



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

1. NOMBRE DEL PRINCIPIO ACTIVO

TRASTUZUMAB EMTANSINA
KADCYLA 20 mg/mL POLVO LIOFILIZADO CONCENTRADO EN SOLUCION PARA
INFUSION INTRAVENOSA P.B. 1.364

2. VIA DE ADMINISTRACION

INTRAVENOSA (IV)

3. PROPIEDADES FARMACOLOGICAS

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos. Anticuerpos monoclonales y conjugados de fármacos de anticuerpos. Inhibidores de HER2 (Receptor 2 del factor de crecimiento epidérmico humano).

Código ATC: L01FD03.

3.1. Farmacodinamia

Mecanismo de acción

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 sobre expresan 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 sobre expresan 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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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.

3.2. Farmacocinética

Absorción

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

Distribución

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

Biotransformación

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 CYP-450 *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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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

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.

Insuficiencia renal

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

Insuficiencia hepática

El hígado es el órgano principal para la eliminación de DM1 y de catabolitos que contienen DM1. Se ha estudiado la farmacocinética de trastuzumab emtansina y de los catabolitos que contienen DM1 después de la administración de 3,6 mg/kg de trastuzumab emtansina a pacientes con cáncer de mama metastásico HER2+ con función hepática normal (n=10) e insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n=10) y moderada (Child-Pugh B; n=8).- Las concentraciones plasmáticas de DM1 y de los catabolitos que contienen DM1 (Lys-MCC-DM1 y MCC-DM1) fueron bajas y comparables entre pacientes con y sin insuficiencia hepática.- La exposición sistémica (AUC) de trastuzumab emtansina en el ciclo 1 en pacientes con insuficiencia hepática leve y moderada fue aproximadamente 38% y 67% menor que en los pacientes con función hepática normal, respectivamente. La exposición de trastuzumab emtansina (AUC) en el ciclo 3 después de dosis repetidas en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada estuvo dentro del rango observado en pacientes con función hepática normal. No se ha estudiado trastuzumab emtansina en pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh clase C).

Edad avanzada (\geq 65 años)

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).

Otras poblaciones especiales

El análisis de farmacocinética poblacional mostró que el origen étnico 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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

evaluó específicamente el efecto del sexo sobre la farmacocinética de trastuzumab emtansina.

3.3. Información preclínica sobre seguridad

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

Las toxicidades principales incluyeron hepatotoxicidad (elevaciones de las enzimas hepáticas) con dosis de ≥ 20 mg/kg y ≥ 10 mg/kg, mielotoxicidad (disminución de los recuentos de plaquetas y leucocitos) /toxicidad hematológica, con dosis de ≥ 20 mg/kg y ≥ 10 mg/kg, y toxicidad en órganos linfoides con dosis de ≥ 20 mg/kg y ≥ 3 mg/kg, en ratas y monos, respectivamente.

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).

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

No se han llevado a cabo estudios específicos para el desarrollo embrionofetal 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.

4. INDICACIONES

Tratamiento de pacientes con cáncer de mama HER2-positivo localmente avanzado o metastásico no resecable, que hayan recibido previamente tratamiento con trastuzumab y un taxano.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

5. POSOLOGIA

5.1. Dosis

De 3,6 mg/kg en infusión IV de 90 minutos de duración, cada tres semanas (ciclo de 21 días), hasta la progresión de la enfermedad o la aparición de toxicidad inaceptable

5.2. Dosis máxima

Las dosis recomendadas. El uso en exceso o más frecuente no genera beneficios terapéuticos adicionales y, por el contrario, podría ocasionar efectos adversos.

5.3. Dosis en poblaciones especiales

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada. 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.

Edad avanzada (≥ 65 años)

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

Edad pediátrica (≤ 18 años)

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

5.4. Modo de empleo o 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.

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

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. Trastuzumab emtansina se debe interrumpir en caso de que se produzcan reacciones a la perfusión que pongan en peligro la vida.

6. REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas se han clasificado por su frecuencia en:

- Muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- Frecuentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)
- Poco frecuentes ($\geq 1/1000$, $< 1/100$)
- Raras ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)
- Muy raras ($< 1/10.000$)
- Frecuencia no conocida (notificadas durante uso post-comercialización y en datos de laboratorio)

Infecciones e infestaciones

Muy frecuente: Infección del tracto urinario.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático

Muy frecuente: Trombocitopenia, anemia

Frecuente: Neutropenia, leucopenia.

Trastornos del sistema inmunológico

Frecuente: Hipersensibilidad al medicamento.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Muy frecuente: Hipopotasemia.

Trastornos psiquiátricos

Muy frecuente: Insomnio.

Trastornos del sistema nervioso

Muy frecuente: Neuropatía periférica, cefalea

Frecuente: Mareo, disgeusia, alteración de la memoria.

Trastornos oculares

Frecuentes: Ojo seco, conjuntivitis, visión borrosa, aumento del lagrimeo.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

Trastornos cardiacos

Frecuentes: Disfunción ventricular izquierda.

Trastornos vasculares

Muy frecuente: Hemorragia

Frecuente: Hipertensión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Muy frecuente: Epistaxis, tos, disnea

Poco frecuente: Neumonitis (EPI).

Trastornos gastrointestinales

Muy frecuente: Estomatitis, diarrea, vómitos, náuseas, estreñimiento, boca seca, dolor abdominal

Frecuente: Dispepsia, sangrado gingival.

Trastornos hepatobiliares

Poco frecuente: Hepatotoxicidad, insuficiencia hepática, hiperplasia nodular regenerativa, hipertensión portal.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Muy frecuente: Rash

Frecuente: Prurito, alopecia, trastorno de las uñas, síndrome de eritrodisestesia palmoplantar, urticaria.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Muy frecuente: Dolor musculoesquelético, artralgia, mialgia.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Muy frecuente: Fatiga, pirexia, astenia, escalofríos

Frecuente: Edema periférico

Poco frecuente: Extravasación en la zona de inyección.

Exploraciones complementarias

Muy frecuente: Transaminasas elevadas

Frecuente: Fosfatasa alcalina en sangre elevada.

Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos

Frecuente: Reacciones asociadas a la perfusión.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

En esta población de pacientes:

Las reacciones adversas a medicamentos (RAM) graves más frecuentes (> 0,5% de los pacientes) fueron hemorragia, pirexia, disnea, dolor musculoesquelético, trombocitopenia, dolor abdominal y vómitos.

Las RAM más frecuentes ($\geq 25\%$) con trastuzumab emtansina fueron náuseas, fatiga y cefalea. La mayoría de las RAM notificadas fueron de Grado 1 o 2 de gravedad.

Las RAM de Grado ≥ 3 , de acuerdo con los Criterios de Terminología Común para Acontecimientos Adversos del National Cancer Institute (NCI-CTCAE), más frecuentes (> 2%) fueron trombocitopenia, transaminasas elevadas, anemia, neutropenia, fatiga, hipopotasemia, dolor musculoesquelético y hemorragia

“Dada la importancia de mantener una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento, se invita a los profesionales de la salud y a la comunidad en general a notificar cualquier sospecha de reacción adversa asociada a su uso al Centro Nacional de Vigilancia Farmacológica (CENAVIF) del Instituto Nacional de Higiene “Rafael Rangel”, a través de la página web: http://inhrr.gob.ve/?page_id=4493”.

7. INTERACCIONES

7.1. Con medicamentos, alimentos y bebidas

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.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8. ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

8.1. Generales

Para la administración del conjugado los pacientes han de presentar un estado tumoral HER2-positivo confirmado mediante una prueba de sobreexpresión de HER2 o amplificación génica.

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. Los signos y síntomas incluyen disnea, tos, fatiga e infiltrados pulmonares.

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

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

Se notificó neumonitis por radiación con una incidencia del 1,8% (11 de 623 pacientes tratados con radioterapia adyuvante y KADCYLA), con 2 casos de neumonitis por radiación de grado 3. Suspender permanentemente el tratamiento con Kadcykla en pacientes diagnosticados con ILD o neumonitis.

Se ha observado hepatotoxicidad, principalmente en forma de aumentos asintomáticos de las concentraciones de las transaminasas séricas. Los aumentos de las transaminasas fueron generalmente transitorios, alcanzando valores máximos el día 8 tras la administración del tratamiento y restableciéndose posteriormente a Grado 1 o menor antes del ciclo siguiente. Se ha observado también un efecto acumulativo en las transaminasas (la proporción de pacientes con anomalías de ALT/AST de Grado 1-2 aumenta con los ciclos sucesivos). En la mayoría de los casos, las transaminasas se restablecieron a Grado 1 o a valores normales en los 30 días siguientes a la administración de la última dosis de trastuzumab emtansina.

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

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.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

puede dar lugar a hipertensión portal no cirrótica. 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.

Pacientes con carga significativa de tumor (por ej. Metástasis voluminosas) pueden estar en gran riesgo. Los pacientes pudieran presentar hiperuricemia, hiperfosfatemia y falla renal lo que puede representar posible TLS. Los especialistas de salud deberían considerar monitoreo adicional y o tratamiento como se indica en la clínica

Los pacientes tratados con trastuzumab emtansina tienen mayor riesgo de desarrollar disfunción ventricular izquierda. Se han observado valores de la función de eyección ventricular izquierda (FEVI) $< 40\%$ en pacientes tratados con trastuzumab emtansina, por consiguiente, la insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) sintomática es un riesgo potencial.

Se deben realizar pruebas convencionales (ecocardiograma o angiografía radioisotópica [MUGA]) para valorar la función cardíaca antes de iniciar el tratamiento y a intervalos regulares (p. ej. cada tres meses) durante el tratamiento.

Reacciones relacionadas con la infusión trastuzumab emtansina no se ha estudiado en pacientes que hubieran requerido la interrupción permanente del tratamiento con trastuzumab debido a reacciones relacionadas con la infusión (RRI), 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 infusión (RRI; 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. El tratamiento se debe interrumpir en pacientes con RRI 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.

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



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

que el tratamiento con trastuzumab emtansina no está recomendado en estos pacientes.

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.

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 ($\geq 75.000/\text{mm}^3$).

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

Se han notificado casos de acontecimientos hemorrágicos con trastuzumab emtansina, incluyendo hemorragias respiratorias, gastrointestinal y en el sistema nervioso central. Algunos de estos acontecimientos de sangrado han tenido un resultado mortal.

En algunos de los casos observados, los pacientes presentaban trombocitopenia o estaban recibiendo también tratamiento anticoagulante o antiplaquetario. En otros casos, no había factores adicionales de riesgo conocidos. Cuando se utilice con estos agentes se debe hacer con precaución y se debe considerar realizar un seguimiento adicional cuando el uso concomitante sea clínicamente necesario.

8.2. Embarazo

Mujeres en edad fértil

En pacientes en edad fértil se recomienda utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento y al menos los 6 primeros meses luego de terminado.

No se administre durante el embarazo o cuando se sospeche su existencia.

8.3. Lactancia

En caso de ser imprescindible su uso por no existir otra alternativa terapéutica, suspéndase la lactancia mientras dure el tratamiento.



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

8.4. Fertilidad

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

8.5. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

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

9. CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a los principios activos o algunos de los excipientes contenidos en la fórmula.

Embarazo y lactancia.

Insuficiencia cardíaca congestiva.

10. SOBREDOSIS

10.1. Signos y síntomas

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.

11. TEXTO DE EMPAQUE Y ETIQUETA

USO HOSPITALARIO

VIA DE ADMINISTRACION: Intravenosa.

INDICACIONES Y POSOLOGIA: A juicio del facultativo.

ADVERTENCIAS:

Producto de uso delicado que debe ser administrado bajo estricta vigilancia médica.

Antes de administrar este producto leer el prospecto interno.

CON PRESCRIPCION FACULTATIVA



Instituto Nacional de Higiene "Rafael Rangel"

12. FECHA DE ACTUALIZACION DEL TEXTO

Febrero de 2020