

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 completo.

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 RECIENTES IMPORTANTES

Indicaciones y uso (1.4)	11/2018
Dosis y administración (2.1, 2.2, 2.3)	11/2018
Advertencias y precauciones, hiperglucemia (5.13)	10/2019

INDICACIONES Y USO

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

- Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en fase III o IV, previamente sin tratar, en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (1.1).
- Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) con riesgo alto de recidiva o progresión como consolidación después de un trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo (TCMH-auto) (1.2).
- Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) después del fracaso de un trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo (TCMH-auto) o después del fracaso de al menos dos tratamientos quimioterapéuticos previos con varios agentes en pacientes que no son candidatos para un TCMH-auto (1.3).
- Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LGGAs) u otros linfomas de células T periféricos CD30+ (LCTP) previamente sin tratar, incluyendo el linfoma de células T angioinmunoblásticas y el LCTP no especificado de otro modo, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (1.4).
- Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LGGAs) después del fracaso de al menos un tratamiento quimioterapéutico previo con varios agentes (1.5).
- Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (LGGAc) o micosis fungoide (MF) CD30+ tratado anteriormente con una terapia sistémica (1.6).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Administre solamente como infusión intravenosa durante 30 minutos (2.1).
- La dosis recomendada como monoterapia es de 1.8 mg/kg hasta una dosis máxima de 180 mg cada 3 semanas (2.1).
- La dosis recomendada en combinación con quimioterapia para el LHc en fase III o IV previamente sin tratar es de 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 2 semanas para un máximo de 12 dosis (2.1).
- La dosis recomendada en combinación con quimioterapia para el LCTP previamente sin tratar es de 1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas para 6 a 8 dosis (2.1).
- Disminuya la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (2.3).

PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIÓN

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

CONTRAINDICACIONES

Uso concomitante de bleomicina por toxicidad pulmonar (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Neuropatía periférica:** Monitoree 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, interrumpa la infusión. Si se produce una reacción anafiláctica, suspenda de inmediato la infusión (5.2).
- **Toxicidades hematológicas:** Monitoree los hemogramas completos. Monitoree para detectar signos de infección. Trate mediante retrasos de la dosis y complementando con factor de crecimiento (5.3).
- **Infecciones graves y oportunistas:** Monitoree estrechamente a los pacientes para detectar la aparición de infecciones bacterianas, fúngicas o víricas (5.4).
- **Síndrome de lisis tumoral:** Monitoree estrechamente a los pacientes con tumores de proliferación rápida o una carga tumoral alta (5.5).
- **Hepatotoxicidad:** Monitoree las concentraciones de las enzimas hepáticas y de bilirrubina (5.8).
- **Toxicidad pulmonar:** Monitoree a los pacientes para ver si presentan síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos (5.10).
- **Reacciones dermatológicas graves:** Suspenda el medicamento si se desarrolla el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (5.11).
- **Complicaciones gastrointestinales:** Monitoree a los pacientes para ver si presentan síntomas nuevos o empeoramiento de los mismos (5.12).
- **Hiperglucemia:** Monitoree a los pacientes para ver si presentan síntomas nuevos de hiperglucemia o empeoramiento de los mismos. Controle con medicamentos antihiperglucémicos, según esté indicado desde el punto de vista clínico (5.13).
- **Toxicidad embrionario-fetal:** Puede causar daños fetales. Avise a las mujeres con capacidad para procrear sobre el posible riesgo para el feto y recomiéndelas evitar un embarazo (5.14).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$ en cualquier estudio) fueron: neuropatía periférica, fatiga, náuseas, diarrea, neutropenia, infección de las vías respiratorias altas, pirexia, estreñimiento, vómitos, alopecia, disminución del peso corporal, dolor abdominal, anemia, estomatitis, linfopenia y mucositis (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 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 la MMAE y las reacciones adversas. Evite su uso (6, 7, 8.6, 8.7).

Lactancia: aconseje a las mujeres que no deben amamantar (8.2).

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

Revisado: 10/2019

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

ADVERTENCIA: LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en fase III o IV previamente sin tratar, en combinación con quimioterapia
- 1.2 Consolidación en caso de linfoma de Hodgkin clásico (LHc)
- 1.3 Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) recidivante
- 1.4 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LCGAs) u otros linfomas de células T periféricos (LCTP) CD30+ previamente sin tratar, en combinación con quimioterapia
- 1.5 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LCGAs) recidivante
- 1.6 Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (LCGAcp) o micosis fungoide (MF) CD30+ recidivante

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Medicamentos profilácticos recomendados
- 2.3 Modificaciones de la dosis
- 2.4 Instrucciones para preparación y administración

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIÓN

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 y 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 Hiperglucemia
- 5.14 Toxicidad embrionario-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

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 grande anaplásico sistémico y otros linfomas de células T periféricos CD30+
- 14.3 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico
- 14.4 Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario o micosis fungoide CD30+

15 BIBLIOGRAFÍA

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

- 16.1 Presentación
- 16.2 Conservación
- 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 clásico (LHc) en fase III o IV previamente sin tratar, en combinación con quimioterapia

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LHc en fase III o IV previamente sin tratar, en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina.

1.2 Consolidación en caso de linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LHc con riesgo alto de recidiva o progresión como consolidación después de trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo (TCMH-auto).

1.3 Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) recidivante

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

1.4 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LCGAs) u otros linfomas de células T periféricos (LCTP) CD30+ previamente sin tratar, en combinación con quimioterapia

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LCGAs u otros linfomas de células T periféricos CD30+ previamente sin tratar, incluyendo el linfoma de células T angioinmunoblástico y el LCTP no especificado de otro modo, en combinación con ciclosporina, doxorubicina y prednisona.

1.5 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LCGAs) recidivante

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

1.6 Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (LCGAcp) o micosis fungoide (MF) CD30+ recidivante

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LCGAcp o MF CD30+ que han recibido tratamiento sistémico previo.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

La dosis recomendada de ADCETRIS se proporciona en la Tabla 1. Administre ADCETRIS como una infusión intravenosa durante 30 minutos.

La dosis recomendada para los pacientes con insuficiencia renal o hepática se proporciona en la Tabla 2.

Para instrucciones de administración de la dosis de agentes administrados en combinación con ADCETRIS, vea *Estudios clínicos* (14.1 y 14.2) y la información de prescripción del fabricante.

Tabla 1: Dosis recomendada de ADCETRIS

Indicación	Dosis recomendada*	Frecuencia y duración
Linfoma de Hodgkin clásico en fase III o IV previamente sin tratar	1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg en combinación con quimioterapia	Administre cada 2 semanas hasta un máximo de 12 ciclos, hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable
Consolidación en casos de linfoma de Hodgkin clásico	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg	Inicie tratamiento con ADCETRIS en las 4 a 6 semanas posteriores al TCMH-auto o después de la recuperación de un TCMH-auto Administre cada 3 semanas hasta un máximo de 16 ciclos, hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable
Linfoma de Hodgkin clásico recidivante	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg	Administre cada 3 semanas hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable
LCGA sistémico u otros linfomas de células T periféricos CD30+ previamente sin tratar	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg en combinación con quimioterapia	Administre cada 3 semanas con cada ciclo de quimioterapia durante 6 a 8 dosis
LCGA sistémico recidivante	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg	Administre cada 3 semanas hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable
LCGA cutáneo primario o micosis fungoide CD30+ recidivante	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg	Administre cada 3 semanas hasta un máximo de 16 ciclos, hasta que la enfermedad progrese o se produzca una toxicidad inaceptable

* La dosis para pacientes que pesen más de 100 kg se debe calcular basándose en un peso corporal de 100 kg

Tabla 2: Dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal o hepática

Dosis recomendada* de la Tabla 1	Grado de insuficiencia	Dosis recomendada*
Insuficiencia renal		
1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 2 semanas	Normal Leve (CLcr superior a 50-80 ml/min) Moderada (CLcr 30-50 ml/min)	1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 2 semanas
	Grave (CLcr inferior a 30 ml/min)	Evite su uso [vea Advertencias y precauciones (5.6)]
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas	Normal Leve (CLcr superior a 50-80 ml/min) Moderada (CLcr 30-50 ml/min)	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas
	Grave (CLcr inferior a 30 ml/min)	Evite su uso [vea Advertencias y precauciones (5.6)]
Insuficiencia hepática		
1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 2 semanas	Normal	1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 2 semanas
	Leve (Child-Pugh A)	0.9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas
	Moderada (Child-Pugh B) Grave (Child-Pugh C)	Evite su uso [vea Advertencias y precauciones (5.7)]
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas	Normal	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas
	Leve (Child-Pugh A)	1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
	Moderada (Child-Pugh B) Grave (Child-Pugh C)	Evite su uso [vea Advertencias y precauciones (5.7)]

* La dosis para pacientes que pesen más de 100 kg se debe calcular basándose en un peso corporal de 100 kg.

CLcr: depuración de creatinina

2.2 Medicamentos profilácticos recomendados

En pacientes con LHC en fase III o IV previamente sin tratar que reciban tratamiento con ADCETRIS + doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD), administre G-CSF a partir del ciclo 1.

En pacientes con LCTP previamente sin tratar que reciban tratamiento con ADCETRIS + ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP), administre G-CSF a partir del ciclo 1.

2.3 Modificaciones de la dosis

Tabla 3: Modificaciones de la dosis en caso de neutropenia o neuropatía periférica

Dosis de ADCETRIS recomendada a partir de la Tabla 1*	Monoterapia o Politerapia	Intensidad	Modificaciones de la dosis
Neuropatía periférica			
1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 2 semanas	En combinación con quimioterapia	Grado 2	Disminuya la dosis hasta 0.9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas
		Grado 3	Suspenda la dosis de ADCETRIS hasta mejoría a grado 2 o menor Reinicie a 0.9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas Considere modificar la dosis de otros agentes quimioterapéuticos neurotóxicos
		Grado 4	Suspenda la dosis

(continúa)

Tabla 3: Modificaciones de la dosis en caso de neutropenia o neuropatía periférica

Dosis de ADCETRIS recomendada a partir de la Tabla 1*	Monoterapia o Politerapia	Intensidad	Modificaciones de la dosis
Neuropatía periférica			
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas	Como monoterapia	Nueva o empeoramiento a grado 2 o 3	Interrumpa la administración de la dosis hasta mejoría a los valores iniciales o grado 1 Reinicie a 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
		Grado 4	Suspenda la dosis
	En combinación con quimioterapia	Grado 2	Neuropatía sensorial: continúe el tratamiento manteniendo la misma dosis Neuropatía motora: disminuya la dosis a 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
		Grado 3	Neuropatía sensorial: disminuya la dosis a 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg* cada 3 semanas Neuropatía motora: suspenda la dosis
Grado 4	Suspenda la dosis		
Neutropenia			
1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 2 semanas	En combinación con quimioterapia	Grado 3 o 4	Administre G-CSF como tratamiento profiláctico en los ciclos posteriores en pacientes que no reciban tratamiento profiláctico primario con G-CSF
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas	En combinación con quimioterapia	Grado 3 o 4	Administre G-CSF como tratamiento profiláctico en los ciclos posteriores en pacientes que no reciban tratamiento primario con G-CSF
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg* cada 3 semanas	Como monoterapia	Grado 3 o 4	Interrumpa la administración de la dosis hasta mejoría a los valores iniciales o grado 2 o menor Considere el tratamiento profiláctico con G-CSF en los siguientes ciclos
		Recurrente de grado 4 a pesar de tratamiento profiláctico con G-CSF	Considere la suspensión o disminución de la dosis hasta 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas

* La dosis para pacientes que pesen más de 100 kg se debe calcular basándose en un peso corporal de 100 kg

2.4 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 la manipulación 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 CONGEELE.**
- 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 CONGEELE.**

3 PRESENTACIÓN Y CONCENTRACIÓN

Para inyección: 50 mg de brentuximab vedotin como una torta o polvo blanco o blanquecino liofilizado, estéril y sin conservantes en un vial unidosis 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 estudios de ADCETRIS como monoterapia, el 62% de los pacientes presentaron neuropatía de cualquier grado. La mediana de tiempo hasta el inicio de cualquier grado fue de 3 semanas (intervalo: 0 a 12). De los pacientes que tuvieron neuropatía, el 62% presentó resolución completa y el 24% presentó una mejora parcial y el 14% no había mejorado en el momento de su última evaluación. La mediana de tiempo desde el inicio hasta la resolución o mejora de cualquier grado fue de 5 meses (intervalo: 0 a 45). De los pacientes que comunicaron neuropatía, el 38% presentó neuropatía residual en el momento de su última evaluación [grado 1 (27%), grado 2 (9%), grado 3 (2%)].

En el estudio ECHELON-1 (Estudio 5), el 67% de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD presentaron neuropatía de cualquier grado. La mediana del período hasta el inicio de cualquier grado fue de 2 meses (intervalo: 0 a 7), de grado 2 fue de 3 meses (intervalo: 0 a 6) y de grado 3 fue de 4 meses (intervalo: <1 a 7). La mediana del período desde el inicio hasta la resolución o mejora de cualquier grado fue de 2 meses (intervalo: 0 a 32), de grado 2 fue de 3 meses (intervalo: 0 a 28) y de grado 3 fue de 4 meses (intervalo: 0 a 32). De estos pacientes, el 43% presentó resolución completa, el 24% presentó mejora parcial (una disminución de la intensidad en uno o más grados respecto al peor grado) y el 33% no presentó ninguna mejora en el momento de la última evaluación. De los pacientes con neuropatía residual en el momento de su última evaluación (57%), los pacientes informaron neuropatía de grado 1 (36%), grado 2 (16%), grado 3 (4%), o grado 4 (<1%).

En el estudio ECHELON-2 (Estudio 6), el 52% de los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP presentaron neuropatía periférica de nueva aparición o empeoramiento de la neuropatía periférica existente de cualquier grado (según máximo grado, grado 1: 34%, grado 2: 15%, grado 3: 3%, grado 4: <1%). La neuropatía periférica fue predominantemente sensorial (94% sensorial, 16% motora) y la mediana de tiempo hasta su inicio fue de 2 meses (intervalo: <1 a 5). En la última evaluación, el 50% consiguió la resolución completa de la neuropatía, el 12% presentó una mejora parcial y el 38% no obtuvo ninguna mejora. La mediana de tiempo hasta la resolución o mejora general fue de 4 meses (intervalo: 0 a 45). De los pacientes que presentaban neuropatía residual en la última evaluación, la neuropatía fue de grado 1 en el 72%, de grado 2 en el 25% y de grado 3 en el 3%.

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, molestias, sensación de quemazón, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que presenten neuropatía periférica de nueva aparición o empeoramiento de la misma pueden requerir el retraso, cambio de la dosis o la suspensión de ADCETRIS [vea *Dosis y administración* (2.3) 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, suspenda de manera inmediata y permanente la administración de ADCETRIS y administre la terapia médica apropiada. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, interrumpa la infusión e inicie el tratamiento 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 acetaminofeno, un antihistamínico y un corticoesteroide.

5.3 Toxicidades hematológicas

Se han informado casos mortales y graves de neutropenia febril con ADCETRIS. Con el tratamiento de ADCETRIS se puede producir neutropenia grave prolongada (≥ 1 semana) y trombocitopenia de grado 3 o 4 o anemia.

Inicie tratamiento profiláctico primario con G-CSF a partir del ciclo 1 en los pacientes que reciban ADCETRIS en combinación con quimioterapia para el LHC en fase III o IV previamente sin tratar o para el LCTP previamente sin tratar [vea *Dosis y administración* (2.3) y *Reacciones adversas* (6.1)].

Monitoree los hemogramas completos antes de cada dosis de ADCETRIS. Monitoree con más frecuencia a los pacientes con neutropenia de grado 3 o 4. Monitoree para ver si los pacientes tienen fiebre. Si se desarrolla neutropenia de grado 3 o 4, considere retrasar la dosis, reducirla, suspenderla o un tratamiento con G-CSF en las dosis subsiguientes de ADCETRIS [vea *Dosis y administración* (2.2, 2.3)].

5.4 Infecciones graves y oportunistas

Se han comunicado infecciones graves y 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. Monitoreelos 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 mortales y graves de hepatotoxicidad en pacientes que recibían ADCETRIS. Los casos fueron coherentes con lesión hepatocelular, incluyendo elevaciones de las concentraciones de las transaminasas y/o la bilirrubina. Se han producido casos después de la primera dosis de 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 las concentraciones de las enzimas hepáticas y la 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 suspensión de ADCETRIS.

5.9 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han informado casos mortales de infección por el virus JC que causaron LMP 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. Interrumpa la administración de la dosis de ADCETRIS ante cualquier caso sospechoso de LMP y suspenda la dosis de ADCETRIS si se confirma un diagnóstico de LMP.

5.10 Toxicidad pulmonar

Se han informado acontecimientos mortales y graves de toxicidad pulmonar no infecciosa, incluyendo neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). 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 informado casos mortales y graves de síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con ADCETRIS. Si se presenta SSJ o NET, suspenda ADCETRIS y administre la terapia médica adecuada.

5.12 Complicaciones gastrointestinales

Se han informado acontecimientos mortales y graves de pancreatitis aguda. Otras complicaciones gastrointestinales (GI) mortales y graves incluyen perforación, hemorragia, erosión, úlcera, obstrucción intestinal, enterocolitis, colitis neutropénica e íleo. 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, incluyendo dolor abdominal intenso, realice una evaluación diagnóstica inmediata y trate según corresponda.

5.13 Hiperglucemia

Se han informado episodios graves de hiperglucemia, tal como hiperglucemia de nueva aparición, exacerbación de diabetes mellitus preexistente y cetoacidosis (incluidos desenlaces mortales) en pacientes que han recibido tratamiento con ADCETRIS. En estudios realizados sobre la monoterapia de ADCETRIS, el 8% de los pacientes presentaron hiperglucemia de cualquier grado. El 6% presentó hiperglucemia de grados 3 o 4. La mediana de tiempo hasta el inicio de cualquier

grado o de grados 3 o 4 fue de 1 mes (intervalo: 0-10). Se produjo hiperglucemia con más frecuencia en pacientes que tienen diabetes o un índice de masa corporal alto. Monitoree el nivel de glucosa en sangre y si se desarrolla hiperglucemia, administre medicamentos antihiperlucémicos, tal como esté indicado desde el punto de vista clínico.

5.14 Toxicidad embrionario-fetal

Sobre la base del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, ADCETRIS puede causar daños fatales cuando se administra a una mujer embarazada. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de ADCETRIS en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción con animales, brentuximab vedotin causó toxicidades embrionarias-fetales, incluida una disminución significativa de la viabilidad embrionaria y malformaciones fetales, 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 el embarazo durante el tratamiento con ADCETRIS y durante al menos 6 meses después de la dosis final de ADCETRIS. Advierta a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto [vea *Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)*].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente importantes se describen en otra parte de la etiqueta:

- 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)*]
- Hiperglucemia [vea *Advertencias y precauciones (5.13)*]

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 siguientes datos reflejan la exposición a ADCETRIS en 931 pacientes con LHC, incluidos 662 pacientes que recibieron ADCETRIS en combinación con quimioterapia en un ensayo aleatorizado y controlado, y en 269 pacientes que recibieron ADCETRIS como monoterapia (167 en un ensayo aleatorizado y controlado y 102 pacientes en un ensayo de un solo grupo). También se proporcionan los datos que resumen la exposición a ADCETRIS para 347 pacientes con linfoma de células T, incluidos 223 pacientes con LCTP que recibieron ADCETRIS en comparación con la quimioterapia en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, controlado; 58 pacientes con LCGAs que recibieron ADCETRIS como monoterapia en un ensayo de un solo grupo y 66 pacientes con LCGAc o MF CD30+ que recibieron ADCETRIS como monoterapia en un ensayo aleatorizado y controlado. ADCETRIS se administró por vía intravenosa a una dosis de 1.2 mg/kg cada 2 semanas en combinación con AVD, 1.8 mg/kg cada 3 semanas en combinación con CHP o 1.8 mg/kg cada 3 semanas como monoterapia.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) con la monoterapia fueron neuropatía periférica, fatiga, náuseas, diarrea, neutropenia, infección respiratoria de las vías altas y pirexia.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en combinación con AVD fueron neuropatía periférica, neutropenia, náuseas, estreñimiento, vómitos, fatiga, diarrea, pirexia, alopecia, disminución del peso corporal, dolor abdominal, anemia y estomatitis.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en combinación con CHP fueron anemia, neutropenia, neuropatía periférica, linfopenia, náuseas, diarrea, fatiga o astenia, mucositis, estreñimiento, alopecia, pirexia y vómitos.

Linfoma de Hodgkin clásico en fase III o IV previamente sin tratar (Estudio 5: ECHELON-1)

Se evaluó ADCETRIS en combinación con AVD para el tratamiento de pacientes con LHC en fase III o IV previamente sin tratar en un ensayo clínico aleatorizado, abierto, multicéntrico realizado en 1334 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir hasta 6 ciclos de ADCETRIS + AVD o ABVD los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. La dosis inicial recomendada de ADCETRIS fue 1.2 mg/kg por vía intravenosa a lo largo de 30 minutos, administrada aproximadamente 1 hora después de terminar la terapia con AVD. Un total de 1321 pacientes recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio (662 pacientes recibieron ADCETRIS + AVD, 659 pacientes recibieron ABVD). La mediana del número de ciclos de tratamiento en cada grupo de estudio fue de 6 (intervalo: 1 a 6); el 76% de los pacientes del grupo tratado con ADCETRIS + AVD recibió 12 dosis de ADCETRIS [vea *Estudios clínicos (14.1)*].

Después de que el 75% de los pacientes habían iniciado el tratamiento del estudio, se recomendó el uso de G-CSF de manera profiláctica junto con el inicio del tratamiento en todos los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD, basándose en las

tasas observadas de neutropenia y neutropenia febril [vea *Dosis y administración (2.2)*]. Entre los 579 pacientes del grupo tratado con ADCETRIS + AVD que no recibieron tratamiento profiláctico primario con G-CSF a partir del ciclo 1, el 96% presentó neutropenia (el 21% de grado 3; el 67% de grado 4) y el 21% tuvo neutropenia febril (el 14% de grado 3; el 6% de grado 4). Entre los 83 pacientes del grupo tratado con ADCETRIS + AVD que recibieron tratamiento profiláctico primario con G-CSF a partir del ciclo 1, el 61% presentó neutropenia (el 13% de grado 3; el 27% de grado 4) y el 11% tuvo neutropenia febril (el 8% de grado 3; el 2% de grado 4).

Se informaron reacciones adversas graves, independientemente de la causalidad, en el 43% de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD y en el 27% de los pacientes tratados con ABVD. Las reacciones adversas graves más frecuentes en los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD fueron neutropenia febril (17%), pirexia (7%), neutropenia y neumonía (cada una de ellas en un porcentaje del 3%).

Las reacciones adversas que condujeron a retrasos en la dosis de uno o más medicamentos en más del 5% de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD fueron neutropenia (21%) y neutropenia febril (8%) [vea *Dosis y administración (2.2)*]. Las reacciones adversas provocaron la suspensión del tratamiento de uno o más medicamentos en el 13% de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD. El siete por ciento de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD suspendieron el tratamiento por neuropatía periférica.

Se produjeron 9 muertes durante el estudio entre los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD; 7 de ellas se asociaron con la neutropenia y ninguno de estos pacientes había recibido G-CSF antes de desarrollar la neutropenia.

Tabla 4: Reacciones adversas informadas por $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD en casos de linfoma de Hodgkin clásico en fase III o IV previamente sin tratar (Estudio 5: ECHELON-1)

Sistema corporal Reacción adversa	ADCETRIS + AVD N total = 662 % de pacientes			ABVD N total = 659 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático						
Anemia*	98	11	<1	92	6	<1
Neutropenia*	91	20	62	89	31	42
Neutropenia febril	19	13	6	8	6	2
Trastornos gastrointestinales						
Estreñimiento	42	2	-	37	<1	<1
Vómitos	33	3	-	28	1	-
Diarrea	27	3	<1	18	<1	-
Estomatitis	21	2	-	16	<1	-
Dolor abdominal	21	3	-	10	<1	-
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	65	10	<1	41	2	-
Neuropatía motora periférica	11	2	-	4	<1	-
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						
Pirexia	27	3	<1	22	2	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor óseo	19	<1	-	10	<1	-
Dolor de espalda	13	<1	-	7	-	-
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo						
Sarpullidos, erupciones cutáneas y exantemas ^a	13	<1	<1	8	<1	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	12	1	-	19	2	-
Investigaciones						
Disminución del peso	22	<1	-	6	<1	-
Aumento del nivel de alanina aminotransferasa	10	3	-	4	<1	-
Trastornos del metabolismo y de nutrición						
Disminución del apetito	18	<1	-	12	<1	-
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	19	<1	-	12	<1	-

* Derivado de los valores de laboratorio y de los datos sobre reacciones adversas. Los datos se incluyeron para relevancia clínica, con independencia del porcentaje entre grupos

^a El término agrupado incluye: erupción cutánea maculo-papular, erupción cutánea macular, erupción cutánea, erupción cutánea papular, erupción cutánea generalizada y erupción cutánea vesicular.

AVD = doxorubicina, vinblastina y dacarbazina

ABVD = doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina

Los acontecimientos se clasificaron utilizando los CTCAE del INC, versión 4.03

Los acontecimientos mencionados son aquellos que tienen una diferencia porcentual de $\geq 5\%$ entre grupos de tratamiento.

Linfoma de Hodgkin clásico después de la consolidación de TCMH-auto (Estudio 3: AETHERA)

ADCETRIS se estudió en 329 pacientes con LHc con riesgo alto 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 ADCETRIS, 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%) en el 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 (VZV) y de la neumonía causada por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) después del TCMH-auto. En total, 312 pacientes (95%) recibieron tratamiento profiláctico para el VHS y el VZV con una duración mediana de 11.1 meses (intervalo: 0 a 20) y 319 pacientes (98%) recibieron tratamiento profiláctico para la NPJ con una duración mediana de 6.5 meses (intervalo: 0 a 20).

Las reacciones adversas que condujeron a retrasos en la dosis en más del 5% de los pacientes tratados con ADCETRIS fueron neutropenia (22%), neuropatía sensorial periférica (16%), infección en las vías respiratorias altas (6%) y neuropatía motora periférica (6%) [vea Dosis y administración (2.3)]. Las reacciones adversas condujeron a la suspensión del tratamiento en el 32% de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas que condujeron a la suspensión 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%). Se comunicaron reacciones adversas graves en el 25% de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía (4%), pirexia (4%), vómitos (3%), náuseas (2%), hepatotoxicidad (2%) y neuropatía sensorial periférica (2%).

Tabla 5: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico tratados con ADCETRIS como consolidación después de TCMH-auto (Estudio 3: AETHERA)

Sistema corporal Reacción adversa	ADCETRIS N total = 167 % de pacientes			Placebo N total = 160 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático						
Neutropenia*	78	30	9	34	6	4
Trombocitopenia*	41	2	4	20	3	2
Anemia*	27	4	-	19	2	-
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	56	10	-	16	1	-
Neuropatía motora periférica	23	6	-	2	1	-
Dolor de cabeza	11	2	-	8	1	-
Infecciones e infestaciones						
Infección respiratoria de las vías altas	26	-	-	23	1	-
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						
Fatiga	24	2	-	18	3	-
Pirexia	19	2	-	16	-	-
Escalofríos	10	-	-	5	-	-
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	22	3	-	8	-	-
Diarrea	20	2	-	10	1	-
Vómitos	16	2	-	7	-	-
Dolor abdominal	14	2	-	3	-	-
Estreñimiento	13	2	-	3	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Tos	21	-	-	16	-	-
Disnea	13	-	-	6	-	1
Investigaciones						
Disminución del peso	19	1	-	6	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	18	1	-	9	-	-
Espasmos musculares	11	-	-	6	-	-
Mialgia	11	1	-	4	-	-

(continúa)

Tabla 5: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico tratados con ADCETRIS como consolidación después de TCMH-auto (Estudio 3: AETHERA)

Sistema corporal Reacción adversa	ADCETRIS N total = 167 % de pacientes			Placebo N total = 160 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo						
Prurito	12	1	-	8	-	-
Trastornos del metabolismo y de nutrición						
Disminución del apetito	12	1	-	6	-	-

*Derivado de los valores de laboratorio y de los datos sobre reacciones adversas. Los acontecimientos se clasificaron utilizando los CTTAA del INC, versión 4

Linfoma de Hodgkin clásico recidivante (Estudio 1)

ADCETRIS se estudió en 102 pacientes con LHc en un ensayo clínico de un solo grupo en el que la dosis inicial recomendada 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 que condujeron a retrasos en la dosis en más del 5% de los pacientes tratados con ADCETRIS fueron neutropenia (16%) y neuropatía sensorial periférica (13%) [vea Dosis y administración (2.3)]. Las reacciones adversas provocaron la suspensión del tratamiento en el 20% de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas que condujeron a la suspensión del tratamiento en 2 o más pacientes fueron neuropatía sensorial periférica (6%) y neuropatía motora periférica (3%). Se comunicaron reacciones adversas graves en el 25% de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neuropatía motora periférica (4%), dolor abdominal (3%), embolia pulmonar (2%), neumonitis (2%), neumotórax (2%), pielonefritis (2%) y pirexia (2%).

Tabla 6: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico recidivante (Estudio 1)

Sistema corporal Reacción adversa	LHc N total = 102 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			
Neutropenia*	54	15	6
Anemia*	33	8	2
Trombocitopenia*	28	7	2
Linfadenopatía	11	-	-
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	52	8	-
Neuropatía motora periférica	16	4	-
Dolor de cabeza	19	-	-
Mareos	11	-	-
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Fatiga	49	3	-
Pirexia	29	2	-
Escalofríos	13	-	-
Infecciones e infestaciones			
Infección respiratoria de las vías altas	47	-	-
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	-	-
Diarrea	36	1	-
Dolor abdominal	25	2	1
Vómitos	22	-	-
Estreñimiento	16	-	-
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	27	-	-
Prurito	17	-	-
Alopecia	13	-	-
Sudores nocturnos	12	-	-

(continúa)

Tabla 6: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico recidivante (Estudio 1)

Sistema corporal Reacción adversa	LHc N total = 102 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	25	-	-
Disnea	13	1	-
Dolor orofaríngeo	11	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	19	-	-
Mialgia	17	-	-
Dolor de espalda	14	-	-
Dolor en las extremidades	10	-	-
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	14	-	-
Ansiedad	11	2	-
Trastornos del metabolismo y de nutrición			
Disminución del apetito	11	-	-

*Derivado de los valores de laboratorio y de los datos sobre reacciones adversas. Los acontecimientos se clasificaron utilizando los CTCAA del INC, versión 3.0

Linfoma de células grandes anaplásico sistémico u otros linfomas de células T periféricos CD30+ previamente sin tratar (Estudio 6, ECHELON-2)

ADCETRIS en combinación con CHP se evaluó en pacientes con LCTP CD30+ previamente sin tratar en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble placebo, controlado activamente. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ADCETRIS + CHP o CHOP durante 6 a 8 ciclos de 21 días. ADCETRIS se administró el primer día de cada ciclo, con una dosis inicial de 1.8 mg/kg por vía intravenosa a lo largo de 30 minutos, aproximadamente 1 hora después de terminar CHP [vea Estudios clínicos (14.2)]. El ensayo requería tener un nivel de transaminasas hepáticas ≤3 veces el límite superior de la normalidad (LSN), bilirrubina total ≤1.5 veces el LSN y creatinina sérica ≤2 veces el LSN y se excluyeron los pacientes con neuropatía periférica de grado 2 o superior.

Un total de 449 pacientes recibieron tratamiento (223 con ADCETRIS + CHP, 226 con CHOP), con 6 ciclos previstos en el 81%. En el grupo que recibió ADCETRIS + CHP, el 70% de los pacientes recibió 6 ciclos y el 18% recibió 8 ciclos. El tratamiento profiláctico primario con G-CSF se administró al 34% de los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP y al 27% de los pacientes tratados con CHOP.

Se produjeron reacciones adversas fatales en el 3% de los pacientes del grupo que recibió A+CHP y en el 4% de los pacientes de los grupos que recibieron CHOP, la mayoría de ellas derivadas de infecciones. Se informaron reacciones adversas graves en el 38% de los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP y en el 35% de los pacientes tratados con CHOP. Las reacciones adversas graves que se presentaron en >2% de los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP incluyeron neutropenia febril (14%), neumonía (5%), pirexia (4%) y septicemia (3%).

Las reacciones adversas más frecuentes observadas ≥2% más en los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP fueron náuseas, diarrea, fatiga o astenia, mucositis, pirexia, vómitos y anemia. Otras reacciones adversas frecuentes (≥10%) observadas ≥2% más en los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP fueron neutropenia febril, dolor abdominal, disminución del apetito, disnea, edema, tos, mareos, hipopotasemia, disminución del peso y mialgia.

En los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP, las reacciones adversas provocaron retrasos en la dosis de ADCETRIS en el 25% de los pacientes, la reducción de la dosis en el 9% (más a menudo por neuropatía periférica) y suspensión de ADCETRIS con o sin los otros componentes en el 7% (más a menudo por neuropatía periférica e infección).

Tabla 7: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes que recibieron ADCETRIS + CHP con LCTP CD30+ previamente sin tratar (Estudio 6: ECHELON-2)

Sistema corporal Reacción adversa	ADCETRIS + CHP N total = 223 % de pacientes			CHOP N total = 226 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático						
Anemia*	66	13	<1	59	12	<1
Neutropenia*	59	17	22	58	14	22
Linfopenia*	51	18	1	57	19	2
Neutropenia febril	19	17	2	16	12	4
Trombocitopenia*	17	3	3	13	3	2

(continúa)

Tabla 7: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes que recibieron ADCETRIS + CHP con LCTP CD30+ previamente sin tratar (Estudio 6: ECHELON-2)

Sistema corporal Reacción adversa	ADCETRIS + CHP N total = 223 % de pacientes			CHOP N total = 226 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	46	2	-	39	2	-
Diarrea	38	6	-	20	<1	-
Mucositis	30	2	<1	27	3	-
Estreñimiento	29	<1	<1	30	1	-
Vómitos	26	<1	-	17	2	-
Dolor abdominal	17	1	-	13	<1	-
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica	52	3	<1	55	4	-
Dolor de cabeza	15	<1	-	15	<1	-
Mareos	13	-	-	9	<1	-
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						
Fatiga o astenia	35	2	-	29	2	-
Pirexia	26	1	<1	19	-	-
Edema	15	<1	-	12	<1	-
Infecciones e infestaciones						
Infección respiratoria de las vías altas	14	<1	-	15	<1	-
Trastornos cutáneos y subcutáneos						
Alopecia	26	-	-	25	1	-
Erupción cutánea	16	1	<1	14	1	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Mialgia	11	-	-	8	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	15	2	-	11	2	-
Tos	13	<1	-	10	-	-
Trastornos del metabolismo y de nutrición						
Disminución del apetito	17	1	-	12	1	-
Hipopotasemia	12	4	-	8	<1	<1
Investigaciones						
Disminución del peso	12	<1	-	8	<1	-
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	11	-	-	14	-	-

*Derivado de los valores de laboratorio y de los datos sobre reacciones adversas. Los valores de laboratorio se obtuvieron al inicio de cada ciclo y al final del tratamiento.

La tabla incluye una combinación de términos agrupados y sin agrupar. CHP = ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona; CHOP = ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona.

Los acontecimientos se clasificaron utilizando los CTCAA del INC, versión 4.03

Linfoma de células grandes anaplásico sistémico recidivante (Estudio 2)

ADCETRIS se estudió en 58 pacientes con LCGAs 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 que condujeron a retrasos en la dosis en más del 5% de los pacientes tratados con ADCETRIS fueron neutropenia (12%) y neuropatía sensorial periférica (7%) [vea Dosis y administración (2.3)]. Las reacciones adversas condujeron a la suspensión del tratamiento en el 19% de los pacientes tratados con ADCETRIS. La reacción adversa que condujo a la suspensión del tratamiento en 2 o más pacientes fue neuropatía sensorial periférica (5%). Se informaron reacciones adversas graves en el 41% de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron choque septicémico (3%), arritmia supraventricular (3%), dolor en las extremidades (3%) e infección de las vías urinarias (3%).

Tabla 8: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con linfoma de células grandes anaplásico sistémico recidivante (Estudio 2)

Sistema corporal Reacción adversa	LCGAs N total = 58 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático			
Neutropenia*	55	12	9
Anemia*	52	2	-
Trombocitopenia*	16	5	5
Linfadenopatía	10	-	-
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía sensorial periférica	53	10	-
Dolor de cabeza	16	2	-
Mareos	16	-	-
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración			
Fatiga	41	2	2
Pirexia	38	2	-
Escalofríos	12	-	-
Dolor	28	-	5
Edema periférico	16	-	-
Infecciones e infestaciones			
Infección respiratoria de las vías altas	12	-	-
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	38	2	-
Diarrea	29	3	-
Vómitos	17	3	-
Estreñimiento	19	2	-
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	31	-	-
Prurito	19	-	-
Alopecia	14	-	-
Sequedad de piel	10	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	17	-	-
Disnea	19	2	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia	16	2	-
Dolor de espalda	10	2	-
Dolor en las extremidades	10	2	2
Espasmos musculares	10	2	-
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	16	-	-
Trastornos del metabolismo y de nutrición			
Disminución del apetito	16	2	-
Investigaciones			
Disminución del peso	12	3	-

*Derivado de los valores de laboratorio y de los datos sobre reacciones adversas. Los acontecimientos se clasificaron utilizando los CTCAs del INC, versión 3.0

Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario y micosis fungoide CD30+ (Estudio 4: ALCANZA)

ADCETRIS se estudió en 131 pacientes con LCGAc o MF CD30+ que requerían terapia sistémica en un ensayo clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado en el que la dosis inicial recomendada y el programa de administración recomendado fue ADCETRIS 1.8 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas o la elección del médico de metotrexate 5 a 50 mg por vía oral semanalmente o bexaroteno 300 mg/m² por vía oral todos los días.

De los 131 pacientes inscritos, 128 (66 en tratamiento con brentuximab vedotin, 62 en tratamiento con la elección del médico) recibieron al menos una dosis de

tratamiento del estudio. La mediana del número de ciclos de tratamiento en el grupo tratado con ADCETRIS fue 12 (intervalo: 1 a 16) en comparación con 3 (intervalo: 1 a 16) y 6 (intervalo: 1 a 16) en los grupos de tratamiento con metotrexate y bexaroteno, respectivamente. Veinticuatro (24) pacientes (36%) del grupo tratado con ADCETRIS recibieron 16 ciclos en comparación con 5 pacientes (8%) en el grupo que recibió la elección del médico [vea Estudios clínicos (14.2)].

Las reacciones adversas que condujeron a retrasos en la dosis en más del 5% de los pacientes tratados con ADCETRIS fueron neuropatía sensorial periférica (15%) y neutropenia (6%) [vea Dosis y administración (2.3)]. Las reacciones adversas provocaron la suspensión del tratamiento en el 24% de los pacientes tratados con ADCETRIS. La reacción adversa más frecuente que condujo a la suspensión del tratamiento fue neuropatía periférica (12%). Se informaron reacciones adversas graves en el 29% de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron celulitis (3%) y pirexia (3%).

Tabla 9: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con LCGAc o MF CD30+ tratados con ADCETRIS (Estudio 4: ALCANZA)

Sistema corporal Reacción adversa	ADCETRIS N total = 66 % de pacientes			Elección del médico ^a N total = 62 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático						
Anemia*	62	-	-	65	5	-
Neutropenia*	21	3	2	24	5	-
Trombocitopenia*	15	2	2	2	-	-
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía sensorial periférica	45	5	-	2	-	-
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	36	2	-	13	-	-
Diarrea	29	3	-	6	-	-
Vómitos	17	2	-	5	-	-
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración						
Fatiga	29	5	-	27	2	-
Pirexia	17	-	-	18	2	-
Edema periférico	11	-	-	10	-	-
Astenia	11	2	-	8	-	2
Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo						
Prurito	17	2	-	13	3	-
Alopecia	15	-	-	3	-	-
Erupción maculo-papular	11	2	-	5	-	-
Prurito generalizado	11	2	-	2	-	-
Trastornos del metabolismo y de nutrición						
Disminución del apetito	15	-	-	5	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	12	-	-	6	-	-
Mialgia	12	-	-	3	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	11	-	-	-	-	-

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

^a La elección del médico de metotrexate o bexaroteno

Los acontecimientos se clasificaron utilizando los CTCAs del INC, versión 4.03

Reacciones adversas importantes adicionales

Reacciones a la infusión

En los estudios de ADCETRIS como monoterapia (Estudios 1 a 4), el 13% de los pacientes tratados con ADCETRIS presentaron reacciones relacionadas con la infusión. Las reacciones adversas más frecuentes en los Estudios 1 a 4 (≥3% en cualquier estudio) asociadas con la infusión fueron escalofríos (4%), náuseas (3 a 4%), disnea (2 a 3%), prurito (2 a 5%), pirexia (2%) y tos (2%). Se comunicaron acontecimientos de grado 3 en 5 de los 51 pacientes tratados con ADCETRIS que presentaron reacciones relacionadas con la infusión.

En un estudio de ADCETRIS en combinación con AVD (Estudio 5, ECHELON-1), se informaron reacciones relacionadas con la infusión en 57 pacientes (9%) en el grupo tratado con ADCETRIS + AVD. Se informaron acontecimientos de grado 3 en 3 de los 57 pacientes tratados con ADCETRIS + AVD que presentaron reacciones relacionadas con la infusión. La reacción adversa más frecuente ($\geq 2\%$) asociada con las reacciones relacionadas con la infusión fue las náuseas (2%).

En un estudio de ADCETRIS en combinación con CHP (Estudio 6, ECHELON-2), se informaron reacciones relacionadas con la infusión en 10 pacientes (4%) en el grupo tratado con ADCETRIS + CHP: 2 (1%) pacientes con acontecimientos que eran de grado 3 o superior y 8 (4%) pacientes con acontecimientos que fueron de grado inferior a 3.

Toxicidad pulmonar

En un ensayo realizado en pacientes con LHC que estudió ADCETRIS con bleomicina como parte de una politerapia, la tasa de toxicidad pulmonar no infecciosa fue más alta que la incidencia histórica comunicada con ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina). Los pacientes normalmente 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)].

En un estudio de ADCETRIS en combinación con AVD (Estudio 5, ECHELON-1), se informaron acontecimientos de toxicidad pulmonar no infecciosa en 12 pacientes (2%) en el grupo tratado con ADCETRIS + AVD. Estos acontecimientos incluyeron infiltración pulmonar (6 pacientes) y neumonitis (6 pacientes) o enfermedad pulmonar intersticial (1 paciente).

En un estudio de ADCETRIS en combinación con CHP (Estudio 6, ECHELON-2), se informaron acontecimientos de toxicidad pulmonar no infecciosa en 5 pacientes (2%) en el grupo tratado con ADCETRIS + CHP. Todos los 5 acontecimientos fueron casos de neumonitis.

También se han informado casos de toxicidad pulmonar en pacientes que reciben ADCETRIS como monoterapia. En el Estudio 3 (AETHERA), 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.

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

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda y complicaciones gastrointestinales (incluidos resultados fatales) [vea *Advertencias y precauciones* (5.12)].

Trastornos hepato biliares: hepatotoxicidad [vea *Advertencias y precauciones* (5.8)].

Infecciones: LMP [vea *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 [vea *Advertencias y precauciones* (5.13)].

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

Como con todas las proteínas terapéuticas, existe el potencial de inmunogenia. La detección de la formación de anticuerpos depende mucho de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia observada de positividad de anticuerpos (incluidos los anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede verse influenciada por diversos factores, incluyendo metodología del ensayo, manipulación de muestras, momento de la obtención de muestras, medicamentos concomitantes y enfermedad subyacente. Por estos motivos, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra ADCETRIS en los estudios que se describen a continuación con la incidencia de anticuerpos en otros estudios o contra otros productos puede ser engañosa.

Se analizó la presencia de anticuerpos contra brentuximab vedotin cada 3 semanas en los pacientes con LHC y LCGAs de los Estudios 1 y 2 [vea *Estudios clínicos* (14.1, 14.2)] utilizando un inmunoensayo sensible de electroquimioluminiscencia. Aproximadamente el 7% de los pacientes en estos ensayos desarrolló anticuerpos positivos de manera persistente (prueba positiva en más de 2 evaluaciones) y el 30% desarrolló anticuerpos positivos de manera transitoria (prueba positiva en 1 o 2 evaluaciones después del inicio del tratamiento). Los anticuerpos contra brentuximab se dirigieron contra el componente anticuerpo de brentuximab vedotin en todos los pacientes que tenían anticuerpos positivos de manera transitoria o persistente. Dos de los pacientes (1%) con anticuerpos positivos de manera persistente presentaron reacciones adversas coherentes con las reacciones a la infusión que condujeron a la suspensión del tratamiento. En general, se observó una incidencia más alta de reacciones relacionadas con la infusión en pacientes que desarrollaron anticuerpos positivos de manera persistente.

Se analizaron un total de 58 muestras de pacientes con resultados positivos de manera transitoria o persistente para anticuerpos contra brentuximab vedotin para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes. El sesenta y dos por ciento (62%) de estos pacientes presentó al menos una muestra con resultado positivo respecto de la presencia de anticuerpos neutralizantes. Se desconoce el efecto de los anticuerpos contra brentuximab vedotin sobre la seguridad y la eficacia.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efecto de otros medicamentos sobre ADCETRIS

Inhibidores de CYP3A4: La administración simultánea de ADCETRIS con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, aumentó la exposición a MMAE [vea *Farmacología clínica* (12.3)], lo que puede aumentar el riesgo de reacción adversa. Monitoree estrechamente las reacciones adversas cuando se administra simultáneamente ADCETRIS con inhibidores potentes de CYP3A4.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

ADCETRIS puede causar daños fetales sobre la base de los hallazgos obtenidos en estudios realizados en 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*). Los datos disponibles de informes de casos clínicos sobre el uso de ADCETRIS en mujeres embarazadas son insuficientes para informar el riesgo de resultados adversos sobre el desarrollo en relación con el medicamento. Advierta a las mujeres embarazadas del posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo de fondo calculado de defectos congénitos graves y abortos espontáneos para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de fondo de defectos congénitos, pérdida y otros resultados adversos. En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo calculado de defectos congénitos graves 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 o 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 resorción temprana aumentada ($\geq 99\%$), pérdida posterior a la implantación ($\geq 99\%$), menor cantidad de fetos vivos y malformaciones externas (p. ej., hernias umbilicales y extremidades traseras 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 LHC 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 el mecanismo de acción del medicamento [vea *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)].

Hombres

ADCETRIS podría dañar los espermatozoides y el tejido testicular, lo que causa posibles anomalías genéticas. Los hombres 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

Hombres

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

En el ensayo clínico de ADCETRIS administrado en combinación con AVD en pacientes con LHC en fase III o IV previamente sin tratar (Estudio 5: ECHELON-1), el 9% de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD tenían 65 años de edad o más. La mayor edad era un factor de riesgo de desarrollo de neutropenia febril, que se produjo en el 39% de los pacientes de 65 años de edad o más frente al 17% de los pacientes menores de 65 años que recibieron ADCETRIS + AVD [vea *Dosis y administración* (2.3)]. El ensayo clínico ECHELON-1 no incluyó suficiente información sobre pacientes de 65 años de edad y mayores para determinar si responden o no de manera diferente que los pacientes más jóvenes [vea *Estudios clínicos* (14.1)].

En el ensayo clínico de ADCETRIS administrado en combinación con CHP en pacientes con LCTP CD30+ previamente sin tratar (Estudio 6: ECHELON-2), el 31% de los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP tenían 65 años de edad o más. Entre los pacientes de mayor edad, el 74% presentó reacciones adversas de grado ≥ 3 y el 49% presentó reacciones adversas graves. Entre los pacientes menores de 65 años de edad, el 62% presentó reacciones adversas de grado ≥ 3 y el 33% presentó reacciones adversas graves. La mayor edad era un factor de riesgo de desarrollo de neutropenia febril, que se produjo en el 29% de los pacientes de 65 años de edad o más frente al 14% de los pacientes menores de 65 años.

Otros ensayos clínicos de ADCETRIS en el LHC (Estudio 1; Estudio 3: AETHERA) y el LCGAs (Estudio 2) 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.

En el ensayo clínico de ADCETRIS en el LCGAcp o MF CD30+ (Estudio 4: ALCANZA), el 42% de los pacientes tratados con ADCETRIS tenían 65 años de edad o más. No se observaron diferencias importantes en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y 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) y *Farmacología clínica* (12.3)]. No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal leve (CLcr >50 – 80 ml/min) o moderada (CLcr 30 – 50 ml/min).

8.7 Insuficiencia hepática

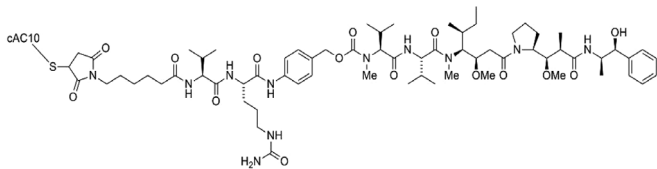
Evite el uso de ADCETRIS en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) [vea *Advertencias y precauciones* (5.7) y *Farmacología clínica* (12.3)]. Es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) [vea *Dosis y administración* (2.1)].

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 (ADC) 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 se puede romper con la proteasa y 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 del anticuerpo y de los componentes de 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 blanco o blanquecino liofilizado, estéril y sin conservantes en viales unidos. Después de la reconstitución con 10.5 ml de agua estéril para inyección, se produce USP, 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 citrato sódico dihidratado, 0.21 mg/ml de ácido cítrico monohidratado 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 y se expresa en la superficie de las células de LCGAs y en las células de Hodgkin Reed-Sternberg (HRS) en el LHC. CD30 se expresa variablemente en otros linfomas de células T. La expresión de CD30 en células y tejidos sanos es limitada. Datos in vitro sugieren que la señalización mediante la unión de CD30-CD30L podría afectar a la supervivencia y a la 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 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

Electrofisiología cardíaca

A la dosis recomendada de 1.8 mg/kg, brentuximab vedotin no causa ninguna prolongación grande del QTc (>10 ms).

12.3 Farmacocinética

Se evaluó la farmacocinética de brentuximab vedotin como monoterapia y en combinación con la quimioterapia en pacientes con malignidades hematológicas. La farmacocinética de brentuximab vedotin en la politerapia fue similar a la farmacocinética en monoterapia. Los anticuerpos totales y el ADC tuvieron perfiles de farmacocinética similares. Se presenta la farmacocinética del ADC y MMAE.

ADC

Las concentraciones máximas de ADC se observaron cerca del final de la infusión. Las exposiciones fueron aproximadamente proporcionales a la dosis desde 1.2 a 2.7 mg/kg (1.5 veces la dosis recomendada más alta aprobada).

- 1.8 mg/kg c/3 sem.: El estado estacionario se consiguió dentro de 21 días y se observó una acumulación mínima a inexistente del ADC.
- 1.2 mg/kg c/2 sem.: El estado estacionario se consiguió dentro de 56 días; se observó una acumulación de 1.27 veces (ABC a los 14 días).

MMAE

Se observaron concentraciones máximas de MMAE aproximadamente 1 a 3 días después del final de la infusión. Las exposiciones disminuyeron con la administración continua de ADCETRIS. Se observó aproximadamente el 50% al 80% de la exposición de la primera dosis en las dosis posteriores.

- 1.8 mg/kg c/3 sem.: El estado estacionario se consiguió dentro de 21 días.
- 1.2 mg/kg c/2 sem.: El estado estacionario se consiguió dentro de 56 días.

Distribución

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

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.

Eliminación

La eliminación del ADC mostró un declive multiexponencial con un t_{1/2} de aproximadamente 4 a 6 días.

La eliminación de MMAE mostró un declive monoexponencial con un t_{1/2} de aproximadamente 3 a 4 días. La eliminación de MMAE pareció estar limitada por su velocidad de liberación del ADC.

Metabolismo

Se metaboliza una pequeña fracción de MMAE que se libera de brentuximab vedotin. Datos in vitro indican que el metabolismo de MMAE que se produce, ocurre principalmente mediante la oxidación a través de CYP3A4/5.

Excreción

Después de una sola dosis de 1.8 mg/kg de ADCETRIS en pacientes, aproximadamente el 24% del MMAE total administrado se recuperó en orina y heces en un período de 1 semana. Aproximadamente el 72% de este se recuperó en heces y la mayoría se excretó sin modificar.

Poblaciones específicas

El sexo, la edad y la raza no tienen un efecto significativo sobre la farmacocinética de brentuximab vedotin.

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de brentuximab vedotin y MMAE después de la administración de 1.2 mg/kg de ADCETRIS a pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr >50 – 80 ml/min; n = 4), moderada (CLcr 30 – 50 ml/min; n = 3) y grave (CLcr <30 ml/min; n = 3). El ABC de MMAE fue aproximadamente el doble en pacientes con insuficiencia renal grave en comparación con pacientes que tienen la función renal normal y no está alterado de forma significativa en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética 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). El ABC de MMAE fue aproximadamente 2.3 veces más alto en pacientes con insuficiencia hepática en comparación con los pacientes que tienen la función hepática normal.

Estudios de interacciones medicamentosas

Efectos de otros medicamentos sobre ADCETRIS

La administración simultánea de ADCETRIS con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, aumentó la exposición a MMAE en aproximadamente un 34%.

La administración simultánea de ADCETRIS con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, redujo la exposición a MMAE en aproximadamente un 46%.

Efectos de ADCETRIS sobre otros medicamentos

La administración simultánea de ADCETRIS no afectó la exposición a midazolam, un sustrato de CYP3A4.

Estudios in vitro con microsomas de hígado humano indican que MMAE inhibe CYP3A4/5 pero no otras isoformas de CYP450. MMAE no indujo ninguna de las enzimas de CYP450 importantes en hepatocitos humanos.

Estudios in vitro indican que MMAE es un sustrato y no un inhibidor del transportador de salida de glucoproteína-P (gp-P).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, 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 aneugéno. 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) ni en 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, los resultados de estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas indican el potencial que tiene brentuximab vedotin para alterar la fertilidad y la función reproductiva en varones. En un estudio de toxicidad de 4 semanas con dosis repetidas realizado en ratas que recibían dosis semanales de 0.5, 5 o 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 son 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 aleatorizado en el linfoma de Hodgkin clásico en fase III o IV previamente sin tratar (Estudio 5: ECHELON-1, NCT01712490)

Se evaluó la eficacia de ADCETRIS en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes con LHc en fase III o IV previamente sin tratar en un ensayo clínico multicéntrico, aleatorizado, abierto, de 2 grupos. De los 1334 pacientes en total, 664 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con ADCETRIS + doxorubicina [A], vinblastina [V] y dacarbazina [D] (ADCETRIS + AVD) y 670 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con A+ bleomicina [B] + V + D (ABVD). Los pacientes de ambos grupos de tratamiento recibieron tratamiento intravenoso los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días por un máximo de 6 ciclos. La dosis en cada grupo de tratamiento se administró conforme al siguiente esquema:

- Grupo de tratamiento con ADCETRIS + AVD: ADCETRIS 1.2 mg/kg durante 30 minutos, doxorubicina 25 mg/m², vinblastina 6 mg/m² y dacarbazina 375 mg/m²
- Grupo de tratamiento con ABVD: doxorubicina 25 mg/m², bleomicina 10 unidades/m², vinblastina 6 mg/m² y dacarbazina 375 mg/m²

Se estableció la eficacia en función de la supervivencia libre de progresión modificada (SLP modificada) según centro de revisión independiente (CRI). Un episodio de SLP modificada se define como la progresión, muerte o recepción de terapia antineoplásica adicional en pacientes que no presentan una respuesta completa (RC) después de terminar el tratamiento de primera línea.

Los pacientes presentaban enfermedad en fase III (36%) o IV (64%) y el 62% tenía afectación extraganglionar en el diagnóstico. La mayoría de los pacientes eran hombres (58%) y de raza caucásica (84%). La mediana de edad fue de 36 años (intervalo: 18 a 83); 186 pacientes (14%) tenían 60 años de edad o más.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 10.

Tabla 10: Resultados de la eficacia en pacientes con LH clásico en fase III o IV previamente sin tratar (Estudio 5: ECHELON-1)

Supervivencia libre de progresión modificada según CRI+	ADCETRIS + AVD N = 664	ABVD N = 670
Número de acontecimientos (%)	117 (18%)	146 (22%)
Mediana de meses (IC del 95%)	NC*	NC*
Proporción de riesgos (IC del 95%) ^a	0.77 (0.60, 0.98)	
Valor de p ^b	0.035	
Motivo que condujo a un episodio de SLP modificada		
Progresión de la enfermedad	90 (14)	102 (15)
Muerte por cualquier causa	18 (3)	22 (3)
Administración de tratamiento antineoplásico adicional en pacientes que no presentan RC después de terminar el tratamiento de primera línea	9 (1)	22 (3)

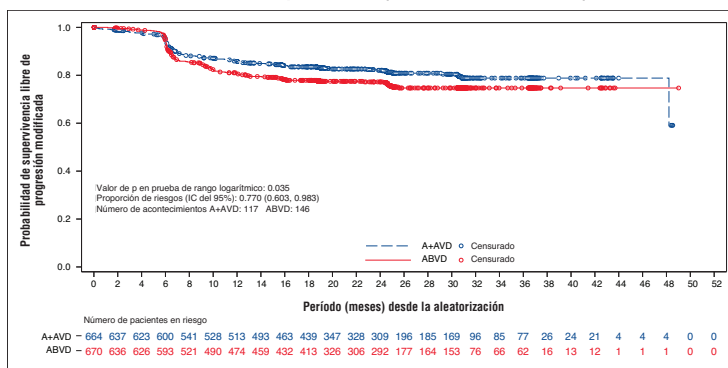
*No calculable

+ En el momento de análisis, la mediana del tiempo de seguimiento en ambos grupos fue de 24.6 meses

^a La proporción de riesgos (A+AVD/ABVD) y los intervalos de confianza al 95% se basan en un modelo de regresión de riesgos proporcional de Cox estratificado con la región de factores de estratificación y el número de factores de riesgo según el Proyecto Internacional de Factores Pronóstico (IPFP) al inicio, considerando el tratamiento como la variable explicativa en el modelo.

^b El valor de p procede de una prueba de rango logarítmico estratificada donde los factores de estratificación son región y grupo IPFP inicial; alfa = 0.05.

Figura 1: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia libre de progresión modificada evaluada por un CRI (Estudio 5: ECHELON-1)



A+AVD = ADCETRIS más AVD (doxorubicina, vinblastina y dacarbazina)

ABVD = doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina

La primera evaluación de la respuesta posterior al tratamiento (TC y TEP) se realizó 3-7 semanas después de la última dosis del tratamiento de primera línea, lo que corresponde a aproximadamente 6-7 meses después de la primera dosis de medicamento del estudio.

En el momento del análisis de la SLP modificada, un análisis interino de la SG no demostró ninguna diferencia importante. El porcentaje de RC según evaluación del CRI al final del tratamiento aleatorizado fue del 73% en el grupo de tratamiento con A + AVD y del 70% en el grupo de tratamiento con ABVD.

Ensayo clínico aleatorizado, controlado con placebo en el linfoma de Hodgkin clásico en la consolidación posterior a TCMH-auto (Estudio 3: AETHERA, NCT01100502)

Se estudió la eficacia de ADCETRIS en pacientes con LHc con riesgo alto 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 (329) 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 por un centro de revisión independiente (CRI). Se siguieron las pautas internacionales estándares para el tratamiento profiláctico de infecciones por VHS, VVZ y PJP posterior al TCMH-auto [vea Experiencia en ensayos clínicos (6.1)].

El riesgo alto de progresión o recidiva después de TCMH-auto se definió conforme al estado posterior al tratamiento de primera línea: resistente al tratamiento, recidiva en los 12 meses siguientes o recidiva en ≥ 12 meses con enfermedad extraganglionar. Era necesario que los pacientes hubieran conseguido una respuesta completa (RC), una respuesta parcial (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 hombres (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 11. 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 (AETHERA) demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLP evaluada mediante un centro de revisión independiente (CRI) 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 interino de la supervivencia general no demostró ninguna diferencia.

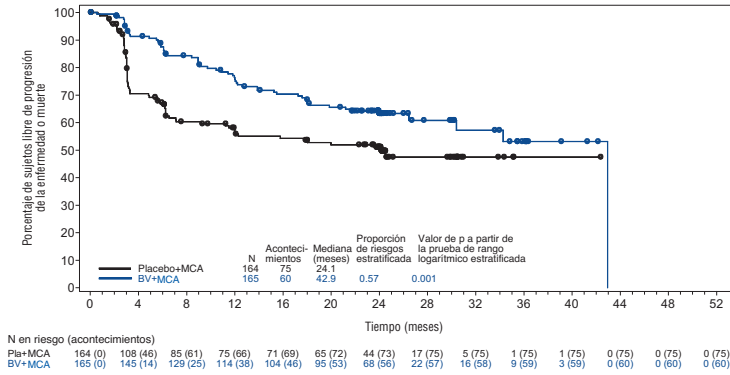
Tabla 11: Resultados de la eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico como consolidación posterior a TCMH-auto (Estudio 3: AETHERA)

Supervivencia libre de progresión según CRI	ADCETRIS N = 165	Placebo N = 164
Número de acontecimientos (%)	60 (36)	75 (46)
Mediana de meses (IC del 95%)	42.9+ (30.4, 42.9+)	24.1 (11.5, NC*)
Proporción de riesgos estratificada (IC del 95%)	0.57 (0.40, 0.81)	
Valor de p en prueba de rango logarítmico	0.001	

* No calculable

+ Las estimaciones no son fiables

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por un CRI (Estudio 3: AETHERA)



BV: Brentuximab vedotin; MCA: Mejor cuidado de apoyo

Ensayo clínico en el linfoma de Hodgkin clásico recidivante (Estudio 1, NCT00848926)

Se evaluó la eficacia de ADCETRIS en pacientes con LHc que presentaron recidiva después de un trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo en un ensayo multicéntrico, abierto, de un solo grupo. Ciento dos (102) 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 = respuesta completa [RC] + respuesta 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 12. 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 12: 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, NC*)	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 calculable

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

14.2 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico y otros linfomas de células T periféricos CD30+

Ensayo clínico aleatorizado sobre el linfoma de células grandes anaplásico sistémico previamente sin tratar u otros linfomas de células T periféricos CD30+ (Estudio 6: ECHELON-2, NCT01777152)

Se evaluó la eficacia de ADCETRIS en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LCTP CD30+ previamente sin tratar en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble placebo, controlado activamente. Para la inscripción, el ensayo clínico exigió una expresión de CD30 ≥10% por inmunohistoquímica. El ensayo clínico excluyó a los pacientes con linfomas y trastornos linfoproliferativos de células T CD30+ cutáneos primarios. El ensayo clínico exigió niveles de transaminasas hepáticas ≤ 3 veces el LSN, bilirrubina total ≤ 1.5 veces el LSN y creatinina sérica ≤ 2 veces el LSN.

De los 452 pacientes en total, 226 pacientes fueron aleatorizados al grupo de tratamiento con ADCETRIS + CHP y 226 pacientes al grupo de CHOP. Los pacientes de ambos grupos de tratamiento recibieron tratamiento intravenoso el primer día de cada ciclo de 21 días durante 6 a 8 ciclos; se administró prednisona por vía oral los días 1 a 5. La dosis en cada grupo de tratamiento se administró conforme al siguiente esquema:

- Grupo de tratamiento con ADCETRIS + CHP: ADCETRIS 1.8 mg/kg durante 30 minutos, ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y prednisona 100 mg por vía oral
- Grupo de CHOP: ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m², vincristina 1.4 mg/m² y prednisona 100 mg por vía oral

La mediana de edad fue de 58 años (intervalo: de 18 a 85); el 63% eran hombres, el 62% caucásicos, el 22% asiáticos y el 78% presentaban un estado funcional según ECOG de 0-1. De los 452 pacientes inscritos, los subtipos de enfermedad incluyeron pacientes con LCLA [70%; 48% con linfoma anaplásico cinasa (LAK) negativo y el 22% LAK positivo], LCTP no especificado de otro modo (16%), linfoma de células T

angioinmunoblástico (12%), leucemia/linfoma de células T en adulto (2%) y linfoma de células T asociado a enteropatía (<1%). La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad en fase III o IV (81%) y un índice de pronóstico internacional inicial de 2 o 3 (63%).

Durante el tratamiento asignado aleatoriamente, en el grupo que recibió ADCETRIS + CHP, el 70% de los pacientes recibió 6 ciclos y el 18% recibió 8 ciclos. En el grupo que recibió CHOP, el 62% de los pacientes recibió 6 ciclos y el 19% recibió 8 ciclos.

La eficacia se basó en la SLP evaluada por un CRI, y se definió como el período de tiempo desde la aleatorización hasta la progresión, muerte por cualquier causa o recepción de una quimioterapia antineoplásica posterior para tratar enfermedad residual o progresiva. Otros criterios de valoración de eficacia incluyeron la SLP en pacientes con LCGA sistémico, la supervivencia general, la tasa de respuesta completa y la tasa de respuesta general. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 13; curvas de Kaplan-Meier de la SLP y la supervivencia general se presentan en la Figura 3 y Figura 4, respectivamente.

Tabla 13: Resultados de eficacia en pacientes con LCTP CD30+ previamente sin tratar (Estudio 6: ECHELON-2)

Resultados según CRI ^a	ADCETRIS + CHP N = 226	CHOP N = 226
SLP		
Número de acontecimientos, n (%)	95 (42)	124 (55)
Mediana SLP, meses (IC del 95%)	48.2 (35.2, NC)	20.8 (12.7, 47.6)
Proporción de riesgos (IC del 95%) ^b	0.71 (0.54, 0.93)	
Valor de p ^c	0.011	
Motivo que provocó acontecimiento de SLP, n (%)		
Progresión de la enfermedad	71 (31)	86 (38)
Muerte	13 (6)	17 (8)
Recepción de quimioterapia antineoplásica posterior para tratar enfermedad residual o progresiva	11 (5)	21 (9)
SLP en pacientes con LCGAs		
N	163	151
Número de pacientes con un acontecimiento de SLP, n (%)	56 (34)	73 (48)
Mediana SLP, meses (IC del 95%)	55.7 (48.2, NC)	54.2 (13.4, NC)
Proporción de riesgos (IC del 95%) ^b	0.59 (0.42, 0.84)	
Valor de p ^c	0.003	
SG ^d		
Número de muertes	51 (23)	73 (32)
Mediana de SG, meses (IC del 95%)	NC (NC, NC)	NC (54.2, NC)
Proporción de riesgos (IC del 95%) ^b	0.66 (0.46, 0.95)	
Valor de p ^c	0.024	
Tasa de RC ^e		
% (IC del 95%)	68 (61, 74)	56 (49, 62)
Valor de p ^f	0.007	
TRG ^e		
% (IC del 95%)	83 (78, 88)	72 (66, 78)
Valor de p ^f	0.003	

NC: No calculable

^a Los criterios de valoración de la eficacia se analizaron con un nivel alfa bilateral de 0.05 en el siguiente orden: SLP en población IdT, SLP en el subgrupo con LCGAs, tasa de remisión completa, supervivencia general y tasa de respuesta objetiva en población IdT.

^b La proporción de riesgos (A+CHP/CHOP) y los intervalos de confianza del 95% se basan en un modelo de regresión de riesgos proporcional de Cox estratificado con los siguientes factores de estratificación (LCGAs LAK positivo y puntuación del índice de pronóstico internacional [IPI] al inicio).

^c El valor de p se calculó con una prueba de rango logarítmico estratificada.

^d La mediana de seguimiento de la SG en el grupo que recibió ADCETRIS+CHP fue de 41.9 meses; en el grupo que recibió CHOP fue de 42.2 meses.

^e Mejor respuesta según los Criterios del Grupo de Trabajo Internacional 2007 al final del tratamiento.

^f El valor de p se calculó con una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por un CRI (Estudio 6: ECHELON-2)

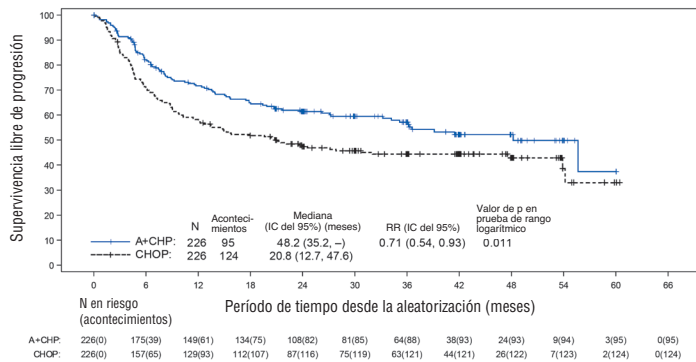
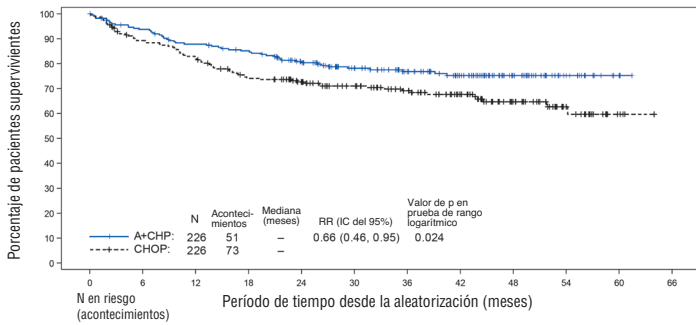


Figura 4: Supervivencia general (Estudio 6: ECHELON-2)



La mediana de supervivencia general no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento.

14.3 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico

Ensayo clínico en el LCGAs recidivante (Estudio 2, NCT00866047)

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 (58) pacientes recibieron tratamiento con 1.8 mg/kg de ADCETRIS administrado por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Un CRI realizó evaluaciones de la eficacia que incluía la tasa de respuesta general (TRG = respuesta completa [RC] + respuesta parcial [RP]) y la duración de la respuesta definida mediante medidas clínicas y radiográficas incluida 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 hombres (57%) y caucásicos (83%). Los pacientes habían recibido como mediana 2 terapias previas. El 26% de los pacientes habían recibido un trasplante previo 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%) de pacientes obtuvieron resultados negativos para linfomas anaplásicos cinasa (LAK).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 14. 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 14: Resultados de eficacia en pacientes con linfoma de células grandes anaplásico sistémico (Estudio 2)

	N = 58		
	Porcentaje (IC del 95%)	Mediana (IC del 95%)	Intervalo
RC	57 (44, 70)	13.2 (10.8, NC*)	0.7 a 15.9+
RP	29 (18, 41)	2.1 (1.3, 5.7)	0.1 a 15.8+
TRG	86 (77, 95)	12.6 (5.7, NC*)	0.1 a 15.9+

*No calculable

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

14.4 Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario y micosis fungoide CD30+

Ensayo clínico aleatorizado en el linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario y micosis fungoide CD30+ (Estudio 4: ALCANZA, NCT01578499)

Se estudió la eficacia de ADCETRIS en pacientes con linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (LCGAc) o micosis fungoide (MF) que requieran terapia sistémica en el estudio ALCANZA, un ensayo clínico multicéntrico, abierto, aleatorizado. En el estudio ALCANZA, ciento treinta y un (131) pacientes se asignaron aleatoriamente en una relación 1:1 para recibir ADCETRIS 1.8 mg/kg por vía intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas o la elección del médico de metotrexate (de 5 a 50 mg

semanales por vía oral) o bexaroteno (300 mg/m² diarios por vía oral). La aleatorización se estratificó según el diagnóstico de la enfermedad inicial (MF o LCGAc). Los pacientes podían recibir un máximo de 16 ciclos (ciclos de 21 días) de terapia cada 3 semanas en el grupo que recibe brentuximab vedotin o 48 semanas de terapia en el grupo de control.

Los pacientes con LCGAc deben haber recibido previamente radioterapia o terapia sistémica y se les debe haber realizado al menos 1 biopsia con expresión de CD30 ≥10%. Los pacientes con MF deben haber recibido previamente terapia sistémica y se les debe haber realizado biopsias de piel de al menos 2 lesiones separadas con expresión de CD30 ≥10% en al menos 1 biopsia.

Se aleatorizaron un total de 131 pacientes (66 a ADCETRIS, 65 a la elección del médico). Los resultados de eficacia se basaron en 128 pacientes (64 pacientes en cada grupo con expresión de CD30 ≥10% en al menos una biopsia). Entre los 128 pacientes, la edad de los pacientes varió de 22 a 83 años (mediana, 60 años) y un 55% de ellos eran hombres y un 85% caucásicos. Los pacientes habían recibido una mediana de 4 terapias previas (intervalo: 0 a 15), incluyendo una mediana de 1 terapia previa cutánea (intervalo: 0 a 9) y 2 terapias sistémicas (intervalo: 0 a 11). En la entrada al estudio, los pacientes fueron diagnosticados en la fase 1 (25%), fase 2 (38%), fase 3 (5%) o fase 4 (13%) de la enfermedad.

La eficacia se estableció en función de la proporción de pacientes que lograban una respuesta objetiva (RC + RP) que dure al menos 4 meses (TRO4). Un centro de revisión independiente (CRI) determinó la TRO4 utilizando la puntuación de respuesta global (PRG) que comprendía las evaluaciones cutáneas según la herramienta de evaluación modificada promediada por la intensidad (mSWAT), evaluación radiográfica visceral y ganglionar y detección de células de Sézary circulantes (exclusivamente pacientes con MF). Las medidas adicionales de resultados de eficacia incluyeron la proporción de pacientes que lograron una respuesta completa (RC) según un CRI y supervivencia libre de progresión (SLP) según un CRI.

Los resultados de eficacia se resumen a continuación en la Tabla 15 y las curvas de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI se muestran en la Figura 5.

Tabla 15: Resultados de eficacia en pacientes con LCGAc recidivante o MF CD30+ (Estudio 4: ALCANZA)

	ADCETRIS N = 64	Elección del médico ^a N = 64
TRO4 ^b		
Porcentaje (IC ^c del 95%)	56.3 (44.1, 68.4)	12.5 (4.4, 20.6)
Valor de p ^d	<0.001	
TRG	67.2 (55.7, 78.7)	20.3 (10.5, 30.2)
RC		
Porcentaje (IC ^c del 95%)	15.6 (7.8, 26.9)	1.6 (0, 8.4)
Valor de p ^{d,e}	0.0066	
RP	51.6 (39.3, 63.8)	18.8 (9.2, 28.3)
SLP		
Número de acontecimientos (%)	36 (56.3)	50 (78.1)
Mediana de meses (IC ^c del 95%)	16.7 (14.9, 22.8)	3.5 (2.4, 4.6)
Proporción de riesgos (IC ^c del 95%)	0.27 (0.17, 0.43)	
Valor de p en la prueba de rango logarítmico estratificado ^{d,e}	<0.001	

^a La elección del médico de metotrexate o bexaroteno

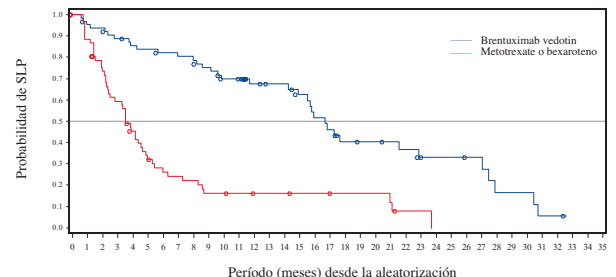
^b La TRO4 se define como la proporción de pacientes que lograban una respuesta objetiva (RC + RP) que dure al menos 4 meses

^c IC = intervalo de confianza

^d La prueba de la diferencia del tratamiento se estratificó según el diagnóstico de la enfermedad inicial (MF o LCGAc)

^e Ajustado según la multiplicidad

Figura 5: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión (Estudio 4: ALCANZA)



Número de pacientes en riesgo
Brentuximab vedotin
Metotrexate o bexaroteno

Los ensayos de apoyo incluyen 2 ensayos clínicos de un solo grupo en los que se inscribieron pacientes con MF que recibieron tratamiento con ADCETRIS 1.8 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. De los 73 pacientes con MF de los 2 ensayos clínicos de apoyo agrupados, el 34% (25 de 73) alcanzaron la TRO4. Entre estos 73 pacientes, 35 presentaron del 1% al 9% de expresión de CD30 y un 31% (11 de 35) lograron la TRO4.

15 BIBLIOGRAFÍA

1. Medicamentos peligrosos según la OSHA. *OSHA*. [Acceso el 30 de julio de 2013, en <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>]

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

16.1 Presentación

ADCETRIS (brentuximab vedotin) para inyección se suministra como una torta o polvo blanco o blanquecino liofilizado, estéril y sin conservantes en viales unidos en envasados individualmente:

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

16.2 Conservación

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

Aconseje 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

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si presentan 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

Aconseje 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

Aconseje a los pacientes que comuniquen los síntomas que puedan indicar lesión hepática, incluyendo fatiga, 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 *el 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 o debilidad en un lado del cuerpo

Toxicidad pulmonar

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

Pancreatitis aguda

Aconseje a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si desarrollan dolor abdominal intenso [vea *Advertencias y precauciones (5.12)*].

Complicaciones gastrointestinales

Aconseje 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)*].

Hiperglucemia

Eduque a los pacientes sobre el riesgo de hiperglucemia y cómo reconocer los síntomas asociados [vea *Advertencias y precauciones (5.13)*].

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 hombres 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 (5.14)*].

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 Seattle Genetics, Inc. en los EE.UU.
© 2019 Seattle Genetics, Inc., Bothell, WA 98021. Todos los derechos reservados.
REF-2358 10/19