Adcetris® 50 mg

Polvo para concentrado para solución para perfusión
Brentuximab vedotina

FORMA FARMACÉUTICA Y COMPOSICIÓN

Pasta o polvo de color blanco o blanquecino.
Cada vial contiene 50 mg de brentuximab vedotina polvo para concentrado para solución para perfusión.
Tras la reconstitución cada ml contiene 5 mg de brentuximab vedotina.
Excipientes: Ácido cítrico monohidratp, citrato de sodio dihidrato, α,α-trehalosa dihidrato, polisorbato 80

INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Adcetris® está indicado para tratamiento de pacientes adultos con Linfoma de Hodgkin recurrente o refractario a trasplante autólogo o después de la falla de al menos dos regímenes terapéuticos en pacientes que no son candidatos a trasplante autólogo.

Adcetris® está indicado en el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico recurrente o refractario después de la falla de al menos un régimen terapéutico.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Propiedades farmacodinámicas

Adcetris® es un anticuerpo conjugado (ACC) que libera un fármaco antineoplásico que origina selectivamente la muerte celular apoptótica de las células tumorales que expresan CD30. Los datos preclínicos indican que la actividad biológica de brentuximab vedotina es resultado de un proceso de varias etapas. La unión del ACC a CD30 sobre la superficie celular inicia la incorporación del complejo ACC-CD30, que se desplaza luego al compartimento lisosomal. Dentro de la célula, se libera una sola especie activa definida, la MMAE, mediante escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos del interior de la célula, induce a la detención del ciclo celular y origina la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD-30.

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

Propiedades Farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

La farmacocinética en suero del ACC después de una dosis intravenosa de Adcetris® fue similar a las de otros productos de anticuerpos. Concentraciones máximas fueron observadas al final de la perfusión o en el momento de la recogida de muestra más próxima al final de la perfusión. Se observó un descenso multiexponencial de las concentraciones séricas del ACC, con una semivida terminal aproximada de 4 a 6 días. Las exposiciones fueron aproximadamente proporcionales a la dosis. Después de la administración de dosis múltiples de Adcetris®, el estado estacionario del ACC se alcanzó a los 21 días, lo cual es consistente con el estimado de vida-media terminal. Mínima o ninguna acumulación del ACC se observó con dosis múltiples cada 3 semanas.

La eliminación de la MMAE estuvo limitada por su tasa de liberación del ACC. El tiempo de máxima concentración varió de aproximadamente de 1 a 3 días después de cada infusión. Exposiciones del MMAE disminuyeron después de dosis múltiples de Adcetris ® con aproximadamente 50% a 80% de la exposición de la primera dosis que se observa en las dosis posteriores.

Distribución

En los seres humanos, el volumen de distribución en estado estacionario medio del ACC fue de 6-10 l aproximadamente. Basándose en la estimación de la FC poblacional, los volúmenes de distribución aparentes típicos (VM y VMP) de la MMAE fueron de 7,37 y 36,4 l, respectivamente.

Metabolismo

Se espera que el ACC se catabolice como proteína con reciclado o eliminación de los aminoácidos componentes. Los datos *in vivo* en animales y seres humanos indican que sólo se metaboliza una pequeña fracción de la MMAE liberada de brentuximab vedotina. No se han determinado las concentraciones de metabolitos de MMAE en el plasma humano. Se ha demostrado que al menos un metabolito de la MMAE es activo *in vitro*. Los estudios *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indican que MMAE sólo inhibe CYP3A4/5 en concentraciones mucho más altas a las aplicadas clínicamente. MMAE no inhibe otras isoformas.

Eliminación

El ACC se elimina por catabolismo, con un aclaramiento y una semivida característicos estimados de 1,457 l/día y de 4-6 días, respectivamente. La eliminación de la MMAE estuvo limitada por su tasa de liberación del ACC; el aclaramiento aparente típico y la semivida de la MMAE fueron de 19,99 l/día y de 3-4 días, respectivamente.

Se realizó un estudio de excreción en pacientes que recibieron una dosis de 1,8 mg/kg de Adcetris®. Alrededor del 24% de la MMAE total administrada como parte del ACC durante una perfusión de brentuximab vedotina se recuperó tanto en la orina como en las heces durante un período de una semana. De la MMAE recuperada, alrededor del 72% se recuperó en las heces y la mayoria de la MMAE excretada se recuperó inalterada. Una cantidad menor (28%) de MMAE fué excretada en la orina y la mayoria fué excreta sin alteración.

CONTRAINDICACIONES

El uso combinado de bleomicina y Adcetris® por toxicidad pulmonar.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

La aparición o empeoramiento de signos o síntomas neurológicos cognitivos o conductuales, que pueden sugerir la presencia de LMP. La evaluación sugerida de la LMP comprende una consulta neurológica, resonancia magnética cerebral con gadolinio y análisis de ADN del VJC en el líquido cefalorraquídeo mediante reacción en cadena de la polimerasa o una biopsia cerebral con indicios del VJC. Adcetris® debe ser descontinuado permanentemente si el diagnostico de LMP es confirmado.

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).

Infecciones graves y oportunistas

Infecciones serias y oportunistas como neumonía, bacteremia, y sepsis/shock sépticos (con desenlaces fatales) han sido reportados en pacientes tratados con Adcetris®. Debe vigilarse atentamente a los pacientes durante el tratamiento en caso de aparición de posibles infecciones bacteriana, fúngicas o virales.

Reacciones relacionadas con la perfusion

Reacciones relacionadas con la perfusión pueden ocurrir. Debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes durante la perfusión. Si se produce una reacción relacionada a la perfusión, se debe interrumpir la administración y se debe administrar tratamiento médico apropiado. La premedicación puede incluir paracetamol (acetaminofén), un antihistamínico y un corticosteroide.

Anafilaxia ha sido reportada con Adcetris®. Debe vigilarse cuidadosamente a los pacientes durante la perfusión. Si se produce anafilaxia, se debe interrumpir la administración y se debe administrar tratamiento médico apropiado. No hay información suficiente de retratamiento en pacientes que han experimentados reacciones anafilácticas con Adcetris®.

Neuropatía periférica

El tratamiento con Adcetris® puede causar una neuropatía periférica que es predominantemente sensitiva. También se han notificado casos de neuropatía periférica motora. La neuropatía periférica inducida por Adcetris® es un efecto característico de la exposición acumulada a este medicamento y es reversible en la mayoría de los casos. En los ensayos clínicos la mayoría de los pacientes mostraron mejoría o resolución de la mayoría de sus síntomas. Se debe vigilar a los pacientes en busca de síntomas de neuropatía como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, molestias, sensación de quemazón, dolor neuropático o debilidad. En los pacientes que sufran neuropatía periférica nueva o agravada pueden precisarse un aplazamiento y una reducción de la dosis de Adcetris® o la interrupción del tratamiento. La neuropatía pareció ser mitigada por el retraso de la dosis y la posterior reducción o interrupción de Adcetris®.

Toxicidad hematológica

Pueden aparecer anemia de grado 3 ó 4, trombocitopenia y neutropenia de grado 3 ó 4 prolongada (≥1 semana) con Adcetris®. Se ha notificado neutropenia febril con Adcetris®. Se debe vigilar el hemograma completo antes de la administración de cada dosis de este tratamiento con Adcetris®. Se debe vigilar estrechamente a los pacientes en busca de fiebre. Si aparece neutropenia de grado 3 ó 4, manéjese mediante modificación de la dosis o descontinuación.

Síndrome de lisis tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral (SLT) con Adcetris®. Los pacientes con tumor en proliferación rápida y carga tumoral elevada corren riesgo de sufrir síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deben ser estrechamente monitoreados y las medidas apropiadas deben ser tomadas.

Síndrome de Stevens-Johnson y Necrolisis tóxica epidermal

Se ha notificado la aparición del síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) y necrolisis tóxica epidermal (NTE) con Adcetris®. Casos mortales han sido reportados. Si SSJ o NTE ocurren, se debe descontinuar Adcetris® y administrar la terapia apropiada.

RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se dispone de datos sobre el uso de Adcetris® en mujeres embarazadas. Adcetris® puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas; Por lo tanto, las mujeres que están embarazadas no deben comenzar el tratamiento con Adcetris®. Las mujeres en edad fértil deben ser advertidas de no quedar embarazada mientras está tomando este medicamento, y deben utilizar métodos eficaces para prevenir el embarazo desde el inicio del tratamiento con Adcetris ® y debe continuar durante 6 meses después de la última dosis de Adcetris®. Si la paciente queda embarazada mientras está tomando Adcetris®, el paciente debe ser informada del riesgo potencial para el feto.

Lactancia

Se desconoce si Adcetris® o MMAE son excretados en la leche materna. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en los lactantes por Adcetris®, se debe decidir si se suspende la lactancia o suspender el fármaco, teniendo en cuenta la importancia de Adcetris® para la madre.

REACCIONES ADVERSAS

Adcetris® fue estudiado como monoterapia en 160 pacientes en 2 estudios de fase 2. En los dos estudios, las reacciones adversas más comunes (≥ 20%) fueron la neuropatía sensorial periférica, fatiga, náuseas, diarrea, pirexia, infección del tracto respiratorio superior, neutropenia, vómitos y tos.

Las reacciones adversas para Adcetris ® se enumeran según el sistema de clasificación de órganos y término preferido del MedDRA. Dentro de cada clase de sistema de órganos, las reacciones adversas se enumeran por categorías de frecuencia de: muy frecuentes (≥ 1/10); frecuentes (≥ 1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥ 1/1, 000, <1/100).

Sistema de Clasificación de Órganos	**Reacciones Adversas**
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes:	Infección respiratoria del tracto superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia
Frecuentes:	Anemia, trombocitopenia
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Hiperglucemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Neuropatía sensitiva periférica
Frecuentes:	Neuropatía motora periférica, mareo, polineuropatía desmielinizante
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, náuseas, vómitos
Frecuentes:	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito
Frecuentes:	Exantema
Poco frecuentes	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia
Frecuentes:	Artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Muy frecuentes:	Cansancio, pirexia, reacciones relacionadas con la perfusión
Frecuentes:	Escalofríos

INTERACCIÓN CON OTROS MEDICAMENTOS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

La administración concomitante de Adcetris® con el ketoconazol, un inhibidor potente de la CYP3A4 y de la P-gp, no alteró la exposición a Adcetris®. Sin embargo, un ligero aumento de la exposición a la MMAE fue

observado. Pacientes que estén recibiendo inhibidores potentes de la CYP3A4 y de la P-gp concomitantemente con Adcetris® deben ser estrechamente monitoreados en busca de eventos adversos.

La administración concomitante de Adcetris® con la rifampicina, un inductor potente de la CYP3A4, no alteró la exposición plasmática a Adcetris®; no obstante, se observo una reducción moderada a la exposición a la MMAE. No se espera que la administración concomitante de Adcetris® y un inductor de la CYP3A4 tenga impacto sobre la seguridad o la eficacia.

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

Debido a la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros productos medicinales excepto con aquellos mencionados en la sección *Instrucciones para la reconstitución*

POSOLOGÍA Y MÉTODO DE ADMINISTRACIÓN

Adcetris® 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 inicial recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave es de 1,2 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia renal deben ser estrechamente monitoreados en caso de eventos adversos.

La dosis inicial recomendada en pacientes con insuficiencia hepática es de 1,2 mg/kg administrados en perfusión intravenosa durante 30 minutos cada 3 semanas. Los pacientes con insuficiencia hepática deben ser estrechamente monitoreados en caso de eventos adversos.

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

Debe continuarse el tratamiento hasta que se produzca una progresión de la enfermedad o una toxicidad inaceptable

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

Tabla 1: Recomendaciones de administración en caso de neutropenia nueva o agravada

Grado de intensidad de la neutropenia (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE[a]])	**Modificación del régimen de administración**
Grado 1 (<LLN - 1500/mm^3 <LLN - 1.5 x 10^9/L) or Grado 2 (<1500 - 1000/mm^3 <1.5 – 1.0 x 10^9/L)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 3 (<1,000 - 500/mm^3 <1.0 - 0.5 x 10^9/L) or	Aplazar la dosis hasta la disminución de la toxicidad a un grado ≤2 o al estado basal y

Grado 4 (<500/mm^3 <0.5 x 10^9/L)	reanudar luego el tratamiento con la misma dosis y régimen[b]. Considerar el apoyo con factores de crecimiento (G-CSF o GM-CSF) en ciclos posteriores en los pacientes que desarrollen neutropenia de grado 3 ó 4.

LIN: Límite Inferior Normal
[a]Clasificación basada en los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), v3.0; véase Neutrófilos/granulocitos; LIN = límite inferior normal.
[b]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 sensitiva o motora periférica, véanse las recomendaciones posológicas apropiadas en la tabla 2 siguiente.

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

Gravedad de la neuropatía sensitiva o motora periférica (signos y síntomas [descripción abreviada de los CTCAE[a]]**)**	**Modificación de la dosis y del régimen**
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 sensitiva incapacitante, o neuropatía motora que amenaza la vida u origina parálisis)	Interrumpir el tratamiento

[a]Clasificación basada en los Criterios terminológicos comunes para acontecimientos adversos (CTCAE) del National Cancer Institute (NCI), v3.0; véanse neuropatía: motora; neuropatía: sensitiva, y dolor neuropático.

Método de administración

Adcetris® no debe ser debe administrar en inyección intravenosa rápida o en bolo. Adcetris® debe ser administrado a través de una línea intravenosa específica y no debe ser mezclado con otros medicamentos.

INSTRUCCIONES PARA LA RECONSTITUCIÓN

Precauciones Generales

Debe seguirse una técnica aséptica adecuada durante toda la manipulación de Adcetris®.

Medidas de seguridad recomendadas para el manejo y preparación incluyen ropa de seguridad, guantes, y cabinas de flujo laminar vertical.

Los viales de Adcetris® son de un solo uso. Cualquier vial parcialmente usado o soluciones diluidas tienen que ser desechadas usando los procedimientos institucionales apropiados de manejo de desechos.

Debido a la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe ser mezclado con otros productos medicinales.

Instrucciones para la reconstitución

Cada vial de 50 mg de un solo uso debe reconstituirse con 10,5 ml de agua para inyección (agua para inyección estéril libre de preservativos). Dirija el chorro hacia la pared del vial, no directamente a la pasta o polvo. Gire suavemente el vial para facilitar la disolución. NO AGITE. La solución reconstituida en el vial es una solución incolora transparente o ligeramente opalescente con un pH final de 6,6. La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas extrañas o decoloración. Si se observan partículas o decoloración, se debe desechar la solución reconstituida. Si no se usa inmediatamente, la solución reconstituida debe ser almacenada a 2 – 8 °C (NO CONGELAR) por no más de 24 horas. Adcetris® no contiene preservativos bacteriostáticos; desechar cualquier porción sin usar dejada en el vial.

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 al 0,9% a fin de lograr una concentración final de 0,4-1,8 mg/ml de Adcetris®. El Adcetris® ya reconstituido también puede diluirse en dextrosa en agua al 5% (D5W) o en solución de lactato de Ringer.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución que contiene Adcetris®. NO AGITE. El exceso de agitación puede causar la formación de agregados.

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 de cloruro sódico al 0,9%, dextrosa en agua al 5% (D5W) o solución de lactato de ringer.

Tras la dilución, perfunda la solución de Adcetris® inmediatamente a la velocidad de perfusión recomendada, o almacene a 2 – 8 °C (NO CONGELAR) y uso dentro de 24 horas.

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

SOBREDOSIS

Se desconoce un antídoto para la sobredosis de Adcetris®. En caso de sobredosis, se debe monitorear estrechamente al paciente en busca de reacciones adversas, especialmente neutropenia, y debe administrarse tratamiento de soporte

RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO

Manténgase fuera del alcance de los niños

No use este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en la etiqueta del vial y de la caja. La fecha de vencimiento hace referencia al último día de ese mes.

Vial sin abrir: Almacenar en nevera (2°C-8°C). No congelar

Mantenga el vial en su caja original para protegerlo de la luz.

Solución reconstituida: Usar inmediatamente o almacene en nevera (2°C-8°C) y utilícelo dentro de las 24 horas siguientes.

No use este medicamento si usted observa alguna partícula o decoloración antes de la administración.

FABRICANTE

Takeda Italia S.p.A.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Italia

10. IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

Colombia: Takeda S.A.S., Bogotá D.C., Colombia, Versión 01-140211
Ecuador: Takeda Ecuador Cía. Ltda. Quito-Ecuador.
Perú: Takeda S.R.L., RUC 20551897657, Director Técnico: Q.F. Oscar Noda Mitsunaga.
Venezuela: Takeda, S.R.L. Caracas – Venezuela. Rif-J-29576428-6. Línea Takeda: 0800-TAKEDA1 (0800-8253321). Farmacéutico Patrocinante: Dra. Rosanna Jiménez.