

PUNTOS A RESALTAR DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN

Estos puntos a resaltar no incluyen toda la información necesaria para usar ADCETRIS de forma segura y eficaz. Vea la información de prescripción completa de ADCETRIS.

ADCETRIS® (brentuximab vedotin) inyectable, para uso intravenoso

Aprobación inicial en EE. UU.: 2011

ADVERTENCIA: LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)
Vea la información de prescripción completa para el recuadro de advertencia completa.

Se puede producir una infección por el virus JC que causa LMP y la muerte en pacientes que reciben ADCETRIS (5.9, 6.1).

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Advertencias y precauciones (5)

03/2016

INDICACIONES Y USO

ADCETRIS es un conjugado anticuerpo-medicamento cuya diana es CD30 que está indicado para el tratamiento de pacientes con:

- Linfoma de Hodgkin (LH) clásico después del fracaso de un trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo (TCMH-auto) o después del fracaso de al menos dos regímenes quimioterapéuticos previos con varios agentes en pacientes que no son candidatos para un TCMH-auto (1.1).
- LH clásico con riesgo alto de recidiva o progresión después de la consolidación del TCMH-auto (1.2).
- Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LCGAs) después del fracaso de al menos un régimen quimioterapéutico previo con varios agentes (1.3).

Se concedió la aprobación acelerada para la indicación del LCGAs sobre la base de la tasa de respuesta general. La continuidad de la aprobación para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos clínicos confirmatorios.

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Administre solamente como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas.
- La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg (2).
- Disminuya la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (2).

PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIÓN DE LA DOSIS

Para inyección: 50 mg de polvo liofilizado en un vial de un solo uso (3).

CONTRAINDICACIONES

Uso concomitante de bleomicina por toxicidad pulmonar (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Neuropatía periférica:** monitorice a los pacientes para detectar una neuropatía y establezca las modificaciones de la dosis según corresponda (5.1).

- **Anafilaxia y reacciones a la infusión:** si se produce una reacción a la infusión, suspenda la infusión. Si se produce una reacción anafiláctica, descontinúe de inmediato la infusión (5.2).
- **Toxicidades hematológicas:** monitorice los hemogramas completos antes de cada dosis de ADCETRIS. Monitorice estrechamente a los pacientes para ver si producen fiebre. Si se desarrolla neutropenia de Grados 3 ó 4, considere retrasar la dosis, reducirla, discontinuarla o un tratamiento profiláctico con G-CSF con las siguientes dosis (5.3).
- **Infecciones graves y oportunistas:** monitorice estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de infecciones bacterianas, fúngicas o víricas (5.4).
- **Síndrome de lisis tumoral:** monitorice estrechamente a los pacientes con tumor de proliferación rápida o una carga tumoral alta (5.5).
- **Hepatotoxicidad:** monitorice los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina (5.8).
- **Toxicidad pulmonar:** monitorice a los pacientes para ver si presentan síntomas nuevos o que empeoran (5.10).
- **Reacciones dermatológicas graves:** descontinúe el medicamento si se desarrolla síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (5.11).
- **Complicaciones gastrointestinales:** monitorice a los pacientes para ver si presentan síntomas nuevos o que empeoran (5.12).
- **Toxicidad embrionaria-fetal:** puede causar daños fetales. Avise a las mujeres con capacidad para procrear sobre el posible riesgo para el feto y recomíenles evitar un embarazo (5.13).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) fueron:

- LH clásico recidivante y LCGAs recidivante: neutropenia, neuropatía sensorial periférica, cansancio, náuseas, anemia, infección de las vías respiratorias altas, diarrea, pirexia, erupción cutánea, trombocitopenia, tos y vómitos (6.1).
- LH clásico después de consolidación de TCMH-auto: neutropenia, neuropatía sensorial periférica, trombocitopenia, anemia, infección de las vías respiratorias altas, cansancio, neuropatía motora periférica, náuseas, tos y diarrea (6.1).

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Seattle Genetics, Inc. al 1-855-473-2436 o con la FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/Safety/MedWatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

El uso concomitante de inductores o inhibidores potentes de CYP3A4 o inhibidores de la glucoproteína P (gp-P) tiene el potencial de afectar la exposición a la monometil auristatina E (MMAE) (7.1).

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

Insuficiencia hepática moderada o grave o insuficiencia renal grave: aumenta la exposición a MMAE y las reacciones adversas. Evite su uso (5.6, 5.7, 8.6, 8.7).

Lactancia: no se recomienda la lactancia materna (8.2).

Vea la INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE en la sección 17.

Revisado: 09/2016

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Linfoma de Hodgkin (LH) clásico
- 1.2 Linfoma de Hodgkin (LH) clásico después de consolidación de TCMH-auto
- 1.3 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LCGAs)

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Recomendaciones de dosis
- 2.2 Modificación de la dosis
- 2.3 Instrucciones para preparación y administración

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIÓN DE LA DOSIS

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- 5.1 Neuropatía periférica
- 5.2 Anafilaxia y reacciones a la infusión
- 5.3 Toxicidades hematológicas
- 5.4 Infecciones graves e infecciones oportunistas
- 5.5 Síndrome de lisis tumoral
- 5.6 Aumento de la toxicidad en presencia de insuficiencia renal grave
- 5.7 Aumento de la toxicidad en presencia de insuficiencia hepática moderada o grave
- 5.8 Hepatotoxicidad
- 5.9 Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- 5.10 Toxicidad pulmonar
- 5.11 Reacciones dermatológicas graves
- 5.12 Complicaciones gastrointestinales
- 5.13 Toxicidad embrionaria-fetal

6 REACCIONES ADVERSAS

- 6.1 Experiencia en ensayos clínicos
- 6.2 Experiencia posterior a la comercialización
- 6.3 Inmunogenia

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Efecto de otros medicamentos sobre ADCETRIS
- 7.2 Efecto de ADCETRIS sobre otros medicamentos

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad para procrear
- 8.4 Uso pediátrico
- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogenia, mutagenia, discapacidad de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Linfoma de Hodgkin clásico
- 14.2 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico

15 BIBLIOGRAFÍA

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Cómo se suministra
- 16.2 Almacenamiento
- 16.3 Manipulación especial

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

*Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no aparecen en la lista.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

Se puede producir una infección por el virus JC que causa LMP y la muerte en pacientes que reciben ADCETRIS [vea Advertencias y precauciones (5.9), Reacciones adversas (6.1)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Linfoma de Hodgkin (LH) clásico

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes con LH clásico después del fracaso de un trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo (TCMH-auto) o después del fracaso de al menos dos regímenes quimioterapéuticos previos con varios agentes en pacientes que no son candidatos para un TCMH-auto.

1.2 Linfoma Hodgkin (LH) clásico después de consolidación de TCMH-auto

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes con LH clásico con riesgo alto de recidiva o progresión después de consolidación de TCMH-auto [vea Estudios clínicos (14.1)].

1.3 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LGGAs)

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes con LGGAs después del fracaso de al menos un régimen quimioterapéutico previo con varios agentes.

La indicación para el LGGAs está aprobada mediante aprobación acelerada sobre la base de la tasa de respuesta general [vea Estudios clínicos (14.2)]. La continuidad de la aprobación para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en ensayos clínicos confirmatorios.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Recomendaciones de dosis

Administre ADCETRIS como infusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable. Vea la dosis inicial recomendada en la Tabla 1.

Para el LH clásico después de consolidación de TCMH-auto, inicie tratamiento con ADCETRIS en las 4 a 6 semanas después del TCMH-auto o después de la recuperación de un TCMH-auto. Estos pacientes deben continuar con el tratamiento hasta un máximo de 16 ciclos, hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable.

Tabla 1: Dosis recomendada de ADCETRIS

	Dosis inicial recomendada
Funciones renales y hepáticas normales	1,8 mg/kg hasta 180 mg
Insuficiencia renal	
Leve (depuración de creatinina >50 a 80 ml/min) o moderada (depuración de creatinina 30 a 50 ml/min)	1,8 mg/kg hasta 180 mg
Grave (depuración de creatinina inferior a 30 ml/min)	Evite su uso [vea Advertencias y precauciones (5.6)]
Insuficiencia hepática	
Leve (Child-Pugh A)	1,2 mg/kg hasta 120 mg
Moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C)	Evite su uso [vea Advertencias y precauciones (5.7)]

2.2 Modificación de la dosis

Neuropatía periférica: en caso de neuropatía de nueva aparición de Grado 2 ó 3 o empeoramiento de la misma, se debe suspender la dosis hasta que mejore la neuropatía hasta Grado 1 o valor inicial y luego reiniciar tratamiento con 1,2 mg/kg. En caso de neuropatía periférica de Grado 4, se debe discontinuar ADCETRIS.

Neutropenia: la dosis de ADCETRIS se debe suspender en caso de neutropenia de Grado 3 ó 4 hasta su resolución al valor inicial o Grado 2 o inferior. Considere el tratamiento profiláctico con G-CSF para los ciclos subsiguientes en pacientes que hayan presentado neutropenia de Grado 3 ó 4 en el ciclo anterior. En pacientes con neutropenia de Grado 4 recurrente a pesar del uso del tratamiento profiláctico con G-CSF, considere la discontinuación o la reducción de la dosis de ADCETRIS hasta 1,2 mg/kg.

2.3 Instrucciones para preparación y administración

Administración

- Administre ADCETRIS como infusión intravenosa solamente.
- No mezcle ADCETRIS con otros productos medicinales ni administre como infusión con otros productos medicinales.

Reconstitución

- Siga los procedimientos para el manejo y la eliminación adecuada de los medicamentos contra el cáncer [vea Bibliografía (15)].
- Use una técnica aséptica apropiada para reconstituir y preparar las soluciones de dosis.
- Determine el número de viales de 50 mg necesarios dependiendo del peso del paciente y de la dosis recetada al paciente [vea Dosis y administración (2.1)].
- Reconstituya cada vial de 50 mg de ADCETRIS con 10,5 ml de agua estéril para inyección, USP, para obtener una solución de un solo uso que contiene 5 mg/ml de brentuximab vedotin.
- Dirija el chorro hacia la pared del vial y no directamente hacia la torta o polvo.
- Remueva suavemente el vial para ayudar a que se disuelva. NO LO AGITE.

- Inspeccione la solución reconstituida para detectar materia particulada y decoloración. La solución reconstituida debe ser transparente a ligeramente opalescente, incolora y libre de materia particulada visible.

- Después de reconstituir, diluya de inmediato en una bolsa de infusión. Si no se diluye de inmediato, conserve la solución a 2 a 8 °C (36 a 46 °F) y úsela en las 24 horas siguientes de la reconstitución. NO LA CONGELE.

- Deseche cualquier porción sin utilizar que quede en el vial.

Dilución

- Calcule el volumen requerido de 5 mg/ml de la solución reconstituida de ADCETRIS necesaria.
- Extraiga esta cantidad del vial y añádala de inmediato a una bolsa de infusión que contiene un volumen mínimo de 100 ml de cloruro sódico al 0,9 % para inyección, dextrosa al 5 % para inyección o solución de lactato de Ringer para inyección para conseguir una concentración final de 0,4 mg/ml a 1,8 mg/ml de brentuximab vedotin.
- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.
- Después de diluir, infunda la solución de ADCETRIS inmediatamente. Si no se usa de inmediato, conserve la solución a 2 a 8 °C (36 a 46 °F) y úsela en las 24 horas siguientes de la reconstitución. NO LA CONGELE.

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIÓN DE LA DOSIS

Para inyección: 50 mg de brentuximab vedotin como una torta o polvo blanco o blanquecino liofilizado, estéril y sin conservantes en un vial de un solo uso para reconstitución.

4 CONTRAINDICACIONES

ADCETRIS está contraindicado con el uso simultáneo de bleomicina por toxicidad pulmonar (p. ej., infiltración y/o inflamación intersticial) [vea Reacciones adversas (6.1)].

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Neuropatía periférica

El tratamiento con ADCETRIS causa una neuropatía periférica que es predominantemente sensorial. También se han comunicado casos de neuropatía motora periférica. La neuropatía periférica inducida por ADCETRIS es acumulativa. En los ensayos clínicos sobre LGGAs y LH clásico recidivante, el 54 % de los pacientes presentaron cualquier grado de neuropatía. De estos pacientes, el 49 % tuvo una resolución completa, el 31 % presentó una mejora parcial y el 20 % no obtuvo ninguna mejora. De los pacientes que comunicaron neuropatía, el 51 % presentó neuropatía residual en el momento de su última evaluación. Monitoree a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, molestias, una sensación de quemazón, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que presenten neuropatía periférica de nueva aparición o el empeoramiento de la misma pueden requerir el retraso, cambio o la discontinuación de la dosis de ADCETRIS [vea Dosis y administración (2.2) y Reacciones adversas (6.1)].

5.2 Anafilaxia y reacciones a la infusión

Se han presentado reacciones, incluso la anafilaxia, relacionadas con la infusión de ADCETRIS. Monitoree a los pacientes durante la infusión. Si se produce una reacción anafiláctica, descontinúe de manera inmediata y permanente la administración de ADCETRIS y administre la terapia médica apropiada. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, la infusión se debe suspender y establecer el control médico apropiado. Los pacientes que hayan presentado una reacción previa relacionada con la infusión se deben premedicar para las infusiones subsiguientes. La premedicación puede incluir paracetamol, un antihistamínico y un corticoesteroide.

5.3 Toxicidades hematológicas

Se puede producir neutropenia grave prolongada (≥ 1 semana) y trombocitopenia de Grados 3 ó 4 o anemia con el tratamiento de ADCETRIS. Se ha comunicado neutropenia febril con el tratamiento de ADCETRIS. Se deben monitorear los hemogramas completos antes de cada dosis de ADCETRIS y se debe considerar un monitoreo más frecuente en los pacientes con neutropenia de Grado 3 ó 4. Monitoree para ver si los pacientes tienen fiebre. Si se desarrolla neutropenia de Grado 3 ó 4, considere retrasar la dosis, reducirla, discontinuarla o un tratamiento profiláctico con G-CSF en las dosis subsiguientes de ADCETRIS [vea Dosis y administración (2.2)].

5.4 Infecciones graves e infecciones oportunistas

Se han comunicado infecciones graves e infecciones oportunistas, tal como neumonía, bacteriemia y septicemia o choque séptico (incluidos resultados fatales) en pacientes tratados con ADCETRIS. Se debe monitorear estrechamente a los pacientes durante el tratamiento para detectar la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o víricas.

5.5 Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con un tumor de proliferación rápida y con una carga tumoral alta pueden tener mayor riesgo de síndrome de lisis tumoral. Monitóricelos estrechamente y tome las medidas apropiadas.

5.6 Aumento de la toxicidad en presencia de insuficiencia renal grave

La frecuencia de reacciones adversas y fallecimientos de Grado ≥ 3 fue mayor en pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con los pacientes que tienen la función renal normal. Debido a la mayor exposición a MMAE, las reacciones adversas de Grado ≥ 3 pueden ser más frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con los pacientes que tienen la función renal normal. Evite el uso de ADCETRIS en pacientes con insuficiencia renal grave [depuración de creatinina (CLcr) <30 ml/min] [vea Uso en poblaciones específicas (8.6)].

5.7 Aumento de la toxicidad en presencia de insuficiencia hepática moderada o grave

La frecuencia de reacciones adversas y fallecimientos de Grado ≥ 3 fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave en comparación con los pacientes que tienen la función hepática normal. Evite el uso de ADCETRIS en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) [vea *Uso en poblaciones específicas* (8.7)].

5.8 Hepatotoxicidad

Se han producido casos graves de hepatotoxicidad, incluidos resultados fatales, en pacientes recibiendo ADCETRIS. Los casos fueron coherentes con lesiones hepatocelulares, incluido ADCETRIS o después de la reexposición a ADCETRIS. Una enfermedad hepática preexistente, valores altos de las enzimas hepáticas al inicio y el uso de medicamentos concomitantes también pueden aumentar el riesgo. Monitoree los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina. Los pacientes que presenten hepatotoxicidad nueva, empeoramiento de la misma o hepatotoxicidad recurrente podrían requerir un retraso de la dosis, cambio en la dosis o la discontinuación de ADCETRIS.

5.9 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han informado casos de infección por el virus JC que han causado LMP y la muerte en pacientes tratados con ADCETRIS. El primer inicio de los síntomas se produjo en varios momentos a partir del inicio de la terapia con ADCETRIS. Algunos casos se produjeron en los 3 meses siguientes de la exposición inicial. Además de la terapia con ADCETRIS, otros posibles factores contribuyentes incluyen terapias previas y enfermedad subyacente que puede causar inmunodepresión. Considere el diagnóstico de LMP en cualquier paciente que presente signos y síntomas de nueva aparición de anomalías en el sistema nervioso central. Suspenda la dosis de ADCETRIS ante cualquier caso sospechoso de LMP y descontinúe la dosis de ADCETRIS si se confirma un diagnóstico de LMP.

5.10 Toxicidad pulmonar

Se han comunicado episodios de toxicidad pulmonar no infecciosa, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), algunos con resultado fatal. Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad pulmonar, incluyendo tos y disnea. En el caso de síntomas pulmonares nuevos o el empeoramiento de los mismos, suspenda la dosis de ADCETRIS durante la evaluación y hasta que mejoren los síntomas.

5.11 Reacciones dermatológicas graves

Se han comunicado casos de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET), incluidos algunos resultados fatales, con ADCETRIS. Si se presenta SSJ o NET, descontinúe ADCETRIS y administre la terapia médica adecuada.

5.12 Complicaciones gastrointestinales

Se han comunicado complicaciones gastrointestinales (GI) mortales y graves, incluidas perforación, hemorragia, erosión, úlcera, obstrucción intestinal, enterocolitis, colitis neutropénica e íleo en pacientes tratados con ADCETRIS. El linfoma con afectación GI preexistente puede aumentar el riesgo de perforación. En el caso de síntomas GI nuevos o del empeoramiento de los mismos, realice una evaluación diagnóstica inmediata y trate según corresponda.

5.13 Toxicidad embrionaria-fetal

Sobre la base del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, ADCETRIS puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de ADCETRIS en mujeres embarazadas. Brentuximab vedotin causó toxicidades embrionarias-fetales, incluida una disminución significativa de la viabilidad del embrión y malformaciones fetales, en animales a exposiciones maternas que fueron similares a la dosis clínica de 1,8 mg/kg cada tres semanas.

Aconseje a las mujeres con capacidad para procrear que eviten quedar embarazadas durante el tratamiento con ADCETRIS y durante al menos 6 meses después de la dosis final de ADCETRIS. Si se usa ADCETRIS durante el embarazo o si la paciente se queda embarazada durante el tratamiento con ADCETRIS, se debe informar a la paciente del posible riesgo para el feto [vea *Uso en poblaciones específicas* (8.1, 8.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Se hablará en mayor detalle sobre las siguientes reacciones adversas graves en otras secciones de la información de prescripción:

- Neuropatía periférica [vea *Advertencias y precauciones* (5.1)]
- Anafilaxia y reacciones a la infusión [vea *Advertencias y precauciones* (5.2)]
- Toxicidades hematológicas [vea *Advertencias y precauciones* (5.3)]
- Infecciones graves y oportunistas [vea *Advertencias y precauciones* (5.4)]
- Síndrome de lisis tumoral [vea *Advertencias y precauciones* (5.5)]
- Aumento de la toxicidad en presencia de insuficiencia renal grave [vea *Advertencias y precauciones* (5.6)]
- Aumento de la toxicidad en presencia de insuficiencia hepática moderada o grave [vea *Advertencias y precauciones* (5.7)]
- Hepatotoxicidad [vea *Advertencias y precauciones* (5.8)]
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva [vea *Advertencias y precauciones* (5.9)]
- Toxicidad pulmonar [vea *Advertencias y precauciones* (5.10)]
- Reacciones dermatológicas graves [vea *Advertencias y precauciones* (5.11)]
- Complicaciones gastrointestinales [vea *Advertencias y precauciones* (5.12)]

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Puesto que los ensayos clínicos se realizan bajo condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas que se observan en ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro medicamento, y es posible que no reflejen las tasas observadas en la práctica.

Los datos a continuación reflejan la exposición a ADCETRIS como monoterapia en 327 pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) clásico y linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LGGAs), incluidos 160 pacientes en dos ensayos de un solo grupo no controlados (Estudios 1 y 2) y 167 pacientes en un ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo (Estudio 3).

En los Estudios 1 y 2, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$), independientemente de la causalidad, fueron neutropenia, neuropatía sensorial periférica, cansancio, náuseas, anemia, infección de las vías respiratorias altas, diarrea, pirexia, erupción cutánea, trombocitopenia, tos y vómitos. Las reacciones adversas más comunes que ocurrieron en al menos el 10 % de los pacientes de los Estudios 1 ó 2, independientemente de la causalidad, utilizando los Criterios Comunes de Toxicidad (*Common Toxicity Criteria*, CTC) del NCI, versión 3.0, se muestran en la Tabla 2.

En el Estudio 3, las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) en el grupo de tratamiento con ADCETRIS, independientemente de la causalidad, fueron neutropenia, neuropatía sensorial periférica, trombocitopenia, anemia, infección de las vías respiratorias altas, cansancio, neuropatía motora periférica, náuseas, tos y diarrea. Las reacciones adversas más comunes que se presentan en al menos el 10 % de los pacientes, utilizando los CTC del NCI, versión 4, se muestran en la Tabla 3.

Experiencia en el linfoma de Hodgkin clásico

Resumen de la experiencia en ensayos clínicos sobre el LH clásico recidivante (Estudio 1)

ADCETRIS se estudió en 102 pacientes con LH clásico en un ensayo clínico de un solo grupo en el que la dosis inicial y el programa de administración recomendado fue de 1,8 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9 ciclos (intervalo, 1 a 16) [vea *Estudios clínicos* (14.1)].

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$), independientemente de la causalidad, fueron neutropenia, neuropatía sensorial periférica, cansancio, infección de las vías respiratorias altas, náuseas, diarrea, anemia, pirexia, trombocitopenia, erupción cutánea, dolor abdominal, tos y vómitos.

Resumen de la experiencia en ensayos clínicos sobre el LH clásico posterior a la consolidación del TCMH-auto (Estudio 3)

ADCETRIS se estudió en 329 pacientes con LH clásico con riesgo algo de recidiva o progresión posterior a TCMH-auto en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo donde la dosis inicial y el programa de administración recomendado fue de 1,8 mg/kg de ADCETRIS administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas o placebo durante un máximo de 16 ciclos. De los 329 pacientes inscritos, 327 (167 en tratamiento con brentuximab vedotin, 160 en tratamiento con placebo) recibieron al menos una dosis de tratamiento del estudio. La mediana del número de ciclos de tratamiento en cada grupo de estudio fue de 15 (intervalo, 1 a 16) y 80 pacientes (48 %) del grupo de tratamiento con ADCETRIS recibieron 16 ciclos [vea *Estudios clínicos* (14.1)].

Se siguieron las pautas internacionales estándares para el tratamiento profiláctico de la infección del virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela-zóster (VVZ) y de la neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (NPC) después del TCMH-auto. En total, 312 pacientes (95 %) recibieron tratamiento profiláctico para el VHS y el VVZ con una duración mediana de 11,1 meses (intervalo, 0 a 20) y 319 pacientes (98 %) recibieron tratamiento profiláctico para la NPC con una duración mediana de 6,5 meses (intervalo, 0 a 20).

Experiencia en el linfoma de células grandes anaplásico sistémico

Resumen de la experiencia en ensayos clínicos sobre el LGGAs recidivante (Estudio 2)

ADCETRIS se estudió en 58 pacientes con LGGAs en un ensayo clínico de un solo grupo en el que la dosis inicial y el programa de administración recomendado fue de 1,8 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7 ciclos (intervalo, 1 a 16) [vea *Estudios clínicos* (14.2)].

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$), independientemente de la causalidad, fueron neutropenia, anemia, neuropatía sensorial periférica, cansancio, náuseas, pirexia, erupción cutánea, diarrea y dolor.

Tabla 2: Reacciones adversas informadas más comúnmente (≥10 %) en los Estudios 1 y 2

Reacción adversa	LH clásico Total N = 102 % de pacientes			LCGAs Total N = 58 % de pacientes		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
<i>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</i>						
Neutropenia*	54	15	6	55	12	9
Anemia*	33	8	2	52	2	-
Trombocitopenia*	28	7	2	16	5	5
Linfadenopatía	11	-	-	10	-	-
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>						
Neuropatía sensorial periférica	52	8	-	53	10	-
Neuropatía motora periférica	16	4	-	7	3	-
Dolor de cabeza	19	-	-	16	2	-
Mareos	11	-	-	16	-	-
<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</i>						
Cansancio	49	3	-	41	2	2
Pirexia	29	2	-	38	2	-
Escalofríos	13	-	-	12	-	-
Dolor	7	-	-	28	-	5
Edema periférico	4	-	-	16	-	-
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Infección respiratoria de las vías altas	47	-	-	12	-	-
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Náuseas	42	-	-	38	2	-
Diarrea	36	1	-	29	3	-
Dolor abdominal	25	2	1	9	2	-
Vómitos	22	-	-	17	3	-
Estreñimiento	16	-	-	19	2	-
<i>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</i>						
Erupción cutánea	27	-	-	31	-	-
Prurito	17	-	-	19	-	-
Alopecia	13	-	-	14	-	-
Sudores nocturnos	12	-	-	9	-	-
Sequedad de piel	4	-	-	10	-	-
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Tos	25	-	-	17	-	-
Disnea	13	1	-	19	2	-
Dolor orofaríngeo	11	-	-	9	-	-
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>						
Artralgia	19	-	-	9	-	-
Mialgia	17	-	-	16	2	-
Dolor de espalda	14	-	-	10	2	-
Dolor en las extremidades	10	-	-	10	2	2
Espasmos musculares	9	-	-	10	2	-
<i>Trastornos psiquiátricos</i>						
Insomnio	14	-	-	16	-	-
Ansiedad	11	2	-	7	-	-
<i>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</i>						
Disminución del apetito	11	-	-	16	2	-
<i>Investigaciones</i>						
Disminución del peso	6	-	-	12	3	-

*Extrapolados de los valores de laboratorio y de los datos sobre reacciones adversas

Tabla 3: Reacciones adversas comunicadas más comúnmente (≥10 % en el grupo de tratamiento con ADCETRIS) en el Estudio 3

Reacción adversa	ADCETRIS Total N = 167 % de pacientes			Placebo Total N = 160 % de pacientes		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
<i>Trastornos del sistema sanguíneo y linfático</i>						
Neutropenia*	78	30	9	34	6	4
Trombocitopenia*	41	2	4	20	3	2
Anemia*	27	4	-	19	2	-
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>						
Neuropatía sensorial periférica	56	10	-	16	1	-
Neuropatía motora periférica	23	6	-	2	1	-
Dolor de cabeza	11	2	-	8	1	-

Reacción adversa	ADCETRIS Total N = 167 % de pacientes			Placebo Total N = 160 % de pacientes		
	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier Grado	Grado 3	Grado 4
<i>Infecciones e infestaciones</i>						
Infección respiratoria de las vías altas	26	-	-	23	1	-
<i>Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración</i>						
Cansancio	24	2	-	18	3	-
Pirexia	19	2	-	16	-	-
Escalofríos	10	-	-	5	-	-
<i>Trastornos gastrointestinales</i>						
Náuseas	22	3	-	8	-	-
Diarrea	20	2	-	10	1	-
Vómitos	16	2	-	7	-	-
Dolor abdominal	14	2	-	3	-	-
Estreñimiento	13	2	-	3	-	-
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>						
Tos	21	-	-	16	-	-
Disnea	13	-	-	6	-	1
<i>Investigaciones</i>						
Disminución del peso	19	1	-	6	-	-
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>						
Artralgia	18	1	-	9	-	-
Espasmos musculares	11	-	-	6	-	-
Mialgia	11	1	-	4	-	-
<i>Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo</i>						
Prurito	12	1	-	8	-	-
<i>Trastornos del metabolismo y de nutrición</i>						
Disminución del apetito	12	1	-	6	-	-

*Extrapolados de los valores de laboratorio y de los datos sobre reacciones adversas

Reacciones adversas importantes adicionales

Neuropatía periférica

En los Estudios 1 y 2, el 54 % de los pacientes presentaron neuropatía de cualquier Grado. De estos pacientes, el 49 % tuvo una resolución completa, el 31 % presentó una mejora parcial y el 20 % no obtuvo ninguna mejora. De los pacientes que comunicaron neuropatía, el 51 % presentó neuropatía residual en el momento de su última evaluación.

En el Estudio 3, el 67 % de los pacientes tratados con ADCETRIS presentaron cualquier Grado de neuropatía. La mediana del período hasta el primer inicio de cualquier Grado fue de 14 semanas (intervalo, 0,1 a 47), de Grado 2 fue de 27 semanas (intervalo, 0,4 a 52) y de Grado 3 fue de 34 semanas (intervalo, 7 a 106). La mediana del período desde el inicio hasta la resolución o mejora de cualquier Grado fue de 23 semanas (intervalo, 0,1 a 138), de Grado 2 fue de 24 semanas (intervalo, 1 a 108) y de Grado 3 fue de 25 semanas (intervalo, 2 a 98). De los pacientes que comunicaron neuropatía, el 59 % presentó resolución completa y el 41 % tuvo neuropatía residual (26 % de mejora parcial, 15 % sin mejora) en el momento de su última evaluación.

Reacciones a la infusión

Se han comunicado dos casos de anafilaxia en ensayos de determinación de la dosis. No se comunicaron reacciones de Grado 3 ó 4 relacionadas con la infusión en los Estudios 1 y 2; sin embargo, se comunicaron reacciones de Grado 1 ó 2 relacionadas con la infusión en 19 pacientes (12 %). En los Estudios 1 y 2, las reacciones adversas más comunes (≥ 2 %) asociadas con las reacciones relacionadas con la infusión fueron escalofríos (4 %), náuseas (3 %), disnea (3 %), prurito (3 %), pirexia (2 %) y tos (2 %).

En el Estudio 3, se comunicaron reacciones relacionadas con la infusión en 25 pacientes (15 % en el grupo tratado con ADCETRIS y en 3 pacientes (2 %) en el grupo tratado con placebo. Se comunicaron acontecimientos de Grado 3 en 3 de los 25 pacientes tratados con ADCETRIS que presentaron reacciones relacionadas con la infusión. No se comunicaron reacciones de Grado 4 relacionadas con la infusión. Las reacciones adversas más comunes (≥ 2 %) asociadas con las reacciones relacionadas con la infusión fueron náuseas (4 %), escalofríos (4 %), disnea (2 %), dolor de cabeza (2 %), prurito (2 %), erupción cutánea (2 %), dolor de espalda (2 %) y vómitos (2 %).

Toxicidad pulmonar

En un ensayo realizado en pacientes con LH clásico que estudió ADCETRIS con bleomicina como parte de un régimen de combinación, la tasa de toxicidad pulmonar no infecciosa fue más alta que la incidencia histórica comunicada con ABVD (adriamicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina). Los pacientes habitualmente comunicaron tos y disnea. Se observó infiltración y/o inflamación intersticial en las radiografías y tomografías computarizadas del tórax. La mayoría de los pacientes respondieron a corticoesteroides. Está contraindicado el uso concomitante de ADCETRIS con bleomicina [vea Contraindicaciones (4)].

También se han comunicado casos de toxicidad pulmonar en pacientes que reciben ADCETRIS. En el Estudio 3, se comunicó toxicidad pulmonar en 8 pacientes (5 %) en el grupo tratado con ADCETRIS y en 5 pacientes (3 %) en el grupo tratado con placebo. No se ha establecido una asociación causal con ADCETRIS como agente único.

Reacciones adversas graves

En los Estudios 1 y 2, se comunicaron reacciones adversas graves, independientemente de la causalidad, en el 31 % de los pacientes que reciben ADCETRIS. Las reacciones adversas graves más comunes que experimentaron los pacientes con LH clásico fueron neuropatía motora periférica (4 %), dolor abdominal (3 %), embolia pulmonar (2 %), neumonitis (2 %), neumotórax (2 %), pielonefritis (2 %) y pirexia (2 %). Las reacciones adversas graves más comunes que experimentaron los pacientes con LCGAs fueron choque septicémico (3 %), arritmia supraventricular (3 %), dolor en las extremidades (3 %) e infección de las vías urinarias (3 %). Otras reacciones adversas graves importantes comunicadas incluyen LMP, síndrome de Stevens-Johnson y síndrome de lisis tumoral.

En el Estudio 3, se comunicaron reacciones adversas graves, independientemente de la causalidad, en el 25 % de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas graves más comunes fueron neumonía (4 %), pirexia (4 %), vómitos (3 %), náuseas (2 %), hepatotoxicidad (2 %) y neuropatía sensorial periférica (2 %).

Modificaciones de la dosis

Las reacciones adversas que condujeron a retrasos en la dosis en más del 5 % de los pacientes de los Estudios 1 y 2 fueron neutropenia (14 %) y neuropatía sensorial periférica (11 %) [vea Dosis y administración (2.2)].

Las reacciones adversas que condujeron a retrasos en la dosis en más del 5 % de los pacientes tratados con ADCETRIS en el Estudio 3 fueron neutropenia (22 %), neuropatía sensorial periférica (16 %), infección en las vías respiratorias altas (6 %) y neuropatía motora periférica (6 %) [vea Dosis y administración (2.2)].

Descontinuaciones

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 21 % de los pacientes de los Estudios 1 y 2. Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento en 2 o más pacientes con LH clásico o LCGAs fueron neuropatía sensorial periférica (8 %) y neuropatía motora periférica (3 %).

Se produjeron reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento en el 32 % de los pacientes tratados con ADCETRIS en el Estudio 3. Las reacciones adversas que condujeron a la discontinuación del tratamiento en 2 o más pacientes fueron neuropatía sensorial periférica (14 %), neuropatía motora periférica (7 %), síndrome de dificultad respiratoria aguda (1 %), parestesia (1 %) y vómitos (1 %).

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso de ADCETRIS posterior a su aprobación. Puesto que estas reacciones son comunicadas de manera voluntaria por una población de tamaño incierto, no es siempre posible calcular con fiabilidad su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al medicamento.

Trastornos del sistema hematológico y linfático: neutropenia febril [vea Advertencias y precauciones (5.3)].

Trastornos gastrointestinales:

- Pancreatitis (incluidos resultados fatales). Considere el diagnóstico de pancreatitis en pacientes que presenten dolor abdominal intenso.
- Complicaciones gastrointestinales (incluidos resultados fatales) [vea Advertencias y precauciones (5.12)].

Trastornos hepatobiliares: hepatotoxicidad [vea Advertencias y precauciones (5.8)].

Infecciones: LMP [vea el recuadro de advertencia, Advertencias y precauciones (5.9)], infecciones graves y oportunistas [vea Advertencias y precauciones (5.4)].

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: toxicidad pulmonar no infecciosa, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA) (algunos casos con resultado fatal) [vea Advertencias y precauciones (5.10) y Reacciones adversas (6.1)].

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: necrólisis epidérmica tóxica, incluidos resultados fatales [vea Advertencias y precauciones (5.11)].

6.3 Inmunogenia

Se realizó un análisis a los pacientes con LH clásico y LCGAs en los Estudios 1 y 2 [vea Estudios clínicos (14)] para detectar anticuerpos contra brentuximab vedotin cada 3 semanas mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia. Aproximadamente el 7 % de los pacientes en estos ensayos desarrolló continuamente anticuerpos positivos (prueba positiva en más de 2 evaluaciones) y el 30 % desarrolló anticuerpos positivos de manera transitoria (prueba positiva en 1 ó 2 evaluaciones después del inicio del tratamiento). Los anticuerpos anti-brentuximab se dirigieron contra el componente anticuerpo de brentuximab vedotin en todos los pacientes que tenían anticuerpos positivos de manera transitoria o continua. Dos de los pacientes (1 %) con anticuerpos continuamente positivos presentaron reacciones adversas coherentes con las reacciones a la infusión que condujeron a la discontinuación del tratamiento. En general, se observó una incidencia más alta de reacciones relacionadas con la infusión en pacientes que desarrollaron anticuerpos continuamente positivos.

Se analizaron un total de 58 muestras de pacientes con resultados positivos de manera transitoria o continua para anticuerpos anti-brentuximab vedotin para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes. El sesenta y dos por ciento de estos pacientes presentó al menos una muestra con resultado positivo para la presencia de anticuerpos neutralizantes. Se desconoce el efecto de los anticuerpos anti-brentuximab vedotin sobre la seguridad y la eficacia.

Los resultados del ensayo de inmunogenia son altamente dependientes de diversos factores, incluida la sensibilidad y especificidad del ensayo, la metodología del ensayo, la manipulación de las muestras, el momento de obtención de la muestra, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra ADCETRIS con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efecto de otros medicamentos sobre ADCETRIS

Inhibidores/inductores de CYP3A4: Datos *in vitro* indican que monometil auristatina E (MMAE) es un sustrato de CYP3A4/5. MMAE es metabolizado principalmente vía CYP3A4 [vea Farmacología clínica (12.3)]. La administración simultánea de ADCETRIS con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, aumentó la exposición a MMAE en aproximadamente un 34 %. Los pacientes que reciben inhibidores potentes de CYP3A4 de manera concomitante con ADCETRIS deben ser monitoreados estrechamente para detectar reacciones adversas. La administración simultánea de ADCETRIS con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, redujo la exposición a MMAE en aproximadamente un 46 %.

Inhibidores de la gp-P: Datos *in vitro* indican que MMAE es un sustrato del transportador de salida de glucoproteína-P (gp-P). La administración simultánea de ADCETRIS con inhibidores de la gp-P puede aumentar la exposición a MMAE. Los pacientes que reciben inhibidores de la gp-P de manera concomitante con ADCETRIS deben ser monitoreados estrechamente para detectar reacciones adversas.

7.2 Efecto de ADCETRIS sobre otros medicamentos

Datos *in vitro* indican que MMAE es un inhibidor de CYP3A4/5. La administración simultánea de ADCETRIS no afectó la exposición a midazolam, un sustrato de CYP3A4. MMAE no inhibe otras enzimas CYP a concentraciones clínicamente relevantes [vea Farmacología clínica (12.3)]. No se espera que ADCETRIS altere la exposición a medicamentos metabolizados por las enzimas de CYP3A4.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

ADCETRIS puede causar daños fetales sobre la base de los hallazgos en estudios animales y el mecanismo de acción del medicamento [vea Farmacología clínica (12.1)]. En estudios de reproducción en animales, la administración de brentuximab vedotin a ratas preñadas durante la organogenia a dosis similares a la dosis clínica de 1,8 mg/kg cada tres semanas causó toxicidades embrionarias-fetales, incluidas malformaciones congénitas [vea Datos]. Considere los beneficios y riesgos de ADCETRIS y los posibles riesgos para el feto cuando recete ADCETRIS a una mujer embarazada.

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2 a 4 % y 15 a 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario-fetal, ratas preñadas recibieron 2 dosis intravenosas de 0,3, 1, 3 ó 10 mg/kg de brentuximab vedotin durante la organogenia

(una vez cada una en los días 6 y 13 del embarazo). Se observaron toxicidades embrionarias-fetales inducidas por medicamentos principalmente en los animales tratados con 3 y 10 mg/kg del medicamento e incluyeron reabsorción temprana (≥ 99 %), pérdida posterior a la implantación (≥ 99 %), menor cantidad de fetos vivos y malformaciones externas (p. ej., hernias umbilicales y extremidades inferiores mal rotadas). La exposición sistémica en animales a la dosis de brentuximab vedotin de 3 mg/kg es aproximadamente la misma exposición que en pacientes con LH clásico o LCGAs que recibieron la dosis recomendada de 1,8 mg/kg cada tres semanas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay ninguna información sobre la presencia de brentuximab vedotin en leche humana, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Debido al potencial de reacciones adversas graves en un lactante a causa de ADCETRIS, incluyendo citopenias y toxicidades neurológicas o gastrointestinales, aconseje a las pacientes que no se recomienda la lactancia materna durante el tratamiento con ADCETRIS.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad para procrear

ADCETRIS puede causar daño fetal sobre la base de los hallazgos obtenidos en estudios realizados en animales y en el mecanismo de acción del medicamento [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1), Farmacología clínica (12.1)].

Prueba de embarazo

Compruebe el estado de embarazo de las mujeres con capacidad para procrear antes de iniciar terapia con ADCETRIS.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a las mujeres con capacidad para procrear que eviten el embarazo durante el tratamiento con ADCETRIS y durante al menos 6 meses después de la dosis final de ADCETRIS. Aconseje a las mujeres que comuniquen de inmediato el embarazo [vea Uso en poblaciones específicas (8.1)].

Varones

ADCETRIS podría dañar los espermatozoides y el tejido testicular, lo que causa posibles anomalías genéticas. Los varones con parejas sexuales femeninas con capacidad para procrear deben usar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con ADCETRIS y durante al menos 6 meses después de la dosis final de ADCETRIS [vea Toxicología no clínica (13.1)].

Infertilidad

Varones

Sobre la base de los hallazgos en ratas, la fertilidad en hombres puede verse comprometida por el tratamiento con ADCETRIS [vea Toxicología no clínica (13.1)].

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de ADCETRIS en pacientes pediátricos.

8.5 Uso geriátrico

Los ensayos clínicos de ADCETRIS no incluyeron suficiente cantidad de pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden o no de manera diferente que los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal

Evite el uso de ADCETRIS en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr <30 ml/min) [vea Advertencias y precauciones (5.6)].

El riñón es una vía de excreción de monometil auristatina E (MMAE). Se evaluó la farmacocinética y la seguridad de brentuximab vedotin y MMAE después de la administración de 1,2 mg/kg de ADCETRIS a pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr >50 a 80 ml/min; n=4), moderada (CLcr 30 a 50 ml/min; n=3) y grave (CLcr <30 ml/min; n=3). En pacientes con insuficiencia renal grave, la tasa de reacciones adversas de Grado 3 o más fue 3 de 3 (100 %) en comparación con 3 de 8 (38 %) en pacientes que tienen la función renal normal. Además, el ABC de MMAE (componente de ADCETRIS) fue aproximadamente 2 veces más alto en pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con los pacientes que tienen la función renal normal. Debido a la mayor exposición a MMAE, las reacciones adversas de Grado ≥ 3 pueden ser más frecuentes en los pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con los pacientes que tienen la función renal normal.

8.7 Insuficiencia hepática

Evite el uso de ADCETRIS en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave [vea Advertencias y precauciones (5.7)].

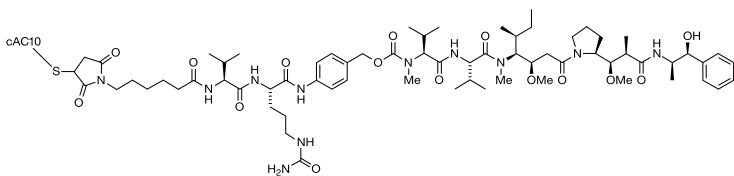
El hígado es una vía de depuración de MMAE. Se evaluó la farmacocinética y seguridad de brentuximab vedotin y MMAE después de la administración de 1,2 mg/kg de ADCETRIS a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n=1), moderada (Child-Pugh B; n=5) y grave (Child-Pugh C; n=1). En pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, la tasa de reacciones adversas de Grado ≥ 3 fue 6 de 6 (100 %) en comparación con 3 de 8 (38 %) en pacientes que tienen la función hepática normal. Además, el ABC de MMAE fue aproximadamente 2,2 veces más alto en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con los pacientes que tienen la función hepática normal.

10 SOBREDOSIS

No hay ningún antídoto conocido en caso de sobredosis de ADCETRIS. En caso de sobredosis, se debe monitorear estrechamente al paciente para detectar reacciones adversas, especialmente neutropenia, y se debe administrar tratamiento de apoyo.

11 DESCRIPCIÓN

ADCETRIS (brentuximab vedotin) es un conjugado anticuerpo-medicamento (CAM) cuya diana es CD30 formado por tres componentes: 1) el anticuerpo quimérico IgG1 cAC10, específico de CD30 humano, 2) el agente disgregador de microtúbulos MMAE, y 3) un enlazador que puede romper la proteasa que une covalentemente MMAE a cAC10.



Brentuximab vedotin tiene un peso molecular aproximado de 153 kDa. Se unen aproximadamente 4 moléculas de MMAE a cada molécula de anticuerpo. Brentuximab vedotin se produce mediante la conjugación química de los componentes anticuerpo y molécula pequeña. El anticuerpo es producido por células de mamífero (ovario de hámster chino) y los componentes de molécula pequeña se producen mediante síntesis química.

ADCETRIS (brentuximab vedotin) para inyección se suministra como una torta o polvo estéril, blanco a blanquecino, sin conservantes, liofilizado en viales de un solo uso. Después de la reconstitución con 10,5 ml de agua estéril para inyección, USP, se produce una solución que contiene 5 mg/ml de brentuximab vedotin. El producto reconstituido contiene 70 mg/ml de dihidrato de trealosa, 5,6 mg/ml de dihidrato de citrato sódico, 0,21 mg/ml de monohidrato de ácido cítrico y 0,20 mg/ml de polisorbato 80 y agua para inyección. El pH es aproximadamente 6,6.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

CD30 es un miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral. CD30 se expresa en la superficie de las células de linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LGGAs) y en las células Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) en el linfoma de Hodgkin (LH) clásico y presenta expresión limitada en tejidos y células sanas. Datos *in vitro* sugieren que la señalización mediante la unión de CD30-CD30L podría afectar a la supervivencia y proliferación celular.

Brentuximab vedotin es un ADC. El anticuerpo es un IgG1 quimérico cuya diana es CD30. La molécula pequeña, MMAE, es un agente disgregador de los microtúbulos. MMAE se une covalentemente al anticuerpo mediante un enlazador. Los datos no clínicos sugieren que la actividad antineoplásica de ADCETRIS se debe a la unión del ADC a las células que expresan CD30, seguido de la internalización del complejo ADC-CD30 y la liberación de MMAE mediante escisión proteolítica. La unión de MMAE a tubulina disgrega la red de microtúbulos en la célula, induciendo posteriormente la parada del ciclo celular y la muerte celular por apoptosis. Además, datos *in vitro* ofrecen evidencia de fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (FCDA).

12.2 Farmacodinámica

Possibilidad de prolongación del intervalo QT/QTc

El efecto de brentuximab vedotin (1,8 mg/kg) sobre el intervalo QTc se evaluó en un estudio abierto, de un solo grupo, en 46 pacientes evaluables con cánceres hematológicos que expresan CD30. La administración de brentuximab vedotin no prolongó la media del intervalo QTc >10 ms respecto al inicio. No se pueden excluir pequeños aumentos en la media del intervalo QTc (<10 ms) porque este estudio no incluyó un grupo placebo y un grupo de control positivo.

12.3 Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética de brentuximab vedotin en ensayos de desarrollo temprano, incluyendo ensayos de determinación de la dosis y en un análisis farmacocinético poblacional de datos de 314 pacientes. Se determinó la farmacocinética de tres análisis: ADC, MMAE y anticuerpos totales. Los anticuerpos totales tuvieron la mayor exposición y un perfil FC similar al ADC. Por lo tanto, se han resumido los datos sobre la FC del ADC y MMAE.

Absorción

Las concentraciones máximas de ADC se observaron habitualmente cerca del final de la infusión. Se observó un declive multiexponencial en las concentraciones séricas de ADC con una semivida terminal de aproximadamente 4 a 6 días. Las exposiciones fueron aproximadamente proporcionales a la dosis de 1,2 a 2,7 mg/kg. La concentración en estado estacionario de ADC se alcanzó en 21 días con cada dosis de ADCETRIS administrada cada 3 semanas, en coherencia con el cálculo de la semivida terminal. Se observó una acumulación mínima de ADC o ninguna acumulación con múltiples dosis siguiendo el programa de administración cada 3 semanas.

El tiempo hasta alcanzar la concentración máxima de MMAE varió de aproximadamente 1 a 3 días. Similar a la concentración de ADC, la concentración de MMAE en estado estacionario se alcanzó en 21 días con la dosis de ADCETRIS administrada cada 3 semanas. Las exposiciones a MMAE disminuyeron con la administración continua de ADCETRIS con aproximadamente el 50 % al 80 % de la exposición de la primera dosis observada con las dosis subsiguientes.

Distribución

In vitro, la unión de MMAE a proteínas plasmáticas humanas varió del 68 al 82 %. No es probable que MMAE desplace o sea desplazado por medicamentos con alta afinidad a proteínas. *In vitro*, MMAE fue un sustrato de la gp-P y no fue un inhibidor potente de la gp-P.

En seres humanos, el volumen de distribución medio en estado estacionario fue aproximadamente de 6 a 10 l para ADC.

Metabolismo

Datos *in vivo* en animales y seres humanos sugieren que solamente se metaboliza una pequeña fracción de MMAE liberado de brentuximab vedotin. Datos *in vitro* indican que el metabolismo de MMAE que se produce se realiza principalmente mediante la oxidación por CYP3A4/5. Estudios *in vitro* que usan microsomas de hígado humano indican que MMAE inhibe CYP3A4/5 pero no otras isoformas de CYP. MMAE no indujo ninguna de las enzimas de CYP450 importantes en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación

MMAE pareció seguir la cinética de los metabolitos. La eliminación de MMAE pareció estar limitada por su tasa de liberación de ADC. Se realizó un estudio de excreción en pacientes que recibieron una dosis de 1,8 mg/kg de ADCETRIS. Aproximadamente el 24 % del MMAE total administrado como parte del ADC durante una infusión de ADCETRIS se recuperó en orina y heces durante un período de 1 semana. Del MMAE recuperado, aproximadamente el 72 % se recuperó en heces y la mayoría del MMAE excretado estaba intacto.

Poblaciones específicas

Insuficiencia renal: [vea Uso en poblaciones específicas (8.6)].

Insuficiencia hepática: [vea Uso en poblaciones específicas (8.7)].

Efectos del sexo, edad y raza: sobre la base del análisis farmacocinético poblacional, el sexo, la edad y la raza no tienen un efecto significativo sobre la farmacocinética de brentuximab vedotin.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagenia, discapacidad de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogénesis con brentuximab vedotin o la molécula pequeña (MMAE).

MMAE fue genotóxico en un estudio con micronúcleos de médula ósea de rata a través de un mecanismo aneugénico. Este efecto es coherente con el efecto farmacológico de MMAE como un agente disgregador de microtúbulos. MMAE no fue mutágeno en el ensayo de mutaciones reversas bacterianas (prueba de Ames) o el ensayo de mutaciones directas en el linfoma de ratón L5178Y.

No se han realizado estudios de fertilidad con brentuximab vedotin o MMAE. Sin embargo, estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas indican el potencial que tiene brentuximab vedotin para alterar la fertilidad y la función reproductiva en hombres. En un estudio de toxicidad de 4 semanas con dosis repetidas realizado en ratas que recibían dosis semanales de 0,5, 5 ó 10 mg/kg de brentuximab vedotin, se observó degeneración de los túbulos seminíferos, vacuolación de las células de Sertoli, disminución de la espermatogénesis y aspermia. Se observaron efectos en animales principalmente con dosis de 5 y 10 mg/kg de brentuximab vedotin. Estas dosis fueron aproximadamente 3 y 6 veces la dosis recomendada para humanos de 1,8 mg/kg, respectivamente, en función del peso corporal.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Linfoma de Hodgkin clásico

Ensayo clínico en el LH clásico recidivante (Estudio 1)

Se evaluó la eficacia de ADCETRIS en pacientes con LH clásico recidivante después del trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo en un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo. Ciento dos pacientes recibieron tratamiento con 1,8 mg/kg de ADCETRIS por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Un centro de revisión independiente (CRI) realizó evaluaciones de la eficacia que incluyeron tasa de respuesta general (TRG = remisión completa [RC] + remisión parcial [RP]) y duración de la respuesta que se definió mediante medidas clínicas y radiográficas, incluyendo una tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (TEP) según se define en los Criterios Revisados de Respuesta del Linfoma Maligno 2007 (modificados).

La edad de los 102 pacientes varió de 15 a 77 años (mediana, 31 años) y la mayoría fueron mujeres (53 %) y caucásicas (87 %). Los pacientes habían recibido una mediana de 5 terapias previas, incluido trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 4. La duración de la respuesta se calcula desde la fecha de la primera respuesta hasta la fecha de progresión o corte de los datos.

Tabla 4: Resultados de eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (Estudio 1)

	N=102		
	Porcentaje (IC del 95 %)	Duración de la respuesta, en meses	
		Mediana (IC del 95 %)	Intervalo
RC	32 (23, 42)	20,5 (12,0, NE*)	1,4 a 21,9+
RP	40 (32, 49)	3,5 (2,2, 4,1)	1,3 a 18,7
TRG	73 (65, 83)	6,7 (4,0, 14,8)	1,3 a 21,9+

*No estimable

+En el momento de la presentación de los datos, había seguimiento en curso.

Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo en el LH clásico posterior a la consolidación del TCMH-auto (Estudio 3)

Se estudió la eficacia de ADCETRIS en pacientes con LH clásico con riesgo algo de recidiva o progresión de la enfermedad posterior al TCMH-auto en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo. Se aleatorizaron trescientos veintinueve pacientes en una relación 1:1 para recibir placebo o ADCETRIS 1,8 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante un máximo de 16 ciclos, a partir de 30 a 45 días después del TCMH-auto. Los pacientes del grupo placebo con enfermedad progresiva según el investigador podrían recibir ADCETRIS como parte de un ensayo separado. El criterio principal de valoración fue supervivencia libre de progresión (SLP) determinada mediante IRF. Se siguieron las pautas internacionales estándares para el tratamiento profiláctico de infecciones por VHS, VVZ y PCP posterior al TCMH-auto [vea Experiencia en ensayos clínicos (6.1)].

El alto riesgo de recidiva o progresión después del TCMH-auto se definió conforme al estado siguiendo la terapia de primera línea: resistente, recidiva en 12 meses o recidiva ≥ 12 meses con enfermedad extranodal. Era necesario que los pacientes hubieran conseguido RC, RP o enfermedad estable (EE) con la terapia de rescate más reciente antes del TCMH-auto.

Se inscribieron y aleatorizaron un total de 329 pacientes (165 en tratamiento con ADCETRIS, 164 en tratamiento con placebo); 327 pacientes recibieron el tratamiento del

estudio. Los datos demográficos y las características iniciales de los pacientes estuvieron, en general, equilibrados entre los grupos de tratamiento. La edad de los 329 pacientes varió de 18 a 76 años (mediana, 32 años) y la mayoría eran varones (53 %) y caucásicos (94 %). Los pacientes habían recibido una mediana de 2 terapias sistémicas previas (intervalo, 2 a 8) excluyendo el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 5. La SLP se calcula desde la aleatorización hasta la fecha de progresión de la enfermedad o de muerte (por cualquier causa). La mediana del período de seguimiento de la SLP desde la aleatorización era de 22 meses (intervalo, 0 a 49). El Estudio 3 demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP evaluada mediante IRF y un aumento en la mediana de la SLP en el grupo de tratamiento con ADCETRIS en comparación con el grupo tratado con placebo. En el momento del análisis de la SLP, un análisis provisional de la supervivencia general no demostró ninguna diferencia.

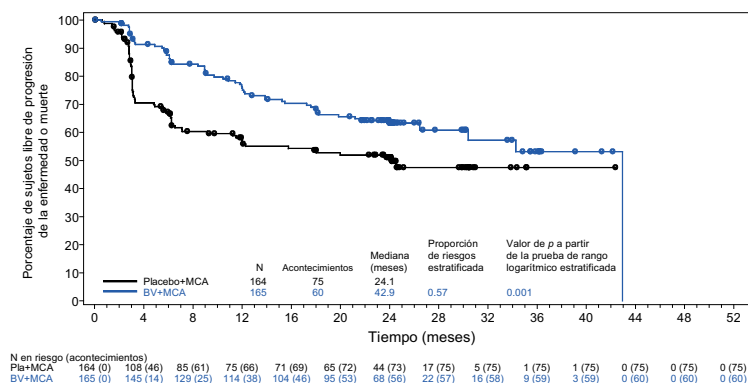
Tabla 5: Resultados de la eficacia en pacientes con LH clásico posterior a consolidación del TCMH-auto (Estudio 3)

Supervivencia libre de progresión	ADCETRIS N=165	Placebo N=164
Centro de revisión independiente		
Número de acontecimientos (%)	60 (36)	75 (46)
Mediana de meses (IC del 95 %)	42,9+ (30,4, 42,9+)	24,1 (11,5, NE*)
Proporción de riesgos estratificada (IC del 95 %)	0,57 (0,40, 0,81)	
Valor de p en prueba de rango logarítmico estratificada	P=0,001	

* No estimable

+ Las estimaciones no son fiables

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por IRF (Estudio 3)



BV: Brentuximab Vedotin; MCA: Mejor cuidado de apoyo

14.2 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico

Ensayo clínico en el LCGAs recidivante (Estudio 2)

Se evaluó la eficacia de ADCETRIS en pacientes con LCGAs recidivante en un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo. Este ensayo clínico incluyó pacientes que tenían LCGAs recidivante después de una terapia previa. Cincuenta y ocho pacientes recibieron tratamiento con 1,8 mg/kg de ADCETRIS administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Una IRF realizó evaluaciones de la eficacia que incluía la tasa de respuesta general (TRG = remisión completa [RC] + remisión parcial [RP]) y la duración de la respuesta definida mediante medidas clínicas y radiográficas (incluida una tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (TEP) según lo definido en los Criterios Revisados de Respuesta del Linfoma Maligno de 2007 (modificados).

La edad de los 58 pacientes varió de 14 a 76 años (mediana, 52 años) y la mayoría eran varones (57 %) y caucásicos (83 %). Los pacientes habían recibido como mediana 2 terapias previas. El 26 % de los pacientes habían recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo. El cincuenta por ciento (50 %) de los pacientes presentaron recidiva y el 50 % de los pacientes no respondieron a su terapia previa más reciente. El setenta y dos por ciento (72 %) eran linfomas anaplásicos cinasa (ALK) negativos.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 6. La duración de la respuesta se calcula a partir de la fecha de la primera respuesta hasta la fecha de progresión o la fecha de corte de los datos.

Tabla 6: Resultado de eficacia en pacientes con linfoma de células grandes anaplásico sistémico (Estudio 2)

	N=58		
	Porcentaje (IC del 95 %)	Duración de la respuesta, en meses	
		Mediana (IC del 95 %)	Intervalo
RC	57 (44, 70)	13,2 (10,8, NE*)	0,7 to 15,9+
RP	29 (18, 41)	2,1 (1,3, 5,7)	0,1 to 15,8+
TRG	86 (77, 95)	12,6 (5,7, NE*)	0,1 to 15,9+

* No estimable

+ En el momento de la presentación de los datos, había seguimiento en curso.

15 BIBLIOGRAFÍA

1. OSHA Hazardous Drugs. OSHA. [Acceso el 30 de julio de 2013, desde <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>]

16 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

16.1 Cómo se suministra

ADCETRIS (brentuximab vedotin) para inyección se suministra como una torta o polvo estéril, blanco a blanquecino, sin conservantes en viales de un solo uso envasados individualmente:

- NDC (51144-050-01), 50 mg de brentuximab vedotin.

16.2 Almacenamiento

Conserve el vial a 2 a 8 °C (36 a 46 °F) en la caja original para protegerlo de la luz.

16.3 Manipulación especial

ADCETRIS es un producto antineoplásico. Siga los procedimientos especiales de manipulación y eliminación¹.

17 INFORMACIÓN SOBRE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

• Neuropatía periférica

Informe a los pacientes que ADCETRIS puede causar una neuropatía periférica. Se les debe aconsejar que comuniquen a su proveedor de atención médica cualquier entumecimiento u hormigueo de las manos o los pies o cualquier debilidad muscular [vea *Advertencias y precauciones* (5.1)].

• Fiebre/neutropenia

Informe a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si desarrollan fiebre de 100,5 °F o más u otra evidencia de posible infección, tal como escalofríos, tos o dolor al orinar [vea *Advertencias y precauciones* (5.3)].

• Reacciones a la infusión

Informe a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan signos y síntomas de reacciones a la infusión, incluyendo fiebre, escalofríos, erupción cutánea o problemas respiratorios en las 24 horas siguientes a la infusión [vea *Advertencias y precauciones* (5.2)].

• Hepatotoxicidad

Informe a los pacientes que comuniquen los síntomas que puedan indicar lesión hepática, incluyendo cansancio, anorexia, molestias en la parte derecha superior del abdomen, orina oscura o ictericia [vea *Advertencias y precauciones* (5.8)].

• Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Indique a los pacientes que reciban ADCETRIS que informen de inmediato si presentan cualquiera de los siguientes signos y síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales o si alguien cercano a ellos observa estos signos y síntomas [vea *Recuadro de advertencia, Advertencias y precauciones* (5.9)]:

- cambios en el estado de ánimo o comportamiento usual
- confusión, problemas con el pensamiento, pérdida de la memoria
- cambios en la visión, el habla o al caminar
- disminución en la fuerza en un lado del cuerpo o debilidad en un lado del cuerpo

• Toxicidad pulmonar

Informe a los pacientes que comuniquen los síntomas sugerentes de toxicidad pulmonar, incluyendo tos o disnea [vea *Advertencias y precauciones* (5.10)].

• Pancreatitis

Informe a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si desarrollan dolor abdominal intenso [vea *Reacciones adversas* (6.2)].

• Complicaciones gastrointestinales

Informe a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si desarrollan dolor abdominal intenso, escalofríos, fiebre, náuseas, vómitos o diarrea [vea *Advertencias y precauciones* (5.12)].

• Mujeres y hombres con capacidad para procrear

ADCETRIS puede causar daños fetales. Aconseje a las mujeres que reciben ADCETRIS que eviten quedarse embarazadas durante el tratamiento con ADCETRIS y durante al menos 6 meses después de la dosis final de ADCETRIS. Aconseje a los varones con parejas sexuales femeninas con capacidad para procrear que usen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con ADCETRIS y durante al menos 6 meses después de la dosis final de ADCETRIS [vea *Uso en poblaciones específicas* (8.3)].

Aconseje a los pacientes que informen de inmediato un embarazo [vea *Advertencias y precauciones* (5.13)].

• Lactancia

Aconseje a las pacientes que eviten amamantar mientras reciban ADCETRIS [vea *Uso en poblaciones específicas* (8.2)].



Fabricado por:
Seattle Genetics, Inc.
Bothell, WA 98021
1-855-473-2436

Licencia en EE. UU. 1853

ADCETRIS, Seattle Genetics y son marcas comerciales registradas de los EE.UU. de Seattle Genetics, Inc. © 2016 Seattle Genetics, Inc., Bothell, WA 98021. Reservados todos los derechos.

USP-BVP-2015-0162(4)