

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADCETRIS 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de brentuximab vedotina.

Tras la reconstitución (ver sección 6.6), cada ml contiene 5 mg de brentuximab vedotina.

ADCETRIS es un anticuerpo conjugado formado por un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 (inmunoglobulina G1 [IgG1] química recombinante, producida mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino) que se une de forma covalente al agente antimicrotúbulos monometil auristatina E (MMAE).

Excipiente con efecto conocido

Cada vial contiene aproximadamente 13,2 mg de sodio.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Pasta o polvo de color blanco o blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Linfoma de Hodgkin

ADCETRIS está indicado para pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en estadio IV sin tratamiento previo en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbacina (AVD) (ver las secciones 4.2 y 5.1).

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre (TACM) (ver sección 5.1).

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ en recaída o refractario:

1. después de TACM o
2. después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.

Linfoma anaplásico de células grandes sistémico

ADCETRIS, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP), está indicado para pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) sin tratamiento previo (ver sección 5.1).

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LACGs en recaída o refractario.

Linfoma cutáneo de células T

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico previo (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

ADCETRIS debe administrarse bajo la supervisión de un médico con experiencia en el uso de fármacos antineoplásicos.

Posología

LH sin tratamiento previo

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] y dacarbacina [D] [AVD]) es de 1,2 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 min en los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días durante 6 ciclos (ver sección 5.1).

Se recomienda profilaxis primaria con apoyo de factores de crecimiento (G-CSF), desde la primera dosis, para todos los pacientes con LH sin tratamiento previo que reciben una terapia combinada (ver sección 4.4).

Consultar la Ficha Técnica de los agentes quimioterápicos que se administran en combinación con ADCETRIS para los pacientes con LH sin tratamiento previo.

LH con mayor riesgo de recaída o progresión

La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

El tratamiento con ADCETRIS debe iniciarse tras la recuperación de un trasplante autólogo de células madre según criterio clínico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos (ver sección 5.1).

LH en recaída o refractario

La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

La dosis de inicio recomendada para el retratamiento de pacientes que previamente respondieron al tratamiento con ADCETRIS es de 1,8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas. De forma alternativa, el tratamiento se puede iniciar con la última dosis tolerada (ver sección 5.1).

El tratamiento se debe continuar hasta que se produzca una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (ver sección 4.4).

Los pacientes que logren un resultado de enfermedad estable o mejoría, deben recibir un mínimo de 8 ciclos y un máximo de hasta 16 ciclos (aproximadamente 1 año) (ver sección 5.1).

LACGs sin tratamiento previo

La dosis recomendada en combinación con quimioterapia (ciclofosfamida [C], doxorubicina [H] y prednisona [P]; [CHP]) es de 1,8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante de 6 a 8 ciclos (ver sección 5.1).

Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF, desde la primera dosis, para todos los pacientes con LACGs sin tratamiento previo que reciben una terapia combinada (ver sección 4.4).

Consultar la Ficha Técnica de los agentes quimioterápicos que se administran en combinación con ADCETRIS para los pacientes con LACGs sin tratamiento previo.

LACG en recaída o refractario

La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

La dosis de inicio recomendada para el retratamiento de pacientes que previamente respondieron al tratamiento con ADCETRIS es de 1,8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas. De forma alternativa, el tratamiento se puede iniciar con la última dosis tolerada (ver sección 5.1).

El tratamiento debe continuar hasta que se produzca una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (ver sección 4.4).

Los pacientes que logren un resultado de enfermedad estable o una mejoría deben recibir un mínimo de 8 ciclos y un máximo de hasta 16 ciclos (aproximadamente 1 año) (ver sección 5.1).

LCCT

La dosis recomendada es de 1,8 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

Los pacientes con LCCT deben recibir hasta 16 ciclos (ver sección 5.1).

General

Si el peso del paciente supera los 100 kg, el cálculo de la dosis debe realizarse en función de 100 kg (ver sección 6.6).

Se deberán vigilar los recuentos sanguíneos completos antes de administrar cada dosis de este tratamiento (ver sección 4.4).

Se deberá vigilar a los pacientes durante y después de la perfusión (ver sección 4.4).

Ajustes de dosis

Neutropenia

Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta se debe controlar mediante aplazamientos de la dosis. Ver las Tablas 1 y 2 las recomendaciones posológicas adecuadas para la monoterapia y la terapia combinada, respectivamente (ver también sección 4.4).

Tabla 1: Recomendaciones de administración en monoterapia en caso de neutropenia

Grado de intensidad de la neutropenia (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE ^a])	Modificación de la pauta posológica
Grado 1 (< LIN-1500/mm ³ < LIN-1,5 × 10 ⁹ /l) o Grado 2 (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 × 10 ⁹ /l)	Continuar con la misma dosis y pauta posológica.
Grado 3 (< 1000-500/mm ³ < 1,0-0,5 × 10 ⁹ /l) o Grado 4 (< 500/mm ³ < 0,5 × 10 ⁹ /l)	Aplazar la dosis hasta la disminución de la toxicidad a un grado ≤ 2 o al estado basal y reanudar luego el tratamiento con la misma dosis y pauta ^b . Considerar el apoyo con G-CSF o GM-CSF en ciclos posteriores en los pacientes que desarrollen neutropenia de grado 3 o 4.

^a. Gradación basada en los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), v3.0; ver Neutrófilos/granulocitos; LIN = límite inferior del normal.

^b. Los pacientes que desarrollen linfopenia de grado 3 o 4 pueden continuar el tratamiento sin interrupción.

Tabla 2: Recomendaciones de administración de la terapia combinada en caso de neutropenia

Grado de intensidad de la neutropenia (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE ^a])	Modificación de la pauta posológica
Grado 1 (< LIN-1500/mm ³ < LIN-1,5 × 10 ⁹ /l) o Grado 2 (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 × 10 ⁹ /l) Grado 3 (< 1000-500/mm ³ < 1,0-0,5 × 10 ⁹ /l) o Grado 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Se recomienda profilaxis primaria con G-CSF desde la primera dosis para todos los pacientes que reciben una terapia combinada. Continuar con la misma dosis y pauta posológica.

^a. Gradación basada en los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), v4.03; ver Neutrófilos/granulocitos; LIN = límite inferior del normal.

Neuropatía periférica

Si durante el tratamiento aparece o empeora la neuropatía sensorial o motora periférica, ver en las Tablas 3 y 4 las recomendaciones posológicas adecuadas para la monoterapia y la terapia combinada, respectivamente (ver sección 4.4).

Tabla 3: Recomendaciones de administración en monoterapia en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada

Gravedad de la neuropatía periférica sensorial o motora (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE^a])	Modificación de la dosis y de la pauta posológica
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de reflejos sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y pauta posológica.
Grado 2 (interfiere en la función pero no en las actividades de la vida diaria)	Aplazar la dosis hasta la disminución de la toxicidad a un grado ≤ 1 o al estado basal y reiniciar luego el tratamiento a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas.
Grado 3 (interfiere en las actividades de la vida diaria)	Aplazar la dosis hasta la disminución de la toxicidad a un grado ≤ 1 o al estado basal y reiniciar luego el tratamiento a una dosis reducida de 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas.
Grado 4 (neuropatía sensorial incapacitante, o neuropatía motora que amenaza la vida u origina parálisis)	Interrumpir el tratamiento.

^a Gradación basada en los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), v3.0; ver neuropatía: motora; neuropatía: sensorial, y dolor neuropático.

Tabla 4: Recomendaciones de administración de la terapia combinada en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada

	Terapia combinada con AVD	Terapia combinada con CHP
Gravedad de la neuropatía periférica sensorial o motora (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE^a])	Modificación de la pauta posológica	Modificación de la pauta posológica
Grado 1 (parestesia y/o pérdida de reflejos, sin pérdida de función)	Continuar con la misma dosis y pauta posológica.	Continuar con la misma dosis y pauta posológica.
Grado 2 (interfiere en la función pero no en las actividades de la vida diaria)	Reducir la dosis a 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas.	<u>Neuropatía sensorial:</u> Continuar con la misma dosis. <u>Neuropatía motora:</u> Reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas.
Grado 3 (interfiere en las actividades de la vida diaria)	Aplazar el tratamiento con ADCETRIS hasta la disminución de la toxicidad a un grado ≤ 2 y reiniciar luego el tratamiento con una dosis reducida de 0,9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas.	<u>Neuropatía sensorial:</u> Reducir la dosis a 1,2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas. <u>Neuropatía motora:</u> Interrumpir el tratamiento.
Grado 4 (neuropatía sensorial incapacitante, o neuropatía motora que amenaza la vida u origina parálisis)	Interrumpir el tratamiento.	Interrumpir el tratamiento.

^a Gradación basada en los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), v4.03; ver neuropatía: motora; neuropatía: sensorial; y dolor neuropático.

Poblaciones de pacientes especiales

Insuficiencia renal y hepática

Terapia combinada

Los pacientes con insuficiencia renal deben ser estrechamente vigilados debido a los efectos adversos. No hay experiencia de ensayos clínicos del uso de ADCETRIS en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal, en los que la creatinina sérica es $\geq 2,0$ mg/dl y/o el aclaramiento de creatinina o el aclaramiento de creatinina estimado es de ≤ 40 ml/minuto. Se debe evitar el uso de ADCETRIS en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia renal grave.

Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser estrechamente vigilados debido a los efectos adversos. La dosis de inicio recomendada en pacientes con una insuficiencia hepática leve, tratados con ADCETRIS en combinación con AVD, es de 0,9 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 2 semanas. La dosis de inicio recomendada en pacientes con una insuficiencia hepática leve tratados con ADCETRIS en combinación con CHP es de 1,2 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas. No hay experiencia de ensayos clínicos del uso de ADCETRIS en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática, en los que los niveles totales de bilirrubina son $> 1,5$ veces el límite superior de la normalidad (LSN) (a no ser que se deba al síndrome de Gilbert), o los niveles de aspartato-aminotransferasa (AST) o alanina-aminotransaminasa (ALT) son > 3 veces el LSN, o > 5 veces el LSN si su aumento estuviera relacionado de forma razonable con la presencia de un LH en el hígado. Se debe evitar el uso de ADCETRIS en combinación con quimioterapia en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Monoterapia

La dosis recomendada de inicio de tratamiento en pacientes con insuficiencia renal grave es 1,2 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser vigilados estrechamente debido a los efectos adversos (ver sección 5.2).

La dosis recomendada de inicio de tratamiento en pacientes con insuficiencia hepática grave es 1,2 mg/kg administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser vigilados estrechamente debido a los efectos adversos (ver sección 5.2).

Pacientes de edad avanzada

Las recomendaciones de administración para los pacientes de 65 años de edad o mayores son las mismas que para los pacientes adultos. Los datos disponibles actualmente se incluyen en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y la eficacia de ADCETRIS en niños menores de 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo, no se puede hacer una recomendación posológica.

Se ha observado depleción del timo en estudios no clínicos (ver sección 5.3).

Forma de administración

La dosis recomendada de ADCETRIS se perfunde en 30 minutos.

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

ADCETRIS no se debe administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo. ADCETRIS se debe administrar a través de una vía intravenosa específica y no debe mezclarse con otros medicamentos (ver sección 6.2).

4.3 Contraindicaciones

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

El uso combinado de bleomicina y ADCETRIS causa toxicidad pulmonar (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

La reactivación del virus de John Cunningham (VJC), que provoca la aparición de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte, puede ocurrir en pacientes tratados con ADCETRIS. Se ha notificado LMP en pacientes que recibían este tratamiento después de varios regímenes quimioterapéuticos previos. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central originada por la reactivación del VJC latente y es a menudo mortal.

Se debe vigilar estrechamente a los pacientes en busca de la aparición o empeoramiento de signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales, que pueden sugerir la presencia de LMP. En cualquier caso con sospecha de LMP debe suspenderse ADCETRIS. La evaluación sugerida de la LMP comprende una consulta neurológica, resonancia magnética cerebral con gadolinio y análisis de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo mediante reacción en cadena de la polimerasa o una biopsia cerebral con indicios del VJC. Una RCP del VJC negativa no descarta la LMP. Si no puede establecerse un diagnóstico alternativo, el seguimiento y la evaluación adicionales pueden estar justificados. La administración de ADCETRIS debe interrumpirse permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.

El médico debe estar especialmente alerta a los síntomas indicativos de LMP que el paciente pueda no observar (p. ej., síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).

Pancreatitis

Se ha observado pancreatitis aguda en pacientes tratados con ADCETRIS. Se ha notificado algún caso mortal.

Se debe vigilar de cerca a los pacientes que presenten o empeoren un dolor abdominal, que pueda sugerir pancreatitis aguda. La evaluación del paciente puede incluir un examen físico, análisis de laboratorio para evaluar la amilasa y la lipasa séricas, y estudios de imagen abdominal, como ecografía y otros métodos diagnósticos adecuados. Se debe evaluar el uso de ADCETRIS en cualquier caso de sospecha de pancreatitis aguda. Si se confirma el diagnóstico de pancreatitis aguda se debe suspender el tratamiento con ADCETRIS.

Toxicidad pulmonar

Se han notificado algunos casos de toxicidad pulmonar, entre los que se incluyen neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial, síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), algunos con desenlace mortal, en pacientes tratados con ADCETRIS. Aunque no se ha establecido una asociación causal con el uso de ADCETRIS, no se puede descartar el riesgo de toxicidad pulmonar. En caso de aparición o empeoramiento de síntomas pulmonares (ej. tos, disnea), se debe evaluar rápidamente el diagnóstico y tratar de forma conveniente a los pacientes. Se debe considerar la posibilidad de

continuar con la medicación con ADCETRIS durante la evaluación y hasta que haya mejoría sintomática.

Infecciones graves y oportunistas

Se han notificado infecciones graves como neumonía, bacteriemia estafilocócica, sepsis/shock séptico (incluyendo desenlaces mortales) y herpes zoster, (reactivación) del citomegalovirus (CMV) e infecciones oportunistas como neumonía por *Pneumocystis jiroveci* y candidiasis oral, en pacientes tratados con ADCETRIS. Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en busca de posibles infecciones graves y oportunistas.

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión (RRP) inmediatas y retardadas, así como reacciones anafilácticas.

Debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes durante y después de la perfusión. Si se produce una reacción anafiláctica, se debe interrumpir inmediata y permanentemente la administración de ADCETRIS y se debe administrar tratamiento médico apropiado.

Si se produce una RRP, se debe interrumpir la perfusión e instaurarse tratamiento médico apropiado. La perfusión puede reiniciarse a una velocidad menor tras la resolución de los síntomas. Los pacientes que hayan sufrido una RRP previa se deben premedicar antes de las perfusiones siguientes. La premedicación puede incluir paracetamol, un antihistamínico y un corticosteroide.

Las RRP son más frecuentes y más graves en los pacientes con anticuerpos frente a brentuximab vedotina (ver sección 4.8).

Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) con ADCETRIS. Los pacientes con tumor en proliferación rápida y carga tumoral elevada corren riesgo de sufrir síndrome de lisis tumoral. Se debe vigilar estrechamente a estos pacientes y tratarlos de acuerdo con la mejor práctica médica. El tratamiento del SLT debería incluir hidratación intensiva, vigilancia de la función renal, corrección de las anomalías electrolíticas, tratamiento antihiperuricémico y cuidados de soporte.

Neuropatía periférica

ADCETRIS puede causar neuropatía periférica, tanto sensorial como motora. La neuropatía periférica inducida por ADCETRIS es un efecto característico de la exposición acumulada a este medicamento y es reversible en la mayoría de los casos. En los ensayos clínicos, la mayoría de los pacientes presentaron una resolución o mejoría de los síntomas (ver sección 4.8). Se debe vigilar a los pacientes en busca de síntomas de neuropatía como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, molestias, sensación de quemazón, dolor neuropático o debilidad. En los pacientes que sufran neuropatía periférica nueva o agravada pueden precisarse un aplazamiento y una reducción de la dosis de ADCETRIS o la interrupción del tratamiento (ver sección 4.2).

Toxicidad hematológica

Con ADCETRIS pueden aparecer anemia de grado 3 o 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 o 4 prolongada (≥ 1 semana). Se debe vigilar el hemograma completo antes de la administración de cada dosis. Si aparece neutropenia de grado 3 o 4, ver la sección 4.2.

Neutropenia febril

Se ha notificado neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológicamente comprobada con un recuento absoluto de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$,

fiebre $\geq 38,5$ °C; ver CTCAE v3) con el tratamiento de ADCETRIS. Se debe vigilar el hemograma completo antes de la administración de cada dosis del tratamiento. Si aparece neutropenia febril, se debe vigilar estrechamente a los pacientes en busca de fiebre y tratarlos según la práctica médica óptima.

En tratamiento combinado con AVD o CHP, la edad avanzada supuso un factor de riesgo para la neutropenia febril. Cuando se administra ADCETRIS en combinación con AVD o CHP, se recomienda la profilaxis primaria con G-CSF, desde la primera dosis, para todos los pacientes independientemente de su edad.

Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

Se ha notificado la aparición del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y de necrólisis epidérmica tóxica (NET) con ADCETRIS. Se han notificado casos mortales. Si se producen SSJ o NET, se debe interrumpir ADCETRIS y administrarse el tratamiento médico apropiado.

Complicaciones gastrointestinales

En pacientes tratados con ADCETRIS se han notificado complicaciones gastrointestinales (GI), entre las que se incluyen obstrucción intestinal, íleo, enterocolitis, colitis neutropénica, erosiones, úlceras, perforaciones y hemorragias, algunas con desenlace mortal. En el caso de que se presenten nuevos síntomas, o empeoramiento de los síntomas de GI, se debe realizar una evaluación para un diagnóstico rápido y tratarse convenientemente.

Hepatotoxicidad

Se ha notificado hepatotoxicidad en forma de elevación en los niveles de alanino aminotransferasa (ALT) y aspartato aminotransferasa (AST) con ADCETRIS. También se han producido casos graves de hepatotoxicidad con desenlace mortal. La presencia previa de la enfermedad hepática, las comorbilidades y las medicaciones concomitantes también pueden aumentar el riesgo. Se deben realizar pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y mantener una vigilancia de forma rutinaria en los pacientes tratados con ADCETRIS. Los pacientes que experimenten hepatotoxicidad pueden requerir un retraso o cambio en la dosis, o la interrupción del tratamiento con ADCETRIS.

Hiperglucemia

Se ha notificado hiperglucemia durante los ensayos clínicos en pacientes con un índice de masa corporal (IMC) elevado, con o sin antecedentes de diabetes mellitus. No obstante, se debe vigilar estrechamente la glucosa sérica de cualquier paciente que sufra un episodio de hiperglucemia. Debe administrarse tratamiento antidiabético según proceda.

Insuficiencia renal y hepática

La experiencia en pacientes con insuficiencia renal y hepática es limitada. Los datos disponibles indican que la insuficiencia renal grave, la insuficiencia hepática y las concentraciones séricas bajas de albúmina podrían afectar al aclaramiento de la MMAE (ver sección 5.2).

LCCT CD30+

La magnitud del efecto del tratamiento en subtipos de LCCT CD30+ que no son micosis fungoide (MF) ni linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario (LACGcp) no está clara debido a la falta de evidencias de alto nivel. En dos estudios en fase II de un solo brazo de ADCETRIS, se ha detectado actividad de la enfermedad en los subtipos: síndrome de Sézary (SS), papulosis linfomatoide (PL) e histología mixta de LCCT. Estos datos sugieren que la eficacia y la seguridad se pueden extrapolar a otros subtipos de LCCT CD30+. No obstante, ADCETRIS se debe usar con cuidado en

otros pacientes con LCCT CD30+ tras considerar cuidadosamente el potencial beneficio-riesgo de forma individual (ver sección 5.1).

Contenido de sodio de los excipientes

Este medicamento contiene 13,2 mg de sodio por vial equivalente a 0,7% de la ingesta máxima diaria de 2 g de sodio recomendada por la OMS para un adulto.

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Interacción con medicamentos metabolizados por la vía de la CYP3A4 (inhibidores o inductores de la CYP3A4)

La administración concomitante de brentuximab vedotina con el ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4 y de la P-gp, aumentó la exposición al fármaco antimicrotúbulos MMAE en alrededor del 73% y no alteró la exposición plasmática a brentuximab vedotina. En consecuencia, la administración concomitante de brentuximab vedotina con inhibidores potentes de la CYP3A4 y la P-gp puede aumentar la incidencia de neutropenia. Si aparece neutropenia, consultar las Tablas 1 y 2 sobre las recomendaciones de administración en caso de neutropenia (ver sección 4.2).

La administración concomitante de brentuximab vedotina con la rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, no alteró la exposición plasmática a brentuximab vedotina. A pesar de que los datos escasos sobre PK, la administración concomitante de rifampicina parece reducir las concentraciones en plasma de metabolitos de MMAE que podían analizarse.

La administración concomitante de midazolam, un sustrato de la CYP3A4, con brentuximab vedotina no alteró el metabolismo del midazolam; en consecuencia, no se espera que brentuximab vedotina altere la exposición a los medicamentos metabolizados por enzimas CYP3A4.

Doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina (AVD)

Las características farmacocinéticas en plasma y suero del anticuerpo conjugado - (ADC) y la MMAE, respectivamente, tras la administración de brentuximab vedotina en combinación con AVD fueron similares a las manifestadas en la monoterapia.

La administración concomitante de brentuximab vedotina no ejerció ningún efecto en la exposición de AVD.

Ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP)

Las características farmacocinéticas en plasma y suero de ADC y la MMAE, respectivamente, tras la administración de brentuximab vedotina en combinación con CHP fueron similares a las manifestadas en la monoterapia.

No se espera que la administración concomitante de brentuximab vedotina afecte a la exposición de CHP.

Bleomicina

No se realizaron ensayos formales sobre la interacción entre ADCETRIS y bleomicina (B). En un estudio de seguridad y búsqueda de dosis en fase I (SGN35-009), se observó una toxicidad pulmonar inaceptable (incluidos dos fallecimientos) en 11 de cada 25 pacientes (44%) tratados con ADCETRIS

y ABVD. No se notificaron casos de toxicidad pulmonar ni fallecimientos con el tratamiento de brentuximab vedotina y ABVD. En consecuencia, la administración concomitante de ADCETRIS y bleomicina está contraindicada (ver sección 4.3).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil

Las mujeres en edad fértil deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ADCETRIS y hasta 6 meses después del tratamiento.

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de ADCETRIS en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

ADCETRIS no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el beneficio para la madre supere al potencial riesgo para el feto. Si es necesario tratar a una mujer embarazada, debe advertírsele claramente del potencial riesgo para el feto.

Ver en el apartado siguiente sobre fertilidad los consejos para las mujeres cuyas parejas masculinas estén siendo tratadas con ADCETRIS.

Lactancia

No se dispone de datos sobre si brentuximab vedotina o sus metabolitos se excretan en la leche humana.

No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/lactantes.

Debe decidirse si se interrumpe la lactancia, o se interrumpe este tratamiento, o se prescinde de él, teniendo en cuenta el posible riesgo de la lactancia para el niño y el efecto beneficioso del tratamiento para la madre.

Fertilidad

En estudios no clínicos, el tratamiento con brentuximab vedotina ha originado toxicidad testicular, y puede alterar la fertilidad masculina. Se ha demostrado que la MMAE tiene propiedades aneugénicas (ver sección 5.3). Por consiguiente, se aconseja a los hombres tratados con este medicamento que hagan congelar y conservar muestras de su semen antes del tratamiento. Se aconseja a los hombres tratados con este medicamento que no engendren un hijo durante el tratamiento ni hasta 6 meses después de la última dosis.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de ADCETRIS sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada (p. ej., mareos); ver sección 4.8.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de ADCETRIS está basado en los datos de los ensayos clínicos disponibles, en el programa de suministro de medicamentos en situaciones especiales (NPP) y en la experiencia poscomercialización hasta la fecha. Las frecuencias de las reacciones adversas que se describen a continuación y en la Tabla 5 se han determinado en base a los datos generados en estudios clínicos.

Monoterapia

En el conjunto de datos agrupados de ADCETRIS como monoterapia en estudios de LH, LACG sistémico y LCCT (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 y C25007, ver sección 5.1) las reacciones adversas observadas con más frecuencia ($\geq 10\%$) fueron infecciones, neuropatía periférica sensorial, náuseas, cansancio, diarrea, pirexia, infección respiratoria del tracto superior, neutropenia, exantema, tos, vómitos, artralgia, neuropatía motora periférica, reacciones relacionadas con la perfusión, prurito, estreñimiento, disnea, pérdida de peso, mialgia y dolor abdominal.

Se produjeron reacciones adversas graves al medicamento en el 12% de los pacientes. La frecuencia de reacciones adversas graves y excepcionales al medicamento fue $\leq 1\%$.

Los efectos adversos originaron la interrupción del tratamiento en el 24% de los pacientes que recibían ADCETRIS.

Los datos de seguridad de los pacientes con retratamiento de Adcetris (SGN35-006, ver sección 5.1) fueron consistentes con los observados en los estudios pivotales combinados de fase 2, con la excepción de la neuropatía periférica motora, que tuvo una incidencia mayor (28% frente al 9% en los estudios pivotales de fase 2) y presentaba, principalmente, el grado 2. Los pacientes también presentaron una mayor incidencia de artralgia, anemia de grado 3 y dolor de espalda en comparación los pacientes examinados en los estudios pivotales combinados de fase 2.

Los datos de seguridad de los pacientes con LH en recaída o refractario que no habían recibido un trasplante autólogo de células madre y que habían sido tratados con la dosis recomendada de 1,8 mg/kg cada tres semanas en un estudio de fase 4 de un único brazo (n = 60), el ensayo fase I de escalado de dosis, en los estudios clínicos farmacológicos (n = 15 pacientes), y en el NPP (n = 26 pacientes) (ver sección 5.1) resultaron consistentes con el perfil de seguridad de los estudios pivotales.

Terapia combinada

Para obtener información de seguridad de los agentes quimioterápicos administrados en combinación con ADCETRIS (doxorrubicina, vinblastina y dacarbacina (AVD) o ciclofosfamida, doxorrubicina y prednisona (CHP)), consultar sus Fichas Técnicas.

En los estudios de ADCETRIS en terapia combinada realizados en 662 pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo (C25003) y 223 pacientes con linfoma de células T periférico (LCTP) CD30+ sin tratamiento previo (SGN35-014), las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 10\%$) fueron: infecciones, neutropenia, neuropatía sensorial periférica, náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, fatiga, pirexia, alopecia, anemia, pérdida de peso, estomatitis, neutropenia febril, dolor abdominal, disminución del apetito, insomnio, dolor óseo, exantema, tos, disnea, artralgia, mialgia, dolor de espalda, neuropatía periférica motora, infección del tracto respiratorio superior y mareo.

En el caso de los pacientes sometidos a una terapia combinada de ADCETRIS, se manifestaron reacciones adversas graves en un 34% de ellos. Las reacciones adversas graves manifestadas en $\geq 3\%$ de los pacientes incluyeron neutropenia febril (15%), pirexia (5%) y neutropenia (3%).

Las reacciones adversas llevaron a interrumpir el tratamiento en el 10% de los pacientes. Entre las reacciones adversas que llevaron a interrumpir el tratamiento en el $\geq 2\%$ de los pacientes se incluyeron la neuropatía periférica sensorial y la neuropatía periférica motora.

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de ADCETRIS se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y término preferido del MedDRA (ver Tabla 5). Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en las categorías de frecuencia siguientes: muy frecuentes ($\geq 1/10$);

frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); muy raras ($< 1/10.000$); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). En cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se incluyen en función de su gravedad en orden descendente.

Tabla 5: Reacciones adversas a ADCETRIS

Clasificación órgano-sistema	Reacciones adversas (monoterapia)	Reacciones adversas (terapia combinada)
Infecciones e infestaciones		
Muy frecuentes:	Infección ^a , infección respiratoria del tracto superior	Infección ^a , infección del tracto respiratorio superior
Frecuentes:	Herpes zoster, neumonía, herpes simple, candidiasis oral	Neumonía, candidiasis oral, sepsis/shock séptico, herpes zoster
Poco frecuentes:	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bacteriemia estafilocócica, infección por citomegalovirus o su reactivación, sepsis/shock séptico	Herpes simple, neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Frecuencia no conocida	Leucoencefalopatía multifocal progresiva	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Muy frecuentes:	Neutropenia	Neutropenia ^a , anemia, neutropenia febril
Frecuentes:	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Poco frecuentes:	Neutropenia febril	
Trastornos del sistema inmunológico		
Poco frecuentes:	Reacción anafiláctica	Reacción anafiláctica
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Muy frecuentes:		Disminución del apetito
Frecuentes:	Hiper glucemia	Hiper glucemia
Poco frecuentes:	Síndrome de lisis tumoral	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos psiquiátricos		
Muy frecuentes:		Insomnio
Trastornos del sistema nervioso		
Muy frecuentes:	Neuropatía periférica sensorial, neuropatía periférica motora	Neuropatía periférica sensorial, neuropatía periférica ^a motora, mareos
Frecuentes:	Mareos	
Poco frecuentes:	Polineuropatía desmielinizante	
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Muy frecuentes:	Tos, disnea	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales		
Muy frecuentes:	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal	Náuseas, estreñimiento, vómitos, diarrea, dolor abdominal, estomatitis

Clasificación órgano-sistema	Reacciones adversas (monoterapia)	Reacciones adversas (terapia combinada)
Poco frecuentes	Pancreatitis aguda	Pancreatitis aguda
Trastornos hepatobiliares		
Frecuentes:	Aumento de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST)	Aumento de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Muy frecuentes:	Erupción, prurito	Alopecia, erupción ^a
Frecuentes:	Alopecia	Prurito
Poco frecuentes:	Síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica	Síndrome de Stevens-Johnson ^b
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia	Dolor óseo, artralgia, mialgia, dolor de espalda
Frecuentes:	Dolor de espalda	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración		
Muy frecuentes:	Cansancio, pirexia, reacciones relacionadas con la perfusión ^a	Cansancio, pirexia
Frecuentes:	Escalofríos	Reacciones relacionadas con la perfusión ^a , escalofríos
Frecuencia no conocida:	Extravasación en la zona de la perfusión ^c	
Exploraciones complementarias:		
Muy frecuentes	Disminución de peso	Disminución de peso

^a Representa la agrupación de términos preferidos.

^b No se informó de necrólisis epidérmica tóxica en el marco de la terapia combinada

^c Las reacciones relacionadas con la extravasación incluyen eritemas, dolor, hinchazón, formación de ampollas o denudación en la zona de la perfusión.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Neutropenia y neutropenia febril

Monoterapia

En los ensayos clínicos, la neutropenia causó el aplazamiento de la administración en el 14% de los pacientes. Se notificó neutropenia de grado 3 en el 13% de los pacientes y neutropenia de grado 4 en el 5%. No fueron necesarias la reducción de la dosis ni la interrupción del tratamiento para la neutropenia en ningún paciente.

Con este tratamiento puede aparecer neutropenia grave y prolongada (≥ 1 semana), que puede aumentar el riesgo de que los pacientes contraigan infecciones graves. Se notificaron casos de neutropenia febril en $< 1\%$ de los pacientes (ver sección 4.2).

En la población del ensayo clínico pivotal de fase 2 (SG035-0003 y SG035-0004), la mediana de duración de la neutropenia de grado 3 o 4 fue limitada (1 semana); el 2% de los pacientes tuvieron neutropenia de grado 4 de ≥ 7 días de duración. Menos de la mitad de los pacientes de la población de los estudios pivotaes de fase 2 con neutropenia de grado 3 o 4 sufrieron temporalmente infecciones asociadas, de las cuales la mayoría fueron de grado 1 o 2.

Terapia combinada

En estudios clínicos de ADCETRIS como terapia combinada, la neutropenia hizo necesario el aplazamiento de la dosis en el 19% de los pacientes. Se notificó neutropenias de grado 3 en el 17% y

de grado 4 en el 41% de los pacientes. El 2% de los pacientes requirieron una reducción de la dosis y < 1% interrumpieron su tratamiento con uno o más de los medicamentos del ensayo debido a la neutropenia.

Se notificó neutropenia febril en el 20% de los pacientes que no recibieron una profilaxis principal con G-CSF (ver sección 4.2). La frecuencia de la neutropenia febril fue del 13% en los pacientes sometidos a una profilaxis principal con G-CSF.

Infecciones graves y oportunistas

Monoterapia

En los ensayos clínicos se produjeron infecciones graves y oportunistas en el 10% de los pacientes, así como sepsis/shock séptico en < 1% de los pacientes. Las infecciones oportunistas notificadas con mayor frecuencia fueron el herpes zoster y el herpes simple.

Terapia combinada

En los ensayos clínicos de ADCETRIS como terapia combinada, se produjeron infecciones graves, incluyendo infecciones oportunistas en el 15% de los pacientes; en el 4% de los pacientes se produjo sepsis, sepsis neutropénica, shock séptico o bacteriemia. Las infecciones oportunistas que se notificaron con más frecuencia fueron las infecciones víricas por herpes.

Neuropatía periférica

Monoterapia

En los tratamientos de ensayos clínicos, la neuropatía emergente se produjo en el 59% de la población, y la neuropatía motora periférica se produjo en el 14% de los pacientes. La neuropatía periférica provocó la interrupción del tratamiento en el 15%, la reducción de dosis en el 15% y aplazamientos en la administración de la dosis en el 17% de los pacientes. En el caso de los pacientes que sufrieron neuropatía periférica, la mediana del tiempo de aparición de neuropatía periférica fue de 12 semanas. La mediana de la duración del tratamiento de los pacientes que lo interrumpieron debido a la neuropatía periférica fue de 12 ciclos.

En los pacientes que sufrieron neuropatía periférica en los estudios pivotaes de fase 2 (SG035-0003 y SG035-0004) y en los estudios de monoterapia de fase 3 aleatorizados (SGN35-005 y C25001), la mediana de seguimiento desde el final del tratamiento hasta la última evaluación fue desde 48,9 hasta 98 semanas. En el momento de la última evaluación, la mayoría de los pacientes (82-85%) que sufrieron neuropatía periférica mostraban resolución o mejoría de sus síntomas de neuropatía periférica. La mediana de tiempo desde el comienzo hasta la resolución o la mejoría de todos los episodios fue desde 16 hasta 23,4 semanas.

En los pacientes con LH en recaída o refractario o LACG que volvieron a ser tratados con ADCETRIS (SGN35-006), la mayoría de los pacientes (80%) también presentó una mejoría o resolución de sus síntomas de neuropatía periférica en el momento de la última evaluación.

Terapia combinada

En el ensayo clínico de ADCETRIS en terapia combinada con AVD, se produjo neuropatía vinculada al tratamiento en el 67% de la población; en el 11% de los pacientes se produjo neuropatía motora periférica. La neuropatía periférica obligó a interrumpir el tratamiento en el 7% de los pacientes, a una reducción de la dosis en el 21% y aplazamiento de la dosis en el 1% de estos pacientes. En los pacientes que experimentaron neuropatía periférica, la mediana del tiempo de aparición de la neuropatía periférica fue de 8 semanas. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una neuropatía periférica recibieron una mediana de 8 dosis de ADCETRIS en combinación con AVD (A+AVD) antes de interrumpir el tratamiento con uno o más fármacos.

Entre los pacientes que experimentaron neuropatía periférica, la mediana del tiempo de seguimiento desde el final del tratamiento hasta la última evaluación fue de aproximadamente 91 semanas. En el momento de la última evaluación, la mayoría de los pacientes (76%) que experimentaron la neuropatía periférica alcanzaron la resolución o mejoría de los síntomas de la neuropatía periférica. La mediana del tiempo transcurrido desde la aparición hasta la resolución o mejoría de los casos de neuropatía periférica fue de 10 semanas (en un intervalo de 0 a 139 semanas).

En el ensayo clínico de ADCETRIS en terapia combinada con CHP, se produjo neuropatía vinculada al tratamiento en el 52% de la población; en el 9% de los pacientes se produjo neuropatía periférica motora. La neuropatía periférica obligó a interrumpir el tratamiento en el 1% de los pacientes, a una reducción de la dosis en el 7% y a un aplazamiento de la dosis en el < 1% de estos pacientes. En los pacientes que experimentaron neuropatía periférica, la mediana del tiempo de aparición de la neuropatía fue de 9,1 semanas. Los pacientes que interrumpieron el tratamiento debido a una neuropatía periférica recibieron una mediana de 5 dosis de ADCETRIS + CHP (A + CHP) antes de interrumpir el tratamiento con uno o más fármacos.

Entre los pacientes que experimentaron neuropatía periférica, la mediana del tiempo de seguimiento desde el final del tratamiento hasta la última evaluación fue de aproximadamente 177 semanas. En el momento de la última evaluación, el 64% de los pacientes que experimentaron la neuropatía periférica alcanzaron la resolución o mejoría de los síntomas de la neuropatía periférica. La mediana del tiempo transcurrido desde la aparición hasta la resolución o mejoría de los casos de neuropatía periférica fue de 19,0 semanas (en un intervalo de 0 a 205 semanas).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Monoterapia

Se notificaron RRP, tales como cefalea, erupción, dolor de espalda, vómitos, escalofríos, náuseas, disnea, prurito y tos, en el 13% de los pacientes. Se ha notificado la aparición de reacciones anafilácticas (ver sección 4.4). Los síntomas de una reacción anafiláctica pueden ser, entre otros, urticaria, angioedema, hipotensión y broncoespasmo.

Terapia combinada

Se notificaron RRP, tales como cefalea, erupción, dolor de espalda, vómitos, escalofríos, náuseas, disnea, prurito, tos, dolor en la zona de la perfusión y pirexia en el 8% de los pacientes. Se notificaron reacciones anafilácticas (ver sección 4.4). Los síntomas de una reacción anafiláctica pueden ser, entre otros, urticaria, angioedema, hipotensión y broncoespasmo.

Inmunogenicidad

En los ensayos clínicos, se hicieron análisis periódicos de anticuerpos contra brentuximab vedotina a los pacientes empleando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Se observó mayor incidencia de reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes con anticuerpos frente brentuximab vedotina relativas a pacientes con resultados temporales positivos o negativos.

La presencia de anticuerpos contra brentuximab vedotina no estuvo acompañada de una reducción clínicamente significativa de las concentraciones séricas de brentuximab vedotina, y no originó un descenso de la eficacia de brentuximab vedotina. Aunque la presencia de anticuerpos contra brentuximab vedotina no predice necesariamente la aparición de una RRP, se observó una mayor incidencia de RRP en los pacientes con anticuerpos antifármaco (AAF) persistentemente positivos que en los que presentaban AAF positivos de forma temporal y en los que nunca los tuvieron.

Se produjo una tendencia a aumentar del aclaramiento de brentuximab vedotina en los pacientes pediátricos en los que se había confirmado una presencia positiva de AAF. Ningún paciente

de < 12 años (0 de 11) y dos pacientes de \geq 12 años (2 de 23) mostraron presencia positiva de AAF de forma persistente.

Población pediátrica

La seguridad se evaluó en un estudio de fase 1/2 con pacientes pediátricos de entre 7 y 17 años (n = 36) con LH en recaída o refractario (r/r) y LACG (ver sección 5.1). En este estudio, en 36 pacientes, no se notificaron nuevos problemas de seguridad.

Población de edad avanzada

Monoterapia

El perfil de seguridad de los pacientes de edad avanzada es generalmente similar al de los pacientes adultos. No obstante, los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles de padecer eventos como neumonía, neutropenia y neutropenia febril.

Terapia combinada

En los pacientes de más edad (\geq 60 años; n = 186 [21%]), la incidencia de acontecimientos adversos fue similar a la de los otros grupos de tratamiento. Se notificaron más acontecimientos adversos graves y modificaciones de dosis (incluyendo aplazamiento, reducción e interrupción de dosis) en pacientes de más edad en comparación con la población general del ensayo. La edad avanzada fue un factor de riesgo para la neutropenia febril en pacientes de ambos grupos. Los pacientes de más edad que recibieron una profilaxis principal con G-CSF mostraron una incidencia menor de neutropenia y neutropenia febril que los que no recibieron la profilaxis principal con G-CSF.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

Se desconoce un antídoto para la sobredosis de ADCETRIS. En caso de sobredosis, debe vigilarse estrechamente al paciente en busca de reacciones adversas, especialmente neutropenia, y debe administrarse tratamiento de soporte (ver sección 4.4).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: fármacos antineoplásicos; otros fármacos antineoplásicos; anticuerpos monoclonales, código ATC: L01XC12.

Mecanismo de acción

Brentuximab vedotina es un ADC que libera un fármaco antineoplásico que origina selectivamente la muerte celular apoptótica de las células tumorales que expresan CD30. Los datos preclínicos indican que la actividad biológica de brentuximab vedotina es resultado de un proceso de varias etapas. La unión del ACC a CD30 sobre la superficie celular inicia la incorporación del complejo ACC-CD30, que se desplaza luego al compartimento lisosomal. Dentro de la célula, se libera una sola especie activa definida, la MMAE, mediante escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la

red de microtúbulos del interior de la célula, induce a la detención del ciclo celular y origina la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD30.

El LH clásico, el LACG sistémico y los subtipos de LCCT (incluidos MF y LCPCG) expresan CD30 como un antígeno de superficie de sus células malignas. Esta expresión es independiente del estadio de la enfermedad, de la línea de tratamiento o de la situación en relación al trasplante. Esos aspectos hacen que CD30 sea una diana para la intervención terapéutica. Debido al mecanismo de acción dirigido al CD30, brentuximab vedotina es capaz de superar la quimiorresistencia dado que CD30 se expresa de manera consistente en pacientes que son refractarios a poliquimioterapia, independientemente del estado previo en relación al trasplante. El mecanismo de acción dirigido al CD30 de brentuximab vedotina, la expresión persistente de CD30 en el LH clásico, en el LACG y LCCT CD30+ sistémico y el espectro terapéutico y la evidencia clínica en patologías tumorales CD30 positivas, tras múltiples líneas de tratamiento, proporcionan una base biológica para su uso en pacientes con LH clásico en recaída y refractario, en LACG sistémico con o sin previo trasplante autólogo de células madre y LCCT CD30+ tras al menos un tratamiento sistémico anterior.

No se han descartado contribuciones de otras funciones asociadas con anticuerpos al mecanismo de acción.

Efectos farmacodinámicos

Electrofisiología cardíaca

Cuarenta y seis (46) de los 52 pacientes con procesos hematológicos malignos que expresaban CD30 que recibieron 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina cada 3 semanas como parte de un estudio de fase 1 de seguridad cardíaca multicéntrico abierto de un solo brazo fueron evaluables. El objetivo principal fue evaluar el efecto de brentuximab vedotina sobre la repolarización ventricular cardíaca, y el análisis principal predefinido fue el del cambio del QTc desde el momento basal hasta varios puntos temporales del ciclo 1.

El intervalo de confianza (IC) del 90% superior alrededor del efecto medio en el QTc fue < 10 ms en cada uno de los puntos temporales post-basales de los ciclos 1 y 3. Estos datos indican la ausencia de prolongación del QT de importancia clínica debida a la administración de brentuximab vedotina en dosis de 1,8 mg/kg cada 3 semanas en pacientes con procesos malignos que expresan CD30.

Seguridad y eficacia clínica

Linfoma de Hodgkin

Estudio C25003

La eficacia y seguridad de ADCETRIS se evaluaron en un ensayo multicéntrico, abierto, aleatorizado y con dos grupos en 1334 pacientes con LH avanzado sin tratamiento previo en combinación con quimioterapia (doxorubicina [A], vinblastina [V] y dacarbacina [D] [AVD]). Todos los pacientes sufrían una enfermedad con expresión del CD30 confirmada histológicamente. El 62% de los pacientes manifestaron una afectación de la zona extraganglionar. De los 1334 pacientes, 664 fueron aleatorizados en el grupo de tratamiento de ADCETRIS + AVD y 670 fueron aleatorizados en el grupo de ABVD (doxorubicina [A], bleomicina [B], vinblastina [V] y dacarbacina [D]), y se estratificaron en función del número de factores de riesgo del Proyecto internacional de factores pronósticos (IPFP, por sus siglas en inglés) y la región. Se trató a los pacientes los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días con 1,2 mg/kg de ADCETRIS administrados en perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos + 25 mg/m² de doxorubicina, 6 mg/m² de vinblastina y 375 mg/m² de dacarbacina. La mediana del número de ciclos recibidos fue de 6 (intervalo de entre 1 y 6 ciclos). En la Tabla 6 se proporciona un resumen de los niveles iniciales del paciente y las características de la enfermedad. No hubo diferencias significativas en las características de los pacientes y la enfermedad entre los dos grupos.

Tabla 6: Resumen de los niveles iniciales del paciente y características de la enfermedad en el ensayo fase III de LH sin tratamiento previo

Características del paciente	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Mediana de la edad (intervalo)	35 años (18-82)	37 años (18-83)
Pacientes ≥ 65 años, N (%)	60 (9)	62 (9)
Sexo, N (%)	378 H (57) 286 M (43)	398 H (59) 272 M (41)
Estado en escala ECOG, N (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Ausente	0	2
Características de la enfermedad		
mediana del tiempo transcurrido desde el diagnóstico de LH hasta la primera dosis (intervalo)	0,92 m (0,1-21,4)	0,89 m (0,0-81,4)
Estadio ^a de la enfermedad en la dosis inicial del LH, N (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
No aplicable	1 (< 1)	1 (< 1)
Ausente	0	2 (< 1)
Afección extraganglionar en el momento del diagnóstico, N (%)	411 (62)	416 (62)
Factores de riesgo del IPFP ^b , N (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Afectación de la médula ósea en el momento del diagnóstico o la inscripción en el ensayo, N (%)	147(22)	151 (23)
Síntomas B ^a , N (%)	400 (60)	381 (57)

^a Según la clasificación de estadios de Ann Arbor.

^b IPFP = Proyecto internacional de factores pronósticos.

La variable principal del estudio C25003 fue la supervivencia libre de progresión modificada (SLP m) por centro de revisión independiente (CRI), que se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión de la enfermedad, fallecimiento, o evidencias de una respuesta incompleta (RI) tras completar el tratamiento de primera línea por CRI seguido de una terapia antineoplásica posterior. El momento del evento modificado fue la fecha de la primera TEP tras completar el tratamiento de primera línea en la que se muestre que no hay una respuesta completa (RC), que se determina con una puntuación de ≥ 3 en la clasificación de Deauville. La mediana de SLPm evaluada por el CRI no se alcanzó en ningún grupo de tratamiento. Los resultados de la población por intención de tratamiento (ITT, por sus siglas en inglés) mostraron una mejoría estadísticamente significativa en la SLPm para ADCETRIS+ AVD, con un hazard ratio estratificado de 0,770 (IC del 95%, 0,603; 0,983, $p = 0,035$), lo que indica una reducción del 23% en el riesgo de eventos de SLPm para ADCETRIS+ AVD en comparación con ABVD.

Un análisis de subgrupo preespecificado de la SLPm por estadio de la enfermedad mostró que los pacientes con enfermedad en estadio IV tenían un mayor efecto en comparación con la población IT, con un hazard ratio no estratificado de 0,71 (IC del 95%, 0,53; 0,96), compatible con una reducción

del 29% en el riesgo de eventos de SLPm para ADCETRIS+ AVD en comparación con ABVD. De la población IT, 846 pacientes (64%) se encontraban en el estadio IV de la enfermedad.

En la Tabla 7 se proporcionan los resultados de eficacia para la SLPm y la supervivencia global (SG) de la población IT y los pacientes con enfermedad en estadio IV.

Tabla 7: Resultados de eficacia para pacientes con LH sin tratamiento previo tratados con 1,2 mg/kg de ADCETRIS + AVD en los días 1 y 15 de un ciclo de 28 días (IT y estadio IV)

	Población con intención de tratar (IT)			Pacientes con enfermedad en estadio IV		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Hazard Ratio estratificado y valor de p	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Hazard Ratio no estratificado y valor de p ^c
Número de eventos (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (IC del 95% [0,60, 0,98]) Valor de p = 0,035	77 (18)	102 (24)	0,71 (IC del 95% [0,53, 0,96]) Valor de p = 0,023
SLPm ^a estimada por CRI en el año 2 (%)	82,1 (IC del 95% [78,8, 85,0])	77,2 (IC del 95% [73,7, 80,4])		82,0 (IC del 95% [77,8, 85,5])	75,3 (IC del 95% [70,6, 79,3])	
Supervivencia global ^b Número de fallecimientos (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (IC del 95% [0,45, 1,18]) Valor de p = 0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (IC del 95% [0,27, 0,97]) Valor de p = 0,037

- a. En el momento del análisis, el tiempo de seguimiento de la SSPm para ambos brazos era de 24,6 meses.
b. Datos derivados de un análisis provisional de SG.
c. El valor de p del estadio IV no está ajustado a la multiplicidad.

Figura 1: Supervivencia libre de progresión modificada por CRI en la población IT (ADCETRIS + AVD comparado con ABVD)

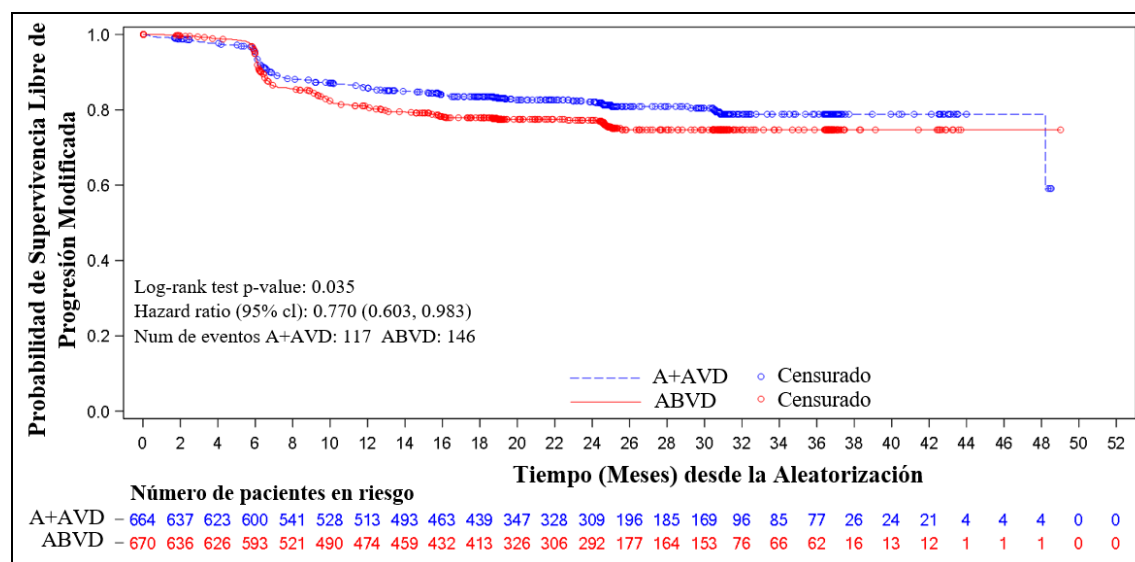
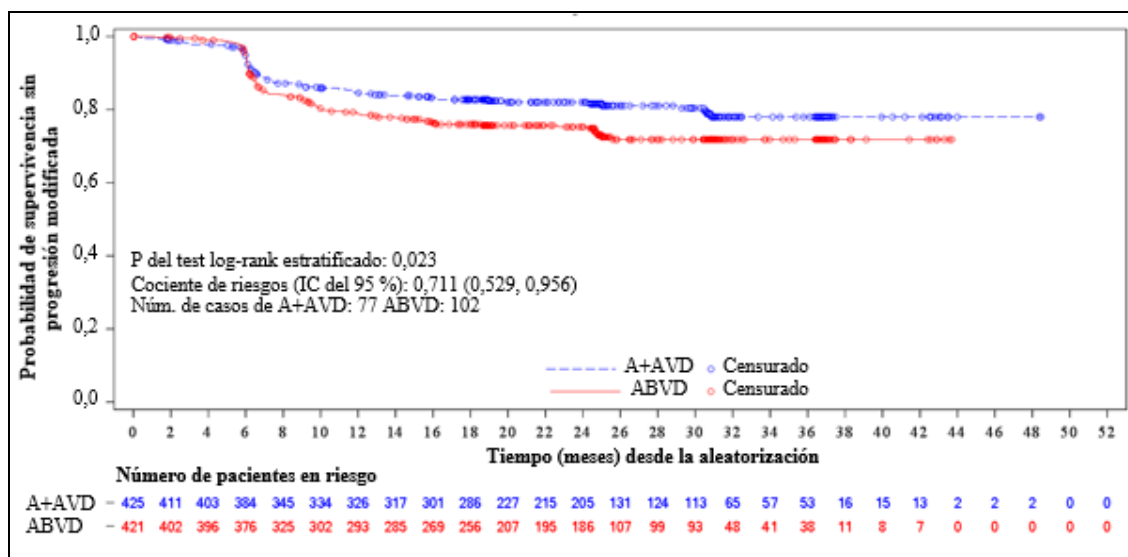


Figura 2: Supervivencia libre de progresión modificada por CRI en pacientes con cáncer en estadio IV (ADCETRIS + AVD comparado con ABVD)



Otras variables secundarias de eficacia incluyen RC y TRO al final del régimen de aleatorización, RC al final del tratamiento de primera línea, y tasa de PET negativo al final del ciclo 2, duración de la respuesta (DR), duración de la remisión completa (DCR), supervivencia libre de enfermedad (EFS), y supervivencia libre de eventos (SLE). Todos estos criterios se inclinaron en favor del tratamiento con ADCETRIS + AVD tanto en la población IT como la de estadio IV.

Se realizaron análisis de los subgrupos preespecificados de la SLPm en la población IT por CRI que incluyeron la edad, región, estadio de la enfermedad en la etapa inicial, puntos extraganglionares iniciales, número de factores de riesgo del IPFP, síntomas B iniciales, evaluación del PET del ciclo 2, clasificación de Deauville del PET del ciclo 2, y recepción de un medicamento de primera línea alternativo (AFM). Los análisis mostraron una tendencia continua hacia el beneficio del paciente que recibió el tratamiento con ADCETRIS + AVD en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento con ABVD en la mayoría de los subgrupos. La eficacia en pacientes de edad avanzada (pacientes ≥ 60 años [n = 186] [HR = 1,00, IC del 95% (0,58, 1,72)] y ≥ 65 años [n = 122] [HR = 1,01, IC del 95% (0,53, 1,94)]) y paciente sin puntos extraganglionares (n = 445) (HR = 1,04, IC del 95% [0,67, 1,62]) no mostró diferencias clínicamente significativas entre los dos grupos.

Se realizaron análisis *a posteriori* de los subgrupos de la SLPm por CRI de los pacientes con enfermedad en estadio IV que incluyeron la edad, región, puntos extraganglionares iniciales, número de factores de riesgo del IPFP, síntomas B iniciales, estado inicial en la escala ECOG y sexo. Los análisis mostraron una tendencia continua hacia el beneficio del paciente que recibió el tratamiento con ADCETRIS + AVD en comparación con los pacientes que recibieron el tratamiento con ABVD en la mayoría de los subgrupos. Los pacientes con enfermedad en estadio IV en los que se notificó una enfermedad extraganglionar ([n = 722] [HR = 0,69, 95% IC (0,50, 0,94)]) mostraron un beneficio de SLPm (por CRI). En los pacientes con enfermedad en estadio IV en los que no se notificó enfermedad extraganglionar, no se ha mostrado beneficio en el momento del análisis ([n = 85] [HR = 1,49, 95% IC (0,51, 4,31)]). No se puede establecer la relevancia de este hallazgo en pacientes con LH en estadio IV sin enfermedad extraganglionar debido al pequeño número de pacientes y la baja tasa de eventos (14 eventos). La eficacia en pacientes de edad avanzada con enfermedad en estadio IV (pacientes ≥ 60 años [n = 118] [HR = 0,80, IC del 95% (0,42, 1,53)] y ≥ 65 años [n = 78] [HR = 0,78, IC del 95% (0,36, 1,67)]) mostró un mayor beneficio en comparación con los pacientes de edad avanzada de la población IT.

En el caso de la población IT, un 33% menos de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD en la población IT recibieron posteriormente un tratamiento de rescate de quimioterapia (n = 66) y quimioterapia en altas dosis y trasplante (n = 36) en comparación con aquellos que recibieron

tratamiento con ABVD (n = 99 y n = 54 respectivamente). En el caso de la población en estadio IV, un 35% menos de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD recibieron un tratamiento de rescate con quimioterapia posterior (n = 45) en comparación con aquellos que recibieron tratamiento con ABVD (n = 69) y un 22% menos de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD recibieron un trasplante y quimioterapia en altas dosis y trasplante (n = 29) en comparación con los que recibieron el tratamiento con ABVD (n = 37).

El cuestionario de 30 puntos de Calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30-Item Questionnaire o EORTC QLQ C30) no mostró diferencias significativas desde un punto de vista clínico entre los dos grupos de la población IT y de estadio IV.

Estudio SGN35-005

La eficacia y la seguridad de ADCETRIS se evaluaron en un estudio multicéntrico aleatorio, doble ciego, controlado con placebo y de dos grupos realizado en 329 pacientes con LH con riesgo de recaída o progresión después del trasplante autólogo de células madre. Se excluyeron del ensayo los pacientes con enfermedad cerebral/meningea conocida, con inclusión de MLP. Ver Tabla 8 para conocer las características de esos pacientes. De los 329 pacientes, 165 pacientes se asignaron de forma aleatoria al brazo de tratamiento y 164 pacientes se asignaron al azar al brazo de placebo. En el estudio, los pacientes debían recibir la primera dosis tras recuperación del trasplante autólogo de células madre (entre 30 y 45 días después del trasplante autólogo de células madre). Los pacientes fueron tratados con 1,8 mg/kg de ADCETRIS o con el placebo correspondiente por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta un total de 16 ciclos.

Los pacientes elegibles debían presentar al menos uno de los factores de riesgo siguientes:

- LH refractario al tratamiento de primera línea
- LH en recaída o progresión producido < 12 meses después del final del tratamiento de primera línea
- Afectación extraganglionar en el momento previo a la recaída después del trasplante autólogo de células madre, con inclusión de extensión extraganglionar de masas ganglionares adyacentes a órganos vitales.

Tabla 8: Resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el ensayo de fase 3 tras trasplante autólogo de células madre.

Características de los pacientes	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
Mediana de edad, años (intervalo)	33 años (18-71)	32 años (18-76)
Sexo	76V (46%)/89F (54%)	97V (59%)/67F (41%)
Estado funcional de ECOG		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Características de la enfermedad		
Mediana de número de regímenes de quimioterapia previa (intervalo)	2 (2-8)	2 (2-7)
Mediana de tiempo desde diagnóstico de LH hasta primera dosis (intervalo)	18,7 meses (6,1-204,0)	18,8 meses (7,4-180,8)
Estadio de la enfermedad al inicio del diagnóstico de HL		
Estadio I	1 (1%)	5 (3%)
Estadio II	73 (44%)	61 (37%)
Estadio III	48 (29%)	45 (27%)
Estadio IV	43 (26%)	51 (31%)
Desconocido	0	2 (1%)
PET-CT Estadio previo a trasplante autólogo de células madre		
FDG-POSITIVO	64 (39%)	51 (31%)
FDG-NEGATIVO	56 (34%)	57 (35%)
NO REALIZADO	45 (27%)	56 (34%)
Compromiso extraganglionar en el momento previo a la recaída después de trasplante autólogo de células madre	54 (33%)	53 (32%)
Síntomas B ^a	47 (28%)	40 (24%)
Mejor respuesta a tratamiento de rescate antes de trasplante autólogo de células madre ^b		
Respuesta completa	61 (37%)	62 (38%)
Respuesta parcial	57 (35%)	56 (34%)
Enfermedad estable	47 (28%)	46 (28%)
Estado LH tras el final del tratamiento estándar de quimioterapia de primera línea ^b		
Refractario	99 (60%)	97 (59%)
Recaída < 12 meses	53 (32%)	54 (33%)
Recaída ≥ 12 meses	13 (8%)	13 (8%)

^a En enfermedad refractaria o hasta progresión o recaída después de tratamiento de primera línea.

^b Factores de estratificación en asignación aleatoria.

Los resultados de la eficacia obtenidos a partir del análisis principal de la variable principal se muestran en la Tabla 9. La variable principal de evaluación de SLP por CRI se cumplió y mostró una diferencia en la mediana de SLP de 18,8 meses a favor del brazo de tratamiento.

Tabla 9: Resultados de la eficacia en pacientes LH con mayor riesgo de recaída o progresión después de trasplante autólogo de células madre tratados con 1,8 mg/kg de ADCETRIS cada 3 semanas (ITT, análisis principal)

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Hazard Ratio Estratificado
Supervivencia libre de progresión^a	Mediana por CRI		
	42,9 meses (IC del 95% [30,4, 42.9])	24,1 meses (IC del 95% [11,5, -])	0,57 (IC del 95% [0,40, 0,81]) Test log-rank estratificado p = 0,001
	Mediana por investigador		
	No alcanzada (IC del 95% [26,4, -])	15,8 meses (IC del 95% [8,5, -])	0,5 (IC del 95% [0,36, 0,70]) ^b
Supervivencia general	Número de muertes (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (IC del 95% [0,67, 1,97])

^a En el momento del primer análisis, la mediana de tiempo de seguimiento en ambos brazos era de 30 meses (intervalo 0 a 50).

^b No se realizó el test de log-rank estratificado de SLP por investigador.

Se realizaron análisis de SLP de subgrupo previamente especificado por mejor respuesta de paciente hasta terapia de rescate antes de trasplante autólogo de células madre, estado de LH después del tratamiento de primera línea, edad, sexo, peso basal, escala ECOG, número de tratamientos antes de trasplante autólogo con células madre, región geográfica, estado PET antes de trasplante autólogo con células madre, estado de síntoma B después del fracaso del tratamiento de primera línea y estado de enfermedad extraganglionar antes de trasplante autólogo de células madre. Los análisis mostraron una tendencia sólida en beneficio de los pacientes a los que se había administrado ADCETRIS en comparación con pacientes a los que se había administrado placebo, con excepción de pacientes > 65 años de edad (n = 8).

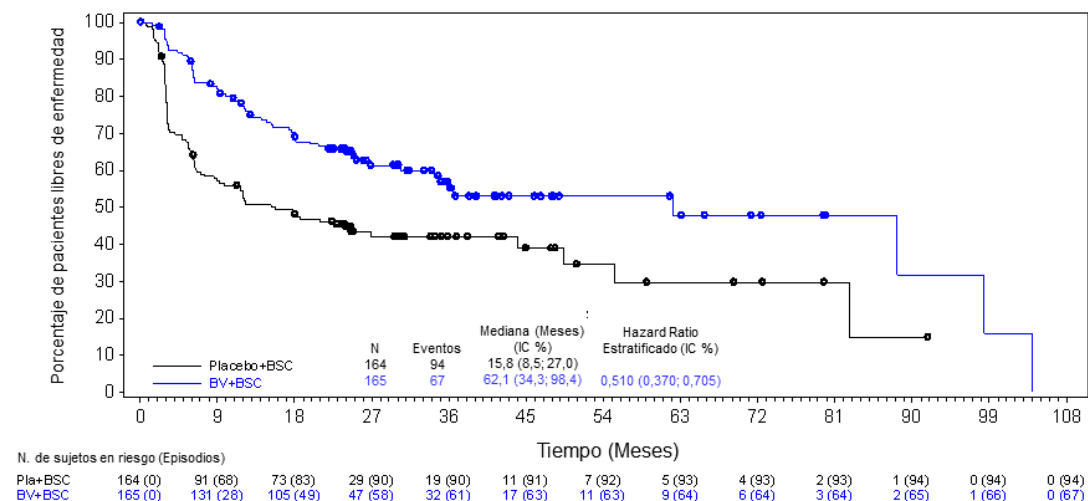
No se observaron diferencias en la calidad de vida entre los brazos de tratamiento y placebo. Los análisis del uso racional de medicamentos mostraron que las hospitalizaciones y las visitas ambulatorias, así como los días laborables/otras actividades perdidos por los pacientes y cuidadores fueron menores con ADCETRIS en comparación con placebo en pacientes con LH con mayor riesgo de recaída.

Un análisis actualizado realizado tres años después del seguimiento mostró una mejora de la SLP sostenible por CRI (HR = 0,58 [IC del 95% (0,41, 0,81)]).

Al cierre del estudio, aproximadamente 10 años después de la inclusión del primer paciente, la SLP por investigador seguía mostrando un beneficio (HR = 0,51 [IC del 95 % (0,37, 0,71)]. Los resultados de supervivencia global coincidían con los registrados en el momento del análisis principal (HR = 1,11 [IC del 95 % (0,72, 1,70)]).

La Figura 3 muestra la SLP por investigador en la población de ITT al cierre del estudio.

Figura 3: Estimación Kaplan-Meier de la SLP por investigador (ITT, cierre del estudio)



Análisis post hoc del factor de riesgo

Se realizaron análisis *post hoc* para el análisis principal de la variable principal con el fin de evaluar el impacto del mayor riesgo (número de factores de riesgo) sobre el beneficio clínico (Tabla 10). Los factores de riesgo representativos para estos análisis fueron:

- LH producido < 12 meses o LH refractario al tratamiento de primera línea
- Mejor respuesta RP o SD al tratamiento de rescate reciente determinada por TC y/o PET
- Enfermedad extraganglionar en el momento de la recaída previa al trasplante autólogo de células madre
- Síntomas B en el momento de la recaída previa al trasplante autólogo con células madre
- Dos o más tratamientos de rescate previos

Los resultados de estos análisis *post hoc* sugieren un mayor beneficio clínico para pacientes con dos o más factores de riesgo, pero ninguna diferencia sobre ninguno de los factores de riesgo individuales. No se ha observado beneficio en términos de SLP o SG en pacientes con un factor de riesgo de recaída o progresión.

Tabla 10: Resumen de SLP por CRI y SG por número de factores de riesgo en el ensayo clínico de fase 3 de LH tras trasplante autólogo de células madre (análisis principal)

Supervivencia libre de progresión por CRI						
	Número de factores de riesgo = 1		Número de factores de riesgo ≥ 2		Número de factores de riesgo ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Número de pacientes con progresión de la enfermedad o muerte ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Hazard Ratio estratificado	1,65 (IC del 95% [0,60, 4,55]) ^b		0,49 (IC del 95% [0,34, 0,71])		0,43 (IC del 95% [0,27, 0,68])	
Supervivencia general						
	Número de factores de riesgo = 1		Número de factores de riesgo ≥ 2		Número de factores de riesgo ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Número de muertes ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Hazard Ratio estratificado	7,94 (IC del 95% [0,93, 68,06]) ^b		0,94 (IC del 95% [0,53, 1,67])		0,92 (IC del 95% [0,45, 1,88])	

^a Muerte sin progresión previa o más de una visita de evaluación perdida

^b Indica resultados del análisis no estratificado.

^c Los casos son muertes debido a cualquier otra causa.

En el momento del análisis de actualización (3 años de seguimiento) de pacientes con dos o más factores de riesgo, la hazard ratio de la SLP por CRI fue de 0,49 (IC del 95% [0,34, 0,71]) y la hazard ratio de SLP por investigador fue de 0,41 (IC del 95% [0,29, 0,58]) (ver Figuras 4 y 5).

Figura 4: Estimación Kaplan-Meier de la SLP por CRI en pacientes con ≥ 2 factores de riesgo (3 años de seguimiento)

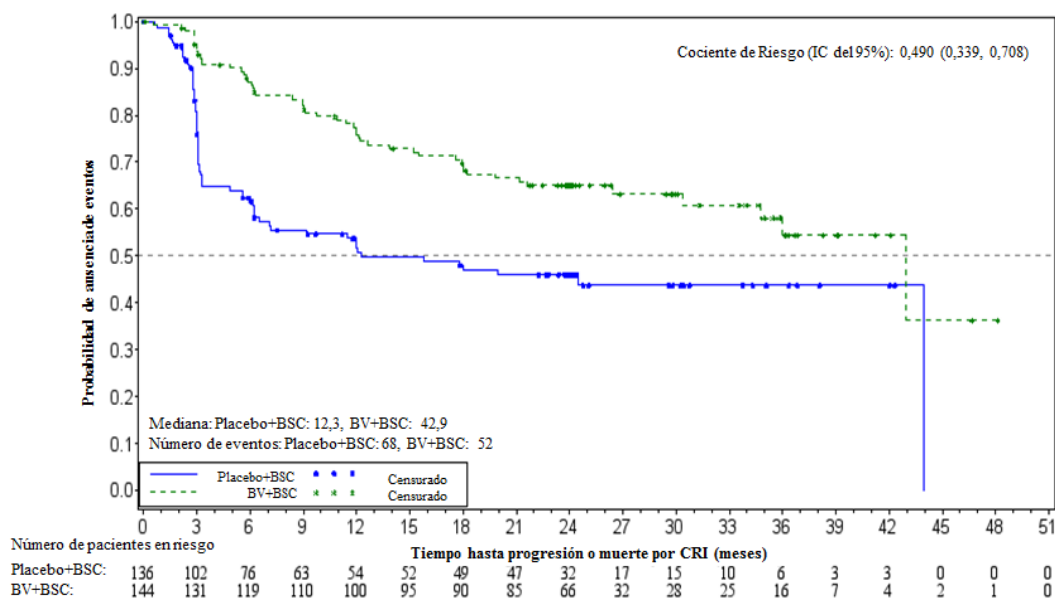
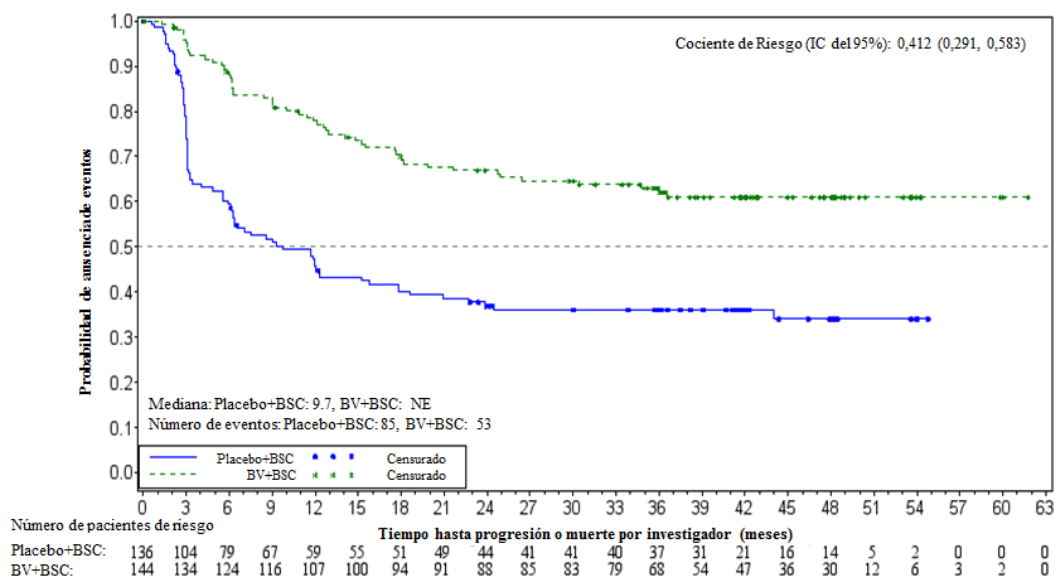


Figura 5: Estimación Kaplan-Meier de la SLP por investigador en pacientes con ≥ 2 factores de riesgo (3 años de seguimiento)



Al cierre del estudio, aproximadamente 10 años después de la inclusión del primer paciente, la hazard ratio por SLP por investigador en pacientes con 2 o más factores de riesgo era de 0,41 (IC del 95 % [0,29, 0,58]). La hazard ratio por SLP por investigador en pacientes con 3 o más factores de riesgo era de 0,38 (CI del 95 % [0,25, 0,59]).

Los resultados de supervivencia global coincidían con los registrados en el momento del análisis principal.

Estudio SG035-0003

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de ADCETRIS como fármaco único en un estudio pivotal multicéntrico abierto de un solo grupo en 102 pacientes con LH en recaída o refractario. Ver un resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en la Tabla 11 siguiente.

Tabla 11: Resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el estudio de fase 2 en LH en recaída o refractario

Características de los pacientes	n = 102
Mediana de edad, años (intervalo)	31 años (15-77)
Sexo	48V (47%)/54M (53%)
Estado funcional del ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Trasplante autólogo de células madre previo	102 (100%)
Regímenes de quimioterapia previos	3,5 (1-13)
Tiempo desde el trasplante autólogo de células madre hasta la primera recidiva post-trasplante	6,7 meses (0-131)
Enfermedad que expresa CD30 confirmada histológicamente	102 (100%)
Características de la enfermedad	
Refractaria al tratamiento de primera línea ^a	72 (71%)
Refractaria al tratamiento más reciente	43 (42%)
Síntomas B basales	35 (33%)
Estadio III en el diagnóstico inicial	27 (26%)
Estadio IV en el diagnóstico inicial	20 (20%)

^a Se define como LH refractario al que no experimenta remisión completa o progresa en los 3 meses siguientes a la finalización del tratamiento de primera línea.

Dieciocho (18) pacientes (18%) recibieron 16 ciclos de ADCETRIS, y la mediana del número de ciclos recibidos fue de 9 (entre 1 y 16).

La respuesta al tratamiento con ADCETRIS fue valorada por un Centro de Revisión Independiente (CRI) empleando los Criterios de Respuesta Revisados para el Linfoma Maligno (Cheson, 2007). La respuesta al tratamiento se valoró mediante TC helicoidal de tórax, cuello, abdomen y pelvis, AGPET y datos clínicos. Se hicieron valoraciones de la respuesta en los ciclos 2, 4, 7, 10, 13 y 16 con PET en los ciclos 4 y 7.

La tasa de respuesta objetiva (TRO) por valoración del CRI fue del 75% (76 de 102 pacientes del conjunto por intención de tratar [IT]), y se logró la reducción del tumor en el 94% de los pacientes. La tasa de remisión completa (RC) fue del 33% (34 de 102 pacientes del conjunto por IT). La mediana de supervivencia global (SG) es de 40,5 meses (la mediana del tiempo de observación (tiempo hasta la muerte o el último contacto) desde la primera dosis fue de 35,1 meses (intervalo de 1,8 a 72,9+ meses). La tasa de supervivencia global estimada a los 5 años fue del 41% (IC del 95% [31%, 51%]). Las valoraciones de los investigadores fueron en general congruentes con la revisión independiente de las exploraciones de imagen. De los pacientes tratados, 8 de los que respondían pasaron a recibir un TCM alogénico. Para más resultados de eficacia, ver la Tabla 12.

Tabla 12: Resultados de eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin en recaída o refractario tratados con 1,8 mg/kg de ADCETRIS cada 3 semanas

Mejor respuesta clínica (n = 102)	CRI n (%)	IC del 95%
Tasa de respuesta objetiva (RC + RP)	76 (75)	64,9, 82,6
Remisión completa (RC)	34 (33)	24,3, 43,4
Remisión parcial (RP)	42 (41)	NP
Tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE)	98 (96)	90,3, 98,9
Duración de la respuesta	Mediana según el CRI	IC del 95%
Tasa de respuesta objetiva (RC + RP) ^a	6,7 meses	3,6, 14,8
Remisión completa (RC)	27,9 meses	10,8, NC ^b
Supervivencia general	IC del 95%	
Mediana	40,5 meses	28,7, 61,9
Tasa de SG estimada a los 5 años	41%	31%, 51%

^a La duración de la respuesta osciló entre 1,2+ meses y 43+ meses, y la mediana de seguimiento desde la primera dosis de los pacientes que lograron respuesta objetiva (RO) según el CRI fue de 9,0 meses.

^b No calculable.

Un análisis exploratorio intrapaciente mostró que aproximadamente el 64% de los pacientes con LH tratados con ADCETRIS dentro del ensayo clínico SG035-0003, experimentaban una mejoría en el beneficio clínico medido por una supervivencia libre de progresión (SLP) más prolongada en comparación con su línea de tratamiento previo más reciente.

De los 35 pacientes (33%) que tenían síntomas B basales, 27 pacientes (77%) experimentaron resolución de todos los síntomas B a una mediana de tiempo de 0,7 meses desde la instauración de ADCETRIS.

Datos en pacientes LH que no son candidatos a trasplante de células madre (TCM)

Estudio-C25007

Se realizó un estudio de fase 4 de un único brazo en pacientes con LH refractario o en recaída (n = 60) que recibieron al menos un tratamiento quimioterapéutico previo y en el momento de inicio del tratamiento con ADCETRIS no se consideraron candidatos al TCM o a poliquimioterapia. Los pacientes elegibles no podían haber recibido un TCM previamente. La mediana de ciclos fue 7 (en un rango de entre 1 y 16 ciclos). Los pacientes fueron tratados con 1,8 mg/kg de ADCETRIS cada 3 semanas.

En el momento del análisis principal de la variable principal, por CRI, la tasa de respuesta global (TRG) en la población por intención de tratar (IDT) fue del 50% (95% IC, 37; 63%). Se notificó una mejor respuesta global de RC en 7 pacientes (12%); se notificó RP en 23 pacientes (38%). De estos 30 pacientes, el tiempo medio de respuesta, definido como el tiempo transcurrido entre la primera dosis hasta la siguiente RP o RC, fue de 6 semanas (en un rango de entre 5 y 39 semanas). La mediana de tiempo hasta la mejor respuesta global, definido como el tiempo transcurrido desde la primera dosis hasta la mejor respuesta clínica de la RP o la RC, fue de 11 semanas (en un rango de entre 5 y 60 semanas). 28 pacientes (47%) continuaron recibiendo TCM después de una mediana de 7 ciclos (en un rango de entre 4 y 16 ciclos) de tratamiento con ADCETRIS. Los 32 pacientes (53%) que no recibieron el TCM también recibieron ADCETRIS durante una mediana de 7 ciclos (en un rango de entre 1 y 16 ciclos).

De los 60 pacientes del estudio, 49 pacientes (82%) recibieron > 1 tratamiento previo relacionado con el cáncer y 11 pacientes (18%) recibieron 1 tratamiento previo relacionado con el cáncer. Por CRI, la tasa de respuesta global (TRG) fue del 51% (95% IC [36%, 66%]) para los pacientes que habían recibido > 1 tratamiento previo relacionado con el cáncer y del 45% (95% CI [17%, 77%]) para los pacientes que habían recibido 1 tratamiento previo relacionado con el cáncer. Para los pacientes que

recibieron > 1 tratamiento previo relacionado con el cáncer se notificó una mejor respuesta global de RC en 6 pacientes (12%) y se notificó una RP en 19 pacientes (39%). Para los pacientes que recibieron 1 tratamiento previo relacionado con el cáncer, se notificó una RC en 1 paciente (9%) y una PR en 4 pacientes (36%). De los 49 pacientes que recibieron > 1 línea de tratamiento previo, 22 pacientes (45%) recibieron el TCM subsiguiente y de los 11 pacientes que recibieron 1 tratamiento previo, 6 pacientes (55%) recibieron el TCM subsiguiente.

Se recogieron también datos de pacientes (n = 15) incluidos en el ensayo fase I de escalado de dosis y de los estudios farmacológicos, así como de pacientes (n = 26) del programa de suministro de medicamentos en situaciones especiales con LH en recaída o refractario que no habían recibido trasplante autólogo de células madre, y que fueron tratados con 1,8 mg/kg de ADCETRIS cada 3 semanas.

Las características basales de los pacientes mostraron fracaso de múltiples regímenes quimioterápicos previos (mediana de 3 con un intervalo entre 1 y 7) antes de la primera administración de ADCETRIS. El cincuenta y nueve por ciento (59%) de los pacientes tenía estadio avanzado de su enfermedad (estadios III y IV) en el diagnóstico inicial.

Los resultados de estos estudios fase I y de la experiencia del NPP mostraron que, en pacientes con LH en recaída o refractario sin trasplante autólogo de células madre previo, se pueden alcanzar respuestas clínicas significativas evidenciadas por el análisis del investigador, una tasa de respuesta objetiva del 54% y una tasa de respuestas completas del 22% después de una mediana de cinco ciclos de ADCETRIS.

Estudio SGN35-006 (ensayo del retratamiento)

La eficacia del retratamiento en pacientes que con anterioridad habían respondido (RC o RP) al tratamiento con ADCETRIS se evaluó en un ensayo multicéntrico abierto de fase II. Se administró una dosis de inicio de 1,8 mg/kg de ADCETRIS a 20 pacientes con LH en recaída o refractario y una dosis de inicio de 1,2 mg/kg de ADCETRIS a un paciente de forma intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. La mediana del número de ciclos fue de 7 (rango de 2 a 37 ciclos). De los 20 pacientes evaluables con LH, 6 pacientes (30%) lograron una RC y 6 pacientes (30%) alcanzaron una RP con el retratamiento con ADCETRIS, en una TRO del 60%. La mediana de duración de la respuesta fue de 9,2 y 9,4 meses en pacientes que habían alcanzado una RO (RC + RP) y RC, respectivamente.

Linfoma anaplásico de células grandes sistémico

Estudio SGN35-014

La eficacia y seguridad de ADCETRIS se evaluaron en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y control activo, con 452 pacientes con LCTP CD30+ sin tratamiento previo en combinación con ciclofosfamida [C], doxorrubicina [H] y prednisona [P] (CHP). Para la inclusión en el estudio era necesaria una expresión de CD30 \geq 10% obtenida por inmunohistoquímica. Únicamente se incluyó a pacientes con LCTP CD30+ que eran aptos para un régimen basado en ciclofosfamida [C], doxorrubicina [H], vincristina [O] y prednisona [P] (CHOP). La combinación de ADCETRIS + CHP no se ha estudiado en todos los subtipos de LCTP. Consultar la Tabla 13 para ver la lista de subtipos de LCTP incluidos. De los 452 pacientes, 226 fueron asignados aleatoriamente al tratamiento con ADCETRIS + CHP y 226 al tratamiento con CHOP. La aleatorización se estratificó pacientes LACGs ALK positivo frente a todos los demás subtipos y según el Índice Pronóstico Internacional (IPI). Los pacientes fueron tratados con 1,8 mg/kg de ADCETRIS administrado por perfusión intravenosa a lo largo de 30 minutos el día 1 de cada ciclo de 21 días + CHP (750 mg/m² de ciclofosfamida cada 3 semanas por perfusión IV, 50 mg/m² de doxorrubicina cada 3 semanas por perfusión IV y 100 mg de prednisona en los días 1 a 5 de cada ciclo de 3 semanas, administración oral) de 6 a 8 ciclos. La mediana del número de ciclos recibidos fue 6 (intervalo, de 1 a 8 ciclos); el 70% de los pacientes recibieron 6 ciclos de tratamiento y el 18%, 8 ciclos de tratamiento. La Tabla 13 presenta un resumen de las características basales de los pacientes y la enfermedad.

Tabla 13: Resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el estudio de fase 3 sobre LCTP sin tratamiento previo (IDT y LACGs).

Características de los pacientes	Población de IT		Población de LACGs ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Mediana de edad (intervalo)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Pacientes ≥ 65 años (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Hombres, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
Estado en la escala ECOG, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
Características de la enfermedad				
Diagnóstico, según evaluación local, n (%) ^a				
LACGs	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positivo	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativo	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Linfoma de células T periférico (LCTP-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Linfoma angioinmunoblástico de células T (LCTA)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Leucemia/linfoma de células T del adulto (LLCTA)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Linfoma de células T asociado a enteropatía (LCTAE)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Mediana de tiempo desde el diagnóstico hasta la primera dosis, meses (intervalo)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Estadio de la enfermedad en el diagnóstico inicial de LCTP, n (%)				
Estadio I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Estadio II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Estadio III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Estadio IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Puntuación IPI				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Afectación extranglionar en el momento del diagnóstico, n (%)				
≤ 1 foco	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 foco	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Afectación basal de la médula ósea mediante biopsia, n (%)				
Sí	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
No	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a. De acuerdo con la clasificación de la OMS de 2008.

^b. Para pacientes con LACGs diagnosticado localmente.

La variable principal del estudio SGN35-014 fue la SLP por CRI, que se define como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la primera progresión documentada de la enfermedad, fallecimiento por cualquier causa o administración de una terapia antineoplásica posterior para tratar la progresión tumoral o la enfermedad residual, lo que ocurra primero. La administración de radioterapia de consolidación pos-tratamiento, la quimioterapia pos-tratamiento para movilizar las células madre de la sangre periférica o el trasplante de consolidación autólogo o alogénico de células madre no se consideraron como progresión de la enfermedad o como el inicio de un nuevo tratamiento antineoplásico.

Las variables secundarias clave incluyeron la SLP por CRI para los pacientes con LACGs confirmado de forma centralizada, la tasa de RC por CRI tras completar el tratamiento del estudio, la SG y el TRO por CRI tras completar el tratamiento del estudio, que se comprobó mediante un procedimiento de pruebas fijadas para determinar la significación estadística de la SLP por CRI.

Se cumplieron tanto el objetivo principal como los objetivos secundarios clave con control del riesgo α , los cuales se evaluaron jerárquicamente. La mediana de SLP por CRI para la población de IDT fue de 48,2 meses en el grupo ADCETRIS + CHP frente a los 20,8 meses del grupo CHOP. El hazard ratio estratificado fue de 0,71 (IC 95%: 0,54; 0,93; $p = 0,011$), lo que indica una reducción del 29% en el riesgo de eventos de SLP del grupo ADCETRIS + CHP frente a CHOP. El hazard ratio estratificado para la supervivencia global fue de 0,66 (IC 95%: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), lo que supone una reducción del 34% del riesgo de eventos de SG de ADCETRIS + CHP frente a CHOP.

La SLP por CRI para pacientes con LACGs fue confirmado de forma centralizada como una variable secundaria clave previamente especificada. La mediana de SLP por CRI fue de 55,7 meses en el grupo ADCETRIS + CHP frente a los 54,2 meses del grupo CHOP. El hazard ratio estratificado fue de 0,59 (IC 95%: 0,42; 0,84), lo que indica una reducción estadísticamente significativa del 41% del riesgo de eventos de SLP en el grupo ADCETRIS + CHP frente a CHOP (valor de $p = 0,003$), ver la Figura 6 y la Tabla 14.

Se realizaron análisis de subgrupos en pacientes con LACGs diagnosticado localmente. El hazard ratio estratificado para la supervivencia global fue de 0,54 (IC 95%: 0,34; 0,87), una reducción del 46% del riesgo de eventos de SG de ADCETRIS + CHP frente a CHOP, ver la Figura 7. Al final del tratamiento, la tasa de RC según la evaluación del CRI fue de 71,0% en pacientes del grupo ADCETRIS + CHP en comparación con el 53,2% en pacientes del grupo CHOP, con una diferencia del 17,7% (IC 95%: 7,2%; 28,3%). Al final del tratamiento, la tasa de TRO según la evaluación del CRI fue de 87,7% en pacientes del grupo ADCETRIS + CHP en comparación con el 70,8% en pacientes del grupo CHOP, con una diferencia del 16,9% (IC 95%: 8,1%; 25,7%). En el subgrupo de pacientes con LACGs ALK positivo y LACGs ALK negativo, el hazard ratio estratificado para SLP según el CRI fue de 0,29 (IC 95%: 0,11; 0,79) y 0,65 (IC 95%: 0,44; 0,95), respectivamente.

Tabla 14: Resultados de eficacia para pacientes con LACGs sin tratamiento previo tratados con 1,8 mg/kg de ADCETRIS en el día 1 de un ciclo de 3 semanas

	ADCETRIS + CHP n = 162 ^a	CHOP n = 154 ^a
SLP por CRI		
Número de pacientes con un evento de SLP, n (%)	56 (34)	73 (48)
Mediana de SLP, meses (IC 95%)	55,66 (48,20, NE)	54,18 (13,44 NE)
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,59 (0,42, 0,84)	
Valor de p ^c	0,0031	
SLP estimada (IC 95%)^d en:		
6 meses	88,0% (81,8%, 92,2%)	68,4% (60,3%, 75,2%)
12 meses	78,7% (71,4%, 84,4%)	60,3% (51,9%, 67,6%)
24 meses	68,4% (60,4%, 75,2%)	53,9% (45,5%, 61,5%)
36 meses	65,5% (57,1%, 72,7%)	50,2% (41,6%, 58,1%)
SG^e		
Número de fallecimientos (%)	29 (18)	44 (29)
Mediana de SG, meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Hazard ratio (IC 95%) ^b	0,54 (0,34, 0,87)	
Valor de p ^{f,i}	0,0096	
Tasa de RC^g		
% (IC 95%)	71% (63,3%, 77,8%)	53% (45,0%, 61,3%)
Valor de p ^{f,h}	0,0004	
TRO^g		
% (IC 95%)	88% (81,6%, 92,3%)	71% (62,9%, 77,8%)
Valor de p ^{f,h}	< 0,0001	

RC = remisión completa; CRI = comité de revisión independiente; NE = no estimable; TRO = tasa de respuesta objetiva; SLP = supervivencia libre de progresión.

- a. La SLP según CRI se calcula a través de los pacientes con LACGs confirmado centralmente, con n = 163 pacientes en el grupo A+CHP y n = 151 en el grupo CHOP. La SG, la RC y la TRO se calculan a través de pacientes con LACGs diagnosticado localmente.
- b. El hazard ratio (A+CHP/CHOP) y los intervalos de confianza del 95% se basan en un modelo de regresión estratificado de riesgos proporcionales de Cox con factores de estratificación (LACGs ALK positivo frente a todos los demás y la puntuación del índice pronóstico internacional [IPI] en el momento basal). El hazard ratio < 1 favorece al grupo A+CHP.
- c. El valor de p se calculó usando la prueba de rango logarítmico (long-rank) estratificado.
- d. La tasa de SLP se calculó mediante los métodos Kaplan-Meier y el IC 95% se calculó mediante el método de transformación log-log complementario.
- e. La mediana de seguimiento de SG del grupo ADCETRIS+CHP fue de 38,5 meses; en el grupo CHOP fue de 41,0 meses.
- f. El valor de p no está ajustado a la multiplicidad.
- g. Respuesta al final del tratamiento según los criterios del Grupo de Trabajo Internacional de 2007.
- h. El valor de p se calculó mediante la prueba estratificada de Cochran-Mantel- Haenszel.

Figura 6: Supervivencia libre de progresión por CRI en la población LACGs (ADCETRIS + CHP versus a CHOP)

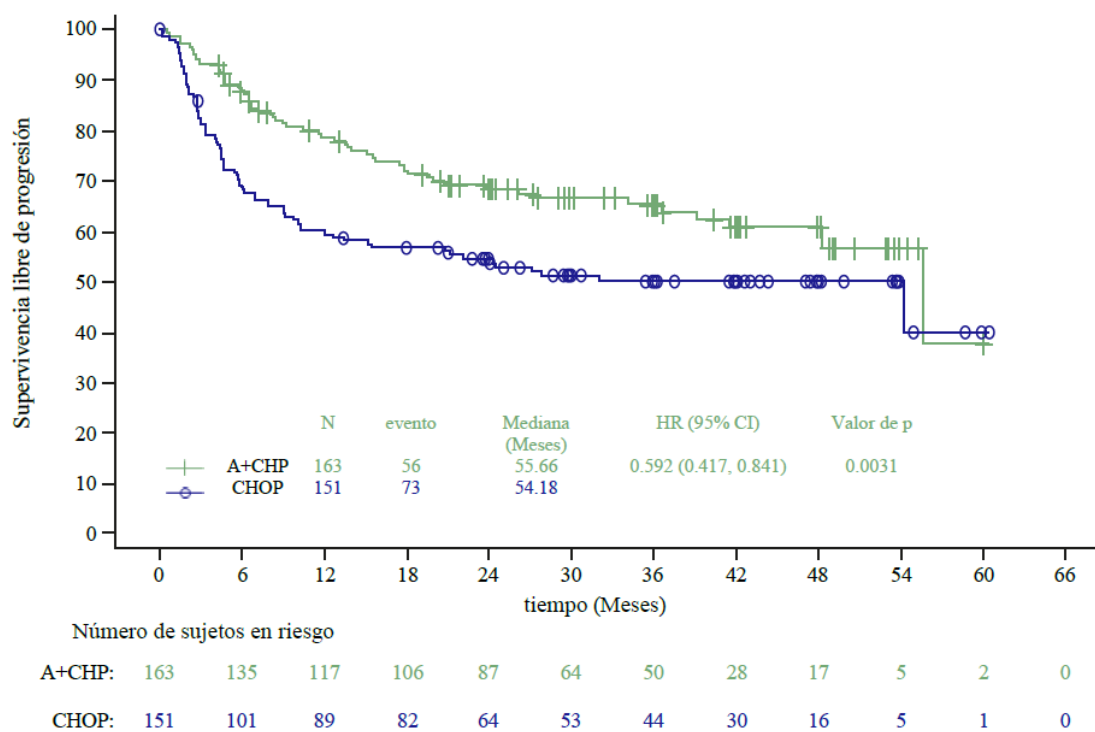
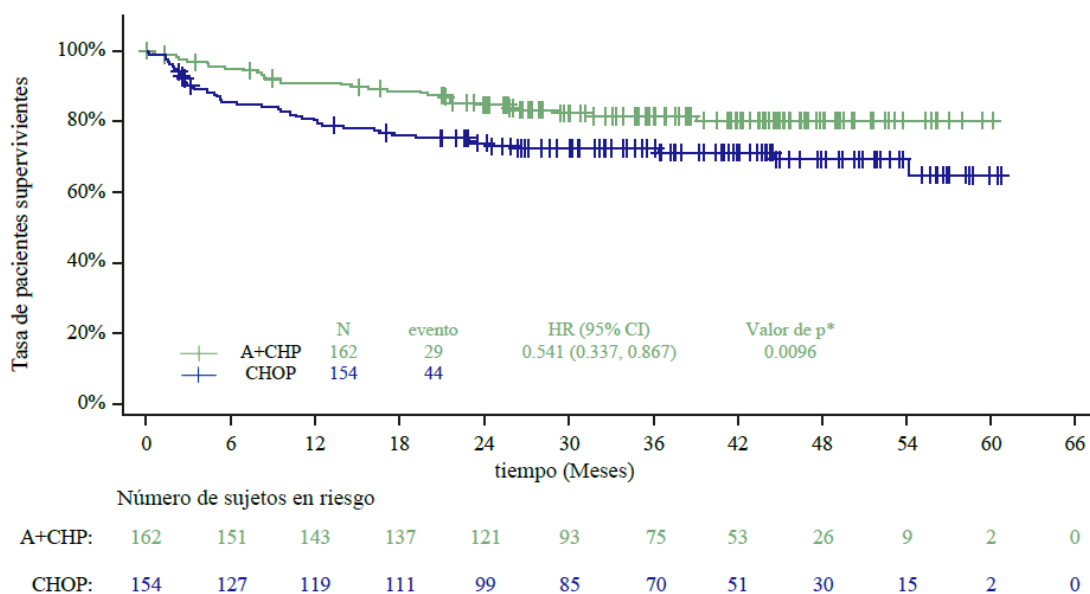


Figura 7: Supervivencia global en la población de LACGs (ADCETRIS + CHP versus CHOP)



*El valor de p de la supervivencia global no está ajustado a la multiplicidad.

Estudio SG035-0004

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de ADCETRIS como fármaco único en un estudio multicéntrico, abierto, de un solo brazo en 58 pacientes con LACGs en recaída o refractario. Ver un resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en la Tabla 15 siguiente.

Tabla 15: Resumen de las características basales de los pacientes y de la enfermedad en el estudio de fase 2 en LACGs en recaída o refractario

Características de los pacientes	n = 58
Mediana de edad, años (intervalo)	52 años (14-76)
Sexo	33V (57%)/25M (43%)
Estado funcional del ECOG ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Trasplante autólogo de células madre previo	15 (26%)
Regímenes de quimioterapia previos (intervalo)	2 (1-6)
Enfermedad que expresa CD30 confirmada histológicamente	57 (98%)
Enfermedad negativa para cinasa de linfoma anaplásico (EN ALK)	42 (72%)
Características de la enfermedad	
Refractaria al tratamiento de primera línea ^b	36 (62%)
Refractaria al tratamiento más reciente	29 (50%)
Recidiva tras el tratamiento más reciente	29 (50%)
Síntomas B basales	17 (29%)
Estadio III en el diagnóstico inicial	8 (14%)
Estadio IV en el diagnóstico inicial	21 (36%)

^a Un paciente tenía un estado del ECOG basal de 2, lo que estaba prohibido por el protocolo, y se recoge como incumplidor de los criterios de inclusión.

^b Se define como LACGs primario refractario al que no experimenta remisión completa o progresa en los 3 meses siguientes a la finalización del tratamiento de primera línea.

La mediana del tiempo desde el diagnóstico inicial del LACGs hasta la primera administración de ADCETRIS fue de 16,8 meses.

Diez (10) pacientes (17%) recibieron 16 ciclos de ADCETRIS, y la mediana del número de ciclos recibidos fue de 7 (entre 1 y 16).

La respuesta al tratamiento con ADCETRIS fue valorada por un Centro de Revisión Independiente (CRI) empleando los Criterios de Respuesta Revisados para el Linfoma Maligno (Cheson, 2007). La respuesta al tratamiento se valoró mediante TC helicoidal de tórax, cuello, abdomen y pelvis, PET y datos clínicos. Se hicieron valoraciones de la respuesta en los ciclos 2, 4, 7, 10, 13 y 16 con PET en los ciclos 4 y 7.

La valoración de la TRO por el CRI fue del 86% (50 de 58 pacientes del conjunto IT). La tasa de RC fue del 59% (34 de 58 pacientes del conjunto por IT), y se logró una reducción del tumor (en algún grado) en el 97% de los pacientes. La supervivencia general estimada a los 5 años fue del 60% (IC del 95% [47%,73%]) (la mediana del tiempo de observación (tiempo hasta la muerte o el último contacto) desde la primera dosis fue de 71,4 meses). Las valoraciones de los investigadores fueron en general congruentes con la revisión independiente de las exploraciones de imagen. De los pacientes tratados, 9 de los que respondieron pasaron a recibir un trasplante de células madre (TCM) alogénico, y otros 9 que respondieron recibieron TCM autólogo. Para más resultados de eficacia, Ver la Tabla 16 y la Figura 8.

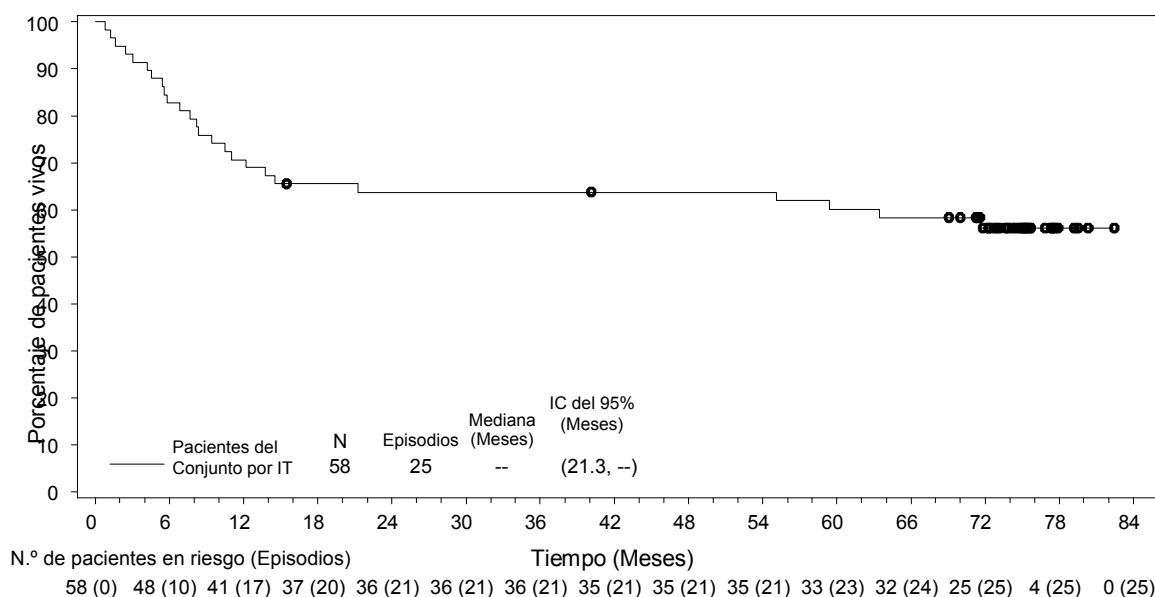
Tabla 16: Resultados de eficacia en pacientes con LACGs en recaída o refractario tratados con 1,8 mg/kg de ADCETRIS cada 3 semanas

Mejor respuesta clínica (n = 58)	CRI n (%)	IC del 95%
Tasa de respuesta objetiva (RC+RP)	50 (86)	74,6, 93,9
Remisión completa (RC)	34 (59)	44,9, 71,4
Remisión parcial (RP)	16 (28)	NP
Tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE)	52 (90)	78,8, 96,1
Duración de la respuesta	Mediana según el CRI	IC del 95%
Respuesta objetiva (RC + RP) ^a	13,2	5,7, 26,3
Remisión completa (RC)	26,3	13,2, NC ^b
Supervivencia libre de progresión	Mediana según el CRI	IC del 95%
Mediana	14,6	6,9, 20,6
Supervivencia general	Mediana	IC del 95%
Mediana	No alcanzada	21,3, NC ^b

^a La duración de la respuesta fue de 0,1 meses a 39,1+ meses, y la mediana de seguimiento desde la primera dosis de los pacientes que lograron respuesta objetiva (RO) según el CRI fue de 15,5 meses.

^b No calculable.

Figura 8: Estimación Kaplan-Meier de la SG



Un análisis exploratorio intrapaciente mostró que aproximadamente el 69% de los pacientes con LACG sistémico tratados con ADCETRIS dentro del estudio clínico SGO35-0004, experimentaban una mejoría del efecto clínico beneficioso medido por la supervivencia libre de progresión (SLP) más prolongada en comparación con su línea de tratamiento previo más reciente.

De los 17 pacientes (29%) que tenían síntomas B basales, 14 (82%) experimentaron resolución de todos los síntomas B a una mediana de tiempo de 0,7 meses desde la instauración de ADCETRIS.

Estudio SGN35-006 (estudio del retratamiento)

La eficacia del retratamiento en pacientes que con anterioridad habían respondido (RC o RP) al tratamiento con ADCETRIS se evaluó en un ensayo multicéntrico abierto de fase II. Se administró una dosis de inicio de 1,8 mg/kg a 7 pacientes con LACG en recaída y una dosis de inicio de 1,2 mg/kg de ADCETRIS a un paciente de forma intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. La mediana del

número de ciclos fue de 8,5 (de 2 a 30 ciclos). De los 8 pacientes con LACG sistémico, 3 se retrataron dos veces durante un total de 11 ciclos de retratamiento, El retratamiento con ADCETRIS resultó en 6 RC (55%) y 4 (RP) 36%), en una TRO del 91%. La mediana de duración de la respuesta fue de 8,8 y 12,3 meses en pacientes que habían logrado una RO (RC + RP) y RC, respectivamente.

Linfoma cutáneo de célula T

Estudio-C25001

Se evaluó la eficacia y la seguridad de ADCETRIS como agente único en un estudio pivotal de fase 3 abierto, aleatorizado y multicéntrico de 128 pacientes con LCCT CD30+ positivo confirmado mediante histología. La positividad de CD30 se definió como $\geq 10\%$ de las células linfoides diana que mostraran un patrón de coloración de membrana, citoplasmático y/o de Golgi según un estudio inmunohistoquímico (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Se consideraron aptos para el estudio los pacientes con un diagnóstico de micosis fungoide (MF) o de linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCPCG). Los pacientes se estratificaron por estos tipos de enfermedades y se aleatorizado 1:1 de forma que recibieron ADCETRIS o, por el contrario, metotrexato o bexaroteno, según lo que eligiera el médico. Los pacientes con LCPCG recibieron terapia de radiación previa o, al menos, una terapia sistémica previa, mientras que los pacientes con MF recibieron al menos una terapia sistémica previa. Los pacientes con un diagnóstico concurrente de LACG sistémico, síndrome de Sézary y otro linfoma que no fuera de Hodgkin (excepto la papulosis linfomatoide [PL]) quedaron excluidos del estudio. Los pacientes recibieron un tratamiento de 1,8 mg/kg de ADCETRIS por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante un máximo de 16 ciclos o, a discreción del médico, durante un máximo de 48 semanas. El número medio de ciclos fue, aproximadamente, de 12 ciclos en el brazo de ADCETRIS. En el brazo que el médico eligiera, la duración media del tratamiento (número de ciclos) de los pacientes que recibieron bexaroteno fue de, aproximadamente, 16 semanas (5,5 ciclos) y de 11 semanas (3 ciclos) para los pacientes que recibieron metotrexato. La Tabla 17 ofrece un resumen del paciente en la visita basal y las características de la enfermedad.

Tabla 17: Resumen del paciente en la visita basal y de las características de la enfermedad del estudio de LCCT de fase 3 (población IT)

Características del paciente	ADCETRIS n = 64	Elección del médico (Metotrexato o Bexaroteno) n = 64
Edad media (intervalo)	62 años (22-83)	58,5 años (22-83)
Pacientes con ≥ 65 de edad (%)	28 (44%)	24 (38%)
Sexo n (%)	33 H (52%)/31 M (48%)	37 H (58%)/27 M (42%)
Estado funcional de ECOG n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Características de la enfermedad		
Número medio de terapias previas (intervalo)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Número medio de terapias dirigidas a la piel (intervalo)	1 (0-6)	1 (0-9)
Número medio de terapias sistémicas (intervalo)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Temprana (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Avanzada (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
LCPCG, n(%)	16 (25)	15 (23)
Solo piel	9 (56)	11 (73)
Enfermedad extracutánea	7 (44)	4 (27)

^a Un paciente en cada brazo tuvo una representación de datos incompleta y ha quedado excluido de la tabla.

Las terapias dirigidas a la piel previas más frecuentes en la población IT fueron la radioterapia (64%), la fototerapia (48%) y los esteroides tópicos (17%). Las terapias sistémicas previas más frecuentes en la población IT fueron la quimioterapia (71%), la inmunoterapia (43%) y el bexaroteno (38%).

La variable primaria fue una tasa de respuesta objetiva de al menos 4 meses (TRO4) (duración desde la primera respuesta hasta la última respuesta \geq 4 meses), tal y como lo determinó una revisión independiente de la calificación de respuesta global, compuesta por evaluaciones de la piel (herramienta de evaluación ponderada de gravedad modificada según la evaluación de cada investigador), evaluación radiográfica visceral o nodular y detección de células de Sézary en circulación (Olsen 2011). La Tabla 18 incluye los resultados de TRO4 y otras variables secundarias clave.

Tabla 18: Resultados de eficacia en pacientes con LCCT con tratamiento de 1,8 mg/kg de ADCETRIS cada 3 semanas (población IT)

	ADCETRIS (n = 64)	Elección del médico (Metatrexato o bexaroteno) n = 64
Tasa de respuesta objetiva de, al menos, 4 meses de duración (TRO4) por CRI		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Diferencia porcentual (95% IC)		43,8 (29,1, 58,4)
valor p		< 0,001
Respuesta completa (RC) por CRI		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Diferencia porcentual (95% IC)		14,1 (-4,0, 31,5)
Valor p ajustado ^a		0,0046
Supervivencia libre de progresión (SLP) por CRI		
Media (meses)	16,7	3,5
Hazard ratio		0,270
95% IC		(0,17, 0,43)
Valor p ajustado ^a		< 0,001

^a Calculado de un procedimiento de Holm ponderado

Se llevaron a cabo análisis de subgrupos preespecificados de TRO4 por CRI según el subtipo de LCCT de los pacientes, la elección del tratamiento del médico, el estado funcional de ECOG en la visita basal, la edad, el sexo y la región geográfica. Los análisis mostraron una tendencia consistente en cuanto a beneficios para los pacientes que recibieron ADCETRIS en comparación con los pacientes que recibieron otro fármaco elegido por el médico. La TRO4 fue del 50% y 75% en el brazo de ADCETRIS, frente al 10,2% y el 20% en el brazo con el fármaco elegido por el médico para MF y LCPCG, respectivamente.

No se apreciaron diferencias importantes en la calidad de vida (según la evaluación del cuestionario de cinco dimensiones EuroQol [EQ-5D] y la Evaluación Funcional para el Tratamiento del Cáncer [FACT-G]) entre los brazos del tratamiento.

Se evaluaron la eficacia y la seguridad de ADCETRIS en dos estudios abiertos adicionales con 108 pacientes con LCCT CD30+ en recaída (incluyendo MF y LCPCG, así como con síndrome de Sézary, papulosis linfomatoide e histología LCCT mixta), con independencia del nivel de expresión de CD30. Los pacientes recibieron 1,8 mg/kg de ADCETRIS por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas hasta un máximo de 16 ciclos. Los resultados de eficacia y seguridad de estos estudios fueron consistentes con los resultados del Estudio C25001. Las tasas de respuesta global para MF fueron 54-66%; pcALCL, 67%; SS, 50%; LyP, 92%; e histología LCCT mixta, 82-85%.

Población pediátrica

Se evaluó la seguridad, la farmacocinética y la actividad antitumoral de ADCETRIS en un estudio (C25002) multicéntrico con escalada de dosis, fase 1/2, abierto, con un único agente, en 36 pacientes pediátricos (de 7 a 17 años) con LH r/r y LACG (niños de 7 a 11 años, n = 12, y adolescentes de 12 a 17 años, n = 24). En la fase 1 del estudio se evaluó el perfil de seguridad (ver sección 4.8), se determinó la dosis máxima tolerada (MTD, por sus siglas en inglés) pediátrica y/o la dosis recomendada para la fase 2 (RP2D, por sus siglas en inglés), y se evaluó la farmacocinética de ADCETRIS (ver sección 5.2). En la fase 1 se incluyeron tres pacientes con LH r/r tratados con 1,4 mg/kg y nueve pacientes (siete con LH r/r y dos con LACG) tratados con 1,8 mg/kg. No se alcanzó la MTD. La RP2D se estableció en 1,8 mg/kg. A lo largo del estudio, un total de 16 pacientes con LH r/r y de 17 pacientes con LACG r/r, de los cuales 10 se encontraban en la primera recaída, fueron tratados con 1,8 mg/kg de ADCETRIS. La mejor tasa de respuesta global (TRG) por Centro de Revisión Independiente (CRI) se analizó a lo largo de ambas fases del estudio con la RP2D. De esos 33 pacientes que recibieron la RP2D, 32 fueron evaluables para respuesta. La TRG fue del 47% en pacientes con respuesta evaluable con LH r/r, del 53% en pacientes con LACG r/r y del 60% en pacientes con LACG en primera recaída. Ocho pacientes con LH y nueve con LACG pasaron a recibir TCM tras el tratamiento con ADCETRIS.

La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con ADCETRIS en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento del Linfoma de Hodgkin y en el tratamiento del linfoma anaplásico de células grandes (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información sobre este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y esta Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto (RCP) se actualizará cuando sea necesario.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Monoterapia

La farmacocinética de brentuximab vedotina se evaluó en estudios de fase 1 y en un análisis de datos de farmacocinética poblacional de datos de 314 pacientes. En todos los ensayos clínicos, brentuximab vedotina se administró en perfusión intravenosa.

Se observaron habitualmente concentraciones máximas del ACC brentuximab vedotina al final de la perfusión o en el momento de la recogida de muestra más próxima al final de la perfusión. Se observó un descenso multiexponencial de las concentraciones séricas del ACC, con una semivida terminal aproximada de 4 a 6 días. Las exposiciones fueron aproximadamente proporcionales a la dosis. Con las dosis múltiples del régimen cada 3 semanas se observó una acumulación mínima o nula del ACC, compatible con la estimación de la semivida terminal. La $C_{\text{máx}}$ y el AUC característicos del ACC tras una sola dosis de 1,8 mg/kg en un estudio de fase 1 fueron de alrededor de 31,98 µg/ml y 79,41 µg/ml al día, respectivamente.

La MMAE es el principal metabolito de brentuximab vedotina. Las medianas aproximadas de la $C_{\text{máx}}$, el AUC y el $T_{\text{máx}}$ de la MMAE tras una sola dosis de 1,8 mg/kg del ACC en el estudio de fase 1 fueron de 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml al día y 2,09 días, respectivamente. Las exposiciones a la MMAE disminuyeron después de dosis múltiples de brentuximab vedotina, observándose alrededor del 50 al 80% de la exposición de la primera dosis en las dosis posteriores. La MMAE se metaboliza aún más como un metabolito igualmente potente; sin embargo, su exposición es inferior en un orden de magnitud a la de la MMAE. Por consiguiente, no es probable que haya ninguna contribución sustancial a los efectos sistémicos de la MMAE.

En el primer ciclo, la mayor exposición a MMAE se asoció con un descenso absoluto de la cifra de neutrófilos.

Terapia combinada

La farmacocinética de ADCETRIS en combinación con AVD se evaluó en un único estudio de fase 3 realizado a 661 pacientes. Un análisis de datos de farmacocinética poblacional indicó que la farmacocinética de ADCETRIS en combinación con AVD es consistente con la de monoterapia.

Tras una perfusión intravenosa de varias dosis de 1,2 mg/kg de brentuximab vedotina cada dos semanas, se observó la concentración máxima en suero de ACC próxima al final de la perfusión y la eliminación mostró un descenso multiexponencial con una semivida terminal aproximada de 4 a 5 días. La concentración máxima en plasma de MMAE se observó aproximadamente 2 días después del final de la perfusión y mostró un descenso multiexponencial con una semivida terminal aproximada de 3 a 4 días.

Tras una perfusión intravenosa de varias dosis de 1,2 mg/kg de brentuximab vedotina cada dos semanas, las concentraciones en estado de equilibrio de ACC y MMAE se alcanzaron en el ciclo 3. Una vez alcanzado el estado de equilibrio, la farmacocinética de ACC no pareció cambiar con el tiempo. La acumulación de ACC (según la evaluación de AUC_{14D} entre los ciclos 1 y 3) aumentó 1,27 veces. La exposición de MMAE (según la evaluación de AUC_{14D} entre los ciclos 1 y 3) pareció disminuir con el tiempo en aproximadamente el 50%.

La farmacocinética de ADCETRIS en combinación con CHP se evaluó en un único estudio de fase 3 realizado en 223 pacientes (SGN35-014). Tras la perfusión intravenosa de varias dosis de 1,8 mg/kg de ADCETRIS cada 3 semanas, la farmacocinética de ADC y la MMAE fueron similares a las de monoterapia.

Distribución

In vitro, la unión de la MMAE a las proteínas plasmáticas del suero humano osciló entre el 68 y el 82%. No es probable que la MMAE desplace los medicamentos que se unen intensamente a las proteínas o sea desplazada por ellos. *In vitro*, la MMAE fue un sustrato de la P-gp y no fue un inhibidor de la P-gp en concentraciones clínicas.

En los seres humanos, el volumen de distribución en estado de equilibrio medio del ACC fue de 6-10 l, aproximadamente. Basándose en la estimación de la FC poblacional, los volúmenes centrales de distribución aparentes típicos de la MMAE fueron de 35,5 l.

Biotransformación

Se espera que el ACC se catabolice como proteína con reciclado o eliminación de los aminoácidos componentes.

Los datos *in vivo* en animales y seres humanos indican que sólo se metaboliza una pequeña fracción de la MMAE liberada de brentuximab vedotina. No se han determinado las concentraciones de metabolitos de MMAE en el plasma humano. Se ha demostrado que al menos un metabolito de la MMAE es activo *in vitro*.

La MMAE es un sustrato de la CYP3A4 y, posiblemente, de la CYP2D6. Datos *in vitro* indican que el metabolismo de la MMAE que se produce es primordialmente debido a oxidación por la CYP3A4/5. Estudios *in vitro* en los que se utilizaron microsomas hepáticos indican que la MMAE sólo inhibe la CYP3A4/5 en concentraciones mucho más altas que las alcanzadas durante la aplicación clínica. La MMAE no inhibe otras isoformas.

La MMAE no indujo ninguna enzima importante del CYP450 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación

El ACC se elimina por catabolismo, con un aclaramiento y una semivida característicos estimados de 1,5 l/día y de 4-6 días, respectivamente.

La eliminación de la MMAE estuvo limitada por su tasa de liberación del ACC; el aclaramiento aparente típico y la semivida de la MMAE fueron de 19,99 l/día y de 3-4 días, respectivamente.

Se realizó un estudio de excreción en pacientes que recibieron una dosis de 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina. Alrededor del 24% de la MMAE total administrada como parte del ACC durante una perfusión de brentuximab vedotina se recuperó tanto en la orina como en las heces durante un período de una semana. De la MMAE recuperada, alrededor del 72% se recuperó en las heces. En la orina se excretó una cantidad menor de la MMAE (28%).

Farmacocinética en poblaciones especiales

El análisis FC poblacional mostró que la concentración sérica de albúmina basal era una covariable importante del aclaramiento de la MMAE. El análisis indicó que el aclaramiento de la MMAE fue 2 veces menor en los pacientes con concentraciones séricas de albúmina bajas de < 3,0 g/dl, que en los que tenían concentraciones séricas de albúmina dentro del intervalo normal.

Insuficiencia hepática

Un estudio evaluó la farmacocinética de brentuximab vedotina y de la MMAE después de la administración de 1,2 mg/kg de ADCETRIS en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n = 1), moderada (Child-Pugh B; n = 5) y grave (Child-Pugh C; n = 1). En comparación con los pacientes con función hepática normal, la exposición de la MMAE aumentó aproximadamente 2,3 veces (IC 90% 1,27 a 4,12 veces) en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

Un estudio evaluó la farmacocinética de brentuximab vedotina y de la MMAE después de la administración de 1,2 mg/kg de ADCETRIS en pacientes con insuficiencia renal leve (n = 4), moderada (n = 3) y grave (n = 3). En comparación con los pacientes con función renal normal, la exposición de la MMAE aumentó aproximadamente 1,9 veces (IC 90% 0,85 a 4,21 veces) en los pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min). No se observó efecto en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Pacientes de edad avanzada

Se examinó la farmacocinética de la población de brentuximab vedotina en diversos estudios en los que se incluyeron los datos de 380 pacientes con 87 años de edad como máximo (34 pacientes con ≥ 65 -< 75 años y 17 pacientes con ≥ 75 años). Además, también se examinaron las características farmacocinéticas de la población de brentuximab vedotina en combinación con AVD, incluidos los datos de 661 pacientes de hasta 82 años (42 pacientes ≥ 65 -< 75 años y 17 pacientes con ≥ 75 años). La influencia de la edad en la farmacocinética se investigó en cada análisis y se determinó que no existía una covariable significativa.

Población pediátrica

La farmacocinética de ACC y MMAE de brentuximab vedotina tras una perfusión intravenosa de 30 minutos de BV administrado en 1,4 mg/kg o 1,8 mg/kg cada tres semanas se evaluó en un ensayo clínico de fase 1/2 con 36 pacientes pediátricos (de 7 a 17 años) con LH r/r y LACG (niños de 7 a 11 años, n = 12, y adolescentes de 12 a 17 años, n = 24) (ver sección 5.1). La $C_{\text{máx}}$ de ACC se observó normalmente, al final de la perfusión o en el muestreo más próximo al final de la perfusión. Se observó, un descenso multiexponencial de las concentraciones séricas de ACC con una vida media

terminal de entre 4 y 5 días, de forma aproximada. Las exposiciones fueron, de forma aproximada, proporcionales a la dosis, observándose una tendencia de exposiciones de ACC más bajas en las edades/pesos corporales inferiores de la población del estudio.

El valor medio de AUC de ACC en los niños y adolescentes de este estudio fueron, de forma aproximada, un 14% y 3% inferior, respectivamente, que en los pacientes adultos, mientras que las exposiciones de MMAE fueron un 53% inferiores y un 13% superiores, respectivamente, que en los pacientes adultos. Las medianas de la $C_{m\acute{a}x}$ y el AUC de ACC tras una sola dosis de 1,8 mg/kg fueron de 29,8 $\mu\text{g/ml}$ y de 67,9 $\mu\text{g}\cdot\text{d}\acute{\text{a}}\text{a/ml}$, respectivamente, en pacientes < 2 años y de 34,4 $\mu\text{g/ml}$, y de 77,8 $\mu\text{g}\cdot\text{d}\acute{\text{a}}\text{a/ml}$, respectivamente, en pacientes ≥ 12 años. Las medianas de la $C_{m\acute{a}x}$, el AUC y $T_{m\acute{a}x}$ de la MMAE tras una sola dosis de 1,8 mg/kg fueron en pacientes < 12 años de 3,73 ng/ml, 17,3 ng $\cdot\text{d}\acute{\text{a}}\text{a/ml}$, y de 1,92 días, respectivamente, y en pacientes ≥ 12 años de 6,33 ng/ml, 42,3 ng $\cdot\text{d}\acute{\text{a}}\text{a/ml}$, y de 1,82 días, respectivamente. Se observó una tendencia a aumentar del aclaramiento de brentuximab vedotina en pacientes pediátricos con AAF positivos confirmados. Ningún paciente de < 12 años (0 de 11) y dos pacientes de ≥ 12 años (2 de 23) se mostraron positivos de forma persistente en AAF.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

En un estudio *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de rata se ha demostrado que la MMAE tiene propiedades aneugénicas. Estos resultados fueron congruentes con el efecto farmacológico de la MMAE sobre el aparato mitótico (alteración de la red de microtúbulos) de las células.

No se han estudiado los efectos de brentuximab vedotina sobre la fertilidad masculina y femenina humana. No obstante, los resultados de estudios de toxicidad con dosis repetidas en ratas indican el potencial de brentuximab vedotina para alterar la función reproductora y la fertilidad de los machos. La atrofia y la degeneración testiculares fueron parcialmente reversibles tras un período sin tratamiento de 16 semanas.

Brentuximab vedotina causó mortalidad embriofetal en ratas hembra preñadas.

En estudios no clínicos se observaron casos de depleción linfoide y reducción de peso del timo, congruentes con la alteración farmacológica de los microtúbulos causada por la MMAE procedente de brentuximab vedotina.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Ácido cítrico monohidrato (para ajuste de pH)
Citrato de sodio dihidrato (para ajuste de pH)
 α,α -trehalosa dihidrato
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

4 años.

Tras la reconstitución/dilución, desde el punto de vista microbiológico, el producto debe ser utilizado inmediatamente. Sin embargo, se ha demostrado estabilidad química y física en uso durante 24 horas a 2 °C-8° C.

6.4 Precauciones especiales de conservación

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

No congelar.

Conservar el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

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

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I con tapón de caucho butílico y precinto de aluminio/plástico con 50 mg de polvo.

Envase de 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Precauciones generales

Deben considerarse los procedimientos de manipulación y eliminación adecuados de especialidades farmacéuticas contra el cáncer.

Debe seguirse una técnica aséptica adecuada durante toda la manipulación de este medicamento.

Instrucciones para la reconstitución

Cada vial de un solo uso debe reconstituirse con 10,5 ml de agua para preparaciones inyectables hasta una concentración final de 5 mg/ml. Cada vial contiene un sobrellenado del 10%, es decir, hay 55 mg de ADCETRIS por vial y un volumen reconstituido total de 11 ml.

1. Dirija el chorro hacia la pared del vial, no directamente a la pasta o polvo.
2. Gire suavemente el vial para facilitar la disolución. NO AGITE.
3. La solución reconstituida en el vial es una solución incolora transparente o ligeramente opalescente con un pH final de 6,6.
4. La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas extrañas y/o decoloración. Si se observan partículas o decoloración, desechar el medicamento.

Preparación de la solución para perfusión

Debe extraerse del vial o viales la cantidad apropiada de ADCETRIS reconstituido y añadirse a una bolsa de perfusión que contenga solución para preparaciones inyectables de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%) a fin de lograr una concentración final de 0,4-1,2 mg/ml de ADCETRIS. El volumen de diluyente recomendado es de 150 ml. Una vez reconstituido, ADCETRIS también puede diluirse en dextrosa al 5% para preparaciones inyectables o en solución de Ringer con lactato para preparaciones inyectables.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución que contiene ADCETRIS. NO AGITE.

Cualquier resto que permanezca en el vial, después de extraer el volumen que se va a diluir, debe ser desechado de acuerdo con la normativa legal.

No añada otros medicamentos a la solución de ADCETRIS preparada para perfusión o al equipo para perfusión intravenosa. La vía de perfusión debe lavarse después de la administración con solución para preparaciones inyectables de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%), dextrosa al 5% para preparaciones inyectables o solución de Ringer con lactato para preparaciones inyectables.

Tras la dilución, perfunda la solución de ADCETRIS inmediatamente a la velocidad de perfusión recomendada.

El tiempo total de conservación de la solución, desde la reconstitución a la perfusión, no debe exceder las 24 horas.

Determinación de la dosis:

Cálculo para determinar la dosis total de ADCETRIS (ml) para su posterior dilución (ver sección 4.2):

$$\frac{\text{Dosis de ADCETRIS (mg/kg)} \times \text{peso del paciente (kg)}}{\text{Concentración del vial reconstituido (5 mg/ml)}} = \text{Dosis total de ADCETRIS (ml) para dilución posterior}$$

Nota: Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse basándose en un peso de 100 kg. La dosis máxima recomendada es de 180 mg.

Cálculo para determinar el número total de viales de ADCETRIS necesarios:

$$\frac{\text{Dosis de ADCETRIS (ml) que debe administrarse}}{\text{Volumen total por vial (10 ml/vial)}} = \text{Número de viales de ADCETRIS necesarios}$$

Tabla 19: Ejemplos de cálculo para pacientes que reciban la dosis recomendada de 1,8 mg/kg, 1,2 mg/kg o 0,9 mg/kg de ADCETRIS con pesos de entre 60 kg y 120 kg

Dosis recomendada	Peso del paciente (kg)	Dosis total = peso del paciente multiplicado por la dosis recomendada	Volumen total a diluir^a = dosis total dividida entre la concentración del vial reconstituido (5 mg/ml)	Número de viales necesarios = volumen total a diluir dividido entre el volumen total por vial (10 ml/vial)
1,8 mg/kg (hasta un máximo de 180 mg)	60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 viales
	80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 viales
	100 kg	180 mg	36 ml	3,6 viales
	120 kg ^b	180 mg	36 ml	3,6 viales
1,2 mg/kg (hasta un máximo de 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 viales
	80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 viales
	100 kg	120 mg	24 ml	2,4 viales
	120 kg ^b	120 mg	24 ml	2,4 viales
0,9 mg/kg (hasta un máximo de 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 ml	1,08 viales
	80 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 viales
	100 kg	90 mg	18 ml	1,8 viales
	120 kg ^b	90 mg	18 ml	1,8 viales

^a Para diluir en 150 mL de diluyente y administrar por perfusión intravenosa en 30 minutos.

^b Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse basándose en un peso de 100 kg.

Eliminación

ADCETRIS es para un solo uso.

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

8. NÚMERO DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/794/001

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

Fecha de la primera autorización: 25 de octubre 2012.

Fecha de la última renovación de la autorización: 15 de septiembre 2020.

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**
- E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico.

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Scotland FK3 8XG
Reino Unido

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Suiza

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia Km 65,561
Latina Scalo (LT) 04013
Italia

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Austria

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Italia

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

E. OBLIGACIÓN ESPECÍFICA DE LLEVAR A CABO MEDIDAS POSAUTORIZACIÓN EN RELACIÓN CON UNA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN CONDICIONAL

Al ser esta una autorización de comercialización condicional y de según lo que establece el Artículo 14 a del Reglamento (CE) 726/2004, el TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, la siguiente medida:

Descripción	Fecha límite
Realizar un estudio de un solo brazo en una población de pacientes similar a la población de LACGs, investigando la tasa de respuesta, duración de la respuesta, tasa de un (segundo) trasplante autólogo de células madre y datos en subpoblaciones (incluyendo pero no necesariamente restringido al estatus ALK y edad) en base a un protocolo acordado con el CHMP (Estudio C25006)	Informe final del estudio antes de Q4 2021

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ESTUCHE

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADCETRIS 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
brentuximab vedotina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 50 mg de brentuximab vedotina

Tras la reconstitución, cada vial contiene 5 mg/ml de brentuximab vedotina

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio dihidrato, α , α -trehalosa dihidrato, polisorbato 80.

Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

1 vial

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Para vía intravenosa tras reconstitución y dilución

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera
No congelar
Conservar el vial en el embalaje exterior para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

Para un solo uso

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/12/794/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

ETIQUETA DEL VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

ADCETRIS 50 mg, polvo para concentrado para solución para perfusión
brentuximab vedotina
Vía IV

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para vía intravenosa tras reconstitución y dilución

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

50 mg

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Adcetris 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión brentuximab vedotina

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es Adcetris y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Adcetris
3. Cómo usar Adcetris
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Adcetris
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Adcetris y para qué se utiliza

Adcetris contiene el principio activo **brentuximab vedotina**, un medicamento contra el cáncer que está formado por un anticuerpo monoclonal unido a una sustancia destinada a destruir las células cancerosas. El anticuerpo monoclonal transporta esta sustancia a las células cancerosas. Un anticuerpo monoclonal es una proteína que reconoce determinadas células cancerosas.

El linfoma de Hodgkin, el linfoma anaplásico de células grandes sistémico y el linfoma cutáneo de células T son distintos tipos de cáncer de los glóbulos blancos.

El linfoma de Hodgkin clásico expresa unas proteínas específicas sobre la superficie de las células que son diferentes de las del linfoma de Hodgkin no clásico.

Adcetris se utiliza para tratar a pacientes con linfoma de Hodgkin clásico avanzado que no se han sometido a ningún tratamiento anterior. Se les dará Adcetris junto con doxorubicina, vinblastina y dacarbacina, que son otros medicamentos de quimioterapia que se utilizan para tratar el linfoma de Hodgkin.

Adcetris se utiliza como monoterapia para reducir la probabilidad de reaparición de linfoma de Hodgkin clásico tras un trasplante autólogo de células madre en pacientes con determinados factores de riesgo.

Adcetris también se utiliza como monoterapia para tratar el linfoma de Hodgkin clásico que:

- ha reaparecido o no ha respondido tras una perfusión en su cuerpo de sus propias células madre (trasplante autólogo de células madre), o
- ha reaparecido o nunca ha respondido al menos a dos tratamientos previos, y cuando no puede recibir ninguna otra combinación de tratamientos para el cáncer o no puede someterse a trasplante autólogo de células madre.

El linfoma anaplásico de células grandes sistémico es un tipo de linfoma no Hodgkin localizado en los ganglios linfáticos y/o en otras partes del cuerpo.

Adcetris se utiliza para tratar a pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico que no se han sometido a ningún tratamiento anterior. Se les dará Adcetris junto con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona, que son otros medicamentos de quimioterapia que se utilizan para tratar estas enfermedades.

Adcetris también se utiliza para tratar el linfoma anaplásico de células grandes sistémico que:

- no ha respondido a otros tipos de tratamientos contra el cáncer, o
- ha reaparecido tras un tratamiento previo contra el cáncer.

El linfoma cutáneo de células T es un cáncer de un tipo determinado de glóbulo blanco llamado “célula T” que afecta principalmente a la piel. Adcetris se utiliza para tratar el linfoma cutáneo de células T en los casos en los que está presente en la superficie de la célula un tipo específico de proteína.

Adcetris se utiliza para tratar el linfoma cutáneo de células T en pacientes que ya han recibido al menos un tratamiento contra el cáncer que circula por el torrente sanguíneo.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar Adcetris

No use Adcetris

- si es alérgico a brentuximab vedotina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si recibe actualmente bleomicina, un fármaco contra el cáncer.

Advertencias y precauciones

Cuando reciba este medicamento por primera vez y durante el curso del tratamiento, informe a su médico si:

- sufre confusión, dificultad para pensar, pérdida de memoria, visión borrosa o pérdida de visión, pérdida de fuerza, disminución del control o la sensación en un brazo o pierna, cambio del modo de andar o pérdida de equilibrio, ya que pueden ser síntomas de una dolencia cerebral grave y potencialmente mortal denominada leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si sufre estos síntomas antes del tratamiento con este medicamento, informe inmediatamente a su médico de cualquier cambio de tales síntomas. También debe informar a su pareja o cuidadores sobre su tratamiento, ya que pueden observar síntomas de los que usted no sea consciente.
- sufre dolor de estómago fuerte y persistente, con o sin náuseas y vómitos, ya que pueden ser síntomas de una enfermedad grave y mortal conocida como pancreatitis (inflamación del páncreas).
- le aparece o siente por primera vez dificultad para respirar o tos, o si éstas empeoran, ya que podrían ser síntomas de una complicación pulmonar grave y potencialmente mortal (toxicidad pulmonar).
- está tomando o ha tomado previamente medicamentos que puedan afectar a su sistema inmunológico, como quimioterapia o fármacos inmunodepresores.
- sufre o cree que sufre una infección. Algunas infecciones pueden ser graves y deberse a virus, bacterias u otras causas que pueden ser peligrosas para la vida.
- nota un sonido silbante durante la respiración (sibilancia) o dificultad para respirar, habones, picores o hinchazón (signos de una reacción a la perfusión). Para información más detallada, ver “Reacciones a la perfusión” en la sección 4.
- tiene problemas por un cambio de sensibilidad de la piel, sobre todo en las manos o los pies, como entumecimiento, hormigueo, sensación de quemazón, dolor, molestias o debilidad (neuropatía).

- sufre dolores de cabeza, se siente cansado, tiene mareo, está pálido (anemia) o sufre sangrado o moretones inusuales bajo la piel, pérdida de sangre más prolongada de lo habitual después de haberle extraído sangre o sangrado en las encías (trombocitopenia).
- sufre escalofríos o tiritona, o sensación de calor; debe tomarse la temperatura, ya que puede tener fiebre. La fiebre con un recuento bajo de glóbulos blancos puede ser un signo de infección grave.
- sufre mareo, descenso del volumen de orina, confusión, vómitos, náuseas, hinchazón, falta de aire u otras alteraciones del ritmo cardíaco (ésta puede ser una complicación potencialmente peligrosa para la vida denominada síndrome de lisis tumoral).
- sufre síntomas de tipo gripal seguidos de una erupción roja o purpúrea dolorosa que se extiende y forma ampollas, llegando a un amplio desprendimiento de la piel que puede resultar potencialmente mortal (puede ser una reacción grave de la piel denominada síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica).
- sufre dolor estomacal de nueva aparición o un empeoramiento de ese cuadro, náuseas, vómitos, estreñimiento, ya que pueden ser síntomas de complicación intestinal o estomacal grave y potencialmente mortal (complicaciones gastrointestinales).
- presenta resultados anormales en un análisis hepático, ya que puede estar relacionado con un daño grave y potencialmente mortal en el hígado (hepatotoxicidad). La hepatopatía, así como otras afecciones, que puedan haber estado presentes antes de iniciar el tratamiento con Adcetris y algunos medicamentos que esté tomando actualmente podrían aumentar el riesgo de lesión hepática.
- se siente cansado, orina con frecuencia, nota aumento de la sed y del apetito con pérdida de peso no deseada o está irritable (hiperglucemia).
- tiene problemas de riñón o de hígado.

Su médico le hará análisis de sangre periódicos para asegurarse de que recibe este medicamento con seguridad.

Otros medicamentos y Adcetris

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye las plantas medicinales y otros medicamentos que pueda obtener sin receta.

Embarazo, lactancia y fertilidad

Usted y su pareja deben utilizar dos métodos anticonceptivos eficaces durante su tratamiento con este medicamento. Las mujeres deben seguir usando métodos anticonceptivos durante 6 meses después de la última dosis de Adcetris.

No debe utilizar este medicamento si está embarazada, a menos que usted y su médico decidan que el beneficio para usted supera al riesgo potencial para el feto.

Es importante que informe a su médico antes del tratamiento y durante el tratamiento si está embarazada, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada.

Si está dando el pecho a su hijo, debe hablar con su médico sobre si debe recibir este medicamento.

Se aconseja a los hombres tratados con este medicamento que pidan que se congelen y conserven muestras de su semen antes del tratamiento. Se aconseja a los hombres que no engendren un hijo durante el tratamiento con este medicamento ni en los 6 meses siguientes a la última dosis del medicamento.

Conducción y uso de máquinas

El tratamiento puede influir en su capacidad para conducir o utilizar máquinas. Si se siente mal durante el tratamiento, no conduzca ni utilice máquinas.

Adcetris contiene sodio

Este medicamento contiene 13,2 mg de sodio (componente principal de la sal de mesa/para cocinar) en cada vial. Esto equivale a 0,7% de la ingesta diaria máxima de sodio recomendada para un adulto.

3. Cómo usar Adcetris

En caso de duda sobre el uso de este medicamento, pregunte al médico o enfermero que le administre la perfusión.

Dosis y frecuencia

La dosis de este medicamento depende de su peso corporal.

- La dosis habitual de Adcetris administrada en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbacina es de 1,2 mg/kg, administrada cada 2 semanas, durante 6 meses.
- La dosis habitual de Adcetris administrada en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona es de 1,8 mg/kg, administrada cada 3 semanas, durante aproximadamente de 4 a 6 meses.

Consulte los prospectos de estos medicamentos administrados en combinación con Adcetris para obtener información adicional sobre su uso y sus efectos. Tras la primera dosis de Adcetris en combinación con quimioterapia, su médico podría darle también un medicamento que le ayude a evitar que se desarrolle una neutropenia (disminución del número de glóbulos blancos) o a reducir la gravedad de esta enfermedad, que puede aumentar el riesgo de infección. Informe a su médico si padece problemas renales o hepáticos, ya que este puede disminuir su dosis de inicio de tratamiento o no recomendar el uso de Adcetris.

- La dosis habitual de Adcetris administrada como monoterapia es de 1,8 mg/kg, administrados una vez cada 3 semanas durante no más de un año. Su médico puede disminuir su dosis de inicio de tratamiento hasta 1,2 mg/kg si usted padece problemas hepáticos o renales.

Adcetris sólo debe administrarse a adultos. No está previsto su uso en niños.

Cómo se administra Adcetris

Este medicamento se le administrará en vena (por vía intravenosa) mediante perfusión. El médico o la enfermera lo administrarán en 30 minutos. El médico o la enfermera le vigilarán además durante y después de la perfusión.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Reacciones a la perfusión

Los medicamentos de este tipo (anticuerpos monoclonales) pueden causar reacciones a la perfusión como:

- una erupción

- falta de aire
- dificultad para respirar
- tos
- opresión en el pecho
- fiebre
- dolor de espalda
- escalofríos
- dolor de cabeza
- sensación de malestar (náusea) o de estar enfermo (vómitos)

Las reacciones a la perfusión de este medicamento pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas.

En general, estas reacciones se producen entre unos minutos y varias horas después de completarse la perfusión. No obstante, en casos poco frecuentes pueden aparecer más de varias horas después de completada la perfusión. Estas reacciones a la perfusión pueden ser graves o incluso mortales (conocidas como reacciones anafilácticas). Se desconoce con qué frecuencia las reacciones a la perfusión de este medicamento son graves o mortales.

Pueden administrársele otros medicamentos como

- antihistamínicos, corticosteroides o paracetamol

para ayudar a reducir cualquiera de las reacciones anteriores si ya las ha sufrido al recibir este tipo de medicamento.

Si cree que ha sufrido previamente una reacción parecida, informe al médico ANTES de que le administren este medicamento.

Si desarrolla reacciones a la perfusión (como las antes indicadas), el médico puede dejar de administrar este medicamento e iniciar un tratamiento de apoyo.

Si se le reanuda la perfusión, el médico puede alargar el tiempo durante el que se administre para que pueda tolerarla mejor.

Informe inmediatamente al médico si observa cualquiera de los síntomas siguientes, ya que algunos de ellos pueden ser indicativos de un proceso grave o posiblemente mortal:

- síntomas de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) como confusión, dificultad para pensar, pérdida de memoria, visión borrosa o pérdida de visión, pérdida de fuerza, disminución del control o la sensación en un brazo o pierna, cambio del modo de andar o pérdida de equilibrio (para información más detallada, ver la sección 2) (afecta a menos de 1 de cada 100 personas).
- síntomas de inflamación del páncreas (pancreatitis) tales como dolor de estómago fuerte y persistente, con o sin náuseas y vómitos (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas).
- disnea o tos (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- síntomas de tipo gripal seguidos de una erupción roja o purpúrea dolorosa que se extiende y forma ampollas, llegando a un amplio desprendimiento de la piel (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas).
- un cambio de la sensación o la sensibilidad, sobre todo en la piel, entumecimiento, hormigueo, molestias, sensación de quemazón, debilidad o dolor en manos o pies (neuropatía; pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- sensación de debilidad (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- estreñimiento (puede afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- diarrea, vómitos (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).
- escalofríos o tiritona (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas).
- sensación de cansancio, micción frecuente, aumento de la sed y del apetito con pérdida de peso no deseada e irritabilidad (pueden ser signos de hiperglucemia, que pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas).
- sangrado o moretones inusuales bajo la piel, sangrado más prolongado de lo habitual tras la extracción de sangre o sangrado de las encías (pueden ser signos de trombocitopenia, que pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas).

- dolores de cabeza, mareo, palidez (pueden ser signos de anemia, que pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas).

Puede sufrir los efectos adversos siguientes:

Los siguientes efectos adversos se han notificado con la monoterapia de Adcetris:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- reducción del número de glóbulos blancos
- infección del tracto respiratorio superior
- pérdida de peso
- infección
- náuseas
- dolor abdominal
- picor
- dolor muscular
- dolor articular o articulaciones hinchadas y dolorosas

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- neumonía
- úlceras, formación en la boca de placas elevadas dolorosas de color amarillento (aftas)
- disminución del número de plaquetas en la sangre
- mareo
- ampollas que pueden secarse o formar costras
- aumento del azúcar en sangre
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas
- caída o debilitamiento inusual del pelo

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- síndrome de lisis tumoral - un proceso que puede poner en peligro la vida en el que puede sufrir mareo, reducción de la micción, confusión, vómitos, náuseas, hinchazón, falta de aire u otras alteraciones del ritmo cardíaco
- infección nueva o recurrente por citomegalovirus (CMV)
- infección en la sangre (sepsis) y/o shock séptico (una forma de sepsis potencialmente mortal)
- síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica - un trastorno grave raro en el que puede tener síntomas de tipo gripal seguidos de una erupción roja o purpúrea dolorosa que se extiende y forma ampollas, llegando a un amplio desprendimiento de la piel
- disminución del número de leucocitos, con fiebre
- daño en los nervios y en las cubiertas de los nervios (polineuropatía desmielinizante)

Efectos adversos de frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- Derrame del medicamento fuera de la vena en los tejidos circundantes (también llamado extravasación).
Pueden producirse reacciones relacionadas con la extravasación, como eritemas, dolor, hinchazón, formación de ampollas o descamación en la zona de la perfusión.

Los siguientes efectos adversos se han notificado con la terapia combinada de Adcetris con medicamentos para la quimioterapia:

Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas)

- reducción del número de glóbulos blancos
- reducción del número de glóbulos blancos con fiebre
- infección del tracto respiratorio superior
- pérdida de peso
- infección
- náuseas
- dolor abdominal

- caída o debilitamiento inusual del pelo
- dolor muscular
- dolor articular o articulaciones hinchadas y dolorosas
- mareo
- pérdida de apetito
- incapacidad para dormir
- dolor óseo
- ampollas que pueden formar costra

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 10 personas)

- infección sanguínea (sepsis) y/o shock séptico (una forma de sepsis potencialmente mortal); neumonía
- úlceras o inflamación en la boca
- úlceras, formación en la boca de placas elevadas dolorosas de color amarillento (aftas)
- disminución del número de plaquetas en la sangre
- picor
- aumento del azúcar en sangre
- aumento de los niveles de enzimas hepáticas

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta a 1 de cada 100 personas)

- síndrome de lisis tumoral - un proceso que puede poner en peligro la vida en el que puede sufrir mareo, reducción de la micción, confusión, vómitos, náuseas, hinchazón, falta de aire u otras alteraciones del ritmo cardíaco
- síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica - un trastorno grave raro en el que puede tener síntomas de tipo gripal seguidos de una erupción roja o purpúrea dolorosa que se extiende y forma ampollas, llegando a un amplio desprendimiento de la piel
- infección nueva o recurrente por citomegalovirus (CMV)

Si usted es un paciente de edad avanzada (≥ 65 años), es posible que experimente efectos adversos con mayor frecuencia.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del **sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V**. Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Adcetris

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en la caja después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Vial no abierto: Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C). No congelar. Conservar el vial en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Solución reconstituida/diluida: Usarla inmediatamente o conservarla en nevera (entre 2 °C y 8 °C) y usarla en un plazo de 24 horas.

No utilice este medicamento si observa partículas o decoloración antes de la administración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. El médico o el enfermero desecharán este medicamento. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Adcetris

- El principio activo es brentuximab vedotina. Cada vial contiene 50 mg de brentuximab vedotina. Tras la reconstitución, cada ml de solución contiene 5 mg de Adcetris.
- Los demás componentes son ácido cítrico monohidrato, citrato de sodio dihidrato, α,α -trehalosa dihidrato y polisorbato 80. Ver más información sobre el sodio en la sección 2.

Aspecto del producto y contenido del envase

Adcetris es una pasta o polvo blanco o blanquecino para concentrado para solución para perfusión suministrado en un vial de vidrio.

Cada envase de Adcetris consta de un vial.

Titular de la autorización de comercialización

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

Responsable de la fabricación

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Austria

Delpharm Novara S.r.l.
Vía Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Italia

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
spain@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +44 (0)1628 537 900

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

A. POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda Nycomed AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800 20 80 50

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o
Tel.: + 48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: + 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +353 (0) 1 6420021
medinfoEMEA@takeda.com

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Este medicamento se ha autorizado con una «aprobación condicional». Esta modalidad de aprobación significa que se espera obtener más información de este medicamento.

La Agencia Europea de Medicamentos revisará la información nueva de este medicamento al menos una vez al año y este prospecto se actualizará cuando sea necesario.

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

Esta información está destinada únicamente a profesionales del sector sanitario:

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Eliminación

Adcetris es de un solo uso.

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

Instrucciones para la reconstitución

Cada vial de un solo uso debe reconstituirse con 10,5 ml de agua para preparaciones inyectables para alcanzar una concentración final de 5 mg/ml. Cada vial contiene un sobrellenado del 10%, es decir, hay 55 mg de Adcetris por vial y un volumen reconstituido total de 11 ml.

1. Dirija el chorro hacia la pared del vial, no directamente a la pasta o polvo.
2. Gire suavemente el vial para facilitar la disolución. NO AGITE.
3. La solución reconstituida en el vial es una solución incolora transparente o ligeramente opalescente con un pH final de 6,6.
4. La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas extrañas y/o cambios de color. En el caso de que se observe partículas extrañas y/o cambios de color, debe desecharse el medicamento.

Preparación de la solución para perfusión

Debe extraerse del vial o viales la cantidad apropiada de Adcetris reconstituido y añadirse a una bolsa de perfusión que contenga solución para preparaciones inyectables de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%) a fin de lograr una concentración final de 0,4-1,2 mg/ml de Adcetris. El volumen de diluyente recomendado es de 150 ml. Una vez reconstituido, Adcetris también puede diluirse en solución para preparaciones inyectables de dextrosa al 5% o en solución para preparaciones inyectables de Ringer con lactato.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución que contiene Adcetris. NO AGITE.

Cualquier resto de medicamento en el vial, después de extraer el volumen a diluir, debe ser desechado de acuerdo con la normativa local.

No añada otros medicamentos a la solución para perfusión de Adcetris preparada o al equipo para perfusión intravenosa. La vía de perfusión debe lavarse después de la administración con solución para

preparaciones inyectables de cloruro sódico a 9 mg/ml (0,9%), dextrosa al 5% para preparaciones inyectables o solución de Ringer con lactato para preparaciones inyectables.

Tras la dilución, perfunda la solución de Adcetris inmediatamente a la velocidad de perfusión recomendada.

El tiempo total de conservación de la solución, desde la reconstitución a la perfusión, no debe exceder de 24 horas.