

## **ANEXO I**

### **FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO**

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

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

ADCETRIS 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión.

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 50 mg de brentuximab vedotina.

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

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

### Excipientes con efecto conocido

Cada vial contiene aproximadamente 13,2 mg de sodio.

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión.

Pasta o polvo de color blanco o blanquecino.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1 Indicaciones terapéuticas

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

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

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

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario.

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

## 4.2 Posología y forma de administración

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

### Posología

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

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

### *Insuficiencia renal*

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

### *Insuficiencia hepática*

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

Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse basándose en un peso de 100 kg (ver sección 6.6).

Debe vigilarse el hemograma completo antes de administrar cada dosis de este tratamiento (ver sección 4.4).

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

Debe continuarse el tratamiento hasta que se produzca una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable (ver sección 4.4).

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

En los pacientes con LH con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre, el tratamiento con ADCETRIS debe iniciarse tras recuperación del trasplante autólogo de células madre atendiendo al juicio clínico. Estos pacientes deben recibir hasta 16 ciclos (ver sección 5.1).

Los pacientes con LCCT deben recibir un máximo de 16 ciclos (ver sección 5.1).

### Ajustes de dosis

#### *Neutropenia*

Si aparece neutropenia durante el tratamiento, ésta debe controlarse mediante aplazamientos de la dosis. Véanse en la tabla 1 siguiente las recomendaciones posológicas adecuadas (ver también sección 4.4).

Tabla 1: Recomendaciones de administración en caso de neutropenia

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

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

<sup>b</sup>. Los pacientes que desarrollen linfopenia de grado 3 ó 4 pueden continuar el tratamiento sin interrupción.

#### *Neuropatía periférica*

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía sensorial o motora periférica, véanse las recomendaciones posológicas apropiadas en la tabla 2 siguiente (ver sección 4.4).

Tabla 2: Recomendaciones de administración en caso de neuropatía sensorial o motora periférica nueva o agravada

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

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

#### *Pacientes de edad avanzada*

Según los análisis de PK poblacionales (ver sección 5.2) y el perfil de seguridad en los pacientes de edad avanzada, los cuales son coherentes con los obtenidos en los pacientes adultos, las recomendaciones de administración para los pacientes de 65 años de edad o mayores son las mismas que para los pacientes adultos.

### *Población pediátrica*

No se han establecido aún la seguridad y la eficacia en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

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

### Forma de administración

La dosis recomendada de ADCETRIS se perfunde en 30 minutos.

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

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

### **4.3 Contraindicaciones**

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

El uso combinado de bleomicina y brentuximab vedotina causa toxicidad pulmonar.

### **4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo**

#### Leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

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

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

#### Pancreatitis

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

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

caso de sospecha de pancreatitis aguda. Si se confirma el diagnóstico de pancreatitis aguda se debe suspender el tratamiento con brentuximab vedotina.

### Toxicidad pulmonar

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

### Infecciones graves y oportunistas

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

### Reacciones relacionadas con la perfusión

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

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

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

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

### Síndrome de lisis tumoral

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

### Neuropatía periférica

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

### Toxicidad hematológica

Con brentuximab vedotina pueden aparecer anemia de grado 3 ó 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada ( $\geq 1$  semana). Se debe vigilar el hemograma completo antes de la administración de cada dosis. Si aparece neutropenia de grado 3 ó 4, véase la sección 4.2.

### Neutropenia febril

Se ha notificado neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológicamente comprobada con un recuento absoluto de neutrófilos  $< 1,0 \times 10^9/l$ , fiebre  $\geq 38,5^\circ C$ ; véase CTCAE v3) con el tratamiento de brentuximab vedotina. Se debe vigilar el hemograma completo antes de la administración de cada dosis de este tratamiento. Si aparece neutropenia febril, se debe vigilar estrechamente a los pacientes en busca de fiebre y tratarlos según la práctica médica óptima.

### Síndrome de Stevens-Johnson y necrólisis epidérmica tóxica

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

### Complicaciones gastrointestinales

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

### Hepatotoxicidad

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

### Hiperglucemia

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

### Insuficiencia renal y hepática

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

## LCCT CD30+

La magnitud del efecto del tratamiento en subtipos de LCCT CD30+ que no son micosis fungoide (MF) ni linfoma cutáneo primario anaplásico de células grandes (LCPCG) no está clara debido a la falta de evidencias de alto nivel. En dos estudios en fase II de un solo brazo de brentuximab vedotina, se ha detectado actividad de la enfermedad en los subtipos: síndrome de Sézary (SS), papulosis linfomatoide (PL) e histología mixta de LCCT. Estos datos sugieren que la eficacia y la seguridad se pueden extrapolar a otros subtipos de LCCT CD30+. No obstante, ADCETRIS se debe usar con cuidado en otros pacientes con LCCT CD30+ tras considerar cuidadosamente el potencial beneficio-riesgo de forma individual (ver sección 5.1).

### Contenido de sodio de los excipientes

Este medicamento contiene un máximo de 2,1 mmol (o 47 mg) de sodio por dosis, lo que debe tenerse en cuenta en el tratamiento de pacientes con dietas pobres en sodio.

## **4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

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

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

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

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

## **4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia**

### Mujeres en edad fértil

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

### Embarazo

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

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

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



## Lactancia

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

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

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

## Fertilidad

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

### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

La influencia de brentuximab vedotina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña.

### **4.8 Reacciones adversas**

#### Resumen del perfil de seguridad

El perfil de seguridad de ADCETRIS está basado en los datos de los ensayos clínicos disponibles, en el programa de suministro de medicamentos en situaciones especiales (NPP) y en la experiencia poscomercialización hasta la fecha. Las frecuencias de las reacciones adversas que se describen a continuación y en la Tabla 3 se han determinado en base a los datos generados en estudios clínicos.

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

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

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

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

Los datos de seguridad de los pacientes con LH en recaída o refractario que no habían recibido un trasplante autólogo de células madre y que habían sido tratados con la dosis recomendada de

1,8 mg/kg cada tres semanas en un estudio de fase 4 de un único brazo (n=60), el ensayo fase I de escalado de dosis, en los estudios clínicos farmacológicos (n=15 pacientes), y en el NPP (n=26 pacientes) (ver sección 5.1) resultaron consistentes con el perfil de seguridad de los estudios pivotaes.

#### Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas de ADCETRIS se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y término preferido del MedDRA (ver tabla 3). Dentro de cada sistema de clasificación de órganos, las reacciones adversas se enumeran en las categorías de frecuencia siguientes: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ); frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Tabla 3: Reacciones adversas a ADCETRIS

<b>Sistema de Clasificación de Órganos</b>	<b>Reacciones adversas</b>
<b>Infecciones e infestaciones</b>	
Muy frecuentes:	Infección <sup>a</sup> , infección respiratoria del tracto superior
Frecuentes:	Herpes zoster, neumonía, herpes simple, candidiasis oral
Poco frecuentes:	Neumonía por <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bacteriemia estafilocócica, infección por citomegalovirus o su reactivación, sepsis/shock séptico
Frecuencia no conocida	Leucoencefalopatía multifocal progresiva
<b>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</b>	
Muy frecuentes:	Neutropenia
Frecuentes:	Anemia, trombocitopenia
Poco frecuentes:	Neutropenia febril
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>	
Poco frecuentes:	Reacción anafiláctica
<b>Trastornos del metabolismo y de la nutrición</b>	
Frecuentes:	Hiperglucemia
Poco frecuentes:	Síndrome de lisis tumoral
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	
Muy frecuentes:	Neuropatía sensorial periférica, neuropatía motora periférica
Frecuentes:	Mareos
Poco frecuentes:	Polineuropatía desmielinizante
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>	
Muy frecuentes:	Tos, disnea
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	
Muy frecuentes:	Náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal
Poco frecuentes	Pancreatitis aguda
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	
Frecuentes:	Aumento de alanina aminotransferasa/aspartato aminotransferasa (ALT/AST)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	
Muy frecuentes:	Erupción, prurito
Frecuentes:	Alopecia
Poco frecuentes:	Síndrome de Stevens-Johnson / necrólisis epidérmica tóxica
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	
Muy frecuentes:	Artralgia, mialgia
Frecuentes:	Dolor de espalda
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	
Muy frecuentes:	Cansancio, pirexia, reacciones relacionadas con la perfusión <sup>a</sup>
Frecuentes:	Escalofríos
<b>Exploraciones complementarias:</b>	
Muy frecuentes	Disminución de peso

<sup>a</sup>. Representa la agrupación de términos preferidos.

## Descripción de reacciones adversas seleccionadas

### *Neutropenia*

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

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

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

### *Infecciones graves y oportunistas*

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

### *Neuropatía periférica*

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

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

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

### *Reacciones relacionadas con la perfusión*

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

## *Inmunogenicidad*

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

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

### Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: [www.notificaRAM.es](http://www.notificaRAM.es).

## **4.9 Sobredosis**

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

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Ácido cítrico monohidrato  
Citrato de sodio dihidrato  
 $\alpha,\alpha$ -trehalosa dihidrato  
Polisorbato 80

### **6.2 Incompatibilidades**

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

### **6.3 Periodo de validez**

4 años.

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

### **6.4 Precauciones especiales de conservación**

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

No congelar.

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

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

## **6.5 Naturaleza y contenido del envase**

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

Envase de 1 vial.

## **6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones**

### Precauciones generales

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

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

### Instrucciones para la reconstitución

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

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

### Preparación de la solución para perfusión

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

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

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

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

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

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

### Determinación de la dosis:

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

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

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

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

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

Tabla 13: Ejemplos de cálculo para pacientes que reciban la dosis recomendada de 1,8 mg/kg de ADCETRIS con pesos de entre 60 y 120 kg

<b>Peso del paciente (kg)</b>	<b>Dosis total = peso del paciente multiplicado por la dosis recomendada (1,8 mg/kg<sup>a</sup>)</b>	<b>Volumen total a diluir<sup>b</sup> = dosis total dividida entre la concentración del vial reconstituido (5 mg/ml)</b>	<b>Número de viales necesarios = volumen total a diluir dividido entre el volumen total por vial (10 ml/vial)</b>
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 viales
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 viales
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 viales
120 kg <sup>c</sup>	180 mg <sup>d</sup>	36 ml	3,6 viales

- Para una dosis reducida, utilice 1,2 mg/kg para el cálculo.
- Para diluir en 150 ml de diluyente y administrar por perfusión intravenosa en 30 minutos cada 3 semanas.
- Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse basándose en un peso de 100 kg.
- La dosis máxima recomendada es de 180 mg.

### Eliminación

ADCETRIS es para un solo uso.

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

## **7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Dinamarca

## **8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/1/12/794/001

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

Fecha de la primera autorización: 25 de octubre 2012.

Fecha de la renovación de la autorización: 21 de octubre 2016.

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

12/2017

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

## PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Medicamento sujeto a prescripción médica. Uso hospitalario.

## CONDICIONES DE FINANCIACIÓN, REEMBOLSO Y PRECIO

Financiado por el Sistema Nacional de Salud, excepto las siguientes indicaciones que no están financiadas por el SNS:

- Tratamiento de pacientes adultos con LH CD30+ con mayor riesgo de recaída o progresión después de un trasplante autólogo de células madre.
- Tratamiento de pacientes adultos con linfoma cutáneo de células T (LCCT) CD30+ tras, al menos, un tratamiento sistémico

Exento de aportación.

Producto	Código Nacional	PVL(€)	PVP(€)	PVP IVA(€)
Adcetris 50 mg polvo para concentrado para solución para perfusión (1 vial)	695032.6	3.300,00	3.355,91	3.490,15

Ficha técnica promocional. Diciembre 2017.

20171220r