

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 en la información de prescripción completa 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 (1.2)	11/2022
Dosis y administración (2.1, 2.2, 2.3, 2.4)	11/2022
Advertencias y precauciones (5.1)	6/2023

INDICACIONES Y USO

ADCETRIS es un conjugado de inhibidor de microtúbulos y anticuerpo anti-CD30 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).
- Pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) de alto riesgo, previamente sin tratar, en combinación con doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida (1.2).
- Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) con riesgo alto de recidiva o progresión como consolidación de un trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo (TCMH-auto) (1.3).
- Pacientes adultos con 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 (1.4).
- Pacientes adultos con linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LGGAs), previamente sin tratar, u otros linfomas periféricos de células T CD30+ (LPCT), incluyendo el linfoma de células T angioinmunoblásticas y el LCTP no especificado de otro modo, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (1.5).
- Pacientes adultos con linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LGGAs) después del fracaso de al menos un tratamiento quimioterapéutico previo con varios agentes (1.6).
- Pacientes adultos con linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario (LGGAc) o micosis fungoides (MF) CD30+ tratado anteriormente con una terapia sistémica (1.7).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Administre solamente como infusión intravenosa durante 30 minutos (2.1).
- La dosis recomendada como monoterapia para pacientes adultos 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 pacientes adultos con 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 pacientes pediátricos a partir de 2 años con LHc de alto riesgo, previamente sin tratar, es de 1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas para un máximo de 5 dosis (2.1).
- La dosis recomendada en combinación con quimioterapia para pacientes adultos con 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).
- Evite su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (2.2)

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 Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) de alto riesgo previamente sin tratar, en combinación con quimioterapia
- 1.3 Consolidación en casos de linfoma de Hodgkin clásico (LHc)
- 1.4 Linfoma de Hodgkin clásico recidivante (LHc)
- 1.5 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LGGAs) sin tratamiento previo u otros linfomas periféricos de células T (LPCT) CD30+, en combinación con quimioterapia
- 1.6 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LGGAs)
- 1.7 Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario recidivante (LGGAc) o micosis fungoides CD30+ (MF)

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal
- 2.3 Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática
- 2.4 Medicamentos profilácticos recomendados

- Disminuya la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. Evite su uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (2.3).

PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

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 todos los recuentos de células sanguíneas. Monitoree los 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 tumor de proliferación rápida o una carga tumoral alta (5.5).
- **Hepatotoxicidad:** Monitoree los niveles de enzimas hepáticas y bilirrubina (5.8).
- **Toxicidad pulmonar:** Monitoree a los pacientes para ver si presentan síntomas nuevos o que empeoran (5.10).
- **Reacciones dermatológicas graves:** Suspenda el medicamento si se desarrolla síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (5.11).
- **Complicaciones gastrointestinales:** Monitoree a los pacientes para ver si presentan síntomas nuevos o que empeoran (5.12).
- **Hiper glucemia:** Monitoree a los pacientes para ver si presentan síntomas nuevos de hiper glucemia o empeoramiento de estos. Controle con medicamentos antihiper glucémicos, según esté indicado desde el punto de vista clínico (5.13).
- **Toxicidad embrionario-fetal:** Puede causar daños fetales. Informe a las mujeres con capacidad para procrear y a los hombres con parejas de sexo femenino con capacidad para procrear del posible riesgo para el feto y recomiende el uso de anticoncepción eficaz (5.14, 8.1, 8.3).

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, mucositis, trombocitopenia y neutropenia febril (6.1).

Para informar SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Seagen Inc. en el 1-855-473-2436 o con la FDA en el 1-800-FDA-1088 o visite 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 MMAE y las reacciones adversas (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: 6/2023

2.5 Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

2.6 Instrucciones para preparación y administración

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

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 Hiper glucemia
- 5.14 Toxicidad embrionaria-fetal

6 REACCIONES ADVERSAS

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

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

12.6 Inmunogenia

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

- 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 periféricos de células T CD30+
- 14.3 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico
- 14.4 Linfoma de células grandes anaplásico cutáneo primario recidivante o micosis fungoide CD30+

15 BIBLIOGRAFÍA

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

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 fases III o IV previamente sin tratar, en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina.

1.2 Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) de alto riesgo previamente sin tratar, en combinación con quimioterapia

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 2 años de edad con LHc de alto riesgo, sin tratamiento previo, en combinación con doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida.

1.3 Consolidación en casos 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).

1.4 Linfoma de Hodgkin clásico recidivante (LHc)

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.

1.5 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LGGAs) sin tratamiento previo u otros linfomas periféricos de células T (LPCT) CD30+, en combinación con quimioterapia

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

1.6 Linfoma de células grandes anaplásico sistémico (LGGAs)

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

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

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LGGAc 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 de 30 minutos.

Para la dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal o hepática, vea *Dosis y administración (2.2 y 2.3)*.

Para instrucciones de administración de la dosis de varios agentes administrados 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
Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en fases III o IV sin tratamiento previo	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
Pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico de alto riesgo sin tratamiento previo	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg en combinación con quimioterapia	Administre cada 3 semanas con cada ciclo de quimioterapia durante un máximo de 5 dosis

(continúa)

Tabla 1: Dosis recomendada de ADCETRIS

Indicación	Dosis recomendada*	Frecuencia y duración
Consolidación en pacientes adultos con 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
Pacientes adultos con 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
Pacientes adultos con LCGA sistémico sin tratamiento previo u otros linfomas periféricos de células T CD30+	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
Pacientes adultos con 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
Pacientes adultos con LCGA cutáneo primario recidivante o micosis fungoide CD30+	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 de 100 kg.

2.2 Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal leve (CLcr > 50–80 ml/min) e insuficiencia renal moderada (CLcr 30–50 ml/min).

Evite su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (CLcr inferior a 30 ml/min), [vea *Advertencias y precauciones (5.6)*].

2.3 Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática

Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en fases III o IV sin tratamiento previo
Disminuya la dosis de ADCETRIS a 0.9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas en el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Evite uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) [vea *Advertencias y precauciones (5.7)*].

Todas las demás indicaciones

Disminuya la dosis de ADCETRIS a 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas en el caso de pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A).

Evite uso en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) [vea *Advertencias y precauciones (5.7)*].

2.4 Medicamentos profilácticos recomendados

En pacientes adultos con LHc en fases III o IV, sin tratamiento previo, que reciban tratamiento con ADCETRIS + doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD), administre G-CSF a partir del ciclo 1.

En pacientes pediátricos con LHc de alto riesgo, sin tratamiento previo, que reciban tratamiento con ADCETRIS + doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida (AVEPC), administre G-CSF a partir del ciclo 1.

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

2.5 Modificaciones de la dosis en caso de reacciones adversas

Tabla 2: Modificaciones de la dosis en caso de neutropenia o neuropatía periférica en pacientes adultos

Dosis recomendada de ADCETRIS de la Tabla 1*	Monoterapia o Politerapia	Gravedad	Modificación 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
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas	Como monoterapia	Toxicidad nueva o empeoramiento de la toxicidad existente hasta grado 2 o 3	Suspenda 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 profiláctico primario con G-CSF
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg* cada 3 semanas	Como monoterapia	Grado 3 o 4	Suspenda la administración de la dosis hasta mejoría a los valores iniciales o neutropenia de 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 de 100 kg.

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

Dosis de ADCETRIS recomendada de la Tabla 1*	Gravedad	Modificación de la dosis
Neuropatía periférica†		
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas	Grado 2†	Reduzca la dosis de vincristina según la información de prescripción Continúe con la dosis de ADCETRIS Si la neuropatía mejora hasta grado ≤1 para el día 8 del siguiente ciclo, reinicie vincristina a la dosis completa
	Grado 3†	Suspenda vincristina <u>Primera ocurrencia:</u> Suspenda la administración de la dosis de ADCETRIS hasta mejoría a grado ≤ 2, luego reinicie a una dosis a 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg <u>Segunda ocurrencia:</u> Suspenda la administración de la dosis hasta mejoría a grado ≤ 2, luego reinicie a una dosis a 0.8 mg/kg hasta un máximo de 80 mg <u>Tercera ocurrencia:</u> Suspenda ADCETRIS
	Grado 4†	Suspenda ADCETRIS y vincristina
Neutropenia		
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas	Grado 3 o 4	Disminuir la dosis hasta 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas en pacientes que no puedan iniciar un ciclo > 5 semanas después del inicio del ciclo anterior (demora > 2 semanas) debido a la neutropenia

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

† La neuropatía periférica se evaluó usando la escala de Balis.

2.6 Instrucciones para preparación y administración

Administración

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

Reconstitución

- Siga los procedimientos para el manejo y la eliminación adecuada de los medicamentos peligrosos [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.**
- Los medicamentos parenterales se deben inspeccionar visualmente en busca de materia particulada y decoloración antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. 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 una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) y úsela en las 24 horas siguientes de la reconstitución. **NO LA CONGELE.**
- Deseche cualquier porción sin utilizar que quede en el vial.

Dilución

- Calcule el volumen requerido de 5 mg/ml de la solución reconstituida de ADCETRIS necesaria.
- Extraiga esta cantidad del vial y añádala de inmediato a una bolsa de infusión que contiene cloruro sódico al 0.9% para inyección, dextrosa al 5% para inyección, USP o lactato de Ringer para inyección, USP 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 una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) y úsela en las 24 horas siguientes de la reconstitución. **NO LA CONGELE.**

3 PRESENTACIONES Y CONCENTRACIONES

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 periférica de cualquier grado. La mediana de tiempo hasta el inicio fue de 3 meses (intervalo: 0–12). 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 su última evaluación. La mediana de tiempo desde el inicio hasta la resolución o mejora fue de 5 meses (intervalo: 0–45). De los pacientes con neuropatía en ese momento (38%), el 71% era de grado 1, el 24% era de grado 2 y el 4% era de grado 3.

En el estudio ECHELON-1 (estudio 5), los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD presentaron neuropatía periférica de cualquier grado. La mediana del período hasta el inicio de cualquier grado fue de 2 meses (intervalo: 0–7), de grado 2 fue de 3 meses (intervalo: 0–6) y de grado 3 fue de 4 meses (intervalo: <1–7). Al momento del análisis principal, el 43% presentó resolución completa y el 24% presentó una mejora parcial y el 33% no había mejorado en su última evaluación. La mediana de tiempo desde el inicio hasta la resolución o mejora de cualquier grado fue de 2 meses (intervalo: 0–32).

En el análisis actualizado del estudio ECHELON-1, el 72% de los pacientes que tuvo neuropatía periférica presentó resolución completa, el 14% presentó mejora parcial y el 14% no tuvo ninguna mejora. La mediana del tiempo hasta la mejora parcial fue de 2.9 meses (intervalo: <1–50) y la mediana de tiempo hasta la resolución completa fue de 6.6 meses (intervalo: <1–67). De los pacientes con neuropatía en ese momento (28%), el 57% era de grado 1, el 30% era de grado 2, el 12% era de grado 3 y <1% era de grado 4.

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: <1–5). 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: 0–45). De los pacientes con neuropatía en ese momento (50%), el 72% era de grado 1, el 25% era de grado 2 y el 3% era de grado 3.

En el estudio AHOD1331 (estudio 7), el 20% de los pacientes pediátricos tratados con ADCETRIS + AVEPC presentaron neuropatía periférica de cualquier grado (grado 3: 7%, grado 4: <1%). La neuropatía periférica era predominantemente sensorial. De los pacientes que presentaron neuropatía periférica, el 81% tuvo neuropatía sensorial y el 29% neuropatía motora.

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 el empeoramiento de esta pueden requerir el retraso, cambio o la suspensión de la dosis 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 medicación anticipada 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 grados 3 o 4 o anemia.

Inicie tratamiento profiláctico primario con G-CSF a partir del ciclo 1 en pacientes adultos que reciben ADCETRIS en combinación con quimioterapia en casos de LPCT sin tratamiento previo o LCH en fases III o IV sin tratamiento previo y en pacientes pediátricos que reciban ADCETRIS en combinación con quimioterapia para el LHC de alto riesgo sin tratamiento previo [vea *Dosis y administración* (2.3) y *Reacciones adversas* (6.2)].

Monitoree los hemogramas completos antes de cada dosis de ADCETRIS. Monitoree con más frecuencia a los pacientes con neutropenia de grados 3 o 4. Monitoree para ver si los pacientes tienen fiebre. Si se desarrolla neutropenia de grados 3 o 4, considere retrasar la dosis, reducirla, suspenderla o un tratamiento profiláctico 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. Monitóreelos 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 esta 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. Suspnda 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 comunicado episodios 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 estos, 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 episodios 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 estos, 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 cetacidosis (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 antihiper-glucémicos, tal como esté indicado desde el punto de vista clínico.

5.14 Toxicidad embrionaria-fetal

Sobre la base del mecanismo de acción y los hallazgos en animales, ADCETRIS puede causar daños fetales cuando se administra a una mujer embarazada. No se han realizado estudios adecuados y bien controlados de ADCETRIS en mujeres embarazadas. 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 usen anticoncepción eficaz durante el tratamiento con ADCETRIS y durante 2 meses después de la dosis final de ADCETRIS. Aconseje a los pacientes masculinos con parejas femeninas con capacidad para procrear que usen medidas anticonceptivas durante el tratamiento con ADCETRIS y durante 4 meses después de la última dosis 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 adultos con LHC, incluidos 662 pacientes que recibieron ADCETRIS en combinación con quimioterapia en un ensayo clínico aleatorizado, controlado, 269 pacientes que recibieron ADCETRIS como monoterapia (167 en un ensayo clínico aleatorizado, controlado y 102 pacientes en un ensayo clínico de un solo grupo) y 296 pacientes pediátricos con LHC de alto riesgo que recibieron ADCETRIS en combinación con quimioterapia. También se proporcionaron 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 controlado, aleatorizado. 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 AVEPC en pacientes pediátricos, 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 (≥20%) con la monoterapia en pacientes adultos fueron: neuropatía periférica, fatiga, náuseas, diarrea, neutropenia, infecciones de las vías respiratorias altas y pirexia.

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

Las reacciones adversas más frecuentes (≥5%) de grado ≥3 en combinación con AVEPC en pacientes pediátricos fueron: neutropenia, anemia, trombocitopenia, neutropenia febril, estomatitis e infección.

Linfoma de Hodgkin clásico en fases III o IV sin tratamiento previo (estudio 5: ECHELON-1)

Se evaluó ADCETRIS en combinación con AVD para el tratamiento de pacientes con LHC en fases III o IV sin tratamiento previo 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 de ADCETRIS + AVD recibieron 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 los porcentajes observados 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 (14% de grado 3; 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 (8% de grado 3; 2% de grado 4).

Se informaron reacciones adversas graves 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 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 interrupción 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 interrumpieron 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 ≥10% de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD en casos de linfoma de Hodgkin clásico en fases III o IV sin tratamiento previo (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 máculo-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 CTTAA del INC, versión 4.03

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

Linfoma de Hodgkin clásico (LHC) de alto riesgo sin tratamiento previo
Estudio 7: AHOD1331

En el estudio 7 se evaluó la seguridad de ADCETRIS: AHOD1331 [vea Estudios clínicos (14.1)]. El estudio incluyó pacientes pediátricos con LHC de alto riesgo sin tratamiento previo. Los pacientes recibieron ADCETRIS además de quimioterapia con AVEPC a una dosis de 1.8 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos antes de otra quimioterapia en ciclos de 21 días (n = 296) o ABE-PC en ciclos de 21 días (n = 297). Entre los pacientes que recibieron ADCETRIS en combinación con quimioterapia con AVEPC, la mediana de ciclos de tratamiento fue de 5 (intervalo: 1-5).

Se produjeron reacciones adversas graves en el 22% de los pacientes que recibieron ADCETRIS además de quimioterapia con AVEPC. Las reacciones adversas graves en $>2\%$ de los pacientes incluyeron hipotensión (3%) y neutropenia febril (3%).

Tabla 5: Reacciones adversas informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes pediátricos que recibieron ADCETRIS + AVEPC con linfoma de Hodgkin clásico de alto riesgo sin tratamiento previo en el estudio 7: AHOD1331

Clase de órgano/sistema Término preferido	ADCETRIS + AVEPC N total = 296 % de pacientes		ABE-PC N total = 297 % de pacientes	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia	35	1.7	28	2
Neutropenia febril	28	3.4	31	1.7
Linfopenia	13	11	8	18
Trombocitopenia ^a	10	22	11	16
Neutropenia	8	43	4.4	36
Trastornos gastrointestinales				
Estomatitis	10	-	7	-
Náuseas	3.7	-	2	-
Vómitos	3.7	-	1.3	-
Diarrea	2.4	-	0.3	-
Colitis	2	0.3	1	-
Infecciones e infestaciones				
Infecciones ^b	9	2.7	7	3.4
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía sensorial periférica	6	-	4.4	-
Trastornos del metabolismo y de nutrición				
Hipopotasiemia	5	0.7	6	1
Hiponatremia	3.4	-	3	-
Disminución del apetito	2.7	-	1.7	-
Deshidratación	2.7	-	1	-
Trastornos hepato biliares				
Aumento del nivel de alanina aminotransferasa	3.7	0.3	2.7	0.3
Trastornos generales y condiciones en el sitio de administración				
Reacciones relacionadas con la infusión ^c	3	1	5	1

^a Incluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas

^b Incluye septicemia, infección relacionada con el dispositivo, infección cutánea, enterocolitis infecciosa, neumonía, apendicitis, celulitis, infección urinaria, candidiasis, infección de la mucosa, infección vaginal, infección de heridas, infección anorrectal, arteritis infecciosa, bacteriemia, infección en la zona del catéter, colitis por Clostridium difficile, gastroenteritis por norovirus, gingivitis, influenza H1N1, reactivación del virus herpes simple, miositis infecciosa, bacteriemia por Klebsiella, septicemia por Klebsiella, meningitis, infección esofágica, candidiasis oral, osteomielitis, otitis media, choque séptico, infección por Serratia, sinusitis, infección de partes blandas, infección estafilocócica, vulvitis

^c Incluye reacción anafiláctica, hipersensibilidad, hipersensibilidad a medicamentos, reacción relacionada con la infusión y broncoespasmo

Linfoma de Hodgkin clásico después 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%) del grupo de tratamiento con ADCETRIS recibieron 16 ciclos [vea Estudios clínicos (14.1)].

Se siguieron las pautas internacionales estándares para el tratamiento profiláctico de la infección del virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela-zóster (VVZ) y de la neumonía causada por Pneumocystis jirovecii (NPJ) después del TCMH-auto.

En total, 312 pacientes (95%) recibieron tratamiento profiláctico para el VHS y el VVZ con una duración mediana de 11.1 meses (intervalo: 0-20) y 319 pacientes (98%) recibieron tratamiento profiláctico para la NPJ con una duración mediana de 6.5 meses (intervalo: 0-20).

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 interrupción 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 comunes fueron: neumonía (4%), pirexia (4%), vómitos (3%), náuseas (2%), hepatotoxicidad (2%) y neuropatía sensorial periférica (2%).

Tabla 6: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ 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	-	-
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 CTCAA 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 condujeron a la interrupción 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 comunes fueron: neuropatía motora periférica (4%), dolor abdominal (3%), embolia pulmonar (2%), neumonitis (2%), neumotórax (2%), pielonefritis (2%) y pirexia (2%).

Tabla 7: 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			
Infeción 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	-	-
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 CTTAA del INC, versión 3.0

Linfoma de células grandes anaplásico sistémico sin tratamiento previo u otros linfomas periféricos de células T CD30+ (estudio 6 ECHOLON-2)

ADCETRIS en combinación con CHP se evaluó en pacientes con LPCT 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 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 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 ellos derivados 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 presentan 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 comunes (≥10%) observadas ≥2% más en los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP fueron: neutropenia febril, dolor abdominal, disminución del apetito, disnea, edema, tos, mareos, hipotensiemia, 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 frecuente en el caso de neuropatía periférica) y suspensión de ADCETRIS con o sin los otros componentes en el 7% (más a menudo por neuropatía periférica e infección).

Tabla 8: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes que recibieron ADCETRIS + CHP con LCTP CD30+ previamente sin tratar (estudio 6: ECHOLON-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
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						
Infeción 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	-
Hipotensiemia	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 interrupción 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 comunicaron reacciones adversas graves en el 41% de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas graves más comunes fueron: choque septicémico (3%), arritmia supraventricular (3%), dolor en las extremidades (3%) e infección de las vías urinarias (3%).

Tabla 9: 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 CTCAA 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 LCGAcp 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 10 mg por vía oral todas 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: 1–16) en comparación con 3 (intervalo: 1–16) y 6 (intervalo: 1–16) 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 condujeron a la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes tratados con ADCETRIS. La reacción adversa más frecuente que condujo a la interrupción del tratamiento fue neuropatía periférica (12%). Se comunicaron 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 10: Reacciones adversas informadas en ≥10% de los pacientes con LCGAcp 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 CTCAA del INC, versión 4.03

Reacciones adversas importantes adicionales

Reacciones a la infusión

En los estudios de ADCETRIS como monoterapia (estudios 1–4), el 13% de los pacientes tratados con ADCETRIS presentaron reacciones relacionadas con la infusión. Las reacciones adversas más frecuentes en los estudios 1–4 (≥3% en

cualquier estudio) asociadas con la infusión fueron: escalofríos (4%), náuseas (3–4%), disnea (2–3%), prurito (2–5%), 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 comunicaron 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 eventos que eran de grado 3 o superior y 8 (4%) pacientes con eventos 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 un régimen combinado, la tasa de toxicidad pulmonar no infecciosa fue más alta que la incidencia histórica comunicada con ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina). Los pacientes habitualmente comunicaron tos y disnea. Se observó infiltración y/o inflamación intersticial en las radiografías y tomografías computarizadas del tórax. La mayoría de los pacientes respondieron a corticosteroides. 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 episodios de toxicidad pulmonar no infecciosa en 12 pacientes (2%) en el grupo tratado con ADCETRIS + AVD. Estos episodios 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 episodios de toxicidad pulmonar no infecciosa en 5 pacientes (2%) en el grupo tratado con ADCETRIS + CHP.

También se han comunicado 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%) del grupo tratado con placebo.

Inmunogenia: Reacciones adversas asociadas con los anticuerpos anti-medicamento
Durante el tratamiento en pacientes con LHc recidivante o resistente al tratamiento o LCGA en los estudios 1 y 2, de los pacientes (1%) con anticuerpos continuamente positivos presentaron reacciones adversas coherentes con las reacciones a la infusión que condujeron a la suspensión del tratamiento [vea *Advertencias y precauciones* (5.12)]. En general, se observó una incidencia más alta de reacciones relacionadas con la infusión en pacientes que desarrollaron anticuerpos continuamente positivos. [vea *Farmacología clínica* (12.6)].

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 mortales) [vea *Advertencias y precauciones* (5.12)].

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

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

Trastornos del metabolismo y de 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)].

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 en estudios animales y el mecanismo de acción del medicamento [vea *Farmacología clínica* (12.1)]. En estudios de reproducción en animales, la administración de brentuximab vedotin a ratas preñadas durante la organogénesis 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 estimado de defectos congénitos mayores y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos es del 2–4% y 15–20%, 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 organogénesis (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 inferiores mal rotadas). La exposición sistémica en animales a la dosis de brentuximab vedotin de 3 mg/kg es aproximadamente la misma exposición que en pacientes con 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 en el mecanismo de acción del medicamento [vea *Uso en poblaciones específicas* (8.1)].

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 usen anticoncepción eficaz durante el tratamiento con ADCETRIS y durante 2 meses después de la última dosis 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 varones con parejas sexuales femeninas con capacidad para procrear deben usar medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con ADCETRIS y durante 4 meses después de la última dosis de ADCETRIS [vea *Toxicología preclínica* (13.1)].

Infertilidad

Mujeres

Según los hallazgos en estudios animales con conjugados de medicamento-anticuerpo (CMA) con MMAE, ADCETRIS podría alterar la fertilidad en mujeres. El efecto sobre la fertilidad es reversible [vea *Toxicología preclínica* (13.1)].

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

Se ha establecido la seguridad y eficacia de ADCETRIS en pacientes pediátricos de 2 años de edad o más con linfoma de Hodgkin clásico de alto riesgo, sin tratamiento previo, en combinación con doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida. No se ha establecido la seguridad y eficacia de ADCETRIS para todas las demás indicaciones [vea *Indicaciones y uso* (1)].

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) de alto riesgo, sin tratamiento previo, en combinación con doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida

Se ha establecido la seguridad y eficacia de ADCETRIS en pacientes pediátricos de 2 años de edad o más con LHc de alto riesgo, sin tratamiento previo, en combinación con quimioterapia con doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida.

El uso de ADCETRIS para esta indicación está respaldado por la evidencia del estudio 7: AHOD1331, un estudio aleatorizado que incluyó pacientes pediátricos con LHc de alto riesgo, sin tratamiento previo, incluidos pacientes de los siguientes grupos de edad: 9 pacientes de 3 a menos de 6 años de edad, 81 pacientes de 6 a menos de 12 años de edad y 345 pacientes de 12 a menos de 17 años de edad [vea *Reacciones adversas* (6.1) y *Estudios clínicos* (14.1)].

No se ha establecido la seguridad y eficacia de ADCETRIS para esta indicación en pacientes menores de 2 años.

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) de alto riesgo, sin tratamiento previo, en combinación con etopósido, prednisona, doxorubicina, ciclofosfamida, prednisona y dacarbazina

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de ADCETRIS en combinación con etopósido (E), prednisona (P) y doxorubicina (A)/ciclofosfamida (C), prednisona (P) y dacarbazina (Dac) (AEP/CAPDac) pero no se ha establecido sobre la base de un estudio clínico abierto de un solo grupo (NCT01920932) realizado en 77 pacientes, que incluyó 48 pacientes pediátricos de 6 a menos de 17 años de edad con LHc de alto riesgo (IIB, IIIB, IVA o IVB), sin tratamiento previo. En este estudio no se identificaron nuevas señales de seguridad.

LH clásico (LHc) recidivante o resistente al tratamiento

ADCETRIS en combinación con gemcitabina

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de ADCETRIS en combinación con gemcitabina pero no se ha establecido sobre la base de un estudio (NCT01780662) en 45 pacientes, que incluyeron 18 pacientes pediátricos de 5 a menos de 17 años de edad con LHc recidivante o resistente al tratamiento. En este estudio no se identificaron nuevas señales de seguridad.

Monoterapia con ADCETRIS

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de la monoterapia de ADCETRIS pero no se ha establecido sobre la base de un estudio (NCT01492088) en 36 pacientes, que incluyeron 15 pacientes pediátricos de 8 a menos de 17 años de edad con LHc recidivante o resistente al tratamiento. En este estudio no se identificaron nuevas señales de seguridad.

LCGA sistémico (LCGAs) recidivante o resistente al tratamiento

Monoterapia con ADCETRIS

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de la monoterapia de ADCETRIS pero no se ha establecido sobre la base de un estudio (NCT01492088) en 36 pacientes, que incluyeron 16 pacientes pediátricos de 7 a menos de 17 años de edad con LCGAs. En este estudio no se identificaron nuevas señales de seguridad.

LCGA ALK+ recién diagnosticado

Se ha evaluado la seguridad y eficacia de ADCETRIS en combinación con ciclos de quimioterapia alternativos A (desametasona, ifosfamida, metotrexate, epósido, citarabina) y B (dexametasona, metotrexate, ciclofosfamida, doxorubicina) administrados cada 21 días durante un total de 6 ciclos pero no se ha establecido sobre la base de un estudio (NCT01979536) en 67 pacientes, que incluyeron 61 pacientes pediátricos de 2 a menos de 17 años con LCGA ALK+ recién diagnosticado. En este estudio no se identificaron nuevas señales de seguridad.

8.5 Uso geriátrico

En el estudio clínico de ADCETRIS administrado en combinación con AVD en pacientes con LHc en fases III o IV, sin tratamiento previo (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 estudio clínico de ADCETRIS administrado en combinación con CHP 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 más 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 sobre el LHc (estudios 1 y 3: AETHERA) y el LCGAs (estudio 2) no incluyeron suficientes cantidades 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 LCGAc 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

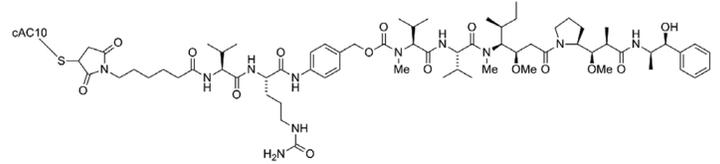
Evite el uso de ADCETRIS en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) [vea *Advertencias y precauciones* (5.7) y *Farmacología clínica* (12.3)]. Es necesario reducir la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) [vea *Dosis y administración* (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 de inhibidor de microtúbulos y anticuerpo anti-CD30 formado por tres componentes: 1) el anticuerpo quimérico IgG1 cAC10, específico de CD30 humano, 2) el agente disgregador de microtúbulos MMAE, y 3) un enlazador que puede romper la proteasa que une covalentemente MMAE a cAC10.



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

ADCETRIS (brentuximab vedotin) para inyección se suministra como una torta o polvo estéril, blanco a blanquecino, sin conservantes, liofilizado en viales unidos. Después de la reconstitución con 10.5 ml de agua estéril para inyección, USP, se obtiene 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-Stember (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 proliferación celular.

Brentuximab vedotin es un conjugado de medicamento-anticuerpo (CMA). 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 preclínicos sugieren que la actividad antineoplásica de ADCETRIS se debe a la unión del CMA a las células CD30+, seguido de la internalización del complejo CMA-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 en la quimioterapia como monoterapia y politerapia en pacientes con neoplasias hematológicas. La farmacocinética de brentuximab vedotin en la politerapia fue similar a la farmacocinética en monoterapia. Los anticuerpos totales y el CMA obtuvieron perfiles farmacocinéticos similares. Se presenta la farmacocinética del CMA y MMAE.

CMA

Las concentraciones máximas de CMA se observaron habitualmente 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 en 21 días y se observó una acumulación mínima a inexistente del CMA.
- 1.2 mg/kg c/2 sem.: El estado estacionario se consiguió en 56 días; se observó una acumulación de 1.27 veces (ABC a los 14 días).

MMAE

Se observaron concentraciones máximas de MMAE aproximadamente al cabo de 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 observada en las dosis posteriores.

- 1.8 mg/kg c/3 sem.: El estado estacionario se obtuvo en 21 días.
- 1.2 mg/kg c/2 sem.: El estado estacionario se obtuvo en 56 días.

Distribución

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

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 CMA mostró un declive multiexponencial con un t_{1/2} de aproximadamente 4 a 6 días.

La eliminación de MMAE mostró un declive multiexponencial con un t1/2 de aproximadamente 3 a 4 días. La eliminación de MMAE pareció estar limitada por su velocidad de liberación del CMA.

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.

Pacientes pediátricos

Se evaluó la farmacocinética de brentuximab vedotin y MMAE en 65 pacientes pediátricos de 3 a menos de 6 años (N = 3), de 6 a menos de 12 años (N = 30) y de 12 a menos de 17 años (N = 32). Siguiendo la dosis recomendada de brentuximab vedotin 1.8 mg/kg c/3 sem., La C_{prom} en estado estacionario normalizado con la dosis de brentuximab vedotin en pacientes de 12 a menos de 17 años de edad fue, en general, coherente con la de pacientes adultos a los que se les administró brentuximab vedotin 1.2 mg/kg c/2 sem. La mediana del ABC de AAM fue un 22% menor en los pacientes de 6 a menos de 12 años de edad (mediana [rango] del peso corporal = 28.8 kg [16.2, 80.8 kg]) y un 37% menor en pacientes de 3 a menos de 6 años de edad (mediana [rango] del peso corporal = 17.0 kg [10.7, 31.1 kg]), respectivamente, en comparación con la de pacientes de 12 a menos de 17 años de edad (mediana [rango] del peso corporal = 52.7 kg [28.5, 123.9 kg]). El ABC de MMAE fue un 25% más bajo en los pacientes de 6 a menos de 12 años de edad y un 41% más bajo en los pacientes de 3 a menos de 6 años de edad, respectivamente, en comparación con la de pacientes de 12 a menos de 17 años de edad. Después de justificar el peso corporal, otros factores tales como la edad, el sexo, la raza y los niveles iniciales de albúmina no tuvieron un efecto importante sobre la FC de AAM y MMAE en pacientes pediátricos de 3 a menos de 17 años de edad.

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética y la seguridad de brentuximab vedotin y MMAE después de la administración de 1.2 mg/kg de ADCETRIS a pacientes con insuficiencia renal leve (CLCr >50–80 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 muy alterado en pacientes insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética y seguridad de brentuximab vedotin y MMAE después de la administración de 1.2 mg/kg de ADCETRIS a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n=1), moderada (Child-Pugh B; n=5) y grave (Child-Pugh C; n=1). 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.

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

12.6 Inmunogenia

La incidencia observada de anticuerpos anti-medamento depende mucho de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Diferencias en los métodos de ensayo impiden comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos anti-medamento (AAM) en los estudios que se describen a continuación con incidencia de AAM en otros estudios, incluidos los de ADCETRIS u otros productos de brentuximab vedotin.

Entre pacientes adultos con LHC recidivante o resistente al tratamiento y LCGA sistémico recidivante o resistente al tratamiento en los estudios 1 y 2 [vea Estudios clínicos (14.1) y (14.3)], se desarrollaron AAM emergentes del tratamiento (o anticuerpos anti-brentuximab vedotin) en el 37% (58 de 156) pacientes a los que se les hizo la prueba de anticuerpos anti-brentuximab vedotin. Aproximadamente el 7% de los pacientes en estos ensayos desarrolló continuamente anticuerpos positivos (prueba positiva en más de 2 evaluaciones) y el 30% desarrolló anticuerpos positivos de manera transitoria (prueba positiva en 1 o 2 evaluaciones después del inicio del tratamiento). Dos de los pacientes (1%) con anticuerpos continuamente positivos 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 continuamente positivos. La incidencia de anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento contra brentuximab vedotin fue del 62% (36 de 58). Se desconoce el efecto de los anticuerpos anti-brentuximab vedotin sobre la eficacia.

Entre los pacientes pediátricos con LHC de alto riesgo, sin tratamiento previo, en el estudio 7 [vea Estudios clínicos (14.1)], de los 26 pacientes estudiados, ninguno dio resultado positivo para anticuerpos anti-brentuximab vedotin.

13 TOXICOLOGÍA PRECLÍNICA

13.1 Carcinogenia, mutagenia, discapacidad de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenia 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 aneúgeno. 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, estudios de toxicidad con dosis repetidas indican el potencial que tiene brentuximab vedotin para alterar la fertilidad y la función reproductiva en hombres y mujeres. 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 espermatogonia y aspermia. Se observaron efectos en animales principalmente con dosis de 5 y 10 mg/kg de brentuximab vedotin. Estas dosis fueron aproximadamente 3 y 6 veces la dosis recomendada para humanos de 1.8 mg/kg, respectivamente, en función del peso corporal.

Los CMA que contienen MMAE se han asociado con efectos adversos sobre los ovarios cuando se administra a animales sexualmente inmaduros. Los efectos adversos incluyeron disminución o ausencia de folículos ováricos secundarios y terciarios después de la administración semanal a monos cynomolgus en estudios de 4 semanas de duración. Estos efectos mostraron una tendencia hacia la recuperación 6 semanas después del final de la dosis. No se observaron cambios en los folículos primordiales.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Linfoma de Hodgkin clásico

Ensayo clínico aleatorizado en el linfoma de Hodgkin clásico en fases 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 fases 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 bleomicina A+ [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 a lo largo de 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 tratamiento antineoplásico 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 varones (58%) y de raza caucásica (84%). La mediana de edad fue de 36 años (intervalo: 18-83); 186 pacientes (14%) tenían 60 años de edad o más.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 11 y en la Figura 1.

Tabla 11: Resultados de la eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en fases 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)
Fallecimiento 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)

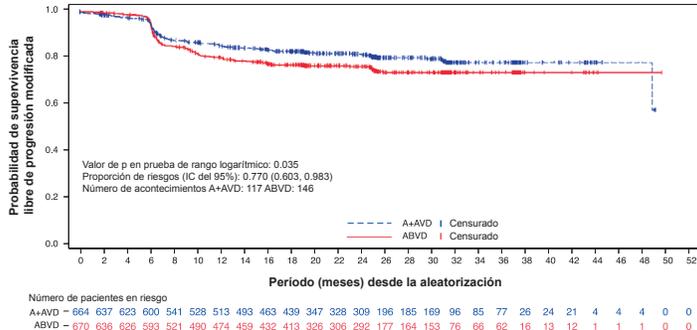
* No calculable

+ 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, considerando la variable explicativa en el modelo la región de factores de estratificación y el número de factores de riesgo según el Proyecto Internacional de Factores Pronóstico (IPFP) al inicio del tratamiento.

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 evaluada por un CRI (estudio 5: ECHELON-1)



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

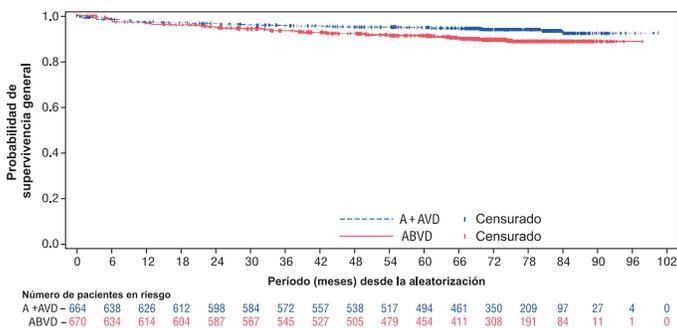
ABVD = doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina

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, el análisis provisional de la SG previamente especificado 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 ADCETRIS + AVD y del 70% en el grupo de tratamiento con ABVD.

Un segundo análisis provisional previamente especificado mostró una mejora estadísticamente importante en la SG en el grupo tratado con ADCETRIS + AVD (39 muertes) en comparación con el grupo tratado con ABVD (65 muertes). Con una mediana calculada de seguimiento de 6.1 años, la proporción de riesgos estratificados fue de 0.59 (IC del 95%, 0.396; 0.879), con un valor de p bilateral de 0.009 (nivel de significancia, 0.0365). La mediana de la SG no se alcanzó en ninguno de los grupos de tratamiento (Figura 2).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia general (estudio 5: ECHELON 1)



Ensayo clínico aleatorizado en el linfoma de Hodgkin clásico de alto riesgo, sin tratamiento previo (estudio 7, AHOD1331, NCT02166463)

Se evaluó la eficacia de ADCETRIS en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes pediátricos (de 2 a menos de 22 años de edad) con LHC de alto riesgo, sin tratamiento previo, en un ensayo clínico aleatorizado, abierto, con control activo. El alto riesgo se definió como fase IIB según Ann Arbor pero con enfermedad masiva, fase IIB, fase IVA y fase IVB. De los 600 pacientes en total aleatorizados, 300 fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento ADCETRIS + doxorubicina [A], vinblastina [V], etopósido [E], prednisona [P], ciclofosfamida [C] (ADCETRIS + AVEPC) y 300 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo de tratamiento con A+ bleomicina [B] +V+E+P+C (ABVE-PC). Los pacientes de cada grupo de tratamiento recibieron hasta 5 ciclos de lo siguiente:

- Grupo de tratamiento con ADCETRIS + AVEPC: ADCETRIS 1.8 mg/kg durante 30 minutos (día 1), doxorubicina 25 mg/m² (días 1 y 2) vincristina 1.4 mg/m² (día 8), etopósido 125 mg/m² (días 1-3), prednisona 20 mg/m² dos veces al día (días 1-7), ciclofosfamida 600 mg/m² (días 1 y 2)
- Grupo ABVE-PC: doxorubicina 25 mg/m² (días 1 y 2), bleomicina 5 unidades/m² (día 1) y 10 unidades/m² (día 8), vincristina 1.4 mg/m² (días 1 y 8), etopósido 125 mg/m² (días 1-3), prednisona 20 mg/m² dos veces al día (días 1-7), ciclofosfamida 600 mg/m² (días 1 y 2)

La mediana de edad fue de 15 años (intervalo: 3-21 años); el 53% eran varones, el 74% eran caucásicos, el 11% eran negros y el 3% asiáticos. Nueve pacientes tenían menos de 6 años de edad, 81 pacientes tenían de 6 a menos de 12 años de edad, 448 pacientes tenían de 12 a menos de 18 años de edad y 62 pacientes tenían 18 años de edad o más. De los 600 pacientes inscritos, el 20% presentaban enfermedad masiva en fase IIB, el 19% presentaba fase IIB, el 29% fase IVA y el 31% IVB.

La eficacia se estableció basándose en la supervivencia libre de acontecimientos, definida como el período desde la aleatorización hasta el primer inicio de progresión de la enfermedad o recidiva, segunda neoplasia o muerte por cualquier causa. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados de la eficacia en pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico de alto riesgo previamente sin tratar (estudio 7: AHOD1331)

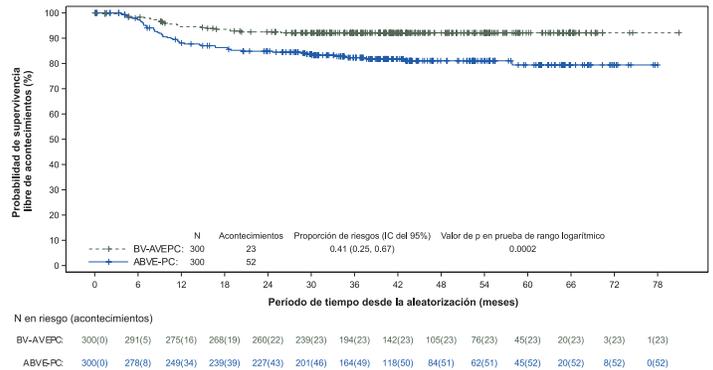
Supervivencia libre de acontecimientos	ADCETRIS + AVEPC N = 300	ABVE-PC N = 300
Número de acontecimientos (%)	23 (8)	52 (17)
Mediana (IC del 95 %)	NA	NA
Proporción de riesgos (IC del 95%) ^a	0.41 (0.25, 0.67)	
Valor de p (prueba de rango logarítmico) ^b	0.0002	

NA No alcanzado

^a La proporción de riesgos (BV-AVEPC/ABVE-PC) y el intervalo de confianza del 95% se basan en un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado según características clínicas (fase IIB con enfermedad masiva frente a fase IIB vs. Fase IVA vs. Fase IVB) como se registró en la aleatorización.

^b Valor de p bilateral de la prueba de rango logarítmico estratificado según características clínicas (fase de la enfermedad).

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de acontecimientos (estudio 7: AHOD1331)



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 ≥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 el tratamiento 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 14 a 76 años (mediana, 32 años) y la mayoría eran varones (53%) y caucásicos (94%). Los pacientes habían recibido una mediana de 2 terapias sistémicas previas (intervalo, 2 a 8) excluyendo el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo.

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 13. 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 provisional de la supervivencia general no demostró ninguna diferencia.

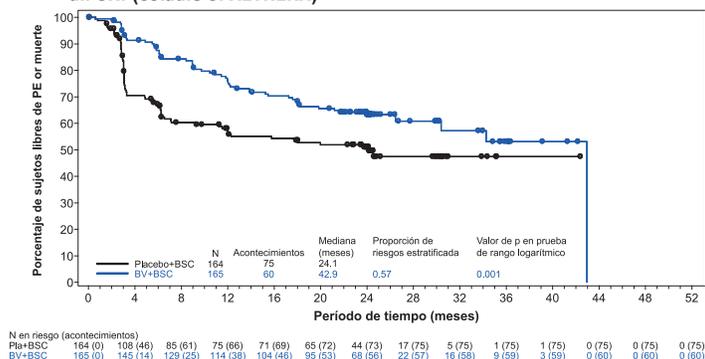
Tabla 13: Resultados de la eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico como consolidación posterior a TCMH-auto (estudio 3: AETHERA)

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 4: 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 tratamientos previos, incluido trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo.

Los resultados de la 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 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 grande anaplásico sistémico y otros linfomas periféricos de células T CD30+

Ensayo clínico aleatorizado sobre el linfoma de células grandes anaplásico sistémico previamente sin tratar u otros linfomas periféricos de células T CD30+ (estudio 6: ECHELON-2, NCT01771152)

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 $\geq 10\%$ por inmunohistoquímica. El ensayo clínico excluyó a los pacientes con linfomas y trastornos linfoproliferativos de células T CD30+. El ensayo clínico exigió niveles de transaminasas hepáticas ≤ 3 veces el LSN, bilirrubina total ≤ 1.5 veces el LSN y de creatinina sérica ≤ 2 veces el LSN.

De los 452 pacientes en total 226 pacientes fueron aleatorizados al grupo de 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 1-5. La dosis en cada grupo de tratamiento se administró conforme al siguiente esquema:

- Grupo de tratamiento con ADCETRIS + AVD: ADCETRIS 1.8 mg/kg a lo largo de 30 minutos, ciclofosfamida 750 mg/m², doxorubicina 50 mg/m² y prednisona 100 mg por vía oral
- Grupo 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 varones, 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 angioinmunooblástico (12%), linfoma/leucemia de células T en adulto (2%) y linfoma de células T asociado a enteropatía (<1%). La mayoría de los pacientes presentaban enfermedad en fases 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 posterior para tratar enfermedad residual o progresiva. Otros criterios de valoración de eficacia incluyeron la SLP en pacientes con LCGA, la supervivencia general, la tasa de respuesta completa y la tasa de respuesta general. Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 15. Las curvas de Kaplan-Meier para la SLP y supervivencia general se presentan en las figuras 5 y 6, respectivamente.

Tabla 15: 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 (%)	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 fallecimientos	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 [IPI] internacional 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 5: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por un CRI (estudio 6: ECHELON-2)

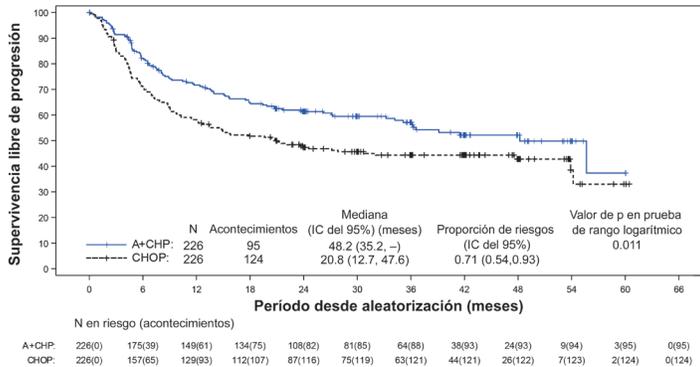
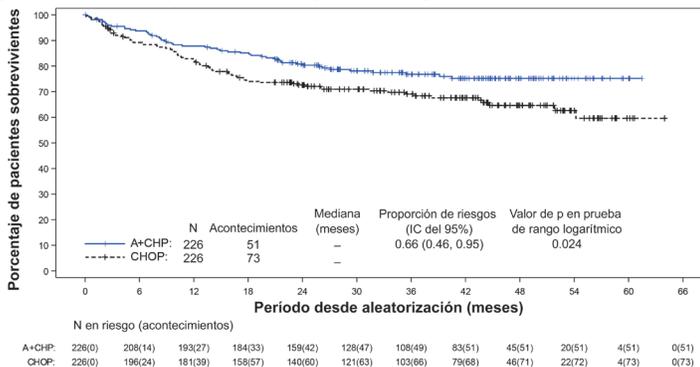


Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia general (estudio 6: ECHELON-2)



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 una tomografía computarizada (TC) y tomografía por emisión de positrones (TEP) según lo definido en los Criterios Revisados de Respuesta del Linfoma Maligno de 2007 (modificados).

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

Los resultados de la eficacia se resumen en la Tabla 16. 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 16: Resultados de eficacia en pacientes con linfoma de células grandes anaplásico sistémico (estudio 2)

	N = 58		
	Porcentaje (IC del 95%)	Duración de la respuesta, en meses	
		Mediana (IC del 95%)	Intervalo
RC	57 (44, 70)	13.2 (10.8, 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 recidivante o micosis fungoides 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 primario (LCGAc) o micosis fungoide (MF) que requerían 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 varones y un 85% caucásicos. Los pacientes habían recibido una mediana de 4 terapias previas (intervalo: 0–15), incluyendo una mediana de 1 terapia previa cutánea (intervalo: 0 a 9–9) y 2 terapias sistémicas (intervalo: 0–11). En la entrada al estudio, los pacientes fueron diagnosticados en la fase I (25%), fase II (38%), fase III (5%) o fase IV (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 (pacientes exclusivamente con MF). El resultado de eficacia adicional mide la proporción incluida de pacientes que logran una respuesta completa (RC) según el CRI y supervivencia libre de progresión (SLP) según un CRI.

Los resultados de eficacia se resumen a continuación en la Tabla 17 y las curvas de Kaplan-Meier de SLP evaluada por el CRI se muestran en la Figura 7.

Tabla 17: Resultados de eficacia en pacientes con LCGAc recidivante o MF CD30+ (estudio 4: ALCANZA)

	ADCETRIS N = 64	Elección del médico ^a N = 64
TRG ^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

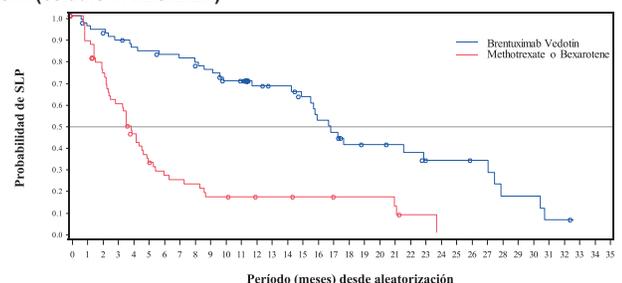
^b La TRO4 se define como la proporción de pacientes que lograban una respuesta objetiva (RC + RP) que dure al menos 4 meses

^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 7: Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de progresión evaluada por un CRI (estudio 4: ALCANZA)



Número de pacientes en riesgo
Brentuximab Vedotin: 64 59 58 54 51 50 48 47 46 43 38 38 27 27 23 19 17 13 12 11 10 8 7 7 6 3 3 1 1
Methotrexate o Bexaroteno: 64 54 42 34 24 17 13 12 11 8 8 7 6 5 5 4 4 3 1 1

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 a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas. De los 73 pacientes

con MF de los 2 ensayos clínicos agrupados de apoyo, el 34% (25/73) 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. OSHA Hazardous Drugs. OSHA. [Acceso el 30 de julio de 2013, en <http://www.osha.gov/SLTC/hazardousdrugs/index.html>]

16 PRESENTACIÓN/CONSERVACIÓN Y MANIPULACIÓN

Presentación

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

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

Conservación

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

Manipulación especial

ADCETRIS es un producto peligroso. 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 cansancio, anorexia, molestias en la parte derecha superior del abdomen, orina oscura o ictericia [vea *Advertencias y precauciones (5.8)*].

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

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

Toxicidad pulmonar

Indique a los pacientes que comuniquen los síntomas sugerentes de toxicidad pulmonar, incluyendo tos o disnea [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 usen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con ADCETRIS y durante 2 meses después de la última dosis de ADCETRIS.

Aconseje a los pacientes masculinos con parejas femeninas con capacidad para procrear que usen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con ADCETRIS y durante 4 meses después de la última dosis 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:
Seagen Inc.
Bothell, WA 98021
1-855-473-2436
Licencia en EE. UU. 2257

ADCETRIS, Seagen y  son marcas registradas de Seagen Inc. En EE. UU.
© 2023 Seagen Inc., Bothell, WA 98021. Todos los derechos reservados.
uspi-125388-v19

REF-23-0650 06/2023