética poblacional, el volumen central de distribución de trastuzumab emtansina tras administración por vía intravenosa fue de (3,13 l) y se aproximó al del volumen plasmático.

### Biotransformación (trastuzumab emtansina y DM1)

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

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

### Eliminación

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

En el análisis de farmacocinética poblacional, se observó que el peso corporal, la albúmina, la suma del mayor diámetro de las lesiones diana, de acuerdo con los Criterios de Evaluación de la Respuesta en Tumores Sólidos (RECIST), las concentraciones del dominio extracelular (ECD) circulante de HER2, las concentraciones iniciales de trastuzumab y los valores de aspartato aminotransferasa (AST), eran covariables estadísticamente significativas para los parámetros farmacocinéticos de trastuzumab emtansina. Sin embargo, la magnitud del efecto de estas covariables sobre la exposición a trastuzumab emtansina sugiere que es poco probable que estas covariables tengan una influencia clínicamente significativa sobre la exposición a trastuzumab emtansina. Además, un análisis exploratorio mostró que la influencia de determinadas covariables (es decir, función renal, raza y edad) sobre la farmacocinética de trastuzumab total y DM1 era limitada y no era clínicamente relevante. En estudios preclínicos, los catabolitos de trastuzumab emtansina, incluidos DM1, Lys-MCC-DM1 y MCC-DM1 son excretados principalmente en la bilis, con eliminación mínima en la orina.

### Linealidad/no linealidad

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

### Pacientes de edad avanzada

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

### Insuficiencia renal

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

### Insuficiencia hepática

El hígado es el órgano principal para la eliminación de DM1 y de catabolitos que contienen DM1. Se ha estudiado la farmacocinética de trastuzumab emtansina y de los catabolitos que contienen DM1 después de la administración de 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina a pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ con función hepática normal (n=10) e insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n=10) y moderada (Child-Pugh B; n=8).

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

No se ha llevado a cabo un estudio farmacocinético formal y no se han recopilado datos de farmacocinética poblacional en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

### Otras poblaciones especiales

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

## **5.3 Datos preclínicos sobre seguridad**

### Toxicología y/o farmacología en animales

La administración de trastuzumab emtansina fue bien tolerada en ratas y monos a dosis de hasta 20 y 10 mg/kg, respectivamente, que corresponden a 2.040  $\mu\text{g}/\text{m}^2$  de DM1 en ambas especies, que es aproximadamente equivalente a la dosis clínica de trastuzumab emtansina en pacientes. A excepción de la neuropatía axonal periférica irreversible (observada sólo en monos tratados con dosis  $\geq$  10 mg/kg) y la toxicidad sobre los órganos reproductores (observada únicamente en ratas que

recibieron dosis de 60 mg/kg), las toxicidades dependientes de la dosis identificadas en los estudios de toxicidad GLP fueron parcial o totalmente reversibles en ambos modelos animales. Las toxicidades principales incluyeron hepatotoxicidad (elevaciones de las enzimas hepáticas) con dosis de  $\geq 20$  mg/kg y  $\geq 10$  mg/kg, mielotoxicidad (disminución de los recuentos de plaquetas y leucocitos)/toxicidad hematológica, con dosis de  $\geq 20$  mg/kg y  $\geq 10$  mg/kg, y toxicidad en órganos linfoides con dosis de  $\geq 20$  mg/kg y  $\geq 3$  mg/kg, en ratas y monos, respectivamente.

### Mutagenicidad

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

### Deterioro de la fertilidad y teratogenicidad

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

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido succínico  
Hidróxido de sodio  
Sacarosa  
Polisorbato 20

### **6.2 Incompatibilidades**

Este medicamento no debe mezclarse ni diluirse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

No se deben utilizar soluciones de glucosa (al 5%) para la reconstitución o la dilución, ya que esto causa la agregación de la proteína.

### **6.3 Período de validez**

#### Vial cerrado

4 años.

#### Solución reconstituida

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

### Solución diluida

La solución reconstituida de Kadcyly diluida en bolsas de perfusión que contenga 9 mg/ml (0,9 %) o 4,5 mg/ml (0,45 %) de solución de cloruro de sodio para perfusión, es estable durante un máximo de 24 horas a temperatura entre 2 °C y 8 °C, siempre que la preparación se haya realizado en condiciones asépticas validadas y controladas. Si se diluye en solución de cloruro de sodio al 0,9 % se podría observar la formación de partículas durante el almacenamiento (ver sección 6.6).

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y dilución, ver sección 6.3.

### **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

#### Kadcyly 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Kadcyly se presenta en viales de vidrio tipo I de 15 ml (100 mg), con un tapón gris de goma butílica recubierto con una película de fluororesina, y sellados con precinto de aluminio con una cápsula de cierre blanca de plástico tipo flip-off.

Envase de 1 vial.

#### Kadcyly 160 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

Kadcyly se presenta en viales de vidrio tipo I de 20 ml (160 mg), con un tapón gris de goma butílica recubierto con una película de fluororesina, y sellados con precinto de aluminio con una cápsula de cierre morada de plástico tipo flip-off.

Envase de 1 vial.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

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

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

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

Para evitar errores con los medicamentos, es importante comprobar las etiquetas de los viales para asegurar que el medicamento que se está preparando y administrando es Kadcyly (trastuzumab emtansina) y no otro producto que contenga trastuzumab (p. ej. trastuzumab o trastuzumab deruxtecán).

#### Instrucciones para la reconstitución

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

La solución reconstituida se debe inspeccionar visualmente para detectar la presencia de partículas y cambios de color, antes de que sea administrada. La solución reconstituida debe estar libre de partículas visibles y debe ser de transparente a ligeramente opalescente, de incolora a marrón pálido. La solución reconstituida no se debe utilizar si contiene partículas visibles o si está turbia o ha cambiado de color.

#### Instrucciones para la dilución

Determinar el volumen de solución requerido basándose en una dosis de trastuzumab emtansina de 3,6 mg/kg de peso corporal (ver sección 4.2):

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

Extraer del vial la cantidad apropiada de solución y añadir a una bolsa para perfusión de 250 ml que contenga solución de 4,5 mg/ml (0,45 %) o 9 mg/ml (0,9%) de cloruro de sodio para perfusión. No deben utilizarse soluciones de glucosa (5%) (ver sección 6.2). Cuando la dilución se realice en solución de 4,5 mg/ml (0,45 %) de cloruro de sodio para perfusión, no se requiere utilizar un filtro en línea de poliétersulfona (PES) de 0,20 ó 0,22 µm. Sin embargo, es necesario el uso de un filtro en línea de poliétersulfona (PES) de 0,20 ó 0,22 µm cuando se utilice la solución de 9 mg/ml (0,9 %) de cloruro de sodio para perfusión. Una vez preparada la perfusión, se debe administrar inmediatamente. No congelar ni agitar la perfusión durante el almacenamiento.

#### Eliminación

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

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

### **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Roche Registration GmbH  
Emil-Barell-Strasse 1  
79639 Grenzach-Wyhlen  
Alemania

### **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/13/885/001  
EU/1/13/885/002

### **9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN**

Fecha de la primera autorización 15/noviembre/2013  
Fecha de la última renovación: 17/septiembre/2018

### **10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

8 de septiembre de 2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **11. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso Hospitalario

## **12. PRESENTACIÓN Y PRECIO**

Presentación y precio de Kadcyła 100 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.  
1 vial de 100 mg C.N. 701101.9; PVP IVA notificado (no SNS): 2.174,55€. Precio financiado por el SNS (consultar).

Presentación y precio de Kadcyła 160 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.  
1 vial de 160 mg C.N. 701103.3; PVP IVA notificado (no SNS): 3.445,43€. Precio financiado por el SNS (consultar).