

ASPECTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN SOBRE PRESCRIPCIÓN

Estos aspectos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar ADCETRIS de manera segura y eficaz. Consulte la información sobre prescripción completa de ADCETRIS.

ADCETRIS® (brentuximab vedotina) para inyección, para uso intravenoso
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2011

ADVERTENCIA: LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo.

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

CAMBIOS IMPORTANTES RECIENTES

Indicaciones y uso (1.2)	11/2022
Dosis y administración (2.1, 2.2, 2.3, 2.4)	11/2022
Advertencias y precauciones (5.1)	11/2022

INDICACIONES Y USO

ADCETRIS es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido al CD30 indicado para el tratamiento de:

- Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en estadio III o IV sin tratamiento previo, en combinación con doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (1.1).
- Pacientes pediátricos a partir de 2 años con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) de alto riesgo sin tratamiento previo, en combinación con doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida (1.2).
- Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) con alto riesgo de recidiva o progresión como consolidación posterior al trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo (TCMH-auto) (1.3).
- Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico (LHc) tras el fracaso del TCMH-auto o tras el fracaso de al menos dos regímenes previos de quimioterapia multiagente en pacientes que no son candidatos para TCMH-auto (1.4).
- Pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LAGCs) u otros linfomas periféricos de células T (LPCT) que expresan CD30, incluidos el linfoma angioinmunoblástico de células T y los LPCT no especificados de otro modo, sin tratamiento previo, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (1.5).
- Pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LAGCs) tras el fracaso de al menos un régimen de quimioterapia multiagente previo (1.6).
- Pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario (LAGCcp) o micosis fungoide (MF) que expresa CD30 que recibieron terapia sistémica previa (1.7).

DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- Administre solamente como infusión intravenosa durante 30 minutos (2.1).
- La dosis recomendada como monoterapia para pacientes adultos es de 1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas (2.1).
- La dosis recomendada en combinación con quimioterapia para pacientes adultos con LHc en estadio III o IV sin tratamiento previo es de 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 2 semanas durante un máximo de 12 dosis (2.1).
- La dosis recomendada en combinación con quimioterapia para pacientes pediátricos a partir de 2 años con LHc de alto riesgo sin tratamiento previo es de 1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas durante un máximo de 5 dosis (2.1).
- La dosis recomendada en combinación con quimioterapia para pacientes adultos con LPCT sin tratamiento previo es de 1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas durante un máximo de 6 a 8 dosis (2.1).
- Evite su uso en pacientes con insuficiencia renal grave (2.2).

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: ÍNDICE*

ADVERTENCIA: LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

1 INDICACIONES Y USO

- 1.1 Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con quimioterapia
- 1.2 Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) de alto riesgo sin tratamiento previo en combinación con quimioterapia
- 1.3 Consolidación del linfoma de Hodgkin clásico (LHc)
- 1.4 Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) recidivante
- 1.5 Linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LAGCs) u otros linfomas periféricos de células T (LPCT) que expresan CD30, sin tratamiento previo, en combinación con quimioterapia
- 1.6 Linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LAGCs) recidivante
- 1.7 Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario (LAGCcp) o micosis fungoide (MF) que expresa CD30 recidivantes

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

- 2.1 Dosis recomendada
- 2.2 Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal
- 2.3 Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática
- 2.4 Medicamentos profilácticos recomendados
- 2.5 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas
- 2.6 Instrucciones para la preparación y administración

3 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

4 CONTRAINDICACIONES

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

FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

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

CONTRAINDICACIONES

Uso concomitante con bleomicina, debido a toxicidad pulmonar (4).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- **Neuropatía periférica:** monitoree a los pacientes para detectar neuropatía e inicie modificaciones de la dosis en consecuencia (5.1).
- **Anafilaxia y reacciones a la infusión:** si se produce una reacción a la infusión, interrumpa la infusión. Si se produce anafilaxia, discontinúe la infusión de inmediato (5.2).
- **Toxicidades hematológicas:** monitoree los hemogramas completos. Monitoree para detectar signos de infección. Trátelas mediante retrasos en la dosis y apoyo con factores de crecimiento (5.3).
- **Infecciones graves y oportunistas:** monitoree atentamente a los pacientes para detectar la aparición de infecciones bacterianas, fúngicas o víricas (5.4).
- **Síndrome de lisis tumoral:** monitoree atentamente a los pacientes con tumores de proliferación rápida o una carga tumoral alta (5.5).
- **Hepatotoxicidad:** monitoree las concentraciones de las enzimas hepáticas y la bilirrubina (5.8).
- **Toxicidad pulmonar:** monitoree a los pacientes para detectar síntomas nuevos o que empeoran (5.10).
- **Reacciones dermatológicas graves:** discontinúe si se produce el síndrome de Stevens-Johnson o necrólisis epidérmica tóxica (5.11).
- **Complicaciones gastrointestinales:** monitoree a los pacientes para detectar síntomas nuevos o que empeoran (5.12).
- **Hiperglucemia:** monitoree a los pacientes para detectar hiperglucemia nueva o que empeora. Trátelas con medicamentos antihiperglucémicos según la indicación clínica (5.13).
- **Toxicidad embrionaria y fetal:** puede causar daño fetal. Advierta a las mujeres con capacidad para procrear sobre el posible riesgo para el feto e indíqueles que eviten el embarazo (5.14).

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$ en cualquier estudio) son neuropatía periférica, fatiga, náuseas, diarrea, neutropenia, infección de las vías respiratorias altas, pirexia, estreñimiento, vómitos, alopecia, disminución del peso, dolor abdominal, anemia, estomatitis, linfopenia, mucositis, trombocitopenia y neutropenia febril (6.1).

Para informar POSIBLES REACCIONES ADVERSAS, comuníquese con Seagen Inc al 1-855-473-2436 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) de los EE. UU. al 1-800-FDA-1088 o en www.fda.gov/Safety/MedWatch.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

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

USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Insuficiencia hepática moderada o grave o insuficiencia renal grave: aumentan la exposición a la MMAE y las reacciones adversas (6, 7, 8.6, 8.7).
- Lactancia: indique a las mujeres que no deben amamantar (8.2).

Consulte la sección 17 para obtener INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE.

Revisado: 11/2022

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

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

6 REACCIONES ADVERSAS

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

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- 7.1 Efectos de otros fármacos sobre ADCETRIS

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- 8.1 Embarazo
- 8.2 Lactancia
- 8.3 Mujeres y hombres con capacidad para procrear
- 8.4 Uso pediátrico

- 8.5 Uso geriátrico
- 8.6 Insuficiencia renal
- 8.7 Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS

11 DESCRIPCIÓN

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

- 12.1 Mecanismo de acción
- 12.2 Farmacodinámica
- 12.3 Farmacocinética
- 12.6 Inmunogenicidad

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

- 14.1 Linfoma de Hodgkin clásico
- 14.2 Linfoma anaplásico de células grandes sistémico y otros linfomas periféricos de células T que expresan CD30
- 14.3 Linfoma anaplásico de células grandes sistémico
- 14.4 Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario y micosis fungoide que expresa CD30

15 REFERENCIAS

16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

*No se enumeran las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

ADVERTENCIA: LEUCOENCEFALOPATÍA MULTIFOCAL PROGRESIVA (LMP)

Puede producirse una infección por el virus JC que causa LMP y la muerte en pacientes que reciben ADCETRIS [consulte Advertencias y precauciones (5.9) y Reacciones adversas (6.1)].

1 INDICACIONES Y USO

1.1 Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) en estadio III o IV sin tratamiento previo en combinación con quimioterapia

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

1.2 Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) de alto riesgo sin tratamiento previo en combinación con quimioterapia

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

1.3 Consolidación del linfoma de Hodgkin clásico (LHc)

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

1.4 Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) recidivante

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LHc tras el fracaso del TCMH-auto o tras el fracaso de al menos dos regímenes previos de quimioterapia multiagente en pacientes que no son candidatos para TCMH-auto.

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

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LAGGs u otro LPCT que expresa CD30, incluidos el linfoma angioinmunoblástico de células T y los LPCT no especificados de otro modo, sin tratamiento previo, en combinación con ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona.

1.6 Linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LAGGs) recidivante

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LAGGs tras el fracaso de al menos un régimen previo de quimioterapia multiagente.

1.7 Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario (LAGCp) o micosis fungoide (MF) que expresa CD30 recidivantes

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con LAGCp o MF que expresa CD30 que recibieron terapia sistémica previa.

2 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Dosis recomendada

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

Para conocer la dosis recomendada para pacientes con insuficiencia renal o hepática, consulte la sección *Dosis y administración* (2.2 y 2.3).

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

Tabla 1: Dosis recomendada de ADCETRIS

Indicación	Dosis recomendada*	Frecuencia y duración
Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico en estadio III o IV sin tratamiento previo	1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg en combinación con quimioterapia	Administre cada 2 semanas hasta un máximo de 12 dosis, hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable
Pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico de alto riesgo sin tratamiento previo	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg en combinación con quimioterapia	Administre cada 3 semanas con cada ciclo de quimioterapia durante un máximo de 5 dosis

(continuación)

Tabla 1: Dosis recomendada de ADCETRIS

Indicación	Dosis recomendada*	Frecuencia y duración
Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico con consolidación	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg	Inicie el tratamiento con ADCETRIS en las 4-6 semanas posteriores al TCMH-auto o tras la recuperación luego del TCMH-auto. Administre cada 3 semanas hasta un máximo de 16 ciclos, hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable
Pacientes adultos con linfoma de Hodgkin clásico recidivante	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg	Administre cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable
Pacientes adultos con LAGG sistémico u otros linfomas periféricos de células T que expresan CD30, sin tratamiento previo	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg en combinación con quimioterapia	Administre cada 3 semanas con cada ciclo de quimioterapia durante entre 6 y 8 dosis
Pacientes adultos con LAGG sistémico recidivante	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg	Administre cada 3 semanas hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable
Pacientes adultos con LAGG cutáneo primario o micosis fungoide que expresa CD30 recidivantes	1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg	Administre cada 3 semanas hasta un máximo de 16 ciclos, hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable

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

2.2 Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal leve (aclaramiento de la creatinina [Creatinine Clearance, CrCl] superior a 50-80 ml/min) e insuficiencia renal moderada (CrCl 30-50 ml/min).

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

2.3 Dosis recomendada en pacientes con insuficiencia hepática

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

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

Todas las demás indicaciones

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

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

2.4 Medicamentos profilácticos recomendados

En el caso de pacientes adultos con LHc en estadio III o IV sin tratamiento previo que reciben tratamiento con ADCETRIS + doxorubicina, vinblastina y dacarbazina (AVD), administre factor estimulante de colonias de granulocitos (FEC-G) a partir del ciclo 1.

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

En el caso de pacientes adultos con LPCT de alto riesgo sin tratamiento previo que reciben tratamiento con ADCETRIS + ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona (CHP), administre FEC-G a partir del ciclo 1.

2.5 Modificaciones de la dosis por reacciones adversas

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

Dosis recomendada de ADCETRIS de la Tabla 1*	Monoterapia o terapia de combinación	Gravedad	Modificación de la dosis
Neuropatía periférica			
1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg* cada 2 semanas	En combinación con quimioterapia	Grado 2	Disminuya la dosis a 0.9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas
		Grado 3	Suspenda la dosis de ADCETRIS hasta mejora a grado 2 o menor Reinicie con 0.9 mg/kg hasta un máximo de 90 mg cada 2 semanas Considere modificar la dosis de otros agentes quimioterapéuticos neurotóxicos
		Grado 4	Discontinúe la administración de la dosis
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas	Como monoterapia	De nueva aparición o que empeora de grado 2 o 3	Suspenda la dosis hasta mejora al valor inicial o a grado 1 Reinicie con 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
		Grado 4	Discontinúe la administración de la dosis
	En combinación con quimioterapia	Grado 2	Neuropatía sensitiva: continúe el tratamiento con la misma dosis Neuropatía motora: disminuya la dosis a 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas
		Grado 3	Neuropatía sensitiva: disminuya la dosis a 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas Neuropatía motora: Discontinúe la administración de la dosis
		Grado 4	Discontinúe la administración de la dosis
	Neutropenia		
1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg* cada 2 semanas	En combinación con quimioterapia	Grado 3 o 4	Administre FEC-G como tratamiento profiláctico en los ciclos posteriores a los pacientes que no reciban tratamiento profiláctico primario con FEC-G
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas	En combinación con quimioterapia	Grado 3 o 4	Administre FEC-G como tratamiento profiláctico en los ciclos posteriores a los pacientes que no reciban tratamiento primario con FEC-G
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg* cada 3 semanas	Como monoterapia	Grado 3 o 4	Suspenda la dosis hasta mejora al valor inicial, o a grado 2 o inferior Considere el tratamiento profiláctico con FEC-G para ciclos posteriores
		Grado 4 recurrente a pesar del tratamiento profiláctico con FEC-G	Considere la discontinuación o la reducción de la dosis a 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas

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

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

Dosis recomendada de ADCETRIS de la Tabla 1*	Gravedad	Modificación de la dosis
Neuropatía periférica†		
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas	Grado 2†	Disminuya la dosis de vincristina según la información de prescripción Continúe la administración de la dosis de ADCETRIS Si la neuropatía mejora a grado ≤1 para el día 8 del siguiente ciclo, reanude la administración de vincristina con la dosis completa
	Grado 3†	Discontinúe la vincristina
		Primera aparición: Suspenda la administración de ADCETRIS hasta la mejora a grado ≤2 y luego reinicie con 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg Segunda aparición: Suspenda hasta la mejora a grado ≤2 y luego reinicie con 0.8 mg/kg hasta un máximo de 80 mg Tercera aparición: Discontinúe ADCETRIS
Grado 4†	Discontinúe ADCETRIS y la vincristina	

(continuación)

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

Dosis recomendada de ADCETRIS de la Tabla 1*	Gravedad	Modificación de la dosis
Neutropenia		
1.8 mg/kg hasta un máximo de 180 mg cada 3 semanas	Grado 3 o 4	Disminuya la dosis a 1.2 mg/kg hasta un máximo de 120 mg cada 3 semanas en pacientes que no puedan iniciar un ciclo >5 semanas después del inicio del ciclo anterior (>2 semanas de retraso) debido a neutropenia

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

† La neuropatía periférica se evaluó mediante la escala de Balis

2.6 Instrucciones para la preparación y administración

Administración

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

Reconstitución

- Siga los procedimientos para la correcta manipulación y eliminación de fármacos peligrosos [consulte Referencias (15)].
- Utilice una técnica aséptica apropiada para la reconstitución y preparación de soluciones de administración de dosis.
- Determine el número de viales de 50 mg necesarios en función del peso del paciente y la dosis recetada [consulte Dosis y administración (2.1)].
- Reconstituya cada vial de 50 mg de ADCETRIS con 10.5 ml de agua estéril para inyección, Farmacopea de los Estados Unidos (United States Pharmacopeia, USP), para obtener una solución de dosis única que contenga 5 mg/ml de brentuximab vedotina.
- Dirija el flujo hacia la pared del vial y no directamente a la torta o al polvo.
- Gire suavemente el vial para facilitar la disolución. **NO LO AGITE.**
- Los medicamentos parenterales deben inspeccionarse visualmente para detectar partículas y cambio de color antes de su administración, siempre que la solución y el envase lo permitan. La solución reconstituida debe ser de transparente a ligeramente opalescente, incolora y no debe contener partículas visibles.
- Tras la reconstitución, diluya inmediatamente en una bolsa de infusión. Si no la diluye inmediatamente, almacene la solución a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) y úsela en las 24 horas siguientes a la reconstitución. **NO LA CONGELE.**
- Deseche la porción no utilizada que quede en el vial.

Disolución

- Calcule el volumen requerido de solución de ADCETRIS de 5 mg/ml reconstituida que se necesita.
- Retire esa cantidad del vial y añádala inmediatamente a una bolsa de infusión que contenga solución salina al 0.9 %, USP, solución glucosada al 5 %, USP, o solución láctica de Ringer, USP, para lograr una concentración final de 0.4 mg/ml a 1.8 mg/ml de brentuximab vedotina.
- Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución.
- Tras la disolución, infunda la solución de ADCETRIS inmediatamente. Si no la usa inmediatamente, almacene la solución a una temperatura de 2 °C a 8 °C (de 36 °F a 46 °F) y úsela en las 24 horas siguientes a la reconstitución. **NO LA CONGELE.**

3 FORMA FARMACÉUTICA Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 50 mg de brentuximab vedotina como una torta o polvo liofilizado estéril, de color blanco a blanquecino y sin conservantes en un vial de dosis única para reconstitución.

4 CONTRAINDICACIONES

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

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Neuropatía periférica

El tratamiento con ADCETRIS causa una neuropatía periférica que es predominantemente sensorial. También se informaron casos de neuropatía periférica motora. La neuropatía periférica inducida por ADCETRIS es acumulativa.

En los estudios de ADCETRIS como monoterapia, el 62 % de los pacientes presentaron algún grado de neuropatía. La mediana del tiempo hasta el inicio de cualquier grado fue de 3 meses (rango: de 0 a 12). De los pacientes que presentaron neuropatía, el 62 % tuvo una resolución completa, el 24 % tuvo una mejora parcial y el 14 % no tuvo mejora al momento de su última evaluación. La mediana del tiempo desde el inicio hasta la resolución o mejora de cualquier grado fue de 5 meses (rango: de 0 a 45). De los pacientes que informaron neuropatía, el 38 % tenía neuropatía residual al momento de su última evaluación [grado 1 (27 %), grado 2 (9 %), grado 3 (2 %)].

En el estudio ECHOLON-1 (estudio 5), el 67 % de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD presentaron algún grado de neuropatía. La mediana del tiempo hasta el inicio de cualquier grado fue de 2 meses (rango: de 0 a 7), de grado 2 fue de 3 meses (rango: de 0 a 6) y de grado 3 fue de 4 meses (rango: de <1 a 7). La mediana del tiempo desde el inicio hasta la resolución o mejora de cualquier grado fue de 2 meses (rango: de 0 a 32), de grado 2 fue de 3 meses (rango: de 0 a 28) y de grado 3 fue de 4 meses (rango: de 0 a 32). De estos pacientes, el 43 % tuvo una resolución completa, el 24 % tuvo mejora parcial (una disminución en la gravedad de uno o más grados desde el peor grado) y

el 33 % no tuvo mejora al momento de su última evaluación. Entre los pacientes con neuropatía residual al momento de su última evaluación (57 %), hubo pacientes que tuvieron neuropatía de grado 1 (36 %), grado 2 (16 %), grado 3 (4 %) o grado 4 (<1 %).

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

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

Monitoree a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía, como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, molestias, una sensación de quemazón, dolor neuropático o debilidad. Es posible que los pacientes que presenten una neuropatía periférica nueva o que empeora requieran un retraso o un cambio en la dosis, o la discontinuación de la administración de ADCETRIS [consulte Dosis y administración (2.3) y Reacciones adversas (6.1)].

5.2 Anafilaxia y reacciones a la infusión

Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión, incluida la anafilaxia, con ADCETRIS. Monitoree a los pacientes durante la infusión. Si se produce anafilaxia, discontinue de manera inmediata y permanente la administración de ADCETRIS y administre la terapia médica apropiada. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, interrumpa la infusión e inicie el tratamiento médico apropiado. Los pacientes que hayan presentado una reacción previa relacionada con la infusión deben recibir una medicación anticipada para las infusiones posteriores. La medicación anticipada puede incluir acetaminofeno, un antihistamínico y un corticoesteroide.

5.3 Toxicidades hematológicas

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

Inicie el tratamiento profiláctico principal con FEC-G a partir del ciclo 1 para los pacientes adultos que reciben ADCETRIS en combinación con quimioterapia para el LHC en estadio III o IV sin tratamiento previo, o para el LPCT sin tratamiento previo, y para los pacientes pediátricos que reciben ADCETRIS en combinación con quimioterapia para el LHC de alto riesgo sin tratamiento previo [consulte Dosis y administración (2.3) y Reacciones adversas (6.1)].

Monitoree los hemogramas completos antes de cada dosis de ADCETRIS. Monitoree con más frecuencia a los pacientes con neutropenia de grados 3 o 4. Monitoree para determinar si los pacientes tienen fiebre. Si se desarrolla neutropenia de grados 3 o 4, considere retrasar la dosis, reducirla, discontinuarla o administrar un tratamiento profiláctico con FEC-G con las próximas dosis de ADCETRIS [consulte Dosis y Administración (2.2, 2.3)].

5.4. Infecciones graves y oportunistas

Se han informado infecciones graves y oportunistas, tales como neumonía, bacteriemia y septicemia o choque séptico (incluso con resultados fatales) en pacientes tratados con ADCETRIS. Monitoree a los pacientes atentamente durante el tratamiento para detectar la aparición de posibles infecciones bacterianas, fúngicas o víricas.

5.5 Síndrome de lisis tumoral

Los pacientes con tumores de proliferación rápida y una carga tumoral alta pueden presentar un mayor riesgo de padecer síndrome de lisis tumoral. Monitoree atentamente a estos pacientes y tome las medidas apropiadas.

5.6 Aumento de la toxicidad en presencia de insuficiencia renal grave

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

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

La frecuencia de las reacciones adversas de grado ≥ 3 y muertes fue mayor en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave que en los pacientes con una función hepática normal. Evite el uso de ADCETRIS en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) [consulte Uso en poblaciones específicas (8.7)].

5.8 Hepatotoxicidad

Se produjeron casos graves y mortales de hepatotoxicidad en pacientes que recibieron ADCETRIS. Los casos fueron indicativos de lesión hepatocelular, incluidas elevaciones de las concentraciones de transaminasas o bilirrubina. Los casos se produjeron después de la primera dosis de ADCETRIS o tras la reexposición a ADCETRIS. Una enfermedad hepática preexistente, valores altos de las enzimas hepáticas al inicio y el uso de medicamentos concomitantes también pueden aumentar el riesgo. Monitoree las concentraciones de las enzimas hepáticas y la bilirrubina. Los pacientes que presentan hepatotoxicidad nueva, que empeora o que es recurrente podrían requerir un retraso de la dosis, un cambio en la dosis o la discontinuación de ADCETRIS.

5.9 Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se han informado casos mortales de infección por el virus JC que causaron LMP en pacientes tratados con ADCETRIS. La primera aparición de los síntomas se produjo

en diferentes momentos desde el inicio de la terapia con ADCETRIS. Algunos casos se produjeron a los 3 meses de la exposición inicial. Además de la terapia con ADCETRIS, otros posibles factores contribuyentes incluyen terapias previas y enfermedad subyacente que puede causar inmunodepresión. Considere el diagnóstico de LMP si algún paciente presenta signos y síntomas de anomalías en el sistema nervioso central de nueva aparición. Suspenda la dosis de ADCETRIS en caso de sospecha de LMP y discontinue la dosis de ADCETRIS si se confirma el diagnóstico de LMP.

5.10 Toxicidad pulmonar

Se han informado eventos mortales y graves de toxicidad pulmonar no infecciosa, como neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA). Monitoree a los pacientes para detectar signos y síntomas de toxicidad pulmonar, como tos y disnea. En el caso de síntomas pulmonares nuevos o el empeoramiento de estos, suspenda la dosis de ADCETRIS durante la evaluación y hasta que mejoren los síntomas.

5.11 Reacciones dermatológicas graves

Se han informado casos mortales y graves del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrólisis epidérmica tóxica (NET) con ADCETRIS. Si se presenta SSJ o NET, suspenda ADCETRIS y administre la terapia médica adecuada.

5.12 Complicaciones gastrointestinales

Se han informado eventos mortales y graves de pancreatitis aguda. Otras complicaciones gastrointestinales (GI) mortales y graves incluyen perforación, hemorragia, erosión, úlcera, obstrucción intestinal, enterocolitis, colitis neutropénica e íleo. El linfoma con afectación GI preexistente puede aumentar el riesgo de perforación. En el caso de síntomas GI nuevos o del empeoramiento de estos, incluido dolor abdominal intenso, realice una evaluación diagnóstica inmediata y trate según corresponda.

5.13 Hiperglucemia

Se han informado eventos graves de hiperglucemia, tales como nueva aparición de hiperglucemia, exacerbación de diabetes mellitus preexistente y cetoacidosis (incluidos desenlaces mortales) en pacientes tratados con ADCETRIS. En los estudios de ADCETRIS como monoterapia, el 8 % de los pacientes presentaron hiperglucemia de cualquier grado y el 6 % presentaron hiperglucemia de grado 3 o 4. La mediana del tiempo hasta el inicio de cualquier grado, o de grado 3 o 4, fue de 1 mes (rango: de 0 a 10). Se produjo hiperglucemia con más frecuencia en pacientes que tienen diabetes o un índice de masa corporal alto. Monitoree la glucosa en suero y si se produce hiperglucemia, administre medicamentos antihiperglucémicos, tal como esté indicado desde el punto de vista clínico.

5.14 Toxicidad embrionaria y fetal

Según el mecanismo de acción y los resultados obtenidos de estudios realizados en animales, ADCETRIS puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. No hay estudios adecuados y bien controlados de ADCETRIS en mujeres embarazadas. En los estudios de reproducción en animales, la brentuximab vedotina causó toxicidades embrionarias y fetales, incluidas una disminución significativa en la viabilidad embrionaria y malformaciones fetales con exposiciones maternas similares a la dosis clínica de 1.8 mg/kg cada tres semanas.

Indique a las mujeres con capacidad para procrear que eviten el embarazo durante el tratamiento con ADCETRIS y durante 6 meses después de la última dosis de ADCETRIS. Advierta a las mujeres con capacidad para procrear sobre el posible riesgo para el feto [consulte Uso en poblaciones específicas (8.1, 8.3)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la ficha técnica:

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

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Los siguientes datos reflejan la exposición a ADCETRIS de 931 pacientes adultos con LHC, incluidos 662 pacientes que recibieron ADCETRIS en combinación con quimioterapia en un ensayo aleatorizado controlado, 269 que recibieron ADCETRIS como monoterapia (167 en un ensayo aleatorizado controlado y 102 en un ensayo de un solo grupo), y de 296 pacientes pediátricos con LHC de alto riesgo que recibieron ADCETRIS en combinación con quimioterapia.

También se proporcionan datos que resumen la exposición a ADCETRIS de 347 pacientes con linfoma de células T, incluidos 223 pacientes con LPCT que recibieron ADCETRIS en combinación con quimioterapia en un ensayo aleatorizado controlado y doble ciego, 58 pacientes con LACGs que recibieron ADCETRIS como monoterapia en un ensayo de un solo grupo y 66 pacientes con LACGp o MF que expresa CD30 que recibieron ADCETRIS

como monoterapia en un ensayo aleatorizado controlado. ADCETRIS se administró por vía intravenosa con una dosis de 1.2 mg/kg cada 2 semanas en combinación con AVD, 1.8 mg/kg cada 3 semanas en combinación con AVEPC en pacientes pediátricos, 1.8 mg/kg cada 3 semanas en combinación con CHP o 1.8 mg/kg cada 3 semanas como monoterapia.

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

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

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

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

Linfoma de Hodgkin clásico en estadio III o IV sin tratamiento previo (estudio 5: ECHELON-1) Se evaluó ADCETRIS en combinación con AVD para el tratamiento de pacientes con LHc en estadio III o IV sin tratamiento previo en un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico de 1334 pacientes. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir hasta 6 ciclos de ADCETRIS + AVD o ABVD los días 1 y 15 de cada ciclo de 28 días. La dosis inicial recomendada de ADCETRIS fue de 1.2 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos, administrada aproximadamente 1 hora después de la finalización de la terapia con AVD. Un total de 1321 pacientes recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio (ADCETRIS + AVD: 662, ABVD: 659). La mediana del número de ciclos de tratamiento en cada grupo del estudio fue de 6 (rango: de 1 a 6); el 76 % de los pacientes del grupo de ADCETRIS + AVD recibieron 12 dosis de ADCETRIS [consulte Estudios clínicos (14.1)].

Después de que el 75 % de los pacientes hubieran iniciado el tratamiento del estudio, se recomendó el uso de un tratamiento profiláctico con FEC-G al iniciar el tratamiento para todos los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD en función de las tasas de neutropenia y neutropenia febril observadas [consulte Dosis y administración (2.2)]. De los 579 pacientes del grupo de ADCETRIS + AVD que no recibieron tratamiento profiláctico primario con FEC-G a partir del ciclo 1, el 96 % presentó neutropenia (el 21 % de grado 3; el 67 % de grado 4) y el 21 % tuvo neutropenia febril (el 14 % de grado 3; el 6 % de grado 4). De los 83 pacientes del grupo de ADCETRIS + AVD que recibieron tratamiento profiláctico primario con FEC-G a partir del ciclo 1, el 61 % presentó neutropenia (el 13 % de grado 3; el 27 % de grado 4) y el 11 % presentó neutropenia febril (el 8 % de grado 3; el 2 % de grado 4).

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

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

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

Tabla 4: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD con linfoma de Hodgkin clásico en estadio III o IV sin tratamiento previo (estudio 5: ECHELON-1)

Aparato o sistema Reacción adversa	ADCETRIS + AVD Total N = 662 % de pacientes			ABVD Total N = 659 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia*	98	11	<1	92	6	<1
Neutropenia*	91	20	62	89	31	42
Neutropenia febril	19	13	6	8	6	2
Trastornos gastrointestinales						
Estreñimiento	42	2	-	37	<1	<1
Vómitos	33	3	-	28	1	-
Diarrea	27	3	<1	18	<1	-
Estomatitis	21	2	-	16	<1	-
Dolor abdominal	21	3	-	10	<1	-
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica sensorial	65	10	<1	41	2	-
Neuropatía periférica motora	11	2	-	4	<1	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Pirexia	27	3	<1	22	2	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Dolor en los huesos	19	<1	-	10	<1	-
Dolor de espalda	3	<1	-	7	-	-

(continuación)

Tabla 4: Reacciones adversas informadas en $\geq 10\%$ de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD con linfoma de Hodgkin clásico en estadio III o IV sin tratamiento previo (estudio 5: ECHELON-1)

Aparato o sistema Reacción adversa	ADCETRIS + AVD Total N = 662 % de pacientes			ABVD Total N = 659 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Erupciones, sarpullidos y exantemas ^a	13	<1	<1	8	<1	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	12	1	-	19	2	-
Investigaciones						
Disminución del peso	22	<1	-	6	<1	-
Aumento de la alanina aminotransferasa	10	3	-	4	<1	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	18	<1	-	12	-	-
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	19	<1	-	12	<1	-

* Derivado de valores de laboratorio y datos de reacciones adversas; los datos se incluyen por su pertinencia clínica, independientemente de la tasa entre los grupos

^a El término agrupado incluye erupción maculopapular, erupción macular, erupción, erupción papular, erupción generalizada y erupción vesicular.

AVD = doxorubicina, vinblastina y dacarbazina

ABVD = doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina

Los eventos se clasificaron en grados utilizando los criterios comunes de terminología para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI) de los EE. UU., versión 4.03

Los eventos enumerados son aquellos que tienen una diferencia $\geq 5\%$ en la tasa entre los grupos de tratamiento

Linfoma de Hodgkin clásico (LHc) de alto riesgo sin tratamiento previo

Estudio 7: AHOD1331

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

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

Tabla 5: Reacciones adversas de grado 3 o 4 informadas en $\geq 2\%$ de los pacientes pediátricos con linfoma de Hodgkin clásico de alto riesgo sin tratamiento previo tratados con ADCETRIS + AVEPC en el estudio 7: AHOD1331

Categoría de órgano, aparato o sistema Término preferido	ADCETRIS + AVD Total N = 296 % de pacientes		ABVD Total N = 297 % de pacientes	
	Grado 3	Grado 4	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia	35	1.7	28	2
Neutropenia febril	28	3.4	31	1.7
Linfopenia	13	11	8	18
Trombocitopenia ^a	10	22	11	16
Neutropenia	8	43	4.4	36
Trastornos gastrointestinales				
Estomatitis	10	-	7	-
Náuseas	3.7	-	2	-
Vómitos	3.7	-	1.3	-
Diarrea	2.4	-	3	-
Colitis	2	0.3	0	-
Infecciones e infestaciones				
Infecciones ^b	9	2.7	7	3.4
Trastornos del sistema nervioso				
Neuropatía periférica sensorial	6	-	4.4	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Hipopotasemia	5	0.7	6	1
Hiponatremia	3.4	-	3	-
Disminución del apetito	2.7	-	1.7	-
Deshidratación	2.7	-	1	-
Trastornos hepato biliares				
Aumento de la alanina aminotransferasa	3.7	0.3	2.7	0.3
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Reacciones relacionadas con la infusión ^c	3	1	5	1

^a Incluye trombocitopenia y disminución del recuento de plaquetas

^b Incluye septicemia, infección relacionada con el dispositivo, infección cutánea, enterocolitis infecciosa, neumonía, apendicitis, celulitis, infección de las vías urinarias, infección por candida, infección de la mucosa, infección vaginal, infección de la herida, infección anorrectal, arteritis infecciosa, bacteriemia, infección en el lugar del catéter, colitis por Clostridioides difficile, gastroenteritis por norovirus, gingivitis, gripe H1N1, reactivación del herpes simple, miostitis infecciosa, bacteriemia por klebsiela, septicemia por klebsiela, meningitis, infección esofágica, candidiasis oral, osteomielitis, otitis media, choque séptico, infección por Serratia, sinusitis, infección de partes blandas, infección estafilocócica, vulvitis

^c Incluye reacción anafiláctica, hipersensibilidad, hipersensibilidad al fármaco, reacción relacionada con la infusión y broncoespasmo

Linfoma de Hodgkin clásico en la consolidación posterior al TCMH-auto (estudio 3: AETHERA) ADCETRIS se estudió en 329 pacientes con LHC con alto riesgo de recidiva o progresión posterior al TCMH-auto en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo en el que la dosis inicial y la pauta posológica recomendadas fueron de 1.8 mg/kg de ADCETRIS administrados por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, o placebo, durante un máximo de 16 ciclos. De los 329 pacientes inscritos, 327 (167 ADCETRIS, 160 placebo) recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. La mediana del número de ciclos de tratamiento en cada grupo del estudio fue de 15 (rango: de 1 a 16) y 80 pacientes (48 %) en el grupo de tratamiento con ADCETRIS recibieron 16 ciclos [consulte Estudios clínicos (14.1)].

Se siguieron las directrices internacionales estándar para la profilaxis de la infección por el virus del herpes simple (VHS), el virus de la varicela-zóster (VZV) y la neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (NPJ) después del TCMH-auto. En total, 312 pacientes (95 %) recibieron profilaxis para el VHS y el VZV con una mediana de duración de 11.1 meses (rango: de 0 a 20) y 319 pacientes (98 %) recibieron profilaxis para la NPJ con una mediana de duración de 6.5 meses (rango: de 0 a 20).

Las reacciones adversas que provocaron retrasos de la dosis en más del 5 % de los pacientes tratados con ADCETRIS fueron neutropenia (22 %), neuropatía periférica sensorial (16 %), infección de las vías respiratorias altas (6 %) y neuropatía periférica motora (6 %) [consulte Dosis y administración (2.3)]. Las reacciones adversas provocaron la discontinuación del tratamiento en el 32 % de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas que provocaron la discontinuación del tratamiento en 2 o más pacientes fueron neuropatía periférica sensorial (14 %), neuropatía periférica motora (7 %), síndrome de dificultad respiratoria aguda (1 %), parestesia (1 %) y vómitos (1 %). Se informaron reacciones adversas graves en el 25 % de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neumonía (4 %), pirexia (4 %), vómitos (3 %), náuseas (2 %), hepatotoxicidad (2 %) y neuropatía periférica sensorial (2 %).

Tabla 6: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en la consolidación posterior al TCMH-auto tratados con ADCETRIS (estudio 3: AETHERA)

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

(continuación)

Tabla 6: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en la consolidación posterior al TCMH-auto tratados con ADCETRIS (estudio 3: AETHERA)

Aparato o sistema Reacción adversa	ADCETRIS Total N = 167 % de pacientes			Placebo Total N = 160 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Prurito	12	1	-	8	-	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	12	1	-	6	-	-

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

Los eventos se clasificaron en grados utilizando los CTCAE del NCI, versión 4

Linfoma de Hodgkin clásico recidivante (estudio 1)

Se estudió ADCETRIS en 102 pacientes con LHC en un ensayo clínico de un solo grupo en el que la dosis inicial y la pauta posológica recomendadas fueron 1.8 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración del tratamiento fue de 9 ciclos (rango: de 1 a 16) [consulte Estudios clínicos (14.1)].

Las reacciones adversas que provocaron retrasos de la dosis en más del 5 % de los pacientes tratados con ADCETRIS fueron neutropenia (16 %) y neuropatía periférica sensorial (13 %) [consulte Dosis y administración (2.3)]. Las reacciones adversas provocaron la discontinuación del tratamiento en el 20 % de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas que provocaron la discontinuación del tratamiento en 2 o más pacientes fueron neuropatía periférica sensorial (6 %) y neuropatía periférica motora (3 %). Se informaron reacciones adversas graves en el 25 % de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron neuropatía periférica motora (4 %), dolor abdominal (3 %), embolia pulmonar (2 %), neumonitis (2 %), neumotórax (2 %) y pirexia (2 %).

Tabla 7: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico recidivante (estudio 1)

Aparato o sistema Reacción adversa	LHC Total N = 102 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia*	54	15	6
Anemia*	33	8	2
Trombocitopenia*	28	7	2
Linfadenopatía	11	-	-
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía periférica sensorial	52	8	-
Neuropatía periférica motora	16	4	-
Dolor de cabeza	19	-	-
Mareos	11	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	49	3	-
Pirexia	29	2	-
Escalofríos	13	-	-
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores	47	-	-
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	42	-	-
Diarrea	36	1	-
Dolor abdominal	25	2	1
Vómitos	22	-	-
Estreñimiento	16	-	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	27	-	-
Prurito	17	-	-
Alopecia	13	-	-
Sudoraciones nocturnas	12	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	25	-	-
Disnea	13	1	-
Dolor orofaríngeo	11	-	-

(continuación)

Tabla 7: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes con linfoma de Hodgkin clásico recidivante (estudio 1)

Aparato o sistema Reacción adversa	LHc Total N = 102 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Artralgia	19	-	-
Mialgia	17	-	-
Dolor de espalda	14	-	-
Dolor en las extremidades	10	-	-
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	14	-	-
Ansiedad	11	2	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	11	-	-

* Derivado de los valores de laboratorio y de los datos de reacciones adversas. Los eventos se clasificaron en grados utilizando los CTCAE del NCI, versión 3.0

Linfoma anaplásico de células grandes sistémico u otros linfomas periféricos de células T con expresión de CD30 sin tratamiento previo (estudio 6, ECHELON-2)

Se evaluó ADCETRIS en combinación con CHP en pacientes con LPCT con expresión de CD30 sin tratamiento previo en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación y controlado con tratamiento activo. Los pacientes fueron aleatorizados para recibir ADCETRIS + CHP o CHOP durante entre 6 y 8 ciclos de 21 días. ADCETRIS se administró el día 1 de cada ciclo, con una dosis inicial de 1.8 mg/kg por vía intravenosa durante 30 minutos, aproximadamente 1 hora después de la finalización de la administración de CHP [consulte Estudios clínicos (14.2)]. El ensayo requirió transaminasas hepáticas ≤3 veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN), bilirrubina total ≤1.5 veces el ULN y creatinina sérica ≤2 veces el ULN, y se excluyó a los pacientes con neuropatía periférica de grado 2 o superior.

Se trató a un total de 449 pacientes (223 con ADCETRIS + CHP, 226 con CHOP), con 6 ciclos previstos en el 81 % de ellos. En el grupo de ADCETRIS + CHP, el 70 % de los pacientes recibieron 6 ciclos y el 18 % recibieron 8 ciclos. Se administró un tratamiento profiláctico primario con FEC-G a 34 % de los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP y al 27 % de los pacientes tratados con CHOP.

Se produjeron reacciones adversas mortales en el 3 % de los pacientes del grupo de A + CHP y en el 4 % de los pacientes del grupo de CHOP, en su mayoría por infección. Se informaron reacciones adversas graves en el 38 % de los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP y en el 35 % de los pacientes tratados con CHOP. Las reacciones adversas graves que se produjeron en >2 % de los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP incluyeron neutropenia febril (14 %), neumonía (5 %), pirexia (4 %) y septicemia (3 %).

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

Entre quienes recibieron ADCETRIS + CHP, las reacciones adversas provocaron retrasos de la dosis de ADCETRIS en el 25 % de los pacientes, reducción de la dosis en el 9 % (con mayor frecuencia por neuropatía periférica) y discontinuación de la administración de ADCETRIS con o sin los demás componentes en el 7 % (con mayor frecuencia por neuropatía periférica e infección).

Tabla 8: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes con LPCT con expresión de CD30 sin tratamiento previo tratados con ADCETRIS + CHP (estudio 6: ECHELON-2)

Aparato o sistema Reacción adversa	ADCETRIS + CHP Total N = 223 % de pacientes			CHOP Total N = 226 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia*	66	13	<1	59	12	<1
Neutropenia*	59	17	22	58	14	22
Linfopenia*	51	18	1	57	19	4
Neutropenia febril	19	17	2	16	12	4
Trombocitopenia*	17	3	3	13	3	2
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	46	2	-	39	2	-
Diarrea	38	6	-	20	<1	-
Mucositis	30	2	<1	27	3	-
Estreñimiento	29	<1	<1	30	1	-
Vómitos	26	<1	-	17	2	-
Dolor abdominal 1	17	1	-	13	<1	-

(continuación)

Tabla 8: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes con LPCT con expresión de CD30 sin tratamiento previo tratados con ADCETRIS + CHP (estudio 6: ECHELON-2)

Aparato o sistema Reacción adversa	ADCETRIS + CHP Total N = 223 % de pacientes			CHOP Total N = 226 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica	52	3	<1	55	4	-
Dolor de cabeza	15	<1	-	15	<1	-
Mareos	13	-	-	9	<1	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga o astenia	35	2	-	29	2	-
Pirexia	26	1	<1	19	-	-
Edema	15	<1	-	12	<1	-
Infecciones e infestaciones						
Infección de las vías respiratorias superiores	14	<1	-	15	<1	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Alopecia	26	-	-	25	1	-
Erupción cutánea	16	1	<1	14	1	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Mialgia	11	-	-	8	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	15	2	-	11	2	-
Tos	13	<1	-	10	-	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	17	14	-	12	1	-
Hipopotasemia	12	-	-	8	<1	<1
Investigaciones						
Disminución del peso	12	<1	-	8	<1	-
Trastornos psiquiátricos						
Insomnio	11	-	-	14	-	-

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

La tabla incluye una combinación de términos agrupados y no agrupados. CHP = ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona; CHOP = ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina y prednisona

Los eventos se clasificaron en grados utilizando los criterios comunes de terminología para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI) de los EE. UU., versión 4.03

Linfoma anaplásico de células grandes sistémico recidivante (estudio 2)

Se estudió ADCETRIS en 58 pacientes con LAGCs en un ensayo clínico de un solo grupo en el que la dosis inicial y la pauta posológica recomendadas fueron 1.8 mg/kg por vía intravenosa cada 3 semanas. La mediana de la duración del tratamiento fue de 7 ciclos (rango: de 1 a 16) [consulte Estudios clínicos (14.2)].

Las reacciones adversas que provocaron retrasos de la dosis en más del 5 % de los pacientes tratados con ADCETRIS fueron neutropenia (12 %) y neuropatía periférica sensorial (7 %) [consulte Dosis y administración (2.3)]. Las reacciones adversas provocaron la discontinuación del tratamiento en el 19 % de los pacientes tratados con ADCETRIS. La reacción adversa que provocó la discontinuación del tratamiento en 2 o más pacientes fue neuropatía periférica sensorial (5 %). Se informaron reacciones adversas graves en el 41 % de los pacientes tratados con ADCETRIS. Las reacciones adversas graves más frecuentes fueron choque séptico (3 %), arritmia supraventricular (3 %), dolor en las extremidades (3 %) e infección urinaria (3 %).

Tabla 9: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico recidivante (estudio 2)

Aparato o sistema Reacción adversa	LAGCs Total N = 58 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático			
Neutropenia*	55	12	9
Anemia*	52	2	-
Trombocitopenia*	16	5	5
Linfadenopatía	10	-	-
Trastornos del sistema nervioso			
Neuropatía periférica sensorial	53	10	-
Dolor de cabeza	16	2	-
Mareos	16	-	-

(continuación)

Tabla 9: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico recidivante (estudio 2)

Aparato o sistema Reacción adversa	LACGs Total N = 58 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración			
Fatiga	41	2	-
Pirexia	38	2	-
Escalofríos	13	-	-
Dolor	28	-	5
Edema periférico	16	-	-
Infecciones e infestaciones			
Infección de las vías respiratorias superiores	12	-	-
Trastornos gastrointestinales			
Náuseas	38	2	-
Diarrea	29	3	-
Vómitos	17	3	-
Estreñimiento	19	2	-
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo			
Erupción cutánea	41	-	-
Prurito	19	-	-
Alopecia	14	-	-
Piel seca	10	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos			
Tos	17	-	-
Disnea	19	2	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo			
Mialgia	16	2	-
Dolor de espalda	10	2	-
Dolor en las extremidades	10	2	2
Espasmos musculares	10	2	-
Trastornos psiquiátricos			
Insomnio	16	-	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición			
Disminución del apetito	16	2	-
Investigaciones			
Disminución del peso	12	3	-

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

Los eventos se clasificaron en grados utilizando los CTCAE del NCI, versión 3.0

Linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario y micosis fungoide que expresa CD30 (estudio 4: ALCANZA)

ADCETRIS se estudió en 131 pacientes con LACGcp o MF que expresa CD30 que requirieron terapia sistémica en un ensayo clínico aleatorizado, abierto y multicéntrico en el que la dosis inicial y la pauta posológica recomendadas fueron 1.8 mg/kg de ADCETRIS por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, o de 5 a 50 mg de metotrexato por vía oral una vez por semana o 300 mg/m² de bexaroteno por vía oral una vez al día, a elección del médico.

De los 131 pacientes inscritos, 128 (66 con brentuximab vedotina, 62 según la elección del médico) recibieron al menos una dosis del tratamiento del estudio. La mediana del número de ciclos de tratamiento en el grupo de tratamiento con ADCETRIS fue de 12 (rango: de 1 a 16), en comparación con 3 (rango: de 1 a 16) y 6 (rango: de 1 a 16) en los grupos de tratamiento con metotrexato y bexaroteno, respectivamente. Veinticuatro (24) pacientes (36 %) en el grupo de tratamiento con ADCETRIS recibieron 16 ciclos, en comparación con 5 pacientes (8 %) en el grupo de elección del médico [consulte Estudios clínicos (14.2)].

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

Tabla 10: Reacciones adversas informadas en ≥10 % de los pacientes tratados con ADCETRIS con LACGcp o MF que expresa CD30 (estudio 4: ALCANZA)

Aparato o sistema Reacción adversa	ADCETRIS Total N = 66 % de pacientes			Placebo Total N = 62 % de pacientes		
	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4	Cualquier grado	Grado 3	Grado 4
Trastornos de la sangre y del sistema linfático						
Anemia*	62	-	-	65	5	-
Neutropenia*	21	3	2	24	5	-
Trombocitopenia*	15	2	2	2-	-	-
Trastornos del sistema nervioso						
Neuropatía periférica sensorial	45	4	-	2	-	-
Trastornos gastrointestinales						
Náuseas	36	2	-	13	-	-
Diarrea	29	3	-	6	-	-
Vómitos	17	2	-	5	-	-
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración						
Fatiga	29	5	-	27	2	-
Pirexia	17	-	-	18	2	-
Edema periférico	11	-	-	10	-	-
Astenia	11	2	-	8	-	2
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo						
Prurito	17	2	-	13	3	-
Alopecia	15	-	-	3	-	-
Erupción maculopapular	11	2	-	5	-	-
Prurito generalizado	11	2	-	2	-	-
Trastornos del metabolismo y de la nutrición						
Disminución del apetito	15	-	-	5	-	-
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo						
Artralgia	12	-	-	6	-	-
Mialgia	12	-	-	3	-	-
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos						
Disnea	11	-	-	-	-	1

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

^a Metotrexato o bexaroteno, a elección del médico

Los eventos se clasificaron en grados utilizando los criterios comunes de terminología para eventos adversos (Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE) del Instituto Nacional del Cáncer (National Cancer Institute, NCI) de los EE. UU., versión 4.03

Reacciones adversas importantes adicionales

Reacciones a la infusión

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

En un estudio de ADCETRIS en combinación con AVD (estudio 5, ECHELON-1), se informaron reacciones relacionadas con la infusión en 57 pacientes (9 %) del grupo tratado con ADCETRIS + AVD. Se informaron eventos de grado 3 en 3 de los 57 pacientes tratados con ADCETRIS + AVD que presentaron reacciones relacionadas con la infusión. La reacción adversa más frecuente (≥2 %) asociada a las reacciones relacionadas con la infusión fueron las náuseas (2 %).

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

Toxicidad pulmonar

En un ensayo en pacientes con LHC que estudió ADCETRIS con bleomicina como parte de un régimen combinado, la tasa de toxicidad pulmonar no infecciosa fue mayor que la incidencia histórica informada con ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina). Por lo general, los pacientes informaron tos y disnea. Se observó infiltración o inflamación intersticial en las radiografías y en las imágenes por tomografía computarizada del tórax. La mayoría de los pacientes respondieron a los corticosteroides. El uso concomitante de ADCETRIS con bleomicina está contraindicado [consulte Contraindicaciones (4)].

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

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

También se informaron casos de toxicidad pulmonar en pacientes que recibieron ADCETRIS como monoterapia. En el estudio 3 (AETHERA), se informó toxicidad pulmonar en 8 pacientes (5 %) del grupo tratado con ADCETRIS y en 5 pacientes (3 %) del grupo que recibió placebo.

Inmunogenicidad: reacciones adversas asociadas a anticuerpos antifármacos

Durante el tratamiento en pacientes con LHC recidivante o refractario y con LACG sistémico recidivante o refractario en los estudios 1 y 2, dos de los pacientes (1 %) con anticuerpos positivos de forma persistente presentaron reacciones adversas indicativas de reacciones a la infusión que provocaron la discontinuación del tratamiento [consulte *Advertencias y precauciones (5.2)*]. En general, se observó una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión en pacientes que desarrollaron anticuerpos positivos de forma persistente [consulte *Farmacología clínica (12.6)*].

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se identificaron las siguientes reacciones adversas durante el uso posterior a la aprobación de ADCETRIS. Dado que estas reacciones son notificadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible calcular de forma fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: neutropenia febril [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Trastornos gastrointestinales: pancreatitis aguda y complicaciones gastrointestinales (incluidos los desenlaces mortales) [consulte *Advertencias y precauciones (5.12)*].

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

Infecciones: LMP [consulte *Recuadro de advertencia, advertencias y precauciones (5.9)*], infecciones graves y oportunistas [consulte *Advertencias y precauciones (5.4)*].

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperglucemia [consulte *Advertencias y precauciones (5.13)*].

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: toxicidad pulmonar no infecciosa, lo que incluye neumonitis, enfermedad pulmonar intersticial y SDR (algunos casos con desenlace mortal) [consulte *Advertencias y precauciones (5.10)* y *Reacciones adversas (6.1)*].

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Necrólisis epidérmica tóxica, incluidos desenlaces mortales [consulte *Advertencias y precauciones (5.11)*].

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Efectos de otros fármacos sobre ADCETRIS

Inhibidores de CYP3A4: la administración concomitante de ADCETRIS con ketoconazol, un inhibidor potente de CYP3A4, aumentó la exposición a la MMAE [consulte *Farmacología clínica (12.3)*], lo que puede aumentar el riesgo de presentar reacciones adversas. Monitoree atentamente las reacciones adversas cuando se administre ADCETRIS en forma concomitante con inhibidores potentes de CYP3A4.

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Resumen de riesgos

En función de los hallazgos en estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, ADCETRIS puede causar daño fetal [consulte *Farmacología clínica (12.1)*]. En estudios de reproducción en animales, la administración de brentuximab vedotina a ratas preñadas durante la organogénesis con dosis similares a la dosis clínica de 1.8 mg/kg cada tres semanas causó toxicidades embrionarias y fetales, incluidas malformaciones congénitas [consulte *Datos*]. Los datos disponibles de casos clínicos sobre el uso de ADCETRIS en mujeres embarazadas son insuficientes para informar sobre un riesgo asociado al fármaco de resultados adversos en el desarrollo. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

Se desconoce el riesgo de base estimado de que se produzcan defectos congénitos importantes y aborto natural en la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de base de que se produzcan defectos congénitos, pérdida del embarazo u otros resultados adversos. En la población estadounidense en general, el riesgo de base estimado de que se produzcan defectos congénitos importantes y abortos naturales en embarazos reconocidos clínicamente es del 2 % al 4 % y del 15 % al 20 %, respectivamente.

Datos

Datos en animales

En un estudio de desarrollo embrionario y fetal, ratas preñadas recibieron 2 dosis intravenosas de 0.3, 1, 3 o 10 mg/kg de brentuximab vedotina durante el período de organogénesis (una vez cada una, los días de embarazo 6 y 13). Se observaron toxicidades embrionarias y fetales inducidas por el fármaco principalmente en animales tratados con 3 y 10 mg/kg del fármaco e incluyeron aumento de la reabsorción temprana ($\geq 99\%$), pérdida posterior a la implantación ($\geq 99\%$), disminución del número de fetos vivos y malformaciones externas (es decir, hernias umbilicales y malrotación de las patas traseras). La exposición sistémica a la dosis de brentuximab vedotina de 3 mg/kg en animales es aproximadamente la misma que la de los pacientes con LHC o LACGs que recibieron la dosis recomendada de 1.8 mg/kg cada tres semanas.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgos

No hay información sobre la presencia de brentuximab vedotina en la leche materna, los efectos en el lactante o los efectos en la producción de leche. Debido al potencial de ADCETRIS de provocar reacciones adversas graves en niños lactantes, incluidas citopenias y toxicidades neurológicas o gastrointestinales, indique a las pacientes que no se recomienda la lactancia durante el tratamiento con ADCETRIS.

8.3 Mujeres y hombres con capacidad para procrear

Según los hallazgos en estudios en animales y el mecanismo de acción del fármaco, ADCETRIS puede causar daño fetal [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Prueba para la detección del embarazo

Verifique si las mujeres con capacidad para procrear están embarazadas antes de iniciar la terapia con ADCETRIS.

Anticoncepción

Mujeres

Indique a las mujeres con capacidad para procrear que eviten el embarazo durante el tratamiento con ADCETRIS y durante 6 meses después de la última dosis de ADCETRIS. Indique a las mujeres que informen el embarazo de inmediato [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.1)*].

Hombres

ADCETRIS puede dañar los espermatozoides y el tejido testicular, dando lugar a posibles anomalías genéticas. Los hombres con parejas sexuales femeninas con capacidad para procrear deben usar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con ADCETRIS y durante 6 meses después de la última dosis de ADCETRIS [consulte *Toxicología no clínica (13.1)*].

Infertilidad

Hombres

En función de los hallazgos en ratas, la fertilidad masculina puede verse afectada por el tratamiento con ADCETRIS [consulte *Toxicología no clínica (13.1)*].

8.4 Uso pediátrico

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

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

Se establecieron la seguridad y la eficacia de ADCETRIS en pacientes pediátricos a partir de 2 años con LHC de alto riesgo sin tratamiento previo en combinación con quimioterapia con doxorubicina, vincristina, etopósido, prednisona y ciclofosfamida.

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

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

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

Se evaluaron, pero no se establecieron la seguridad y la eficacia de ADCETRIS en combinación con etopósido (E), prednisona (P) y doxorubicina (A)/ciclofosfamida (C), prednisona (P) y dacarbazina (Dac) (AEP/CAPDac) en función de un ensayo abierto, de un solo grupo (NCT01920932) en 77 pacientes, que incluyó a 48 pacientes pediátricos de 6 a menos de 17 años con LHC de alto riesgo sin tratamiento previo (IIB, IIB IVA o IVB). No se identificaron señales de seguridad nuevas en este estudio.

LH clásico (LHC) recidivante o refractario

ADCETRIS en combinación con gemcitabina

Se evaluaron, pero no se establecieron la seguridad y la eficacia de ADCETRIS en combinación con gemcitabina en función de un estudio (NCT01780662) en 45 pacientes que incluyó a 18 pacientes pediátricos de 5 a menos de 17 años con LHC recidivante o resistente al tratamiento. No se identificaron señales de seguridad nuevas en este estudio.

ADCETRIS como monoterapia

Se evaluaron, pero no se establecieron la seguridad y la eficacia de ADCETRIS como monoterapia en función de un estudio (NCT01492088) en 36 pacientes que incluyó a 15 pacientes pediátricos de 8 a menos de 17 años con LHC recidivante o refractario. No se identificaron señales de seguridad nuevas en este estudio.

LACG sistémico (LACGs) recidivante o refractario

ADCETRIS como monoterapia

Se evaluaron, pero no se establecieron la seguridad y la eficacia de ADCETRIS como monoterapia en función de un estudio (NCT01492088) en 36 pacientes que incluyó a 16 pacientes pediátricos de 7 a menos de 17 años con LACGs. No se identificaron señales de seguridad nuevas en este estudio.

LACG con mutación del gen ALK recién diagnosticado

Se evaluaron, pero no se establecieron la seguridad y la eficacia de ADCETRIS en combinación con ciclos alternados de quimioterapia: A (dexametasona, ifosfamida, metotrexato, etopósido, citarabina) y B (dexametasona, metotrexato, ciclofosfamida, doxorubicina), administrados cada 21 días durante un total de 6 ciclos, en función de un estudio (NCT01979536) en 67 pacientes que incluyó a 61 pacientes pediátricos de 2 a menos de 17 años con LACG con mutación del gen ALK recién diagnosticado. No se identificaron señales de seguridad nuevas en este estudio.

8.5 Uso geriátrico

En el ensayo clínico de ADCETRIS en combinación con AVD para pacientes con LHC en estadio III o IV sin tratamiento previo (estudio 5: ECHELON-1), el 9 % de los pacientes tratados con ADCETRIS + AVD tenían 65 años o más. La mayor edad fue un factor de riesgo de neutropenia febril, que se produjo en el 39 % de los pacientes que tenían 65 años o más frente al 17 % de los pacientes menores de 65 años que recibieron ADCETRIS + AVD [consulte *Dosis y administración (2.3)*]. El ensayo ECHELON-1 no contuvo suficiente información sobre los pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes [consulte *Estudios clínicos (14.1)*].

En el ensayo clínico de ADCETRIS en combinación con CHP para pacientes con LPCT que expresa CD30 sin tratamiento previo (estudio 6: ECHELON-2), el 31 % de los pacientes tratados con ADCETRIS + CHP tenían 65 años o más. Entre los pacientes de mayor edad, el 74 % tuvo reacciones adversas de grado ≥ 3 y el 49 % tuvo reacciones adversas graves. Entre los pacientes de menos de 65 años, el 62 % tuvo reacciones adversas de grado ≥ 3 y el 33 % tuvo reacciones adversas graves. La mayor edad fue un factor de riesgo de neutropenia febril, que se produjo en el 29 % de los pacientes que tenían 65 años o más frente al 14 % de los pacientes menores de 65 años.

Otros ensayos clínicos de ADCETRIS en pacientes con LHC (estudio 1; estudio 3: AETHERA) y LAGCs (estudio 2) no incluyeron un número suficiente de pacientes de 65 años o más para determinar si responden de forma diferente a los pacientes más jóvenes.

En el ensayo clínico de ADCETRIS en pacientes con LAGCp o MF que expresa CD30 (estudio 4: ALCANZA), el 42 % de los pacientes tratados con ADCETRIS tenían 65 años o más. No se observaron diferencias significativas en la seguridad o la eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes.

8.6 Insuficiencia renal

Evite el uso de ADCETRIS en pacientes con insuficiencia renal grave (CrCl <30 ml/min) [consulte Advertencias y precauciones (5.6) y Farmacología clínica (12.3)]. No es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal leve (CrCl >50–80 ml/min) o moderada (CrCl 30–50 ml/min).

8.7 Insuficiencia hepática

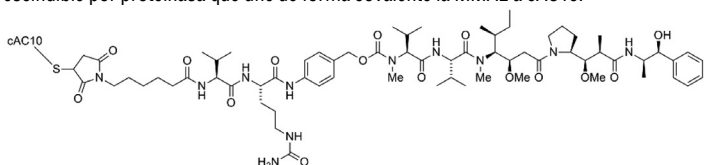
Evite el uso de ADCETRIS en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) [consulte Advertencias y precauciones (5.7) y Farmacología clínica (12.3)]. Se requiere una reducción de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) [consulte Dosis y administración (2.1)].

10 SOBREDOSIS

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de ADCETRIS. En caso de sobredosis, se debe monitorear atentamente al paciente para detectar reacciones adversas, especialmente neutropenia, y se debe administrar un tratamiento de apoyo.

11 DESCRIPCIÓN

ADCETRIS (brentuximab vedotina) es un conjugado anticuerpo-fármaco (CAF) dirigido a CD30 que consta de tres componentes: 1) el anticuerpo IgG1 quimérico cAC10, específico para CD30 humano, 2) el agente disruptor de microtúbulos MMAE y 3) un conector escindible por proteinasa que une de forma covalente la MMAE a cAC10.



La brentuximab vedotina tiene un peso molecular aproximado de 153 kDa. Aproximadamente 4 moléculas de MMAE están unidas a cada molécula de anticuerpo. La brentuximab vedotina se produce por la conjugación química del anticuerpo y los componentes de moléculas pequeñas. El anticuerpo es producido por células de mamíferos (ovario de hámster chino) y los componentes de moléculas pequeñas son producidos por síntesis química.

ADCETRIS (brentuximab vedotina) para inyección se suministra como una torta o polvo liofilizado de color blanco a blanquecino y sin conservantes en un vial de dosis única. Tras la reconstitución con 10.5 ml de agua estéril para inyección, USP, se produce una solución que contiene 5 mg/ml de brentuximab vedotina. El medicamento reconstituido contiene 70 mg/ml de trehalosa dihidrato, 5.6 mg/ml de citrato de sodio dihidrato, 0.21 mg/ml de ácido cítrico monohidrato y 0.20 mg/ml de polisorbato 80 y agua para inyección. El pH es de aproximadamente 6.6.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

La proteína CD30 es miembro de la familia de receptores del factor de necrosis tumoral y se expresa en la superficie de las células de LAGCs y en las células de Hodgkin-Reed Sternberg (HRS) en el LHC. La CD30 se expresa de forma variable en otros linfomas de linfocitos T. La expresión de CD30 en tejidos y células sanos es limitada. Los datos in vitro sugieren que la señalización a través de la unión CD30-CD30L puede afectar la supervivencia y la proliferación celulares.

La brentuximab vedotina es un CAF. El anticuerpo es una IgG1 quimérica anti-CD30. La molécula pequeña, MMAE, es un agente disruptor de microtúbulos. La MMAE se une de forma covalente al anticuerpo a través de un conector. Los datos no clínicos sugieren que la actividad antineoplásica de ADCETRIS se debe a la unión del CAF con las células que expresan CD30, seguida de la internalización del complejo CAF-CD30 y la liberación de MMAE por medio de la escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos del interior de la célula, lo que induce la detención del ciclo celular y la muerte celular por apoptosis. Además, los datos in vitro proporcionan evidencia de fagocitosis celular dependiente de anticuerpos (antibody-dependent cellular phagocytosis, ADCP).

12.2 Farmacodinámica

Electrofisiología cardíaca

Con la dosis recomendada de 1.8 mg/kg, la brentuximab vedotina no tuvo una prolongación importante del intervalo QTc (>10 ms).

12.3 Farmacocinética

La farmacocinética de la brentuximab vedotina se evaluó en la monoterapia y la quimioterapia combinada en pacientes con neoplasias malignas hematológicas. La farmacocinética de la brentuximab vedotina en la terapia combinada fue similar a la de la monoterapia. El anticuerpo total y el CAF tuvieron perfiles farmacocinéticos similares. Se presentan la farmacocinética del CAF y de la MMAE.

CAF

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

- 1.8 mg/kg c/3 sem.: el equilibrio estacionario se alcanzó en un plazo de 21 días y se observó una acumulación mínima o nula de CAF.
- 1.2 mg/kg c/2 sem.: el equilibrio estacionario se alcanzó en un plazo de 56 días; se observó una acumulación de 1.27 veces (área bajo la curva [area under the curve, AUC] a los 14 días).

MMAE

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

- 1.8 mg/kg c/3 sem.: el equilibrio estacionario se alcanzó en un plazo de 21 días.
- 1.2 mg/kg c/2 sem.: el equilibrio estacionario se alcanzó en un plazo de 56 días.

Distribución

En seres humanos, la media del volumen de distribución en equilibrio estacionario fue de aproximadamente 6-10 l para el CAF.

In vitro, la unión de la MMAE a proteínas plasmáticas de seres humanos osciló entre el 68 % y el 82 %. No es probable que la MMAE desplace o sea desplazada por fármacos con alta afinidad a proteínas.

Eliminación

La eliminación del CAF mostró una disminución multiexponencial con una semivida de aproximadamente 4 a 6 días.

La eliminación de la MMAE mostró una disminución monoexponencial con una semivida de aproximadamente 3 o 4 días. La eliminación de la MMAE pareció estar limitada por su tasa de liberación del CAF.

Metabolismo

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

Excreción

Después de una dosis única de 1.8 mg/kg de ADCETRIS en pacientes, aproximadamente el 24% de la MMAE total administrada se recuperó en orina y heces en un periodo de 1 semana. Aproximadamente el 72 % de esta se recuperó en heces y la mayoría se excretó sin modificar.

Poblaciones específicas

El sexo y la raza no tienen un efecto significativo sobre la farmacocinética de la brentuximab vedotina.

Pacientes pediátricos

Se evaluó la farmacocinética de la brentuximab vedotina y la MMAE en 65 pacientes pediátricos de 3 a <6 años (N = 3), de 6 a <12 años (N = 30) y de 12 a <17 años (N = 32). Tras la dosis recomendada de 1.8 mg/kg de brentuximab vedotina c/3 sem., la concentración promedio (C_{prom}) en equilibrio estacionario normalizada por la dosis de brentuximab vedotina en pacientes de 12 a <17 años fue generalmente coherente con la de los pacientes adultos a los que se administró 1.2 mg/kg de brentuximab vedotina c/2 sem. La mediana del AUC del CAF fue un 22 % inferior en los pacientes de 6 a <12 años (mediana [rango] de peso corporal = 28.8 kg [16.2, 80.8 kg]) y un 37 % inferior en los pacientes de 3 a <6 años (mediana [rango] de peso corporal = 17.0 kg [10.7, 31.1 kg]), respectivamente, en comparación con la de los pacientes de 12 a <17 años (mediana [rango] de peso corporal = 52.7 kg [28.5, 123.9 kg]). El AUC de la MMAE fue un 25 % inferior en los pacientes de 6 a <12 años y un 41 % inferior en los pacientes de 3 a <6 años, respectivamente, en comparación con la de los pacientes de 12 a <17 años. Después de tener en cuenta el peso corporal, otros factores como la edad, el sexo, la raza y la albúmina al inicio no tuvieron ningún efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética del CAF y la MMAE en pacientes pediátricos de 3 a <17 años.

Insuficiencia renal

Se evaluó la farmacocinética de la brentuximab vedotina y la MMAE después de la administración de 1.2 mg/kg de ADCETRIS a pacientes con insuficiencia renal leve (CrCl >50–80 ml/min; n = 4), moderada (CrCl 30–50 ml/min; n = 3) y grave (CrCl <30 ml/min; n = 3). El AUC de la MMAE fue aproximadamente 2 veces mayor en los pacientes con insuficiencia renal grave que en los pacientes con función renal normal y no tuvo una alteración significativa en los pacientes con insuficiencia renal leve o moderada.

Insuficiencia hepática

Se evaluó la farmacocinética de la brentuximab vedotina y la MMAE después de la administración de 1.2 mg/kg de ADCETRIS a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A; n = 1), moderada (Child-Pugh B; n = 5) y grave (Child-Pugh C; n = 1). El AUC de la MMAE fue aproximadamente 2.3 veces mayor en los pacientes con insuficiencia hepática que en los pacientes con función hepática normal.

Estudios de interacción farmacológica

Efectos de otros fármacos sobre ADCETRIS

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

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

Efectos de ADCETRIS sobre otros fármacos

La administración concomitante de ADCETRIS no afectó la exposición al midazolam, un sustrato de CYP3A4.

Los estudios in vitro con microsomas hepáticos humanos indican que la MMAE inhibe el CYP3A4/5, pero no otras isoformas del CYP450. La MMAE no indujo ninguna enzima importante del CYP450 en hepatocitos humanos.

Los estudios in vitro indican que la MMAE es un sustrato y no un inhibidor de la glucoproteína P (gp-P) transportadora de eflujo.

12.6 Inmunogenicidad

La incidencia de anticuerpos antifármaco observada depende en gran medida de la sensibilidad y la especificidad del análisis. Las diferencias en los métodos de análisis impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de los anticuerpos antifármaco (AAF) en los estudios descritos a continuación con la incidencia de los AAF en otros estudios, incluidos los de ADCETRIS o de otros productos con brentuximab vedotina.

Entre los pacientes adultos con LHC recidivante o refractario y LACG sistémico recidivante o refractario en los estudios 1 y 2 [consulte Estudios clínicos (14.1) y (14.3)], el 37 % (58/156) de los pacientes que se sometieron a pruebas de detección de anticuerpos antibrexitumab vedotina desarrollaron AAF emergentes del tratamiento (o anticuerpos antibrexitumab vedotina). Aproximadamente el 7 % de los pacientes en estos ensayos desarrollaron anticuerpos positivos de forma persistente (prueba con resultado positivo en más de 2 puntos temporales) y el 30 % desarrollaron anticuerpos positivos de forma transitoria (resultados positivos en 1 o 2 puntos temporales posteriores al inicio). Dos de los pacientes (1 %) con anticuerpos positivos de forma persistente presentaron reacciones adversas coherentes con reacciones a la infusión que provocaron la discontinuación del tratamiento. En general, se observó una mayor incidencia de reacciones relacionadas con la infusión en pacientes que desarrollaron anticuerpos positivos de forma persistente. La incidencia de anticuerpos neutralizantes emergentes del tratamiento contra la brexitumab vedotina fue del 62 % (36/58). Se desconoce el efecto de los anticuerpos antibrexitumab vedotina en la eficacia.

Entre los pacientes pediátricos con LHC de alto riesgo sin tratamiento previo en el estudio 7 [consulte Estudios clínicos (14.1)], de los 26 pacientes analizados, ninguno de los pacientes tuvo un resultado positivo en la prueba de anticuerpos contra la brexitumab vedotina.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con brexitumab vedotina o la molécula pequeña (MMAE).

La MMAE fue genotóxica en el estudio de micronúcleos en la médula ósea de ratas a través de un mecanismo aneugénico. Este efecto coincide con el efecto farmacológico de la MMAE como agente disruptor de microtúbulos. La MMAE no fue mutagénica en el ensayo de mutación bacteriana inversa (prueba de Ames) ni en el ensayo de mutación directa del linfoma de ratón L5178Y.

No se llevaron a cabo estudios de fertilidad con la brexitumab vedotina o la MMAE. Sin embargo, los resultados de los estudios de toxicidad por dosis repetidas en ratas indican la posibilidad de que la brexitumab vedotina perjudique la función reproductiva y la fertilidad en hombres. En un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 4 semanas en ratas con administración semanal de dosis de 0.5, 5 o 10 mg/kg de brexitumab vedotina, se observó degeneración de los túbulos seminíferos, vacuolización de las células de Sertoli, reducción de la espermatogénesis y aspermia. Los efectos en animales se observaron principalmente con las dosis de 5 y 10 mg/kg de brexitumab vedotina. Estas dosis son alrededor de 3 y 6 veces, respectivamente, la dosis recomendada en seres humanos de 1.8 mg/kg, en función del peso corporal.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Linfoma de Hodgkin clásico

Ensayo clínico aleatorizado en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en estadio III o IV sin tratamiento previo (estudio 5: ECHELON-1, NCT01712490)

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

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

Un centro de revisión independiente (CRI) estableció la eficacia en función de la supervivencia sin progresión (progression-free survival, PFS) modificada. Un evento de PFS modificada se define como la progresión, muerte o recepción de terapia antineoplásica adicional en pacientes que no presentan una respuesta completa (RC) después de completar la terapia de primera línea.

Los pacientes padecían enfermedad en estadio III (36 %) o IV (64 %), y el 62 % padecían afectación extraganglionar al momento del diagnóstico. La mayoría de los pacientes eran hombres (58 %) y blancos (84 %). La mediana de edad fue de 36 años (rango: de 18 a 83); 186 pacientes (14 %) tenían 60 años o más.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 11.

TABLA 11: Resultados de eficacia en pacientes con LH clásico en estadio III o IV sin tratamiento previo (estudio 5: ECHELON-1)

Supervivencia sin progresión modificada según el CRI ^a	ADCETRIS + AVD N = 664	ABVD N = 670
Número de eventos (%)	117 (18 %)	146 (22 %)
Mediana en meses (CI del 95 %)	NE*	NE*
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95 %) ^a	0.77 (0.60, 0.98)	
Valor de p ^b	0.035	
Motivo que provoca un evento de PFS modificada		
Enfermedad progresiva	90 (14)	105 (15)
Muerte por cualquier causa	18 (3)	22 (3)
Recepción de terapia antineoplásica adicional en pacientes que no presentan una RC después del tratamiento de primera línea	9 (1)	22 (3)

* No estimable

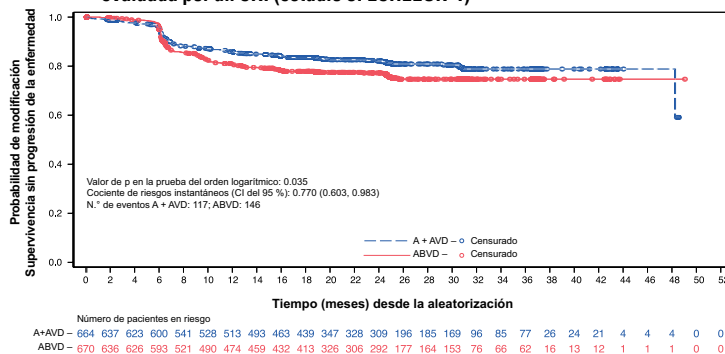
^a Al momento del análisis, la mediana del tiempo de seguimiento para ambos grupos era de 24.6 meses

^b El cociente de riesgos instantáneos (A + AVD/ABVD) y los intervalos de confianza del 95 % se basan en un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado por

región y número de factores de riesgo al inicio según el Proyecto Internacional de Factores Pronósticos (International Prognostic Factor Project, IPFP) con el tratamiento como variable explicativa en el modelo.

^b El valor de p procede de una prueba del orden logarítmico estratificada, con el grupo y la región, según el IPFP, como factores de estratificación; alfa = 0.05.

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



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

ABVD = doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina

La primera evaluación de la respuesta posterior al tratamiento (tomografía computarizada y tomografía por emisión de positrones [TEP]) se realizó 3-7 semanas después de la última dosis de la terapia de primera línea, lo que corresponde a unos 6-7 meses después de la primera dosis del fármaco del estudio.

Al momento del análisis de la PFS modificada, un análisis provisional de la supervivencia general (overall survival, OS) no mostró ninguna diferencia importante. La tasa de RC según la evaluación del CRI al final del régimen aleatorizado fue del 73 % en el grupo de A + AVD y del 70 % en el grupo de ABVD.

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

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

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

La mediana de edad fue de 15 años (rango: de 3 a 21 años); el 53 % eran hombres, el 74 % eran blancos, el 11 % negros y el 3 % asiáticos. Nueve pacientes tenían <6 años, 81 pacientes tenían entre 6 y <12 años, 448 pacientes tenían entre 12 y <18 años, y 62 pacientes tenían ≥18 años. De los 600 pacientes inscritos, el 20 % presentaba un estadio IIB con enfermedad voluminosa, el 19 % un estadio IIIB, el 29 % un estadio IVA y el 31 % un estadio IVB.

La eficacia se estableció en función de la supervivencia sin eventos (event-free-survival, EFS), definida como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la recidiva o progresión de la enfermedad, una segunda neoplasia maligna o la muerte por cualquier causa, lo que ocurriera primero. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 12.

TABLA 12: Resultados de eficacia en pacientes pediátricos con LHC de alto riesgo sin tratamiento previo (estudio 7: AHOD1331)

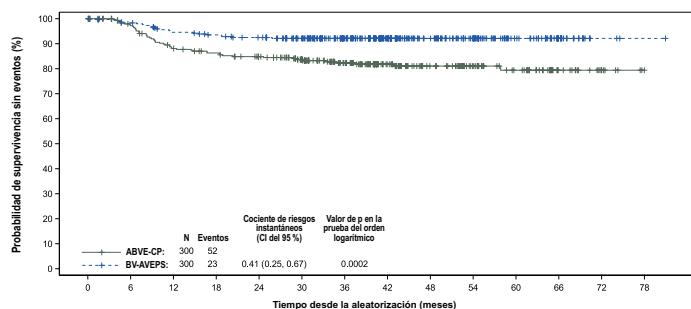
Supervivencia sin eventos	ADCETRIS + AVEPC N = 300	ABVE-PC N = 300
Número de eventos (%)	23 (8)	52 (17)
Mediana (CI del 95 %)	NA	NA
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95 %) ^a	0.41 (0.25, 0.67)	
Valor de p (prueba del orden logarítmico) ^b	0.0002	

NA: no alcanzada

^a El cociente de riesgos instantáneos (BV-AVEPC/ABVE-PC) y los intervalos de confianza del 95 % se basan en un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado por características clínicas (estadio IIB con enfermedad voluminosa frente a estadio IIIB frente a estadio IVA frente a estadio IVB) según lo registrado al momento de la aleatorización.

^b Valor de p bilateral a partir de la prueba del orden logarítmico estratificada por característica clínica (estadio de la enfermedad).

Figura 2: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin eventos (estudio 7: AHOD1331)



N en riesgo (eventos)	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66	72	78
ABVE-CP:	300(0)	278(8)	249(34)	239(39)	227(43)	201(46)	164(49)	118(50)	84(51)	62(51)	45(52)	20(52)	8(52)	0(52)
BV-AVEPS:	300(0)	291(5)	275(16)	268(19)	260(22)	239(23)	194(23)	142(23)	105(23)	79(23)	45(23)	20(23)	3(23)	1(23)

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

Se estudió la eficacia de ADCETRIS en pacientes con LHC con alto riesgo de recidiva o progresión de la enfermedad después de un TCMH-auto en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo. Trescientos veintinueve (329) pacientes fueron aleatorizados en una proporción 1:1 para recibir placebo o 1.8 mg/kg de ADCETRIS por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas durante un máximo de 16 ciclos, comenzando 30–45 días después del TCMH-auto. Los pacientes del grupo de placebo con enfermedad progresiva según el investigador podían recibir ADCETRIS como parte de un ensayo independiente. El criterio de valoración principal fue la supervivencia sin progresión (PFS) determinada por un centro de revisión independiente (CRI). Se siguieron las directrices internacionales estándar para la profilaxis de infecciones por VHS, VVZ y NPJ después del TCMH-auto [consulte Experiencia en ensayos clínicos (6.1)].

El alto riesgo de recidiva o progresión después del TCMH-auto se definió según el estado posterior a la terapia de primera línea: refractario, recidiva en los 12 meses siguientes o recidiva después de ≥12 meses con enfermedad extraganglionar. Se requería que los pacientes hubieran obtenido una respuesta completa (RC), una respuesta parcial (RP) o una enfermedad estable (EE) con la terapia de rescate más reciente previa al TCMH-auto. Se inscribió y aleatorizó a un total de 329 pacientes (165 ADCETRIS, 164 placebo); 327 pacientes recibieron el tratamiento del estudio. En general, las características demográficas e iniciales de los pacientes estuvieron equilibradas entre los grupos de tratamiento. El rango de edad de los 329 pacientes osciló entre 18 y 76 años (mediana, 32 años) y la mayoría eran hombres (53 %) y blancos (94 %). Los pacientes habían recibido una mediana de 2 terapias sistémicas previas (rango: de 2 a 8), sin incluir el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 13. La PFS se calcula desde la aleatorización hasta la fecha de la progresión de la enfermedad o la muerte (por cualquier causa). La mediana del tiempo de seguimiento de la PFS desde la aleatorización fue de 22 meses (rango: de 0 a 49). El estudio 3 (AETHERA) mostró una mejoría estadísticamente significativa en la PFS evaluada por el CRI y un aumento en la mediana de la PFS en el grupo que recibió ADCETRIS en comparación con el que recibió placebo. Al momento del análisis de la PFS, un análisis provisional de la supervivencia general no mostró ninguna diferencia.

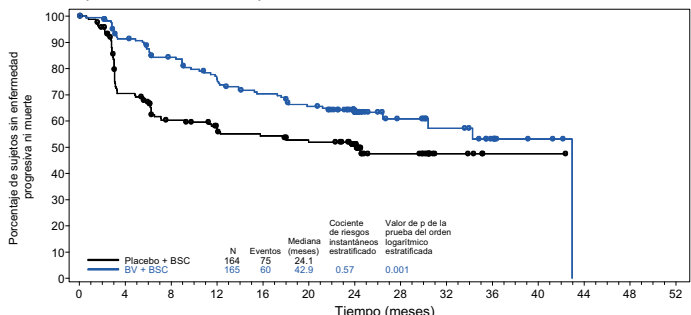
TABLA 13: Resultados de eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico en la consolidación posterior al TCMH-auto (estudio 3: AETHERA)

Supervivencia sin progresión según el CRI	ADCETRIS N = 165	Placebo N = 164
Número de eventos (%)	60 (36)	75 (46)
Mediana en meses (CI del 95 %)	42.9+ (30.4, 42.9+)	24.1 (11.5, NE*)
Cociente de riesgos instantáneos estratificado	(CI del 95 %) 0.57 (0.40, 0.81)	
Valor de p en la prueba del orden logarítmico estratificada	0.001	

* No estimable

+ Las estimaciones no son confiables

Figura 3: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por el CRI (estudio 3: AETHERA)



N en riesgo (eventos)	0	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40	44	48	52
Placebo + BSC	164(0)	108(46)	85(61)	75(66)	71(69)	65(72)	44(73)	17(75)	5(75)	1(75)	1(75)	0(75)	0(75)	0(75)
BV + BSC	165(0)	145(14)	129(25)	114(38)	104(46)	95(53)	68(56)	22(57)	16(58)	9(59)	3(59)	0(60)	0(60)	0(60)

BV: Brentuximab vedotina; BSC: mejor tratamiento de apoyo (best supportive care)

Ensayo clínico en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico recidivante (estudio 1, NCT00848926)

Se evaluó la eficacia de ADCETRIS en pacientes con LHC que presentaron recidiva después de un trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo en un ensayo abierto, multicéntrico y de un solo grupo. Ciento dos (102) pacientes recibieron tratamiento con 1.8 mg/kg de ADCETRIS por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Un centro de revisión independiente (CRI) realizó evaluaciones de la eficacia que incluyeron la tasa de respuesta general (overall response rate, ORR) (ORR = respuesta completa [RC] + respuesta parcial [RP]) y la duración de la respuesta se definió por las medidas clínicas y radiográficas, incluidas la tomografía computarizada (TC) y la tomografía por emisión de positrones (TEP), según lo definido en los Criterios de Respuesta Revisados para Linfoma Maligno de 2007 (modificado).

El rango de edad de los 102 pacientes osciló entre 15 y 77 años (mediana, 31 años) y la mayoría eran mujeres (53 %) y blancos (87 %). Los pacientes habían recibido una mediana de 5 terapias previas, incluido el trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 14. La duración de la respuesta se calcula desde la fecha de la primera respuesta hasta la fecha de progresión o la fecha de corte de los datos.

Tabla 14: Resultados de eficacia en pacientes con linfoma de Hodgkin clásico (estudio 1)

	N = 102		
	Porcentaje (CI del 95 %)	Duración de la respuesta, en meses	
		Mediana (CI del 95 %)	Rango
RC	32 (23, 42)	20.5 (12.0, NE*)	De 1.4 a 21.9+
RP	40 (32, 49)	3.5 (2.2, 4.1)	De 1.3 a 18.7
ORR	73 (65, 83)	6.7 (4.0, 14.8)	De 1.3 a 21.9+

* No estimable

+ El seguimiento estaba en curso al momento del envío de los datos

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

Ensayo clínico aleatorizado en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico u otros linfomas periféricos de células T que expresan CD30 sin tratamiento previo (estudio 6: ECHELON-2, NCT01777152)

Se evaluó la eficacia de ADCETRIS en combinación con quimioterapia para el tratamiento de pacientes adultos con LPCT que expresa CD30 sin tratamiento previo en un ensayo multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, con doble simulación, controlado con tratamiento activo. Para la inscripción, el ensayo requería una expresión de CD30 ≥10 % por inmunohistoquímica. El ensayo excluyó a pacientes con trastornos linfoproliferativos CD30+ y linfomas de células T primarios cutáneos. El ensayo requería transaminasas hepáticas ≤3 veces el ULN, bilirrubina total ≤1.5 veces el ULN y creatinina sérica ≤2 veces el ULN.

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

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

La mediana de edad fue de 58 años (rango: de 18 a 85), el 63 % eran hombres, el 62 % eran blancos, el 22 % eran asiáticos y el 78 % tenían un estado funcional según el Grupo Oncológico Cooperativo del Este (Eastern Cooperative Oncology Group, ECOG) de 0-1. De los 452 pacientes inscritos, entre los subtipos de enfermedad se incluyeron pacientes con LACG sistémico [70 %; 48 % sin mutación del gen cinasa del linfoma anaplásico (anaplastic lymphoma kinase, ALK) y 22 % con mutación del gen ALK], LPCT no especificado de otro modo (16 %), linfoma angioinmunoblástico de linfocitos T (12 %), leucemia/linfoma de linfocitos T en adultos (2 %) y linfoma de linfocitos T asociado a enteropatía (<1 %). La mayoría de los pacientes tenían enfermedad en estadio III o IV (81 %) y un índice pronóstico internacional al inicio de 2 o 3 (63 %).

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

La eficacia se basó en la PFS evaluada por el CRI, que se definió como el tiempo transcurrido desde la aleatorización hasta la progresión, la muerte por cualquier causa o la recepción de quimioterapia antineoplásica posterior para tratar la enfermedad residual o progresiva. Otros criterios de valoración de la eficacia incluyeron la PFS en pacientes con LACG sistémico, la supervivencia general, la tasa de respuesta completa y la tasa de respuesta general. Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 15. Las curvas de Kaplan-Meier de la PFS y la supervivencia general se presentan en la Figura 4 y la Figura 5, respectivamente.

TABLA 15: Resultados de eficacia en pacientes con LPTC que expresa CD30 sin tratamiento previo (estudio 6: ECHELON-2)

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

NE: no estimable

- a Los criterios de valoración de la eficacia se evaluaron a un nivel alfa bilateral de 0.05 en el siguiente orden: PFS en la población con intención de tratar (intention to treat, ITT), PFS en el subgrupo de LACGs, tasa de remisión completa, supervivencia general y tasa de respuesta objetiva en la población ITT.
- b El cociente de riesgos instantáneos (A + CHP/CHOP) y los intervalos de confianza del 95 % se basan en un modelo de regresión de riesgos proporcionales de Cox estratificado con los siguientes factores de estratificación: LACGs con mutación en el gen ALK y puntuación del índice pronóstico internacional (IPI) al inicio.
- c El valor de P se calcula utilizando una prueba del orden logarítmico estratificada.
- d La mediana del seguimiento de la OS en el grupo de ADCETRIS + CHP fue de 41.9 meses; en el grupo de CHOP, fue de 42.2 meses.
- e Mejor respuesta según los criterios de 2007 del Grupo de Trabajo Internacional al final del tratamiento.
- f El valor de p se calcula utilizando una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel estratificada.

Figura 4: Curva de Meier de la supervivencia sin progresión evaluada por el CRI (estudio 6: ECHELON-2)

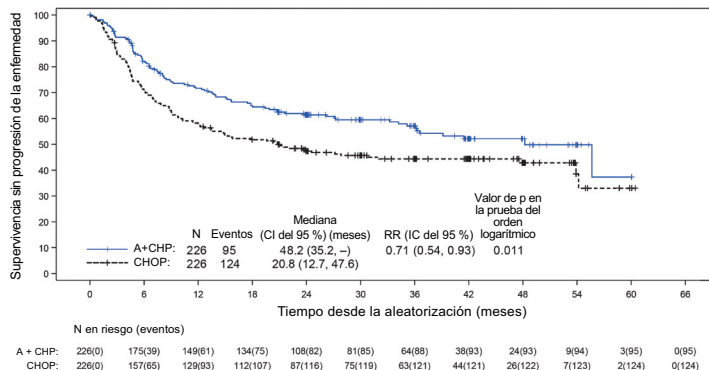
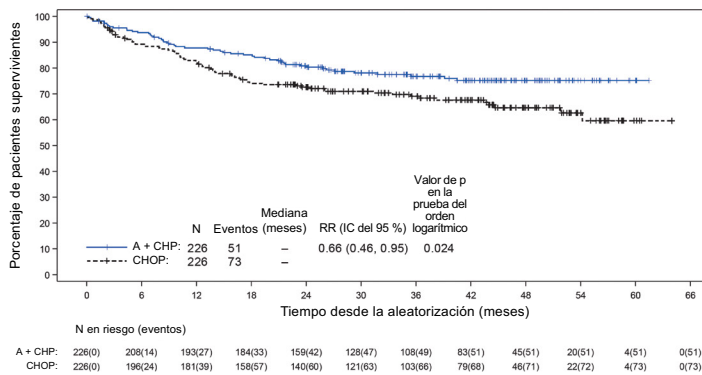


Figura 5: Supervivencia general (estudio 6: ECHELON-2)



La mediana de supervivencia general no se alcanzó en ningún grupo de tratamiento.

14.3 Linfoma anaplásico de células grandes sistémico

Ensayo clínico en LACGs recidivante (estudio 2, NCT00866047)

Se evaluó la eficacia de ADCETRIS en pacientes con LACGs recidivante en un ensayo abierto, multicéntrico y de un solo grupo. En este ensayo, se incluyó a pacientes que presentaban LACGs recidivante después de una terapia previa. Cincuenta y ocho (58) pacientes recibieron tratamiento con 1.8 mg/kg de ADCETRIS por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Un CRI realizó evaluaciones de la eficacia que incluyeron la tasa de respuesta general (ORR = respuesta completa [RC] + respuesta parcial [RP]) y la duración de la respuesta se definió por las medidas clínicas y radiográficas, incluidas la tomografía computarizada y la tomografía por emisión de positrones (TEP), definidas en los Criterios de Respuesta Revisados para Linfoma Maligno de 2007 (modificado).

El rango de edad de los 58 pacientes osciló entre 14 y 76 años (mediana, 52 años) y la mayoría eran hombres (57 %) y blancos (83 %). Los pacientes habían recibido una mediana de 2 terapias previas; el 26 % de los pacientes habían recibido un trasplante de células madre hematopoyéticas autólogo previo. El cincuenta por ciento (50 %) de los pacientes habían sufrido una recidiva y el 50 % de los pacientes eran refractarios a la terapia previa más reciente. El setenta y dos por ciento (72 %) no presentaban una mutación del gen cinasa del linfoma anaplásico (ALK).

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 16. La duración de la respuesta se calcula desde la fecha de la primera respuesta hasta la fecha de progresión o la fecha de corte de los datos.

Tabla 16: Resultados de eficacia en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (estudio 2)

	N = 58		
	Porcentaje (CI del 95 %)	Duración de la respuesta, en meses	
		Mediana (CI del 95 %)	Rango
RC	57 (44, 70)	13.2 (10.8, NE*)	De 0.7 a 15.9+
RP	29 (18, 41)	2.1 (1.3, 5.7)	De 0.1 a 15.8+
ORR	86 (77, 95)	12.6 (5.7, NE*)	De 0.1 a 15.9+

*No estimable

+El seguimiento estaba en curso al momento del envío de los datos

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

Ensayo clínico aleatorizado en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario y micosis fungoide que expresa CD30 (estudio 4: ALCANZA, NCT01578499)

Se estudió la eficacia de ADCETRIS en pacientes con linfoma anaplásico de células grandes cutáneo primario (LACGcp) o micosis fungoide (MF) que requerían terapia sistémica en ALCANZA, un ensayo clínico, aleatorizado, abierto y multicéntrico. En el ensayo ALCANZA, se aleatorizó a ciento treinta y un (131) pacientes en una proporción 1:1 para recibir 1.8 mg/kg de ADCETRIS por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas, o metotrexato (de 5 a 50 mg por vía oral una vez por semana) o bexaroteno (300 mg/m² por vía oral una vez al día), a elección del médico. La aleatorización se estratificó según el diagnóstico de la enfermedad (MF o LACGcp) al inicio. Los pacientes podían recibir un máximo de 16 ciclos (cada ciclo de 21 días) de terapia cada 3 semanas, en el caso de quienes recibían brentuximab vedotina, o 48 semanas de terapia, en el caso de quienes estaban en el grupo de control.

Los pacientes con LACGcp debían haber recibido radioterapia o terapia sistémica previa y tener al menos 1 biopsia con expresión de CD30 ≥10 %. Los pacientes con MF debían haber recibido terapia sistémica previa y tener biopsias cutáneas de al menos 2 lesiones separadas, con expresión de CD30 ≥10 % en al menos 1 biopsia.

Se aleatorizó a un total de 131 pacientes (66 ADCETRIS, 65 según la elección del médico). Los resultados de eficacia se basaron en 128 pacientes (64 pacientes en cada grupo con expresión de CD30 ≥10 % en al menos una biopsia). Las edades de los 128 pacientes oscilaron entre 22 y 83 años (mediana de 60 años); el 55 % de ellos eran hombres y el 85 % eran blancos. Los pacientes habían recibido una mediana de 4 terapias previas (rango: de 0 a 15), incluida una mediana de 1 terapia previa dirigida a la piel (rango: de 0 a 9) y 2 terapias sistémicas (rango: de 0 a 11). Al entrar en el estudio, se diagnosticó a los pacientes en estadio 1 (25 %), estadio 2 (38 %), estadio 3 (5 %) o estadio 4 (13 %).

La eficacia se estableció en función de la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta objetiva (RC + RP) que duró al menos 4 meses (ORR4). Un centro de revisión independiente (CRI) determinó la ORR4 mediante la puntuación de respuesta global (global response score, GRS), que consta de evaluaciones de la piel según la herramienta de evaluación ponderada por gravedad modificada (modified severity-weighted assessment tool, mSWAT), la evaluación radiográfica ganglionar y visceral, y la detección de células de Sézary circulantes (solo en el caso de pacientes con MF). Otras medidas de los resultados de eficacia incluyeron la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta completa (RC) según el CRI y la supervivencia sin progresión (PFS) según el CRI.

Los resultados de eficacia se resumen en la Tabla 17 a continuación y las curvas de Kaplan-Meier de la PFS evaluada por el CRI se muestran en la Figura 6.

Tabla 17: Resultados de eficacia en pacientes con LACGcp recidivante o MF que expresa CD30 (estudio 4: ALCANZA)

	ADCETRIS N = 64	Elección del médico^a N = 64
ORR4 ^b		
Porcentaje (CI del 95 % ^c)	56.3 (44.1, 68.4)	12.5 (4.4, 20.6)
Valor de p ^d	<0.001	
ORR	67.2 (55.7, 78.7)	20.3 (10.5, 30.2)
RC		
Porcentaje (CI del 95 % ^c)	15.6 (7.8, 26.9)	1.6 (0, 8.4)
Valor de p ^{d,e}	0.0066	
RP 51.6	(39.3, 63.8)	18.8 (9.2, 28.3)
PFS		
Número de eventos (%)	36 (56.3)	50 (78.1)
Mediana en meses (CI del 95 % ^c)	16.7 (14.9, 22.8)	3.5 (2.4, 4.6)
Cociente de riesgos instantáneos (CI del 95 % ^c)	0.27 (0.17, 0.43)	
Valor de p en la prueba del orden logarítmico ^{d,e}	<0.001	

^a Metotrexato o bexaroteno, a elección del médico

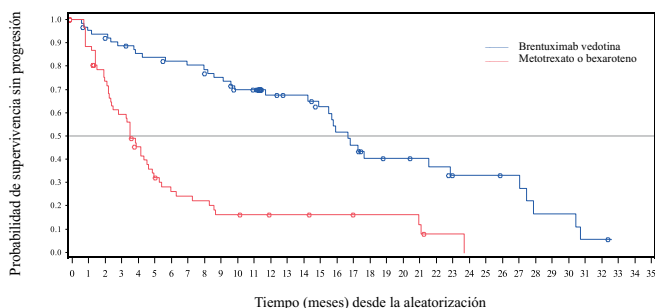
^b La ORR4 se define como la proporción de pacientes que alcanzan una respuesta objetiva (RC + RP) que dura al menos 4 meses

^c CI = intervalo de confianza (confidence interval)

^d La prueba de la diferencia entre tratamientos se estratificó según el diagnóstico de la enfermedad (MF o LACGcp) al inicio

^e Ajustado por multiplicidad

Figura 6: Curva de Kaplan-Meier de la supervivencia sin progresión (estudio 4: ALCANZA)



Número de pacientes en riesgo
 Brentuximab vedotina 64 59 58 54 51 50 48 47 46 43 38 38 29 27 23 19 17 13 12 11 10 8 7 7 7 6 3 3 1 1
 Metotrexato o bexaroteno 64 54 42 34 24 17 13 12 11 8 8 7 7 6 6 5 5 4 4 3 3 1 1

Los ensayos de apoyo incluyen 2 ensayos de un solo grupo en los que se inscribió a pacientes con MF tratados con 1.8 mg/kg de ADCETRIS por vía intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. De los 73 pacientes con MF en los 2 ensayos de apoyo agrupados, el 34 % (25/73) alcanzaron la ORR4. Entre estos 73 pacientes, 35 presentaron entre un 1 % y un 9 % de expresión de CD30 y el 31 % (11/35) alcanzaron la ORR4.

15 REFERENCIAS

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

16 SUMINISTRO, ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Suministro

ADCETRIS (brentuximab vedotina) para inyección se suministra como una torta o polvo liofilizado, sin conservantes, de color blanco a blanquecino, estéril, en viales de dosis única empaquetados individualmente:

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

Almacenamiento

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

Manipulación especial

ADCETRIS es un fármaco peligroso. Siga los procedimientos especiales de manipulación y eliminación¹.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO AL PACIENTE

Neuropatía periférica

Indique a los pacientes que ADCETRIS puede causar neuropatía periférica. Se les debe indicar que informen a su proveedor de atención médica sobre cualquier entumecimiento y sensación de hormigueo en las manos o pies, o debilidad muscular [consulte *Advertencias y precauciones (5.1)*].

Fiebre/Neutropenia

Indique a los pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si tienen fiebre de 100.5 °F o más, u otras evidencias de posible infección, como escalofríos, tos o dolor al orinar [consulte *Advertencias y precauciones (5.3)*].

Reacciones a la infusión

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

Hepatotoxicidad

Indique a los pacientes que informen los síntomas que puedan ser indicadores de daño hepático, como fatiga, anorexia, molestias en la parte superior derecha del abdomen, orina turbia o ictericia [consulte *Advertencias y precauciones (5.8)*].

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

Indique a los pacientes que reciban ADCETRIS que informen de inmediato si tienen alguno de los siguientes signos y síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales, o si alguien cercano a ellos nota estos signos y síntomas [consulte *Recuadro de advertencia, advertencias y precauciones (5.9)*]:

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

Toxicidad pulmonar

Indique a los pacientes que informen los síntomas que puedan ser indicadores de toxicidad pulmonar, como tos o dificultad para respirar [consulte *Advertencias y precauciones (5.10)*].

Pancreatitis aguda

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

Complicaciones gastrointestinales

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

Hiperglucemia

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

Mujeres y hombres con capacidad para procrear

ADCETRIS puede causar daño fetal. Indique a las mujeres que reciben ADCETRIS que eviten el embarazo durante el tratamiento con ADCETRIS y durante 6 meses después de la última dosis de ADCETRIS.

Indique a los hombres con parejas sexuales femeninas con capacidad para procrear que usen medidas anticonceptivas eficaces durante el tratamiento con ADCETRIS y durante 6 meses después de la última dosis de ADCETRIS [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.3)*].

Indique a las pacientes que informen el embarazo de inmediato [consulte *Advertencias y precauciones (5.14)*].

Lactancia

Indique a las pacientes que eviten la lactancia mientras reciben ADCETRIS [consulte *Uso en poblaciones específicas (8.2)*].



Fabricado por:
 Seagen Inc.
 Bothell, WA 98021
 1-855-473-2436
 Licencia en los EE. UU. 2257

ADCETRIS, Seagen y son marcas comerciales de Seagen Inc. registradas en los EE. UU. © 2022 Seagen Inc., Bothell, WA 98021. Todos los derechos reservados. uspi-125388-v18

REF-9216 11/2022