República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Disposición

Número: DI-2019-9665-APN-ANMAT#MSYDS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Jueves 28 de Noviembre de 2019

Referencia: 1-0047-0000-016712-17-5

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016712-17-5 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A. representado por la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A, solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial BELEODAQ ingrediente farmacéutico activo BELINOSTAT, a los fines de su importación a la República Argentina.

Que la aludida especialidad medicinal está indicada para el tratamiento de pacientes con LINFOMA DE CELULAS T PERIFERICO RECAIDOS O REFRACTARIOS (PTCL)

Que el artículo 1º de la Ley 16.463 establece que “quedan sometidos a la presente ley y a los reglamentos que en su consecuencia se dicten, la importación, exportación, producción, elaboración, fraccionamiento, comercialización o depósito en jurisdicción nacional o con destino al comercio interprovincial de las drogas, productos químicos, reactivos, formas farmacéuticas, medicamentos, elementos de diagnóstico, y todo otro producto de uso y aplicación en medicina humana y las personas de existencia visible o ideal que intervengan en dichas actividades”.

Que el artículo 2º de la citada ley establece que las actividades mencionadas sólo podrán realizarse previa autorización y bajo el contralor de la autoridad sanitaria, en establecimientos por ella habilitados y bajo la dirección técnica del profesional universitario correspondiente; todo ello en las condiciones y dentro de las normas que establezca la reglamentación, atendiendo a las características particulares de cada actividad y a razonables garantías técnicas en salvaguarda de la salud pública y de la economía del consumidor.

Que la mencionada Ley requiere para la comercialización y uso de los medicamentos/especialidades medicinales

que se haya demostrado adecuadamente o en grado suficiente la calidad, seguridad y eficacia del producto farmacéutico para su uso humano.

Que en el procedimiento de registro de los medicamentos en el artículo 9 la Ley 16.463 ha previsto que, a tal efecto, se clasificarán los productos "según la naturaleza, composición, actividad, acción farmacológica y procedimientos farmacotécnicos de preparación, estableciendo condiciones para su autorización, acordes con los adelantos científicos reconocidos, los intereses de la salud pública y la defensa económica del consumidor."

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento operativo uniforme y científicamente respaldado para la tramitación de las solicitudes de registro de especialidades medicinales y/o medicamentos destinados a la prevención, diagnóstico y/o tratamiento de Enfermedades Poco Frecuentes y/o Enfermedades Serias para las cuales no existan tratamientos disponibles, eficaces y seguros o que los mismos sean inadecuados, se dictó la Disposición ANMAT Nº 4622/12 a los efectos de evaluar el registro de las mencionadas especialidades medicinales "Bajo Condiciones Especiales".

Que la documentación presentada en el expediente referenciado fue evaluada de forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

Que en este sentido, a fojas 530 a 547 del mencionado expediente, obran los informes técnicos basados en las certificaciones y documentación científica acompañada, elaborados por la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riesgo (Departamento de Farmacología), la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias) y la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos (Departamento de Farmacovigilancia, Departamento de Evaluación Médica y Departamento de Evaluación farmacéutica) del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que las áreas técnicas informan que los estudios fármaco- dinámicos y fármaco-toxicológicos así como los estudios de farmacología clínica presentados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Que asimismo, la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumple satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que en cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), presentado a fs. 404/527, fue considerado adecuado por las dos áreas técnicas que procedieron a su evaluación.

Que teniendo en cuenta los aludidos informes, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales emitió su informe favorable a fs. 548 a 551 en el cual, estimando adecuada la presentación del registro del producto bajo el régimen de la Disposición ANMAT Nº 4622/12, en atención a las características fisiopatológicas de la enfermedad, la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática y por el particular mecanismo de acción, sugiere la inscripción en el REM de la especialidad medicinal BELEODAQ / BELINOSTAT.

Que la autorización de estas especialidades medicinales en las condiciones clínicas particulares encuentra su razón en el favorable cociente beneficio / riesgo, estimado en función de los datos disponibles, para aquellos pacientes para los cuales están indicados.

Que teniendo en cuenta todo lo expuesto, las competencias asignadas a esta Administración Nacional por Decreto 1490/92, las prescripciones de la Ley 16.463 y Disposición ANMAT Nº 4622/12, las características especiales

del IFA BELEODAQ y los alcances de la autorización conferida por la Food and Drug Administration (FDA), corresponde otorgar el Registro Bajo Condiciones Especiales, de acuerdo a lo previsto por la Disposición 4622/12, al producto BELEODAQ / BELINOSTAT.

Que en consecuencia, teniendo en miras los beneficios terapéuticos del producto y considerando que es necesario completar la información necesaria para demostrar la eficacia y seguridad del mismo, resulta adecuado otorgar la inscripción del medicamento en el REM con carácter condicional y por el plazo de un año contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

Que asimismo a los fines de establecer el balance beneficio-riesgo en los pacientes del país, el patrocinante deberá presentar para la re inscripción los resultados del Plan de Monitoreo, Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), el que deberá ser aprobado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, debiendo contener: Información actualizada sobre eficacia y efectividad terapéutica según resultados de pacientes en el país y a nivel mundial, recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento BELEODAQ / BELINOSTAT, la guía de manejo de la medicación para el profesional de la salud, para los pacientes y para aquellos que los asisten, la información para el paciente y el Consentimiento informado.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcriptos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, ha tomado la intervención en el ámbito de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nro. 1490/92, y sus modificatorios.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorizase “BAJO CONDICIONES ESPECIALES” la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica, de la especialidad medicinal de nombre comercial BELEODAQ / BELINOSTAT, la que será importada a la República Argentina por CATALYSIS ARGENTINA S.A. en representación de la firma PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A.

ARTICULO 2º - Acéptanse los textos de los PROYECTO DE RÓTULO SEGÚN CONSTA EN EL GEDO N° IF-2019-90777974-APN-DERM#ANMAT; PROYECTO DE PROSPECTO SEGÚN CONSTA EN EL GEDO N°IF-2019-87964594-APN-DERM#ANMAT; PROYECTO DE ETIQUETA SEGÚN CONSTA EN EL GEDO N° IF-2019-90777971-APN-DERM#ANMAT; INFORMACIÓN PARA PACIENTES SEGÚN CONSTA EN EL GEDO N° IF-2019-87964319-APN-DERM#ANMAT Y EL PLAN DE MONITOREO, EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD (PMEES) SEGÚN CONSTA EN EL GEDO N° IF-2019-87952986-APN-

DERM#ANMAT.

ARTICULO 3º - Extiéndase el Certificado de Inscripción en el REM.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberán figurar con igual tamaño y realce que la marca comercial y la Denominación Común Argentina (DCA) o en su defecto la Denominación Común Internacional (DCI) las siguientes leyendas a saber: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD, CERTIFICADO Nº” y “AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES”, con exclusión de toda otra leyenda no con templada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será de un año (1), contado a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 6º - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM, el titular del registro deberá presentar los resultados de seguimiento de los pacientes (PMEES), tratados con BELEODAQ / BELINOSTAT, en cuanto a Eficacia, Efectividad y Seguridad, con antelación de tres meses previo al vencimiento del mismo.

ARTICULO 7º - En caso de incumplimiento de la solicitud de reinscripción en tiempo y forma (datos de Eficacia, Efectividad y Seguridad), esta Administración, cuando consideraciones de salud pública así lo amerite, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8° de la Ley 16.463.

ARTICULO 8º - Establécese que la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A. en representación de la firma PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A. deberá cumplir con el Plan de monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), aprobado según la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, según lo señalado en el considerando de la presente, los resultados deberán presentarse a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos con copia a la Comisión de Asignación y Evaluación de los medicamentos aprobados Bajo Condiciones Especiales.

ARTICULO 9º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o

importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10º - Incorpórese el producto BELEODAQ / BELINOSTAT de la firma PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A. representada por la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A al Sistema Nacional de Trazabilidad de Medicamentos.

ARTICULO 11º – Establécese que en caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en la presente disposición, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto cuya autorización se otorga a través de la presente, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 12º - Regístrese. Inscríbase en el Registro de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Dése a publicidad a través de su digitalización y acceso a la página web del organismo; cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: BELEODAQ

Nombre/s genérico/s: BELINOSTAT

Nombre o razón social: PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A.

Representante local: CATALYSIS ARGENTINA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: CENEXI LABORATORIES THISSEN S.A, RUE DE LA PAPYREE 2-6 BRAINE L'ALLEUD, BELGICA (ELABORADOR y ACONDICIONADOR); ANDERSON BRECON INC. (DBA PACKAGING COORDINATORS INC.), 1635 NEW MILFORD SCHOOL ROAD, ROCKFORD, ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS Y CATALYSIS ARGENTINA S.A, SANTA ROSA 3803/07, FLORIDA, BUENOS AIRES, ARGENTINA (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

País de Origen: BELGICA

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS Y BELGICA

País de consumo: ESTADOS UNIDOS Y BELGICA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Nombre comercial: BELEODAQ

Clasificación ATC: L01XX49

Indicación/es autorizada/s: PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE CELULAS T PERIFERICO RECAIDOS O REFRACTARIOS (PTCL).

Concentración: 500 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: BELINOSTAT 500 MG.

Excipientes: L-ARGININA 1000 MG/VIAL

Origen del producto: SINTETICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO FLINT TRANSPARENTE, TIPO I, CON TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: ESTUCHE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida útil: 60 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 20 Y 25°C. SE PERMITEN EXCURSIONES DE TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con linfoma de células T periférico recaídos o refractarios (PTCL).

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

Expediente: 1-0047-0000-016712-17-5

Digitally signed by CHIALE Carlos Alberto
Date: 2019.11.28 15:22:20 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Carlos Alberto Chiale
Administrador
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.11.28 15:22:22 -03:00

8.2. PROYECTO DE ESTUCHE

BELEODAQ
(BELINOSTAT)
Para inyección
500 MG/VIAL

Medicamento autorizado bajo condiciones especiales

Venta bajo receta archivada. **Industria belga.**

Sólo para infusión intravenosa.

Vial para uso único. Descartar el contenido no utilizado.

Estéril.

Luego de reconstituir con 9 ml de Agua estéril para inyección (Ver prospecto adjunto) la solución resultante contiene: Belinostat equivalente a 50 mg por ml; L-Arginina 100 mg/ml.
La solución reconstituida debe utilizarse dentro de las 12 horas.
No contiene preservantes.

Conservar a 25 ºC. Se permiten excursiones entre 15 °C - 30 °C.

Dosificación habitual: Ver prospecto adjunto (Ver Advertencias).

Se requiere posterior dilución con Cloruro de sodio 0,9% para inyección.

Proteger de la luz. Mantener en el envase original hasta su uso.

Ver número de lote y vencimiento en el panel inferior.

Mantener fuera del alcance de los niños.

“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº
Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. - Suiza.

Página 1 de 2

Elaborado por Cenexi-Laboratoires Thissen S.A. – Rue de la papyrée 2-6, Braine L´Alleud 1420, Bélgica.
Alternativamente acondicionado en Anderson Brecon Inc. (DBA Packaging Coordinators Inc.), 1635 New Milford School Road, Rockford, IL 61109, Estados Unidos.
Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Alicia Norma Cavallero – Farmacéutica
Rev. 12-2017

Página 2 de 2

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-90777974-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Domingo 6 de Octubre de 2019

Referencia: 16712-17-5 Proyecto de Rotulo - BELEODAQ

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.10.06 19:42:00 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.10.06 19:42:01 -03'00'

8.3. PROYECTO DE PROSPECTO

BELEODAQ
BELINOSTAT 500 MG/VIAL
Polvo liofilizado para inyectable

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada **Industria belga**

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Belinostat	500 mg
L-Arginina	1000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor de la enzima Histona deacetilasa. Agente antineoplásico e inmunomodulador.
Código ATC: L01XX49.

INDICACIONES
Beleodaq está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de células T periférico recaídos o refractarios (PTCL).
Esta indicación ha sido aprobada como “Aprobación acelerada” basado en la tasa de respuesta tumoral y duración de la respuesta. No se ha establecido una mejora en la sobrevida o en los síntomas relacionados a la enfermedad.
La continuidad de la aprobación para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en el ensayo confirmatorio.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Belinostat es un inhibidor de la enzima Histona deacetilasa (HDAC). Esta enzima cataliza la eliminación de los grupos acetilo de los residuos de lisina de las histonas y algunas proteínas no histonas. In vitro, Belinostat genera la acumulación de histonas y otras proteínas acetiladas, induciendo la detención del ciclo celular y/o apoptosis de algunas células transformadas.
Belinostat muestra citotoxicidad preferencial hacia células tumorales en comparación con las células normales.
Belinostat inhibe la actividad enzimática de la Histona deacetilasa a concentraciones nanomolares (<250 nM).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
La dosis recomendada de Beleodaq es 1.000 mg/m^2 de superficie corporal diarios, administrados en 30 minutos mediante infusión intravenosa, los días 1-5 de un ciclo de 21 días. Los ciclos pueden repetirse cada 21 días, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas

En la Tabla 1 se describen las modificaciones de dosificación recomendadas para toxicidades hematológicas y no hematológicas. Realizar los ajustes de dosis para trombocitopenia y neutropenia en base a los valores más bajos (nadir) obtenidos en los recuentos absolutos de neutrófilos y plaquetas, en el ciclo precedente de terapia.

- El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser ≥ 1,0 x 10^9/L, mientras que el recuento de plaquetas debe ser ≥ 50 x 10^9 /L antes de iniciar cada ciclo de tratamiento o previo a reanudar el tratamiento luego de toxicidad. Reanudar el tratamiento subsecuente con Beleodaq de acuerdo a las indicaciones de la Tabla 1. Interrumpir el tratamiento en pacientes con nadir de recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x 10^9 /L y/o nadir de recuento de plaquetas < 25 x 10^9/L, recurrentes luego de dos reducciones de dosis.
- Cualquier toxicidad debe ser Grado 2 o menor, según NCI-CTCAE, antes de reiniciar el tratamiento. (NCI-CTCAE: criterio de terminología común para reacciones adversas del Instituto Nacional del Cáncer).

Realizar hemograma completo al inicio y una vez por semana. Realizar pruebas bioquímicas sanguíneas, incluyendo la evaluación de la función renal y hepática antes de comenzar con la primera dosis de cada ciclo.

Tabla 1: Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas.

	Modificación de dosis
Ajuste de dosis debido a Toxicidades hematológicas	
Recuento de plaquetas ≥ 25 x 10^9/L y RAN nadir ≥ 0,5 x 10^9/L	Sin cambio
RAN nadir < 0,5 x 10^9/L (cualquier valor en el recuento de plaquetas)	Reducción de dosis del 25% (a 750 mg/m^2)
Recuento de plaquetas < 25 x 10^9/L (cualquier valor de RAN nadir)	Reducción de dosis del 25% (a 750 mg/m^2)
Ajuste de dosis debido a Toxicidades No-hematológicas	
Cualquier reacción adversa Grado 3 o 4[a] (CTCAE)	Reducción de dosis del 25% (a 750 mg/m^2)
Recurrencia de reacciones adversas Grado 3 o 4 (CTCAE), luego de 2 reducciones en la dosis	Interrumpir el tratamiento con Beleodaq

[a] En caso de náuseas, vómitos y diarrea, modificar la dosis únicamente si la duración supera los 7 días, utilizando tratamiento de apoyo.

Pacientes con actividad disminuida de la enzima UGT1A1 (uridina difosfato glucuronosil transferasa 1A1).

Reducir la dosis inicial de Beleodaq a 750 mg/m^2 en los pacientes en los que se conoce que son homocigotas para el alelo UGT1A1*28.

Precauciones de preparación y administración

Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente citotóxicos, se debe ser cuidadoso durante la manipulación y preparación de las soluciones con Beleodaq.

Instrucciones para su reconstitución e infusión

a) Reconstituir asépticamente cada vial de Beleodaq mediante el agregado de 9 ml de Agua para inyectables estéril al frasco, utilizando una jeringa adecuada, para alcanzar una concentración de 50 mg/ml. Agitar el contenido del vial hasta que no se observen partículas en la solución. La solución reconstituida puede almacenarse hasta 12 horas a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C).
b) Retirar asépticamente el volumen requerido para la dosis (considerando una concentración de 50 mg/ml y la superficie corporal del paciente en m^2), y transferir a una bolsa para infusión que contenga 250 ml de Solución de Cloruro de sodio 0,9% para inyección. La bolsa para infusión con la solución de Beleodaq puede almacenarse a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) hasta 36 horas incluyendo el tiempo de infusión.
c) Inspeccionar visualmente la solución para determinar la presencia de partículas. No utilizar si se observa turbidez o presencia de partículas.
d) Conectar la bolsa para infusión conteniendo la solución de Beleodaq a un set de infusión con un filtro en línea de 0,22 micrones para su administración.
e) Perfundir por vía intravenosa en 30 minutos. Si durante la infusión el paciente presenta dolor en el lugar de infusión u otros síntomas potencialmente atribuibles al procedimiento puede prolongarse el tiempo de infusión a 45 minutos.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS
Toxicidades hematológicas
Beleodaq puede causar trombocitopenia, leucopenia (neutropenia y linfopenia), y/o anemia.
Realizar un hemograma completo en forma semanal durante el tratamiento, y modificar la dosis por toxicidades hematológicas en caso de ser necesario.

Infecciones
Infecciones serias, y en algunos casos fatales, incluidas neumonía y sepsis, han ocurrido con Beleodaq. No administrar Beleodaq a pacientes con infecciones activas. Los pacientes con antecedentes de quimioterapias intensivas o extensivas pueden tener un riesgo mayor de sufrir infecciones con riesgo de vida.

Hepatotoxicidad
Beleodaq puede causar hepatotoxicidad mortal y anormalidades en las pruebas de la función hepática. Monitorear la función hepática antes del tratamiento y antes del inicio de cada ciclo de tratamiento. Interrumpir o ajustar la dosis hasta la recuperación, o discontinuar permanentemente Beleodaq de acuerdo a la severidad de las toxicidades hepáticas.

Síndrome de lisis tumoral
El síndrome de lisis tumoral ha ocurrido en pacientes tratados con Beleodaq en los estudios clínicos en pacientes con PTCL refractario o recidivante. Monitorear a los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y/o alta carga tumoral, y tomar las precauciones apropiadas.

Toxicidad gastrointestinal
Náuseas, vómitos y diarrea ocurrieron con Beleodaq, y muchos casos requirieron el uso de medicación antiemética y antidiarreica.

PRECAUCIONES
Toxicidad embrio-fetal
Beleodaq puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Beleodaq puede causar teratogenicidad y/o mortalidad embrio-fetal debido a que es genotóxico y actúa activamente en las células en división. Las mujeres fértiles deben ser advertidas de que eviten procrear mientras reciban Beleodaq. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando el medicamento, se le debe advertir sobre los posibles riesgos para el feto.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción
Inhibidores de UGT1A1
Belinostat es principalmente metabolizado por la UGT1A1. Evitar la administración concomitante de Beleodaq con inhibidores potentes de UGT1A1.

Poblaciones especiales
Embarazo
Categoría D.
Resumen del riesgo: Beleodaq puede causar teratogenicidad y/o mortalidad embrio-fetal debido a que es un medicamento genotóxico y actúa activamente en las células en división. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras reciban Beleodaq. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando el medicamento, se le debe informar sobre los riesgos potenciales para el feto.
Datos en animales: No se han realizado estudios con Belinostat, sobre toxicidad reproductiva y de desarrollo en animales.

Lactancia
Se desconoce si Belinostat se excreta en la leche materna humana. Teniendo en cuenta que muchos medicamentos se excretan en la leche materna humana, y las potenciales reacciones adversas serias en los lactantes debidas a Beleodaq, se debe decidir entre discontinuar la medicación o la lactancia, en base a la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico
No se incluyeron pacientes pediátricos en los estudios clínicos. La seguridad y eficacia de Beleodaq en pacientes pediátricos no ha sido determinada.

Uso geriátrico
En el ensayo de rama único, el 48% de los pacientes (n=62) tenían 65 años o más y 10% (n=13) tenían 75 años o más. La mediana de la edad de la población de pacientes en el estudio era 63 años. Los

pacientes con 65 años o mayores, tuvieron una tasa de respuesta a Beleodaq mayor que la de pacientes menores de 65 años (36% versus 16%), mientras que no se hallaron diferencias significativas entre pacientes de 75 años o más y menores de 75 años. No se observaron diferencias clínicas significativas en las reacciones adversas serias observadas en los pacientes debidas a la edad (< de 65 años en comparación con ≥ 65 años, o < 75 años comparados con ≥ 75 años).

Insuficiencia hepática
Belinostat es metabolizado por el hígado, y se espera que la insuficiencia hepática incremente la exposición a Belinostat. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (Bilirrubina total 1,5 veces mayor al Límite superior normal (UNL) fueron excluidos de los estudios clínicos.
No hay datos suficientes para recomendar una dosis de Beleodaq en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Insuficiencia renal
Aproximadamente el 40% de la dosis de Belinostat se excreta en forma renal, mayormente como metabolitos. La exposición a Belinostat no se ve alterada en pacientes con Clearance de creatinina (CLcr) > 39 ml/min. No hay datos suficientes para recomendar una dosis de Beleodaq en pacientes con CLcr ≤ 39 ml/min.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas graves se indican a continuación:
- Toxicidades hematológicas.
- Infecciones.
- Hepatotoxicidad.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Toxicidad gastrointestinal.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el estudio de pacientes con PTCL refractaria o recidivante tratados con Beleodaq fueron nausea, fatiga, pirexia, anemia y vómitos.

Estudios clínicos
Debido a que los estudios clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones muy diversas, la frecuencia de reacciones adversas observadas los estudios clínicos de Beleodaq, puede no reflejar las observadas en la práctica.

Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de células T periférico
La seguridad de Beleodaq fue evaluada en 129 pacientes con PTCL refractario o recidivante, en un estudio de rama único en el cual se le administró a los pacientes una dosis de 1.000 mg/m^2 durante 30 minutos por infusión IV, una vez al día, los días 1-5 de un ciclo de 21 días. La mediana de la duración del tratamiento fue de 2 ciclos (rango entre 1 – 33 ciclos).
En la tabla 2 se resumen las reacciones adversas, independientemente de la causalidad del ensayo, en pacientes con PTCL refractaria o recidivante.

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes, por terminología médica y gravedad, en pacientes con PTCL refractario o recidivante (Grado 1 – 4 según NCI-CTC)

Terminología según MedDRA	Porcentaje de pacientes (%) (N=129)	
	Todos los grados	Grado 3 o 4
Todas las reacciones adversas	**97**	**61**
Nausea	42	1
Fatiga	37	5
Pirexia	35	2
Anemia	32	11
Vómitos	29	1
Constipación	23	1
Diarrea	23	2
Disnea	22	6
Erupción	20	1
Edema periférico	20	0
Tos	19	0
Trombocitopenia	16	7
Prurito	16	3
Escalofríos	16	1
Incremento de Lactato deshidrogenasa sanguínea	16	2
Disminución del apetito	15	2
Cefalea	15	0
Dolor en el sitio de infusión	14	0
Hipokalemia	12	4
Prolongación del intervalo QT	11	4
Dolor abdominal	11	1
Hipotensión	10	3
Flebitis	10	1
Mareos	10	0

Nota: Las reacciones adversas están listadas por orden de incidencia primero en la categoría “Todos los grados”, y luego por incidencia en la categoría “Grado 3 o 4”.
MedDRA=Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.
Gravedad establecida según el criterio terminológico de reacciones adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE), versión 3.0.

Reacciones adversas serias

61 pacientes (47,3%) experimentaron reacciones adversas serias mientras tomaban Beleodaq o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de Beleodaq. Las reacciones adversas graves más comunes (>2%) fueron neumonía, pirexia, infecciones, anemia, incremento de creatinina, trombocitopenia y falla orgánica múltiple. Durante el estudio se reportó una muerte relacionada al tratamiento, asociado con falla hepática.

Un paciente con hiperuricemia de base y enfermedad “bulky” experimentó Síndrome de lisis tumoral Grado 4 durante el primer ciclo de tratamiento y murió debido a falla orgánica múltiple.

En otro estudio clínico de monoterapia con Beleodaq, se reportó una muerte por fibrilación ventricular relacionada al tratamiento. En el ECG no se identificó prolongación del intervalo QTc.

Discontinuación debido a reacciones adversas
25 pacientes (19,4%) discontinuaron el tratamiento con Beleodaq debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia como causantes de discontinuación del tratamiento incluyeron anemia, neutropenia febril, fatiga, y falla multi-orgánica.

Ajuste de dosis debido a reacciones adversas
En el estudio clínico, se ajustó la dosis en el 12% de los pacientes tratados con Beleodaq debido a reacciones adversas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT Responde:
0800-333-1234”

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Descripción
Belinostat es un inhibidor de la enzima Histona deacetilasa, con estructura sulfonamida-hidroxamida.
El nombre químico de Belinostat es (2E)-N-hidroxi-3-(3-(fenilsulfamoil)fenil)prop-2-enamida.
La fórmula molecular es $C_{15}H_{14}N_2O_4S$, y su peso molecular es 318,35 g/mol.
Belinostat es un polvo blanco o blancuzco. Es ligeramente soluble en agua destilada (0,14 mg/ml) y Polietilenglicol 400 (cerca de 1,5 mg/ml), libremente soluble en Etanol (>200 mg/ml). El PKa por potenciometría es entre 7,87 y 8,71; y por determinación UV es entre 7,86 y 8,59.

Farmacodinamia
Electrofisiología cardíaca
Se han realizado múltiples estudios clínicos con Beleodaq, en muchos de los cuales se recopilaron datos de ECG, los cuales fueron analizados por un laboratorio central. El análisis de los resultados de ECG y los datos de la concentración plasmática de Belinostat demostraron que no hay efectos significativos de Beleodaq en la repolarización cardíaca. En ninguno de los estudios se observó ningún cambio clínicamente relevante causado por Beleodaq en la frecuencia cardíaca, duración del intervalo PR o duración del intervalo QRS, como medidas del estado autonómico, conducción auriculo-ventricular o despolarización; no hubo casos de Torsade de Pointes.

Farmacocinética
Las características farmacocinéticas de Belinostat fueron estudiadas por pool de datos de estudios clínicos de fase 1 y 2, en los que se utilizaron dosis de Belinostat entre 150 a 1200 mg/m^2. La mediana del clearance plasmático total y la vida media de eliminación fueron 1240 ml/min y 1,1 horas, respectivamente. El clearance total se aproxima al flujo hepático promedio (1500 ml/min), sugiriendo una alta extracción hepática (El clearance es flujo dependiente).

Distribución:
La mediana del volumen de distribución del Belinostat se aproxima al agua corporal total, lo cual indica que Belinostat tiene una limitada distribución a los tejidos corporales. Estudios plasmáticos in vitro han mostrado que entre el 92,9% y el 95,8% de Belinostat se une a proteínas en un ensayo de estado de equilibrio de diálisis y fue independiente de la concentración plasmática de Belinostat de un rango de 500 a 25.000 ng/ml.

Metabolismo:
Belinostat es principalmente metabolizado por la UGT1A1 hepática. Se espera que los inhibidores potentes de la UGT1A1 incrementen la exposición a Belinostat. Belinostat también tiene metabolismo hepático a través de las enzimas CYP2A6, CYP2C9, y CYP3A4, formando Belinostat amida y Belinostat ácido. Las enzimas responsables de la formación de metil-Belinostat y ácido 3-(anilinosulfonil)-benzenocarboxílico (3-ASBA) son desconocidas.

Eliminación:
Después de una dosis única de [^{14}C]-belinostat (100 µCi, 1500 mg) administrada como una infusión intravenosa en 30 minutos en pacientes con neoplasia progresiva o recurrente (N = 6) la excreción fecal representó una media (± SD) del 9,7% (±6,5%) de la dosis radiactiva administrada en el lapso de 168 horas. La media (± SD) de la dosis radiactiva de belinostat administrada que fue excretada en orina en el lapso de 168 horas fue de 84,4 % (± 9,8%), de los cuales belinostat no modificado representó solamente el 1,7%.

Interacción droga-droga:
Estudios in vitro muestran que Belinostat y sus metabolitos (incluyendo Belinostat glucuronido, Belinostat amida y metil Belinostat) inhiben la actividad metabólica de CYP2C8 y CYP2C9. Los otros metabolitos (3-ASBA y Belinostat ácido) inhiben el CYP2C8.
En pacientes con cáncer, la administración de Belinostat (1.000 mg/m^2) junto con Warfarina (5 mg), un sustrato conocido del CYP2C9, no incrementó el AUC ni la C_{max} de la R-Warfarina ni de S-Warfarina.
Belinostat es probablemente un sustrato de la glicoproteína (P-gp), pero no es probable que la inhiba.

Farmacogenómica
La actividad de la UGT1A1 está reducida en individuos con polimorfismo genético, lo cual conduce a una reducción de la actividad enzimática, tales como la del polimorfismo del UGT1A1*28. Aproximadamente el 20% de la población negra, 10% de la población blanca y 2% de la población asiática son homocigotas para el alelo UGT1A1*28. Además, en algunas poblaciones puede haber prevalencia de alelos adicionales con reducción de la función
Debido a que Belinostat es mayormente metabolizado por la UGT1A1 (80-90%), el clearance de Belinostat puede verse disminuido en pacientes con actividad reducida de la UGT1A1 (por ej.: pacientes con el alelo UGT1A1*28). Se debe reducir la dosis de inicio de Beleodaq a 750 mg/m^2 en pacientes que se conozca que son homocigotas para el alelo UGT1A1*28, para minimizar las toxicidades limitantes de la dosis.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de fertilidad:
No se han realizado estudios sobre carcinogénesis con Belinostat.

Belinostat fue genotóxico en un ensayo de mutación reversa bacteriana (Ensayo de Ames), en un ensayo in vitro de mutagénenesis de células de linfoma en ratón, y en un ensayo in vitro de micronúcleos de ratas.
Beleodaq puede alterar la fertilidad masculina. No se realizaron estudios de fertilidad utilizando Belinostat. Sin embargo, los efectos de Belinostat sobre órganos masculinos, observados en un estudio toxicológico de 24 semanas de dosis repetidas en perros, incluyeron disminución en el peso de los testículos/epidídimos, que se correlacionan con un retraso en la maduración testicular.

SOBREDOSIS
No hay información específica sobre el tratamiento por sobredosis con Beleodaq. No existe antídoto para Beleodaq y se desconoce si Beleodaq se elimina por diálisis. En caso de sobredosis, implementar medidas generales de soporte que el médico considere necesarias. La vida media de eliminación de Belinostat es de 1,1 horas.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666.
Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777

ESTUDIOS CLÍNICOS
Linfoma de células T periférico refractario o recaído
En un estudio internacional abierto, de rama única, no aleatorizado, llevado a cabo en 62 centros, 129 pacientes con PTCL refractario o recidivante fueron tratados con 1.000 mg/m^2 de Beleodaq diarios, administrados durante 30 minutos por infusión IV, en los días 1-5 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Hubo 120 pacientes con PTCL histológicamente confirmado, de acuerdo a la revisión de diagnóstico central, evaluable para eficacia. Los pacientes fueron tratados con ciclos repetidos cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
El criterio primario de eficacia fue la tasa de respuesta (respuesta completa y respuesta parcial), evaluado por un comité de revisión independiente (IRC) y según el International Workshop Criteria (IWC) (Cheson 2007). El segundo criterio de eficacia fue la duración en la respuesta. Las respuestas se evaluaron cada 6 semanas durante los primeros 12 meses, y luego cada 12 semanas hasta los 2 años desde el inicio del tratamiento del estudio. La duración de la respuesta se midió desde el primer día de respuesta documentada hasta progresión de la enfermedad o muerte. La respuesta y progresión de la enfermedad fueron evaluadas por el IRC utilizando el IWC.
La Tabla 3 resume las características demográficas basales y de la enfermedad, de la población en estudio que fue evaluada para eficacia.

Tabla 3: Características basales de los pacientes (población PTCL).

Características	Pacientes evaluables (N=120)
Edad (años) Mediana (rango)	64,0 (29-81)
Sexo (%) Masculino Femenino	 52 48
Raza (%) Blanca Negra	 88 6

Asiática	3
Latina	3
Otros	2
Subtipo de PTCL según Diagnóstico Central (%)	
PTCL inespecífica (NOS)	64
Linfoma de células T angioinmunoblastico (AITL)	18
Linfoma anaplasico de células grandes ALK1 negativo (ALCL)	11
Otros	7
Recuento basal de plaquetas (%)	
≥100.000/µL	83
<100.000/µL	17
ECOG Performance status (%)	
0	34
1	43
2	22
3	1
Mediana del tiempo (meses) desde el diagnóstico inicial de PTCL (rango)	12,0 (2,6 – 266,4)
Mediana de número de terapias sistémicas previas (rango)	2,0 (1 - 8)

En todos los pacientes evaluables (N=120), tratados con Beleodaq, la tasa de respuesta global por Revisión Central utilizando IWC fue 25,8% (n=31) (Tabla 4) con tasas de 23,4% para PTCL subtipo NOS y 45,5% para el subtipo AITL, los dos subtipos mayoritarios enrolados.

Tabla 4: Análisis de respuesta por devaluación Central usando IWC en pacientes con PTCL refractaria o recaído.

	Pacientes evaluables (N=120)	
Tasa de respuesta	**n (%)**	**(95%CI)**
CP+PR	31 (25,8)	18,3 – 34,6
CR	13 (10,8)	5,9 – 17,8
PR	18 (15,0)	9,1 – 22,7

CI= Intervalo de confianza, CR= Respuesta completa, PR= Respuesta parcial

La mediana de la duración de la respuesta considerada desde el primer día de respuesta hasta la progresión de la enfermedad o la muerte fue 8,4 meses (95% CI: 4,5 – 29,4). De los respondedores, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 5,6 semanas (rango entre 4,3 – 50,4 semanas). Nueve de los pacientes (7,5%) fueron capaces de someterse a trasplante de células madres luego del tratamiento con Beleodaq.

CONSERVACIÓN

No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día del mes indicado. Conservar a temperatura ambiente entre 20 y 25 ºC. Se permiten excursiones de temperatura entre 15 °C y 30 °C. Mantener en el envase original hasta su uso.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y MANIPULACIÓN

Beleodaq es una droga citotóxica.

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.

PRESENTACIÓN
Beleodaq (Belinostat) se presenta en estuches conteniendo 1 frasco ampolla de dosis única. Cada frasco ampolla transparente de 30 ml contiene polvo liofilizado estéril, equivalente a 500 mg de Belinostat.

Mantener fuera del alcance de los niños.
"Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica"

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº
Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. - Suiza.
Elaborado por Cenexi-Laboratories Thissen S.A. – Rue de la papyrée 2-6, Braine L´Alleud 1420, Bélgica.
Alternativamente acondicionado en Anderson Brecon Inc. (DBA Packaging Coordinators Inc.), 1635 New Milford School Road, Rockford, IL 61109, Estados Unidos.
Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Alicia Norma Cavallero – Farmacéutica
Rev. 02-2018

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-87964594-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Septiembre de 2019

Referencia: 16712-17-5 Proyecto de Prospecto - BELEODAQ

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 11 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.27 11:52:15 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.27 11:52:16 -03'00'

8.1. PROYECTO DE ETIQUETA

BELEODAQ
(BELINOSTAT) para inyección
500 MG/VIAL

Sólo para Infusión Intravenosa.

Vial para uso único. Descartar el contenido no utilizado.

Estéril.

Se requiere posterior dilución con Cloruro de sodio 0,9% para inyección.

Luego de reconstituir con 9 ml de Agua estéril para inyección contiene: **Belinostat equivalente a 50 mg por ml**; L-Arginina 100 mg/ml. Usar dentro de las 12 horas luego de su reconstitución. No contiene preservantes.

Lote: **Vto.:**

Conservar a 25 ºC. Se permiten excursiones entre 15 °C - 30 °C.

Dosificación habitual: Ver prospecto adjunto (Ver Advertencias).

Proteger de la luz. Mantener en el envase original hasta su uso. Venta bajo receta archivada.

Certificado Nº
Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. - Suiza.
Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Alicia Norma Cavallero – Farmacéutica
Rev. 12-2017

Página 1 de 1

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-90777971-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Domingo 6 de Octubre de 2019

Referencia: 16712-17-5 Proyecto de Etiqueta - BELEODAQ

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 1 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.10.06 19:41:47 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.10.06 19:41:47 -03'00'

8.3. PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BELEODAQ
BELINOSTAT 500 MG/VIAL
Polvo liofilizado para inyectable

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada **Industria Belga**

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

• Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
• Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
• Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
• Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Beleodaq y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar el tratamiento con Beleodaq
3. Cómo va a recibir Beleodaq
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Beleodaq
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Beleodaq y para qué se utiliza

El Beleodaq es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para tratar a personas adultas con un tipo especial de cáncer llamado Linfoma T periférico (PTCL) cuando no responden al tratamiento o cuando recaen.

Beleodaq pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la enzima histona deacetilasa. A través de esta acción hace que se acumule histonas y otras proteínas lo que provoca que las células malignas mueran o detengan su crecimiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Beleodaq

No debe recibir Beleodaq

• Si es alérgico a Belinostat o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes que se le aplique Beleodaq si:

- Tiene una infección
- Ha recibido tratamiento con quimioterapia
- Tiene problemas en el hígado o en el riñón
- Tiene náuseas, vómitos o diarrea
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Beleodaq puede causar daños al bebé por nacer. NO DEBE QUEDAR EMBARAZADA mientras recibe Beleodaq. Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada mientras está en tratamiento con Beleodaq.
- Esta amamantando o planea amamantar. No se conoce si Beleodaq pasa a la leche materna. Su doctor y usted decidirán si es mejor que usted reciba Beleodaq o amamante a su bebé. NO DEBE HACER LAS DOS COSAS AL MISMO TIEMPO.

Su médico realizará:

- Un hemograma completo. Se realizará antes de comenzar y al menos una vez por semana o más frecuentemente, según su médico lo considere necesario.
- Pruebas de función renal, hepática y bioquímica en general de manera periódica y al menos antes del inicio del tratamiento y luego antes del inicio de cada ciclo, según indique su médico.

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños de menos de 18 años, dado que no se dispone de datos en la población pediátrica.

Uso de Beleodaq con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos recetados por un médico, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos herbales.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las **mujeres** en edad fértil tratadas con Beleodaq no deben quedarse embarazadas. El Beleodaq puede causar daños al bebé por nacer. NO DEBE QUEDAR EMBARAZADA mientras recibe Beleodaq. Se recomienda que los **hombres** tratados con Beleodaq no engendren hijos durante el tratamiento. Se debe usar una anticoncepción eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

Hay que interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con Beleodaq. Se desconoce si Beleodaq pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas

Debe tener una precaución especial al conducir y usar máquinas porque los pacientes tratados con Beleodaq pueden experimentar alteraciones visuales, mareo, somnolencia y cansancio.

3. Cómo va a recibir Beleodaq

Siga exactamente las instrucciones para recibir este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo.

El tratamiento con Beleodaq debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la Linfomas y será él quien le indique donde debe concurrir para recibirlo

La dosis recomendada de Beleodaq es 1.000 mg/m^2 de superficie corporal diarios.

La administración se hace usualmente en 30 minutos mediante infusión intravenosa, los días 1-5 de un ciclo de 21 días.

Los ciclos pueden repetirse cada 21 días, hasta que la enfermedad deje de tener respuesta al tratamiento o hasta que los eventos adversos sean intolerables.

Su médico puede cambiar la dosis, cambiar cuándo recibe el tratamiento o suspenderlo si tiene ciertos eventos adversos mientras recibe Beleodaq

Su médico puede reducir su dosis o decirle que interrumpa temporalmente Beleodaq si:
• Se consigue una adecuada respuesta al tratamiento.
• Disminuye el número de unas células de la sangre denominados neutrófilos.
• Disminuye el número de plaquetas (células de la sangre).
• Se produce un efecto adverso grave que afecta cualquier otro órgano o sistema distinto de la sangre.

Se puede reanudar el uso de Beleodaq en la misma dosis o una dosis menor una vez que se resuelva o controle el acontecimiento. Es posible que su médico evalúe su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

Forma de administración

Beleodaq le será administrado en un servicio hospitalario ya que requiere administración endovenosa.

Duración del tratamiento

Recuerde concurrir al médico para recibir Beleodaq durante el periodo prescrito. Este es un tratamiento a largo plazo.

4. Posibles efectos adversos

Beleodaq puede causar eventos adversos serios incluyendo:

- **Disminución en el recuento de células sanguíneas.** Su médico realizará los tests correspondientes para chequear el recuento de glóbulos sanguíneos durante su tratamiento con Beleodaq. Puede causar
  - disminución del número de glóbulos rojos (los síntomas incluyen: debilidad, cansancio, palidez o sensación de falta de aire).
  - disminución del número de plaquetas sanguíneas (los síntomas incluyen: aumento de la tendencia a sufrir hemorragias o moretones).
  - disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamado neutrófilos (a raíz de lo cual puede aumentar la posibilidad de infecciones, que pueden ser serias).
- **Infecciones serias:** los pacientes que reciben Beleodaq pueden desarrollar infecciones serias que algunas veces pueden tener desenlace fatal. El riesgo de tener infecciones con riesgo de vida es mayor si usted ya hizo quimioterapia previamente. Informe de inmediato a su médico si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas de infección: fiebre, síntomas símil gripe, tos, falta de aire, ardor al orinar, dolores musculares o empeoramiento de problemas de la piel.
- **Problemas en el hígado:** Beleodaq puede causar problemas en el hígado con desenlace fatal. Su médico realizará los tests sanguíneos durante el tratamiento para verificar si hay alteraciones. **Contacte a su médico en forma inmediata** si nota alguno de los siguientes signos o síntomas relacionados con problemas en el hígado: color amarillo en la piel o en la parte blanca de los ojos (llamada ictericia), orina oscura, picazón o dolor en la parte superior derecha del abdomen.
- **Síndrome de lisis tumoral:** el síndrome de lisis tumoral ocurre cuando hay rápida destrucción de células cancerígenas y conlleva un desequilibrio de los elementos de la sangre como por ejemplo el potasio y el fósforo, que pueden llevar a complicaciones fatales. Su médico va a realizarle los chequeos correspondientes durante el tratamiento con Beleodaq

- **Náuseas, vómitos y diarrea:** son comunes con Beleodaq y pueden algunas veces ser serios. Comunique a su médico si desarrolla náuseas, vómitos o diarrea. Su médico puede indicarle tratamiento que le ayude a prevenir o tratar estos eventos adversos
- **Otros eventos adversos incluyen** fiebre, fatiga, disminución del apetito, constipación, dolor abdominal, erupción en la piel, edema en las piernas, dolor de cabeza, mareos, disminución de la presión arterial.

• Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp,
o llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234.

Usted puede contribuir a agilizar la detección de información sobre la seguridad, comunicando los efectos adversos que pudiera tener.

5. Conservación de Beleodaq
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
Este medicamento no puede ser utilizado después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase exterior y en la etiqueta del frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Almacenar a temperatura ambiente entre 20 a 25 °C, con excursiones permitidas entre 15 y 30 ˚C.
Mantener en el envase original hasta su uso.

6. Contenido del envase e información adicional
Principio activo: Belinostat
Otros componentes inactivos: L-Arginina

Aspecto de Beleodaq
Beleodaq (Belinostat) se presenta en estuches conteniendo 1 frasco ampolla de dosis única. Cada frasco ampolla transparente de 30 ml contiene polvo liofilizado estéril, equivalente a 500 mg de Belinostat.

Mantener fuera del alcance de los niños.
“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº
Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. - Suiza.

Elaborado por Cenexi-Laboratories Thissen S.A. – Rue de la papyrée 2-6, Braine L´Alleud 1420, Bélgica.
Alternativamente acondicionado en Anderson Brecon Inc. (DBA Packaging Coordinators Inc.), 1635 New Milford School Road, Rockford, IL 61109, Estados Unidos.
Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Alicia Norma Cavallero – Farmacéutica
Rev. 02-2018

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-87964319-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Septiembre de 2019

Referencia: 16712-17-5 Información para el paciente - BELEODAQ

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.27 11:51:39 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.27 11:51:39 -03'00'

PLAN DE MONITOREO DE LA EFICACIA, EFECTIVIDAD Y SEGURIDAD (PMEES)

INTRODUCCIÓN

El presente Plan se confecciona a fin de evaluar anualmente la Eficacia, Efectividad y Seguridad de **Beleodaq** en el tratamiento de pacientes con Linfoma de células T periférico (PTCL), refractario o recidivante.
El mismo contiene la metodología que aplicará el laboratorio para monitorear los resultados del uso del medicamento en los pacientes, para las indicaciones propuestas.

Contenido del Plan:

1	Prevalencia de la enfermedad
2	Indicaciones del producto
3	Prospecto del producto
4	Diseño del Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad
4.1	Registro de prescriptores
4.2	Capacitación del prescriptor
4.3	Registro de pacientes tratados con Beleodaq
4.4	Monitoreo de rutina y recopilación de reacciones adversas
4.5	Análisis y reporte de la información
4.6	Revisión Bibliográfica
5	Persona de contacto
6	Referencias
7	Anexos
A-1	Proyecto de Prospecto
A-2	Proyecto de Información para el paciente
A-3	Guía para el profesional
A-4	Registro de Capacitación del prescriptor
A-5	Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con Beleodaq
A-6	Guía para pacientes y/o cuidadores
A-7	Consentimiento informado
A-8	Formulario de Notificación de Reacciones Adversas
A-9	Plan de Gestión de Riesgos

1. Prevalencia de la enfermedad

El PTCL (Linfoma de células T periférico) es un grupo heterogéneo de malignidades hematológicas clínicamente agresivas y poco frecuentes que representa aproximadamente 10% de todos los linfomas no Hodgkin (NHL) en poblaciones occidentales.

El PTCL-NOS es el subtipo más común con una incidencia de 25,9 %. Los restantes subtipos presentan las siguientes incidencias: los linfomas de células T angioinmunoblásticos (AITL) (incidencia de18,5 %), el Linfoma de células grandes anaplásico (ALCL) ALK+/- (incidencia de 6,6 %), el linfoma de células T /Natural killer (incidencia de10,4 %), Linfoma de células T adulto (incidencia de 9,6%), Linfoma de células grandes anaplásico (ALCL) ALK – (incidencia de 5,5 %), mientras que los otros subtipos suman una incidencia del 23,4%.

PTCL se asocia con múltiples recurrencias y pobre pronóstico. La mediana de la sobrevida global para la mayoría de los subtipos es de 1 a 3 años. La incidencia del PTCL está aumentando significativamente en EEUU.[1] con ~6.000 nuevos casos diagnosticados por año[2] y una prevalencia anual de ~9.500 pacientes[3] [1].

La incidencia publicada es de 11,6 pacientes con Linfoma no Hodgkin por 100 000 habitantes, de los cuales aproximadamente el 10-12% son linfomas T periféricos, por lo cual se estima que existen alrededor de 1,2-1,5 pacientes/100.000 habitantes (datos tomados de Orphanet + Sociedad de Hematología Argentina).

La incidencia de los tipos más comunes de linfoma de células T se resume en la Tabla a continuación:

El PTCL: representa en la EU y EEUU del 5% al 10% y en Asia del15% al 20 % de todos los NHL

Tipo de PTCL	Subgrupo	EEUU (%)	Europa (%)	Asia (%)
PTCL Ganglionar	PTCL-NOS	34,4	34,3	22,4
	PTCL-AITL	16	28,7	17,9
	PTCL-ALCL ALK+	16	6,4	3,2
	PTCL-ALCL ALK-	7,8	9,4	2,6
PTCL Extra-ganglionar	PTCL-ENKTL	5,1	4,3	22,4
	PTCL-EATL	5,8	9,1	1,9
	PTCL-HSTCL	3	2,3	0,2
Cutáneo	CTCL	5,4	0,8	0,7
	SCPTCL	1,3	0,5	1,3
Leucemia/Linfoma	T-PLL	2	2	< 1
	ATLL (HTLV+)	2	1	25*
TCL no clasificable		2,3	3,3	2,4
Otros desórdenes	12,2			

[1] . Publicado con permiso de la American Society of Hematology from Petrich AM, Helenowski I, Galamaga RW, et al. Trends in incidence and outcome in T-Cell Linfoma since 1992: A SEER Database Analysis [ASH Abstract: 4264]. *Blood.* 2012;120:21; permission conveyed through Copyright Clearance Center, Inc.

[2]. O'Connor O. PTCL: Getting the facts. Linfoma Research Foundation Web site. http://www.Linfoma.org. Accessed June 2, 2014.

[3]. Wilson WH. Peripheral T-cell Linfomas. U.S. Food and Drug Administration Web site. http://www.fda.gov/downloads/advisorycommittees/committeesmeetingmaterials/drugs/oncologicdrugsadvisorycommittee/ucm192194.pdf. Accessed June 2, 2014.

La mediana de comienzo de la enfermedad es 61 años y la frecuencia del PTCL aumenta con la edad y los síntomas de inicio son vagos por lo cual el diagnóstico se realiza en la mayoría de los casos cuando la enfermedad está en estadio III o IV.

La mayoría de los pacientes no responden a la línea de tratamiento estándar CHOP con un pronóstico de sobrevida con una mediana de 1 a 3 años, a 5 años la sobrevida es menos del 32%.

Tiempo a la recaída posterior al tratamiento en primera línea

Con tratamiento en primera línea, muchos pacientes no alcanzan a tener remisión y otros recaen rápidamente. Son infrecuentes las remisiones duraderas después del tratamiento en primera línea[1].

En un estudio publicado de pacientes luego de tratamiento en primera línea, la mediana del tiempo a la recaída o progresión fue de 6,7 meses.

Paradigmas de tratamiento en PTCL Recaído/Refractario

No hay tratamiento estándar para el tratamiento en segunda línea de PTCL— el objetivo del tratamiento marca el plan cuando recae[2].

En tanto el trasplante de médula ósea ofrece una mejor chance de curación, muchos pacientes no son candidatos para el trasplante; para estos pacientes, el objetivo es mantener la respuesta sin progresión de enfermedad[2].

El tratamiento secuencial con agentes únicos o combinaciones “no agresivas” de tratamientos puede permitir el tratamiento continuo sin toxicidades cumulativas asociado con alguna combinación de quimioterapia[2].

Situación Actual en Argentina:

Número de pacientes: 1,2 – 1,5 pacientes / 100.000 habitantes.

Se utiliza el protocolo de tratamiento determinado por la Sociedad Argentina de Hematología (SAH), (“Guías de diagnóstico y tratamiento 2017” publicadas en la página oficial de la SAH http://sah.org.ar/guias_hematolo_2017.asp) y donde se menciona a Belinostat como opción de tratamiento en PTCL recaídos o refractarios.

2. Indicaciones del producto

Beleodaq está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de células T periférico (PTCL), recaído o refractario.
Esta indicación ha sido aprobada como “Aprobación acelerada” basado en la tasa de respuesta tumoral y duración de la respuesta. No se ha establecido una mejora en la supervivencia o en los síntomas relacionados a la enfermedad.
La aprobación continua para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en el ensayo confirmatorio.

[1] Mak V, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31(16):1970-1976
[2] Lunning MA, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31 (16):1922-1927. 2. Mak V, et al. *J Clin Oncol*. 2013;31 (16):1970-1976.

3. Prospecto del Producto

El Proyecto de prospecto presentado e Información para el Paciente (Anexos A1 y A2) contienen toda la información necesaria para el uso seguro del medicamento tanto por prescriptores como por el paciente. Es muy importante que el mismo sea consultado periódicamente por ellos, a fin de evacuar dudas acerca de **BELEODAQ.**

Dentro de las tareas de capacitación del laboratorio para los profesionales se incluirá la “lectura y comprensión” del mismo.

A su vez se destaca que las tareas detalladas en el presente plan tienen sustento en las advertencias incluidas en el Prospecto vigente (dosificación y ajustes, precauciones, reacciones adversas, entre otros).

4. Diseño del Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad para Beleodaq

En el marco del presente plan se establecerán las siguientes actividades para el monitoreo durante el uso de **BELEODAQ.**

- Establecimiento de un registro de los prescriptores para **BELEODAQ** a fin de poder interactuar con ellos, proveerles las herramientas para el uso seguro del mismo y poder implementar el "monitoreo" en los pacientes que reciban la medicación.
- Capacitación del prescriptor en el uso adecuado de **BELEODAQ,** haciendo hincapié en el esquema de dosificación y los ajustes a realizar dependiendo de cada paciente, como así también en la importancia de realizar una rutina de chequeos determinados de acuerdo con el perfil de la droga en uso y a la prevención o mitigación de la aparición de reacciones adversas. Incluir en el monitoreo de rutina a realizar por el prescriptor detalle del avance de la enfermedad.
- Establecimiento de un Registro de pacientes tratados con **BELEODAQ** que permita identificar a los pacientes expuestos a la droga a monitorear. Obtener el consentimiento de los mismos para el uso de la medicación y proveer una guía adecuada para el manejo de **BELEODAQ** por cada paciente o cuidador.
- Recolección de la información concreta de cada paciente del Registro generado: Edad, sexo, estado basal del paciente, esquema de dosificación, chequeos realizados en cada periodo, manifestación de reacciones adversas, entre otros.
- Análisis de la información recolectada.
- **Información en forma semestral a la Autoridad Regulatoria** los resultados del monitoreo implementado, como también de casos internacionales de mercado y de los estudios clínicos en curso.
- Entrenamiento de personal interno.
- Se enviarán a ANMAT las notificaciones sobre eventos adversos relacionados con el uso de **BELEODAQ** y los PSURs, de acuerdo a las formas y tiempos previstos en la Disposición 5358/12.
- Colaboración con la actividad del Registro de Linfomas de la Sociedad Argentina de Hematología.
- Reuniones periódicas con la Sociedad Argentina de Hematología en eventos nacionales (jornadas/congresos). Distribución de información, bibliografía y actualizaciones de seguridad.
- Contratación de 0800-777 PINT.
- Reuniones periódicas con las Asociaciones de Pacientes: "Linfomas Argentina".
- Road shows en los capítulos de la Sociedad Argentina de Hematología con charlas educativas y del Sistema de Gestión de Riesgos.
- Distribución de pendrives con material bibliográfico de la droga.
- Estudio en primera línea comparando CHOP vs. CHOP + Belinostat.

SPI-BEL-301:	Estudio clínico aleatorio fase 3 comparando Beleodaq-CHOP o Folotyn-CHOP con monoterapia con régimen CHOP sólo. (aleatorización 1:1:1)	
Objetivo:	Confirmar el beneficio clínico del tratamiento con Belinostat	
Población:	Pacientes con PTCL de nuevo diagnóstico.	
Presentaciones	**Fecha propuesta**	**Fecha real**
Presentación del protocolo preliminar	Julio 2014	31-Jul-2014
Presentación del protocolo final	Diciembre 2015	
Reclutamiento del	Abril 2017	

25% de los pacientes		
Reclutamiento del 50% de los pacientes	Abril 2018	
Reclutamiento del 75% de los pacientes	Abril 2019	
Finalización del estudio	Enero 2020	
Presentación del Informe final	Enero 2021	
Estado:	Retrasado	
Explicación del estado:	El estudio debía iniciarse luego de establecer el perfil de seguridad y la dosis recomendada en el estudio de Fase 1 **SPI-BEL-12-104** y en el Estudio Fase 1 Fol-CHOP **SPI-FOL-101**. El informe (CSR) del estudio SPI-BEL-12-104 fue finalizado mientras que el estudio SPI-FOL-101 se encuentra en curso.	

Participantes	PMEES	Documentos
-Prescriptor -Laboratorio	Registro de Prescriptores (4.1)	✓ Registro de Prescriptores
-Prescriptor -Laboratorio	Capacitación del Prescriptor (4.2)	✓ Registro de Capacitación ✓ Guía para el Profesional ✓ Prospecto
-Prescriptor -Laboratorio -Paciente	Registro de Pacientes (4.3)	✓ Información para el paciente ✓ Consentimiento Informado ✓ Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes ✓ Guía para el paciente y/o cuidador
-Prescriptor -Laboratorio -Paciente	Monitoreo de Rutina y Recopilación de Reacciones Adversas (4.4)	✓ Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes ✓ Formulario de Notificación de Reacciones Adversas
-Laboratorio	Análisis de la Información Eficacia-Efectividad y Seguridad (4.5)	
-Laboratorio -Autoridad Sanitaria	Informe SEMESTRAL a ANMAT (4.5)	✓ Informe Semestral I del Monitoreo Realizado

4.1 Registro de prescriptores

Catalysis Argentina S.A. confeccionará y mantendrá actualizado un registro de todos los médicos prescriptores de **BELEODAQ**, el mismo será mantenido en formato Excel conteniendo la siguiente información:

Nombre del Medico	Matricula	Institución	Dirección	Teléfono de contacto	Mail de contacto

4.2 Capacitación del prescriptor

Cada profesional prescriptor de **BELEODAQ**, recibirá una "Guía para el profesional" (ver Anexo 3) y capacitación específica en el uso de este medicamento. En la misma el entrenador abarcará los siguientes ítems:

- **Prospecto**: detalles del mismo como ajuste de dosis, precauciones, monitoreos de rutina y reacciones adversas entre otras.
- **Registro de pacientes**: donde se expondrá a los prescriptores sobre la necesidad de proporcionar la guía para pacientes/cuidadores, la realización de una exhaustiva evaluación previa del estado basal del paciente previo al tratamiento y la determinación de la terapia particular en base a la evaluación inicial, y el manejo del Consentimiento Informado.
- **Monitoreo de Rutina**: en la misma el capacitador explicará al prescriptor la necesidad del compromiso con este ítem para cada paciente enrolado en el tratamiento y detallará la forma en que se llevará a cabo el monitoreo.
- **Reacciones Adversas**: el prescriptor será advertido de la importancia y el método para notificar presuntas reacciones adversas adjudicables a la terapia con **BELEODAQ**

Una vez finalizada la capacitación, se dejará registro de la misma en el "Registro de Capacitación del Prescriptor" (formulario adjunto en el Anexo 4).
Todos los médicos prescriptores deberán recibir esta capacitación previa al inicio de la prescripción del **BELEODAQ** a sus pacientes.

4.3 Registro de pacientes tratados con Beleodaq
Catalysis Argentina S.A. llevará a cabo un Registro de los pacientes tratados con **BELEODAQ.** Cada médico tratante deberá completar el "Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con BELEODAQ" (Anexo 5) al inicio de la terapia y registrar cada visita del paciente en el mismo.
Para completar dicho formulario el medico deberá copilar la siguiente información (para cada paciente):

- Iniciales paciente
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Localidad
- Fecha de consentimiento
- Indicación

- Resultado de Anatomía Patológica e inmunohistoquímica
- Fecha inicio tratamiento con Belinostat
- Último laboratorio previo a este informe: Hemograma y química general incluyendo ácido úrico, hepatograma, función renal, LDH y proteinograma.
- Estadificación al inicio del tratamiento y última posterior al mismo previo a este informe (si fuesen diferentes) Tomografía computada (TC) cuello, tórax, abdomen y pelvis o PET/Tc si éste estuviese disponible
- Estadificación al inicio del tratamiento y última posterior al mismo previo a este informe (si fuesen diferentes) PAMO y BMO con inmunohistoquímica y/o citometría de flujo.
- Ecocardiograma o cámara gamma previo al tratamiento y último previo a este informe (si fuesen diferentes)
- Dosis prescripta y dosis recibida de Belinostat
- Medicación concomitante (Nombre registrado, dosis, fecha comienzo y fin).
- EA y seriedad
- En el caso que el EA hubiese reportado como SAE : Número de reporte online
- Fecha de suspensión del tratamiento de haber ocurrido
- Hospitalización: SI/NO. Fechas de ingreso y egreso, motivo, tratamientos

También debe advertir al paciente acerca de las Reacciones Adversas y la necesidad de comunicar la aparición de las mismas en cualquier momento del tratamiento con **BELEODAQ**. Se entregará la "Guía para pacientes/cuidadores (Anexo 6) para que el paciente pueda consultarla.
En forma paralela y para enrolar al paciente dentro de la terapia con **BELEODAQ**, el médico deberá explicarle en forma precisa la terapia a realizar, comunicarle que la misma se encuentra bajo vigilancia y que datos podrán ser utilizados con fines académicos. Una vez concluido este paso, el paciente/cuidador deberá dar su aprobación mediante la firma del "Consentimiento informado" (Anexo 7).
Por su parte el laboratorio mantendrá una base de datos (Registro) de los pacientes que reciben **BELEODAQ** según se indica en el ítem 4.4.1.

4.4. Monitoreo de Rutina y Recopilación de Reacciones adversas

Catalysis Argentina S.A. se compromete a realizar un monitoreo de uso de **BELEODAQ** a los pacientes tratados con el mismo. En virtud de ello recabará información de rutina de los pacientes bajo el Registro de pacientes tratados con **BELEODAQ**, como así también información de posibles reacciones adversas asociadas al producto.
Para cada paciente el médico tratante completará el "Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con **BELEODAQ**" (Anexo 5) en el apartado destinado a tal fin cada vez que al paciente le corresponda realizar un control. Dicha información deberá estar disponible para que el laboratorio pueda recopilarla.

Los monitoreos a realizar, tal como lo determina la SAH (adjunta) son:

Ref.	*Monitoreo*	*Frecuencia*
1	Seguimiento hematológico (hematocrito, glóbulos blancos y plaquetas), incluyendo ácido úrico, hepatograma, función renal, LDH y proteinograma.	Exploración clínica: Inicial y en cada visita
2	Anatomía patológica e inmunohistoquímica.	Exploración clínica: Inicial y según determina la SAH
3	Estadificación: Tomografía computada (TC) cuello, tórax, abdomen y pelvis o PET/Tc si éste estuviese disponible.	Exploración clínica: Inicial y según determina la SAH

4	Estadificación: PAMO y BMO con inmunohistoquímica y/o citometría de flujo.	Exploración clínica: Inicial y según determina la SAH
5	Ecocardiograma o cámara gamma	Exploración clínica: Inicial y según determina la SAH
6	Ajuste de dosis	En cada visita
7	Medicación concomitante	Inicial y en cada visita
8	Eventos adversos y seriedad	En cada visita
9	Fecha de suspensión del tratamiento de haber ocurrido	En cada visita
10	Hospitalización: SI/NO. Fechas de ingreso y egreso, motivo, tratamientos	En cada visita

Fundamento de las Actividades de Monitoreo
Según se describe en el objetivo del documento, las actividades de monitoreo tienen el fin de evaluar:

- **Eficacia**
- **Efectividad**
- **Seguridad**

La **Eficacia y Efectividad** se evaluarán de acuerdo con los datos recabados en "Descripción del avance del tratamiento" y se analizarán según el ítem 4.5.

Los fundamentos para realizar los monitoreos son los siguientes:

Ref.	*Monitoreo*	*Motivo*
1	Seguimiento hematológico (hematocrito, glóbulos blancos y plaquetas), incluyendo ácido úrico, hepatograma, función renal, LDH y proteinograma.	PTCL puede causar un decrecimiento del recuento de las células sanguíneas, y Belinostat también puede causar esto.
2	Anatomía patológica e inmunohistoquímica.	Determinar el tipo de Linfoma de células T periférico para establecer el tratamiento específico, debido a la diferencia de comportamiento frente a los tratamientos, de los distintos tipos inmunohistoquímicos.
3	Estadificación: Tomografía computada (TC) cuello, tórax, abdomen y pelvis o PET/Tc si éste estuviese disponible.	Determinar el grado de extensión del PTCL en el paciente.
4	Estadificación: PAMO y BMO con inmunohistoquímica y/o citometría de flujo.	Determinar el grado de extensión del PTCL en el paciente.
5	Ecocardiograma o cámara gamma	Determinar la función cardíaca basal del paciente.
6	Ajuste de dosis	La dosis recomendada de Belinostat es de 1.000 mg/m2 de superficie corporal diarios, pero también se recomienda reducir la dosis en pacientes con toxicidades hematológicas y no hematológicas.
7	Medicación concomitante	Belinostat es mayormente metabolizado por la UGT1A1, pero también por las enzimas CYP2A6, CYP2C9 y CYP3A4. Los pacientes que toman inhibidores potentes de estas enzimas en forma concomitante pueden estar en mayor riesgo de sufrir reacciones adversas. Belinostat y sus metabolitos glucurónido, amida y metil inhiben la actividad de CYP2C8 y CYP2C9. Los metabolitos 3-ASBA y ácido inhiben el CYP2C8, por lo tanto, pueden potenciar el efecto de las drogas metabolizadas por estas enzimas.

8	Eventos adversos y seriedad	Beleodaq puede causar efectos adversos graves, incluyendo: - Toxicidades hematológicas. - Infecciones. - Hepatotoxicidad. - Síndrome de lisis tumoral. - Toxicidad gastrointestinal.
9	Fecha de suspensión del tratamiento de haber ocurrido	Realizar un seguimiento de la seriedad de los eventos adversos, la eficacia del tratamiento y la progresión de la enfermedad.
10	Hospitalización: SI/NO. Fechas de ingreso y egreso, motivo, tratamientos	Realizar un seguimiento de la seriedad de los eventos adversos, la eficacia del tratamiento y la progresión de la enfermedad.

La seguridad se evaluará de acuerdo con los monitoreos pautados en los ítems 1 a 10 y el Plan de Gestión se Riesgo. Los datos se analizarán según el ítem 4.5.

El fundamento de estos controles se basa en los riesgos de seguridad identificados (RI), potenciales (RP) e información faltante (IF) que se tiene de la droga a partir de los estudios clínicos realizados y sus datos de comercialización.

Esto se describe en detalle en el Plan de Gestión de Riego, confeccionado según norma vigente. VER ANEXO 9

4.4.1. Base de datos para Monitoreo

Catalysis Argentina S.A. mantendrá y actualizará la base de datos de pacientes con la información que recabe del monitoreo de rutina y de las reacciones adversas identificadas de todos los pacientes enrolados.

La planilla consistirá en una base de datos donde se incluyan:

- código unívoco,
- número de centro y nombre,
- sexo,
- fecha de nacimiento,
- apellido y nombre del médico,
- fecha de consentimiento informado (CI),
- localidad,
- dosis / modo de administración, indicación,
- fecha de inicio de la terapia,
- verificación de los controles de rutina realizados, hospitalizaciones,
- descripción de las reacciones adversas reportadas,
- fecha de suspensión del tratamiento (si corresponde).

El Código Unívoco para cada paciente estará compuesto de la siguiente forma:

i. Inicial del primer nombre
ii. Inicial del primer apellido
iii. Fecha nacimiento (MMAAAA)
iv. BEL (Tratamiento con Beleodaq)

Por ejemplo: Raúl Alfonso Fernández, 10-12-1995: **RF10121995BEL**

4.4.2. Recopilación de las reacciones adversas

Dentro del marco del monitoreo de la Seguridad en el uso de **BELEODAQ** se alentará al médico tratante, y por medio de este a los pacientes, a reportar las presuntas reacciones adversas asociadas al uso de **BELEODAQ.**

Se advertirá al médico tratante el proceso y los plazos de reporte según la normativa vigente. Y se facilitarán los formularios para notificación de los eventos: "Formulario de Notificación de Reacciones Adversas*" (*Anexo 8*).*

Por otro lado se incluirá en el "Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con Beleodaq" (Anexo 5) del paciente en cuestión la presunta Reacción Adversa reportada y se volcará la información de la misma en la base de datos Excel de Monitoreo.

4.5. Análisis y Reporte de la Información

4.5.1. **Semestralmente** Catalysis Argentina S.A. analizará la información recabada del siguiente modo:

- Número de pacientes tratados(n)
- Media y mediana de Edad y duración del tratamiento
- Número de pacientes a los que se les modificó la dosis
- Reporte de Reacciones Adversas, especificando especialmente
    - Toxicidades hematológicas
    - Infecciones
    - Hepatotoxicidad
    - Síndrome de Lisis tumoral
    - Toxicidad gastrointestinal
    - Otros no especificados en el prospecto

4.5.2. Confeccionará un reporte con la información analizada.

4.5.3. Enviará a la Autoridad Regulatoria (ANMAT) copia del mismo, indicando si en el periodo se observaron cambios en la relación riesgo/ beneficio.

4.6 Revisión bibliográfica: el laboratorio cuneta con SOP 8.004 de Búsqueda bibliográfica. A continuación, se adjunta un resumen del mismo.

La búsqueda está focalizada en el hallazgo de Eventos Adversos y situaciones especiales.
Se utilizarán como criterios de búsqueda: el nombre del producto y nombre del ingrediente activo farmacéutico. Dependiendo del IFA se puede agregar a la búsqueda alguna Reacción Adversa específica. La frecuencia de revisión será bimestral y se completará una "Planilla de seguimiento de Revisión Bibliográfica". (Ver Anexo II).
Hallazgo de Evento adverso o Situación especial

En caso de hallarse un Evento Adverso para reportar, el mismo debe hacerse a través del formulario online de Eventos Adversos de ANMAT https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia
Los plazos se detallan en el SOP 8.001 V2 de Farmacovigilancia.

Reportes de Casos de Literatura

Los reportes de casos de literatura, ocurridos en Argentina, y siempre y cuando no correspondan a publicaciones del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, deben analizarse y presentarse, completando todos los campos del formulario electrónico, incluyendo la cita bibliográfica de la fuente del reporte. Si no puede identificarse un paciente en concreto, debe presentarse dentro del período semestral correspondiente. Deberá incorporarse la cita bibliográfica al reporte.

Los reportes deben incluir como mínimo la siguiente información:

- Fecha de comienzo del evento adverso.
- Fecha de comienzo de la administración de la medicación.
- Edad del paciente, nombre y apellido.
- Descripción completa del evento.
- Denominación común Argentina de la droga/s implicada/s y marca.
- Nombre y datos de contacto de quien comunica

En ningún caso se comunicará a la opinión pública o profesionales de la salud, ningún evento adverso serio sin haberlo comunicado previamente a ANMAT con 24 horas de anticipación.

Notificaciones desestimadas
En caso de no contar con la información mínima y no relacionada con el uso del medicamento, deben presentarse, independientemente de su seriedad, por expediente semestral el código de trámite: 20131176 Solicitud / comunicación a Farmacovigilancia.

Archivo
El / la responsable de Farmacovigilancia es responsable del archivo de los hallazgos de la búsqueda bibliográfica.

Revisión de Textos de prospectos: Se realizarán cada dos años la revisión de prospectos aprobados versus los prospectos aprobados en EMA para corroborar la actualización de datos de seguridad.
En caso de productos bajo licencia, se realizará de acuerdo con la información suministrada por casa matriz.

De esta revisión puede surgir la necesidad de Actualizar Prospectos e Información Para el Paciente. Dicha actualización se realiza siguiendo los procedimientos vigentes por ANMAT.
También la autoridad Sanitaria puede emitir Disposiciones para actualizar determinada información.
Regulatoria es responsable de actualizar esta información en los prospectos.
La realización de esta revisión debe quedar registrada en "Planilla de seguimiento de Revisión Bibliográfica". (Ver Anexo II).

5. Persona de Contacto

Nombre RFV	Bioq. Claudia Cazaux
Cargo/ Función que ocupa en la empresa	Gerente de Farmacovigilancia
Teléfono	(011) 4730-2539
Correo electrónico	Claudia Cazaux <claudia.cazaux@pint-pharma.com>
Nombre RFV suplente	Farm. Verónica Quiroga
Cargo/ Función que ocupa en la empresa	Co- Directora Técnica
Teléfono	(011) 4730-2539
Correo electrónico	veronicaq@catalysisargentina.com.ar

En caso de que el laboratorio decida cambiar el responsable, informará inmediatamente los datos de la persona designada al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT.

6. Referencias

- Beleodaq Risk Management Plan version 16.0.

7. Anexos

1	*Proyecto de Prospecto*
2	*Proyecto Información para el paciente*
3	*Guía para el profesional*
4	*Registro de Capacitación del prescriptor*
5	*Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con BELEODAQ*
6	*Guía para pacientes y/o cuidadores*
7	*Consentimiento informado*
8	*Formulario de Notificación de Reacciones Adversas*
9	*PLAN DE GESTION DE RIESGO*

Anexo 1
“PROYECTO DE PROSPECTO”

8.3. PROYECTO DE PROSPECTO

BELEODAQ
BELINOSTAT 500 MG/VIAL
Polvo liofilizado para inyectable

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada **Industria belga**

FÓRMULA CUALI-CUANTITATIVA

Cada frasco ampolla contiene:

Belinostat	500 mg
L-Arginina	1000 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Inhibidor de la enzima Histona deacetilasa. Agente antineoplásico e inmunomodulador.
Código ATC: L01XX49.

INDICACIONES
Beleodaq está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de células T periférico recaídos o refractarios (PTCL).
Esta indicación ha sido aprobada como “Aprobación acelerada” basado en la tasa de respuesta tumoral y duración de la respuesta. No se ha establecido una mejora en la sobrevida o en los síntomas relacionados a la enfermedad.
La continuidad de la aprobación para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en el ensayo confirmatorio.

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Belinostat es un inhibidor de la enzima Histona deacetilasa (HDAC). Esta enzima cataliza la eliminación de los grupos acetilo de los residuos de lisina de las histonas y algunas proteínas no histonas. In vitro, Belinostat genera la acumulación de histonas y otras proteínas acetiladas, induciendo la detención del ciclo celular y/o apoptosis de algunas células transformadas.
Belinostat muestra citotoxicidad preferencial hacia células tumorales en comparación con las células normales.
Belinostat inhibe la actividad enzimática de la Histona deacetilasa a concentraciones nanomolares (<250 nM).

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
La dosis recomendada de Beleodaq es 1.000 mg/m^2 de superficie corporal diarios, administrados en 30 minutos mediante infusión intravenosa, los días 1-5 de un ciclo de 21 días. Los ciclos pueden repetirse cada 21 días, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas

En la Tabla 1 se describen las modificaciones de dosificación recomendadas para toxicidades hematológicas y no hematológicas. Realizar los ajustes de dosis para trombocitopenia y

neutropenia en base a los valores más bajos (nadir) obtenidos en los recuentos absolutos de neutrófilos y plaquetas, en el ciclo precedente de terapia.

- El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser ≥ 1,0 x 10^9/L, mientras que el recuento de plaquetas debe ser ≥ 50 x 10^9 /L antes de iniciar cada ciclo de tratamiento o previo a reanudar el tratamiento luego de toxicidad. Reanudar el tratamiento subsecuente con Beleodaq de acuerdo a las indicaciones de la Tabla 1. Interrumpir el tratamiento en pacientes con nadir de recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x 10^9 /L y/o nadir de recuento de plaquetas < 25 x 10^9/L, recurrentes luego de dos reducciones de dosis.
- Cualquier toxicidad debe ser Grado 2 o menor, según NCI-CTCAE, antes de reiniciar el tratamiento. (NCI-CTCAE: criterio de terminología común para reacciones adversas del Instituto Nacional del Cáncer).

Realizar hemograma completo al inicio y una vez por semana. Realizar pruebas bioquímicas sanguíneas, incluyendo la evaluación de la función renal y hepática antes de comenzar con la primera dosis de cada ciclo.

Tabla 1: Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas.

	Modificación de dosis
Ajuste de dosis debido a Toxicidades hematológicas	
Recuento de plaquetas ≥ 25 x 10^9/L y RAN nadir ≥ 0,5 x 10^9/L	Sin cambio
RAN nadir < 0,5 x 10^9/L (cualquier valor en el recuento de plaquetas)	Reducción de dosis del 25% (a 750 mg/m^2)
Recuento de plaquetas < 25 x 10^9/L (cualquier valor de RAN nadir)	Reducción de dosis del 25% (a 750 mg/m^2)
Ajuste de dosis debido a Toxicidades No-hematológicas	
Cualquier reacción adversa Grado 3 o 4[a] (CTCAE)	Reducción de dosis del 25% (a 750 mg/m^2)
Recurrencia de reacciones adversas Grado 3 o 4 (CTCAE), luego de 2 reducciones en la dosis	Interrumpir el tratamiento con Beleodaq

[a] En caso de náuseas, vómitos y diarrea, modificar la dosis únicamente si la duración supera los 7 días, utilizando tratamiento de apoyo.

Pacientes con actividad disminuida de la enzima UGT1A1 (uridina difosfato glucuronosil transferasa 1A1).

Reducir la dosis inicial de Beleodaq a 750 mg/m^2 en los pacientes en los que se conoce que son homocigotas para el alelo UGT1A1*28.

Precauciones de preparación y administración

Al igual que con otros agentes antineoplásicos potencialmente citotóxicos, se debe ser cuidadoso durante la manipulación y preparación de las soluciones con Beleodaq.

Instrucciones para su reconstitución e infusión

a) Reconstituir asépticamente cada vial de Beleodaq mediante el agregado de 9 ml de Agua para inyectables estéril al frasco, utilizando una jeringa adecuada, para alcanzar una concentración de 50 mg/mL. Agitar el contenido del vial hasta que no se observen partículas en la solución. La solución reconstituida puede almacenarse hasta 12 horas a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C).
b) Retirar asépticamente el volumen requerido para la dosis (considerando una concentración de 50 mg/ml y la superficie corporal del paciente en m^2), y transferir a una bolsa para infusión que contenga 250 ml de Solución de Cloruro de sodio 0,9% para inyección. La bolsa para infusión con la solución de Beleodaq puede almacenarse a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) hasta 36 horas incluyendo el tiempo de infusión.
c) Inspeccionar visualmente la solución para determinar la presencia de partículas. No utilizar si se observa turbidez o presencia de partículas.
d) Conectar la bolsa para infusión conteniendo la solución de Beleodaq a un set de infusión con un filtro en línea de 0,22 micrones para su administración.
e) Perfundir por vía intravenosa en 30 minutos. Si durante la infusión el paciente presenta dolor en el lugar de infusión u otros síntomas potencialmente atribuibles al procedimiento puede prolongarse el tiempo de infusión a 45 minutos.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

ADVERTENCIAS
Toxicidades hematológicas
Beleodaq puede causar trombocitopenia, leucopenia (neutropenia y linfopenia), y/o anemia.
Realizar un hemograma completo en forma semanal durante el tratamiento, y modificar la dosis por toxicidades hematológicas en caso de ser necesario.

Infecciones
Infecciones serias, y en algunos casos fatales, incluidas neumonía y sepsis, han ocurrido con Beleodaq. No administrar Beleodaq a pacientes con infecciones activas. Los pacientes con antecedentes de quimioterapias intensivas o extensivas pueden tener un riesgo mayor de sufrir infecciones con riesgo de vida.

Hepatotoxicidad
Beleodaq puede causar hepatotoxicidad mortal y anormalidades en las pruebas de la función hepática. Monitorear la función hepática antes del tratamiento y antes del inicio de cada ciclo de tratamiento. Interrumpir o ajustar la dosis hasta la recuperación, o discontinuar permanentemente Beleodaq de acuerdo a la severidad de las toxicidades hepáticas.

Síndrome de lisis tumoral
El síndrome de lisis tumoral ha ocurrido en pacientes tratados con Beleodaq en los estudios clínicos en pacientes con PTCL refractario o recidivante. Monitorear a los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y/o alta carga tumoral, y tomar las precauciones apropiadas.

Toxicidad gastrointestinal
Náuseas, vómitos y diarrea ocurrieron con Beleodaq, y muchos casos requirieron el uso de medicación antiemética y antidiarreica.

PRECAUCIONES

Toxicidad embriofetal

Beleodaq puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Beleodaq puede causar teratogenicidad y/o mortalidad embriofetal debido a que es genotóxico y actúa activamente en las células en división. Las mujeres fértiles deben ser advertidas de que eviten procrear mientras reciban Beleodaq. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando el medicamento, se le debe advertir sobre los posibles riesgos para el feto.

Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Inhibidores de UGT1A1

Belinostat es principalmente metabolizado por la UGT1A1. Evitar la administración concomitante de Beleodaq con inhibidores potentes de UGT1A1.

Poblaciones especiales

Embarazo

Categoría D.

Resumen del riesgo: Beleodaq puede causar teratogenicidad y/o mortalidad embriofetal debido a que es un medicamento genotóxico y actúa activamente en las células en división. Las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras reciban Beleodaq. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando el medicamento, se le debe informar sobre los riesgos potenciales para el feto.

Datos en animales: No se han realizado estudios con Belinostat, sobre toxicidad reproductiva y de desarrollo en animales.

Lactancia

Se desconoce si Belinostat se excreta en la leche materna humana. Teniendo en cuenta que muchos medicamentos se excretan en la leche materna humana, y las potenciales reacciones adversas serias en los lactantes debidas a Beleodaq, se debe decidir entre discontinuar la medicación o la lactancia, en base a la importancia del medicamento para la madre.

Uso pediátrico

No se incluyeron pacientes pediátricos en los estudios clínicos. La seguridad y eficacia de Beleodaq en pacientes pediátricos no ha sido determinada.

Uso geriátrico

En el ensayo de rama único, el 48% de los pacientes (n=62) tenían 65 años o más y 10% (n=13) tenían 75 años o más. La mediana de la edad de la población de pacientes en el estudio era 63 años. Los pacientes con 65 años o mayores, tuvieron una tasa de respuesta a Beleodaq mayor que la de pacientes menores de 65 años (36% versus 16%), mientras que no se hallaron diferencias significativas entre pacientes de 75 años o más y menores de 75 años. No se observaron diferencias clínicas significativas en las reacciones adversas serias observadas en los pacientes debidas a la edad (< de 65 años en comparación con ≥ 65 años, o < 75 años comparados con ≥ 75 años).

Insuficiencia hepática

Belinostat es metabolizado por el hígado, y se espera que la insuficiencia hepática incremente la exposición a Belinostat. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (Bilirrubina total 1,5 veces mayor al Límite superior normal (UNL) fueron excluidos de los estudios clínicos.

No hay datos suficientes para recomendar una dosis de Beleodaq en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Insuficiencia renal
Aproximadamente el 40% de la dosis de Belinostat se excreta en forma renal, mayormente como metabolitos. La exposición a Belinostat no se ve alterada en pacientes con Clearance de creatinina (CLcr) > 39 ml/min. No hay datos suficientes para recomendar una dosis de Beleodaq en pacientes con CLcr ≤ 39 ml/min.

REACCIONES ADVERSAS
Las reacciones adversas graves se indican a continuación:
- Toxicidades hematológicas.
- Infecciones.
- Hepatotoxicidad.
- Síndrome de lisis tumoral.
- Toxicidad gastrointestinal.

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el estudio de pacientes con PTCL refractaria o recidivante tratados con Beleodaq fueron nausea, fatiga, pirexia, anemia y vómitos.

Estudios clínicos
Debido a que los estudios clínicos se llevaron a cabo bajo condiciones muy diversas, la frecuencia de reacciones adversas observadas los estudios clínicos de Beleodaq, puede no reflejar las observadas en la práctica.

Reacciones adversas en pacientes con Linfoma de células T periférico
La seguridad de Beleodaq fue evaluada en 129 pacientes con PTCL refractario o recidivante, en un estudio de rama único en el cual se le administró a los pacientes una dosis de 1.000 mg/m^2 durante 30 minutos por infusión IV, una vez al día, los días 1-5 de un ciclo de 21 días. La mediana de la duración del tratamiento fue de 2 ciclos (rango entre 1 – 33 ciclos).
En la tabla 2 se resumen las reacciones adversas, independientemente de la causalidad del ensayo, en pacientes con PTCL refractaria o recidivante.

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurrieron en ≥ 10% de los pacientes, por terminología médica y gravedad, en pacientes con PTCL refractario o recidivante (Grado 1 – 4 según NCI-CTC)

Terminología según MedDRA	Porcentaje de pacientes (%) (N=129)	
	Todos los grados	Grado 3 o 4
Todas las reacciones adversas	**97**	**61**
Nausea	42	1
Fatiga	37	5
Pirexia	35	2
Anemia	32	11
Vómitos	29	1
Constipación	23	1
Diarrea	23	2
Disnea	22	6
Erupción	20	1

Edema periférico	20	0
Tos	19	0
Trombocitopenia	16	7
Prurito	16	3
Escalofríos	16	1
Incremento de Lactato deshidrogenasa sanguínea	16	2
Disminución del apetito	15	2
Cefalea	15	0
Dolor en el sitio de infusión	14	0
Hipokalemia	12	4
Prolongación del intervalo QT	11	4
Dolor abdominal	11	1
Hipotensión	10	3
Flebitis	10	1
Mareos	10	0

Nota: Las reacciones adversas están listadas por orden de incidencia primero en la categoría "Todos los grados", y luego por incidencia en la categoría "Grado 3 o 4".
MedDRA=Diccionario Médico para Actividades Regulatorias.
Gravedad establecida según el criterio terminológico de reacciones adversas del Instituto Nacional del Cáncer (NCI-CTCAE), versión 3.0.

Reacciones adversas serias
61 pacientes (47,3%) experimentaron reacciones adversas serias mientras tomaban Beleodaq o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de Beleodaq. Las reacciones adversas graves más comunes (>2%) fueron neumonía, pirexia, infecciones, anemia, incremento de creatinina, trombocitopenia y falla orgánica múltiple. Durante el estudio se reportó una muerte relacionada al tratamiento, asociado con falla hepática.
Un paciente con hiperuricemia de base y enfermedad "bulky" experimentó Síndrome de lisis tumoral Grado 4 durante el primer ciclo de tratamiento y murió debido a falla orgánica múltiple.
En otro estudio clínico de monoterapia con Beleodaq, se reportó una muerte por fibrilación ventricular relacionada al tratamiento. En el ECG no se identificó prolongación del intervalo QTc.

Discontinuación debido a reacciones adversas
25 pacientes (19,4%) discontinuaron el tratamiento con Beleodaq debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas reportadas con mayor frecuencia como causantes de discontinuación del tratamiento incluyeron anemia, neutropenia febril, fatiga, y falla multiorgánica.

Ajuste de dosis debido a reacciones adversas
En el estudio clínico, se ajustó la dosis en el 12% de los pacientes tratados con Beleodaq debido a reacciones adversas.

Notificación de sospechas de reacciones adversas:
Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continua de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través la Página Web de la ANMAT:
http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT Responde:
0800-333-1234"

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Descripción

Belinostat es un inhibidor de la enzima Histona deacetilasa, con estructura sulfonamida-hidroxamida.

El nombre químico de Belinostat es (2E)-N-hidroxi-3-(3-(fenilsulfamoil) fenil) prop-2-enamida.

La fórmula molecular es $C_{15}H_{14}N_2O_4S$, y su peso molecular es 318,35 g/mol.

Belinostat es un polvo blanco o blancuzco. Es ligeramente soluble en agua destilada (0,14 mg/ml) y Polietilenglicol 400 (cerca de 1,5 mg/ml), libremente soluble en Etanol (>200 mg/ml). El pKa por potenciometría es entre 7,87 y 8,71; y por determinación UV es entre 7,86 y 8,59.

Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca

Se han realizado múltiples estudios clínicos con Beleodaq, en muchos de los cuales se recopilaron datos de ECG, los cuales fueron analizados por un laboratorio central. El análisis de los resultados de ECG y los datos de la concentración plasmática de Belinostat demostraron que no hay efectos significativos de Beleodaq en la repolarización cardíaca. En ninguno de los estudios se observó ningún cambio clínicamente relevante causado por Beleodaq en la frecuencia cardíaca, duración del intervalo PR o duración del intervalo QRS, como medidas del estado autonómico, conducción auriculo-ventricular o despolarización; no hubo casos de Torsade de Pointes.

Farmacocinética

Las características farmacocinéticas de Belinostat fueron estudiadas por pool de datos de estudios clínicos de fase 1 y 2, en los que se utilizaron dosis de Belinostat entre 150 a 1200 mg/m^2. La mediana del clearance plasmático total y la vida media de eliminación fueron 1240 ml/min y 1,1 horas, respectivamente. El clearance total se aproxima al flujo hepático promedio (1500 ml/min), sugiriendo una alta extracción hepática (El clearance es flujo dependiente).

Distribución:

La mediana del volumen de distribución del Belinostat se aproxima al agua corporal total, lo cual indica que Belinostat tiene una limitada distribución a los tejidos corporales. Estudios plasmáticos in vitro han mostrado que entre el 92,9% y el 95,8% de Belinostat se une a proteínas en un ensayo de estado de equilibrio de diálisis y fue independiente de la concentración plasmática de Belinostat de un rango de 500 a 25.000 ng/mL.

Metabolismo:

Belinostat es principalmente metabolizado por la UGT1A1 hepática. Se espera que los inhibidores potentes de la UGT1A1 incrementen la exposición a Belinostat. Belinostat también tiene metabolismo hepático a través de las enzimas CYP2A6, CYP2C9, y CYP3A4, formando Belinostat amida y Belinostat ácido. Las enzimas responsables de la formación de metil-Belinostat y ácido 3-(anilinosulfonil)-bencenocarboxílico (3-ASBA) son desconocidas.

Eliminación:

Después de una dosis única de [^{14}C]-belinostat (100 µCi, 1500 mg) administrada como una infusión intravenosa en 30 minutos en pacientes con neoplasia progresiva o recurrente (N = 6) la excreción fecal representó una media (± SD) del 9,7% (±6,5%) de la dosis radiactiva administrada en el lapso de 168 horas. La media (± SD) de la dosis radiactiva de belinostat administrada que fue excretada en orina en el lapso de 168 horas fue de 84,4 % (± 9,8%), de los cuales belinostat no modificado representó solamente el 1,7%.

Interacción droga-droga:

Estudios in vitro muestran que Belinostat y sus metabolitos (incluyendo Belinostat glucurónido, Belinostat amida y metil Belinostat) inhiben la actividad metabólica de CYP2C8 y CYP2C9. Los otros metabolitos (3-ASBA y Belinostat ácido) inhiben el CYP2C8.
En pacientes con cáncer, la administración de Belinostat (1.000 mg/m^2) junto con Warfarina (5 mg), un sustrato conocido del CYP2C9, no incrementó el AUC ni la C_{max} de la R-Warfarina ni de S-Warfarina.
Belinostat es probablemente un sustrato de la glicoproteína (P-gp), pero no es probable que la inhiba.

Farmacogenómica
La actividad de la UGT1A1 está reducida en individuos con polimorfismo genético, lo cual conduce a una reducción de la actividad enzimática, tales como la del polimorfismo del UGT1A1*28. Aproximadamente el 20% de la población negra, 10% de la población blanca y 2% de la población asiática son homocigotas para el alelo UGT1A1*28. Además, en algunas poblaciones puede haber prevalencia de alelos adicionales con reducción de la función
Debido a que Belinostat es mayormente metabolizado por la UGT1A1 (80-90%), el clearance de Belinostat puede verse disminuido en pacientes con actividad reducida de la UGT1A1 (por ej.: pacientes con el alelo UGT1A1*28). Se debe reducir la dosis de inicio de Beleodaq a 750 mg/m^2 en pacientes que se conozca que son homocigotas para el alelo UGT1A1*28, para minimizar las toxicidades limitantes de la dosis.

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD
Carcinogénesis, Mutagénesis, Problemas de fertilidad:
No se han realizado estudios sobre carcinogénesis con Belinostat.
Belinostat fue genotóxico en un ensayo de mutación reversa bacteriana (Ensayo de Ames), en un ensayo in vitro de mutagénesis de células de linfoma en ratón, y en un ensayo in vitro de micronúcleos de ratas.
Beleodaq puede alterar la fertilidad masculina. No se realizaron estudios de fertilidad utilizando Belinostat. Sin embargo, los efectos de Belinostat sobre órganos masculinos, observados en un estudio toxicológico de 24 semanas de dosis repetidas en perros, incluyeron disminución en el peso de los testículos/epidídimos, que se correlacionan con un retraso en la maduración testicular.

SOBREDOSIS
No hay información específica sobre el tratamiento por sobredosis con Beleodaq. No existe antídoto para Beleodaq y se desconoce si Beleodaq se elimina por diálisis. En caso de sobredosis, implementar medidas generales de soporte que el médico considere necesarias. La vida media de eliminación de Belinostat es de 1,1 horas.
Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:
Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666.
Hospital A. Posadas: (01) 654-6648/658-7777

ESTUDIOS CLÍNICOS
Linfoma de células T periférico refractario o recaído
En un estudio internacional abierto, de rama única, no aleatorizado, llevado a cabo en 62 centros, 129 pacientes con PTCL refractario o recidivante fueron tratados con 1.000 mg/m^2 de Beleodaq diarios, administrados durante 30 minutos por infusión IV, en los días 1-5 de un ciclo de tratamiento de 21 días. Hubo 120 pacientes con PTCL histológicamente confirmado, de acuerdo a la revisión de diagnóstico central, evaluable para eficacia. Los pacientes fueron tratados con ciclos repetidos cada 3 semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El criterio primario de eficacia fue la tasa de respuesta (respuesta completa y respuesta parcial), evaluado por un comité de revisión independiente (IRC) y según el International Workshop Criteria (IWC) (Cheson 2007). El segundo criterio de eficacia fue la duración en la respuesta. Las respuestas se evaluaron cada 6 semanas durante los primeros 12 meses, y luego cada 12 semanas hasta los 2 años desde el inicio del tratamiento del estudio. La duración de la respuesta se midió desde el primer día de respuesta documentada hasta progresión de la enfermedad o muerte. La respuesta y progresión de la enfermedad fueron evaluadas por el IRC utilizando el IWC.
La Tabla 3 resume las características demográficas basales y de la enfermedad, de la población en estudio que fue evaluada para eficacia.

Tabla 3: Características basales de los pacientes (población PTCL).

Características	Pacientes evaluables (N=120)
Edad (años) Mediana (rango)	 64,0 (29-81)
Sexo (%) Masculino Femenino	 52 48
Raza (%) Blanca Negra Asiática Latina Otros	 88 6 3 3 2
Subtipo de PTCL según Diagnóstico Central (%) PTCL inespecífica (NOS) Linfoma de células T angioinmunoblástico (AITL) Linfoma anaplásico de células grandes ALK1 negativo (ALCL) Otros	 64 18 11 7
Recuento basal de plaquetas (%) ≥100.000/µL <100.000/µL	 83 17
ECOG Performance status (%) 0 1 2 3	 34 43 22 1
Mediana del tiempo (meses) desde el diagnóstico inicial de PTCL (rango)	12,0 (2,6 – 266,4)
Mediana de número de terapias sistémicas previas (rango)	2,0 (1 - 8)

En todos los pacientes evaluables (N=120), tratados con Beleodaq, la tasa de respuesta global por Revisión Central utilizando IWC fue 25,8% (n=31) (Tabla 4) con tasas de 23,4% para PTCL subtipo NOS y 45,5% para el subtipo AITL, los dos subtipos mayoritarios enrolados.

Tabla 4: Análisis de respuesta por devaluación Central usando IWC en pacientes con PTCL refractaria o recaído.

	Pacientes evaluables (N=120)	
Tasa de respuesta	**n (%)**	**(95%CI)**
CP+PR	31 (25,8)	18,3 – 34,6
CR	13 (10,8)	5,9 – 17,8
PR	18 (15,0)	9,1 – 22,7

CI= Intervalo de confianza, CR= Respuesta completa, PR= Respuesta parcial

La mediana de la duración de la respuesta considerada desde el primer día de respuesta hasta la progresión de la enfermedad o la muerte fue 8,4 meses (95% CI: 4,5 – 29,4). De los respondedores, la mediana del tiempo hasta la respuesta fue de 5,6 semanas (rango entre 4,3 – 50,4 semanas). Nueve de los pacientes (7,5%) fueron capaces de someterse a trasplante de células madres luego del tratamiento con Beleodaq.

CONSERVACIÓN
No utilizar después de la fecha de vencimiento. La fecha de caducidad es el último día del mes indicado.
Conservar a temperatura ambiente entre 20 y 25 ºC. Se permiten excursiones de temperatura entre 15 °C y 30 °C. Mantener en el envase original hasta su uso.

PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN Y MANIPULACIÓN
Beleodaq es una droga citotóxica.
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.

PRESENTACIÓN
Beleodaq (Belinostat) se presenta en estuches conteniendo 1 frasco ampolla de dosis única. Cada frasco ampolla transparente de 30 ml contiene polvo liofilizado estéril, equivalente a 500 mg de Belinostat.

Mantener fuera del alcance de los niños.
“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº

Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. - Suiza.
Elaborado por Cenexi-Laboratories Thissen S.A. – Rue de la papyrée 2-6, Braine L´Alleud 1420, Bélgica.

Alternativamente acondicionado en Anderson Brecon Inc. (DBA Packaging Coordinators Inc.), 1635 New Milford School Road, Rockford, IL 61109, Estados Unidos.

Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica
Rev. 02-2018

Anexo 2
“PROYECTO INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE”

8.3. PROYECTO DE PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

BELEODAQ
BELINOSTAT 500 MG/VIAL
Polvo liofilizado para inyectable

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Venta bajo receta archivada **Industria Belga**

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

• Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
• Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
• Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
• Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto

1. Qué es Beleodaq y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar el tratamiento con Beleodaq
3. Cómo va a recibir Beleodaq
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Beleodaq
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Beleodaq y para qué se utiliza

El Beleodaq es un medicamento de venta bajo receta que se utiliza para tratar a personas adultas con un tipo especial de cáncer llamado Linfoma T periférico (PTCL) cuando no responden al tratamiento o cuando recaen.

Beleodaq pertenece a un grupo de medicamentos denominados inhibidores de la enzima histona deacetilasa. A través de esta acción hace que se acumule histonas y otras proteínas lo que provoca que las células malignas mueran o detengan su crecimiento.

2. Qué necesita saber antes de empezar a recibir Beleodaq

No debe recibir Beleodaq

• Si es alérgico a Belinostat o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes que se le aplique Beleodaq si:

- Tiene una infección
- Ha recibido tratamiento con quimioterapia
- Tiene problemas en el hígado o en el riñón
- Tiene náuseas, vómitos o diarrea
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Beleodaq puede causar daños al bebé por nacer. NO DEBE QUEDAR EMBARAZADA mientras recibe Beleodaq. Informe a su médico inmediatamente si queda embarazada mientras está en tratamiento con Beleodaq.
- Está amamantando o planea amamantar. No se conoce si Beleodaq pasa a la leche materna. Su doctor y usted decidirán si es mejor que usted reciba Beleodaq o amamante a su bebé. NO DEBE HACER LAS DOS COSAS AL MISMO TIEMPO.

Su médico realizará:

- Un hemograma completo. Se realizará antes de comenzar y al menos una vez por semana o más frecuentemente, según su médico lo considere necesario.
- Pruebas de función renal, hepática y bioquímica en general de manera periódica y al menos antes del inicio del tratamiento y luego antes del inicio de cada ciclo, según indique su médico.

Niños y adolescentes

No administrar este medicamento a niños de menos de 18 años, dado que no se dispone de datos en la población pediátrica.

Uso de Beleodaq con otros medicamentos

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento incluyendo medicamentos recetados por un médico, medicamentos de venta libre, vitaminas y suplementos herbales.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de recibir este medicamento.

Anticoncepción en hombres y mujeres

Las **mujeres** en edad fértil tratadas con Beleodaq no deben quedarse embarazadas. El Beleodaq puede causar daños al bebé por nacer. NO DEBE QUEDAR EMBARAZADA mientras recibe Beleodaq.
Se recomienda que los **hombres** tratados con Beleodaq no engendren hijos durante el tratamiento. Se debe usar una anticoncepción eficaz durante el tratamiento.

Lactancia

Hay que interrumpir la lactancia materna durante el tratamiento con Beleodaq. Se desconoce si Beleodaq pasa a la leche materna.

Conducción y uso de máquinas
Debe tener una precaución especial al conducir y usar máquinas porque los pacientes tratados con Beleodaq pueden experimentar alteraciones visuales, mareo, somnolencia y cansancio.

3. Cómo va a recibir Beleodaq
Siga exactamente las instrucciones para recibir este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consúltelo.

El tratamiento con Beleodaq debe ser prescrito por un médico con experiencia en el tratamiento de la Linfomas y será él quien le indique donde debe concurrir para recibirlo

La dosis recomendada de Beleodaq es 1.000 mg/m^2 de superficie corporal diarios.

La administración se hace usualmente en 30 minutos mediante infusión intravenosa, los días 1-5 de un ciclo de 21 días.

Los ciclos pueden repetirse cada 21 días, hasta que la enfermedad deje de tener respuesta al tratamiento o hasta que los eventos adversos sean intolerables.

Su médico puede cambiar la dosis, cambiar cuándo recibe el tratamiento o suspenderlo si tiene ciertos eventos adversos mientras recibe Beleodaq

Su médico puede reducir su dosis o decirle que interrumpa temporalmente Beleodaq si:
• Se consigue una adecuada respuesta al tratamiento.
• Disminuye el número de unas células de la sangre denominados neutrófilos.
• Disminuye el número de plaquetas (células de la sangre).
• Se produce un efecto adverso grave que afecta cualquier otro órgano o sistema distinto de la sangre.
Se puede reanudar el uso de Beleodaq en la misma dosis o una dosis menor una vez que se resuelva o controle el acontecimiento. Es posible que su médico evalúe su respuesta al tratamiento a intervalos regulares.

Forma de administración

Beleodaq le será administrado en un servicio hospitalario ya que requiere administración endovenosa.

Duración del tratamiento

Recuerde concurrir al médico para recibir Beleodaq durante el periodo prescrito. Este es un tratamiento a largo plazo.

4. Posibles efectos adversos

Beleodaq puede causar eventos adversos serios incluyendo:

- **Disminución en el recuento de células sanguíneas.** Su médico realizará los tests correspondientes para chequear el recuento de glóbulos sanguíneos durante su tratamiento con Beleodaq. Puede causar
  - disminución del número de glóbulos rojos (los síntomas incluyen: debilidad, cansancio, palidez o sensación de falta de aire).
  - disminución del número de plaquetas sanguíneas (los síntomas incluyen: aumento de la tendencia a sufrir hemorragias o moretones).
  - disminución del número de un tipo de glóbulos blancos llamado neutrófilos (a raíz de lo cual puede aumentar la posibilidad de infecciones, que pueden ser serias).
- **Infecciones serias:** los pacientes que reciben Beleodaq pueden desarrollar infecciones serias que algunas veces pueden tener desenlace fatal. El riesgo de tener infecciones con riesgo de vida es mayor si usted ya hizo quimioterapia previamente. Informe de inmediato a su médico si tiene alguno de los siguientes signos o síntomas de infección: fiebre, síntomas símil gripe, tos, falta de aire, ardor al orinar, dolores musculares o empeoramiento de problemas de la piel.
- **Problemas en el hígado:** Beleodaq puede causar problemas en el hígado con desenlace fatal. Su médico realizará los tests sanguíneos durante el tratamiento para verificar si hay alteraciones. **Contacte a su médico en forma inmediata** si nota alguno de los siguientes signos o síntomas relacionados con problemas en el hígado: color amarillo en la piel o en la parte blanca de los ojos (llamada ictericia), orina oscura, picazón o dolor en la parte superior derecha del abdomen.
- **Síndrome de lisis tumoral:** el síndrome de lisis tumoral ocurre cuando hay rápida destrucción de células cancerígenas y conlleva un desequilibrio de los elementos de la sangre como por ejemplo el potasio y el fósforo, que pueden llevar a complicaciones fatales. Su médico va a realizarle los chequeos correspondientes durante el tratamiento con Beleodaq
- **Náuseas, vómitos y diarrea:** son comunes con Beleodaq y pueden algunas veces ser serios. Comunique a su médico si desarrolla náuseas, vómitos o diarrea. Su médico puede indicarle tratamiento que le ayude a prevenir o tratar estos eventos adversos
- **Otros eventos adversos incluyen** fiebre, fatiga, disminución del apetito, constipación, dolor abdominal, erupción en la piel, edema en las piernas, dolor de cabeza, mareos, disminución de la presión arterial.

• Comunicación de efectos adversos
Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a:

http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp,
o llamar a ANMAT Responde: 0800-333-1234.

Usted puede contribuir a agilizar la detección de información sobre la seguridad, comunicando los efectos adversos que pudiera tener.

5. Conservación de Beleodaq
Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
Este medicamento no puede ser utilizado después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase exterior y en la etiqueta del frasco. La fecha de vencimiento es el último día del mes que se indica.
Almacenar a temperatura ambiente entre 20 a 25 °C, con excursiones permitidas entre 15 y 30 ˚C.
Mantener en el envase original hasta su uso.

6. Contenido del envase e información adicional
Principio activo: Belinostat
Otros componentes inactivos: L-Arginina

Aspecto de Beleodaq
Beleodaq (Belinostat) se presenta en estuches conteniendo 1 frasco ampolla de dosis única. Cada frasco ampolla transparente de 30 ml contiene polvo liofilizado estéril, equivalente a 500 mg de Belinostat.

Mantener fuera del alcance de los niños.
“Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin nueva receta médica”

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud (ANMAT).
Certificado Nº

Titular del certificado: Pint Pharma International S.A. - Suiza.
Elaborado por Cenexi-Laboratories Thissen S.A. – Rue de la papyrée 2-6, Braine L´Alleud 1420, Bélgica.

Alternativamente acondicionado en Anderson Brecon Inc. (DBA Packaging Coordinators Inc.), 1635 New Milford School Road, Rockford, IL 61109, Estados Unidos.

Importado y distribuido por: Catalysis Argentina S.A. – Santa Rosa 3803/07, Florida, Vicente López, Pcia. Bs. As., Argentina.
Director Técnico: Verónica Padin – Farmacéutica
Rev. 02-2018

Anexo 3
“GUIA PARA EL PROFESIONAL”

GUÍA PARA PROFESIONALES

Beleodaq (Belinostat)

Denominación común Argentina (DCA): BELINOSTAT Clasificación ATC: L01XX49

INDICACIONES
Las indicaciones se limitan a:

- Tratamiento de pacientes con Linfoma de células T periférico (PTCL) recaídos o refractarios.

RIESGOS RESALTADOS EN EL PROSPECTO
Los eventos observados incluyen:

- Toxicidades hematológicas
- Infecciones
- Hepatotoxicidad
- Toxicidad gastrointestinal
- Síndrome de lisis tumoral

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el estudio clínico de pacientes tratados con Beleodaq por PTCL refractario o recidivante fueron: náusea, fatiga, pirexia, anemia y vómitos.

Reacciones adversas graves:
Durante el estudio, 61 pacientes (47,3%) experimentaron reacciones adversas graves mientras tomaban Beleodaq o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis. Las reacciones adversas graves más comunes (>2%) fueron neumonía, pirexia, infecciones, anemia, incremento de creatinina, trombocitopenia y falla orgánica múltiple. Se reportó una muerte relacionada al tratamiento, que se asoció a falla hepática.

CONSIDERACION DE DOSIS
La dosis recomendada es 1.000 mg/m^2 de superficie corporal por día, administrados mediante infusión intravenosa durante 30 minutos, los días 1-5 de un ciclo de 21 días. Los ciclos se pueden repetir cada 21 días, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Comenzar con la dosis recomendada una vez por día. Considerar la reducción de dosis de Beleodaq mencionadas en la Tabla 1 en caso de aparición de toxicidades hematológicas y no hematológicas.
Realizar los ajustes de dosis para trombocitopenia y neutropenia considerando los valores más bajos (nadir) obtenidos en RAN y plaquetas, en el ciclo precedente de la terapia.

- RAN ≥ 1,0 x 10^9/L y recuento de plaquetas ≥ 50 x 10^9 /L antes de iniciar cada ciclo de tratamiento o reanudar el tratamiento luego de toxicidad. Interrumpir el tratamiento en pacientes con RAN < 0,5 x 10^9/L y/o recuento de plaquetas < 25 x 10^9/L, recurrentes luego de dos reducciones de dosis.
- Cualquier toxicidad debe ser Grado 2 o menor, según NCI-CTCAE, antes de reiniciar el tratamiento.

Realizar hemograma y hepatograma al inicio, luego semanalmente el hemograma y al inicio de cada ciclo el hepatograma. Realizar laboratorio para prevenir/descartar lisis tumoral.

Tabla 1: Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas.	
Toxicidades hematológicas	**Modificación de dosis**
Recuento de plaquetas ≥ 25 x 10^9/L y RAN nadir ≥ 0,5 x 10^9/L	Sin cambio
RAN nadir < 0,5 x 10^9/L (cualquier valor en el recuento de plaquetas)	Reducción de dosis del 25% (a 750 mg/m^2)
Recuento de plaquetas < 25 x 10^9/L (cualquier valor de RAN nadir)	Reducción de dosis del 25% (a 750 mg/m^2)
Ajuste de dosis debido a Toxicidades No-hematológicas	
Cualquier reacción adversa Grado 3 o 4* (CTCAE)	Reducción de dosis del 25% (a 750 mg/m^2)
Recurrencia de reacciones adversas Grado 3 o 4 (CTCAE), luego de 2 reducciones en la dosis	Interrumpir el tratamiento con Beleodaq

* En caso de náuseas, vómitos y diarrea, modificar la dosis únicamente si la duración supera los 7 días, utilizando tratamiento de apoyo.

Información adicional. Disposición ANMAT 4622

Beleodaq se encuentra registrada bajo el régimen de “Condiciones Especiales” lo que implica que posee un Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad y por lo tanto el profesional tratante debe llevar un registro sistematizado del seguimiento de la eficacia y seguridad del medicamento” a los efectos de contar con tal información en el momento de la solicitud de reinscripción anual del medicamento.

Anexo 4
"REGISTRO DE CAPACITACIÓN DEL PRESCRIPTOR"

Registro de Capacitación del prescriptor

Fecha de capacitación:	
Nombre del entrenador:	
Datos del profesional prescriptor	
Nombre:	
Matrícula:	
Institución:	
Teléfono de Contacto:	
Mail de Contacto:	

Temario

□ Prospecto

□ Información sobre el registro de prescriptores

□ Registro del paciente, incluyendo asignación de codificación del paciente

□ Dosificación

□ Consentimiento informado

□ Precauciones y Reacciones Adversas

□ Monitoreo del paciente

□ Notificación de Reacciones adversas

□ Otro…….

Material entrega al profesional

□ Prospecto

□ Información para el paciente

□ Guía para el profesional

□ Guía para el paciente

□ Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con BELEODAQ

□ Consentimiento informado

□ Formulario para notificación de Reacciones Adversas

Yo doy el consentimiento para incluir mis datos en la base de datos de médicos Prescriptores de BELEODAQ a Catalysis Argentina S.A. quien cuidará la información con acceso restringido de acuerdo a la Ley de Protección de Datos Personales. Entiendo que la misma puede ser transmitida ANMAT para cumplir con la Disposición 4622/12. Además de acuerdo a la Ley da Protección de Datos personales, puedo requerir al administrador de la base de datos, dejen de recolectarse mis datos en dicha base.

Firma y sello del Médico:	Firma y aclaración del entrenador:

Anexo 5
"FORMULARIO DE REGISTRO Y MONITOREO DE PACIENTES TRATADOS CON BELEODAQ"

Formulario de Registro y Monitoreo de pacientes tratados con BELEODAQ (Conforme Disposición 4622/2012 y Disposición Autorizante XXX)

Número de Centro:	
Nombre del Centro:	
Dirección:	
Nombre del Médico:	
Número de la Matrícula del médico:	
A Reportar en junio y diciembre de cada año de cada paciente que haya estado expuesto al tratamiento con BELEODAQ ® en algún periodo	
Iniciales Paciente: (Ej: Ana Perez: AP)	
Fecha de Nacimiento (Mes-Año: MMAAAA)	
Sexo	□ Femenino □ Masculino
Localidad:	
Fecha de consentimiento:	
Indicación	
Resultado de Anatomía Patológica e inmunohistoquímica:	
Fecha de Inicio de Tratamiento:	
Último laboratorio previo a este informe:	Hematocrito:
	Glóbulos Blancos Absolutos y Relativos:
	Plaquetas:
	Ácido úrico:
	Hepatograma:
	Función renal:
	LDH:
	Proteinograma:
Estadificación al inicio del tratamiento:	
ECOG o Cámara gamma al inicio del tratamiento:	
Dosis diaria recibida:	
Medicación concomitante (genérico, dosis, fecha de comienzo y fin)	
Última hematología antes de la fecha del reporte:	

Última estadificación antes de la fecha del reporte:	
Último ECOG o Cámara gamma antes de la fecha del reporte:	
Evento Adverso (EA) y seriedad:	
En el caso del EA hubiese sido reportados como SAE, número de reporte online:	
Fecha de suspensión del tratamiento (si corresponde)	
Hospitalización	□ NO □ SI Fecha de Ingreso / Egreso: Motivo: Tratamientos:

Por favor, lea el prospecto antes de prescribir este medicamento.

Firma y sello del médico:
Fecha: ___/ /___

Anexo 6
"GUIA PARA PACIENTES Y/O CUIDADORES

GUIA PARA PACIENTES Y PARA AQUELLOS QUE LO ASISTAN

BELEODAQ
Belinostat
Polvo liofilizado para inyectable

MEDICAMENTO AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

¿Cuál es la información más importante que yo debería conocer acerca de Beleodaq?
Beleodaq puede causar efectos adversos graves, incluyendo:
Recuento bajo de células de la sangre.
- El **bajo recuento de plaquetas** puede causar hemorragias o hematomas.
- Los **bajos recuentos de glóbulos** rojos pueden hacer que se sienta débil, cansado o que se canse fácilmente, que se vea pálido, o que sienta falta de aire.
- Un **bajo recuento de glóbulos blancos** puede provocar infecciones, que pueden ser graves.

Infecciones graves. Beleodaq pueden ocasionar que las personas que lo utilizan desarrollen infecciones graves que pueden conducir a la muerte. Usted puede tener un mayor riesgo de infecciones con riesgo de vida si ha sido tratado con quimioterapia anteriormente. Informe de inmediato a su médico si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de una infección: fiebre, síntomas similares a los de la gripe, tos, dificultad para respirar, ardor al orinar, dolores musculares o problemas de la piel que empeoran.

Problemas de Hígado. Beleodaq puede causar problemas hepáticos, que pueden llevar a la muerte. Su médico le indicará análisis de sangre durante el tratamiento con Beleodaq para evaluar posibles problemas de hígado. Solicite atención médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas de falla hepática durante el tratamiento:
- Color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos (Ictericia)
- Orina oscura “color té”
- Somnolencia
- Picazón o dolor en el área superior derecha del estómago

Síndrome de lisis tumoral (SLT). SLT es causado por una rápida destrucción de las células cancerosas. Su médico controlará la posibilidad de que ocurra SLT durante el tratamiento con Beleodaq.

¿Qué es Beleodaq?
Beleodaq es un medicamento recetado utilizado para tratar adultos con un tipo de cáncer llamado linfoma de células T periféricas (LCTP) recidivante o que no responde al tratamiento para el cáncer.

Se desconoce si Beleodaq es seguro y efectivo en niños menores de 18 años de edad.

¿Qué debe informar a su médico antes de tomar Beleodaq?
Antes de tomar Beleodaq informe a su médico si usted:
- Tiene una infección
- Ha recibido tratamiento de quimioterapia antes
- Tiene problemas de hígado o riñón
- Tiene náuseas, vómitos o diarrea

- Está embarazada o planea quedar embarazada. Beleodaq puede dañar a su bebé. Usted no debe quedar embarazada mientras recibe Beleodaq. Informe de inmediato a su médico si queda embarazada mientras está recibiendo Beleodaq.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si Beleodaq pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si recibirá Beleodaq o seguirá amamantando. No deberá hacer las dos cosas.
- Tiene otra afección.

Usted no debe quedar embarazada durante el tratamiento con Beleodaq

Para las mujeres que pueden quedar embarazadas

- Utilice un método efectivo de control de la natalidad durante el tratamiento.
- Informe inmediatamente a su médico si usted ha quedado embarazada o cree que puede estar embarazada durante el tratamiento con Beleodaq.
- Se encuentra amamantando o planea amamantar. Se desconoce si Beleodaq pasa a la leche materna.

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que se encuentra tomando, incluyendo medicamentos recetados, los de venta libre, vitaminas y suplementos vegetales. Beleodaq y otros medicamentos pueden afectarse entre sí causando efectos adversos.

Conozca los medicamentos que está tomando. Tenga una lista de ellos para mostrarla a su médico cuando usted toma un nuevo medicamento.

¿Cómo debería tomar Beleodaq?

- Beleodaq se le administrará por inyección intravenosa en su vena, generalmente durante 30 minutos.
- Beleodaq se le administrará una vez al día, en los días 1 a 5 de un ciclo de tratamiento de 21 días.
- Debe hacerse análisis de sangre regularmente, antes y durante el tratamiento con Beleodaq.
- Su médico puede cambiar su dosis de Beleodaq, cambiar cuando recibe el tratamiento o parar (interrumpir) el tratamiento si usted tiene ciertos efectos secundarios mientras recibe Beleodaq.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Beleodaq?
Beleodaq puede causar efectos adversos, incluyendo:

- **Ver "¿Cuál es la información más importante que yo debería conocer acerca de Beleodaq?"**
- **Las náuseas, los vómitos y la diarrea** son comunes en Beleodaq y a veces pueden ser graves. Dígale a su doctor si usted tiene náuseas, vómitos o diarrea. Su médico puede recetarle medicamentos para prevenir o tratar estos efectos secundarios.
- **Los efectos secundarios comunes de Beleodaq** incluyen:
  - fatiga
  - fiebre
  - bajo recuento de glóbulos rojos.

Su médico tratante podrá cambiarle la dosis, suspenderla temporariamente o suspender permanentemente el tratamiento con Beleodaq si usted presenta ciertos efectos adversos.
Informe a su médico tratante si usted presenta algún efecto secundario que le molesta o que no se remite.

Estos no son todos los posibles efectos adversos de Beleodaq. Para mayor información, consulte a su médico.

¿Cómo debo guardar Beleodaq?
Almacenar a temperatura ambiente entre 20 a 25 °C, con excursiones permitidas entre 15 y 30 ˚C.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de Beleodaq.
A veces se recetan medicaciones para fines distintos de los que se enumeran en esta guía. No utilizar para otras condiciones que no fueran las indicadas. No dar Beleodaq a otras personas incluso si estas personas presentan los mismos síntomas que usted. Puede causarles daño. Puede consultar con el medico la información acerca Beleodaq dirigida a profesionales de la salud.

Cuáles son los componentes de Beleodaq?
Principio activo: Belinostat
Principios Inactivos: L-Arginina.

Anexo 7
“CONSENTIMIENTO INFORMADO”

CONSENTIMIENTO INFORMADO. PARA PACIENTES MAYORES DE 17 AÑOS. (DISPOSICIÓN 4622/2012 Y DISPOSICIÓN AUTORIZANTE XXXXXXXX)

Usted tiene diagnóstico de linfoma, de un subtipo llamado "T periférico" y actualmente para controlar la enfermedad su médico considera que debe recibir el medicamento llamado Belinostat (Beleodaq®). Beleodaq® es un medicamento recetado utilizado para tratar pacientes adultos que presentan un cáncer como el suyo, que ya han recibido otros tratamientos estándar y no han respondido o bien han respondido pero luego de un tiempo han recidivado.
Se desconoce si Beleodaq® es seguro y efectivo en niños menores de 18 años de edad.
Beleodaq se le administrará por inyección intravenosa en su vena, administrada en 30 minutos mediante infusión intravenosa. La dosis recomendada de Beleodaq es 1.000 mg/m^2 de superficie corporal diarios, los días 1-5 de un ciclo de 21 días. Los ciclos pueden repetirse cada 21 días, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.
Su médico le solicitará hacerse análisis de sangre regularmente, antes y durante el tratamiento con Beleodaq.
Su médico puede cambiar su dosis de Beleodaq, cambiar cuándo recibe el tratamiento o interrumpir el tratamiento si usted tiene ciertos efectos secundarios mientras recibe Beleodaq.

Antes de tomar Beleodaq usted debe informarle a su médico si usted:

- Tiene una infección
- Ha recibido tratamiento de quimioterapia antes
- Tiene problemas de hígado o riñón
- Tiene náuseas, vómitos o diarrea
- Está embarazada o planea quedar embarazada. Beleodaq puede dañar a su bebé. Usted no debe quedar embarazada mientras recibe Beleodaq. Informe de inmediato a su médico si queda embarazada mientras está recibiendo Beleodaq.
- Está amamantando o planea amamantar. No se sabe si Beleodaq pasa a la leche materna. Usted y su médico deben decidir si recibirá Beleodaq o seguirá amamantando. No deberá hacer las dos cosas.
- Tiene otra afección.

Los efectos secundarios de Beleodaq más comunes son:

- **Fatiga,**
- **Fiebre y**
- **Recuento bajo de glóbulos rojos** que puede hacer que se sienta débil, cansado o que se canse fácilmente, que se vea pálido, o que sienta falta de aire.

Beleodaq puede causar otros efectos adversos, en ocasiones éstos pueden ser graves.

- **Las náuseas, los vómitos y la diarrea:** son comunes en Beleodaq y a veces pueden ser graves. Dígale a su doctor si usted tiene náuseas, vómitos o diarrea. Su médico puede recetarle medicamentos para prevenir o tratar estos efectos secundarios.

Recuento bajo de células de la sangre.
- El **bajo recuento de plaquetas** puede causar hemorragias o hematomas.
- - Un **bajo recuento de glóbulos blancos** puede provocar infecciones, que pueden ser graves.

Infecciones graves. Beleodaq pueden ocasionar que las personas que lo utilizan desarrollen infecciones graves. Usted puede tener un mayor riesgo de infecciones con riesgo de vida si ha sido tratado con quimioterapia anteriormente. Informe de inmediato a su médico si presenta

alguno de los siguientes signos o síntomas de una infección: fiebre, síntomas similares a los la de gripe, tos, dificultad para respirar, ardor al orinar, dolores musculares o problemas de la piel que empeoran.

Problemas de Hígado. Beleodaq puede causar problemas hepáticos, que pueden poner en riesgo su vida. Su médico le indicará análisis de sangre durante el tratamiento con Beleodaq para evaluar posibles problemas de hígado. Solicite atención médica inmediatamente si presenta alguno de los siguientes síntomas de falla hepática durante el tratamiento:

- Color amarillento de la piel o de la parte blanca de los ojos (Ictericia)
- Orina oscura “color té”
- Somnolencia
- Picazón o dolor en el área superior derecha del estómago

Síndrome de lisis tumoral (SLT). SLT es causado por una rápida destrucción de las células cancerosas. Su médico controlará la posibilidad de que ocurra SLT durante el tratamiento con Beleodaq.

Al tratarse de un medicamento para un grupo pequeño de pacientes, ya que la enfermedad es poco frecuente, la experiencia es limitada. Por esto, la Administración Nacional de Alimentos, Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT) ha establecido pautas de control y seguimiento muy estricto a través de la recopilación de datos que permitan conocer más el producto y mantener informados a médicos y a pacientes sobre la eficacia y seguridad. Para cumplir con este requisito, necesitaremos transmitir a e ANMAT la información desidentificada respecto a cómo responde al tratamiento.
Es por esto que le pedimos que firme el presente consentimiento a través del cual se compromete a realizar todos los controles que su médico le indique, a notificarlo de cualquier anormalidad que note y autoriza a su médico a transmitir los datos

Paciente
He leído y consiento la trasmisión de datos en el tratamiento con Beleodaq)
Firma
Nombre
Documento (tipo y N°)
Fecha

Médico: (firma, aclaración y fecha)	

Anexo 8
“FORMULARIO DE NOTIFICACION DE REACCIONES ADVERSAS”

Formulario para la recopilación de Reacciones Adversas

ANMAT
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
COMUNICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS

País: Argentina | Provincia:

TIPO DE REPORTE
Inicial ☐
Seguimiento ☐

DATOS DEL PACIENTE:
Apellido.....
Nombre.....
Peso.....Edad.....Sexo.....

DESCRIPCIÓN DEL EVENTO ADVERSO (incluyendo su duración)

Exámenes complementarios relevantes (con fecha y resultado):

Enfermedad de base y condiciones médicas relevantes (alergia, semana de embarazo, alcohol, drogas, disfunción hepática o renal, tabaquismo, etc.):

Medicación concomitante (incluyendo terapias alternativas):

Resultado

Requirió tratamiento ☐
Recuperado ad integrum ☐
Recuperado con secuelas ☐
No recuperado aún ☐
Desconocido ☐
Requirió o prolongó la hospitalización ☐
Riesgo de vida ☐
Malformación ☐
Otro ☐
Muerte; fecha: ☐

MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS

Nombre Genérico	Nombre Comercial	Dosis, frecuencia y vía de admin.	Comienzo Día/Mes/Año	Final Día/Mes/Año	Indicación de uso	Fecha de vencim.	N°Lote/ serie

¿La suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechado causó la disminución o desaparición del evento adverso?
Si ☐ No ☐ No sabe ☐

¿La reexposición al medicamento sospechoso generó el mismo o similar evento adverso?
Si ☐ No ☐ No sabe ☐

DATOS DEL COMUNICADOR
Apellido y Nombre.....
Lugar de trabajo.....
Dirección.....
Profesión.....
Teléfono/Fax.....
E-mail.....

Fecha de comienzo del evento: / / (Día/Mes/Año)

Fecha de este reporte: / / (Día/Mes/Año)

PARA USO DEL DEPTO. DE FARMACOVIGILANCIA

Notificación N°:

Imputabilidad

Código ATC:

Intensidad

Código R. Adv:

Av. de Mayo 869, piso 11. CP 1084. CABA. Tel: (011) 4340-0800. Int 1166. Fax: (011): 4340-0866
snfvg@anmat.gov.ar www.anmat.gov.ar

Formulario 1. Versión 1

Anexo 9

PLAN DE GESTION DE RIESGOS

PLAN DE GESTION DE RIESGO

BELEODAQ®

INDICE

1.- Información del producto. Especificaciones de seguridad.
2.- Plan de Farmacovigilancia.
3.- Evaluación de la necesidad de las acciones de minimización de riesgos.
4.- Plan de minimización de riesgo
5.- Resumen del Plan de Gestión de Riesgo (PGR).
6.- Profesional de contacto con Farmacovigilancia.

Introducción

El objetivo de este Documento es demostrar mediante los datos de seguridad para BELEODAQ® que los beneficios de este medicamento superan los riesgos asociados a su uso. El mismo se organiza de acuerdo a las directivas de la Disposición 5358/ 2012 de la ANMAT.
El presente PGR resume los datos de seguridad disponibles como así también la evaluación de mitigación de los riesgos que de estos se desprende en la evaluación de los mismos.
Dentro de la estructura del presente plan se describen:

- Especificaciones de Seguridad
- Plan de Farmacovigilancia
- Evaluación de necesidad de actividades de minimización de riesgos
- Plan de Minimización de riesgos

INFORMACIÓN DEL PRODUCTO

Nombre Comercial	BELEODAQ®
Ingrediente Activo Farmacéutico (IFA)	Belinostat
Grupo Farmacoterapéutico (Código ATC)	Código ATC: L01XX49
Nombre del Titular de Autorización de Registro (TARC)	PINT Pharma S.A. (producto registrándose inicialmente en Argentina).
Fecha y primer país de lanzamiento	El producto se está registrando inicialmente en Argentina
Países en los que se comercializa actualmente	El producto no está actualmente comercializado. (Se está registrando inicialmente en Argentina)
Fecha de presentación del PGR	Julio 2019
Versión Nº	01

DESCRIPCION DEL PRODUCTO

Mecanismo de Acción

Un mecanismo común de regulación epigenética es la modificación de las histonas. Las histonas son proteínas que suelen estar cargadas positivamente debido a los grupos amino presentes en los residuos de lisina y arginina. Estas cargas positivas ayudan y afianzan la interacción con las cargas negativas de los grupos fosfato del esqueleto carbonado del ADN. La acetilación neutraliza las cargas positivas de las histonas, convirtiendo las aminas en amidas y reduciendo así la capacidad de las histonas para unirse al ADN. Esta reducción de la afinidad de unión permite la expansión de la cromatina y así la transcripción genética de esa región cromosómica. Las Histona-deacetilasas eliminan los grupos acetilo, incrementando la carga positiva de las histonas y por tanto la afinidad de éstas por el ADN. Este incremento de la unión condensa la estructura del ADN, impidiendo la transcripción. La acetilación y la deacetilación de las histonas es controlada por la actividad enzimática de las Histona-acetiltransferasa y la Histona-deacetilasa. La acetilación de histonas juega un papel

muy importante en la regulación de la expresión génica. La cromatina hiperacetilada estará transcripcionalmente activa, y la hipoacetilada estará silenciada. La deacetilación de las histonas permite la compactación de la estructura cromatínica a través de la deacetilación de los residuos de lisina y de este modo previene la unión de factores de transcripción a sus respectivos sitios de unión en el ADN, permitiendo así un silenciamiento génico. La inhibición de las Histona-deacetilasas permite el acceso a la cromatina y por lo tanto a la activación de la transcripción.

Belinostat es un inhibidor de las Histonasdeacetilasas de bajo peso molecular con una estructura sulfonamida hidroxiamida. La región hidroxamato de Belinostat quela un ion de zinc, el cual es necesario para la actividad de la familia de las Histonadeacetilasas. Belinostat inhibe la actividad enzimática de las Histonadeacetilasas de Clase I, Clase II y Clase IV, a concentraciones nanomolares. Es por ello que es considerado un pan-inhibidor.

Belinostat y los inhibidores de las Histonadeacetilasas inducen un aumento de la acetilación en las proteínas histonas y no histonas, lo cual conduce a una detención del ciclo celular, apoptosis, y a una disminución en la proliferación de las células tumorales. El tratamiento con Belinostat lleva a un rápido y sostenido aumento en las formas acetiladas de las histonas H3 y H4, el cual es completamente reversible; y a un aumento de la forma acetilada de la α-tubulina. El tratamiento de las células cultivadas con belinostat, invariablemente lleva a una detención del ciclo celular, con acumulación de células en el estadío G2/M y a una reducción de la población S. La actividad inhibitoria del crecimiento de Belinostat puede ser atribuible a la regulación positiva del inhibidor del ciclo celular p21, y a la inducción de la apoptosis a través del clivaje de la poli-ADP-ribosapolimerasa (PARP).

Belinostat muestra una actividad citotóxica preferencial hacia las células tumorales comparada con las células normales. Esta selectividad ha sido descripta previamente para inhibidores de la Histonadeacetilasa y puede estar relacionada a su capacidad para desencadenar un punto de control protectivo del ciclo celular en células normales, el cual es generalmente defectuoso en las células tumorales. Los inhibidores de las Histonadeacetilasas han demostrado también disminuir la expresión de los oncogenes en células cancerosas, proporcionando de este modo un mecanismo molecular adicional por el cual estos compuestos pueden mediar la muerte de las células tumorales. La posibilidad de que los inhibidores de las Histonadeacetilasas puedan simultáneamente tener como objetivo múltiples rutas, las cuales resultan cruciales para la supervivencia de las células tumorales, puede hacer más dificultoso para las células cancerosas presentar resistencia innata o adquirir resistencia contra esos agentes, comparado a otros tipos de drogas anticancerosas, las cuales actúan de modo único. La actividad del belinostat no está influenciada por el fenotipo de resistencia a múltiples drogas, en contraste a la actividad de otros quimioterápicos de control.

Indicaciones terapéuticas

Belinostat está indicado para el tratamiento de pacientes con Linfoma de células T periférico recaídos o refractarios (PTCL).

Esta indicación ha sido aprobada como "Aprobación acelerada" basado en la tasa de respuesta tumoral y duración de la respuesta. No se ha establecido una mejora en la sobrevida o en los síntomas relacionados a la enfermedad.
La continuidad de la aprobación para esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción de los beneficios clínicos en el ensayo confirmatorio.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
La dosis recomendada de Belinostat es 1.000 mg/m^2 de superficie corporal diarios, administrados en 30 minutos mediante infusión intravenosa, los días 1-5 de un ciclo de 21 días. Los ciclos pueden repetirse cada 21 días, hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas
En la Tabla 1 se describen las modificaciones de dosificación recomendadas para toxicidades hematológicas y no hematológicas. Realizar los ajustes de dosis para trombocitopenia y neutropenia en base a los valores más bajos (nadir) obtenidos en los recuentos absolutos de neutrófilos y plaquetas, en el ciclo precedente de terapia.

- El recuento absoluto de neutrófilos (RAN) debe ser ≥ 1,0 x 10^9/L, mientras que el recuento de plaquetas debe ser ≥ 50 x 10^9 /L antes de iniciar cada ciclo de tratamiento o previo a reanudar el tratamiento luego de toxicidad. Reanudar el tratamiento subsecuente con Belinostat de acuerdo a las indicaciones de la Tabla 1. Interrumpir el tratamiento en pacientes con nadir de recuento absoluto de neutrófilos < 0,5 x 10^9 /L y/o nadir de recuento de plaquetas < 25 x 10^9/L, recurrentes luego de dos reducciones de dosis.
- Cualquier toxicidad debe ser Grado 2 o menor, según NCI-CTCAE, antes de reiniciar el tratamiento. (NCI-CTCAE: criterio de terminología común para reacciones adversas del Instituto Nacional del Cáncer).

Realizar hemograma completo al inicio y una vez por semana. Realizar pruebas bioquímicas sanguíneas, incluyendo la evaluación de la función renal y hepática antes de comenzar con la primera dosis de cada ciclo.

Tabla 1: Ajuste de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas.

	Modificación de dosis
Ajuste de dosis debido a Toxicidades hematológicas	
Recuento de plaquetas ≥ 25 x 10^9/L y RAN nadir ≥ 0,5 x 10^9/L	Sin cambio
RAN nadir < 0,5 x 10^9/L (cualquier valor en el recuento de plaquetas)	Reducción de dosis del 25% (a 750 mg/m^2)

Recuento de plaquetas < 25 x 10^9/L (cualquier valor de RAN nadir)	Reducción de dosis del 25% (a 750 mg/m^2)
Ajuste de dosis debido a Toxicidades No-hematológicas	
Cualquier reacción adversa Grado 3 o 4[a] (CTCAE)	Reducción de dosis del 25% (a 750 mg/m^2)
Recurrencia de reacciones adversas Grado 3 o 4 (CTCAE), luego de 2 reducciones en la dosis	Interrumpir el tratamiento con Belinostat

[a] En caso de náuseas, vómitos y diarrea, modificar la dosis únicamente si la duración supera los 7 días, utilizando tratamiento de apoyo.

Pacientes con actividad disminuida de la enzima UGT1A1 (uridina difosfato glucuronosil transferasa 1A1).
Reducir la dosis inicial de belinostat a 750 mg/m^2 en los pacientes en los que se conoce que son homocigotas para el alelo UGT1A1*28.

Forma de Administración.

a) Reconstituir asépticamente cada vial de belinostat mediante el agregado de 9 ml de Agua para inyectables estéril al frasco, utilizando una jeringa adecuada, para alcanzar una concentración de 50 mg/mL. Agitar el contenido del vial hasta que no se observen partículas en la solución. La solución reconstituida puede almacenarse hasta 12 horas a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C).
b) Retirar asépticamente el volumen requerido para la dosis (considerando una concentración de 50 mg/ml y la superficie corporal del paciente en m^2), y transferir a una bolsa para infusión que contenga 250 ml de Solución de Cloruro de sodio 0,9% para inyección. La bolsa para infusión con la solución de belinostat puede almacenarse a temperatura ambiente (entre 15 y 25 °C) hasta 36 horas incluyendo el tiempo de infusión.
c) Inspeccionar visualmente la solución para determinar la presencia de partículas. No utilizar si se observa turbidez o presencia de partículas.
d) Conectar la bolsa para infusión conteniendo la solución de Beleodaq a un set de infusión con un filtro en línea de 0,22 micrones para su administración.
e) Perfundir por vía intravenosa en 30 minutos. Si durante la infusión el paciente presenta dolor en el lugar de infusión u otros síntomas potencialmente atribuibles al procedimiento puede prolongarse el tiempo de infusión a 45 minutos.

1. DATOS DE SEGURIDAD

1.1 PRE-CLINCOS

1.1.1 Resumen de los hallazgos de seguridad preclínicos

I. Toxicidad aguda

La toxicidad de belinostat después de una única administración intravenosa fue evaluada en ratones y ratas. En perros la primera evaluación de toxicidad oral de belinostat se llevó a cabo en los estudios farmacocinéticos. Los perros fueron observados para evaluar signos clínicos durante el muestreo de plasma y luego de las 24 horas de regresados al stock.

Se evaluó el nivel de dosis letal mínimo aproximado de belinostat posterior a una única dosis endovenosa administrada a ratón, utilizando una dosis única de 100 mg/kg (300 mg/m^2) por inyección endovenosa en el día 1. Los principales signos de reacción al tratamiento fueron letargia y taquipnea, los cuales se observaron inmediatamente después de la administración. Todos los animales fueron sacrificados en el día 15 (no hubo muertes fuera de cronograma).

Un estudio similar se llevó a cabo en ratas a dosis 100 mg/kg (600 mg/m^2) utilizando la misma formulación. Los signos clínicos de reacción al tratamiento fueron taquipnea, ataxia, posición boca abajo o marcha extendida y letargia. Estos signos fueron más frecuentemente observados después de la restricción. Las técnicas de administración intravenosa aplicadas en este procedimiento de dosificación pueden no ser directamente atribuibles a un efecto del belinostat. Todos los animales fueron sacrificados el día 15.

En los estudios de toxicidad a dosis única en ratones y ratas, la dosis máxima alcanzada fue de 100 mg/kg cuando se utilizó la formulación conteniendo PEG 200 (Polietilenglicol 200) al 5 % v/v, 10% v/v de etanol y buffer Tris. Como no se alcanzó la DMT (Dosis Máxima Tolerable), la dosis mínima intravenosa de belinostat letal para toxicidad aguda excede el máximo nivel de dosis alcanzable de 300 mg/m^2 en ratones y 600 mg/m^2 en ratas.

En un estudio posterior a dosis repetidas en ratas, la mortalidad fue observada después de un tratamiento a dosis única de belinostat endovenoso de 200 mg y 250 mg/kg (1200 y 1500 mg/m^2). Basado en las observaciones, la dosis letal endovenosa aguda de belinostat en ratas se estima entre 100 y 150 mg/kg o bien 600 a 900 mg/m^2.

Después de la administración endovenosa de 50 mg/kg a perros, se observaron deposiciones blandas y vómitos. No se observaron signos relacionados a belinostat después de una dosis oral única de belinostat de 50 mg/kg (1000 mg/m^2) formulados en cápsulas con y sin recubrimiento entérico para perros.

II. Toxicidad a dosis repetidas y por exposición crónica

Los estudios de toxicidad general a dosis repetidas para la administración de belinostat intravenoso se llevaron a cabo en una especie roedora (rata) y en una especie no roedora (perro) y de acuerdo a las pautas de las Guías ICH M3 (R2) y CPMP/SWP/1042/99. La duración de los estudios no clínicos de toxicidad a dosis repetidas fue designada de acuerdo a las pautas de las Guías ICH S9 para aprobar el régimen de dosis clínica, el cual es de infusiones intravenosas diarias en los días 1 -5 repetido durante 3 semanas.

Los estudios para determinar el rango de dosis fueron de 5 días y de 28 días (7 días de tratamiento, 14 días sin tratamiento, 7 días con tratamiento) y se llevaron a cabo en ratas y perros utilizando el vehículo no clínico inicial (Polietilenglicol 200 al 5 % v/v, 10% v/v de etanol y buffer Tris). Estos estudios fueron complementados con estudios puente de dosis repetidas de 7 días en ratas y perros utilizando L- arginina como vehículo, la cual es la formulación utilizada en pacientes humanos.

Una vez finalizados los estudios de determinación de dosis inicial y los estudios puente, se llevaron a cabo estudios de 24 semanas en ratas y en perros utilizando como vehículo L-arginina. En ambos estudios el cronograma fue de 8 ciclos de 3 semanas de duración (5 días de tratamiento seguidos de 16 días de recuperación) durante un total de 24 semanas, evaluando a los grupos de recuperación de la dosis más alta durante 2 semanas después de la última dosis.

Estudio Pivotal en Roedores tratados con Belinostat Intravenoso

Un estudio pivotal de toxicidad a dosis repetida se llevó a cabo durante 24 semanas en ratas. El objetivo de este estudio fue determinar la toxicidad del belinostat posterior a una administración endovenosa de 0, 10, 25 o 100 mg/kg (600 mg/m^2) en ratas (10 hembras y 10 machos) durante 8 ciclos de 5 días de tratamiento. Cada ciclo de tratamiento se continuó con un período de 16 días de recuperación antes de comenzar el nuevo ciclo de tratamiento. La duración del estudio fue designada de acuerdo a las normas de la Guía ICH S9 que determina el régimen de dosificación clínica para el belinostat. La administración intravenosa de belinostat a dosis de 10, 25 o 100 mg/kg/día a ratas durante 8 ciclos de 5 días cada uno de tratamiento, seguidos de 6 días de recuperación fue en general bien tolerado. Los cambios adversos relacionados al tratamiento se observaron en todos los niveles de dosis durante cada ciclo de dosificación e incluyeron disminución en la ganancia de peso (3 a 8% menos que los controles), reducción en el consumo de alimento (6 a 14% menos que el control). La ganancia en el peso corporal y el consumo de alimento de los animales tratados mejoró durante los períodos fuera de tratamiento. El tratamiento con belinostat se asoció con toxicidad local en el sitio de inyección, lo cual requirió de la remoción temprana de 6 machos y 5 hembras a la dosis de 100 mg/kg/día. Las reducciones en el recuento de glóbulos blancos relacionadas con el tratamiento fueron observadas en animales que recibieron dosis de 25 o 100 mg/kg/día, y en menor proporción en machos que recibieron 10 mg/kg/día.

El recuento total de glóbulos blancos, incluyendo neutrófilos y linfocitos, disminuyo significativamente en los animales que recibieron dosis de 25 o 100 mg/kg/día comparados con los controles. No hay evidencia que sugiera un efecto acumulativo de belinostat en la disminución del recuento total de glóbulos blancos. El recuento total de glóbulos blancos para animales tratados con dosis de 100 mg/kg/día fueron similares o levemente mayores que los de los controles después de un período de recuperación de 14 días, lo cual indica recuperación.
Los cambios histopatológicos en timo relacionados con el tratamiento se observaron en una hembra y 4 machos que se encontraban recibiendo una dosis de 100 mg/kg/día. Los hallazgos relacionados al tratamiento observados en sangre y timo resultaron completamente reversibles, mientras que los cambios observados en el sitio de inyección no se observaron o fueron menos marcados durante el período libre de tratamiento, indicando recuperación parcial o total. En este estudio no pudo establecerse el NOAEL.

Estudio Pivotal en No-Roedores tratados con Belinostat Intravenoso

Un estudio pivotal de toxicidad a dosis repetida se llevó a cabo durante 24 semanas en perros Beagle. El objetivo de este estudio fue determinar la toxicidad del belinostat posterior a una administración endovenosa de 0, 10, 25 o 50 mg/kg (1000 mg/m^2) en perros (3 hembras y 3 machos por grupo) durante 8 ciclos de 5 días de tratamiento. Cada ciclo de tratamiento se continuó con un período de 16 días de recuperación antes de comenzar el nuevo ciclo de tratamiento. La duración del estudio fue establecida de acuerdo a las normas de la Guía ICH S9 que determina el régimen de dosificación clínica para el belinostat. Belinostat fue en general bien tolerado y las observaciones clínicas se limitaron a vómitos y heces blandas. No se observaron efectos adversos en el consumo de alimento, ganancia de peso corporal, oftalmoscopía, electrocardiografía o en los análisis de orina. Solo se detectaron mínimos cambios hematológicos. Se observaron algunos cambios en los parámetros clínicos pero su significancia toxicológica no está clara. Se observaron hallazgos microscópicos en los tejidos linfoides de los perros macho y hembra, y patologías graves y cambios microscópicos, en los órganos reproductores de los perros macho. En la recuperación de los animales sacrificados se observó evidencia sugestiva de reversión parcial de los cambios linfoides registrados en los animales sacrificados al final del estudio. Los testículos y epidídimo de los machos tratados con altas dosis en el grupo de recuperación fueron morfológicamente comparables con aquellos registrados en el sacrificio terminal, sugiriendo que la recuperación es incompleta. El estudio no incluyó animales recuperados tratados con dosis de 10 y 25 mg/kg. Sobre la base de los hallazgos histopatológicos en testículos no se pudo establecer un NOAEL para los machos, no obstante el NOAEL fue considerado de 10 mg/kg/día (200 mg/m^2) para las hembras. La máxima dosis tolerada se considera aproximada a los 50 mg/kg/día (1000 mg/m^2), basado en las observaciones clínicas.

Estudio de Toxicidad a Dosis Repetidas de Belinostat Oral en Ratas y Perros

Los estudios de toxicidad general a dosis repetidas para Belinostat administrado oralmente se llevaron a cabo en una especie roedora (rata) y en una especie no roedora (perro) y de acuerdo a las pautas de las Guías ICH M3 (R2) y CPMP/SWP/1042/99. El cronograma de dosificación oral no clínico para belinostat fue de dos veces al día por un máximo de 28 días, lo que puede respaldar un régimen de dosificación clínica diaria oral para belinostat de acuerdo a las pautas de la Guía ICH S9.

Se llevó a cabo un estudio en ratas de determinación del rango de dosis con una dosificación de dos veces al día durante 14 días. En perros se llevó a cabo un estudio inicial de determinación del rango de dosis (dos veces al día administrando por 16 y 5 días) para evaluar la administración mediante sonda vs las cápsulas. Los estudios iniciales se continuaron con estudios de 28 días con dos dosis diarias, en ratas y perros.

Estudios de Toxicidad por infusión continua

Los estudios de toxicidad por infusión no clínica endovenosa continua con belinostat por hasta 39 horas se llevaron a cabo en perros para respaldar los prolongados tiempos de infusión en los estudios clínicos. De acuerdo con las pautas de la Guía ICH S9, los estudios se llevaron a cabo solamente en 1 especie (perro), dado que cronogramas clínicos más intensos pueden ser soportados utilizando una única especie animal.

III. Carcinogénesis

No se han llevado a cabo estudios de carcinogenicidad con belinostat dado que el mismo está destinado a tratar pacientes con cánceres severos y con riesgo de vida (ICH S9).

IV. Genotoxicidad

De acuerdo a la Guía ICH S2B, “Genotoxicidad: Batería de Ensayos estándar para Evaluar la Genotoxicidad de Productos Farmacéuticos”, se llevaron a cabo los estudios para evaluar *in vivo* e *in vitro* la Genotoxicidad de belinostat.

La actividad mutagénica de belinostat se evaluó mediante su capacidad para revertir 5 cepas de *Salmonella typhimurium* que requieren histidina (TA98, TA100, TA1535, TA1537 Y TA102), tanto en presencia como en ausencia de activación metabólica por la fracción de hígado de rata inducida por Aroclor 1254 (S-9). Se concluyó que belinostat indujo mutaciones leves en las cepas de *Salmonella typhimurium* TA100 y TA1537 sin la activación S-9, y en las cepas TA98 y TA1537 con la activación S-9 cuando es evaluada bajo las condiciones empleadas en el ensayo.

El potencial de belinostat de inducir mutaciones genéticas en células de mamíferos fue evaluada en el ensayo *tk* en células del linfoma de ratón L5178Y utilizando un protocolo de fluctuación. Cuando fue evaluado por encima de las dosis tóxicas, belinostat indujo mutación en el locus *tk* en

células del linfoma de ratón L5178Y, en presencia y ausencia de la activación metabólica de la fracción S-9. No obstante se recomienda precaución en la interpretación del efecto de belinostat sin activación metabólica (el crecimiento relativo total observado fue de 10% y 14%) dado que la actividad citotóxica del belinostat puede mediar otro mecanismo distinto al daño director sobre el ADN, lo cual puede conducir a "resultados positivos" que se encuentran más relacionados a la citotoxicidad que a la Genotoxicidad.

Se evaluó la capacidad potencial de belinostat de inducir daños a los cromosomas o al aparato mitótico *in vivo* utilizando un test con micronúcleos de células de médula ósea de ratón. Belinostat fue testeada a 3 niveles de dosis: 130, 260 y 520 mg/kg/día (3120 mg/m^2) a grupos de 6 ratas macho.

Belinostat indujo un pequeño pero estadísticamente significativo aumento en microcitos policromáticos micronucleados desde 0.03 % en el grupo control tratado con vehículo al 0.07 % en la dosis intermedia y no tóxica de belinostat de 260 mg/kg (1560 mg/m^2). A la dosis máxima de belinostat de 520 mg/kg/día, se observaron claros signos de toxicidad clínica y evidencia de toxicidad en médula ósea, con una disminución del 76% en eritrocitos policromáticos desde el 36.16% en el grupo control vehículo al 8.56% en el grupo tratado con belinostat. Belinostat no indujo formación de micronúcleos a la dosis máxima 520mg/kg/día. En conclusión, la respuesta a 260 mg/kg/día no puede ser considerada una clara evidencia de un resultado positivo, y la falta de respuesta a 520 mg/kg/día debida a la toxicidad de la médula ósea no puede ser considerada evidencia de un resultado negativo.

V. Toxicidad reproductiva y del desarrollo embriofetal

No se han llevado a cabo estudios para evaluar el efecto de belinostat en la fertilidad ni en la toxicidad pre, peri o post natal, dado que belinostat está destinado para el tratamiento de pacientes con un estadío tardío o avanzado de cáncer (ICH S9).

VI. Tolerancia local

La tolerancia local a belinostat endovenoso, la cual es la vía de administración terapéutica considerada, fue evaluada como parte de los estudios de toxicidad general de acuerdo a las pautas de la Guía ICH M3 (R2).

En ratas, las llagas en la cola en el lugar de inyección fueron consistentemente observadas a dosis de 100 mg/kg/día (la dosis más alta) cuando se utilizó PEG 200/etanol/buffer Tris o la formulación de L- arginina. En el estudio de 8 ciclos por encima de las 24 semanas en ratas, las lesiones en la cola en el grupo de 100 mg/kg/día fueron la causa de la terminación anticipada del tratamiento de 6 ratas. En perros una frecuencia levemente mayor de áreas enrojecidas y hemorragias en el lugar de inyección fueron observadas, comparados con los animales tratados control para ambas

formulaciones de belinostat (hasta 50 mg/kg/día). En estudios en perros, la irritación local en el sitio de inyección no causó la finalización del tratamiento.
Los pacientes de los estudios clínicos tratados oralmente recibieron belinostat formulado como polvo en cápsulas de gelatina. Previo al tratamiento en humanos con belinostat oral, la tolerancia local para el belinostat oral fue evaluada como parte de los estudios de toxicidad oral general, llevada a cabo en ratas y perros. En las ratas y en los estudios iniciales en perros, belinostat fue formulado en PEG 300/tetraglicol/transcutol/agua y administrado por sondas; no obstante en los estudios tardíos en perros, la formulación se cambió a la formulación clínica en cápsulas de gelatina. Tanto en ratas como en perros, el tratamiento oral con belinostat causó lesiones inflamatorias en el estómago relacionadas con el tratamiento. En los estudios a dosis repetidas de 4 semanas en perros, las lesiones fueron observadas también en el intestino delgado.

VII. Mecanismo de interacción con otras drogas

La inhibición de la actividad catalítica del CYP450 es la causa principal de las interacciones droga-droga clínicamente observadas. Se investigó *In vitro*, la interacción con las isoenzimas de CYP y las potenciales interacciones droga-droga.
Los estudios no clínicos no indican que exista un efecto clínicamente significativo de la interacción droga-droga para belinostat o sus metabolitos dado que no se observó ningún efecto a valores de IC_{50} por encima de 11.5 µM (inhibición del CYP2C9 por el metil belinostat), lo cual está por encima de la exposición clínica.

VIII. Información adicional sobre Toxicidad

Toxicidad del metabolito

Cuatro de los 5 metabolitos principales en humanos fueron identificados en los estudios no clínicos, que también clasificaron dos de los metabolitos (belinostat amida y belinostat ácido) como impurezas menores de la sustancia. Metil belinostat fue identificado como el único metabolito humano y el quinto de los metabolitos principales. No obstante la completa caracterización y calificación de los metabolitos de belinostat no está garantizada. Las impurezas/metabolitos no presentan efectos farmacológicos y no han sido caracterizados específicamente en estudios no clínicos dado que se considera que ya han sido clasificados como metabolitos de belinostat.

Farmacología No Clínica

Belinostat es un potente pan-inhibidor de la Histonadeacetilasa (HDAC), el cual induce un aumento de la acetilación tanto de las proteínas histonas y como de las no histonas. Los efectos resultantes en la expresión génica son: detención del ciclo celular, apoptosis y disminución de la

proliferación celular. Belinostat muestra actividad celular citotóxica preferencialmente hacia las células tumorales comparado con las células normales. Los estudios no clínicos *in vitro* han demostrado que Belinostat inhibe el crecimiento de una amplia variedad de líneas celulares tumorales a concentraciones inhibitorias muy bajas (en el orden de los µmoles). También resulto activo en otras células cancerosas que han desarrollado resistencia a otros agentes quimioterápicos.

Junto a su actividad como agente único, Belinostat presenta actividad sinérgica cuando es utilizado en combinación con un gran número de drogas antineoplásicas tanto *in vitro* como *in vivo.* La principal ruta del metabolismo de Belinostat es la glucuronidación, con la formación del glucurónido de belinostat como principal metabolito, y otros metabolitos que no presentan efecto citotóxico *in vitro.* La extensa y potente actividad anticáncer de Belinostat respalda el uso de belinostat en el tratamiento del PTCL y de otros tipos de cáncer.

Los estudios de seguridad farmacológica cardiovascular, respiratoria y neurológica se llevaron a cabo con Belinostat de acuerdo a la Guía ICH S7A, Estudios de Seguridad Farmacológica para productos Farmacéuticos de Uso Humano.

1.1.2 Hallazgos de seguridad:

Los hallazgos en la farmacología no clínica de belinostat, su farmacocinética y los programas de toxicología son similares a los hallazgos obtenidos con otros inhibidores de la Histonadeacetilasa. (HDAC), así como con los hallazgos clínicos observados con belinostat. El programa no clínico de seguridad farmacológica no reveló ninguna toxicidad a nivel del Sistema Nervioso, Cardiovascular o Respiratorio. Esos hallazgos fueron corroborados en el programa clínico de belinostat.

La dosis de belinostat recomendada en humanos es de 1000 mg/m^2 administrados en forma endovenosa por un período de 30 minutos en los días 1-5 de un ciclo de 21 días.

En los estudios no clínicos de toxicidad a dosis repetidas, la dosis más alta testeada en ratas (600 mg/m^2) y en perros (1000 mg/m^2) fue menor o igual a la dosis recomendada en humano, por lo tanto no se predijo un margen de seguridad para humanos a partir de los estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y perros.

Belinostat es extensamente metabolizado. Los metabolitos principales no tienen efectos farmacológicos.

La glucuronidación de Fase 2 es la principal ruta de eliminación de belinostat en humanos y la enzima UGT1A1 ha sido informada como la principal enzima responsable de la glucuronidación de belinostat. Otros metabolitos principales de belinostat son los productos de fase 1 formados por el CYP450 en hígado. Los estudios no clínicos no indican un potencial efecto de interacción droga-droga de belinostat o sus metabolitos. Las mismas reacciones adversas fueron observadas en los programas clínicos y no clínicos de belinostat. En general, el tratamiento endovenoso de belinostat es bien tolerado. En ratas se observó reducción en la ganancia de peso corporal y en el consumo

de alimentos. Los perros presentan signos clínicos más moderados como vómitos y heces blandas. Belinostat reduce la función de los glóbulos blancos y los tejidos linfoides en ratas y perros, así también como el tracto intestinal en perros. Las células en estos órganos se encuentran dividiéndose rápidamente y se espera toxicidad por parte de un agente citotóxico como belinostat.

Los eventos adversos clínicos más frecuentemente observados en humanos después de la monoterapia con belinostat son náuseas, vómitos, fatiga y diarrea, y son considerados no específicos o relacionados a la toxicidad gastrointestinal tal como predicen los estudios de toxicidad no clínica.

Tanto los ensayos *in vivo* como *in vitro* para Genotoxicidad indican que belinostat es genotóxico. El efecto genotóxico podría estar relacionado con la citotoxicidad de belinostat y que la actividad Histonadeacetilasa está dirigida a los microtúbulos en las células, los cuales son fundamentales en la división de las células en crecimiento.

No se realizaron estudios de carcinogenicidad con belinostat dado que su uso está destinado a pacientes con cáncer avanzado.

No se llevaron a cabo estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo con belinostat. Se espera que belinostat resulte teratogénico dado que presenta algunas de las características asociadas a los compuestos teratogénicos. Belinostat es genotóxico, dirigiéndose rápidamente a las células en división, y pertenece a la clase de los inhibidores de las Histonadeacetilasa que resultan teratogénicos. Belinostat puede causar daño fetal cuando es administrado a mujeres embarazadas. Si belinostat es utilizado durante el embarazo o si la paciente queda embarazada durante el tratamiento con belinostat, la paciente debe ser advertida del potencial daño para el feto. No se han llevado a cabo estudios clínicos o no clínicos para determinar si belinostat es excretado en la leche de madres que amamantan. Dado que muchas drogas son excretadas en la leche humana y dado el potencial para reacciones adversas serias causadas por belinostat en niños lactantes, se recomienda que la lactancia se a discontinuada si la madre está siendo tratada con belinostat.

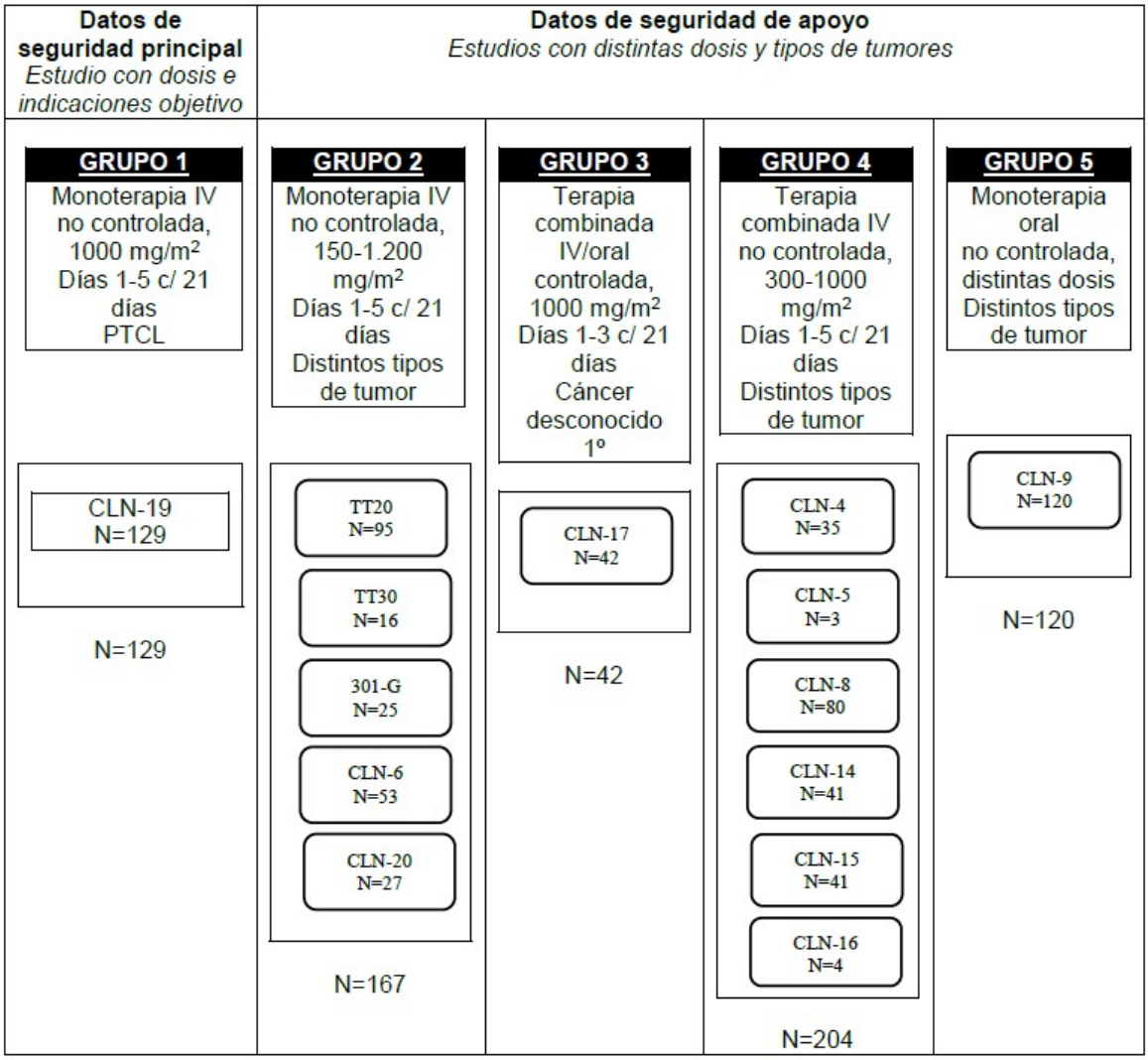
La farmacología no clínica de belinostat, su farmacocinética y los programas de toxicología confirman que los riesgos para administrar belinostat formulado en L- arginina a dosis de 1000 mg/m^2 por vía intravenosa por un período de 30 minutos los días 1 -5 de un ciclo de 21 días para el tratamiento de LPLC refractario o recidivante en pacientes adultos y en no embarazadas, son aceptables.

1.2. *CLINICA*

El programa de desarrollo clínico general de belinostat incluye un total de 14 estudios clínicos oncológicos de distintos tumores sólidos y malignidades hematológicas en los que se administró belinostat IV como único agente o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos o por vía oral, que de manera conjunta conformaron los datos de eficacia y los datos de seguridad.

Fase	Completada Sí/No	N° de estudios	N° total de pacientes incorporados				
I	Si	5	CLN-20: 27	TT20: 46	TT30: 16	CLN-4: 35	CLN-9: 120
			Total: 244				
I/II	Si	4	CLN-5: 3	CLN-8: 80	CLN-14: 41	CLN-15: 41	
			Total: 165				
II	Si	4	CLN-6: 53	301-G: 25	CLN-17: 86	CLN-16: 4	
			Total: 168				
	Si	1 (Pivotal) En curso 1er corte: 31/08/2012	CLN-19: 129				
			Total estudios terminados y en curso: 297				

Estudios clínicos que soportan la Seguridad



De estos estudios, CLN-19 es el estudio clínico pivotal que enrola pacientes con PTCL refractario o con recidiva específicamente, y por lo tanto proporciona Datos de seguridad principal y Datos de eficacia pivotal., que demuestran la seguridad y el efecto clínico esperado de belinostat según la indicación propuesta.

El programa de desarrollo clínico evaluó la seguridad de la monoterapia de belinostat en estudios de aumento de dosis diseñados a fin de determinar la dosis máxima tolerada (MTD) en pacientes con tumores sólidos avanzados (TT20) y en pacientes con malignidades hematológicas avanzadas (TT30). La dosis seleccionada para la Fase II fue de 1000 mg/m^2 administrados por infusión IV durante 30 minutos en los días 1-5 de un ciclo de 21 días, la cual demostró buena tolerancia en

múltiples estudios. En todo el programa de desarrollo, los estudios también exploraron la seguridad a dosis repetidas y se demostró que los ciclos podían repetirse cada 21 días de manera segura hasta el avance de la enfermedad o toxicidad inaceptable. Una pequeña cantidad de pacientes en distintos estudios requirieron ajustes de dosis que mitigaron efectivamente las toxicidades hematológicas y no hematológicas. Además se realizaron otros 6 estudios clínicos a fin de determinar la MTD de belinostat al administrarse de manera concomitante con otros agentes quimioterapéuticos (CLN-4, CLN-5, CLN-8, CLN-14, CLN-15 Y CLN-16).

1.2.1. Limitaciones de la base de datos de seguridad

1.2.1.1. Exposición en Ensayos Clínicos

En total, 662 pacientes han sido tratados con belinostat desde el 30 de noviembre 2012 en ensayos iniciados por patrocinadores. De estos, 129 pacientes con PTCL se enrolaron en **CLN-19** y 24 en el grupo de tratamiento de PTCL de **CLN-6**; 143 pacientes con otros tipos de tumores también fueron tratados con monoterapia de belinostat IV en otros ensayos (**TT20, TT30, 301-G, CLN-6, CLN-20**). El resto de los pacientes recibieron belinostat en combinación con otras medicaciones (**CLN-4, CLN-5, CLN-8, CLN-14, CLN-15, CLN-16** y **CLN-17**) o recibieron monoterapia de belinostat por vía oral (**CLN-9**).
A fin de establecer la dosis y modo de administración de Belinostat con CHOP (ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina y prednisona), se llevó a cabo un estudio Fase I con aumento de dosis de belinostat, y lo sucederá el inicio del estudio confirmatorio fase III.

La fórmula de belinostat utilizada en los 14 estudios clínicos fue la Inyección de belinostat (50 mg/mL), formulada como una solución amarilla intensa, lista para usar, que contiene 10 mL de una solución de belinostat en una concentración de 50 mg/mL. La solución se diluye con 250 mL de cloruro de sodio inyectable al 0,9% antes de la infusión.
Se desarrolló una segunda formulación, belinostat liofilizado (Belinostat inyectable) a fin de proveer un producto que se pudiera mantener a temperatura ambiente. Esta formulación se ha utilizado en varios estudios patrocinados por el Instituto Nacional de Cáncer (NCI, por sus siglas en inglés), y será utilizada en estudios de belinostat en el futuro. El producto farmacológico en Belinostat inyectable tiene la misma composición del principio activo y L-arginina que la Inyección de Belinostat.
La sustancia de la medicación y el proceso de elaboración del producto farmacéutico han sido controlados correctamente y optimizados durante su desarrollo. La formulación líquida lista para usar fue convertida a polvo liofilizado. El producto reconstituido es idéntico a la formulación líquida, y por lo tanto, esta mejora del proceso no afectaría la PK, seguridad clínica o eficacia del producto. No se consideraron necesarios los estudios de bioequivalencia a fin de determinar cualitativamente este cambio de solución de 50 mg/mL, al polvo liofilizado de 500 mg/vial.

Se realizaron análisis para determinar la concentración de belinostat en sangre mediante los métodos LC/MS/MS validados y conforme a las buenas prácticas de laboratorio (GLP, por sus siglas en inglés). Las pruebas de control de calidad demostraron que se cumplieron con los criterios de aceptabilidad en todas las muestras con valores confusos poco frecuentes. Esto ocurrió en todas las muestras en los 8 estudios de PK clínica iniciados por el patrocinador mencionados en el Resumen de farmacología clínica. Asimismo, se analizaron las muestras de orina mediante el método LC/MS/MS validado, de acuerdo con las GLP.

Estudios clínicos de Fase I

Estudio N°	Tipo de paciente	Edad	Dosis	Estatus
CLN-20 Farmacocinética y Farmacodinamia	Tumor sólido o hematológicos 27 Pacientes	Entre 30 y 80 años	Dos Brazos: Brazo A: Administración con Warfarina junto con Belinostat Brazo B: Administración de Belinostat	Completado
TT20 Seguridad y toxicidad	Tumores sólidos avanzados	Entre 25 y 74 años	Más de dos ciclos de 21 días cada uno 150, 300, 600, 900, 1.000, 1,200 mg/m²	Completado
TT30 Eficacia	Neoplasia hematológica avanzada	Entre 53 y 76 años	Más de dos ciclos de 21 días cada uno 600, 900, 1.000 mg/m²	Completado
CLN-4 Regulación en TS (Tumor)	Tumores sólidos avanzados	Entre 36 y 81 años	Ciclo 1 monoterapia en combinación con ciclo 2 cada 21 días 300, 600, 1,000 mg/m²	Completado

CLN-9 Seguridad y farmacocinética	Tumor sólido o hematológicos	Entre 21 y 82 años	Tumores Sólidos: 250-500 mg/día PO continua; 500-1,250 mg/día PO Días 1-14 q21días; 1,000-2,000 mg/día PO Día 1-5 q21 días. Linfoma: 750-2,000 mg/día , Día 1-14 q21 días.	Completado
SPI-BEL-12-104	PTCL	Mayores de 18 años	Belinostat 1.000 mg/m^2 IV Ciclofosfamida 750 mg/m^2 IV Vincristina 1,4 mg/m^2 IV Doxorubicina 50 mg/m^2 IV Prednisona 100 mg PO De acuerdo a esquema	Completado

Estudios clínicos de Fase II

Estudios clínicos de Fase I/II

Estudio N°	Tipo de paciente	Edad	Dosis	Estatus
CLN-5 Actividad antitumoral en terapia combinada	3 pacientes Positivo a mieloma múltiple recurrente ó refractario	50, 70 y 74 años	Terapia combinada con Bortezomib en 8 ciclos cada uno de 21 días	Completado
CLN-8 Seguridad en terapia combinada	53 pacientes Tumores sólidos avanzados ovario, vejiga	39-80 años	Terapia combinada con Carboplatino y Paclitaxel en 6 ciclos de 21 días 600, 800, 1000 mg/m²	Completado
CLN-14 Eficacia	41 pacientes Tumor sólido avanzado, sarcoma de tejido blando	31 a 71 años	Terapia combinada con Doxorubicina en 6 ciclos de 21 días	No terminado

			600, 800, 1000 mg/m²	
CLN-15 Eficacia	41 Pacientes Leucemia mieloide aguda	28 a 83 años	Terapia combinada con Idarubicina Calendario A: 1000 mg/m² 30-min IV, Calendario B: 25-1000 mg/m² 24-48 hour IV	Completado

Estudios clínicos de Fase II – Eficacia y seguridad PIVOTAL

Estudio multicéntrico, abierto, no-aleatorizado en pacientes que recaen o son refractarios de linfoma periférico de células T.
Régimen de Dosificación: 1,000 mg/m² 30-min IV, Día 1-5 (q21 días)

Estudio	Población	Puntos finales (descripción)	Resultados
1 **CLN-19** **Corte: 31-Aug-2012** **BELIEF**	129 Pacientes diferentes partes de Europa, Israel, Sur África, Canadá y Estados Unidos. 69 Hombres 60 mujeres Entre: 29-81 años	Determinan la eficacia de belinostat como monoterapia metido en la velocidad de respuesta objetiva (ORR) en pacientes con linfoma periférico de células T.	La mayoría de los pacientes 61,3% respondieron a la primera evaluación del tumor dentro de 30 a 45 días de la primera dosis.

<u>Determinación del tamaño de muestra en el CLN-19:</u>
El primer punto de corte es la tasa de respuesta objetiva (ORR), basada en revisiones radiológicas independientes. La respuesta objetiva se define como respuesta completa (CR) o respuesta parcial (PR). Una ORR del 20% se considera clínicamente significativa. El tamaño de muestra para este estudio se determinó en un diseño óptimo de 2 pasos (Simon 1989) con un ORR hipotético de p_1=20% para belinostat y un mínimo no relevante ORR de p_0=9%. Si hay menos de 5 respuestas objetivas en los primeros 41 pacientes evaluables (en base a las radiologías independientes) el

estudio se discontinuaría por inútil. De otro modo, el estudio continuaría hasta que haya al menos 100 pacientes evaluables para el análisis de eficacia primario.
Asumiendo una tasa de deserción de 15% (±5%), se considera que se debe enrolar al menos 120 pacientes.
Al menos 14 respuestas objetivas en 100 pacientes evaluables se requieren para confirmar el objetivo del 20% con un alfa de 0,05 asumiendo una potencia del 90%. Con una muestra de pacientes tratados de tamaño n=100, el ancho promedio del intervalo de confianza del 95% para la ORR, será de aproximadamente 7,8%, basado en una aproximación normal.
Se desconocían terapias estándar o aprobadas para PTCL al momento del inicio de CLN-19, y por lo tanto no se incluyó ningún grupo de control este estudio (CLN-19 CSR).

Los parámetros de seguridad incluyen la incidencia de eventos adversos y eventos adversos serios, tiempo hasta el comienzo y duración de eventos adversos seleccionados, parámetros de laboratorio, retiros de medicación prematuros, signos vitales, ECOG, dosis total acumulativa recibida versus planeada, incidencia y tiempo de reducción de dosis y suspensiones.

Estudios clínicos de Fase II – De soporte

Estudio	Población	Diseño de estudio	Duración	Objetivo	Periodo de estudio
CLN-6 Objetivo: Eficacia y Seguridad	Alemania, Francia, Israel, Tailandia, US 53 en total entre 23-85 años Con PTCL o CTCL	Abierto, no aleatorizado, multicéntrico	Ciclos de 21 días, hasta 8 ciclos	Medir tiempo a la respuesta	25-Jan-2006 11-Aug-2009 Completado
301-G Seguridad y eficacia	Dinamarca, Noruega, UK, US En pacientes con mieloma múltiple avanzado	Abierto, no aleatorizado	Dos brazos. Tres ciclos, dos ciclos solo belinostat, tercer ciclo con dexametasona	Medir tiempo a la respuesta	26-Jan-2005 02-Jan-2007 Completado

CLN-17 Seguridad	Dinamarca, Francia, Alemania, US Pacientes previamente carcinoma no tratado	Abierto, aleatorizado, en combinación con Carboplatino y Paclitaxel	Dos brazos: Ciclo 1 a 6 con belinostat Ciclo 2: No belinostat	Medir efecto del tratamiento en términos de sobrevida	14-Apr-2009 Terminado por seguridad: 20-Apr-2011 Completado
CLN-16 Seguridad	US Pacientes recurrentes o refractarios a mieloma múltiple	Abierto, no aleatorizado en combinación con Bortezomib	Tumores sólidos: 21 días por ciclo aumentando la dosis, Linfomas; ciclos de 21 días	Medir la seguridad del belinostat con Bortezomib	25-Jul-2006 11-Aug-2011 Completado

Resumen de los estudios clínicos de Belinostat

Grupo	Clasificación	Cantidad de pacientes	Modo de administración
DATOS DE SEGURIDAD PRINCIPAL – Estudio pivotal en la indicación objetivo			
Grupo 1	Estudio en fase 2, no controlado, de monoterapia IV de belinostat en pacientes con PTCL refractario o con recidiva (**CLN-19**)	129	IV, monoterapia
DATOS DE SEGURIDAD DE APOYO – Estudios de apoyo en múltiples indicaciones			
Grupo 2	Estudios 2 en fase 2 y 3 en fase 1, no controlados de monoterapia IV de belinostat en pacientes con linfoma (**CLN-6**) y otras malignidades avanzadas (**CLN-20, TT20, TT30 y 301-G**)	167	IV, monoterapia
Grupo 3	Estudio en fase 2, controlado, de terapia combinada IV/oral de belinostat en carcinoma de sitio primario desconocido (**CLN-17**)	42 (belinostat + carboplatino/ paclitaxel)	IV/oral, terapia combinada
Grupo 4	Estudios 1 en fase 1, 4 en fase 1b/2 y 1 en fase 2 no controlados, de terapia combinada IV de belinostat en malignidades avanzadas (**CLN-4, CLN-5, CLN-8, CLN-14, CLN-15** y **CLN-16**)	204	IV, terapia combinada

Grupo 5	Estudio en fase 1, no controlado, de monoterapia oral de belinostat en malignidades avanzadas (**CLN-9**)	120	Oral, monoterapia

Abreviaturas: CTCL: linfoma cutáneo de células T, IV=intravenoso, PCTL=linfoma periférico de células T.

Los Datos de seguridad principal resumidos para el Grupo 1 incluyen los datos de seguridad para la monoterapia IV de belinostat en pacientes (N=129) con PTCL refractario o con recidiva (CLN-19), y sirven como base primaria para la evaluación de seguridad. Estos datos respaldan la seguridad aceptable de una dosis de 1000 mg/m^2 de belinostat IV, administrada como una infusión IV de 30 minutos los Días 1 a 5 de un ciclo de 21 días para el tratamiento de pacientes con PTCL refractario o con recidiva. No se observaron signos de seguridad nuevos o inesperados con belinostat, y la frecuencia, severidad y tipo de eventos adversos reportados coincidieron o fueron menores a los reportados previamente en los pacientes con PTCL tratados con otros agentes aprobados.
Datos de otros 13 estudios (Grupos 2 a 5) proveen Datos de seguridad de apoyo e incluyen: estudios en fase 1 de aumento de dosis y de farmacocinética/farmacodinamia clínica en pacientes con distintos tumores sólidos o malignidades hematológicas, estudios en fase 1b/2 de belinostat en combinación con otros tratamientos en pacientes con cáncer avanzado o no tratado y estudios en fase 2 con linfoma refractario o con recidiva y otras malignidades avanzadas.

ALCANCE GENERAL DE EXPOSICIÓN

En los 14 estudios iniciados por el patrocinador, un total de 662 pacientes fueron expuestos a belinostat. De estos, 542 pacientes (81,8%) fueron expuestos a belinostat IV. Los Datos de seguridad principal en el Grupo 1 incluyeron 129 pacientes que recibieron monoterapia IV de belinostat en la dosis recomendada de 1000 mg/m^2 mediante una infusión IV de 30 minutos en los Días 1 a 5 de un ciclo de 21 días. Los Datos de seguridad de apoyo incluyeron pacientes en el Grupo 2 (N=167) que también recibieron monoterapia de belinostat IV, pero en diferentes dosis (150-1200 mg/m^2). La dosis de 1000 mg/m^2, también fue utilizada en muchos estudios de terapia combinada (Grupo 3 [N=42], 100%, Grupo 4 [N=204], 72%). Las dosis de belinostat de hasta 2000 mg/día fueron administradas por vía oral en el Grupo 5 (N=120).
Estas dosis y la duración de la exposición a belinostat en general fueron consideradas apropiadas para la evaluación de seguridad en la población de pacientes objetivo en las dosis terapéuticas objetivo. Todos los pacientes del Grupo 1 y Grupo 2 recibieron el tratamiento del estudio hasta experimentar un PD o fueron retirados por cuestiones de seguridad u otras. La duración de la exposición, por lo tanto, dependió de la eficacia del tratamiento en pacientes individuales, lo cual se ve reflejado en un amplio rango de dosis y ciclos administrados. En general, se administraron 1 a 165 dosis de belinostat (mediana: 10 dosis en el Grupo 1 y Grupo 2) en 1 a 33 ciclos de tratamiento (mediana: 2,0 ciclos en ambos grupos), durante 3 a 135 semanas de tratamiento (mediana: Grupo 1, 7,0 semanas; Grupo 2, 6,1 semanas). La dosis acumulativa media de belinostat

en el Grupo 1 y el Grupo 2 varió entre 381 y 340.750 mg, con una dosis acumulativa media promedio de 48.067,5 mg en el Grupo 1 y 28.884,1 mg en el Grupo 2. La mediana de intensidad de la dosis relativa en el Grupo 1 fue 98,5%, respaldando la tolerabilidad de belinostat en esta población de pacientes con PTCL que recibieron fuertes tratamientos previos.
En los estudios de terapia combinada (Grupo 3 y Grupo 4), los pacientes recibieron 1 a 688 dosis de belinostat en 1 a 53 ciclos de tratamiento durante 3 a 159 semanas de tratamiento. En el caso de administración oral, (Grupo 5) los pacientes recibieron 1 a 54 dosis de belinostat en 1 a 27 ciclos de tratamiento durante 3 a 101 semanas de tratamiento.

Demografía y otras características de la población del estudio (todos los estudios)

La mayoría de los pacientes en los estudios de monoterapia de belinostat (Grupo 1 y Grupo 2) eran blancos (86,0% y 84,4%, respectivamente), hombres (53,5% y 60,5%), <65 años (51,9% y 54,5%), con un estado funcional según la WHO de 0 (34,1% y 31,1%) o 1 (44,2% y 56,9%). Entre los 129 pacientes en el Grupo 1, 24 tuvieron un recuento de plaquetas basales <100.000/µL al entrar al estudio.
La mayoría de los pacientes en los estudios de terapia combinada (Grupo 3 y Grupo 4) y en el estudio de administración oral de belinostat (Grupo 5) tuvieron características demográficas clave similares a aquellas en los estudios de monoterapia, independientemente de los diferentes tipos de tumores participantes.
No hubo pacientes pediátricos (<18 años) incluidos en los estudios de belinostat.

1.2.2. Poblaciones especiales

Uso en pediatría

No hubo pacientes pediátricos (<18 años) incluidos en los estudios de belinostat.

Mujeres embarazadas o en período de lactancia

No se llevaron a cabo estudios de toxicidad reproductiva y del desarrollo con belinostat. Se espera que belinostat resulte teratogénico dado que presenta algunas de las características asociadas a los compuestos teratogénicos. Belinostat es genotóxico, dirigiéndose rápidamente a las células en división, y pertenece a la clase de los inhibidores de las Histonadeacetilasa que resultan teratogénicos.
No se han llevado a cabo estudios clínicos o no clínicos para determinar si belinostat es excretado en la leche de madres que amamantan.

Pacientes con insuficiencia hepática

No están concluidos los estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia renal

No están concluidos los estudios en pacientes con insuficiencia hepática.

Pacientes de distinto origen racial y/o étnico

La mayoría de los pacientes en la población del estudio clínico fue de raza blanca.

1.2.3. Poblaciones no estudiadas

Las siguientes categorías de sub poblaciones han sido excluidas de los estudios clínicos:

Pacientes con hipersensibilidad

Niños

Mujeres embarazadas o en período de lactancia

1.2.4. Reacciones adversas

Los datos de seguridad de 14 estudios de belinostat iniciados por el Patrocinador incluyen AE, AE serios, muertes y otros AE significativos, análisis clínicos de laboratorio, signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad, recopilados durante el período de tratamiento del estudio y seguimientos de seguridad, 30 días ó 4 semanas después del último tratamiento del estudio. Todos los síntomas y AE reportados fueron clasificados por intensidad mediante los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer y aplicados al Sistema de Clasificación de Órganos y a los Términos Preferidos del Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, por sus siglas en inglés). Los hallazgos clínicamente significativos en los signos vitales y exámenes físicos se reportaron como AE.
Se anticiparon AE que indicaron mielosupresión (disminución en el recuento de glóbulos blancos y leucopenia, disminución en el recuento de neutrófilos y neutropenia, disminución en el recuento de plaquetas y trombocitopenia, y disminución de la hemoglobina y anemia) en los estudios clínicos de belinostat en base a hallazgos de estudios no clínicos de belinostat, como también potenciales efectos de clase en base a estudios con otros inhibidores de HDAC.
Además, debido a la asociación de algunos inhibidores de HDAC con la prolongación del intervalo QTc, los datos de electrocardiograma (ECG) recolectados en CLN-19 y otros 12 estudios de belinostat se sometieron a revisión central y análisis por un laboratorio especializado independiente. Además, se realizaron análisis formales de exposición-seguridad en 8 estudios clínicos para pacientes que tenían un análisis central de seguridad cardíaca por ECG y concentraciones parejas de belinostat en sangre.

RESUMEN DE HALLAZGOS DE SEGURIDAD

- EVENTOS ADVERSOS

Los datos de seguridad principal indicaron que la mayoría de los pacientes con PTCL refractario o con recidiva en el estudio pivotal de monoterapia en el Grupo 1 (CLN-19) experimentaron TEAE (96,9%) siendo la mayoría de los AE (83,7%) considerados relacionados con el tratamiento por los investigadores. La mayoría de los AE relacionados con el tratamiento fueron de Grado 1 ó 2 de severidad (65,9%), 1 paciente (0,8%) presentó un AE que derivó en muerte, y 20,9% de los pacientes del Grupo 1 tuvieron otros SAE relacionados con el tratamiento. Once por ciento de los pacientes discontinuaron el tratamiento debido a los AE relacionados con el tratamiento.

Si bien se reconocen las limitaciones de comparaciones entre estudios, la incidencia general de los TEAE observados en la monoterapia de belinostat en el **Grupo 1** fue similar a la publicada previamente con pralatrexato y romidepsina. Sin embargo, la incidencia de TEAE Grado 3-4, AE relacionados con el tratamiento y AE Grado 3-4 relacionados con el tratamiento reportados con belinostat, fue menor a la reportada con otros agentes aprobados.

En los Datos de seguridad de apoyo de los pacientes del Grupo 2 en los estudios de monoterapia, se observó en un índice (99,4%) de TEAE reportados comparable con el Grupo 1. De manera similar, la mayoría de estos AE (89,2%) se consideraron relacionados con el tratamiento, y la mayoría de estos fueron Grado 1 ó 2 (79,6%). Al igual que en el Grupo 1, un paciente en el Grupo 2 (0,6%) presentó un AE relacionado con el tratamiento que derivó en muerte, y 13,8% de los pacientes del Grupo 2 presentaron otros SAE relacionados con el tratamiento. El porcentaje de pacientes del Grupo 2 que discontinuó el tratamiento debido a AE relacionados con el mismo fue 12,0%.

Como era de esperar, el porcentaje de pacientes que experimentaron TEAE de Grado 3-4 fue mayor en el grupo de análisis de tratamiento combinado de belinostat, Grupo 3, 92,9% y Grupo 4, 81,9%, que en los grupos de monoterapia de belinostat (53-61%). Los TEAE Grado 3-4 relacionados con el tratamiento, también fueron considerablemente mayores en los grupos de tratamiento combinado. La incidencia de TEAE Grado 3-4 en el grupo de belinostat oral (Grupo 5, 59,2%) fue similar a la de los Grupo 1 y Grupo 2.

Resumen general de los eventos adversos por grupo de análisis combinado.

Parámetro	Grupo de análisis combinado N(%[a])				
	Grupo 1 (N=129)	Grupo 2 (N=167)	Grupo 3 (N=42)	Grupo 4 (N=204)	Grupo 5 (N=120)
Eventos adversos emergentes del tratamiento (TEAE), n (%)[b]					
TEAE	125 (96,9)	166 (99,4)	42 (100,0)	203 (99,5)	120 (100)
TEAE Grado 3-4	79 (61,2)	89 (53,3)	39 (92,9)	167 (81,9)	71 (59,2)
TEAE que derivaron en muerte	10 (7,8)	16 (9,6)	3 (7,1)	12 (5,9)	7 (5,8)
Todos los TEAE serios	61 (47,3)	75 (44,9)	20 (47,6)	114 (55,9)	51 (42,5)
Todos los TEAE que discontinuaron	25 (19,4)	50 (29,9)	10 (23,8)	38 (18,6)	35 (29,2)
TEAE relacionados con el tratamiento, n (%)[c]					
TEAE relacionados	108 (83,7)	149 (89,2)	41 (97,6)	184 (90,2)	103(85, 8)
TEAE en Grado 3-4 relacionados	44 (34,1)	34 (20,4)	30 (71,4)	99 (48,5)	44 (36,7)
TEAE relacionados que derivaron en muerte	1 (0,8)	1 (0,6)	0	3 (1,5)	1 (0,8)
Todos los TEAE relacionados serios	27 (20,9)	23 (13,8)	9 (21,4)	40 (19,6)	29 (24,2)
Todos los TEAE relacionados que discontinuaron	14 (10,9)	20 (12,0)	7 (16,7)	21 (10,3)	24 (20,0)

[a] Los porcentajes se basan en la cantidad total de pacientes en cada categoría de AE y la cantidad total de pacientes.

[b] Los AE emergentes del tratamiento son aquellos AE que ocurren o empeoran durante o después del primer tratamiento del estudio hasta 30 días después del último tratamiento del estudio, y/o cualquier evento adverso relacionado con el tratamiento, independientemente del día de aparición.

[c] Los AE relacionados con el tratamiento son aquellos con una relación "posible", "probable", "evidente" o "relacionada" con tratamiento del estudio.

Abreviaturas: TEAE= evento adverso emergente del tratamiento.

-EVENTOS ADVERSOS COMUNES

Los AE más comunes en los Datos de seguridad principal del Grupo 1 fueron náuseas (41,9%) y fatiga (37,2%), luego pirexia (34,9%), anemia (31,8%), vómitos (28,7%), constipación (23,3%) y diarrea (22,5%). La incidencia de todos los demás AE fue <25% con trombocitopenia reportado en sólo 16,3% de los pacientes (la mayoría de Grado 1 ó 2). Náuseas (38,0%), fatiga (28,7%) y vómitos (24,0%) fueron los AE relacionados con el tratamiento, más frecuentes en los pacientes del Grupo

1. Los AE relacionados con el tratamiento, más comunes de Grado 3 ó 4 fueron en general aquellos que indicaron mielosupresión, incluidos anemia (5,4%), neutropenia (4,7%), trombocitopenia (4,7%) y fatiga (3,1%).

Cabe destacar que los pacientes tratados con belinostat en el Grupo 1 tuvieron incidencias de mucositis y trombocitopenia incluidos AE de grado 3 y 4 marcadamente menores que aquellas reportadas con pralatrexato. De manera similar, las incidencias de trombocitopenia, neutropenia y anemia fueron menores con belinostat que los índices reportados para romidepsina.

Los AE más comunes en los Datos de seguridad de apoyo en los pacientes que recibieron monoterapia de belinostat en el Grupo 2 fueron náuseas y fatiga, al igual que el Grupo 1, aunque la incidencia en el Grupo 2 fue mayor (74,3%, 48,5%, respectivamente). Los siguientes AE más comunes en el Grupo 2 de pacientes fueron similares a los del Grupo 1, incluidos pirexia (25,7%), anemia (21,0%), vómitos (48,5%), constipación (40,1%) y diarrea (31,1%). Al igual que en el Grupo 1, la incidencia de todos los demás AE en el Grupo 2 fue <25%.

Las náuseas, fatiga y vómitos fueron los AE más comunes en el Grupo 3 (85,7%, 64,3% y 61,9%, respectivamente), Grupo 4 (76,0%, 74,5%, 61,8%) y Grupo 5 (68,3%, 80,0%, 50,8%) junto con diarrea (61,7%). La incidencia de estos AE en estos grupos de análisis combinados en general también fue mayor que la reportada en los pacientes del Grupo 1.

Eventos adversos más comunes (≥25% de los pacientes en cualquier grupo) cualquiera fuera la causa por término preferido y grupo de análisis combinado (todos los grupos)

Término preferido de MedDRA	Grupo 1 (N=129)	Grupo 2 (N=167)	Grupo 3 (N=42)	Grupo 4 (N=204)	Grupo 5 (N=120)
Todos los eventos adversos	**125 (96,9)**	**166 (99,4)**	**42 (100,0)**	**203 (99,5)**	**120 (100)**
Náuseas	54 (41,9)	124 (74,3)	36 (85,7)	155 (76,0)	82 (68,3)
Fatiga	48 (37,2)	81 (48,5)	27 (64,3)	152 (74,5)	96 (80,0)
Pirexia	45 (34,9)	43 (25,7)	7 (16,7)	63 (30,9)	27 (22,5)
Anemia	41 (31,8)	35 (21,0)	19 (45,2)	67 (32,8)	12 (10,0)
Vómitos	37 (28,7)	81 (48,5)	26 (61,9)	126 (61,8)	61 (50,8)
Constipación	30 (23,3)	67 (40,1)	20 (47,6)	106 (52,0)	52 (43.3)
Diarrea	29 (22,5)	52 (31,1)	25 (59,5)	105 (51,5)	74 (61,7)
Dipnea	28 (21,7)	41 (24,6)	11 (26,2)	81 (39,7)	43 (35,8)
Sarpullido	26 (20,2)	17(10,2)	12 (28,6)	35 (17,2)	8 (6,7)

Edema periférico	26 (20,2)	24 (14,4)	12 (28,6)	51 (25,0)	14 (11,7)
Tos	24 (18,6)	34 (20,4)	14 (33,3)	41 (20,1)	54 (45,0)
Trombocitopenia	21 (16,3)	12 (7,2)	12 (28,6)	34 (16,7)	17 (14,2)
Disminución del apetito	19 (14,7)	9 (5,4)	21 (50,0)	37 (18,1)	28 (23,3)
Dolor de cabeza	19 (14,7)	31 (18,6)	5 (11,9)	67 (32,8)	21 (17,5)
Neutropenia	12 (9,3)	3 (1,8)	15 (35,7)	41 (20,1)	1 (0,8)
Dolor en las extremidades	11 (8,5)	20 (12,0)	12 (28,6)	21 (10,3)	11 (9,2)
Neuropatía periférica	10 (7,8)	1 (0,6)	15 (35,7)	2 (1,0)	22 (18,3)
Aumento de creatinina en sangre	9 (7,0)	11 (6,6)	1 (2,4)	20 (9,8)	33 (27,5)
Dolor de espalda	7 (5,4)	22 (13,2)	9 (21,4)	35 (17,2)	32 (26,7)
Hipertensión	7 (5,4)	8 (4,8)	6 (14,3)	27 (13,2)	45 (37,5)
Pérdida de peso	7 (5,4)	3 (1,8)	6 (14,3)	12 (5,9)	36 (30,0)
Boca seca	4 (3,1)	9 (5,4)	6 (14,3)	23 (11,3)	43 (35,8)
Neuropatía periférica sensitiva	3 (2,39	7 (4,2)	7 (16,7)	60 (29,4)	17 (14,2)
Alopecia	2 (1,6)	2 (1,2)	22 (52,4)	87 (42,6)	2 (1,7)
Anorexia	0	30 (18,0)	0	53 (26,0)	53 (44,2)

Nota: los eventos adversos se enumeran por orden de incidencia primero en el **Grupo 1** (primero la categorías "Todos los grados", luego categorías de "Grado 3 ó 4", luego alfabéticamente).

-Eventos adversos por severidad

En los Datos de seguridad principales de pacientes del Grupo 1 con PTCL refractario o con recidiva, los AE más frecuentes en Grado 3-4 fueron anemia (10,9%), trombocitopenia (7,0%) y neutropenia (6,2%) junto con dipnea (6,2%) y fatiga (5,4%).

La incidencia de mucositis y mielosupresión (trombocitopenia, neutropenia y anemia) en Grado 3-4 con belinostat en el Grupo 1 fue menor que la reportada con pralatrexato, asimismo, hubo

menos reportes de trombocitopenia y neutropenia en Grado 3 ó 4 en pacientes que recibieron belinostat que aquellos reportados con romidepsina.

De manera similar al Grupo 1, fatiga (6,0%), dipnea (3,6%) y anemia (3,6%) fueron los AE más frecuentes de Grado 3-4 según los Datos de seguridad de apoyo del Grupo 2. En general, el porcentaje de pacientes con AE de Grado 3-4 fueron similares en los grupos de monoterapia IV de belinostat (61,2% y 53,3% en Grupo 1 y Grupo 2 respectivamente) con un porcentaje mayor en pacientes que recibieron terapia combinada de belinostat (Grupo 3, 92,9% y Grupo 4 81,9%). La incidencia de AE en Grado 3-4 con belinostat oral (Grupo 5) fue 59,2%, comparable con el Grupo 1.

-Eventos adversos serios

En los Datos de seguridad principal del Grupo 1, la incidencia general de SAE fue 47,3%, 20,9% de los cuales fueron considerados relacionados con la medicación del estudio.

Los SAE del Grupo 1 más comunes fueron neumonía (7,0%), pirexia (5,4%), infección (3,1%), trombocitopenia (2,3%) y aumento de la creatinina en sangre (2,3%). Los SAE comunes del Grupo 1 relacionados con el tratamiento incluyeron pirexia, aumento de creatinina en sangre y trombocitopenia (2,3% cada uno). Neumonía, infección y anemia (cada uno en 2 pacientes 2,3%) fueron los únicos otros SAE relacionados con el tratamiento que ocurrieron en más de 1 paciente. Ningún paciente presentó SAE cardíacos relacionados con el tratamiento.

La incidencia de SAE de inflamación de la mucosa/ estomatitis y trombocitopenia en los pacientes del Grupo 1 tratados con belinostat fue menor que aquellos índices reportados previamente para pralatrexato. De manera similar, hubo SAE relacionados con el tratamiento de trombocitopenia y neutropenia reportados con menor frecuencia con belinostat que en los casos reportados con romidepsina.

La incidencia general de SAE según los Datos de seguridad de apoyo del Grupo 2 de pacientes (44,9%) fue similar a aquella del Grupo 1. Los SAE más comunes del Grupo 2 fueron pirexia (6,0%) y avance de la enfermedad (5,4%).

En los otros grupos de análisis combinados, la incidencia de SAE también fue similar: 47,6% en Grupo 3, siendo el más común vómitos (9,5%), 55,9% en el Grupo 4, siendo el más común neutropenia febril (7,8%) y 42,5% en el Grupo 5, el más común fue fatiga (4,2%).

Eventos adversos serios más comunes (≥2% de los pacientes en cualquier grupo) por grupo de análisis combinado (todos los grupos)

Término preferido de MedDRA	Grupo 1 (N=129)	Grupo 2 (N=167)	Grupo 3 (N=42)	Grupo 4 (N=204)	Grupo 5 (N=120)
Todos los SAE	61 (47,3)	75 (44,9)	20 (47,6)	114 (55,9)	51 (42,5)
Neumonía	9 (7,0)	5 (3,0)	0	6 (2,9)	4 (3,3)

Pirexia	7 (5,4)	10 (6,0)	0	4 (2,0)	3 (2,5)
Infección	4 (3,1)	4 (2,4)	0	2 (1,0)	0
Aumento de creatinina en sangre	3 (2,3)	1 (0,6)	0	1 (0,5)	3 (2,5)
Trombocitopenia	3 (2,3)	2 (1,2)	0	0	0
Anemia	3 (2,3)	1 (0,6)	1 (2,4)	4 (2,0)	0
Insuficiencia funcional de órganos	3 (2,3)	0	0	0	0
Trombosis venosa profunda	2 (1,6)	1 (0,6)	1 (2,4)	4 (2,0)	1 (0,8)
Fatiga	2 (1,6)	1 (0,6)	0	1 (0,5)	5 (4,2)
Neutropenia febril	2 (1,6)	1 (0,6)	0	16 (7,8)	0
Embolismo pulmonar	2 (1,6)	0	3 (7,1)	3 (1,5)	0
Sepsis	2 (1,6)	3 (1,8)	0	4 (2,0)	1 (0,8)
Constipación	1 (0,8)	4 (2,4)	0	1 (0,5)	0
Dipnea	1 (0,8)	4 (2,4)	1 (2,4)	6 (2,9)	4 (3,3)
Avance de la enfermedad	0	9 (5,4)	0	6 (2,9)	5 (4,2)
Nauseas	0	4 (2,4)	1 (2,4)	2 (1,0)	1 (0,8)
Vómitos	0	4 (2,4)	4 (9,5)	3 (1,5)	3 (2,5)
Dolor abdominal	0	4 (2,4)	1 (2,4)	3 (1,5)	2 (1,7)
Infección de la línea central	0	2 (1,2)	0	5 (2,5)	0
Deshidratación	0	1 (0,6)	2 (4,8)	3 (1,5)	3 (2,5)
Hipersensibilidad a la medicación	0	0	2 (4,8)	3 (1,5)	0
Neutropenia	0	0	0	4 (2,0)	0
Hiponatremia	0	0	0	0	3 (2,5)

Nota: los eventos adversos se enumeran por orden de incidencia primero en el Grupo 1 (primero la categorías "Todos", luego categorías de "Relacionados con el tratamiento", luego alfabéticamente mediante los términos preferidos del MedDRA), luego en orden de incidencia en el Grupo 2, luego el Grupo 3, luego el Grupo 4 y luego el Grupo 5, utilizando el mismo tipo de orden que en el Grupo 1.

[a] Corte para el Grupo 3 fue SAE en 2 o más pacientes.

Abreviaturas: SAE= evento adverso serio.

-Muertes

En los Datos de seguridad principal de los pacientes del Grupo 1, la incidencia general de muerte dentro de los 30 días después de la última dosis de belinostat fue 17% siendo la mayoría de las muertes (55%) consecuencia del avance de la enfermedad de PTCL. El resto de los pacientes murió con AE relacionados (7,8%) incluidos 3 pacientes (2,3%) con insuficiencia funcional de órganos, 2 (1,6%) con insuficiencia cardíaca y 1 de cada uno con insuficiencia hepática, infección pulmonar,

hemorragia gastrointestinal, eutanasia y choque (0,8% cada uno). La mayoría de las muertes por AE (70%) ocurrió ≥10 días después de la última dosis de belinostat. De las muertes por AE, todas fueron consideradas no relacionadas con belinostat excepto 1 muerte asociada a insuficiencia hepática.

En base a los informes de otros inhibidores de HDAC, la incidencia de AE con posterior muerte fue baja para pralatrexato (<1%), y algo más mayor para romidepsina (2% a 13%), lo cual refleja probablemente las diferencias en composición de las poblaciones de pacientes en estos estudios.

En los Datos de seguridad de apoyo, la incidencia de muerte fue similar en los pacientes del Grupo 2 (9,6%), y todas las muertes fueron consideradas no relacionadas con belinostat excepto 1 muerte asociada con fibrilación ventricular 7 días después de la administración de la dosis de belinostat, la revisión central del paciente por eRT indicó "parámetros del ECG consistentemente estables incluido el intervalo QT. Es improbable que la fibrilación ventricular fuera Torsade de Point (el intervalo QTc no fue prolongado)". La incidencia de muerte en los otros grupos de análisis combinados también fue baja: Grupo 3, 7,1%, Grupo 4, 5,9% y Grupo 5, 5,8%. Las únicas muertes consideradas relacionadas al tratamiento en estos 2 grupos fueron sepsis en un total de 3 pacientes y aplasia febril en la médula ósea en 1 paciente.

-Otros eventos adversos significativos. AE que conducen a la interrupción

En los Datos de seguridad principales de los pacientes del Grupo 1 con PTCL refractario o con recidiva, la incidencia general de AE que conducen a la interrupción fue 19,4%, de los cuales 10,9% fueron considerados relacionados con el tratamiento. Anemia y neutropenia febril (1,6% cada uno) fueron los AE más comunes relacionados con el tratamiento que condujeron a su interrupción en el Grupo 1.

El índice de interrupciones por AE con belinostat en los pacientes del Grupo 1 fue comparable con el reportado para pralatrexato y romidepsina, mientras que mucositis y trombocitopenia fueron las razones menos frecuentes de interrupción en los pacientes tratados con belinostat.

La incidencia de los AE que conducen a la interrupción según los Datos de seguridad de apoyo del Grupo 2 fue mayor (29,9%) que la reportada en el Grupo 1. Los AE más comunes relacionados con el tratamiento que condujeron a la interrupción en el Grupo 2 fueron vómitos, azoemia, diarrea, fatiga e hipersensibilidad (1,2% cada uno).

Los AE que condujeron a la interrupción en el Grupo 3 fueron reportados en 23,8% de los pacientes y en 18,6% en el Grupo 4. Los AE más frecuentes que condujeron a la interrupción en los estudios de terapia combinada fueron neuropatía periférica y diarrea. En el Grupo 5, 29,2% de los pacientes reportaron AE que condujeron a la interrupción siendo fatiga el AE más comúnmente reportado que llevó al retiro del estudio.

-Eventos adversos que indican mielosupresión

La incidencia general de AE que indican mielosupresión con belinostat según los Datos de seguridad principal del Grupo 1 fue 42,6% siendo los más comunes anemia/disminución de hemoglobina (33,3%) y trombocitopenia/disminución en el recuento de plaquetas (23,3%). El índice de AE en Grado 3 y Grado 4 de disminución de hemoglobina y anemia (7,0%, 4,7%, respectivamente), disminución en el recuento de plaquetas y trombocitopenia (0,8%, 9,3%), disminución en el recuento de neutrófilos y neutropenia (3,9%, 3,1%) y disminución de recuento de glóbulos blanco y leucopenia (0%, 3,1%) fue bajo.

Entre el subgrupo de pacientes del Grupo 1 con recuento de plaquetas basal ≥100.000/µL que experimentaron un TEAE de Grado 3 o Grado 4, sólo 3,9% tuvo bajo nivel de plaquetas y 1,9% tuvo trombocitopenia. Para el subgrupo de pacientes del Grupo 1 con recuento de plaquetas basal <100.000/µL, 29,2% de los pacientes experimentó trombocitopenia en Grado 3 o Grado 4, y 4,2% tuvo disminución de recuento de plaquetas en Grado 3 o Grado 4.

Como dato interesante, la incidencia de trombocitopenia general y trombocitopenia en Grado 3-4 con belinostat en el Grupo 1 fue considerablemente menor que aquella reportada tanto para pralatrexato como para romidepsina.

En los Datos de seguridad de apoyo, la incidencia de AE que indican mielosupresión fue menor en los pacientes del Grupo 2 (27,5%) y de manera similar, la disminución de hemoglobina/ anemia (23,4%) y trombocitopenia/disminución de recuento de plaquetas (12,0%) fueron los AE más comúnmente reportados. En los otros grupos de análisis combinados con estudios de combinación la incidencia de AE que indican mielosupresión fue mayor: Grupo 3, 66,7%, Grupo 4, 70,1%. En los pacientes que recibieron belinostat por vía oral (Grupo 5), el índice de AE que indican mielosupresión fue 39,2%.

-Eventos adversos de trastornos cardíacos

Según los Datos de seguridad principal del Grupo 1 de pacientes con PTCL refractario o con recidiva, la incidencia de AE de trastornos cardíacos fue 10,1% siendo la fibrilación arterial (2,3%) el AE cardíaco reportado con mayor frecuencia. Ninguno de los AE de trastornos cardíacos condujo a la interrupción del tratamiento. El 10,9% de los pacientes del Grupo 1 reportó prolongación QT, de los cuales aproximadamente 4% tenían prolongación QT de Grado 3. Sin embargo, la revisión central del ECG por eRT confirmó sólo 1,6% de los pacientes del Grupo 1 con prolongación QT de Grado 3. Ningún paciente tuvo prolongación QT de Grado 4 ó 5 y eRT determinó que belinostat no tuvo efecto en la repolarización cardíaca.

La incidencia de AE por SOC de trastornos cardíacos según los Datos de seguridad de apoyo del Grupo 2 fue mayor (21,0%) que aquella reportada en el Grupo 1 siendo taquicardia (7,2%) el AE cardíaco reportado con mayor frecuencia. La prolongación QT fue reportada en 1,2% de los pacientes en el Grupo 2. En el Anexo de CSR de cada estudio se incluye una evaluación central de los cambios en ECG asociados con belinostat. La evaluación general de eRT de los estudios del

Grupo 2 no sugirió ningún efecto clínicamente relevante de belinostat en los intervalos del ECG.

Se reportaron <5% de AE por SOC de trastornos cardíacos en pacientes del Grupo 3 y 22,5% en el Grupo 4. La incidencia de AE de trastornos cardíacos en el Grupo 5 fue 18,3%. Fue difícil analizar los efectos de belinostat en los ECG de estudios de administración oral y de combinación con otros medicamentos debido a los pequeños tamaños de muestras y a los efectos inciertos del agente quimioterapéutico de combinación.
En general, no hubo tendencias claras o signos de seguridad identificados para AE cardíacos con el tratamiento de belinostat. La conclusión de los informes cardíacos especializados fue que belinostat no tiene efectos sobre la duración QTcF lo cual fue respaldado por la relación sin cambios observados en la QTcF y las concentraciones plasmáticas de belinostat.

-Resumen de evaluaciones clínicas de laboratorio
La mayoría de los pacientes en ambos grupos de análisis combinados de monoterapia con belinostat (Grupo 1 y Grupo 2) tuvieron 1 o más valores hematológicos anormales, siendo la mayoría Grado 1 ó 2 en severidad. Hubo episodios de cambio a grado 2 o mayor desde el inicio en los recuentos de plaquetas, leucocitos y hemoglobina en 4,7%-10,1% de los pacientes en el Grupo 1, con cambios menos frecuentes y severos observados para el Grupo 2 (3,0%-6,0%). Menos de 5% de los pacientes en el Grupo 1 presentaron cambios en los parámetros de coagulación y se observaron cambios similares en el Grupo 2. Se observaron cambios a grado 2 o mayor en determinados parámetros de función hepática (alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), bilirrubina) en 1,6%-7,8% de los pacientes del Grupo 1, con cambios menos frecuentes y severos observados para el Grupo 2 (1,2%-5,4%). En general, no se identificó ningún signo de seguridad nuevo para belinostat en la revisión de análisis de laboratorio.

-Resumen de los signos vitales, hallazgos físicos y otras observaciones relacionadas con la seguridad
Se han reportado hallazgos clínicamente significativos en los cambios de signos vitales y exámenes físicos como AE en todos los grupos de análisis combinados (Grupos 1 a 5).
En el Grupo 1, los signos vitales se encontraron dentro de los parámetros normales al inicio y después del tratamiento con belinostat. El ritmo cardíaco medio se encontró dentro de los parámetros normales al inicio (82,2 lpm) y al final del estudio (82,3 lpm) con un cambio medio desde el inicio de 0,1 lpm. Las temperaturas corporales medias al inicio y final del estudio fueron las mismas (36,5ºC). La presión arterial sistólica media disminuyó en un medio de 4,7 mm Hg desde el inicio (75,4 mm Hg) hasta el final del estudio (70,8 mm Hg). La presión arterial diastólica media disminuyó en un medio de 7,2 mm Hg desde el inicio (124,7 mm Hg) hasta el final del estudio (117,9 mm Hg).

Relaciones de respuesta a la dosis

Se analizaron las relaciones de exposición-seguridad mediante la regresión logística en base a AUC, C_{max} y C_{min} de belinostat y un resumen de la frecuencia de 6 AE severos (Grado 3 ó 4) con una incidencia ≥5% en los pacientes de CLN-19. Los resultados de este análisis de exposición-seguridad (N=187) en los pacientes del Grupo 1 y Grupo 2 (TT20, CLN-20 y 301-G) indicó que el único AE del que AUC fue predictor fue fatiga. No se observó relación de exposición con otras mediciones de exposición o AE. No se realizaron análisis formales de AE en base a la dosis de belinostat en los Grupos 3 a 5.

Seguridad cardíaca

Algunas clases de inhibidores de HDAC han sido asociadas con la prolongación del intervalo QTc. Por ejemplo el inhibidor de HDAC romidepsina, un depsipéptido, ha sido asociado con la prolongación de QTc y en algunos casos con muerte súbita en los primeros estudios clínicos. En contraste, los inhibidores de HDAC de la clase de hidroxamato, como vorinostat y belinostat, no parecen presentar riesgo de prolongación de QT clínicamente importante.

En los estudios preclínicos con belinostat no se observaron riegos significativos de prolongación de QT (455-01, 456-01). Los estudios de seguridad cardiovascular para evaluar la inhibición de la corriente K+ de hERG indicaron que belinostat, en concentraciones plasmáticas clínicas libres de hasta 29,5µM (9,4µg/mL), no fueron asociadas con la prolongación del intervalo QT ni con efectos pro-arrítmicos mediados por bloqueos de IKr. En base a los estudios cardiovasculares *in vivo* en perros, el nivel efectos adversos cardiovasculares en el que no se observaron efectos adversos, incluida la prolongación QT, fue 35 mg/kg.

Se realizó un análisis central de la seguridad cardíaca clínica, incluido el intervalo de ECG y evaluaciones morfológicas, para los distintos ensayos clínicos iniciados para investigar la terapia con belinostat sólo o en combinación con otros agentes. Estos informes de seguridad cardíaca se encuentran en los Informes del Estudio Clínico individuales (CSR). Además, también se llevó a cabo un análisis central integral de la seguridad cardíaca que comparó los análisis de seguridad generales en los 5 grupos de análisis combinados. Esto incluyó la información de ECG y datos de seguridad cardíaca de los pacientes (N=569) tratados con belinostat en 13 estudios. En general, el análisis de AE cardíacos no arrojó ninguna tendencia o evento inusual de AE cardíacos con belinostat. Los AE cardíacos reportados fueron considerados consistentes para la población de pacientes participantes con PTCL. No se identificaron Torsade de Pointes y se consideró que belinostat presenta un muy bajo riesgo de inducir problemas de seguridad cardíaca en el uso clínico ya que no se observaron efectos de repolarización cardíaca.

También se realizó un análisis integral de los 8 estudios clínicos que incluyeron análisis centrales de seguridad cardíaca con ECG coincidentes y concentraciones plasmáticas apareadas para belinostat. La conclusión del informe cardíaco especializado fue que belinostat no tuvo efecto en

la duración del QTcF, lo cual se respaldó con la relación sin cambios entre el QTcF y las concentraciones plasmáticas de belinostat.

Mielosupresión

La mielosupresión es una comorbilidad común en los pacientes con PTCL y una toxicidad de la quimioterapia que limita la dosis. Los pacientes con PTCL pueden presentarse con anemia, neutropenia y/o trombocitopenia, lo cual puede limitar el uso de los agentes actualmente aprobados. Los estudios clínicos de belinostat, enrolaron pacientes con ANC≥1,0 x 10^9/L y plaquetas ≥50 x 10^9/L y los parámetros hematológicos fueron rutinariamente monitoreados durante el curso del estudio. Los ajustes de dosis por toxicidades hematológicas se basaron en el recuento nadir de neutrófilos y plaquetas en el ciclo de terapia precedente con una reducción de dosis de 25% recomendada para pacientes con toxicidades hematológicas de Grado 3 o 4.

Los AE que indicaron mielosupresión fueron reportados tanto en los estudios de monoterapia de belinostat (Grupo 1, 42,6%, Grupo 2, 27,5%) como en la terapia combinada de belinostat (Grupo 3, 66,7%, Grupo 4, 70,1%) presentando menor incidencia en los estudios de monoterapia.

En todos los grupos, la mayoría de los AE que indicaron mielosupresión fueron Grado 1 o 2. Los AE que indicaron mielosupresión de Grado 3 fueron reportados en 7,0% de los pacientes del Grupo 1 y 6,0% en el Grupo 2, mientras que AE de Grado 4 fueron reportados en 10,9% y 3,6% de los pacientes, respectivamente. No hubo AE en Grado 5 por mielosupresión en ninguno de los grupos de análisis combinados de belinostat. La mediana alta de intensidad de la dosis de belinostat administrada en Grupo 1 (98,5%) respalda la tolerabilidad de belinostat en esta población de pacientes con PTCL que recibieron fuerte tratamiento previo.

De los pacientes del Grupo 1 con recuento de plaquetas basal <100.000/µL (N=24), 7 (29,2%) experimentaron trombocitopenia en Grado 3 o 4 (4,2%) y 1 (4,2%) presentó una disminución en el recuento de plaquetas. En general, estos pacientes presentaron resultados más pobres y no hubieran sido considerados candidatos para los tratamientos de PTCL recientemente aprobados debido al bajo recuento de plaquetas. Sin embargo, se observó que belinostat fue tolerado y tuvo actividad clínica en este subgrupo de pacientes con PTCL y bajo recuento de plaquetas basal quienes alcanzaron una ORR de 15% en CLN-19 incluido 1 paciente con una CR.

Un factor importante fue que la incidencia general de trombocitopenia y trombocitopenia en Grado 3-4 con belinostat en los pacientes del Grupo 1 fue considerablemente menor que aquella reportada con los otros dos agentes aprobados en pacientes con PTCL, pralatrexato y romidepsina.

Conclusiones generales de seguridad

En los 14 estudios iniciados 662 pacientes fueron expuestos a belinostat, de los cuales 542 (81,8%) fueron expuestos a belinostat IV. Los Datos de seguridad principal para la monoterapia IV de belinostat, incluyeron datos de 129 pacientes con la indicación objetivo (PTCL refractario o con recidiva) que participaron del estudio pivotal en fase 2, CLN-19 (Grupo 1) y recibieron belinostat

sólo en la dosis y el modo de administración propuestos (dosis IV de 1.000 mg/m^2 de belinostat administrados como infusión IV durante 30 minutos los días 1 a 5 de un ciclo de 21 días).

Estos datos respaldan el perfil de seguridad aceptable del régimen de dosificación propuesto para la monoterapia de belinostat en el tratamiento de pacientes con PTCL refractario o con recidiva y la seguridad de la repetición de ciclos del tratamiento. No se observaron signos de seguridad nuevos o inesperados con belinostat y la frecuencia, severidad y tipo de AE reportados fueron iguales o menores a aquellos reportados previamente por pacientes con PTCL tratados con otros agentes aprobados. Los datos de otros 13 estudios (Grupos 2 a 5) proporcionan Datos de seguridad de apoyo con distintas dosis, vías y modo de administración de belinostat, sólo o en combinación con otros agentes quimioterapéuticos en distintas malignidades avanzadas.

La mediana de intensidad de la dosis de belinostat en el Grupo 1 fue 98,5%, respaldando la tolerabilidad del régimen de dosificación de belinostat propuesto en esta población de pacientes con PTCL fuertemente tratados con anterioridad. Pocos pacientes tratados con belinostat con PTCL refractario o con recidiva interrumpieron el tratamiento por AE (19,4%). La mayoría de los pacientes experimentaron TEAE (96,9%) siendo la mayoría de los AE (83,7%) Grado 1 o 2. En general, la incidencia de TEAE con belinostat fue similar a aquella reportada previamente con pralatrexato y romidepsina, sin embargo, la incidencia de TEAE en Grado 3-4, AE relacionados con el tratamiento y AE relacionados con el tratamiento en Grado 3-4 reportados con belinostat fue menor a aquella reportada con otros agentes aprobados.

Los AE más frecuentes en los pacientes del Grupo 1 con PTCL tratados con belinostat fueron nauseas (41,9%), fatiga (37,2%) y pirexia (34,9%). Los SAE relacionados con el tratamiento más comunes fueron pirexia, aumento de creatinina en sangre y trombocitopenia (cada uno en 3 pacientes, 2,3%). Hubo sólo 1 muerte relacionada con el tratamiento en pacientes con PTCL que fue asociada con insuficiencia hepática. Los pacientes con PTCL que ingresaron al estudio con un recuento de plaquetas bajo (<100.000/L) también toleraron el tratamiento con belinostat y 15% continuaron hasta obtener una respuesta objetiva incluida 1 respuesta completa. La incidencia de mielosupresión observada con belinostat, en particular trombocitopenia y neutropenia, fue menos que aquella reportada anteriormente para pralatrexato y romidepsina. La revisión central de ECG en los distintos estudios clínicos por el laboratorio independiente especialista en cardiología (eRT) concluyó que belinostat no tuvo efectos en la repolarización cardíaca como tampoco tuvo efectos clínicamente relevantes en los intervalos de ECG.

En general, belinostat fue bien tolerado al administrarse como único agente a pacientes con PTCL refractario o con recidiva en dosis IV de 1.000 mg/m^2 como infusión IV de 30 minutos en los Días 1 a 5 de un ciclo de 21 días. Asimismo, los estudios de apoyo en pacientes con malignidades hematológicas y no hematológicas con belinostat sólo o con terapias combinadas en distintas dosis, respaldan esta conclusión.

1.2.5. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Los estudios no clínicos de interacción medicamentosa demostraron que belinostat no inhibió la mayoría de las isoenzimas del citocromo P450, pero tuvo algún efecto inhibitorio en CYP2C8. El metabolito belinostat glucurónido no inhibió ninguna de las isoenzimas P450, belinostat metilo y belinostat amida inhibieron CYP2C8, CYP2C9 y 3-ASBA, y belinostat ácido inhibió CYP2C8. Además, belinostat demostró ser un posible sustrato de P-gp, aunque no se observó inhibición de los transportadores de p-gp.

A fin de continuar la exploración de la interacción potencial de belinostat con las enzimas de P450, se examinaron clínicamente las interacciones medicamentosas entre belinostat y S-warfarina. Se observaron pequeños cambios en AUC, pero en general, el metabolismo de la warfarina no se vio significativamente alterado por belinostat o sus metabolitos. No se identificaron cuestiones de seguridad inesperadas.

1.2.6. Epidemiología

Todos los datos epidemiológicos fueron incluidos en cada ítem cuando se encontraban disponibles.

En general, no hubo diferencias sustanciales en la incidencia de AE entre los distintos subgrupos demográficos con un porcentaje de pacientes con al menos un AE >90% en la mayoría de los subgrupos en los diferentes grupos de análisis combinados (ISS Cuadro 148). En ningún subgrupo se identificaron nuevas interacciones medicamentosas demográficas específicas como tampoco signos de seguridad nuevos.

1.2.7. Eventos adversos farmacológicos

La acción antineoplásica del fármaco está relacionada a su clase farmacológica, pero dada la gravedad de reacciones asociadas a estos efectos se contemplan como Riesgos Identificados o Potenciales según corresponda.

1.2.8. Otros requerimientos

Efectos en la capacidad de conducir y de operar maquinaria

NO hay información disponible al momento.

1.3. Resumen

Tabla: Resumen de las Características de Seguridad

Riesgos	
Riesgos Identificados (RI)	Toxicidades hematológicas
	Infecciones
	Hepatotoxicidad
	Síndrome de lisis tumoral
	Toxicidad gastrointestinal
	Toxicidad embriofetal
Riesgos Potenciales (RP)	Infertilidad masculina
	Interacciones con otras drogas
	Lactancia
	Insuficiencia hepática
	Sobredosis
	Uso fuera de especificación
	Mala utilización con fines ilícitos
Información faltante (IF)	Insuficiencia renal
	Tratamiento de pacientes pediátricos

2. FARMACOVIGILANCIA

2.1. Farmacovigilancia de rutina

- Se enviarán a la ANMAT las notificaciones sobre eventos adversos relacionados con el uso de *BELEODAQ®* de acuerdo con las formas y los tiempos previstos en las normas vigentes (Disposición 5358/2012 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia).

- Se enviará semestralmente la información recopilada a través de los Informes Periódicos de Seguridad (IPAS) de acuerdo con las normas vigentes (Disposición 5358/2012 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia).

- Se llevarán a cabo revisiones periódicas de la información científica disponible, en particular la información de fuentes tales como ANMAT, FDA y EMA, con el fin de verificar las modificaciones en las indicaciones, estudios clínicos o datos de seguridad.
Si se observa algún cambio en los perfiles de medicación durante las revisiones, se deberán tomar acciones inmediatamente, incluyendo la revisión de este plan.

2.2. Resumen de Problemas de Seguridad y de las acciones de Farmacovigilancia (de rutina y adicionales)

Tabla: Resumen de las acciones de Farmacovigilancia

Problema de Seguridad		Acción de Farmacovigilancia
Riesgos Identificados (RI)		
RI-1	Toxicidades hematológicas	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente y el seguimiento hematológico.
RI-2	Infecciones	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente y el seguimiento hematológico.
RI-3	Hepatotoxicidad	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo

Problema de Seguridad		Acción de Farmacovigilancia
		con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente y el seguimiento del hepatograma
RI-4	Síndrome de lisis tumoral	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente.
RI-5	Toxicidad gastrointestinal	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente.
RI-6	Toxicidad embriofetal	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente.
Riesgos Potenciales (RP)		
RP-1	Infertilidad masculina	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* no posee
RP-2	Interacciones con otras drogas	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* no posee
RP-3	Lactancia	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente.

Problema de Seguridad		Acción de Farmacovigilancia
		Adicionales: no posee
RP-4	Insuficiencia hepática	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente y el seguimiento del hepatograma
RP-5	Sobredosis	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* no posee
RP-6	Uso fuera de especificación	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, la indicación.
RP-7	Mala utilización con fines ilícitos	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* no posee
Información faltante (IF)		
IF-1	Insuficiencia renal	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* no posee
IF-2	Tratamiento de pacientes pediátricos	*De rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicionales:* no posee

3- Evaluación de las necesidades de las Acciones de Minimización de Riesgos

Problema de Seguridad		Actividad de Minimización de Riesgo de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
Riesgos Identificados (RI)			
RI-1	Toxicidades hematológicas	En el PROSPECTO Sección "Posología y Forma de Administración" se describen las modificaciones de dosificación recomendadas para toxicidades hematológicas y no hematológicas. Se indica realizar los ajustes de dosis para trombocitopenia y neutropenia en base a los valores más bajos (nadir) obtenidos en los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) y plaquetas, en el ciclo precedente de terapia. Se indica también monitorear el recuento sanguíneo completo en estado basal una vez por semana. Realizar pruebas bioquímicas sanguíneas, incluyendo la evaluación de la función renal y hepática antes de comenzar con la primera dosis de cada ciclo. En el PROSPECTO Sección "Advertencias y Precauciones" se informa que Beleodaq puede causar trombocitopenia, leucopenia (neutropenia y linfopenia), y/o anemia. Se recomienda realizar un control de sangre completo en forma semanal durante el tratamiento, y modificar la dosis por toxicidades hematológicas en caso de ser necesario. En el PROSPECTO Sección "Reacciones Adversas" se informa que la toxicidad hematológica es una reacción adversa grave En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 3 se advierte al paciente que deberá hacerse análisis de sangre regularmente antes y durante el tratamiento con Beleodaq.	Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado". Además, el recuento de células sanguíneas es parte del "Formulario de registro y monitoreo de pacientes tratados con BELEODAQ".

Problema de Seguridad		Actividad de Minimización de Riesgo de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
		En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 4 se advierte al paciente que Beleodaq puede provocar efectos secundarios de gravedad, incluyendo recuento bajo de células sanguíneas por lo cual el médico deberá realizarle análisis de sangre para revisar el recuento sanguíneo durante el tratamiento con Beleodaq. También se informa que el bajo recuento de plaquetas puede causar hemorragias o hematomas inusuales; que glóbulos rojos disminuidos pueden hacer que se sienta débil, cansado o que se canse fácilmente, que se vea pálido, o que sienta falta de aliento; y que un bajo recuento de glóbulos blancos puede provocar infecciones, que pueden ser graves.	
RI-2	Infecciones	En el PROSPECTO Sección “Advertencias y Precauciones” se informa que Infecciones serias, y en algunos casos fatales, incluidas neumonía y sepsis, han ocurrido con Beleodaq. Se recomienda no administrar Beleodaq a pacientes con infecciones activas. Los pacientes con antecedentes de quimioterapias intensivas o extensivas pueden tener un riesgo mayor de sufrir infecciones con riesgo de vida. En el PROSPECTO Sección “Reacciones Adversas” se informa que las infecciones son reacciones adversas graves En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 2 se advierte al paciente que informe a su médico si tiene alguna infección antes de recibir Beleodaq.	Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la “Guía para el Profesional prescriptor”, “Guía Para Pacientes y/o cuidadores” y en el “Consentimiento Informado”.

Problema de Seguridad		Actividad de Minimización de Riesgo de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
		En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 4 se advierte al paciente que las personas que reciben Beleodaq pueden desarrollar infecciones graves que pueden conducir a la muerte, que puede tener un mayor riesgo de infecciones con riesgo de vida si ha sido tratado con quimioterapia anteriormente. También se advierte al paciente que informe de inmediato al médico si presenta alguno de los siguientes signos o síntomas de una infección: fiebre, síntomas similares a los de la gripe, tos, dificultad para respirar, ardor al orinar, dolores musculares o problemas de la piel que empeoran.	
RI-3	Hepatotoxicidad	En el PROSPECTO Sección “Advertencias y Precauciones” se informa que Beleodaq puede causar hepatotoxicidad mortal y anormalidades en las pruebas de la función hepática. Se recomienda monitorear la función hepática antes del tratamiento y antes del inicio de cada ciclo de tratamiento. Como así también interrumpir o ajustar la dosis hasta la recuperación, o discontinuar permanentemente Beleodaq de acuerdo a la severidad de las toxicidades hepáticas. En el PROSPECTO Sección “Reacciones Adversas” se informa que la hepatotoxicidad es una reacción adversa grave. En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 4 se advierte al paciente que Beleodaq puede causar problemas hepáticos que pueden conducir a la muerte por lo cual el médico deberá hacerle análisis de sangre durante el tratamiento con Beleodaq para detectar problemas hepáticos. Se advierte al paciente que informe	

Problema de Seguridad		Actividad de Minimización de Riesgo de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
		al médico si presenta cualquiera de los siguientes signos o síntomas: amarilleamiento de la piel o en la parte blanca de los ojos (ictericia), orina oscura, picazón o dolor en el área superior derecha del estómago. *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado". Además, el seguimiento del hepatograma es parte del "Formulario de registro y monitoreo de pacientes tratados con BELEODAQ".	
RI-4	Síndrome de lisis tumoral	En el PROSPECTO Sección "Advertencias y Precauciones" se informa que el síndrome de lisis tumoral ha ocurrido en pacientes tratados con Beleodaq en los estudios clínicos en pacientes con PTCL refractaria o recidivante. Se recomienda monitorear a los pacientes con estadios avanzados de la enfermedad y/o alta carga tumoral, y tomar las precauciones apropiadas. En el PROSPECTO Sección "Reacciones Adversas" se informa que el Síndrome de lisis tumoral es una reacción adversa grave. En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 4 se advierte al paciente que el médico deberá controlar la posibilidad de que ocurra un síndrome de lisis tumoral durante el tratamiento con Beleodaq.	Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado".
RI-5	Toxicidad	En el PROSPECTO Sección "Posología y Forma de Administración" se	

Problema de Seguridad		Actividad de Minimización de Riesgo de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
	gastrointestinal	describen las modificaciones de dosificación recomendadas para toxicidades hematológicas y no hematológicas. En caso de náuseas, vómitos y diarrea, modificar la dosis únicamente si la duración supera los 7 días, utilizando tratamiento de apoyo. En el PROSPECTO Sección "Advertencias y Precauciones" se informa que Náuseas, vómitos y diarrea ocurrieron con Beleodaq, y que muchos casos requirieron el uso de medicación antiemética y antidiarreica. En el PROSPECTO Sección "Reacciones Adversas" se informa que la toxicidad gastrointestinal es una reacción adversa grave. En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 2 se advierte al paciente que informe a su médico antes de recibir Beleodaq si presenta náuseas, vómitos o diarrea. En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 4 se advierte al paciente que las náuseas, los vómitos y la diarrea son comunes en Beleodaq y a veces pueden ser graves. Se recomienda al paciente que informe a su doctor si presenta náuseas, vómitos o diarrea. El médico podrá recetarle medicamentos para prevenir o tratar estos efectos secundarios. *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado".	

Problema de Seguridad		Actividad de Minimización de Riesgo de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
RI-6	Toxicidad embriofetal	En el PROSPECTO, Sección "Datos preclínicos sobre seguridad" se informa que Belinostat fue genotóxico en un ensayo de mutación reversa bacteriana (Ensayo de Ames), en un ensayo in vitro de mutagénesis de células de linfoma en ratón, y en un ensayo in vitro de micronúcleos de ratas. En el PROSPECTO Sección "Advertencias y Precauciones" se informa que Beleodaq puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Beleodaq puede causar teratogenicidad y/o mortalidad embriofetal debido a que es genotóxico y actúa activamente en la división de las células. Las mujeres con potencial para procrear deben ser advertidas de que eviten hacerlo mientras reciban Beleodaq. Si este medicamento se utiliza durante el embarazo, o si la paciente se queda embarazada mientras está tomando el medicamento, se le debe advertir sobre los posibles riesgos para el feto. En el PROSPECTO Sección "Poblaciones Especiales" se informa que Beleodaq puede causar teratogenicidad y/o mortalidad embriofetal debido a que es genotóxico y actúa activamente en la división de las células. Se informa que las mujeres deben evitar quedarse embarazadas mientras estén tomando el medicamento, y en caso de que lo hagan se les debe advertir sobre los riesgos para el feto. En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 2 se advierte al paciente que informe a su médico antes de recibir Beleodaq si está embarazada o planea quedar embarazada dado que Beleodaq puede	Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado". Se resalta que no debe quedar embarazada durante el tratamiento

Problema de Seguridad		Actividad de Minimización de Riesgo de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
		dañar al bebé. Se informa también que la paciente no debe quedar embarazada mientras recibe Beleodaq y que informe de inmediato al médico si queda embarazada mientras está recibiendo Beleodaq.	
Riesgos Potenciales (RP)			
RP-1	Infertilidad masculina	En el PROSPECTO, Sección "Datos preclínicos sobre seguridad" se advierte que Beleodaq puede perjudicar la fertilidad masculina, y se informa que los efectos de Belinostat sobre órganos masculinos, observados en un estudio toxicológico de dosis repetidas en perros, incluyeron disminución en el peso de los testículos/epidídimos, que se correlacionan con un retraso en la maduración testicular.	Ninguna
RP-2	Interacciones con otras drogas	En el PROSPECTO Sección "Propiedades Farmacológicas" se informa que debido a que Belinostat es mayormente metabolizado por la UGT1A1 (80-90%), se espera que los inhibidores potentes de la UGT1A1 incrementen la exposición a Belinostat. En la misma Sección se informa que estudios in vitro muestran que Belinostat y sus metabolitos inhiben la actividad metabólica de CYP2C8 y CYP2C9. En el PROSPECTO Sección "Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción" se informa que Beleodaq es principalmente metabolizado por la UGT1A1. Se recomienda evitar la administración concomitante de Beleodaq con inhibidores potentes de UGT1A1. En INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE Sección 2, se aconseja a los pacientes de informar al médico sobre todos los medicamentos que	Ninguna

Problema de Seguridad		Actividad de Minimización de Riesgo de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
		toma, incluyendo recetados y de venta libre, vitaminas y suplementos de hierbas.	
RP-3	Lactancia	En el PROSPECTO Sección "Poblaciones especiales" se informa que debido a las potenciales reacciones adversas serias en los lactantes debidas a Beleodaq, se debe decidir entre discontinuar la medicación o la lactancia, en base a la importancia del medicamento para la madre. En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 2 se advierte al paciente que informe a su médico antes de recibir Beleodaq si está amamantando o planea amamantar dado que no se sabe si Beleodaq pasa a la leche materna. También se informa que la paciente y su médico deberán decidir si recibirá Beleodaq o seguirá amamantando y que no deberá hacer las dos cosas.	Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía Para Pacientes y/o cuidadores", resaltando que no debe amamantar durante el tratamiento.
RP-4	Insuficiencia hepática	En el PROSPECTO Sección "Poblaciones especiales" se informa que dado que la metabolización de Beleodaq es hepática, se espera que la insuficiencia hepática incremente la exposición a Beleodaq. No se realizaron estudios clínicos con pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, por lo cual no existen datos suficientes para recomendar una dosis de Beleodaq en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave. En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 2 se advierte al paciente que informe a su médico antes de recibir Beleodaq si presenta problemas de hígado.	Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado".
RP-5	Sobredosis	En el PROSPECTO Sección "Sobredosificación" se informa que no hay	

Problema de Seguridad		Actividad de Minimización de Riesgo de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
		información específica sobre el tratamiento por sobredosis con Beleodaq. No existe antídoto para Beleodaq y se desconoce si Beleodaq se elimina por diálisis. En caso de sobredosis, implementar medidas generales de soporte que el médico considere necesarias.	Ninguna
RP-6	Uso fuera de especificación	A pesar que existen potenciales usos pediátricos de los Inhibidores de la Histona deacetilasa (HDAC) y, por lo tanto un potencial uso de Beleodaq, no hay experiencia con el uso de Beleodaq en niños y no se han establecido guías de posología para esta población de pacientes. No obstante existe la posibilidad del uso fuera de prescripción con pacientes pediátricos.	Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este plan incluye el "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes con Beleodaq" en donde se registra la indicación para la que se utiliza.
RP-7	Mala utilización con fines ilícitos	No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial para el abuso de droga con Beleodaq. Se llevarán a cabo actividades de Farmacovigilancia de rutina para controlar la mala utilización de Beleodaq.	Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este plan establece un seguimiento sobre los médicos prescriptores y los pacientes que lo reciben.
Información faltante (IF)			
IF-1	Insuficiencia renal	En el PROSPECTO Sección "Poblaciones especiales" se informa que aproximadamente el 40% de la dosis de Belinostat se excreta en forma renal, mayormente como metabolitos. La exposición a Belinostat no se ve alterada en pacientes con Clearance de creatinina (CLcr) > 39 ml/min. No hay datos suficientes para	Ninguna

Problema de Seguridad		Actividad de Minimización de Riesgo de Rutina	Actividad de Minimización de Riesgo Adicional
		recomendar una dosis de Beleodaq en pacientes con CLcr ≤ 39 ml/min. En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 2 se advierte al paciente que informe a su médico antes de recibir Beleodaq si presenta problemas de riñón.	
IF-2	Tratamiento de pacientes pediátricos	En el Prospecto, Sección "Poblaciones especiales", se advierte que la seguridad y eficacia de Beleodaq no ha sido establecida en pacientes pediátricos. En INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE, se advierte sobre el desconocimiento de la seguridad y eficacia de Beleodaq en niños menores de 18 años de edad.	Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. El seguimiento de la función renal es parte del "Formulario de registro y monitoreo de pacientes tratados con BELEODAQ".

4. Plan de Minimización de Riesgo

Según el Ítem 3. "Evaluación de la necesidad de las acciones de minimización de riesgo, se necesitan Acciones de Minimización de Riesgo adicionales

Problema de Seguridad	***RI – 1 Toxicidades Hematológicas***
Acción de Minimización de Riesgo Adicional: **Sistema de acceso restringido del medicamento y Capacitación de profesionales y pacientes mediante material educativo.**	**Objetivo y justificación:** Beleodaq puede causar trombocitopenia, leucopenia (neutropenia y linfopenia), y/o anemia.
	Acciones propuestas: Se confeccionará un Registro de pacientes tratados con el medicamento y un registro de Prescriptores a través del PMEES. También se distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinados a reforzar las advertencias acerca de las toxicidades hematológicas. El médico debe informar al paciente acerca de las medidas que se tomarán para prevenirlas. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado". Además, el recuento de células sanguíneas es parte del "Formulario de registro y monitoreo de pacientes tratados con BELEODAQ".
	Criterios para evaluar la efectividad: - Check list para verificar que el médico recibió todo el material informativo. - Control Interno para verificar la correcta entrega del medicamento.
	Período de Revisión e informe a la Autoridad Sanitaria: 6 meses, junto con la confección de IPAS
Problema de Seguridad	***RI – 2 Infecciones***
Acción de Minimización de Riesgo Adicional: **Sistema de acceso restringido del medicamento y Capacitación de profesionales y pacientes mediante material educativo.**	**Objetivo y justificación:** Beleodaq puede causar Infecciones serias, y en algunos casos fatales, incluidas neumonías y sepsis.
	Acciones propuestas: Se confeccionará un Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. También se distribuirá material educativo a los

	profesionales sanitarios, destinados a reforzar las advertencias acerca de las posibles infecciones. El médico debe informar al paciente acerca de las medidas que se tomarán para prevenirlas. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado".
	Criterios para evaluar la efectividad: - Check list para verificar que el médico recibió todo el material informativo. - Control Interno para verificar la correcta entrega del medicamento.
	Período de Revisión e informe a la Autoridad Sanitaria: 6 meses, junto con la confección de IPAS
Problema de Seguridad	***RI – 4 Síndrome de Lisis Tumoral***
Acción de Minimización de Riesgo Adicional: **Sistema de acceso restringido del medicamento y Capacitación de profesionales y pacientes mediante material educativo.**	**Objetivo y justificación:** El síndrome de lisis tumoral es causado por una rápida destrucción de las células cancerosas y ha ocurrido en pacientes tratados con Beleodaq en los estudios clínicos en pacientes con PTCL refractario o recidivante.
	Acciones propuestas: Se confeccionará un Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. También se distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinados a reforzar las advertencias acerca de la posibilidad de presentar síndrome de lisis tumoral. El médico debe informar al paciente acerca de las medidas que se tomarán para prevenirlo. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado".
	Criterios para evaluar la efectividad: - Check list para verificar que el médico recibió todo el material informativo. - Control Interno para verificar la correcta entrega del medicamento.
	Período de Revisión e informe a la Autoridad Sanitaria: 6 meses, junto con la confección de IPAS
Problema de Seguridad	***RI – 6 Toxicidad embriofetal***

Acción de Minimización de Riesgo Adicional: **Sistema de acceso restringido del medicamento y Capacitación de profesionales y pacientes mediante material educativo.**	**Objetivo y justificación:** Beleodaq puede producir daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Beleodaq puede causar teratogenicidad y/o mortalidad embriofetal debido a que es genotóxico y actúa activamente durante la división celular.
	Acciones propuestas: Se confeccionará un Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. También se distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinados a reforzar las advertencias acerca de los posibles daños que pueden causarse al feto cuando Beleodaq es administrado a pacientes embarazadas. El médico debe informar al paciente acerca de las medidas que se tomarán para prevenir el embarazo y de los riesgos que Beleodaq implica para el bebé en gestación. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado". Se resalta que la paciente no debe quedar embarazada durante el tratamiento
	Criterios para evaluar la efectividad: - Check list para verificar que el médico recibió todo el material informativo. - Control Interno para verificar la correcta entrega del medicamento.
	Período de Revisión e informe a la Autoridad Sanitaria: 6 meses, junto con la confección de IPAS
Problema de Seguridad	***RP – 3 Lactancia***
Acción de Minimización de Riesgo Adicional: **Sistema de acceso restringido del medicamento y Capacitación de profesionales y pacientes mediante material educativo.**	**Objetivo y justificación:** se desconoce si Beleodaq se excreta en la leche materna humana.
	Acciones propuestas: Se confeccionará un Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. También se distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinados a reforzar las advertencias acerca de no amamantar durante el tratamiento con Beleodaq. Este riesgo se incluye en la "Guía Para Pacientes y/o cuidadores".
	Criterios para evaluar la efectividad:

	- Check list para verificar que el médico recibió todo el material informativo. - Control Interno para verificar la correcta entrega del medicamento.
	Período de Revisión e informe a la Autoridad Sanitaria: 6 meses, junto con la confección de IPAS
Problema de Seguridad	***RP – 4 Insuficiencia Hepática***
Acción de Minimización de Riesgo Adicional: **Sistema de acceso restringido del medicamento y Capacitación de profesionales y pacientes mediante material educativo.**	**Objetivo y justificación:** Belinostat es metabolizado por el hígado
	Acciones propuestas: Se confeccionará un Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. También se distribuirá material educativo a los profesionales sanitarios, destinados a reforzar las advertencias acerca de los riesgos de que aumente la exposición a Beleodaq en los casos de insuficiencia hepática. El médico debe informar al paciente acerca de las medidas que se tomarán para prevenirlo. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado".
	Criterios para evaluar la efectividad: - Check list para verificar que el médico recibió todo el material informativo. - Control Interno para verificar la correcta entrega del medicamento.
	Período de Revisión e informe a la Autoridad Sanitaria: 6 meses, junto con la confección de IPAS
Problema de Seguridad	***RP – 6 Uso fuera de prescripción***
Acción de Minimización de Riesgo Adicional: **Sistema de acceso restringido del medicamento y Capacitación de profesionales y pacientes mediante material educativo.**	**Objetivo y justificación:** Beleodaq ha sido estudiado solo o en regímenes de combinación en pacientes con otros tipos de linfoma (linfoma cutáneo de Células T), cáncer de pulmón de células no pequeñas y otros tipos de tumores sólidos. La experiencia en la administración de Beleodaq para estas otras indicaciones clínicas ha sido publicada, por lo cual existe la posibilidad de uso fuera de prescripción.
	Acciones propuestas: Se confeccionará un Registro de pacientes tratados con el medicamento y un Registro de Prescriptores a través del

	PMEES. Este plan incluye el "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes con Beleodaq" en donde se registra la indicación para la que se utiliza.
	Criterios para evaluar la efectividad: - Check list para verificar que el médico recibió todo el material informativo. - Control Interno para verificar la correcta entrega del medicamento.
	Período de Revisión e informe a la Autoridad Sanitaria: 6 meses, junto con la confección de IPAS
Problema de Seguridad	***RP – 7 Mala utilización con fines ilícitos***
Acción de Minimización de Riesgo Adicional: **Sistema de acceso restringido del medicamento y Capacitación de profesionales y pacientes mediante material educativo.**	**Objetivo y justificación:** Beleodaq es una droga citotóxica anticancerígena que debe ser administrada por profesionales de la salud entrenados, ya sea en hospitales o clínicas, y dado el tipo de droga, el potencial para la mala utilización con fines ilícitos es bajo.
	Acciones propuestas: Se confeccionará un Registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este plan establece un seguimiento sobre los médicos prescriptores y los pacientes que lo reciben.
	Criterios para evaluar la efectividad: - Check list para verificar que el médico recibió todo el material informativo. - Control Interno para verificar la correcta entrega del medicamento.
	Período de Revisión e informe a la Autoridad Sanitaria: 6 meses, junto con la confección de IPAS
Problema de Seguridad	***IF – 2 Tratamiento de pacientes pediátricos***
Acción de Minimización de Riesgo Adicional: **Sistema de acceso restringido del medicamento y Capacitación de profesionales y pacientes mediante material educativo.**	**Objetivo y Justificación:** Belinostat no ha sido estudiado en niños.
	Acciones propuestas: Se confeccionará un Registro de pacientes tratados con el medicamento y un Registro de Prescriptores a través del PMEES. El seguimiento de la función renal es parte del "Formulario de registro y monitoreo de pacientes tratados con BELEODAQ".
	Criterios para evaluar la efectividad: - Check list para verificar que el médico recibió todo el

	material informativo. - Control Interno para verificar la correcta entrega del medicamento.
	Período de Revisión e informe a la Autoridad Sanitaria: 6 meses, junto con la confección de IPAS

5. RESUMEN DE ACTIVIDADES DEL PGR

RIESGOS	***ACTIVIDADES DE FARMACOVIGILANCIA***	***ACTIVIDADES DE MINIMIZACION DE RIESGOS***
Riesgos Identificados Importantes – RI		
RI 1 - Toxicidades Hematológicas	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente y el seguimiento hematológico.	*Rutina:* inclusión en el Prospecto en los ítems de "Posología", "Advertencias y Precauciones" y "Reacciones Adversas". En el folleto de información para el paciente del Riesgo se resalta este riesgo y los controles sanguíneos periódicos que deben realizarse. *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado". Además, el recuento de células sanguíneas es parte del "Formulario de registro y monitoreo de pacientes tratados con BELEODAQ".
RI 2 - Infecciones	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente y el seguimiento hematológico.	*Rutina:* inclusión en el Prospecto en los ítems de "Advertencias y Precauciones" y "Reacciones Adversas". En el folleto de información para el paciente del Riesgo se resalta este riesgo. *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado".

RI 3 – Hepatotoxicidad	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente y el seguimiento del hepatograma	*Rutina:* inclusión en el Prospecto en los ítems de "Advertencias y Precauciones" y "Reacciones Adversas". En el folleto de información para el paciente del Riesgo se resalta este riesgo. *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado". Además, el seguimiento del hepatograma es parte del "Formulario de registro y monitoreo de pacientes tratados con BELEODAQ".
RI 4 - Síndrome de Lisis tumoral	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente.	*Rutina:* inclusión en el Prospecto en los ítems de "Advertencias y Precauciones" y "Reacciones Adversas". En el folleto de información para el paciente del Riesgo se informa sobre este riesgo. *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado".
RI 5 -Toxicidad Gastrointestinal	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente.	*Rutina:* inclusión en el Prospecto en los ítems de "Posología y forma de administración", "Advertencias y Precauciones" y "Reacciones Adversas". En el folleto de información para el paciente del Riesgo se resalta este riesgo. *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado".

RI 6 - Toxicidad Embriofetal	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente.	*Rutina:* inclusión en el Prospecto en los ítems de "Datos preclínicos sobre seguridad", "Advertencias y Precauciones" y "Poblaciones Especiales" En el folleto de información para el paciente del Riesgo se resalta este riesgo y se resalta que la paciente no debe quedar embarazada y que informe inmediatamente a su médico si esto sucede *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado". Se resalta que no debe quedar embarazada durante el tratamiento.
Riesgos Potenciales Importantes – RP		
RP 1 - Infertilidad Masculina	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: no posee.	*Rutina:* inclusión de este riesgo en el Prospecto "Datos preclínicos sobre seguridad". *Adicional:* no posee
RP 2 - Interacciones con otras drogas	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: no posee	*Rutina:* inclusión de este riesgo en el Prospecto "Propiedades farmacológicas", "interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción". En el folleto de Información para el paciente se aconseja informar al médico sobre todos los medicamentos que el paciente está tomando, incluso los de venta libre. *Adicional:* no posee

RP 3 – Lactancia	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: no posee	*Rutina:* inclusión de este riesgo en el Prospecto "Poblaciones especiales" indicando que no se debe amamantar mientras toma este medicamento. En el folleto de Información para el paciente se aconseja también la interrupción de la lactancia. *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía Para Pacientes y/o cuidadores", resaltando que no debe amamantar durante el tratamiento.
RP 4 - Insuficiencia hepática	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, los eventos adversos del paciente y el seguimiento del hepatograma	*Rutina:* inclusión de este riesgo en el Prospecto "Poblaciones especiales". En el folleto de Información para el paciente se aconseja informar al médico si ha tenido o tiene problemas hepáticos *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este riesgo se incluye en la "Guía para el Profesional prescriptor", "Guía Para Pacientes y/o cuidadores" y en el "Consentimiento Informado".
RP 5 – Sobredosis	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: no posee	*Rutina*: En el PROSPECTO Sección "Sobredosificación" se informa que no hay información específica sobre el tratamiento por sobredosis con Beleodaq. No existe antídoto para Beleodaq y se desconoce si Beleodaq se elimina por diálisis. En caso de sobredosis, implementar medidas generales de soporte que el médico considere necesarias. *Adicionales*: no posee

RP 6 - Uso fuera de prescripción	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: Recolección del "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes tratados con Beleodaq" en donde se registra, entre otros datos, la indicación.	*Rutina*: Beleodaq en niños y no se han establecido guías de posología para esta población de pacientes. No obstante existe la posibilidad del uso fuera de prescripción con pacientes pediátricos. *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este plan incluye el "Formulario de Registro y Monitoreo de Pacientes con Beleodaq" en donde se registra la indicación para la que se utiliza.
RP 7 - Mala utilización con fines ilícitos	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: no posee	*Rutina*: No se han llevado a cabo estudios para evaluar el potencial para el abuso de droga con Beleodaq. Se llevarán a cabo actividades de Farmacovigilancia de rutina para controlar la mala utilización de Beleodaq. *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. Este plan establece un seguimiento sobre los médicos prescriptores y los pacientes que lo reciben.
Información faltante – IF		

IF- 1 Insuficiencia renal	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: no posee	*Rutina:* inclusión: En el PROSPECTO Sección "Poblaciones especiales" se informa que aproximadamente el 40% de la dosis de Belinostat se excreta en forma renal, mayormente como metabolitos. La exposición a Belinostat no se ve alterada en pacientes con Clearance de creatinina (CLcr) > 39 ml/min. No hay datos suficientes para recomendar una dosis de Beleodaq en pacientes con CLcr ≤ 39 ml/min. En INFORMACION PARA EL PACIENTE Sección 2 se advierte al paciente que informe a su médico antes de recibir Beleodaq si presenta problemas de riñón. *Adicional:* no posee
IF-2 Tratamiento de pacientes pediátricos	*Rutina:* reporte de eventos adversos de acuerdo con disposición 5358/12. Revisión periódica de literatura científica de acuerdo con SOP vigente. *Adicional*: no posee	Rutina: En el Prospecto, Sección "Poblaciones especiales", se advierte que la seguridad y eficacia de Beleodaq no ha sido establecida en pacientes pediátricos. En INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE, se advierte sobre el desconocimiento de la seguridad y eficacia de Beleodaq en niños menores de 18 años de edad. *Adicional:* registro de pacientes tratados con el medicamento y registro de Prescriptores a través del PMEES. El seguimiento de la función renal es parte del "Formulario de registro y monitoreo de pacientes tratados con BELEODAQ".

6. Persona de contacto para Farmacovigilancia

Nombre RFV	Bioq. Claudia Cazaux
Cargo/ Función que ocupa en la empresa	Gerente de Farmacovigilancia
Teléfono	(011) 4730-2539
Correo electrónico	Claudia Cazaux <claudia.cazaux@pint-pharma.com>
Nombre RFV suplente	Farm. Verónica Quiroga
Cargo/ Función que ocupa en la empresa	Co- Directora Técnica
Teléfono	(011) 4730-2539
Correo electrónico	veronicaq@catalysisargentina.com.ar

En caso de que el laboratorio decida cambiar el responsable, informará inmediatamente los datos de la persona designada al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-87952986-APN-DERM#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Viernes 27 de Septiembre de 2019

Referencia: 16712-17-5 PMEES - BELEODAQ

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 124 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.27 11:29:57 -03'00'

Claudia Saidman
Técnico Profesional
Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.27 11:30:07 -03'00'

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Secretaría de Gobierno de Salud

Ministerio de Salud y Desarrollo Social
Presidencia de la Nación

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES

CERTIFICADO Nº 59128

Expediente: 1-0047-0000-016712-17-5

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A. representado por la firma CATALYSIS ARGENTINA S.A se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: BELEODAQ

Nombre/s genérico/s: BELINOSTAT

Nombre o razón social: PINT PHARMA INTERNATIONAL S.A.

Representante local: CATALYSIS ARGENTINA S.A.

Lugar/es de elaborador/es: CENEXI LABORATORIES THISSEN S.A, RUE DE LA PAPYREE 2-6 BRAINE L'ALLEUD, BELGICA (ELABORADOR y ACONDICIONADOR); ANDERSON BRECON INC. (DBA PACKAGING COORDINATORS INC.), 1635 NEW MILFORD SCHOOL ROAD, ROCKFORD,

ILLINOIS, ESTADOS UNIDOS Y CATALYSIS ARGENTINA S.A, SANTA ROSA 3803/07, FLORIDA, BUENOS AIRES, ARGENTINA (ACONDICIONAMIENTO SECUNDARIO ALTERNATIVO).

País de Origen: BELGICA

País de procedencia: ESTADOS UNIDOS Y BELGICA

País de consumo: ESTADOS UNIDOS Y BELGICA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA INYECTABLE

Nombre comercial: BELEODAQ

Clasificación ATC: L01XX49

Indicación/es autorizada/s: PARA EL TRATAMIENTO DE PACIENTES CON LINFOMA DE CELULAS T PERIFERICO RECAIDOS O REFRACTARIOS (PTCL).

Concentración: 500 MG.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

IFA: BELINOSTAT 500 MG.

Excipientes: L-ARGININA 1000 MG/VIAL

Origen del producto: SINTETICO.

Vía/s de administración: INTRAVENOSA.

Envase/s Primario/s: VIAL DE VIDRIO FLINT TRANSPARENTE, TIPO I, CON TAPON DE BROMOBUTILO Y PRECINTO FLIP OFF.

Presentación: 1 FRASCO AMPOLLA

Contenido por unidad de venta: ESTUCHE CON 1 FRASCO AMPOLLA.

Período de vida útil: 60 MESES.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE ENTRE 20 Y 25°C. SE PERMITEN EXCURSIONES DE TEMPERATURA ENTRE 15°C Y 30°C.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con linfoma de células T periférico recaídos o refractarios (PTCL).

Autorizado BAJO CONDICIONES ESPECIALES.

El presente certificado tendrá una validez de 1 (un) año a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente: 1-0047-0000-016712-17-5

DISPOSICION N°: 9665

28 NOV 2019

Dr. CARLOS CHIALE
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.