



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8722

BUENOS AIRES, 21 OCT 2015

VISTO el Expediente N° 1-0047-15287-13-4 del registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma TAKEDA PHARMA S.A., en representación de la firma Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., solicita la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal de nombre comercial ADCETRIS ingrediente farmacéutico activo BRENTUXIMAB VEDOTIN, 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 Hodgkin (LH) en recaída o refractario y linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario.

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,



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8722

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 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." (Artículo 9º).

Que por otra parte, ante la necesidad de establecer un procedimiento



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8722

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 N° 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 1629/1652 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 y Registro de Medicamentos (Departamento de Evaluación Médica, Departamento de Evaluación farmacéutica y Departamento de Farmacovigilancia) del Instituto Nacional de Medicamentos (INAME) y la Dirección de Evaluación de Tecnologías Sanitarias (Programa de Evaluación de Tecnologías Sanitarias).

Que tal como surge de dichos informes, el Departamento de Farmacología concluyó que los estudios fármaco-dinámicos y farmacotxicológicos aportados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8722

Que asimismo, los estudios de farmacología clínica presentados resultan adecuados en los aspectos relacionados a la seguridad y eficacia del producto; y la documentación aportada para la evaluación farmacéutica cumplieron satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

Que en virtud que el IFA de la especialidad medicinal objeto de estos actuados es un anticuerpo monoclonal, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofarmacos emitió el informe pertinente dentro de su competencia específica y a la luz de las Disposiciones N° 7075/11 y 7729/11, conforme surge de fs. 1632/1637.

Que por lo expuesto, y teniendo en cuenta las características fisiopatológicas de la enfermedad y la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática, así como por el particular mecanismo de acción, a fs. 1657/1659 la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos sugiere que la especialidad medicinal en estudio sea inscripta Bajo Condiciones Especiales en los términos de la Disposición ANMAT N° 4622/12.

Que a mayor abundamiento, informan las áreas técnicas intervinientes, fue aprobado por la European Medicines Agency (EMA) en octubre del año 2012 y por la Food and Drugs Administration (FDA) en agosto del año 2011.

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8722

pacientes para los cuales están indicados.

Que además ha de tenerse en consideración la satisfacción del cuidado integral de la salud de las personas con estas dolencias y la mejora de la calidad de vida de ellas y sus familias.

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 N° 4622/12, las características especiales del IFA BRENTUXIMAB VEDOTIN y los alcances de la autorización conferida por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) y 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 ADCETRIS.

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 Certificado autorizante.

Que asimismo a los fines de establecer un seguimiento del beneficio-riesgo el patrocinante deberá presentar un Plan de monitoreo de la eficacia, efectividad y seguridad (PMEES), el que fue considerado adecuado por la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales, previo dictamen de las áreas correspondientes, debiendo



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N.º 8722

contener la forma en que se recolectaran los datos sobre eficacia y efectividad terapéutica, así como será la metodología de recopilación de las reacciones adversas acaecidas durante el empleo del medicamento ADCETRIS/ Brentuximab vedotin, 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 transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección General 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 Nros. 1490/92 y 1886/14 y 1368/15.

Por ello;

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase "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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8722

nombre ADECTRIS, la que será importada a la República Argentina por TAKEDA PHARMA S.A., en representación de la firma Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., con los datos identificatorios característicos que obran en el Anexo I y con fundamento en el informe técnico que obra como Anexo IV, ambos de la presente Disposición, que forman parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, que obra como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

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 N°" y "AUTORIZADA BAJO CONDICIONES ESPECIALES", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada 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 del Certificado autorizante.

ARTICULO 6º - Para solicitar la reinscripción del Certificado en el REM de la especialidad medicinal ADCETRIS- BRENTUXIMAB VEDOTIN, el titular del registro



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N° 8722

deberá presentar los resultados del Plan de Monitoreo de Eficacia y Efectividad y Seguridad y toda otra documentación solicitada por la Comisión de Asignación y Evaluación de los Medicamentos aprobados Bajo Condiciones especiales con una antelación de tres meses previo a su vencimiento. Deberá presentar la información correspondiente a cada paciente tratado y su seguimiento durante el año de vigencia del registro.

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 ameriten, podrá proceder a la cancelación del Certificado, en los términos del art. 8º de la Ley 16.463.

ARTICULO 8º - Establécese que la firma TAKEDA PHARMA S.A., en representación de la firma Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgos (PGR), presentando los resultados al Departamento de Farmacovigilancia y actualizar anualmente al Plan de Monitoreo de la Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), según lo señalado en el considerando de la presente.

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



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 8722

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 10º - 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 11º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, III y IV. Gírese al Departamento de Registro 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.

EXPEDIENTE Nº: 1-0047-000-015287-13-4

DISPOSICIÓN Nº: **8722**

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT N° 8722

Nombre comercial: ADCETRIS

Nombre/s genérico/s: BRENTUXIMAB VEDOTIN

Nombre o razón social: TAKEDA PHARMA S.A., en representación de la firma
Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.

Domicilio Legal: Tronador 4890 Capital Federal CP 1430

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores

Elaborador: BSP Pharmaceuticals S.r.L, vía Appia Km 65,561 (loc. Latina Scalo),
04013 LATINA (LT), Italia.

Acondicionamiento Primario y Secundario Takeda Italia Farmaceutici S.p.A, Vía
Crosa 86, 28065 (NO), Italia

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: Av. Circunvalación y Del
Arado B1771BIA- Mercado Central - Tapiales - Partido de la La Matanza Pcia. de
Buenos Aires.

Origen del producto: Italia

País de procedencia: Italia

País de consumo: España



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

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

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para reconstitución en solución.

Nombre comercial: ADCETRIS

Clasificación ATC: L01XC12

Indicación/es autorizada/s: Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario, y para pacientes con Linfoma Anaplástico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario.

Concentración/es: Brentuximab Vedotin 50 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Ingrediente Farmacéutico Activo: Brentuximab Vedotin 50 mg

Excipientes: Acido cítrico monohidratado 2.1 mg; 0.21 mg/ml, Citrato de sodio dihidratado 56.1 mg; 5.6 mg/ml, α , α -Trehalosa dihidratada 700 mg; 70 mg/ml, Polisorbato 80 2 mg; 0.16 mg/ml.

Origen del producto: Biológico.

Vía/s de administración: vía endovenosa por infusión

Envase/s Primario/s: 1 vial (vidrio Tipo I) con tapón (caucho butílico) y precinto (aluminio plástico).

Presentación: caja conteniendo 1 vial



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Contenido por unidad de venta: caja conteniendo 1 vial

Período de vida útil: 3 años (36 meses).

Forma de conservación: Conservar refrigerado (entre 2°C y 8°C). No congelar.

Conservar los viales en el embalaje exterior para proteger la luz.

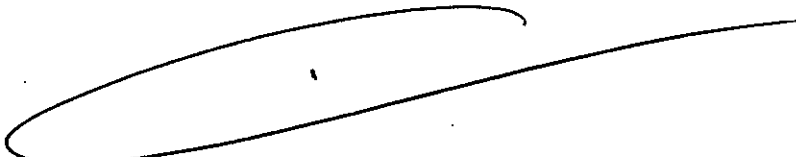
Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario, y para pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario.

EXPEDIENTE Nº 1-47-15287-13-4

DISPOSICIÓN Nº:

8722



Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

8722

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

Rótulos fs. 1247-1248

Prospecto fs. 1222-1246

Información para pacientes fs. 1249-1255

Plan Gestión de Riesgo fs. 1256-1319

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III
CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-0015287-13-4

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **8722** de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite REGISTRO BAJO CONDICIONES ESPECIALES, por TAKEDA PHARMA S.A., en representación de la firma Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: ADCETRIS

Nombre/s genérico/s: BRENTUXIMAB VEDOTIN

Nombre o razón social: TAKEDA PHARMA S.A., en representación de la firma Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.

Domicilio Legal: Tronador 4890 Capital Federal CP 1430

Nombre o razón social y domicilio de los establecimientos elaboradores

Elaborador: BSP Pharmaceuticals S.r.L, vía Appia Km 65,561 (loc. Latina Scalo), 04013 LATINA (LT), Italia.

Acondicionamiento Primario y Secundario Takeda Italia Farmaceutici S.p.A, Vía Crosa 86, 28065 (NO), Italia



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: Av. Circunvalación y Del Arado B1771BIA- Mercado Central – Tapiales – Partido de la La Matanza Pcia. de Buenos Aires.

Origen del producto: Italia

País de procedencia: Italia

País de consumo: España

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

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para reconstitución en solución.

Nombre comercial: ADCETRIS

Clasificación ATC: L01XC12

Indicación/es autorizada/s: Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario, y para pacientes con Linfoma Anaplástico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario.

Concentración/es: Brentuximab Vedotin 50 mg.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Ingrediente Farmacéutico Activo: Brentuximab Vedotin 50 mg

Excipientes: Acido cítrico monohidratado 2.1 mg; 0.21 mg/ml, Citrato de sodio dihidratado 56.1 mg; 5.6 mg/ml, α , α -Trehalosa dihidratada 700 mg; 70 mg/ml, Polisorbato 80 2 mg; 0.16 mg/ml.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Origen del producto: Biológico.

Vía/s de administración: vía endovenosa por infusión

Envase/s Primario/s: 1 vial (vidrio Tipo I) con tapón (caucho butílico) y precinto (aluminio plástico).

Presentación: caja conteniendo 1 vial

Contenido por unidad de venta: caja conteniendo 1 vial

Período de vida útil: 3 años (36 meses).

Forma de conservación: Conservar refrigerado (entre 2°C y 8°C). No congelar.

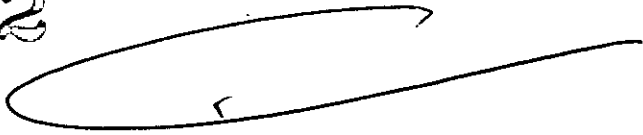
Conservar los viales en el embalaje exterior para proteger la luz.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA.

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario, y para pacientes con linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario.

Se extiende a TAKEDA PHARMA S.A. el Certificado N° **57805** en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de 21 OCT 2015 de _____, siendo su vigencia por el plazo de un (1) año contado a partir de la fecha del Certificado autorizante.

DISPOSICIÓN N°: **8722**



Ing. ROGELIO LOPEZ
16 Administrador Nacional
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO IV

INFORMACIÓN SOBRE LAS CARACTERÍSTICAS CIENTÍFICO - TÉCNICAS Y
REGULATORIAS DEL PRODUCTO FARMACÉUTICO.

Denominación Común Argentina (DCA): ADCETRIS

Nombre Comercial: BRENTUXIMAB VEDOTIN

Concentración/es: 50mg

Forma farmacéutica: Polvo concentrado para reconstitución en solución.

Clasificación ATC: L01XC12

País de Origen: ITALIA

País de procedencia: ITALIA

País de consumo: España

Vía/s de administración: vía endovenosa por infusión

Período de vida Útil: 3 años (36 meses)

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes Medicamento destinado a ser utilizado únicamente por profesionales experimentados en el tratamiento de pacientes con Linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario, y para pacientes con linfoma anaplástico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

Informe técnico del plenario de la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser Inscriptos Bajo Condiciones Especiales:

Indicación: Linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario, y linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LACGs) en recaída o refractario.

Epidemiología: LH: 114 por 1000.000 habitantes; LACGs: 2 por 1000.000 habitantes LH: 1020 pacientes por año. LH recaídos y refractarios: 206

LACGs: 344 pacientes por año. Recaídos y refractarios: 58

Tratamientos disponibles: Aquellos pacientes que no responden al trasplante de médula ósea, tienen una expectativa de vida de 1 a 2 años. Hasta el desarrollo del brentuximab vedotin, no existía otra opción de tratamiento disponible post trasplante o para aquellos pacientes a los que no se les puede realizar un trasplante. En estos pacientes, el brentuximab vedotin ha demostrado un aumento considerable de la sobrevida a 3 años de seguimiento.

Hasta el momento, 20 pacientes han sido tratados con brentuximab vedotin en el país. Esto fue posible gracias a su aprobación para uso compasivo y a que se comercializa en otros países: ha sido aprobado por la FDA en 2011 y por la EMA en 2012.

El LACGs es también una enfermedad rara y seria, siendo una forma de linfoma no Hodgkin agresivo. La sobrevida de los pacientes con LACGs refractario o recaído es de 3.3 meses. El brentuximab vedotin es el primer tratamiento en 30 años en



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

demostrar un aumento en la sobrevida de estos pacientes: 64% de los pacientes tratados continuaban con vida después de 33.4 meses.

Mecanismo de acción: Anticuerpo conjugado dirigido contra CD30.

Síntesis de la evaluación realizada por las distintas áreas de la Administración:

En plenario, la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales consideró adecuada la presentación del expediente para el registro del producto ADCETRIS (BRENTUXIMAB VEDOTIN), bajo el régimen de la Disposición ANMAT N° 4622/12. (fs. 1657-1659).

La documentación presentada de acuerdo a la normativa vigente ha sido evaluada en forma transversal por las diferentes áreas intervinientes.

El Departamento de Farmacología concluyó que los estudios fármaco-dinámicos y farmacotológicos aportados demostraron perfiles de seguridad y eficacia aceptables, adecuados a las características del producto que se solicita registrar.

Los estudios de Farmacología Clínica Presentan un Anticuerpo conjugado (AcC) que entrega un agente antineoplásico que produce selectivamente la muerte de células tumorales que expresan CD30. Los datos pre clínicos sugieren que la actividad biológica de ADCETRIS es el resultado de un proceso compuesto de varios pasos.

Por todo lo expresado se considera una relación beneficio/riesgo aceptable.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

La documentación aportada para la evaluación Farmacéutica (especificaciones analíticas, estabilidad, etc) cumplió satisfactoriamente con las exigencias de la normativa vigente.

En cuanto a la evaluación del Plan de Monitoreo de Eficacia, Efectividad y Seguridad (PMEES), fue considerado adecuado por las dos aéreas técnicas que procedieron a su evaluación.

En virtud a que el IFA se trata de un anticuerpo monoclonal, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos emitió el informe pertinente dentro dentro de su competencia específica y a la luz de de las Disposiciones N°7075/11 y 7729/11, conforme surge de fs. 1632/1637.

De todo lo anterior surge que por las características fisiopatológicas de la enfermedad y la existencia de terapéutica exclusivamente sintomática, así como por el particular mecanismo de acción, los miembros titulares de la Comisión de Asignación y Evaluación de Medicamentos que deban ser inscriptos Bajo Condiciones Especiales concluyeron que corresponde la inscripción en el REM del producto ADCETRIS (BRENTUXIMAB VEDOTIN 50 mg) solicitada por Laboratorio TAKEDA PHARMA S.A., en representación de la firma Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.

EXPEDIENTE N° 1-47-15287-13-4

DISPOSICIÓN N°:

8722

20

Ing. ROGELIO LOPEZ
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

21 OCT 2015

21 OCT 2015



PROYECTO DE PROSPECTO

8722

ADCETRIS®
BRENTUXIMAB VEDOTIN 50 mg

Polvo para concentrado para solución para infusión

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ITALIANA

FÓRMULA

Cada vial contiene:

Brentuximab vedotin: 50 mg

Después de la reconstitución, cada mL contiene 5 mg de brentuximab vedotin (polvo liofilizado de color blanco)

Excipientes:

Ácido cítrico monohidratado, 2.1 mg; 0.21 mg/mL*

Citrato de sodio dihidratado, 56.1 mg; 5.6 mg/mL*

α, α -Trehalosa dihidratada, 700 mg; 70 mg/mL*

Polisorbato 80, 2 mg; 0.16 mg/mL*

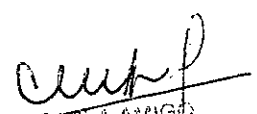
* NOTA: Las cantidades de los excipientes están expresadas sin el sobrellenado (10%).

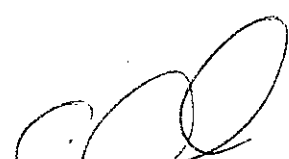
Brentuximab vedotin es un anticuerpo conjugado compuesto de un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 (inmunoglobulina G1 (IgG1) quimérica recombinante, producida mediante tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino) que está enlazado covalentemente al agente antimicrotúbulos, la monometil auristatina E (MMAE).

50 mg de polvo en 1 vial (vidrio Tipo I) con tapón (caucho butílico) y precinto (aluminio plástico).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Anticuerpo conjugado dirigido contra CD30.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

8722



INDICACIONES CLÍNICAS

ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma de Hodgkin (LH) en recaída o refractario.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción

ADCETRIS es un anticuerpo conjugado (AcC) que entrega un agente antineoplásico que produce selectivamente la muerte celular apoptótica de células tumorales que expresan CD30. Los datos preclínicos sugieren que la actividad biológica de ADCETRIS es el resultado de un proceso compuesto de varios pasos. La unión del AcC a CD30 en la superficie celular inicia la internalización del complejo AcC-CD30, el cual posteriormente se desplaza al compartimento lisosomal. Dentro de la célula, se libera una sola especie activa definida, la MMAE, por medio de escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos dentro de la célula, induce el paro del ciclo celular y resulta en la muerte apoptótica de la célula tumoral que expresa CD30.

No se ha descartado que otras funciones asociadas con anticuerpos contribuyan al mecanismo de acción.

Efectos Farmacodinámicos

General

No se han identificado relaciones farmacodinámicas primarias.

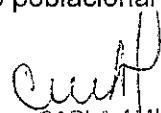
Electrofisiología Cardíaca

Cuarenta y seis (46) de los 52 pacientes con neoplasias hematológicas que expresaban CD30 que recibieron 1.8 mg/kg de ADCETRIS cada 3 semanas como parte de un estudio fase 1 de seguridad cardíaca, multicéntrico, sin enmascaramiento (abierto), de un solo grupo fueron evaluables. El objetivo primario fue evaluar el efecto de brentuximab vedotin sobre la repolarización ventricular cardíaca y el análisis primario predefinido fue el cambio en QTc desde la línea basal hasta múltiples puntos de tiempo en el Ciclo 1.

El intervalo de confianza (IC) del 90% superior fue < 10 ms en cada punto de tiempo postbasal del Ciclo 1. Estos datos indican la ausencia de prolongación clínicamente relevante del QT debido a la administración de brentuximab vedotin a una dosis de 1.8 mg/kg en pacientes con neoplasias malignas que expresan CD30.

FARMACOCINÉTICA

La farmacocinética de ADCETRIS fue evaluada en estudios fase 1 y en un análisis farmacocinético poblacional de los datos de 314 pacientes.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda-Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

Absorción y Biodisponibilidad

La farmacocinética del AcC en suero luego de una dosis intravenosa de ADCETRIS fue similar a la de otros productos a base de anticuerpos. Típicamente, las concentraciones máximas se observaron al final de la infusión o en el punto de tiempo de muestreo más cercano al final de la infusión. Se observó un declive multiexponencial en las concentraciones séricas del AcC con una semivida terminal de aproximadamente 4 a 6 días. Las exposiciones fueron aproximadamente proporcionales a la dosis. Después de la administración de dosis múltiples de ADCETRIS, se logró el estado estacionario del AcC a los 21 días, lo que concuerda con la estimación de la semivida terminal. Se observó acumulación mínima o nula del AcC con las dosis múltiples del régimen de cada 3 semanas.

La eliminación de la MMAE estuvo limitada por su tasa de liberación desde el AcC. El tiempo hasta la concentración máxima varió de aproximadamente 1 a 3 días después de cada infusión. Las exposiciones a la MMAE disminuyeron después de dosis múltiples de ADCETRIS, siendo que se observó alrededor del 50% a 80% de la exposición de la primera dosis en las dosis sucesivas.

Distribución

In vitro, la unión de la MMAE a proteínas plasmáticas del suero humano varió del 68% al 82%. Es improbable que la MMAE desplace a los fármacos que se unen a las proteínas plasmáticas en proporciones elevadas o que sea desplazada por ellos. *In vitro*, la MMAE fue un sustrato de la P-gp y no fue un inhibidor potente de la P-gp.


En humanos, la media del volumen de distribución en estado estacionario del AcC fue aproximadamente de 6 a 10 L.

Metabolismo


Los datos *in vivo* en animales y humanos sugieren que sólo una pequeña fracción de la MMAE liberada desde ADCETRIS es metabolizada. Los datos *in vitro* indican que el metabolismo de la MMAE que se llega a producir es principalmente mediante oxidación por CYP3A4/5. Estudios *in vitro* usando microsomas hepáticos humanos indican que la MMAE inhibe a CYP3A4/5 pero no a otras isoformas. La MMAE no indujo a ninguna enzima importante del CYP450 en cultivos primarios de hepatocitos humanos.

Eliminación

Se llevó a cabo un estudio de excreción en pacientes que recibieron una dosis de 1.8 mg/kg de ADCETRIS (brentuximab vedotin). Aproximadamente el 24% de la MMAE total administrada como parte del AcC durante una infusión de ADCETRIS fue recuperada tanto en orina como en heces a lo largo de un período de 1 semana. De la MMAE recuperada, aproximadamente el 72% fue recuperada en las heces y la mayor parte de la MMAE excretada estaba inalterada. Una menor cantidad de MMAE (28%) fue excretada en la orina y la mayor parte fue excretada inalterada.



Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

FARMACOCINÉTICA EN POBLACIONES ESPECIALES:

Insuficiencia hepática:

Un estudio evaluó la farmacocinética de Adcetris y MMAE luego de la administración de 1.2mg/kg de Adcetris a pacientes con disfunción hepática leve (Child Pugh A , n=1) y severa (Child Pugh C, n=1).. En comparación con pacientes con función hepática normal, los niveles de exposición a MMAE aumentaron 2.3 veces en pacientes con alteración de la función hepática.

Insuficiencia renal:

Un estudio evaluó la farmacocinética de Adcetris y MMAE luego de la administración de 1.2 mg/kg de Adcetris a pacientes con insuficiencia renal leve (n=4), moderada (n=3) y severa (n=3). En comparación con pacientes con función renal normal, el nivel de exposición a MMAE aumentó 1.9 veces en pacientes con insuficiencia renal.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios con brentuximab vedotin no incluyeron suficiente número de pacientes mayores a 65 años como para determinar si éstos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. No fue establecida la eficacia y la seguridad.

Pacientes pediátricos:

Los estudios con brentuximab vedotin no incluyeron suficiente número de pacientes menores de 18 años como para determinar si éstos responden de manera diferente a los pacientes adultos.. No fue establecida la eficacia y la seguridad

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Linfoma de Hodgkin y linfoma anaplásico de células grandes sistémico:

Dosis:

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg, administrados en forma de infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

No debe administrarse en forma de inyección intravenosa rápida o en bolo.


Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse usando un peso de 100 kg. Continuar el tratamiento hasta que haya progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable (véase Advertencias y Precauciones)

Los pacientes que logren enfermedad estable o mejoría deben recibir un mínimo de 8 ciclos.

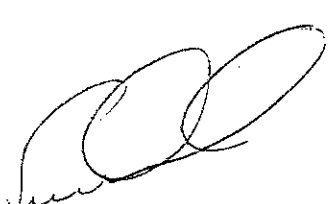
Se tiene la experiencia clínica de tratar a pacientes hasta 16 ciclos (aproximadamente 1 año).

En pacientes con insuficiencia renal severa la dosis recomendada de inicio es de 1.2mg/kg, administrados en forma de infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

En pacientes con alteración de la función hepática la dosis de inicio recomendada es de 1.2mg/kg, administrados en forma de infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.



Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

8722



Ajustes a la Dosis y/o Discontinuación de la Dosis

Modificación de la Dosis y/o Discontinuación de la Dosis

Continuar el tratamiento mientras el paciente continúe beneficiándose de y tolere el tratamiento. Véanse las recomendaciones para neuropatía periférica y neutropenia a continuación.

Neuropatía Periférica

Si durante el tratamiento aparece o empeora una neuropatía periférica sensorial o motora, véanse las recomendaciones apropiadas en la Tabla 1 que se encuentra a continuación.

Tabla 1: Recomendaciones Posológicas para Neuropatía Periférica Sensorial o Motora Nueva o Agravada

Grado de Intensidad de la Neuropatía Periférica Sensorial o Motora (Signos y Síntomas [descripción abreviada de CTCAE*])	Modificación de la Dosis y del Régimen
Grado 1	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (interfiere con la función pero no con las actividades de la vida diaria) ó Grado 3 (interfiere con las actividades de la vida diaria)	Retener la dosis hasta que la toxicidad regrese a ≤ Grado 1 ó al estado basal, después reiniciar el tratamiento a una dosis reducida de 1.2 mg/kg cada 3 semanas
Grado 4 (neuropatía sensorial que es discapacitante o neuropatía motora que amenaza la vida o conduce a parálisis)	Descontinuar el tratamiento


* Calificación basada en los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) del *National Cancer Institute* (NCI) v3.0; véase neuropatía: motora; neuropatía: sensorial y dolor neuropático.

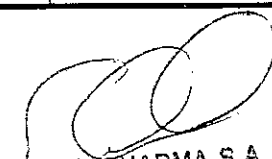
Neutropenia

Si se desarrolla neutropenia durante el tratamiento, ésta debe manejarse aplazando la dosis (véase Advertencias y Precauciones Véanse las recomendaciones posológicas apropiadas en la Tabla 2 que se encuentra a continuación.

Tabla 2: Recomendaciones Posológicas para Neutropenia Nueva o Agravada

Grado de Intensidad de la Neutropenia (Signos y Síntomas [descripción abreviada de CTCAE ^{a)}])	Modificación del Régimen de Administración
Grado 1 (< LIN - 1500/mm ³) ó < LIN - 1.5 × 10 ⁹ /L)	Continuar con la misma dosis y régimen
Grado 2 (< 1500 - 1000/mm ³) ó <1.5 - 1.0 × 10 ⁹ /L)	
Grado 3 (< 1000 - 500/mm ³) ó <1.0 - 0.5 × 10 ⁹ /L)	Retener la dosis hasta que la toxicidad regrese a ≤ Grado 2 ó al estado basal, después reiniciar el tratamiento a la
Grado 4 (< 500/mm ³) ó <0.5 × 10 ⁹ /L)	


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

8722



misma dosis y régimen.^b
 Considerar el apoyo con factores de crecimiento (G-CSF ó GM-CSF) en los ciclos subsiguientes para los pacientes que desarrollen neutropenia Grado 3 ó 4

LIN = límite inferior de lo normal

^a Calificación basada en los Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (CTCAE) del *National Cancer Institute* (NCI) v3.0; véase Neutrófilos/granulocitos.

^b Los pacientes que desarrollen linfopenia Grado 3 ó 4 pueden continuar el tratamiento en estudio sin interrupciones

Instrucciones para la Reconstitución

Precauciones Generales:

Seguir una técnica aséptica adecuada durante toda la manipulación de ADCETRIS.

Las medidas de seguridad recomendadas para la manipulación y preparación incluyen el uso de prendas protectoras, guantes y cabinas de flujo laminar vertical.

Los viales de ADCETRIS son envases de un solo uso. Todo vial parcialmente usado o las soluciones de administración diluidas deben descartarse usando los procedimientos institucionales apropiados para la eliminación de fármacos.

Instrucciones para la reconstitución

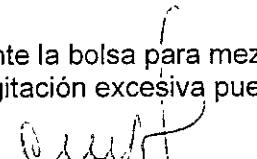
Cada vial de un solo uso de 50 mg debe reconstituirse con 10.5 mL de agua para inyectables* únicamente. Dirija el chorro hacia la pared del vial y no directamente hacia la pasta. Gire suavemente el vial para facilitar la disolución. NO AGITE. La solución reconstituida en el vial es una solución incolora, transparente a ligeramente opalescente, con un pH final de 6.6. La solución reconstituida debe inspeccionarse visualmente en busca de partículas extrañas o cambios de color. Si se observan partículas o cambios de color, la solución reconstituida debe descartarse. Si no se usa inmediatamente, la solución reconstituida puede almacenarse a una temperatura entre 2°C y 8°C (NO CONGELAR) durante un período no mayor a 24 horas. ADCETRIS no contiene conservadores bacteriostáticos. Descátese cualquier porción no usada que permanezca en el vial.

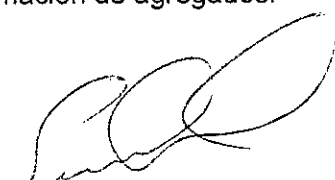
Preparación de la Solución para Infusión

No se conocen incompatibilidades entre ADCETRIS y las bolsas de cloruro de polivinilo.

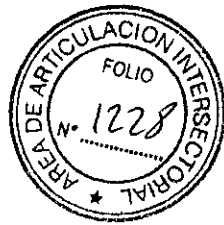
Debe extraerse del vial o de los viales la cantidad apropiada de ADCETRIS reconstituido y añadirse a una bolsa de infusión que contenga solución inyectable de Cloruro de Sodio al 0.9% a fin de lograr una concentración final de brentuximab vedotin de 0.4-1.8 mg/mL. El volumen de diluyente recomendado es de 150 mL. Una vez reconstituido, ADCETRIS también puede diluirse en dextrosa en agua al 5% (D5W) o en solución de Ringer con Lactato.

Invierta suavemente la bolsa para mezclar la solución que contiene ADCETRIS. NO AGITE. La agitación excesiva puede causar la formación de agregados.


 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TECNICA

8722



No añada otros medicamentos a la solución de ADCETRIS preparada para infusión o al equipo de infusión IV. La vía de infusión debe enjuagarse después de la administración con solución inyectable de cloruro de sodio al 0.9%, dextrosa en agua al 5% (D5W) o solución de Ringer con Lactato.

Luego de la dilución, infundir la solución de ADCETRIS inmediatamente a la velocidad de infusión recomendada, o almacenar la solución a una temperatura entre 2°C y 8°C (NO CONGELAR) y usar en las siguientes 24 horas.

El tiempo total de almacenamiento de la solución desde la reconstitución hasta la infusión no debe ser mayor a 24 horas.

Incompatibilidades

En la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros medicamentos.

Instrucciones de uso, manipulación y eliminación

Deben considerarse los procedimientos de manipulación y eliminación apropiados de medicamentos contra el cáncer. Varias guías sobre este tema han sido publicadas.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

El uso en combinación de bleomicina y ADCETRIS debido a que causa toxicidad pulmonar.

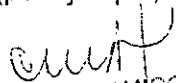
PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

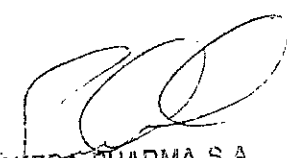
Leucoencefalopatía Multifocal Progresiva

En los pacientes tratados con ADCETRIS puede presentarse infección por el virus de John Cunningham (VJC), que resulta en leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte. Se ha notificado LMP en pacientes que recibieron ADCETRIS después de haber recibido múltiples regímenes de quimioterapia previos. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central que resulta de la reactivación del VJC latente y con frecuencia es mortal

Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados ante la aparición o el agravamiento de signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales que pueden sugerir LMP. La administración de ADCETRIS debe suspenderse en cualquier caso de sospecha de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye consulta neurológica, resonancia magnética del cerebro con gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar ADN del VJC por reacción en cadena de polimerasa o una biopsia cerebral que determine la presencia del VJC. Una reacción en cadena de polimerasa del VJC negativo no excluye la LMP. La administración de ADCETRIS debe descontinuar permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.

El médico debe estar particularmente alerta a síntomas que sugieran LMP que el paciente pudiera no notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

Pancreatitis:

Han sido observados casos de pancreatitis en pacientes tratados con Adcetris. Algunos han sido fatales.

Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados para detectar dolor abdominal de reciente aparición o empeoramiento, lo cual puede ser sugestivo de pancreatitis aguda. La evaluación del paciente puede incluir examen físico, determinación de amilasa y lipasa séricas, estudio por imágenes abdominal, como ultrasonido u otras imágenes. Ante la sospecha de pancreatitis, debe esperarse antes de administrar el brentuximab vedotin. Si se confirma el diagnóstico, deberá suspenderse el tratamiento definitivamente.

Toxicidad pulmonar:

Han sido reportado casos de toxicidad pulmonar con brentuximab vedotin. A pesar de que no se ha determinado una relación causal, este efecto no puede ser descartado. En caso de aparición o empeoramiento de síntomas respiratorios (disnea, tos) deberá realizarse una evaluación diagnóstica y de confirmarse, se deberá instaurar el tratamiento apropiado.

Infecciones Graves e Infecciones Oportunistas

Las infecciones graves como la neumonía, bacteriemia estafilocócica y herpes zoster e infecciones oportunistas como la neumonía por *Pneumocystis carinii* y candidiasis orales han sido reportados en pacientes tratados con brentuximab vedotin. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento para la aparición de posibles infecciones graves y oportunistas.

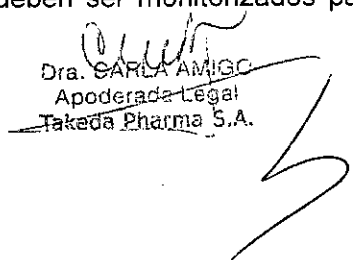
Reacciones Relacionadas con la Infusión y reacciones de hipersensibilidad

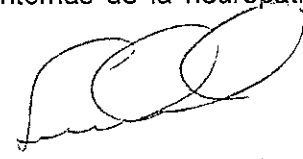
Se han reportado reacciones inmediatas y tardías relacionadas con la perfusión, así como reacciones anafilácticas. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante y después de la infusión. Si se produce una reacción anafiláctica, la administración de brentuximab vedotin debe ser inmediata y permanentemente descontinuada y un apropiado tratamiento médico debe administrarse.

Si se produce una reacción relacionada con la perfusión, la perfusión debe interrumpirse y instituirse un manejo médico adecuado. La infusión puede iniciarse de nuevo en un ritmo más lento después de la resolución de los síntomas. Los pacientes que hayan experimentado una reacción relacionada con la perfusión previa deben ser premedicados para infusiones posteriores. La premedicación puede incluir paracetamol, un antihistamínico y un corticosteroide. Reacciones relacionadas con la perfusión son más frecuentes y más graves en los pacientes con anticuerpos contra brentuximab vedotin.

Neuropatía Periférica

El tratamiento con brentuximab vedotin puede causar neuropatía periférica que es predominantemente sensorial. También se han descrito casos de neuropatía motora periférica. La neuropatía periférica inducida por brentuximab vedotin es típicamente un efecto de la exposición acumulativa a este medicamento y es reversible en la mayoría de los casos. En la población de fase 2, en el momento de la última evaluación, la mayoría de los pacientes (62%) tuvieron una mejoría o la resolución de sus síntomas de neuropatía periférica. Para los pacientes que informaron de la neuropatía periférica, la discontinuación del tratamiento con brentuximab vedotin se produjo en un 9%, se registraron reducciones de dosis en el 8%, y retrasos de dosis en el 13% de los pacientes. Los pacientes deben ser monitorizados para detectar síntomas de la neuropatía, como


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

3722



hipoestesia, hiperestesia, parestesia, malestar, una sensación de ardor, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que presentaron nuevos casos o agravamiento de la neuropatía periférica pueden requerir un retraso y una reducción de la dosis de brentuximab vedotin o suspensión del tratamiento.

Toxicidad Hematológica

Anemia grado 3 o grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada (≥ 1 semana) grado 3 o grado 4 puede ocurrir con brentuximab vedotin. Deben realizarse hemogramas completos de control antes de la administración de cada dosis. Si se desarrolla neutropenia de grado 3 o grado 4, el paciente debe manejarse conforme a la mejor práctica médica.

Síndrome de Lisis Tumoral

Se ha notificado síndrome de lisis tumoral con ADCETRIS. Los pacientes con tumor en rápida proliferación y elevada carga tumoral están en riesgo de padecer síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deben mantenerse bajo estrecha observación y se deben tomar las medidas apropiadas. El manejo del Síndrome de Lisis Tumoral puede incluir una hidratación agresiva, monitoreo de la función renal, la corrección de las alteraciones electrolíticas, terapia anti-hiperuricemia, y soporte terapéutico

Síndrome de Stevens-Johnson

Se ha notificado síndrome de Stevens-Johnson con ADCETRIS. Si se presenta el síndrome de Stevens-Johnson, se debe discontinuar ADCETRIS y administrarse el tratamiento médico apropiado.

Toxicidades hematológicas:

Pueden ocurrir trombocitopenia y anemia grado 3 ó 4 y neutropenia prolongada, grado 3 ó 4 con brentuximab vedotin. Previo a cada dosis, deberá monitorearse el hemograma. Si ocurre neutropenia grado 3 ó 4 ver sección posología /ajuste de dosis.

Neutropenia febril:

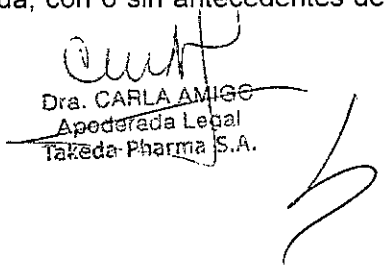
Ha sido reportada neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológicamente documentada con un recuento absoluto de neutrófilos de $< 1.0 \times 10^9/L$, fiebre $\geq 38.5^\circ C$) con brentuximab vedotin. Previo a cada dosis, deberá monitorearse el hemograma. Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados para detectar fiebre y manejarlos de acuerdo a la mejor práctica médica para neutropenia febril.

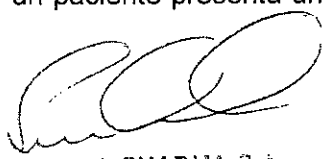
Función hepática:

Han sido reportadas elevaciones en ALAT y ASAT. Debe monitorearse la función hepática en pacientes que reciben brentuximab vedotin.

Hiperglucemia:

Hiperglucemia ha sido reportada en los estudios clínicos en pacientes con índice de masa corporal elevada, con o sin antecedentes de diabetes. Si un paciente presenta un evento


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda-Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

de hiperglucemia, deberá monitorearse la glucemia de cerca. Deberá instaurarse un tratamiento antidiabético si es necesario.

Alteración de la función renal y hepática:

Hay poca experiencia en pacientes con insuficiencia renal y hepática. Datos disponibles indican que el clearance de MMAE se vería afectado por insuficiencia renal severa, por insuficiencia hepática severa y por disminución en la concentración de albúmina.

Contenido de sodio en los excipientes:

Este medicamento contiene un máximo de sodio de 2.1 mmol (o 47mg) de sodio por dosis. Esto deberá tenerse en cuenta en pacientes que mantienen una dieta hiposódica.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS FORMAS DE INTERACCIÓN

Inhibidores, Inductores y Sustratos de CYP3A4

La coadministración de ADCETRIS con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, no alteró la exposición a ADCETRIS; sin embargo, se observó un incremento moderado en la exposición a MMAE. Los pacientes que estén recibiendo inhibidores potentes de CYP3A4 concomitantemente con ADCETRIS deben mantenerse bajo estrecha observación de eventos adversos.

La coadministración de ADCETRIS con rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, no alteró la exposición a ADCETRIS; sin embargo, se observó una reducción moderada en la exposición a MMAE. No se espera que la coadministración de ADCETRIS con inductores de CYP3A4 tenga un impacto sobre la seguridad o eficacia.

La coadministración de midazolam, un sustrato de CYP3A4, con ADCETRIS no alteró el metabolismo de midazolam; por lo tanto, no se espera que ADCETRIS altere la exposición a fármacos que son metabolizados por las enzimas CYP3A4 (véase Farmacocinética).

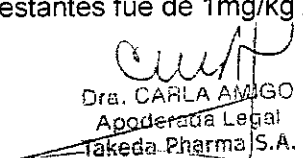
EMBARAZO Y LACTANCIA

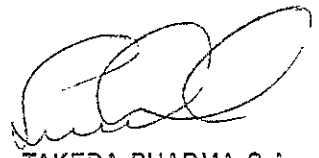
Embarazo

No hay estudios adecuados y bien controlados con ADCETRIS en mujeres embarazadas. ADCETRIS puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas; por lo tanto, las mujeres embarazadas no deben iniciar tratamiento con ADCETRIS.

A las mujeres con potencial de embarazarse se les deben prevenir que no se embaracen durante el tratamiento con este medicamento y deben utilizar métodos efectivos de anticoncepción desde el inicio del tratamiento con ADCETRIS y continuarlos hasta 30 días después de finalizado el tratamiento. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento con Adcetris, debe advertírsele del riesgo potencial para el feto.

Se estudiaron los efectos de ADCETRIS sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas gestantes. El nivel sin efectos adversos observables de ADCETRIS cuando se administró a ratas gestantes fue de 1mg/kg /dosis.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

8727



Se desconoce si el uso de ADCETRIS afectará la espermatogénesis humana. En estudios preclínicos, ADCETRIS resultó en toxicidad testicular que se resolvió parcialmente 16 semanas después de la administración de la última dosis. Por lo tanto, debido a este riesgo potencial, a los hombres se les debe prevenir que no embaracen a su pareja durante el tratamiento con ADCETRIS. Los hombres con potencial reproductivo deberán usar un método anticonceptivo apropiado de barrera durante todo el tratamiento con ADCETRIS y al menos durante 6 meses después de la última dosis.

Lactancia:

Se desconoce si ADCETRIS o MMAE son excretados en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves con ADCETRIS en los bebés lactantes, debe decidirse si se discontinúa la lactancia o se discontinúa la administración del medicamento, tomando en cuenta la importancia de ADCETRIS para la madre.

Pacientes de edad avanzada

Los estudios con brentuximab vedotin no incluyeron suficiente número de pacientes mayores a 65 años como para determinar si éstos responden de manera diferente a los pacientes más jóvenes. No fue establecida la eficacia y la seguridad.

Pacientes pediátricos:

Los estudios con brentuximab vedotin no incluyeron suficiente número de pacientes menores de 18 años como para determinar si éstos responden de manera diferente a los pacientes adultos. No fue establecida la eficacia y la seguridad.

Efectos sobre la habilidad para conducir o manejar maquinaria:

Adcetris puede tener una influencia mínima sobre la habilidad para conducir o manejar máquinas.

REACCIONES ADVERSAS

Experiencia de los estudios clínicos:

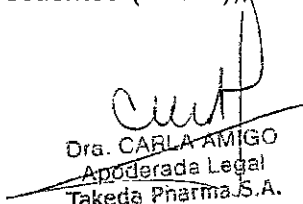
Adcetris fue estudiado como monoterapia en 160 pacientes en 2 estudios de fase 2.

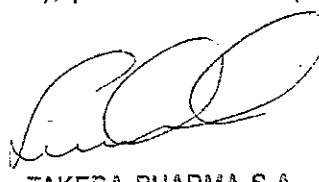
En ambos estudios, los efectos adversos más importantes ($\geq 20\%$) fueron neuropatía sensorial periférica, fatiga, náuseas, diarrea, pirexia, infecciones del tracto respiratorio superior, neutropenia, vómitos y tos.

Lista tabulada de reacciones adversas

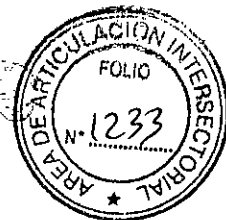
Las reacciones adversas para ADCETRIS se enumeran por el Sistema de clasificación de órganos MedDRA y término preferente (véase la Tabla 3) Dentro de cada clase de órganos y sistemas, las reacciones adversas se enumeran por categorías de frecuencia de: Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $<1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1,000$, $<1/100$),

Tabla 3


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

8722



Grupo Sistémico (SOC)	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio superior
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Muy frecuentes:	Neutropenia
Frecuentes:	Anemia, Trombocitopenia
Frecuencia no conocida	Neutropenia febril
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Hiperglucemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Neuropatía periférica sensorial
Frecuentes:	Neuropatía periférica motora, mareo, polineuropatía desmielinizante
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Tos, disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, náusea, vómito
Frecuentes:	Estreñimiento
Poco frecuentes	pancreatitis
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia, prurito
Frecuentes:	Erupción cutánea
Poco frecuentes:	Síndrome de Stevens-Johnson
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia
Frecuentes:	Artralgia, dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga, pirexia, reacciones relacionadas a la infusión ^a .
Frecuentes:	Escalofríos

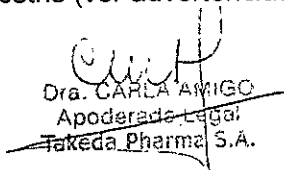
aa. Los términos preferidos asociados con reacciones relacionadas con la perfusión fueron escalofríos (4%), náuseas, disnea y prurito (3% cada uno) y tos (2%).

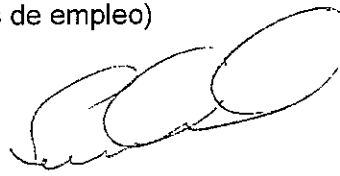
Reacciones adversas serias:

Las reacciones adversas serias reportadas incluyen: neutropenia, trombocitopenia, constipación, diarrea, vómitos, pirexia, neuropatía motora periférica, neuropatía sensorial periférica, polineuropatía desmielinizante, síndrome de lisis tumoral.

Han sido reportados casos de Síndrome de Stevens Johnsons y necrolisis epidérmica tóxica en pacientes tratados con Adcetris. (ver advertencias y precauciones de empleo)

Han sido reportados casos de infecciones serias e infecciones oportunistas en pacientes tratados con Adcetris (ver advertencias y precauciones de empleo)


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

Han sido reportados casos de pancreatitis aguda (incluyendo casos fatales) en pacientes tratados con Adcetris. Debe considerarse el diagnóstico de pancreatitis aguda en pacientes con dolor abdominal de reciente aparición o empeoramiento del mismo.

Reacciones relacionadas con la infusión:

En los estudios de fase 2, fueron reportadas reacciones relacionadas con la infusión en 17 pacientes (11%). Los eventos adversos más comunes ($\geq 2\%$) asociados a reacciones relacionadas con la infusión fueron: escalofríos leves a moderados (grado 1 ó 2) (4%), náuseas (3%), disnea (3%), prurito (3%), y tos (2%).

Casos de anafilaxia fueron reportados por fuera del contexto de los estudios clínicos que se están analizando en esta sección.

Hepatotoxicidad:

Fueron reportados casos de hepatotoxicidad manifestados por elevaciones asintomáticas de ALAT y ASAT, estas elevaciones fueron leves a moderadas y transitorias.

Toxicidad pulmonar:

En los estudios clínicos se identificó la toxicidad pulmonar de la combinación de brentuximab vedotin con bleomicina (ver contraindicaciones) y como un riesgo identificado en el PGR. Se han reportado casos de toxicidad pulmonar en pacientes que recibieron brentuximab vedotin y que no recibieron bleomicina. A pesar de que no se ha encontrado un relación causal, no puede excluirse la posibilidad de toxicidad pulmonar con brentuximab vedotin.

Neutropenia febril:

La neutropenia febril fue reportada por fuera del contexto de los estudios de fase 2.

Discontinuaciones:

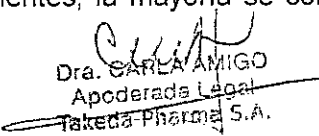
Los eventos adversos acontecidos llevaron a discontinuación del tratamiento en 19% de los pacientes. Los eventos adversos que llevaron a discontinuar el tratamiento en 2 ó más pacientes con Linfoma de Hodgkin y Linfoma Anaplásico de células grandes fueron la neuropatía sensorial periférica (6%) y la neuropatía motora periférica (2%).

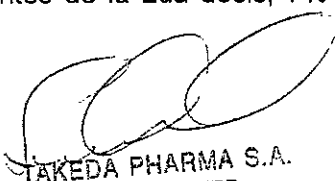
Modificaciones de dosis:

Los eventos adversos acontecidos llevaron a retraso en la dosis en más de 5% de los pacientes fueron: neutropenia (14%) y neuropatía sensorial periférica (11%). El evento adversos que llevó a reducción de la dosis en más del 5% de los pacientes fue la neuropatía sensorial periférica (8%). 90% de los pacientes en los estudios de fase 2 permanecieron con la dosis de 1.8 mg/kg.

Inmunogenicidad:

A los pacientes con recaída o LH refractario o LACGs en dos estudios de fase 2 se le realizaron las pruebas de anticuerpos para brentuximab vedotin cada 3 semanas utilizando un inmunoensayo electroquimioluminiscente sensible. Aproximadamente el 35% de los pacientes en estos estudios desarrollaron anticuerpos frente a brentuximab vedotin. De estos pacientes, la mayoría se convirtió en positivo antes de la 2da dosis, 7% eran


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

persistentemente anticuerpos anti-terapéutica (ATA)-positivos, y 62% de los pacientes ATA-positivos tenían anticuerpos neutralizantes. Un (1) por ciento de los pacientes experimentaron reacciones adversas consistentes con las reacciones relacionadas con la infusión que llevaron a la interrupción del tratamiento.

La presencia de anticuerpos contra el brentuximab vedotin no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa en los niveles de brentuximab vedotin suero y no dio lugar a una disminución en la eficacia de brentuximab vedotin. Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son altamente dependientes de varios factores, incluyendo: sensibilidad y especificidad del ensayo, metodología del ensayo, manipulación de la muestra, tiempo de recolección de la muestra, medicaciones concomitantes y enfermedad de base. Por estas razones sería engañoso comparar la incidencia de anticuerpos con Adcetris con la incidencia de anticuerpos con otros productos.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas:

Han sido reportados casos de Leucoencefalopatía multifocal progresiva (ver advertencias y precauciones de empleo)

Ha sido reportada neutropenia febril (ver advertencias y precauciones de empleo)

TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

Carcinogénesis, Mutagénesis, Alteración de la Fertilidad

Carcinogenicidad

No se han conducido estudios de carcinogenicidad con ADCETRIS (brentuximab vedotin) ó MMAE.

Mutagenicidad

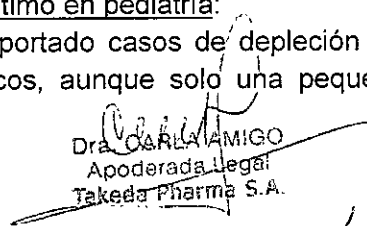
Los resultados de mutagenicidad de la MMAE fueron negativos en el ensayo de retromutación bacteriana (ensayo de Ames) y en el ensayo de mutación primaria de linfoma de ratón. El estudio *in vivo* de micronúcleos de médula ósea de rata reveló formación de micronúcleos de carácter aneugénico más que clastogénico. Estos resultados fueron congruentes con el efecto farmacológico de la MMAE sobre el aparato mitótico (disrupción de la red de microtúbulos) en las células.

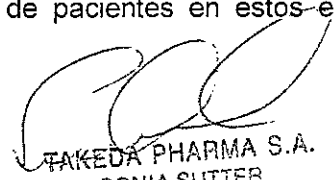
Alteración de la Fertilidad

No se han estudiado los efectos de ADCETRIS sobre la fertilidad masculina y femenina humana. Sin embargo, los resultados de los estudios de toxicidad de dosis repetidas en ratas indican que brentuximab vedotin tiene el potencial de afectar la fertilidad y la función reproductora masculinas. Se observó atrofia y degeneración testicular en un estudio de 4 semanas en ratas cuando se administró brentuximab vedotin semanalmente a dosis de 5 ó 10 mg/kg. Estos cambios fueron parcialmente reversibles después de un período de 16 semanas sin tratamiento.

Depleción del timo en pediatría:

No se han reportado casos de depleción del timo en pacientes pediátricos durante los estudios clínicos, aunque solo una pequeña cantidad de pacientes en estos estudios


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

correspondía al grupo etario menor a 18 años de edad. El riesgo potencial de este evento fue identificado en estudios preclínicos en ratas y monos en donde se ha observado depleción linfocítica con dosis medianas y altas de brentuximab vedotin. Se ha observado reversibilidad en ambas especies.

EFICACIA CLÍNICA

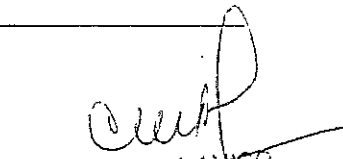
Linfoma de Hodgkin

Se evaluó la eficacia y la seguridad de brentuximab vedotin como agente único en un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento (abierto), de un solo grupo en 102 pacientes con LH en recaída o refractario.¹

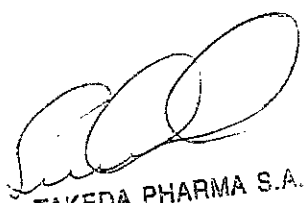
Tabla 4: Resumen de las Características Basales de los Pacientes y de la Enfermedad en el Estudio Fase 2 de LH en Recaída o Refractario^{2,3}

Características de los Pacientes	N = 102
Edad (mediana)	31 años (15 - 77)
Género	48M (47%) / 54F (53%)
Estado funcional del ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Trasplante autólogo de células madres (TACM) previo	102 (100%)
Regímenes de quimioterapia previos	3.5 (1-13)
Tiempo desde el TACM hasta la primera recaída post-trasplante	6.7 meses (0-131)
Características de la Enfermedad	
Refractaria Primaria al tratamiento de primera línea	72 (71%)
Refractaria al tratamiento más reciente	43 (42%)
Recaída con el tratamiento más reciente	59 (58%)

Todos los pacientes tenían enfermedad con expresión de CD30 histológicamente confirmada y habían tenido cuando menos un trasplante autólogo de células madres (TACM) previo. Setenta y dos pacientes (71%) tenían LH refractario primario, definido como aquel que no logró una respuesta completa a, o progresó en los 3 meses siguientes a la compleción del tratamiento de primera línea; 43 pacientes (42%) eran refractarios a y 59 pacientes (58%) habían recaído luego de su tratamiento previo más reciente.¹⁰² Los pacientes habían recibido una mediana de 3.5 quimioterapias sistémicas previas.¹⁰³ La mediana del tiempo desde el TACM hasta la primera recaída post-trasplante fue de 6.7 meses.¹⁰³ Los pacientes recibieron hasta 16 ciclos de tratamiento; la mediana del número de ciclos recibidos fue 9 (de 1 a 16).⁴ El criterio de valoración primario, la Tasa de Respuesta Objetiva, fue 74.5%.⁵ Véanse los otros criterios de valoración pre-especificados en la Tabla 5 a continuación.



Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA




8-22




Tabla 5: Resultados de Eficacia en Pacientes con Linfoma de Hodgkin en Recaída o Refractario Tratados con ADCETRIS a 1.8 mg/kg Cada 3 Semanas ^{105, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12}

Mejor Respuesta Clínica ^a (N = 102 ^b)	IRI N (%)	IC 95%	Investigador N (%)	IC 95%
Tasa de respuesta objetiva (RC + RP)	76 (75)	64.9, 82.6	73 (72)	61.8, 80.1
Respuesta completa (RC)	34 (33)	24.3, 43.4	34 (33)	24.3, 43.4
Respuesta parcial (RP)	42 (41)	N/A	39 (38)	N/A
Tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE)	98 (96)	90.3, 98.9	101 (99)	94.7, 100
Duración de la Respuesta ^c	Mediana según IRI	IC 95%	Mediana según Investigador	IC 95%
Tasa de respuesta objetiva (RC + RP)	6.7 meses	3.6, 14.8	11.2 meses	7.7, 18.7
Respuesta completa (RC)	No alcanzada	10.8, NE ^d	No alcanzada	20.5, NE
Sobrevida libre progresión (SLP) ^e	IRI	IC 95%	Investigador	IC 95%
Mediana	5.6 meses	5.0, 9.0	9.3 meses	7.1, 12.2
Sobrevida Global (SG) ^f	IRI	IC 95%	--	--
Mediana	40.5 meses	28.7 NE	--	--

- a Valoraciones realizadas por una Institución de Revisión Independiente (IRI) y los investigadores conforme a los Criterios de Respuesta Revisados para Linfoma Maligno: (Cheson, B., Pfistner, B., Juweid, M, Gascoyne, R., & Specht, L., Horning, S., ... Diehl, V. (2007) *Revised response criteria for malignant lymphoma. Journal of Clinical Oncology*, 25¹⁰⁴, 579-586. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403). La respuesta al tratamiento fue evaluada por medio de TC helicoidal del tórax, cuello, abdomen y pelvis; TEP y datos clínicos. Las valoraciones de la respuesta se realizaron en los ciclos 2, 4, 7, 10, 13 y 16; con TEP en los ciclos 4 y 7.¹³
- b La edad de los pacientes iba de 15 a 77 años (mediana global, 31 años), 53% de los pacientes eran del género femenino y 87% eran caucásicos. 34% de los pacientes tenían síntomas B en la línea basal.^{101, 102}
- c La duración de la respuesta se calcula desde la fecha de respuesta hasta la fecha de progresión.¹⁰⁶ El tiempo medio de seguimiento desde la primera dosis para los pacientes que obtuvieron respuesta objetiva fue de 9 meses.
- d No estimable


 Dra. CARLA AVILGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TECNICA

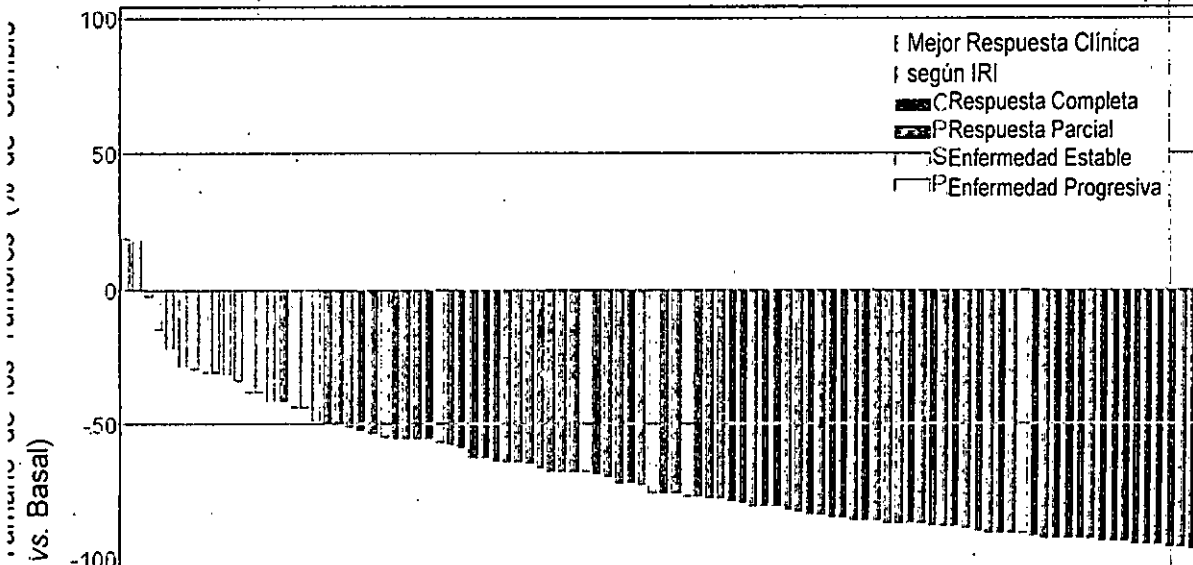


- e. El tiempo medio de seguimiento (tiempo hasta la progresión , muerte o último contacto) desde la primera dosis fue de 5.8 meses
- f. El tiempo medio de observación (tiempo hasta muerte o último contacto) desde la primera dosis fue de 32.7 meses.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la tasa de respuesta objetiva dentro de los subgrupos analizados entre los siguientes subgrupos analizados: género, peso basal (≤ 100 kg vs. > 100 kg), síntomas B basales, número de tratamientos anteriores al TACM (≤ 2 vs. > 2), número de tratamientos posteriores al TACM (0 vs. ≥ 1), en recaída vs. refractario al último tratamiento, enfermedad refractaria primaria y tiempo desde el TACM hasta la recaída post-TACM (≤ 1 año vs. > 1 año).^{14, 15}

La reducción de los tumores se logró en el 94% de los pacientes.¹⁶ Véase en la Figura 1 el diagrama de cascada de la reducción de los tumores, tasa de respuesta objetiva (TRO) y respuesta completa (RC).

Figura 1: Mejor Respuesta Clínica por Paciente Según la Determinación de la Institución de Revisión Independiente (IRI)¹⁷



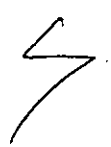
Pacientes Individuales (n=98)

En la designación de la RC según los Criterios de Respuesta Revisados para Linfoma Maligno (Cheson y cols., 2007), se permite una masa residual postratamiento de cualquier tamaño siempre y cuando sea negativa por TEP.

Según la Institución de Revisión Independiente (IRI), la mediana del tiempo hasta la primera respuesta fue 1.3 meses, y la mediana del tiempo hasta la RC fue 2.8 meses.¹⁸ La mediana de la duración de la respuesta objetiva fue 6.7 meses (IC 95% [3.6, 14.8]) con un intervalo de 1.2+ a 26.1+ meses.¹⁰⁹ De los pacientes tratados, 7 pacientes que respondían recibirían después un trasplante de células madres alogénico.¹¹⁴

[Signature]
Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

[Signature]
TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

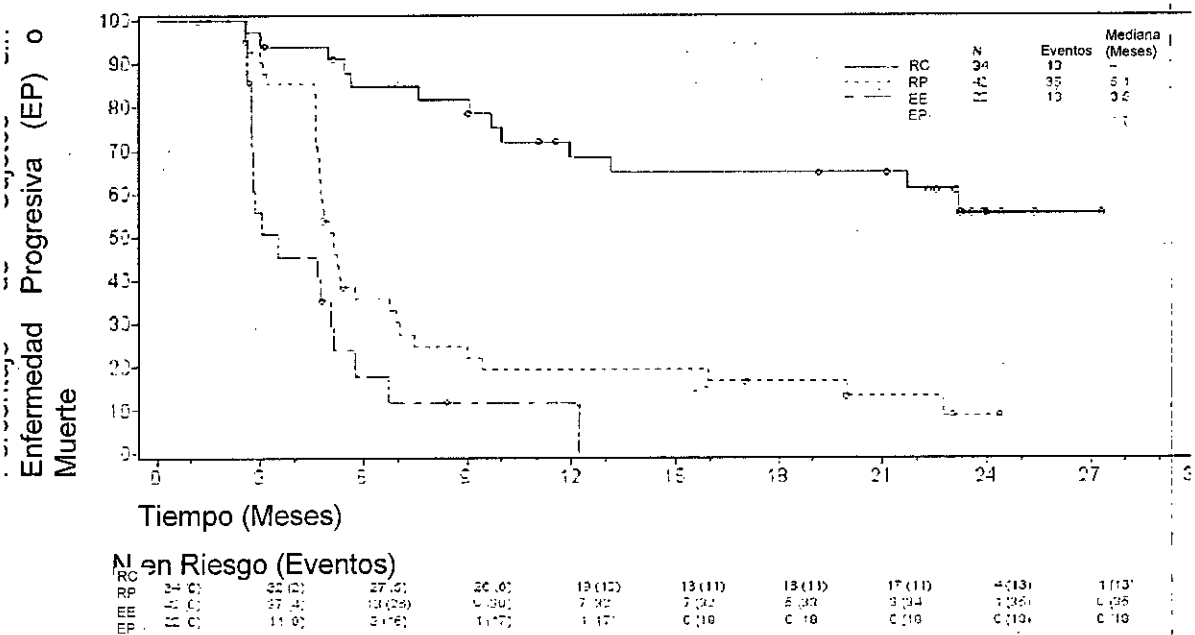




De los 35 pacientes que tenían síntomas B en la línea basal, 27 pacientes (77%) experimentaron resolución de todos los síntomas B en una mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento con ADCETRIS de 0.7 meses.¹¹⁸


Según la IRI, la mediana de supervivencia sin progresión (SSP) para los pacientes tratados con ADCETRIS fue de 5.6 meses (IC 95% [5.0, 9.0])¹⁰⁷ (la mediana del tiempo de seguimiento desde la primera dosis para los pacientes censurados en la Supervivencia Global (SG) o SLP fue de 5.8 meses).¹⁹ Los pacientes que consiguieron una RC han alcanzado una mediana de SLP de 29.2 meses mientras que aquellos que consiguieron una respuesta parcial (RP) lograron una mediana de SLP de 5.1 meses, y los que lograron enfermedad estable (EE) lograron una mediana de SLP de 3.5 meses.²⁰ Véase en la Figura 2 la mediana de SSP por mejor respuesta clínica.

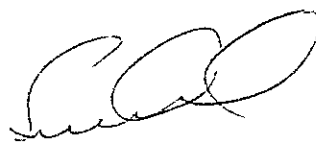
Figura 2: Supervivencia sin progresión por mejor respuesta clínica según la IRI¹²⁰



Los símbolos en la gráfica indican a los pacientes censurados.

Los pacientes que recibieron ADCETRIS lograron una mejoría en la SLP en comparación con su tratamiento más reciente post-TAMO (7.8 meses [5.1, 9.9] vs. 4.1 meses [3.4, 4.9] según la valoración del investigador).¹¹⁵ Véase en la Figura 3 una gráfica de Kaplan-Meier de la SLP con ADCETRIS comparada contra la SSP con el tratamiento más reciente post-TAMO


 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.

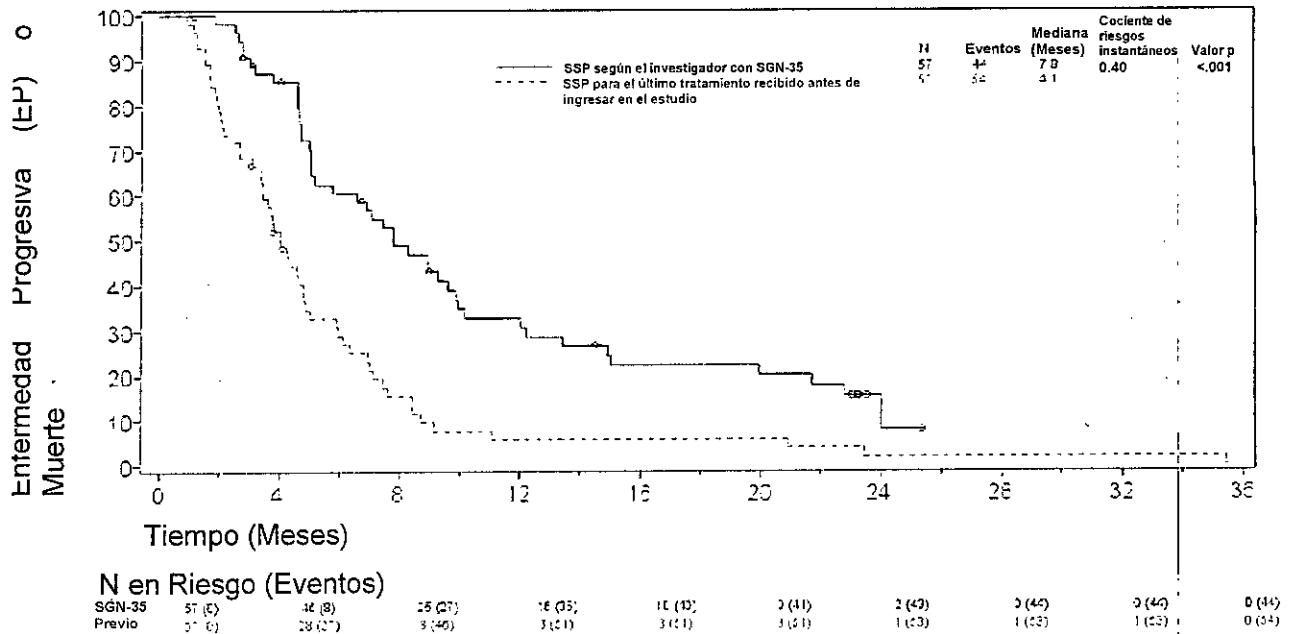

 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TÉCNICA



8722



Figura 3: Comparación de la SSP con el presente tratamiento según el investigador y la SSP lograda con el último tratamiento recibido antes de ingresar en el estudio - subconjunto de pacientes que recibieron tratamiento sistémico post-TAMO y antes de ADCETRIS



Los símbolos en la gráfica indican a los pacientes censados

Además, los pacientes experimentaron una mayor tasa de respuesta global y completa en comparación con su tratamiento más reciente post-TAMO. La mediana de supervivencia global fue 40.5 meses.

Un análisis exploratorio intrapaciente demostró que aproximadamente el 60% de los pacientes con LH y LACG sistémico tratados con brentuximab vedotin como parte de los ensayos clínicos SG035-0003 y SGO35-0004 respectivamente, experimentaron una mejoría en el beneficio clínico medido por una sobrevida libre de progresión (SLP) más prolongada en comparación con su línea de tratamiento previo más reciente.

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

Las características basales de los pacientes demostraron el fracaso de los múltiples regímenes quimioterapéuticos previos (mediana de 3 con un intervalo de entre 1 y 7) antes de la primera administración de brentuximab vedotin. El cincuenta y nueve por ciento (59%) de los pacientes se encontraban en un estadio avanzado de la enfermedad (estadios III o IV) en el diagnóstico inicial.

Los resultados de estos estudios fase I y de la experiencia del NPP demostraron que, en pacientes con LH en recaída o refractario sin trasplante autólogo de células madre previo, se pueden alcanzar respuestas clínicas significativas evidenciadas por el análisis del

Dra. CARLA AMIGG
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

investigador, una tasa de respuesta objetiva del 54% y una tasa de respuestas completas del 22% después de una mediana de 5 ciclos de brentuximab vedotin.

Linfoma Anaplásico de Células Grandes Sistémico


Se evaluó la eficacia y la seguridad de brentuximab vedotin como agente único en un estudio multicéntrico, sin enmascaramiento (abierto), de un solo grupo en 58 pacientes con LACGs en recaída o refractario.


Tabla 6: Resumen de las Características Basales de los Pacientes y de la Enfermedad en el Estudio Fase 2 de LACGs en Recaída o Refractario^{21, 22}

Características de los Pacientes	N = 58
Edad (mediana)	52 años (14 - 76)
Género	33M (57%) / 25F (43%)
Estado funcional del ECOG ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Trasplante autólogo de células madres (TACM) previo	15 (26%)
Regímenes de quimioterapia previos	2 (1-6)
Características de la Enfermedad	
Refractaria Primaria al tratamiento de primera línea	36 (62%)
Refractaria al tratamiento más reciente	29 (50%)
Recaída con el tratamiento más reciente	29 (50%)

a Un paciente tuvo un estado funcional del ECOG de 2, lo que estaba prohibido por el protocolo y se capturó como Criterio de Inclusión No Cumplido

Todos los pacientes tenían enfermedad con expresión de CD30 histológicamente confirmada y habían recibido quimioterapia de primera línea con propósitos curativos.¹²⁴ Un total de 58 pacientes fueron tratados: 36 pacientes (62%) tenían LACGs refractario primario, definido como aquel que no logró una respuesta completa a, o progresó en los 3 meses siguientes a la compleción del tratamiento de primera línea; 29 pacientes (50%) habían recaído y 29 pacientes (50%) eran refractarios a su tratamiento anterior más reciente; 42 pacientes (72%) tenían enfermedad negativa para la quinasa de linfoma anaplásico (ALK).¹²⁴ Los pacientes habían recibido una mediana de 2 quimioterapias sistémicas previas.²³ Quince pacientes (26%) habían recibido un TACM previo.¹²⁵ La mediana del tiempo desde el diagnóstico inicial de LACGs hasta la primera dosis de brentuximab vedotin fue de 16.8 meses.¹²⁴ Los pacientes recibieron hasta 16 ciclos de tratamiento; la mediana del número de ciclos recibidos fue 7 (de 1 a 16). El criterio de valoración primario, la Tasa de Respuesta Objetiva, fue de 86.2%. Véanse los otros criterios de valoración pre-especificados en la Tabla 7 a continuación.


Dra. CARLA AMISO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

5

Tabla 7: Resultados de Eficacia en Pacientes con LACGs en Recaída o Refractario Tratados con Brentuximab Vedotin a 1.8 mg/kg Cada 3 Semanas ^{127, 24, 25, 26, 27}

Mejor Respuesta Clínica ^a (N = 58 ^b)	IRI N (%)	IC 95%	Investigador N (%)	IC 95%
Tasa de respuesta objetiva (RC + RP)	50 (86)	74.6, 93.9	48 (83)	70.6, 91.4
Respuesta completa (RC)	34 (59)	44.9, 71.4	35 (60)	46.6, 73
Respuesta parcial (RP)	16 (28)	N/A	13 (22)	N/A
Tasa de control de la enfermedad (RC + RP + EE)	52 (90)	78.8, 96.1	52 (90)	78.8, 96.1
Duración de la Respuesta ^{c, d}	Mediana según IRI	IC 95%	Mediana según Investigador	IC 95%
Respuesta objetiva (RC + RP)	13.2	5.7, -	18.7 meses	11.5, NE
Respuesta completa (RC)	No alcanzada	NE ^e 13.0, NE	No alcanzada	13.2, NE
Sobrevida libre progresión (SSP) ^f	IRI	IC 95%	Mediana según Investigador	IC 95%
Mediana	14.6 meses	6.9 - 20.6	20.0 meses	9.4 NE
Sobrevida Global (SG) ^g	IRI	IC 95%	--	--
	No alcanzada ^f		95%IC 21.3, NE	

- a Valoraciones realizadas por una Institución de Revisión Independiente (IRI) y los investigadores conforme a los Criterios de Respuesta Revisados para Linfoma Maligno (Cheson y cols., 2007). La respuesta al tratamiento fue evaluada por medio de TC helicoidal del tórax, cuello, abdomen y pelvis; TEP y datos clínicos. Las valoraciones de la respuesta se realizaron en los ciclos 2, 4, 7, 10, 13 y 16; con TEP en los ciclos 4 y 7. ²⁸
- b La edad de los pacientes iba de 14 a 76 años (mediana global, 52 años), 57% de los pacientes eran del género masculino y 83% eran caucásicos. 36% de los pacientes tenían LACGs en estadio IV en el diagnóstico inicial y 29 % de los pacientes tenían síntomas B en la línea basal. ^{122, 123}
- c La duración de la respuesta se calcula desde la fecha de respuesta hasta la fecha de progresión. ¹²⁸
- d A una mediana de la duración del tratamiento de 5.4 meses y un intervalo actual de 0.7 a 17.3 meses ¹²⁵, 27 de 50 pacientes que tenían respuesta objetiva tuvieron progresión de la enfermedad o murieron, y 13 de 34 pacientes que tenían una RC tuvieron progresión de la enfermedad o murieron. ¹²⁸
- e No estimable

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

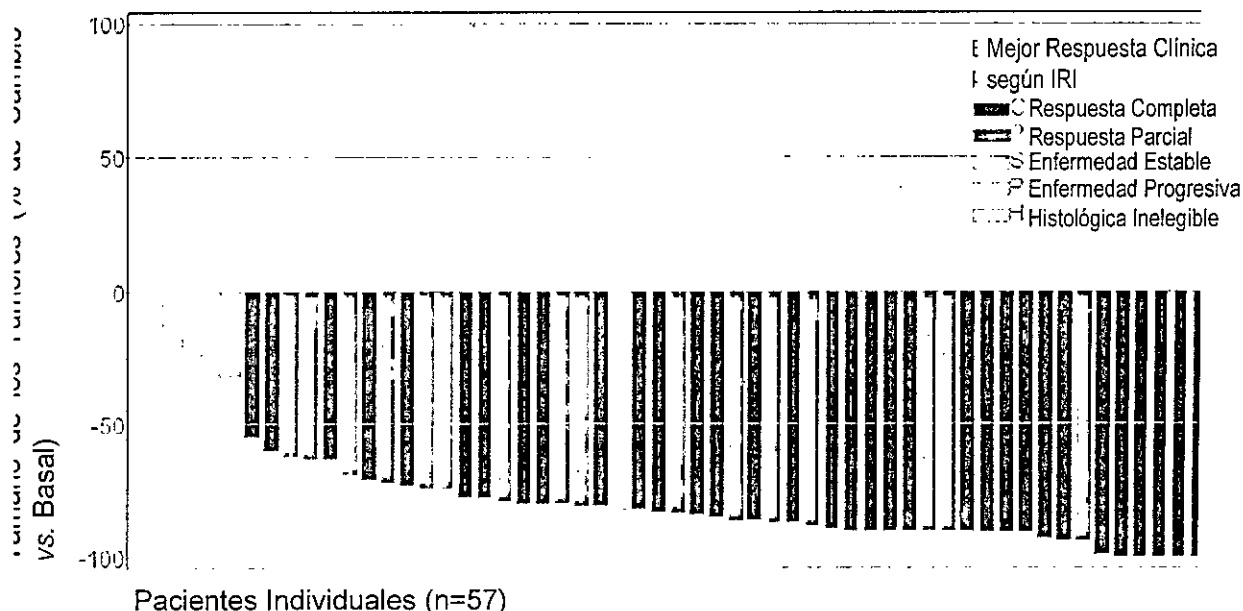
f El tiempo medio de seguimiento (tiempo hasta la progresión de la enfermedad, muerte o último contacto) desde la primera dosis fue de 14.2 meses.

g-La supervivencia global estimada a 36 meses fue del 63% (95%IC). El tiempo medio de observación (tiempo hasta muerte o último contacto) desde la primera dosis fue de 33.4 meses.

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la tasa de respuesta objetiva entre los siguientes subgrupos analizados: género, peso basal (≤ 100 kg vs. > 100 kg), síntomas B basales, trasplante autólogo de células madres (TACM) previo, y TAMO post-tratamiento. La tasa de respuesta objetiva (TRO) para los pacientes en recaída era mayor que la de los pacientes refractarios (97% vs. 76%).²⁹

La reducción de los tumores se logró en el 97% de los pacientes.³⁰ Véase en la Figura 4 el diagrama de cascada de la reducción de los tumores, tasa de respuesta objetiva (TRO) y respuesta completa (RC).

Figura 4: Mejor Respuesta Clínica por Paciente Según la Determinación de la Institución de Revisión Independiente (IRI)³¹



En la designación de la RC según los Criterios de Respuesta Revisados para Linfoma Maligno (Cheson y cols., 2007), se permite una masa residual postratamiento de cualquier tamaño siempre y cuando sea negativa por TEP

Según la Institución de Revisión Independiente (IRI), la mediana del tiempo hasta la primera respuesta objetiva fue 1.4 meses (intervalo 1.0 - 3.2 meses) y la mediana del tiempo hasta la RC fue 2.7 meses (intervalo 1.2 - 11.6 meses).¹²⁸ La mediana de la duración de la respuesta objetiva fue 13.2 meses (IC 95% [5.7, NE]) con un intervalo de 0.1+ a 21.7+ meses¹³¹ (la mediana del tiempo de seguimiento desde la primera dosis fue 11.8 meses).¹³³ De los pacientes tratados, 8 pacientes que respondían recibirían después

Dra. CARLA AMIGO
ApoDERADA Legal
Takeda Pharma S.A.

AKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

8722

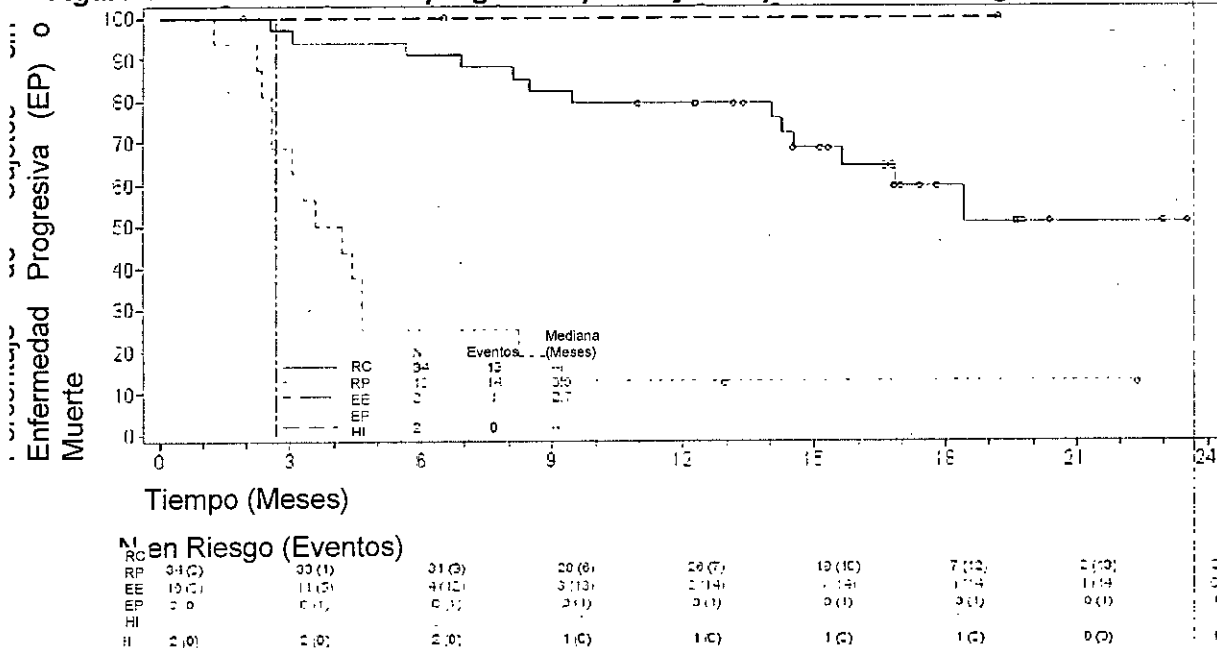


un trasplante de células madres alogénico y 8 pacientes que respondían recibirían, después TACM.³²

De los 17 pacientes que tenían síntomas B en la línea basal, 14 pacientes (82%), experimentaron resolución de todos los síntomas B en una mediana de tiempo desde el inicio del tratamiento con ADCETRIS de 0.7 meses.³³

Según la IRI, la mediana de supervivencia libre de progresión (SLP) para los pacientes tratados con ADCETRIS fue de 14.6 meses¹³¹ (la mediana del tiempo de seguimiento, desde la primera dosis fue 14.2 meses).¹³³ Los pacientes que consiguieron una RC han alcanzado una mediana de SLP de 27.4 meses, mientras que aquellos que consiguieron una respuesta parcial (RP) lograron una mediana de SLP de 3.9 meses.³⁴ Véase en la Figura 5 la mediana de SLP por mejor respuesta clínica.

Figura 5: Supervivencia sin progresión por mejor respuesta clínica según la IRI¹³⁹



Los símbolos en la gráfica indican a los pacientes censurados.

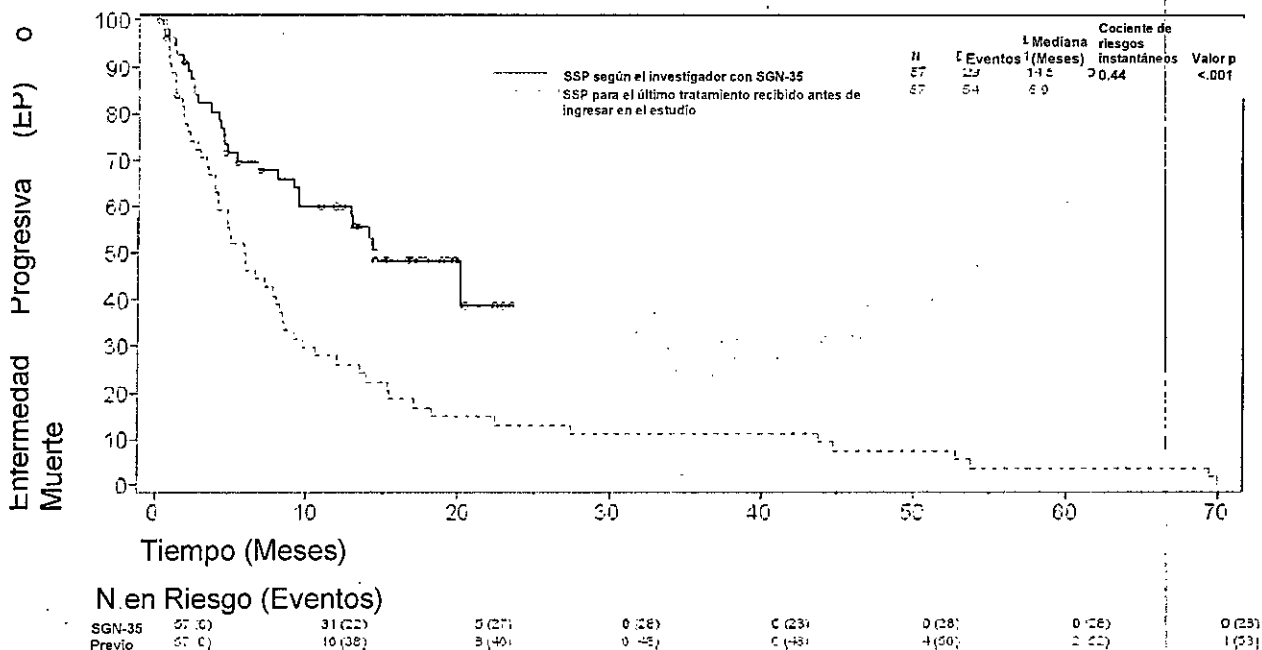
Los pacientes que recibieron ADCETRIS lograron una mejoría en la SLP en comparación con el último tratamiento recibido antes de ingresar en el estudio (19.6 meses [9.1, NE -] vs. 5.9 meses [3.9, 8.3] según la valoración del investigador).³⁵ Véase en la Figura 6 una gráfica de Kaplan-Meier de la SLP con ADCETRIS comparada contra la SLP con el último tratamiento recibido antes de ingresar en el estudio.

[Signature]
 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.

[Signature]
 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TECNICA



Figura 6: Comparación de la SLP con el presente tratamiento según el investigador y la SSP lograda con el último tratamiento recibido antes de ingresar en el estudio³⁶



Los símbolos en la gráfica indican a los pacientes censurados.

Además, los pacientes experimentaron una mayor tasa de respuesta global y completa en comparación con su tratamiento más reciente. No se alcanzó la mediana de supervivencia global. La supervivencia global estimada a los 36 meses fue del 63% (IC 95% [

Un análisis exploratorio intrapaciente demostró que aproximadamente el 69% de los pacientes con LH y LACG sistémico tratados con brentuximab vedotin como parte de los ensayos clínicos SG035-0003 y SGO35-0004 respectivamente, experimentaron una mejoría en el beneficio clínico medido por una supervivencia libre de progresión (SLP) más prolongada en comparación con su línea de tratamiento previo más reciente.

ANTAGONISMOS Y ANTIDOTISMOS

No se conocen hasta el presente

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conocen antídotos para la sobredosis de ADCETRIS. En caso de sobredosis, se debe mantener al paciente bajo estrecha observación de reacciones adversas, particularmente neutropenia, y se debe administrar tratamiento de soporte (véase advertencias y precauciones de empleo - neutropenia).

En la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

[Signature]
Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

[Signature]
TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

[Handwritten mark]

8722



HOSPITAL DE PEDIATRÍA RICARDO GUTIÉRREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL A. POSADAS: (011) 4654-6648/658-7777.

Optativamente con otros Centros de Intoxicaciones

**MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

PRESENTACIONES

Envases con 1 vial.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese entre 2°C y 8°C. No congelar.

Mantenga el envase dentro de la caja original.

Vial Reconstituido de ADCETRIS:

La estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse en las 24 horas siguientes a la reconstitución del vial.

Bolsa de Infusión con ADCETRIS Diluido:

La estabilidad química y física en uso de la solución diluida ha sido demostrada durante 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C, cuando la dilución se lleva a cabo inmediatamente después de la reconstitución. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse en las 24 horas siguientes a la reconstitución del vial.

CÓDIGO ATC: L01XC12

Fecha de revisión del texto:

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Director Técnico: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:

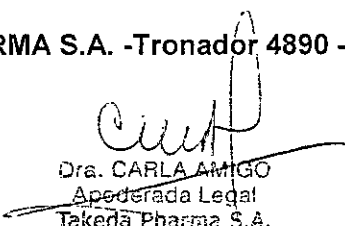
BSP Pharmaceuticals SRL Latina Scalo – Italia (granel)

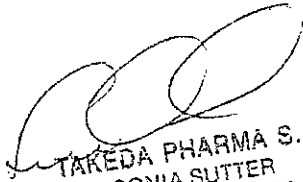
Takeda Italia Farmaceutici S.P.A. (acondicionamiento y liberación)

Via Crosa, 86 Cerano, 28065 - ITALIA

Importado por:

TAKEDA PHARMA S.A. -Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

8722



PROYECTO DE ROTULO

ADCETRIS®

BRENTUXIMAB VEDOTIN 50 mg

Polvo para concentrado para solución para infusión

AUTORIZADO BAJO CONDICIONES ESPECIALES

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ITALIANA

FÓRMULA

Cada vial contiene:

Brentuximab vedotin: 50 mg

Después de la reconstitución, cada mL contiene 5 mg de brentuximab vedotin (polvo liofilizado de color blanco)

Excipientes:

Ácido cítrico monohidratado, 2.1 mg; 0.21 mg/mL*

Citrato de sodio dihidratado, 56.1 mg; 5.6 mg/mL*

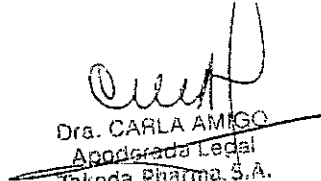
α, α -Trehalosa dihidratada, 700 mg; 70 mg/mL*

Polisorbato 80, 2 mg; 0.16 mg/mL*

* NOTA: Las cantidades de los excipientes están expresadas sin el sobrellenado (10%).

POSOLOGIA Y MODO DE ADMINISTRACION: Ver folleto interno.

MANTENER ÉSTE Y TODOS LOS MEDICAMENTOS
FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS


Dra. CARLA AMIGO
Agodrada Ledal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

8722



Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción y vigilancia médica.

PRESENTACIONES

Envases con 1 vial.

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese entre 2°C y 8°C. No congelar.
Mantenga el envase dentro de la caja original.

Vial Reconstituido de ADCETRIS:

La estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse en las 24 horas siguientes a la reconstitución del vial.

Bolsa de Infusión con ADCETRIS Diluido:

La estabilidad química y física en uso de la solución diluida ha sido demostrada durante 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C, cuando la dilución se lleva a cabo inmediatamente después de la reconstitución. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse en las 24 horas siguientes a la reconstitución del vial.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

Lote/Partida:

Fécha de vencimiento:

Director Técnico: Sonia Sutter, Farmacéutica.

Elaborado en:

BSP Pharmaceuticals SRL Latina Scalo – Italia (granel)


Takeda Italia Farmaceutici S.P.A. (acondicionamiento y liberación)

Via Crosa, 86 Cerano, 28065 - ITALIA

Importado por:

TAKEDA PHARMA S.A. -Tronador 4890 - Buenos Aires - Argentina


Dra. CARLA AMIGO
Apederada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



8722



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

ADCETRIS®

brentuximab vedotin

Polvo para concentrado para solución para infusión

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ITALIANA

Lea este prospecto cuidadosamente. Contiene información importante para usted sobre este medicamento.

Conserve este prospecto. Tal vez necesite leerlo otra vez.

Si tiene alguna duda, consulte a su médico

Este medicamento se le ha recetado a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tenga los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.

Informe a su médico si presenta algún efecto adverso, mencionado o no en esta información para pacientes

Ante cualquier inconveniente con el producto, usted puede llenar la ficha que está en la página web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asap> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Indicaciones : (Qué es ADCETRIS y para qué se utiliza)

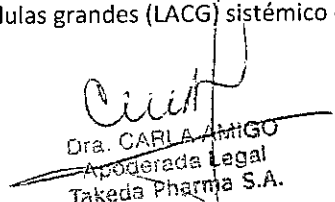
Adcetris es un medicamento para el tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma anaplásico de células grandes (LACGs). Su médico le ha recetado Adcetris luego de varios tratamientos previos. Adcetris, brentuximab vedotin es un anticuerpo conjugado compuesto de un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 (una proteína presente en las células malignas del LH y del LACG), enlazado a un agente tóxico, la monometil auristatina E (MMAE). ADCETRIS es un anticuerpo conjugado (AcC) que reconoce específicamente las células malignas (CD30 positivas), se une a ellas y entrega un agente tóxico que produce selectivamente la muerte de células tumorales.

Las indicaciones de Adcetris son

Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en recaída (vuelven a aparecer las células tumorales) o refractario

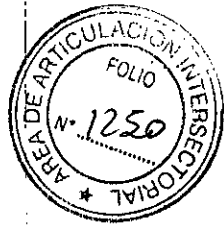
1. Después de trasplante autólogo de células madre o
2. Después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.

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


Dra. CARLA AMIGO
ApoDERADA Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

8722



Contraindicaciones: (cuándo no debe usarse Adcetris)

Si usted es alérgico (hipersensibilidad) al principio activo o a alguno de los excipientes.

Si está recibiendo tratamiento con bleomicina, ya que la combinación con ADCETRIS puede causar daño pulmonar.

Qué precauciones deben tomarse durante el tratamiento con Adcetris?

Cuando recibe esta medicación por primera vez o en el curso del tratamiento avísele a su médico si:

- Tiene confusión, dificultad para concentrarse, pérdida de memoria, visión borrosa, disminución de la fuerza, disminución del control o de la sensibilidad de una pierna o brazo, cambio en el andar, pérdida de equilibrio, ya que éstos pueden ser síntomas de una enfermedad cerebral muy seria y potencialmente fatal, conocida como leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Si usted tiene algunos de estos síntomas antes de comenzar el tratamiento, avísele a su médico cualquier cambio en las características de los síntomas. También debe informar a sus familiares o cuidadores, ya que ellos pueden notar síntomas que usted no nota.

- Tiene dolor de estómago severo o persistente, con o sin náuseas y vómitos, ya que pueden ser síntomas de una enfermedad seria y potencialmente fatal, conocida como pancreatitis (inflamación del páncreas)

- Falta de aire o tos de reciente aparición o empeoramiento

- Está tomando o ha tomado medicamentos que afectan el sistema inmunológico, como quimioterapia o agentes inmunosupresores.

- Tiene o piensa que tiene una infección. Algunas infecciones pueden ser serias y pueden deberse a virus, bacterias u otras causas y pueden amenazar la vida.

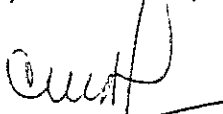
- Siente silbidos en el pecho cuando respira, tiene dificultad para respirar, urticaria, picazón o hinchazón (signos de reacción por la infusión) Para información más detallada ver más adelante reacciones por infusión

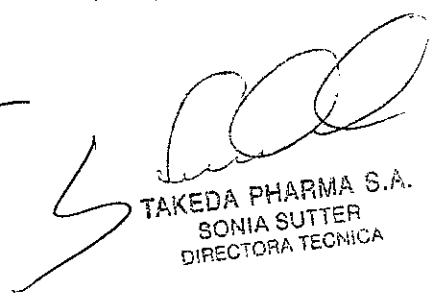
- Tiene alteración de la sensibilidad en la piel, especialmente en manos o pies, como entumecimiento, hormigueo, sensación quemante, dolor, incomodidad, o debilidad. Puede estar cursando un cuadro de neuropatía periférica (enfermedad que afecta a los nervios por fuera del sistema nervioso central) que es predominantemente sensorial (alteración de la sensibilidad).

- tiene cefaleas, se siente cansado, tiene mareos, palidez (anemia), exceso de moretones, sangrados, por ejemplo en las encías (disminución de las plaquetas en la sangre)

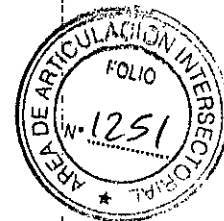
- tiene escalofríos, se siente acalorado. Debe tomarse la temperatura para constatar si tiene fiebre. Fiebre con glóbulos blancos bajos puede estar manifestando una infección severa.

- presenta mareos, disminución de la cantidad de orina, confusión, vómitos, náuseas, hinchazón, falta de aire, trastornos del ritmo cardíaco. Esto puede deberse a un cuadro serio que amenaza la vida que se denomina síndrome de lisis tumoral. El síndrome de lisis tumoral es un cuadro que se produce por la muerte de las células malignas. La destrucción de las células por parte del medicamento genera la liberación brusca en sangre de potasio, fósforo y otros componentes intracelulares que pueden generar sobrecarga y daño del riñón y corazón principalmente.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

8722



- Tiene síntomas gripales, seguidos de dolor y erupción que rápidamente se hace generalizada. Esto puede tratarse de un cuadro de hipersensibilidad muy grave, que amenaza la vida, denominado Síndrome de Stevens Johnson o también puede ser un cuadro de necrólisis epidérmica tóxica.

- Se siente cansado, orina frecuentemente, tiene sed, aumento del apetito con disminución inexplicable de peso o irritabilidad. Esto puede deberse a un aumento de la glucosa en sangre (hiperglucemia).

Su médico le realizará exámenes de rutina para que esta medicación sea segura para usted.

Uso de otros medicamentos:

Informe a su médico si usted está recibiendo algún otro medicamento. Esto es muy importante, ya que recibir más de un medicamento al mismo tiempo puede aumentar o debilitar el efecto de los mismos y en este caso de Adcetris.

Puede Adcetris ser administrado durante el embarazo o la lactancia?

No hay estudios adecuados y bien controlados con ADCETRIS en mujeres embarazadas. ADCETRIS puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas; por lo tanto, las mujeres embarazadas no deben iniciar tratamiento con ADCETRIS

A las mujeres con potencial de embarazarse se les deben prevenir que no se embaracen durante el tratamiento con este medicamento y deben utilizar métodos efectivos de anticoncepción desde el inicio del tratamiento con ADCETRIS y continuarlos hasta 30 días después de finalizado el tratamiento. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento con Adcetris, debe advertírsele del riesgo potencial para el bebé.

Se desconoce si el uso de ADCETRIS afectará la producción de espermatozoides. En estudios preclínicos, ADCETRIS resultó en toxicidad testicular que se resolvió parcialmente 16 semanas después de la administración de la última dosis. Por lo tanto, debido a este riesgo potencial, a los hombres se les debe prevenir que no embaracen a su pareja durante el tratamiento con ADCETRIS. Los hombres con potencial reproductivo deberán usar un método anticonceptivo apropiado de barrera durante todo el tratamiento con ADCETRIS y al menos durante 6 meses después de la última dosis.

Se desconoce si ADCETRIS es excretado en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves con ADCETRIS en los bebés lactantes, debe decidirse si se discontinúa la lactancia o se discontinúa la administración del medicamento, tomando en cuenta la importancia de ADCETRIS para la madre.

Capacidad para conducir y manejo de maquinarias:

El tratamiento puede afectar su capacidad para conducir o manejar maquinarias. Si no se siente bien durante el tratamiento, evite conducir o manejar maquinarias.

Adcetris contiene sodio:

Este medicamento contiene un máximo de 2.1 mmol (0 47 mg) de sodio por dosis. Esto debe tenerse en cuenta en aquellos pacientes que cumplen una dieta con bajo contenido en sodio.

Uso apropiado del medicamento:

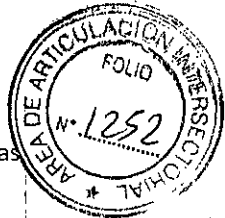
Cómo utilizar Adcetris ?

Adcetris sólo debe ser administrado por personal de la salud entrenado y en ámbito hospitalario o institucional.

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

JAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TÉCNICA

8722



Las medidas de seguridad recomendadas para la manipulación y preparación incluyen el uso de prendas protectoras, guantes y cabinas de flujo laminar vertical.

Los viales de ADCETRIS son envases de un solo uso. Todo vial parcialmente usado o las soluciones de administración diluidas deben descartarse usando los procedimientos institucionales apropiados para la eliminación de fármacos.

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

Dosis y frecuencia

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg de peso, administrados en forma de infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.

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

Los pacientes que logren enfermedad estable o mejoría deben recibir un mínimo de 8 ciclos y hasta 16 ciclos (aproximadamente 1 año)

Adcetris debe administrarse sólo a pacientes adultos. No está indicado en niños.

Cómo se administra:

Adcetris se administra por vía endovenosa en forma de infusión. Se administra por un médico o una enfermera durante 30 minutos. El médico o la enfermera van a monitorearlo durante la infusión.

Si tiene alguna otra pregunta en relación a este medicamento, consulte a su médico.

Qué efectos adversos puede causar Adcetris?

Como todos los medicamentos, Adcetris puede tener algunos efectos secundarios, que no todos los pacientes los presentan

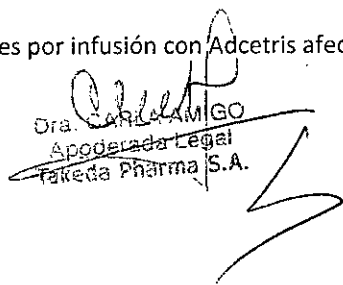
En el contexto de los estudios clínicos del desarrollo de Adcetris, los efectos adversos más importantes ($\geq 20\%$) fueron neuropatía sensorial periférica, fatiga, náuseas diarrea, fiebre, infecciones del tracto respiratorio superior, neutropenia (disminución de glóbulos blancos), vómitos y tos.

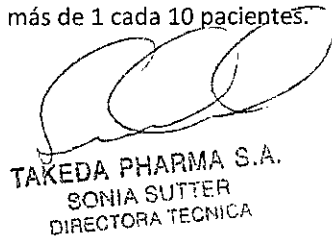
Reacciones a la infusión:

Se han reportado reacciones inmediatas y tardías relacionadas con la infusión del medicamento, así como reacciones alérgicas severas. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, la infusión debe interrumpirse y instituirse un manejo médico adecuado. La infusión puede iniciarse de nuevo en un ritmo más lento después de la resolución de los síntomas. Debe avisar inmediatamente a la persona que está administrando la infusión en caso de picazón en la piel, dificultad para respirar, hinchazón de la lengua o garganta, picazón o congestión nasal, palpitaciones. Los pacientes que ya hayan experimentado una reacción relacionada con la infusión previa **deben avisar antes de la siguiente dosis** y deben ser premedicados para infusiones posteriores. La premedicación puede incluir paracetamol, un antihistamínico y un corticosteroide.

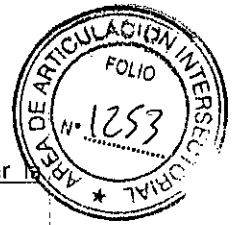
Si usted desarrolla una reacción a la infusión, su médico puede decidir suspender la medicación o administrarla más lentamente.

Las reacciones por infusión con Adcetris afectan a más de 1 cada 10 pacientes.


Dra. Carolina AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

8722



Usted debe estar alerta a la aparición de los siguientes efectos adversos que pueden justificar la suspensión del tratamiento con Adcetris:

- Confusión, trastornos de memoria, pérdida de memoria, visión borrosa, disminución de la fuerza, disminución del control o de la sensibilidad de una pierna o brazo, cambio en el andar, pérdida de equilibrio. Puede tratarse de la leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP). Ante estos síntomas avise rápidamente a su médico. Se desconoce la frecuencia de esta enfermedad.
- Síntomas de inflamación del páncreas, dolor abdominal, con o sin náuseas y vómitos. La pancreatitis afecta a menos de 1 cada 100 pacientes.
- Síntomas gripales seguidos de dolor y erupción generalizados: Síndrome de Stevens Johnson o Necrólisis epidérmica tóxica. Afecta menos de 1 cada 1000 pacientes.
- Tiene alteración de la sensibilidad en la piel, especialmente en manos o pies, como entumecimiento, hormigueo, sensación quemante, dolor, incomodidad, o debilidad. La neuropatía periférica afecta a más de 1 cada 10 pacientes.
- Cansancio. Afecta a más de 1 cada 10 pacientes
- Constipación. Afecta a menos de 1 cada 10 pacientes
- Diarrea, vómitos. Afecta a más de 1 cada 10 pacientes
- Escalofríos o temblores. Afecta menos de 1 cada 10 pacientes.
- Cansancio, orina frecuentemente, tiene sed, aumento del apetito con disminución inexplicable de peso o irritabilidad.
- Exceso de moretones, sangrados, por ejemplo en las encías. Pueden ser signos disminución de las plaquetas. Afecta a menos de 1 cada 10 pacientes)
- Cefaleas, palidez, cansancio. La anemia afecta menos de 1 cada 10 pacientes)

Usted puede presentar los siguientes efectos adversos:

Efectos adversos muy frecuentes: (más de 1 de cada 10 pacientes)

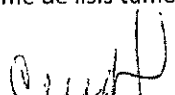
- Disminución de los glóbulos blancos en sangre
- Infección
- Náuseas
- Inusual caída de cabello o debilitamiento
- Dolor muscular

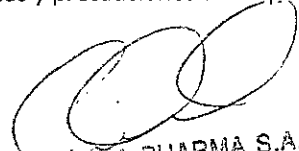
Efectos adversos frecuentes (menos de 1 de cada 10 pacientes)

- Infección en la sangre (sepsis) o shock séptico (forma más grave de infección que amenaza la vida), tos, neumonía
- Disminución de las plaquetas en sangre
- Mareos
- Dolor e hinchazón de las articulaciones
- Ampollas, costras
- Aumento de la glucosa en la sangre
- Aumento del nivel de enzimas hepáticas

Efectos adversos poco frecuentes (menos de 1 cada 100 pacientes)

- Síndrome de lisis tumoral (ver advertencias y precauciones de empleo)
- Aftas


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA

8722



Efectos Adversos raros (menos de 1 en 1000)

- Síndrome de Stevens Johnson

Efectos adversos de frecuencia no conocida

- Disminución de los glóbulos blancos en sangre y fiebre

La mayoría de estos efectos son reversibles con la suspensión del tratamiento y con la administración de medicación adecuada

Si presenta algún efecto adverso, aún si no figura en este listado, consulte a su médico.

Además puede llenar la ficha que está en la página web de ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.aspx> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234. Su reporte puede ayudar a tener más información sobre la seguridad del medicamento.

SOBREDOSIFICACIÓN

No se conocen antídotos para la sobredosis de ADCETRIS. En caso de sobredosis, se debe mantener al paciente bajo estrecha observación de reacciones adversas, particularmente neutropenia (disminución de glóbulos blancos) y se debe administrar tratamiento de soporte

PRESENTACION

Cuál es el contenido de Adcetris

Cada caja de Adcetris contiene un vial

Cada vial contiene:

Brentuximab vedotin: 50 mg

Después de la reconstitución, cada mL contiene 5 mg de brentuximab vedotin (polvo liofilizado de color blanco)

Excipientes:

Ácido cítrico monohidratado, 2.1 mg; 0.21 mg/mL*

Citrato de sodio dihidratado, 56.1 mg; 5.6 mg/mL*

α, α -Trehalosa dihidratada, 700 mg; 70 mg/mL*

Polisorbato 80, 2 mg; 0.16 mg/mL*

CONDICIONES DE CONSERVACIÓN Y ALMACENAMIENTO

Consérvese entre 2°C y 8°C. No congelar.

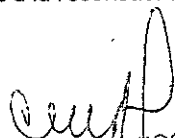
Mantenga el envase dentro de la caja original.

Vial Reconstituido de ADCETRIS:

La estabilidad química y física en uso ha sido demostrada durante 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse en las 24 horas siguientes a la reconstitución del vial.

Bolsa de Infusión con ADCETRIS Diluido:

La estabilidad química y física en uso de la solución diluida ha sido demostrada durante 24 horas a una temperatura entre 2°C y 8°C, cuando la dilución se lleva a cabo inmediatamente después de la reconstitución. Desde el punto de vista microbiológico, el producto debe usarse en las 24 horas siguientes a la reconstitución del vial.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



8722



Fecha de la última revisión:
Director técnico: Sonia Sutter – Farmacéutica

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

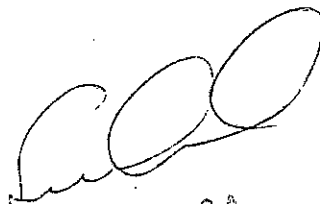
Certificado N°


Elaborado por:
BSP Pharmaceuticals SRL Latina Scalo – Italia

Takeda Italia Farmaceutici S.P.A

Via Crosa, 86 Cerano, 28065 - ITALIA

Importado y distribuido por:
TAKEDA PHARMA S.A.
Tronador 4890
Buenos Aires - Argentina


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.



8722



PLAN DE GESTION DE RIESGO PARA EL PRODUCTO

ADCETRIS- TAKEDA

ANTICUERPO MONOCLONAL CONJUGADO QUIMÉRICO RECOMBINANTE-
ANTI CD30.

Polvo para concentrado para solución para infusión. Uso Endovenoso

TITULAR QUE SOLICITA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Laboratorio Takeda Pharma
Tronador 4890, CABA, Argentina
Laboratorio Farmacéutico

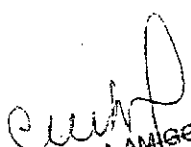
FECHA Y PAIS DE NACIMIENTO INTERNACIONAL

19 de agosto de 2011
Estados Unidos –Seattle Genetics

Industria Italiana

FECHA DEL INFORME

Marzo de 2015


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada-Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA CUTLER
DIRECTORA TECNICA

Lista de abreviaciones y definición de términos:

- ABVD-** Doxorrubicina, Bleomicina, Vinblastina, dacarbacina.
ACc -Anticuerpo conjugado
ADCETRIS -Brentiximab vedotin
AVD –Doxorrubicina, vinblastina, dacarbacina
BEACOPP- Bleomicina, etoposido, adriamicina, ciclofosfamida, vincristina, procarbaccina, prednisona.
BV- Brentuximab vedotin.
C25001- Estudio clínico de linfoma células T.
CHP- Ciclofosfamida, doxorrubicina, prednisona.
CHOP – Ciclofosfamida, doxorrubicina, vincristina, prednisona.
CM- Celularidad mixta- subtipo de linfoma Hodgkin.
CMV- Citomegalovirus.
DL- Depleción linfocitaria- subtipo del linfoma Hodgkin.
EA- Evento adverso.
EAS- Evento adverso serio.
EN- Esclerosis Nodular- subtipo del linfoma Hodgkin.
IgG1: Inmunoglobulina G1
LACG - Linfoma anaplásico de células grandes
LACGs- Linfoma anaplásico de células grandessistémico.
LAK-Linfoma anaplásico kinasa.
LCCT- Linfoma cutáneo células T.
LH- Linfoma Hodgkin.
LMP- Leuco encefalopatía multifocal progresiva.
LNH- Linfoma No Hodgkin.
MA25101- Nomenclatura de estudio clínico de seguridad de Brentuximab vedotin.
MMAE- Monometil-L auristatin E –agente antimicrotubulina.
NF- Neutropenia febril.
NP- Neuropatía Periférica.
PPP- Programa para pacientes.
PPN- Programa paciente con nombre.
PSUR- Informe periódico de seguridad.(sigla en inglés-aceptada por ANMAT su equivalente en español es IPAS)
RAM- reacción adversa medicamentosa.
RCP: Resumen de características de producto
RL- Rico en linfocitos- Subtipo de Linfoma hodgkin.
RRI- Reacciones relacionadas con la infusión.
RS- Reed-stenberg- tipo de células malignas del linfoma hodgkin.
SGN-35-003- Nomenclatura de estudio clínico Brentuximab vedotin
SGN-35-004- Nomenclatura de estudio clínico Brentuximab vedotin
SGN-35-005- Nomenclatura de estudio clínico Brentuximab vedotin.
SGN-35-008- Nomenclatura de estudio clínico Brentuximab vedotin.
SGN-35-009- Nomenclatura de estudio clínico Brentuximab vedotin.
SGN-35-014- Nomenclatura de estudio clínico Brentuximab vedotin.
SLT- Síndrome de lisis tumoral.
SSJ- Síndrome Stevens Johnson.
TACM- Trasplante autólogo de células madre.

Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
 BOYRÁ SUITE 100
 BUENOS AIRES

8722



VJC- Virus John Cunningham

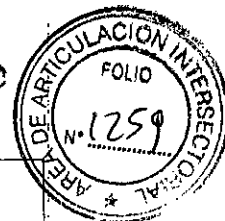
DETALLES DEL PRODUCTO

Nombre comercial	ADCETRIS- Takeda Pharma
Sustancia Activa	Brentuximab Vedotin 50 mg
Grupo farmacoterapéutico	L01XC12
Nombre del Titular de Autorización de Comercialización o Aplicante	Laboratorio Takeda Pharma
Fecha y País de primera autorización mundial	19-Agosto-2011 USA- Seattle Genetics, Inc.
Países en los que se comercializa actualmente	Austria, Bélgica, Bulgaria, Croacia, Cipro, república Checa, Dinamarca, Estados Unidos; Estonia, Finlandia, Francia, Alemania, Grecia, Hungría, Islandia, Irlanda, Italia, latvia, Liechtenstein, Lituania, Luxemburgo, Malta, Holanda, Noruega, Polonia, Portugal, Rumania, Eslovenia, Eslovenia, España, Suecia, Reino Unido, México; Venezuela, Colombia (aprobado aún no comercializado) Brasil (aprobado aún no comercializado), Australia, Israel, Japón, Canadá, Libia, Corea, Singapur, Serbia, Suiza; Ucrania.
Fecha de presentación del PGR	3 de marzo de 2015
Versión N°	5.0
Fecha de primera autorización en Argentina	+++++
Fecha de primer lanzamiento en Argentina	+++++

Breve descripción del producto	<p>Brentuximab vedotin es un anticuerpo conjugado compuesto de un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 , inmunoglobulina G1 (IgG1) quimérica recombinante, producida mediante tecnología de ADN recombinante de células de ovario de hámster chino, que está enlazado covalentemente al agente antimicrotubulina , la monometil auristatina E (MMAE).</p> <p>La actividad biológica de brentuximab vedotin surge de un proceso en varios pasos . ADCETRIS es un anticuerpo conjugado (AcC) que entrega un agente antineoplásico que produce selectivamente la muerte celular apoptótica de células tumorales que expresan CD30. La unión del AcC a CD30 en la superficie celular inicia la internalización del complejo AcC-CD30, el cual posteriormente se desplaza al compartimento lisosomal. Dentro de la célula, se libera una sola especie activa definida, la MMAE, por medio de escisión proteolítica. La unión de la MMAE a la tubulina altera la red de microtúbulos dentro de la célula, induce el paro del ciclo celular y resulta en la muerte apoptótica de la</p>
--------------------------------	--

Ora. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
BONOLIA
DR. AUTORA TECNICA



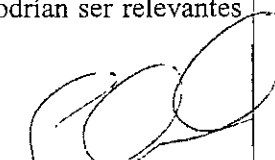
	célula tumoral que expresa CD30.
Indicaciones	<p>ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en recaída o refractario</p> <p>1. Después de trasplante autólogo de células madre o</p> <p>2. Después de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.</p> <p>ADCETRIS está indicado para el tratamiento de pacientes adultos con linfoma anaplásico de células grandes (LACG) sistémico en recaída o refractario.</p>
Dosis	<p>La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg, administrados en forma de infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas. Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse usando un peso de 100 kg.</p> <p>El tratamiento debe ser continuado hasta que haya progresión de la enfermedad.</p> <p>Los pacientes que logren enfermedad estable o mejoría deben recibir un mínimo de 8 ciclos y hasta 16 ciclos (aproximadamente 1 año).</p>
Forma farmacéutica y presentación.	<p><u>Formula:</u> Cada vial contiene:</p> <p>Brentuximab vedotin: 50 mg, después de la reconstitución, cada ml contiene 5 mg de brentuximab vedotin (polvo liofilizado de color blanco)</p> <p><u>Excipientes:</u></p> <p>Ácido cítrico monohidratado, 2.1 mg; 0.21 mg/ml</p> <p>Citrato de sodio dihidratado, 56.1 mg; 5.6 mg/ml</p> <p>α, α-Trehalosa dihidratada, 700 mg; 70 mg/ml</p> <p>Polisorbato 80, 2 mg; 0.16 mg/ml</p> <p><u>Presentación:</u></p> <p>Envases con 1 vial (vidrio Tipo I) con tapón (caucho butílico) y precinto (aluminio plástico).</p>

Resumen de los hallazgos de Seguridad:

PRECLÍNICO:

La seguridad del brentuximab vedotin fue evaluada en estudios no clínicos según normas GLP, incluyendo estudios toxicológicos en la rata y el mono. Se detallan a continuación las especificaciones de seguridad que surgen del programa preclínico y que podrían ser relevantes para el uso humano.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda-Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SOLICITUD
CIENCIA TECNICA

8320



Especificación de seguridad no clínica	Relevancia para uso humano
<p>Depleción de timo: Dosis repetidas:</p> <ul style="list-style-type: none">• Ratas que recibieron dosis de brentuximab vedotin IV de 0,5-5 y 10 mg/kg por semana durante 4 semanas, presentaron depleción linfocitaria, observada a la dosis de 5 y 10mg/kg. Este hallazgo fue reversible al suspender la medicación y durante el período de recuperación de 4 semanas• Monos cinomolgus que recibieron brentuximab vedotin IV a dosis >3mg/kg presentaron reducción del peso del timo y depleción linfocitaria en el timo. Estos efectos fueron reversibles	<p>La toxicidad fue dependiente de la dosis, siendo más pronunciada a altas dosis de brentuximab vedotin tanto en ratas como en monos. En ambos casos los efectos fueron reversibles.</p> <p>En humanos, como el timo es un órgano de desarrollo de células T, un defecto en el desarrollo del timo puede llevar a una profunda inmunodeficiencia de células T. Esto sería de especial importancia para pacientes pediátricos en edad previa a la pubertad antes de que el timo involucione.</p>
<p>Toxicidad testicular: Dosis repetidas (ratas)</p> <p>Se observó toxicidad testicular y degeneración de túbulos seminíferos en ratas macho que recibieron 5 ó 10 mg/kg de brentuximab vedotin iv una vez por semana durante 4 semanas. Los hallazgos testiculares fueron parcialmente reversibles luego de un período de recuperación de 16 semanas.</p>	<p>La toxicidad ocurrió a dosis medianas y altas y fue parcialmente reversible a las 16 semanas.</p> <p>En estudios no clínicos, el brentuximab vedotin causó toxicidad testicular y puede alterar la fertilidad (prospecto sección 5.3 datos de seguridad preclínicos)</p> <p>Por lo tanto, los hombres tratados con brentuximab son aconsejados para que congelen muestras de espermatozoides antes de comenzar el tratamiento. Más aún, se aconseja que se abstengan de concebir un niño hasta 6 meses posteriores a la terminación del tratamiento. Las mujeres deben utilizar dos métodos anticonceptivos durante el tratamiento con brentuximab vedotin y por 30 días luego de terminar el tratamiento. (prospecto sección 4.6 fertilidad, embarazo y lactancia)</p>
<p>Toxicidad hepática leve Dosis repetidas (ratas)</p> <p>Toxicidad hepática leve fue observada en ratas que recibieron 5 ó 10 mg/kg de brentuximab vedotin iv una vez por semana durante 4 semanas. La toxicidad fue reversible luego de un período de recuperación de 4 semanas.</p>	<p>La toxicidad fue dosis dependiente, siendo más pronunciada con las dosis más altas de brentuximab vedotin en ratas. Estos efectos fueron reversibles. No se observaron alteraciones significativas de la función hepática en los estudios clínicos. En estudios de fase 1 y fase 2 se observaron cambios entre < 3 y >3, con respecto a los valores basales de ALAT y ASAT en 2 o menos pacientes para cada parámetro.</p>

Dra. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
CALLE 14 N° 1000
BOGOTÁ, COLOMBIA

8722



<p>Toxicidad reproductiva (ratas)</p> <p>Ratas hembras fueron asignadas a 6 grupos para recibir vehículo o 0,3-1-3 o 10mg/kg de brentuximab vedotin o SGD 1010 (MMAE) a dosis de 0,2 mg/kg a los días 6 y 13 de gestación en bolo ev.</p> <p>La administración de brentuximab vedotin a dosis de 3-10 mg/kg y SDG 1010 resultaron en letalidad embriofetal.</p> <p>Las ratas presentaron disminución del peso y consumo de alimentos, disminución del recuento leucocitario y plaquetario, aumento de reticulocitos y hematocrito y disminución del volumen uterino, lo cual se correlacionaba con la ausencia de feto viable, y completa reabsorción de restos fetales.</p>	<p>La administración de brentuximab vedotin resulta en letalidad embriofetal.</p> <p>No hay datos sobre la utilización de brentuximab vedotin en embarazadas. Los estudios en animales han demostrado toxicidad reproductiva. Brentuximab vedotin no debe ser administrado durante el embarazo a excepción de que el beneficio para la madre pese más que el riesgo para el feto. Si una mujer embarazada tiene que ser tratada, debe ser claramente advertida sobre este riesgo. Las mujeres en edad reproductiva deberán utilizar dos métodos anticonceptivos efectivos hasta al menos 30 días posteriores a la finalización del tratamiento. prospecto sección 4.6 fertilidad, embarazo y lactancia)</p>
<p>Neuropatía periférica (método utilizado en ratas)</p> <p>8 a 12 ratas sprague dawley machos por grupo, fueron administradas paclitaxel (2mg/kg control positivo) vehículo (5% DMSO) o MMAE en inyección intraperitoneal una vez al día o en 4 días alternativos. MMAE fue administrado a una dosis de 0,013-0,025-0,05mg/kg/dosis (dosis acumulativa de 0,052-0,1 o 0,2 mg/kg respectivamente). Los niveles de MMAE fueron elegidos a partir de múltiplos de las dosis más altas, no severamente tóxicas, semanales en ratas (0,2mg/kg de IV estudios de toxicidad)</p> <p>La neuropatía fue evaluada utilizando filamentos de von Frey.</p>	<p>Este estudio no GLP evaluó la factibilidad de utilizar los filamentos de von frey para la evaluación de neuropatía en ratas.</p> <p>La neuropatía periférica es un riesgo identificado del brentuximab vedotin. la incidencia, severidad y reversibilidad de la neuropatía observada con el brentuximab vedotin es en general similar a la observada con otros inhibidores de los microtúbulos tales como los alcaloides de la vinca.</p> <p>El prospecto, en la sección de precauciones y advertencias advierte que los pacientes deben ser monitoreados por el riesgo de neuropatía. En posología y forma de administración hay recomendaciones específicas sobre reducción, discontinuación o readto en las dosis en aquellos pacientes que experimentan nueva neuropatía o empeoramiento de la misma. Los resultados de los estudios clínicos servirán para determinar al incidencia de neuropatía..</p>
<p>Efecto de MMAE sobre CYP3 A en cultivos de hepatocitos humanos in vitro</p> <p>3 preparaciones de cultivos de hepatocitos humanos de tres diferentes hígados fueron</p>	<p>Los estudios in vitro con hepatocitos humanos demuestra que el brentuximab vedotin no aumentaría el clearnace de drogas que son metabolizadas por el CYP 1 A2, CYP2B6 y</p>

Dra. CARLA AMIGO
Abogada, Legal
Takeda Pharma S.A.

8722

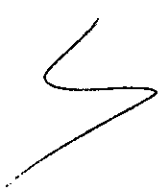
<p>tratadas una vez al día con dimetil sulfóxido (0,1%, controlado con vehículo) flumazenil (25uM, control negativo)1 de 4 concentraciones de MMAE (1,10,100 o 1000nM) o 1 de conocidos inductores del CYP humano: omeprazol (50uM),fenobarbital (750uM) rifampicina (10uM). Luego del tratamiento, se determinaron: actividad CYP, niveles de proteínas CYP, y niveles de ARNmCYP.</p> <p>El estudio mostró que no existe inducción del CYP1A 2, CYP 3 A4 y CYP2B6 en hepatocitos humanos con hasta 1000nM de MMAE. Sin embargo, se observaron reducción en la actividad CYP y niveles de proteínas y expresión de ARNm con 100 y 1000 NM de MMAE, no así con 1 y 10 nM.</p>	<p>CYP 3 A4. Consistentement con los datos in vitro y la baja concentración de MMAE en plasma observados en la clínica, brentuximab vedotin no tuvo ninguna interacción medicamentosa con el midazolam, sustrato del CYP 3 A4, en los pacientes tratados. De esta forma, el brentuximab vedotin no fue un inductor ni un inhibidor del CYP en la clínica,</p>
---	---

Datos de seguridad preclínica adicionales necesarios:

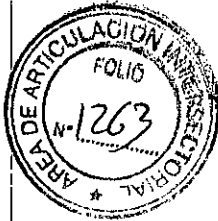
El perfil de toxicidad del brentuximab vedotin fue bien caracterizado en una amplia batería de estudios preclínicos y no se anticipa la necesidad de datos preclínicos adicionales para las indicaciones propuestas, incluyendo la utilización del brentuximab vedotin en poblaciones especiales.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA BUTLER
EMPLEADA TECNICA



8722

**CLINICO:**

El último dato de exposición incorporado a este PGR fue el 18 de agosto de 2014.


El brentuximab vedotin fue aprobado en 45 países hasta esta fecha:


A.3-1 Licensing Status in the EEA

Country	Current License Status	Date of License Action (a)	Date First Marketed in Country	Brand Name	Comments
Austria	Approved	25-Oct-2012	05-Nov-2012	ADCETRIS [®]	Centralized
Belgium	Approved	25-Oct-2012	7-Jan-13	ADCETRIS [®]	Centralized
Bulgaria	Approved	25-Oct-2012	Not yet marketed	ADCETRIS [®]	Centralized
Croatia	Approved	25-Oct-2012	9-Jul-14	ADCETRIS [®]	Centralized
Cyprus	Approved	25-Oct-2012	Not yet marketed	ADCETRIS [®]	Centralized
Czech Republic	Approved	25-Oct-2012	8-Apr-13	ADCETRIS [®]	Centralized
Denmark	Approved	25-Oct-2012	10-Dec-2012	ADCETRIS [®]	Centralized
Estonia	Approved	25-Oct-2012	1-Feb-14	ADCETRIS [®]	Centralized
Finland	Approved	25-Oct-2012	14-Nov-2012	ADCETRIS [®]	Centralized
France	Approved	25-Oct-2012	18-Mar-13	ADCETRIS [®]	Centralized
Germany	Approved	25-Oct-2012	05-Nov-2012	ADCETRIS [®]	Centralized
Greece	Approved	25-Oct-2012	25-Sep-13	ADCETRIS [®]	Centralized
Hungary	Approved	25-Oct-2012	12-Mar-13	ADCETRIS [®]	Centralized
Iceland	Approved	25-Oct-2012	Not yet marketed	ADCETRIS [®]	Centralized
Republic of Ireland	Approved	25-Oct-2012	3-Jun-13	ADCETRIS [®]	Centralized
Italy	Approved	25-Oct-2012	24-Jun-13	ADCETRIS [®]	Centralized
Larvia	Approved	25-Oct-2012	28-Apr-14	ADCETRIS [®]	Centralized
Liechtenstein	Approved	25-Oct-2012	Not yet marketed	ADCETRIS [®]	Centralized
Lithuania	Approved	25-Oct-2012	15-Feb-2013	ADCETRIS [®]	Centralized
Luxembourg	Approved	25-Oct-2012	07-Jan-2013	ADCETRIS [®]	Centralized
Malta	Approved	25-Oct-2012	Not yet marketed	ADCETRIS [®]	Centralized
The Netherlands	Approved	25-Oct-2012	27-Nov-12	ADCETRIS [®]	Centralized
Norway	Approved	25-Oct-2012	15-Feb-2013	ADCETRIS [®]	Centralized
Poland	Approved	25-Oct-2012	12-Feb-13	ADCETRIS [®]	Centralized
Portugal	Approved	25-Oct-2012	Not yet marketed	ADCETRIS [®]	Centralized
Romania	Approved	25-Oct-2012	Not yet marketed	ADCETRIS [®]	Centralized
Slovakia	Approved	25-Oct-2012	01-May-2013	ADCETRIS [®]	Centralized
Slovenia	Approved	25-Oct-2012	3-Jun-13	ADCETRIS [®]	Centralized
Spain	Approved	25-Oct-2012	21-Jul-14	ADCETRIS [®]	Centralized
Sweden	Approved	25-Oct-2012	09-Nov-2012	ADCETRIS [®]	Centralized
UK	Approved	25-Oct-2012	14-Nov-2012	ADCETRIS [®]	Centralized

(a) Date of the most recent change to the license status; eg. date of approval or date of suspension.

Fue aprobado en México; Venezuela y Colombia (este último país, en octubre 2014).
En el resto de los países la situación es la siguiente:


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



8722



A.3-2 Licensing Status in the Rest of the World

Country	Current License Status	Date of License Action (a)	Date first marketed in country	Brand Name
Argentina	Under Review	Submitted 28-Jun-2013		ADCETRIS [®]
Australia	Approved	19-Dec-2013	19-Feb-2014	ADCETRIS [®]
Belarus	Under Review	Submitted 29-Jul-2014		ADCETRIS [®]
Bosnia Herzegovina	Under Review	Submitted 09-Dec-2013		ADCETRIS [™]
Brazil	Under Review	Submitted 01-Feb-2013	N/A	ADCETRIS [®]
Canada (Seattle Genetics, Inc.)	Approved	01-Feb-2013	19-Feb-2013	ADCETRIS [®]
China	Under Review	Submitted 07-May-2013		ADCETRIS [®]
Colombia	Under Review	Submitted 08-Feb-2013	N/A	ADCETRIS [®]
Ecuador	Under Review	Submitted 30-May-2014		ADCETRIS [®]
EU	Approved	25-Oct-2012	05-Nov-2012	ADCETRIS [®]
Hong Kong	Under Review	Submitted 28-Feb-2013		ADCETRIS [®]
Israel	Approved	19-Jun-14	28-Mar-14	ADCETRIS [®]
Japan	Approved	17-Jan-14	Not yet marketed	ADCETRIS [®]
Kazakhstan	Approved	18-Jun-14	Not yet marketed	ADCETRIS [®]
Libya	Approved	25-Nov-13	15-Mar-14	ADCETRIS [®]
Malaysia	Under Review	Submitted 10-Feb-2014		ADCETRIS [®]
Mexico	Approved (Orplaza)	04-Nov-2013	02-Jan-2014	ADCETRIS [®]
Montenegro	Under Review	Submitted 28-Apr-2014		ADCETRIS [®]
Peru	Under Review	Submitted 28-Mar-2014		ADCETRIS [®]
Philippines	Under Review	Submitted 02-Jul-2014		ADCETRIS [®]
Russia	Under Review	Submitted 07-May-2014		ADCETRIS [®]
Serbia	Approved	11-Aug-14	Not yet marketed	ADCETRIS [®]
Singapore	Approved	03-Jan-2014	07-Feb-2014	ADCETRIS [®]
South Africa	Under Review	Submitted 22-Jul-2013		ADCETRIS [®]
South Korea	Approved	16-May-2013	05-Jun-2013	ADCETRIS [®]
Switzerland	Approved	04-Mar-2013	05-Mar-2013	ADCETRIS [®]
Taiwan	Under Review	Submitted 28-Mar-2013		ADCETRIS [®]
Taiwan	Under Review	Submitted 27-May-2013		ADCETRIS [®]
U.A.E.	Under Review	Submitted 10-Aug-2014		ADCETRIS [®]
Ukraine	Approved	26-Sep-2013	4-Aug-14	ADCETRIS [®]
USA (Seattle Genetics, Inc.)	Approved	19-Aug-2011	22-Aug-2011	ADCETRIS [®]
Venezuela	Approved (Medical Service Product)	04-Apr-2013	21-Dec-2013	ADCETRIS [™]

Abbreviations: N/A = not applicable.

(a) Date of the most recent change to the license status; eg. date of approval or date of suspension.

Limitaciones de la base de datos de seguridad**Exposición en ensayos clínicos:**

El programa global de estudios clínicos de seguridad con brentuximab vedotin abarca dos estudios pivotales de fase 2 que se describen a continuación y otros estudios clínicos incluyendo pacientes con malignidades hematológicas y no hematológicas CD30 positivas. En su conjunto, estos estudios informan sobre el perfil de seguridad del brentuximab vedotin al explorar una variedad de esquemas terapéuticos, tipos de pacientes, incluyendo la administración de brentuximab vedotin en un contexto de fase 3, en etapas tempranas o en re tratamiento, en poblaciones especiales (por ej, disfunción renal o hepática) como agente único y en combinación con otros tratamientos; en estudios abiertos, en pacientes refractarios /recaídos o en primera línea.

A continuación se describen estos estudios:

- Dos estudios ya completados, fase 1 de escalación de dosis en pacientes con malignidades hematológicas CD30 positivas, recaídos o refractarios (SG035-0001 y SG035-0002)

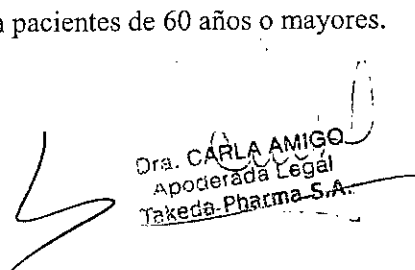
Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SUCURSAL
DIRECCIÓN TÉCNICA

87

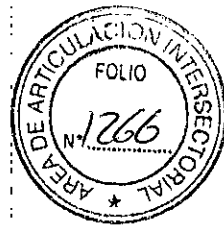


- 2 estudios pivotaes de fase 2 que aportaron datos de eficacia y seguridad para la aprobación del producto para su comercialización. Este dossier cumple información sobre un estudio realizado en 102 pacientes con LH recaído o refractario (SG035-0003) y un estudio con 58 pacientes con LACGs recaído o refractario (SG035 -0004). El seguimiento a largo plazo de estos estudios sigue en curso.
- **SGN35-005, AETHERA**, estudio en curso, de fase 3, randomizado, doble ciego, controlado contra placebo, en pacientes con LH de alto riesgo luego de un trasplante autólogo de médula ósea.
- **SGN35-006**: estudio ya completado de fase 2, de eficacia y seguridad en pacientes con enfermedades hematológicas malignas CD30 positivas que fueron previamente tratados con brentuximab vedotin. Una rama incluyó pacientes que habían experimentado beneficio clínico con brentuximab vedotin en un estudio anterior y que deseaban extender el tratamiento sin interrupción. La otra rama de pacientes re tratados, incluía pacientes que habían respondido al brentuximab vedotin pero que habían recaído.
- **SGN35 007**: estudio completado de fase 1, de farmacología clínica, que evaluó el efecto del brentuximab vedotin sobre la repolarización ventricular en pacientes sin historia de enfermedad cardiovascular significativa.
- **SGN35008 (parte A)**: estudio completado, de fase 1, de farmacología clínica, que evaluó las interacciones del brentuximab vedotin con el CYP3 A4 (interacción medicamentosa y excreción)
- **SGN35 008 (parte B)** estudio completado, de fase 1, de farmacología clínica que evalúa la farmacocinética en pacientes con disfunción hepática o renal (poblaciones especiales)
- **SGN35 009**: estudio completado de fase 1 de escalación de dosis en pacientes tratados con brentuximab vedotin en combinación con ABVD / AVD en pacientes con LH vírgenes de tratamiento.
- **SGN50 011**, estudio en curso, de fase 2, abierto, con 3 ramas que administran brentuximab vedotin secuencialmente y concurrentemente con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona) o CH-P (ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) como tratamiento de primera línea en pacientes con neoplasia de células T maduras CD30 positivas y de células NK, incluyendo LACGs.
- **SGN35 012**, estudio en curso, fase 2, abierto, que administra brentuximab vedotin en pacientes con linfoma no hodgkin refractario o recaído CD30 positivo. La parte B del estudio administra brentuximab vedotin en combinación con rituximab en linfoma difuso de células grandes B, refractario o recaído (DLBC). La parte C del estudio incluirá pacientes con DLBC con CD30 no detectable visualmente utilizando inmunohistoquímica.
- **SGN35 013**, estudio en curso, abierto, de rama única que administra brentuximab vedotin en malignidades no linfomatosas CD30 positivas.
- **SGN35 014**: estudio en curso, de fase 3, randomizado, doble ciego, controlado contra placebo, de eficacia de brentuximab vedotin más CHP vs CHOP como tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma de células T maduras CD30 positivo.
- **SGN35 015**: estudio en curso, de fase 2, evaluando al brentuximab vedotin en monoterapia y en combinación con dacarbazina o bendamustina para el tratamiento de primera línea del LH en pacientes de 60 años o mayores.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda-Pharma-S.A.


Y...
...
...

8722



- **SGN35 016:** estudio en curso, fase 1 / 2 , rama simple, abierto, evaluando la eficacia de brentuximab vedotin asociado a bendamustina en pacientes con LH recaído o refractario.
- **SGN35 017:** estudio en curso, fase 2, randomizado, abierto, comparando dos dosis de brentuximab (1.2mg/kg y 1.8 mg/kg) + R-CHOP (rituximab + CHOP) en pacientes con linfoma difuso de células grandes B, vírgenes de tratamiento.
- **TB- BC010088,** estudio completado, fase 1 / 2, abierto con única rama, que evalúa la eficacia y seguridad del brentuximab vedotin como una droga en pacientes japoneses con LH o LAGCs refractario o recaído, CD30 positivo.
- **C25001:** estudio en curso, de fase 3, randomizado, que evalúa la eficacia del brentuximab vedotin vs la elección del médico (metotrexate o bexarotene) en pacientes con linfoma de células T cutáneo CD30 positivo.
- **C25002:** estudio en curso, de fase 1/ 2, abierto, rama única, de escalación de dosis, que ofrece un cohorte de extensión para evaluar la fármaco cinética, la seguridad, la tolerabilidad y la actividad en niños (entre 2 y <18 años) con LACGs recaído o refractario y en niños (entre 5 y < 18 años) que tienen LH recaído o refractario.
- **C25003:** estudio en curso, fase 3, randomizado, abierto, designado para comparar la combinación de A + AVD (brentuximab vedotin + doxorubicina, vinblastina y dacarbazina) con la combinación ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) cuando se administra como tratamiento de primera línea en pacientes con LH clásico avanzado.
- **C25005:** estudio en curso, fase 1, abierto, de farmacocinética, para investigar metabolitos conocidos de MMAE en plasma y en orina en pacientes con LH refractario o recaído que reciben brentuximab vedotin, con o sin rifampicina, un potente inductor del CYP3 A4/5.
- **C25006:** estudio en curso, fase 4, abierto, rama única, de eficacia y seguridad en pacientes con LACGs refractario o recaído.
- **C25007:** estudio en curso, fase 4, abierto, rama única, de eficacia y seguridad en pacientes con LH recaído o refractario no elegibles para trasplante de médula ósea o tratamiento con múltiples agentes quimioterápicos.

Estudios clínicos adicionales y otras fuentes:

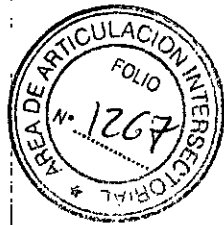
Por fuera del programa de estudios clínicos, otras fuentes han aportado datos de seguridad a este PGR:

- **SGN35 010:** permite a los pacientes del estudio SGN005 que presentaron progresión de la enfermedad tanto en la rama placebo del estudio SGN35 005 (pacientes con LH r/r) o con la rama control del estudio C25001 (pacientes con linfoma T cutáneo CD30 positivo) recibir tratamiento con brentuximab vedotin.
- **NPP** (programa para pacientes) el cual está siendo llevado a cabo en varios países, incluido Argentina. Hasta el momento de cierre de recepción de datos para este PGR, un total de 2399 pacientes recibieron \geq dosis de brentuximab vedotin.
- **Programa de acceso especial en Canadá:** administró \geq dosis de brentuximab a 53 pacientes antes de su cierre y a 36 pacientes por uso compasivo.

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SUNNYVALE, CA
DIRECCION REGIONAL

8722




- **Estudios esponsorados por el investigador**
- **Estudio MA25101**, que es un estudio de seguridad postautorización (PASS) en pacientes cobn LH r/r y LACGs r/r. Al momento de realizar este PGR, 39 pacientes habían recibido al menos 1 dosis de brentuximab vedotin.
- Reportes espontáneos provenientes del uso en países en los que el brentuximab vedotin es comercializado. Al momento de realizarse este PGR, 6488 pacientes en Estados Unidos, 119 pacientes en Canadá, 2644 pacientes en Europa, 393 pacientes provenientes de otros mercados (América Latina, Japón, Asia) recibieron brentuximab vedotin. De esta forma, globalmente, la exposición global acumulativa al brentuximab vedotin desde su primera autorización para comercialización es de 9744 pacientes en el contexto comercial.

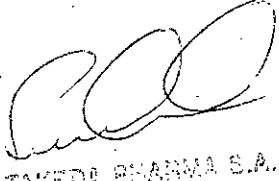
Exposición en estudios clínicos:

A continuación, se agrega un detalle de las dosis de brentuximab vedotin a que fueron expuestos los pacientes en los diferentes estudios:

Vista global de los esquemas terapéuticos de brentuximab vedotin y exposición a través de la población global de los estudios clínicos (N:2082)

Phase	Protocol Number	Dosing Regimen (a)	Median No. of Cycles	Median Total Dose (mg)	Indication (No. of Patient:)	No. of Patients Exposed to SGN-35	Person Time in Cycles
1	SGN35-0001	q3 wk (d1; 21)	4	587.0	ALCL (3), HL (42), Other (1)	45 (b)	224
1	SGN35-0002	q1 wk (d1, d3, d15; 18)	4	344.0	ALCL (5), HL (38), Other (1)	44	207
2	SGN35-0005	q3 wk (d1; 21)	9	1134.0	HL (102)	102	925
2	SGN35-0004	q3 wk (d1; 21)	7	939.0	ALCL (76), Other (3) (c)	58	476
3	SGN35-0005*	q3 wk (d1; 21)			HL (327)		
2	SGN35-0006	q3 wk (d1; 21)	6	355.3	ALCL (49), HL (35), Other (5)	113 (d)	963
1	SGN35-0007	q3 wk (d1; 21)	8	1133.4	ALCL (3), HL (48), Other (1)	52	470
1	SGN35-0008	q3 wk (d1; 21)	2	222.0	ALCL (5), HL (56), Other (2)	75 (e)	139
1	SGN35-0009	a2 wk (d1, d15; 28) (f)	6	350.0	HL (51)	51 (f)	282
1	SGN35-0111 (g)	q3 wk (d1; 21)	10	1246.0	ATL (2), ALCL (51), ATLL (2), EATL (1), PTCL-NOS (2)	59	414
2	SGN35-0112	q3 wk (d1; 21) (a)	3	408.5	ATL (13), DLBCL (96), EBV-associated DLBCL of the elderly (4), Other (14), FNCL (6), PTCL-NOS (2), FILD (1)	156	739
2	SGN35-0113	q3 wk (d1; 21)	2	359.0	Acute leukemia (ALL or ANL) (3), Acute leukemia or MDS - weekly dosing (5), Solid tumor (5)	83	365
3	SGN35-0114	q3 wk (d1; 21)	6	595.0	ATL (16), ALCL (41), ATLL (4), PTCL-NOS (2)	63	360
2	SGN35-0115	q3 wk (d1; 21) (d)	6.5	772.5	HL (40)	40 (f)	361
1/2	SGN35-0116	ONCE (j)	4	709.0		47	215
2	SGN35-0117	q3 wk (d1; 21) (k)	4	434.0	DLBCL (58)	57	149


Dra. CAREA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTI
DIRECTORA TÉCNICA

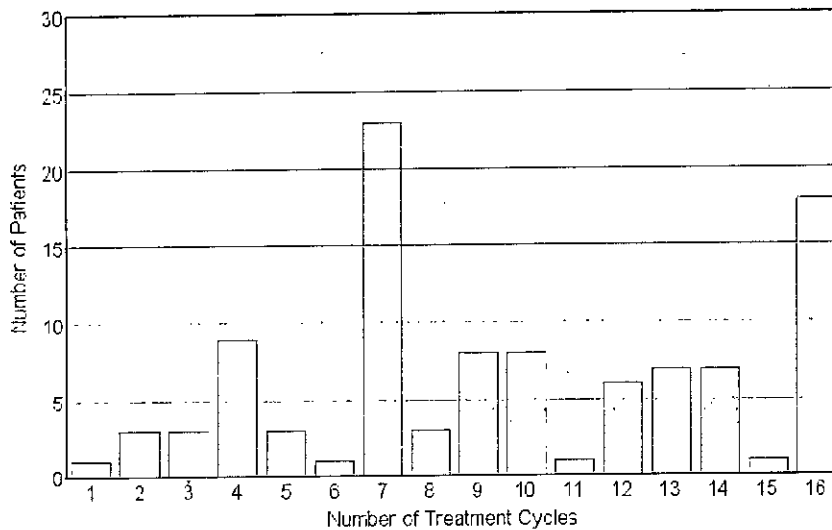
8722




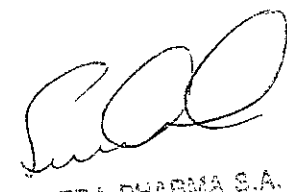
Phase	Protocol Number	Dosing Regimen (a)	Median No. of Cycles	Median Total Dose (mg)	Indication (No. of Patient:)	No. of Patients Exposed to SGN-35	Person Time in Cycles
1/2	SG035-IE-BC010068	q5 wk (d1; 21)	16	1280.5	ALCL (5), HL (14)	20	265
3	C25001*	q5 wk (d1; 21)			ALCL (19), Other (61) (1)		
1/2	C25002	q5 wk (d1; 21)	5	420.5	ALCL (7), HL (19)	26	175
3	C25003*	q2 wk (d1, d15; 28)			HL (49), Other (3)		
1	C25005	(m)	3.5		HL (12), Other (3)	18 (m)	67
		q5 wk (d1; 21)	3.5	491.3	HL (10), Other (3)	18	67
4	C25006	q5 wk (d1; 21)	6.5	722.3	Other (2)	2	13
4	C25007	q5 wk (d1; 21)	1	340.3	HL (14)	16	31

A lo largo del estudio pivotal de fase 2 la duración media y número de ciclos promedio de ebrentuximab vedotin por paciente fue de 26.7 semanas (rango entre 3.0 y 70) y 8 ciclos (rango 1-16). Los pacientes con LAGS recibieron tratamiento por un período más corto, (media 23.5 semanas) y de menos ciclos (7 ciclos) en el estudio SG035.0004 en relación con los pacientes con LH del estudio SG035 0003 (media de 27 semanas y 9 ciclos).

Duración del tratamiento: número de ciclos de brentuximab vedotin en pacientes con LH (SG035-0003)




 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.

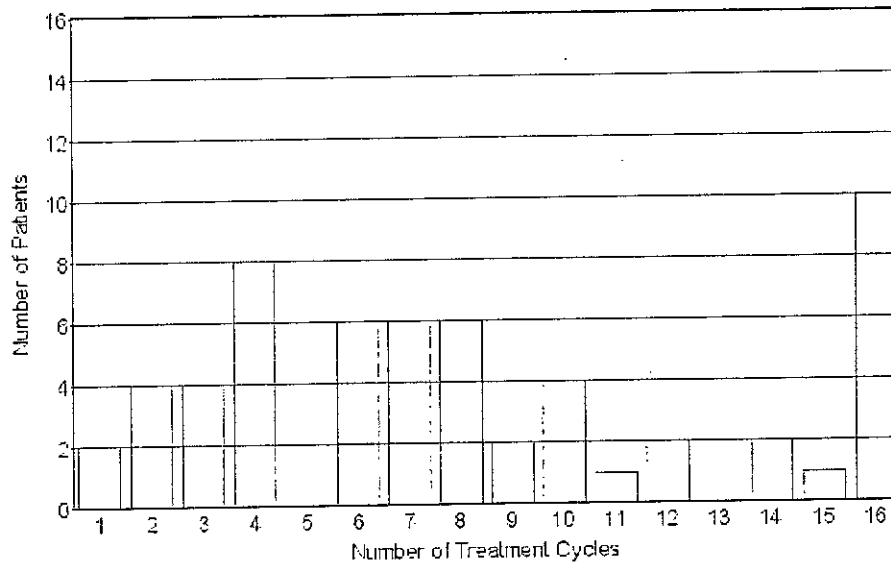

 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTER
 DIRECTORA TÉCNICA

3

8722



Duración del tratamiento: número de ciclos de brentuximab vedotin en pacientes con LACGs (SG035-0004)



Final data. Sources: Figure 14.3.1.1 of respective final study reports.

Características demográficas y otras características de los estudios de fase 2:

La población del estudio de fase 2 fue bien balanceada en relación a género, (51% hombres), la mayoría era de raza blanca (86%), eran generalmente ambulatorios, y eran capaces de realizar actividades por sí mismo, según la puntuación del Eastern Cooperative Oncology Group. 38% tenía una puntuación de 0 y 61% =1.

Región geográfica:

El estudio pivotal de fase 2 incluyó pacientes de Estados Unidos y Canadá (140 pacientes) y pacientes de la comunidad Europea (20 pacientes de Francia, Bélgica, Reino Unido e Italia)

Limitaciones en la detección de eventos adversos comunes a los programas de desarrollo clínico:

Con la finalidad de proteger a los pacientes que participan de los estudios, comúnmente se utilizan criterios de exclusión específicos en los estudios clínicos en oncología. Ciertas limitaciones en los estudios clínicos impiden predecir con certeza la eficacia y seguridad de un producto en la práctica diaria. Estas incluyen exclusiones intencionales o no intencionales de ciertas poblaciones de pacientes de los estudios clínicos. Los criterios de inclusión /exclusión pueden excluir pacientes con ciertas condiciones médicas concurrentes, uso concomitante de otras medicaciones y aquellos pacientes con formas polimórficas no identificadas de la condición médica primaria. Al excluir a estos pacientes, se podría reducir la aparición de eventos adversos potenciales en el contexto de los estudios clínicos.

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

Takeda Pharma S.A.
SOLICITUD DE REGISTRO
DE PRODUCTOS FARMACÉUTICOS

8722



Habilidad para detectar reacciones adversas	Limitación del programa de desarrollo clínico	Implicancias para la población target
Las que son raras o poco comunes ($\geq 1/1000$ a < 100)	Hasta el 18 de agosto de 2014 un total de 1123 pacientes recibieron ≥ 1 dosis de brentuximab vedotin en la población total de estudios clínicos (incluye estudios completados y en curso). De estos pacientes, 160 fueron incluidos en el estudio pivotal de fase 2 y recibieron una dosis de 1.8mg/kg.	Con una población expuesta de 1123 pacientes, aquellos EAs con una frecuencia $\geq 2.7/1000$ pueden ser razonablemente detectados basados en la Regla de Tres. El estudio MA25101 PASS, tien una muestra target de 500 pacientes, lo cual se basó en la necesidad de mayor información en relación a posibles EAs de interés. El tamaño de la muestra va a proporcionar un grado adecuado de precisión en relación a la posibilidad de ocurrencia de EAs de interés.
Debido a exposición prolongada	El prospecto recomienda que los pacientes que logran una enfermedad estable o mejor con brentuximab vedotin, reciban un mínimo de 8 ciclos y un máximo de 16 (1 año de tratamiento) En el estudio pivotal de fase 2, 18 pacientes con LH (18%) y 10 pacientes con LACGs (17%) recibieron 16 ciclos de brentuximab vedotin. El promedio de ciclos recibido fue de 9 y 7 respectivamente. Al momento de realizar este PGR el número máximo promedio de ciclos fue de 16 en cualquier estudio clínico (1 año de exposición)	El conocimiento del efecto de la exposición prolongada al brentuximab vedotin es limitada. La seguridad a largo plazo (≥ 6 ciclos) fue estudiada sólo en un subgrupo de pacientes. El perfil de seguridad relacionado con la exposición a largo plazo será definida en la exposición post autorización, en PASS y en estudios clínicos en curso.
Que tienen una latencia prolongada	Una mayoría de los pacientes que recibieron brentuximab vedotin en estudios clínicos habían experimentado progresión de la enfermedad luego de varias líneas de tratamiento; como resultado, los tiempos de sobrevida proyectados y	Los EAs de inicio tardío es poco probable que puedan ser detectados en los estudios clínicos. En las indicaciones actuales, los pacientes que reciben brentuximab vedotin son pacientes que han sido expuestos a otros tratamientos previsto, por lo que es difícil

Dr. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

SECRETARÍA DE ARTICULACIÓN INTERSECTORIAL
SECRETARÍA DE ARTICULACIÓN INTERSECTORIAL

	<p>observados fueron limitados. Las 2 indicaciones actualmente aprobadas son para los mismos tipos de pacientes de los estudios clínicos. Por este motivo, los datos de los estudios clínicos serían informativos en relación al riesgo de EAs de inicio tardío.</p>	<p>determinar la relación de estos EAs con el brentuximab vs las otras terapias. El estudio SGN35 014, de brentuximab vedotin en primera línea de tratamiento, en combinación, va a permitir identificar EAs relacionados con el brentuximab y que tienen una aparición tardía.</p>
--	--	---

Efecto de los criterios de exclusión en el plan de desarrollo clínico:

Los principales criterios de exclusión de los estudios clínicos fueron determinados para asegurar que el perfil de seguridad del brentuximab vedotin y para proteger a los pacientes.

Los criterios de exclusión más relevantes de los estudios clínicos con brentuximab vedotin se detallan a continuación:

- Pacientes con enfermedad cardíaca sintomática, como disfunción ventricular izquierda, enfermedad arterial coronaria, o arritmias, en caso que, según criterio del investigador, puedan interferir con la valoración o con la seguridad de la droga.
- Pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva clase III o IV según clasificación de la NYHA.
- Paciente con antecedentes de otra enfermedad maligna primaria que no está en remisión por al menos 3 años. Las siguientes malignidades fueron exceptuadas de los 3 años: cáncer de piel no melanoma, cáncer de próstata localizado tratado de manera curativa con antígeno prostático específico no detectable, carcinoma cervical in situ por biopsia o lesión intraepitelial escamosa por Papanicolaou
- Pacientes con enfermedad cerebral o meníngea conocida
- Pacientes con antecedentes de cirrosis
- Pacientes con cualquier infección viral, bacteriana, micótica, que requiera tratamiento antibiótico sistémico al menos 4 semanas previas al inicio de la primera dosis
- Pacientes utilizando otro tratamiento antineoplásico o droga experimental.
- Pacientes con hipersensibilidad conocida a proteínas recombinantes, proteínas murinas o a cualquier excipiente contenido en la formulación de la droga.
- Pacientes con demencia o estatus mental alterado que pudiera impedir el entendimiento y firma del consentimiento informado.
- Mujeres embarazadas o en período de lactancia.

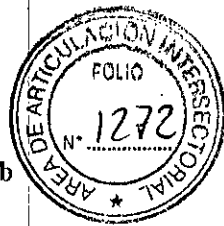
El prospecto aprobado por la comunidad Europea contiene 2 contraindicaciones para el uso de brentuximab vedotin:

1. Hipersensibilidad a la sustancia activa o a algunos de los excipientes listados en el prospecto
2. Uso combinado de bleomicina y brentuximab vedotin.

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA GUTIERREZ
DIRECTORA TÉCNICA

8722



Criterios de exclusión que NO tienen contraindicación para el uso de brentuximab vedotin:

Criterio	Motivo para ser criterio de exclusión	Justificación para No ser una contraindicación
Pacientes con alteración cardiovascular	Para comprender con certeza cualquier impacto del brentuximab vedotin sobre el aparato cardiovascular	En la ausencia de cualquier signo cardiovascular, es poco probable que el brentuximab vedotin tenga algún impacto adverso. La población target tiene limitadas opciones terapéuticas.
Paciente con antecedentes de otra enfermedad maligna primaria que no está en remisión por al menos 3 años.	La recurrencia o progresión de otra enfermedad maligna puede interferir con la interpretación de los resultados de los estudios de eficacia y seguridad	El médico tratante es quien mejor puede evaluar el riesgo/beneficio para cada paciente en particular. El estudio PASS permitirá evaluar el impacto del brentuximab en pacientes con otras malignidades primarias.
Pacientes con enfermedad cerebral o meníngea conocida	Una enfermedad cerebral o meníngea tiene un pronóstico muy pobre y no permite evaluar con certeza el impacto terapéutico de la droga.	La población target tiene limitadas opciones terapéuticas. El médico tratante es quien mejor puede evaluar el riesgo/beneficio para cada paciente en particular.
Pacientes con disfunción hepática o renal	Para evaluar con certeza el impacto del brentuximab vedotin sobre la función hepática y renal. Para evaluar con precisión la farmacocinética de la droga.	Pacientes con insuficiencia hepática y renal fueron incluidos en el estudio SGN35 008 (parte B). los resultados de este estudio indican que la exposición al MMAE aumenta x 2.3 en pacientes con disfunción hepática y 1.9 con disfunción renal severa (cl.creatinina <30ml/min). Se recomienda una reducción de la dosis de inicio en estos pacientes. Los médicos son instruidos para que monitoreen cuidadosamente a los pacientes con disfunción hepática y renal severa
Pacientes con cualquier infección viral, bacteriana, micótica, que requiera tratamiento antibiótico	Para garantizar la seguridad del paciente y para no interferir con valoraciones de seguridad de la droga.	La población target tiene limitadas opciones terapéuticas. El médico tratante es quien mejor puede

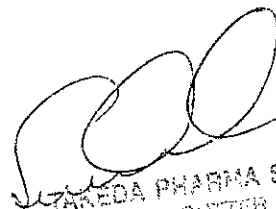
Dr. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SOMIA SUTOP
DIRECTOR TECN. CA

8722



sistémica al menos 4 semanas previas al inicio de la primera dosis		evaluar el riesgo/beneficio para cada paciente en particular.
Pacientes utilizando otro tratamiento antineoplásico o droga experimental.	La administración concomitante de otros tratamientos puede interferir con la interpretación de los resultados de los estudios de eficacia y seguridad	El tratamiento con múltiples drogas no está en la indicación del prospecto; sin embargo no está aún demostrada la seguridad del uso concomitante del brentuximab vedotin con otros agentes. Esto está siendo evaluado en estudios clínicos en curso.
Pacientes con demencia o estatus mental alterado que pudiera impedir el entendimiento y firma del consentimiento informado.	Criterio de exclusión estándar basado en razones éticas	Basados en normas de ética estándar, se infiere que el médico obtendrá un consentimiento por parte del paciente /cuidador/familiar.
Pacientes pediátricos	Criterio de exclusión estándar basado en razones éticas	En la limitada experiencia en población pediátrica de los estudios clínicos, no hay una preocupación de seguridad concreta. El estudio en pediatría (PIP) ya fue aprobado.
Mujeres embarazadas o en período de lactancia	Criterio de exclusión estándar basado en razones éticas	A pesar de que las evidencias de los estudios preclínicos sobre un posible riesgo para el feto, deberá evaluarse el beneficio de salvar la vida de la madre.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIPLOMADA TÉCNICA


 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.

3

8722



Conclusiones sobre las poblaciones no estudiadas y otras limitaciones del programa de desarrollo clínico:

Preocupaciones de seguridad debido a limitaciones de los estudios clínicos

Preocupación de seguridad	Comentario	Preocupación relevante?
Seguridad pediátrica	Plan de investigación de seguridad pediátrica (PIP) ya aprobado	SI
Seguridad en edad avanzada	No se anticipa un riesgo incrementado, pero se recabarán datos del estudio PASS	SI
Seguridad en pacientes con disfunción cardíaca, hepática y renal	No existe riesgo anticipado en pacientes con disfunción cardíaca. Pacientes con insuficiencia hepática y renal fueron incluidos en el estudio SGN35 008 (parte B). Los resultados de este estudio indican que la exposición al MMAE aumenta x 2.3 en pacientes con disfunción hepática y 1.9 con disfunción renal severa (cl.creatinina <30ml/min). Se recomienda una reducción de la dosis de inicio en estos pacientes. Los médicos son instruidos para que monitoreen cuidadosamente a los pacientes con disfunción hepática y renal severa	SI
Seguridad a largo plazo	No se anticipa un riesgo, pero se hará un seguimiento a través del sistema de fármaco y vigilancia	SI

TAKEDA PHARMA S.A.
CORPORATE
DIRECTORA TÉCNICA

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

8722



Exposición post autorización por fuera del contexto de estudios clínicos:

El brentuximab vedotin ya fue aprobado en 45 países.

Globalmente la exposición acumulativa desde la primera autorización del brentuximab vedotin para comercialización es de aproximadamente 9744 pacientes. Al momento de realizarse este PGR, 6488 pacientes en Estados Unidos, 119 pacientes en Canadá, 2644 pacientes en Europa, 393 pacientes provenientes de otros mercados (América Latina, Japón, Asia) recibieron brentuximab vedotin.

Exposición post autorización en poblaciones no estudiadas:

Las características demográficas y otros detalles de los apcientes expuestos al brentuximab vedotin en el contexto comercial no están disponibles. Sin embargo, se han recibido de reportes espontáneos, 10 casos de utilización de brentuximab vedotin en pacientes pediátricos (<18 años)

Exposición postautorización off label:

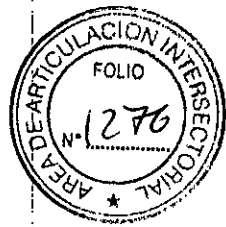
Datos de exposición off label no están disponibles. Sin embargo, a partir de reprotres de EAs, se han detectado las siguientes indicaciones off label:

<u>Indicación off label</u>	<u>Número de casos detectados</u>
<u>Micosis fungoide</u>	<u>10</u>
<u>Linfoma anaplásico de células grandes T y células tipo nulas</u>	<u>3</u>
<u>Indicación desconocida</u>	<u>3</u>
<u>Trastorno linfoproliferativo</u>	<u>2</u>
<u>Enfermedad injerto vs huésped</u>	<u>2</u>
<u>Micosis fungoide refractaria</u>	<u>2</u>
<u>Linfoma No hodgkin</u>	<u>2</u>
<u>Linfoma periférico de células T no especificado</u>	<u>2</u>
<u>Linfoma de células T angioinmunoblástico</u>	<u>1</u>
<u>Linfoma de células B</u>	<u>1</u>
<u>Neoplasia cutánea de células T CD30+</u>	<u>1</u>
<u>Linfoma difuso de células grandes B</u>	<u>1</u>
<u>Sarcoma histiocítico</u>	<u>1</u>
<u>Enfermedad Hodgkin</u>	<u>1</u>
<u>Linfoma plasmablástico</u>	<u>1</u>
<u>Linfoma mediastinal primario de células grandes B</u>	<u>1</u>
<u>Síndrome de Sezary</u>	<u>1</u>
<u>Leucemia prolinfocítica de células B</u>	<u>1</u>

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA CORTES
DIRECTORA TECNICA

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

8722



Exposición en estudios epidemiológicos

Estudio	Objetivos	Población	Duración	Número de pacientes	comentario
MA 25101 Estudio observacional de la seguridad de brentuximab vedotin en LH r/r y LACGs r/r CD30 +	Mayor evaluación de la población aprobada: - Perfil de seguridad global - Factores de riesgo potenciales para neuropatía	LH r/r LACGs r/r	Reclutamiento: 3 años Seguimiento ≥ 2 años Duración total: 5 años	500 A la fecha: 39	En curso

REACCIONES ADVERSAS:

Nueva información de seguridad desde la última versión del PGR:

Temas de seguridad 1

Descripción	Pancreatitis aguda
Fuente de la evidencia	La pancreatitis aguda ha sido reportada en pacientes tratados con brentuximab vedotin y contribuyó a algunos casos fatales reportados fuera del programa de desarrollo clínico. (ver sección riesgos potenciales identificados)
Se proponen nuevos estudios para el plan de FV	SI
Se proponen nuevas acciones de minimización de riesgo?	SI

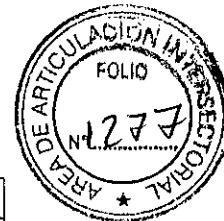
Tema de Seguridad 2

Descripción	Hepatotoxicidad
Fuente de la evidencia	Aproximadamente 1% de los pacientes tratados con brentuximab vedotin en el contexto de estudios clínicos y en el ámbito comercial han tendido un EA relacionado con trastornos hepato biliarios. La mayoría de estos eventos ocurrieron luego de 1 ó 2 ciclos. Los eventos fueron caracterizados por elevación leve a moderada de ALAT y ASAT, asintomáticos. (ver sección riesgos potenciales identificados)
Se proponen nuevos estudios para el plan de FV	SI
Se proponen nuevas acciones de minimización de riesgo?	SI

TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTORI
QUELIZADA

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

8722



Tema de Seguridad 3

Descripción	Toxicidad Pulmonar
Fuente de la evidencia	Se han reportado casos de toxicidad pulmonar en pacientes que recibieron brentuximab vedotin y que no recibieron bleomicina. En el estudio pivotal de fase 2 SG035003, se reportaron 7 casos de toxicidad pulmonar en pacientes que recibieron brentuximab vedotin, 5 no serios y 2 csos fueron considerados grado 3 -4. (ver sección riesgos potenciales identificados)
Se proponen nuevos estudios para el plan de FV	SI
Se proponen nuevas acciones de minimización de riesgo?	SI

DETALLES DE RIESGOS IMPORTANTES IDENTIFICADOS Y POTENCIALES A PARTIR DEL DESARROLLO CLÍNICO Y DE LA EXPERIENCIA POST COMERCIALIZACIÓN (INCLUYENDO NUEVOS RIESGOS)

Las principales toxicidades reportadas del medicamento durante los estudios clínicos y luego de su comercialización fueron las siguientes:

RIESGOS IMPORTANTES IDENTIFICADOS

o Leucoencefalopatía multifocal progresiva:

Se han informado casos de LMP en pacientes que recibían este tratamiento después de varios regímenes quimioterapéuticos previos. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central originada por la reactivación del virus John Cunningham (VJC) latente, que es a menudo mortal.

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

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

No se observaron casos de LMP en los estudios de fase 1 y 2. Se observó 1 caso fatal de LMP en la opción de seguimiento abierto del estudio SGN 010. La incidencia en estos estudios fue de 1 /644 pacientes.

Hasta agosto de 2014 un total de 7 casos de LMP fueron reportados; todos ocurrieron fuera del conetxto de studios clínicos. De los 7 casos, 6 fueron fatales, 4 debidos a la LMP y 2 debido a otras causas. La tasa de LMP con brentuximab permanece constante y no es superior a la tasa publicada de LMP en pacientes con enfermedades mieloproliferativas tratados con quimioterapia.

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda-Pharma S.A.

Incidencia /prevalencia de la LMP: No se conoce la incidencia /prevalencia de la LMP en pacientes con linfoma. Sin embargo, un estudio reciente con limitaciones, reportó una incidencia de LMP en pacientes con Linfoma no Hodgkin de 8.3 /100.000 pacientes por año.

Grupos de riesgo: pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con neutropenia, leucopenia o enfermedades autoinmunes, pacientes con linfoma Hodgkin, pacientes que recibieron quimioterapia, corticoides, radiación o trasplante de células madre.

Factores de riesgo para LMP: pacientes inmunocomprometidos, incluyendo pacientes con neutropenia, leucopenia o enfermedad autoinmune, apcientes con linfoma, pacientes que recibieron tratamiento con quimioterapia, terapia inmunosupresora, corticoides, radioterapia, trasplante de médula ósea.

Los mecanismos responsables del desarrollo de LMP y los factores responsables de la reactivación del virus JC durante el tratamiento con Adcetris se desconocen.

No es posible identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar LMP con el tratamiento con Adcetris.

o **Toxicidad pulmonar en combinación con bleomicina:**

El estudio SGN35-009 es un estudio de fase I realizado para investigar al brentuximab vedotin + ABVD o AVD como tratamiento de primera línea del LH. Fue observada toxicidad pulmonar no infecciosa en 10 de los 25 (40%) pacientes reclutados en la rama ABVD. No se ha observado hasta el momento toxicidad pulmonar en la rama brentuximab + AVD.

En función de la información obtenida a partir de este ensayo clínico, se desaconseja la administración concomitante de brentuximab vedotin y bleomicina.

El tratamiento con bleomicina puede causar daño a los tejidos, incluidos los de la piel y del pulmón, que no tengan la enzima bleomicina hidrolasa. Se estima que los radicales libres y las citocinas causan daño endotelial que da lugar a cambios pulmonares. La toxicidad pulmonar inducida por la bleomicina puede desarrollarse durante el tratamiento, si bien ha sido también informada hasta 6 meses después de su finalización.

Los síntomas y los hallazgos son inespecíficos y pueden incluir casos de disnea y de tos seca. La prevalencia de la toxicidad pulmonar inducida por la bleomicina se encuentra en el orden del 2% al 46%, con una tasa de mortalidad que puede llegar al 27%.

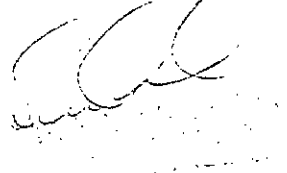
La monoterapia de brentuximab vedotin no se asocia a riesgo significativo de toxicidad pulmonar.

o **Neuropatía periférica sensorial y motora:**

Las neuropatías periféricas, ya sean sensoriales o motoras, han aparecido como un efecto adverso neuromuscular de importancia clínica en el curso de los ensayos clínicos con brentuximab vedotin.

Las NP pueden estar asociadas a una exposición acumulada a brentuximab vedotin. Los efectos adversos neuropáticos van desde parestesias distales leves, que afectan los dedos de las manos y los pies, hasta debilidades motoras francas. El componente citotóxico de brentuximab vedotin es un potente agente antitubulínico; por ende, las NP observadas en los ensayos clínicos son coherentes con un efecto de clase de los inhibidores de los microtúbulos.

El mecanismo propuesto es la descomposición de los microtúbulos en los axones. Los trastornos preexistentes y los factores de riesgo de la población bajo tratamiento pueden influir en la incidencia y el tipo de neuropatía asociada con los agentes quimioterapéuticos, la pérdida del flujo axoplásmico y la consecuente posible lesión neurítica. Los pacientes con LH o LACG en recaída o refractario pueden sufrir neuropatías preexistentes causadas por tratamientos anteriores con quimioterapias neurotóxicas, como vinblastina y vincristina en ABVD

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

(doxorubicina, bleomicina, vinblastina, dacarbazina) y CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, prednisona), que constituyen regímenes de primera línea para el LH y el LACG, respectivamente. Adicionalmente, se han informado casos de polineuropatía desmielinizante, neuropatía inflamatoria y neuropatía paraneoplásica de origen desconocido en LH y LNH. En una evaluación integral de la incidencia de las neuropatías en 150 pacientes con linfoma sin considerar a los pacientes con neuropatías ocasionadas por quimioterapia o anticuerpos antimielínicos, 26 pacientes (17%) tuvieron neuropatías no inducidas por los fármacos. La mitad de los pacientes, todos ellos con LNH indolente o no agresivo, sufrieron radiculopatías o mononeuropatías axonales múltiples. En cuanto a la otra mitad, todos ellos pacientes con LH, se vieron afectados por polineuropatía desmielinizante. Así, la neuropatía desmielinizante es una complicación reconocida del LH, si bien la fisiopatología no ha sido caracterizada, además de la neuropatía posiblemente relacionada con el propio linfoma o con antecedentes de exposición a agentes quimioterapéuticos que puedan contribuir a la aparición de una neuropatía. El hipotiroidismo es un factor de riesgo en sí mismo que tiene lugar con frecuencia en pacientes con LH tratados con terapia radiante. Dado que las NP pueden ser ocasionadas por factores de riesgo y trastornos preexistentes, la quimioterapia y el linfoma subyacente, no es posible definir el riesgo para cada paciente ni el curso de resolución para un paciente en particular.

El brentuximab vedotín puede causar neuropatía que es sensorial en la mayoría de los casos.

La PN, en especial la grado 3 es efecto de la exposición acumulativa al brentuximab vedotín. La mayoría de las neuropatías en los estudios fase 1/2 y fase 2 fueron grado 1 y 2. Neuropatía grado 3 fue observada en el 10% de los pacientes de los estudios fase 1/2. En total, la PN fue reportada en 4% de los pacientes de los estudios fase 2. La neuropatía fue reversible en la mayoría de los casos por reducción de dosis, retraso de la dosis o discontinuación. El tiempo medio de resolución o mejoría desde el inicio de los síntomas fue de 16.1 semanas.

Incidencia / prevalencia de la neuropatía:

En una evaluación en 150 pacientes con linfoma, que excluyó a pacientes con neuropatía secundaria a quimioterapia y o anticuerpos anti mielina, 17 % tuvieron PN no inducida por drogas.

Los grupos de riesgo serían los pacientes con exposición previa a agentes quimioterápicos neurotóxicos, con injuria neural subclínica, antecedentes de diabetes, alcoholismo, hipotiroidismo.

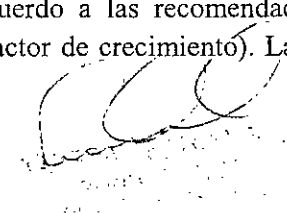
Entre los pacientes con linfoma, los factores de riesgos específicos de la enfermedad incluyen neuropatías paraneoplásicas, vasculíticas o paraproteinélicas.

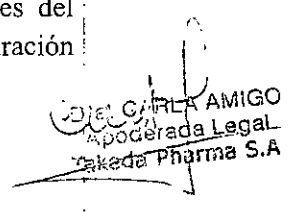
No es posible predecir cuáles son los pacientes con mayor riesgo de padecer NP bajo el tratamiento con Adecetris. Los pacientes deberán ser monitoreados para detectar síntomas de neuropatía, principalmente sensorial.

En el prospecto, sección precauciones y advertencias se aconseja monitorear a los pacientes para detectar síntomas de neuropatía, como parestesias, hipoestesia, hiperestesia, dolor neuropático, sensación de quemazón. Los pacientes que experimentan neuropatía grado 2 ó 3, requerirán retardo de la siguiente dosis, con reducción de la dosis. Aquellos pacientes con neuropatía grado 4 deben discontinuar el tratamiento.

○ Neutropenia:

La neutropenia fue un evento adverso relativamente común, con una incidencia del 21% en los estudios de fase 2. Se observaron neutropenia grado 2 y grado 3 en el 13 y 7 % de los pacientes respectivamente. La neutropenia fue bien manejada de acuerdo a las recomendaciones del protocolo para toxicidad hematológica (retraso de la dosis-factor de crecimiento). La duración


 CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A

8722



media de la neutropenia grado 3-4 fue limitada (1 semana) y sólo 3 pacientes tuvieron neutropenia grado 4 que duró más de 7 días. Menos de la mitad de los pacientes con neutropenia tuvieron temporalmente infección asociada; la mayoría de éstas siendo grado 1 y 2.

La incidencia /prevalencia de neutropenia inducida por quimioterapia en un estudio con 115 pacientes con LH, de una edad media de 36 años y que recibieron tratamiento con ABVD fue del 28 al 43 % en grado 3 y del 24 al 32 % en grado 4.

Factores de riesgo: trasplante autólogo previo, quimioterapia previa, neutropenia al inicio del tratamiento. No fue posible identificar a los pacientes con riesgo de desarrollar neutropenia con Adcetris. Puede ocurrir neutropenia prolongada (más de una semana) grado 3 o 4 con Adcetris. Los pacientes deben ser monitoreados antes de cada dosis. Debe retrasarse la administración de Adcetris en caso de neutropenia grado 3 y 4 hasta que se normalicen los valores o hasta que se transformen en grado 2 o menor.

No pueden identificarse los pacientes que podrían presentar neutropenia con brentuximab vedotin.

o **Neutropenia febril:**

El riesgo de neutropenia febril en pacientes oncológicos en tratamiento quimioterápico aumenta con la duración de la neutropenia y con el grado de daño de mucosa. La incidencia es mayor en pacientes en tratamiento con múltiples agentes quimioterápicos, debido a que la toxicidad acumulada de múltiples drogas pueden incrementar el tiempo de neutropenia como el daño de mucosa. Otro factor de riesgo que puede incrementar el riesgo de neutropenia febril es el estadio avanzado de la enfermedad maligna de base, edad más avanzada, mayor superficie corporal, pobre respuesta al tratamiento, pobre estado nutricional.

No se observaron eventos de neutropenia febril en los estudios pivotaes de fase 2. Al momento de realizar este RMP, 102 pacientes (5%) de los estudios de desarrollo clínico reportaron neutropenia febril. Fuera de esta población se reportaron 56 EAs de neutropenia febril, incluyendo 2 casos fatales.

No se han podido identificar los pacientes destinados a desarrollar neutropenia febril. La instauración precoz de tratamiento antibiótico de amplio espectro disminuye la mortalidad por neutropenia febril.

La neutropenia febril es rara en pacientes tratados con Adcetris; no obstante, en el prospecto, sección precauciones y advertencias se aconseja monitorear el estado del hemograma antes del tratamiento con brentuximab vedotin. Los pacientes deben ser monitoreados de cerca por fiebre y tomar las medidas médicas que se consideren apropiadas en caso de aparición de neutropenia febril.

o **Trombocitopenia:**

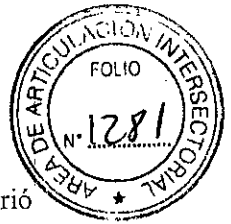
La trombocitopenia fue reportada como un evento relacionado con la medicación en el 10% de los pacientes en los estudios pivotaes de fase 2. Trombocitopenia grado 3 y 4 ocurrieron en el 7 y 3% de los pacientes respectivamente. Uno de los 5 pacientes con trombocitopenia grado 4 tuvo un evento hemorrágico.

Los pacientes en riesgo para desarrollar trombocitopenia son: aquellos que recibieron tratamiento con múltiples agentes quimioterápicos y trasplante autólogo previo, disminución del recuento de plaquetas al inicio del tratamiento

No se pueden identificar a aquellos pacientes que van a desarrollar trombocitopenia con brentuximab vedotin.

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada-Legal
Takeda Pharma S.A.

0992



o **Anemia:**

La incidencia global de anemia en los estudios de fase 2 fue del 9%. Anemia grado 3 y 4 ocurrió en el 6 y 1% de los pacientes. La anemia es uno de los eventos adversos más comunes de los pacientes con cáncer. Se estima que el 40% lo padece. Se reportaron 3 pacientes con anemia de los cuales dos fueron moderadas y una fue considerada severa.

Los pacientes en riesgo para desarrollar anemia son: aquellos que recibieron tratamiento con múltiples agentes quimioterápicos y trasplante autólogo previo, disminución del hematocrito, hemoglobina y del recuento de hematíes al inicio del tratamiento

No se pueden identificar a los pacientes que van a desarrollar anemia con brentuximab vedotin. El prospecto recomienda realizar recuento de glóbulos rojos, hemoglobina y hematocrito antes de realizar cada infusión con brentuximab vedotin.

o **Infecciones incluyendo bacteriemia, sepsis y shock séptico:**

Fueron observadas infecciones, incluyendo bacteriemia, sepsis y shock séptico en el 58% de pacientes en estudios clínicos de fase 2. La mayoría fueron eventos grado 1 y 2 y ocurrieron con una frecuencia comparable a la reportada en poblaciones similares. Ningún paciente debió discontinuar el tratamiento. La infección reportada con mayor frecuencia incluyendo bacteriemia, sepsis y shock séptico fue infección respiratoria de vías aéreas superiores grado 1 o grado 2. La incidencia de neumonía fue menor que la reportada en la literatura médica para poblaciones similares.

Solamente se han reportado infecciones de grado 3 y o grado 4 en el 10 % de los pacientes. En un estudio clínico de fase 1 (SG0-035 -001), un paciente con Linfoma Hodgkin murió por causa de neutropenia febril y shock séptico, se presume que el diagnóstico es éste, dado que todos los cultivos dieron negativos para el hallazgo de gérmenes. La muerte se produjo aproximadamente tres semanas después de la aplicación de brentuximab vedotin, iniciándose el evento el día número 7 post infusión. El investigador ha considerado estos eventos como relacionados a la medicación.

Las infecciones virales y fúngicas fueron observadas con mayor frecuencia en pacientes con LH que en los pacientes con LACG.

No es posible identificar los pacientes con mayor riesgo de padecer infecciones luego de la exposición a Brentuximab vedotin. Fueron reportadas infecciones serias en pacientes que recibieron brentuximab vedotin, incluyendo neumonía, bacteriemia estafilocócica y herpes zoster. El prospecto recomienda monitorear cuidadosamente a los pacientes para detectar precozmente la aparición de infecciones e implementar tratamiento antibiótico.

o **Infecciones oportunistas:**

Se han observado en el 13% de los pacientes en un estudio clínico de fase 2, siendo la mayoría de los eventos de grado 1 y grado 2; ningún evento ha sido fatal. En la población de estudios clínicos se han reportado 2 fatales casos de infecciones oportunistas; fuera de esta población, 4 eventos con desenlace fatal se han reportado (aspergilosis, citomegalovirus, falla multiorgánica con distress respiratorio y pneumocystosis con linfopenia). En el caso del pneumocystis, el caso no fue atribuido al brentuximab por parte del médico tratante.

No es posible identificar a los pacientes que van a desarrollar una infección oportunista. En el prospecto, sección precauciones y advertencias se recomienda como medida de prevención que los pacientes tratados con brentuximab vedotin sean monitoreados cuidadosamente durante el tratamiento y estar alerta de los signos y síntomas de una infección oportunista seria. Se recomiendan análisis sanguíneos, antibióticos en forma preventiva y tratamiento rápido anti infeccioso en caso de que ocurra una infección.

Dra. CARLA AMIGO
-Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

o **Reacciones relacionadas con la infusión (RRI):**

Los tratamientos con productos biológicos y derivados de proteínas se han asociado con reacciones típicamente derivadas de la infusión. Estas son mediadas por una respuesta inmune y pueden ser alérgicas (mediadas por anticuerpos) y no alérgicas en su naturaleza y dependen de las concentraciones plasmáticas pico alcanzadas durante la infusión..

Las reacciones mediadas por anticuerpos tienden a aumentar con las sucesivas administraciones ante la ausencia de un pretratamiento. Las reacciones anafilácticas son reacciones causadas por degranulación de los mastocitos o basófilos mediadas por inmunoglobulinas (IgE) y requieren sensibilización previa o exposición previa al antígeno. Estas reacciones ocurren minutos o hasta horas después de la infusión y pueden ser fatales. Los síntomas típicos incluyen urticaria, angioedema, hipotensión dolor abdominal, síncope, ansiedad y broncoespasmo.

Las reacciones anafilactoides son clínicamente similares a las anafilácticas pero no son mediadas por IgE y se producen por degranulación directa de los mastocitos. La liberación de citoquinas es un tipo de reacción anafilactoide debido a citoquinas liberadas tanto por la célula efectora como por la célula cancerígena. Los síntomas ocurren luego de la primera infusión y consisten en fiebre, escalofríos, cefalea, náuseas, fatiga e hipotensión.

A pesar de que existen datos considerables sobre las reacciones relacionadas con la infusión (RRI) de anticuerpos monoclonales, menos se sabe sobre las RRI de anticuerpos monoclonales conjugados. En adición, el surfactante polisorbato 80, un componente en la formulación del brentuximab vedotin, ha sido implicado en las reacciones de hipersensibilidad al taxano docetaxel. Las reacciones a los taxanos son clínicamente similares a las reacciones de hipersensibilidad tipo I, pero la evidencia sugiere que no son mediadas por IgE y que serían mediadas por histamina. Las reacciones a taxanos son generalmente reacciones inmediatas y ocurren después de la primera o segunda infusión.

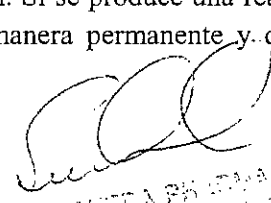
La incidencia de RRI asociadas con un producto dado varían según la susceptibilidad del paciente (historia de alergia), medicaciones concomitantes, tipos de cáncer, velocidad de infusión, y utilización de tratamientos pre medicación. La comparación entre RRI con productos diferentes se confunden por las inconsistencias en criterios/terminología, criterios de severidad, número total de ciclos, y tiempo para el inicio de la reacción. Eventos adversos considerados por el investigador como posibles RRI fueron reportados en el 11 % de los pacientes en los estudios de fase 2. Un porcentaje similar fue observado en los estudios de fase 1. Casi todos fueron leves a moderados en severidad y la mayoría ocurrió en los primeros 2 ciclos. Los síntomas más frecuentemente reportados fueron escalofríos, náuseas, disnea, prurito y tos.

Dos eventos de reacción anafiláctica fueron reportados en un estudio clínico de fase 1, uno de los eventos requirió la discontinuación del medicamento. El otro paciente continuó el tratamiento con brentuximab vedotin y se le suministro profilaxis para las reacciones relacionadas a la infusión


En los estudios de fase 2, una incidencia más elevada de RRI fue observada en pacientes que dieron negativos para anticuerpos antiterapéuticos (AAT) en el basal y que dieron persistentemente positivos luego de la administración, con respecto a los pacientes que dieron AAT negativos o transitoriamente positivos luego de la infusión.

Como se detalla en el prospecto, en precauciones y advertencias de empleo, los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante y después de la infusión. Si se produce una reacción anafiláctica, el brentuximab vedotin deberá ser suspendido de manera permanente y deberá instaurarse la medicación apropiada.

S



TAKEDA PHARMA S.A.
SECRETARÍA
EMERGENCIAS TÉCNICAS


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.



Si se produce una RRI, deberá interrumpirse la administración del brentuximab vedotin, la infusión puede ser comenzada a una velocidad menor luego de la resolución de los síntomas. Los pacientes que han experimentado una RRI deberán ser premedicados antes de la próxima infusión. La premedicación puede incluir paracetamol, un antihistamínico y un corticoide. Las RRI son más frecuentes y más severas en pacientes con anticuerpos antibrentuximab.

o **Hiperglucemia**

En los estudios pivotaes de fase 2, se reportó hiperglucemia en el 7% de los pacientes. Los eventos fueron reportados como grado 3 en severidad en 4% de los pacientes. No hubo reportes de hiperglucemia grado 4. Nueva hiperglucemia o aumento a grado 3 ocurrió en 6% de los pacientes de estos estudios. En general, la hiperglucemia se desarrolla tempranamente, luego de la 1ª ó segunda dosis. Todos los pacientes que desarrollaron hiperglucemia tenían un elevado BMI al inicio del estudio y algunos tenían hiperglucemia antes de iniciar el tratamiento con brentuximab vedotin.

En todos los pacientes que desarrollaron hiperglucemia, ésta fue controlada con dosis convencionales de insulina o hipoglucemiantes orales.

o **Síndrome de Stevens-Johnson/ necrólisis epidérmica tóxica**

El síndrome de Stevens Johnsons (SJS) es un tipo de reacción de hipersensibilidad que ocurre secundaria a infecciones o medicaciones. La mayoría son causados por medicamentos, entre ellos sulfas, barbitúricos, anticonvulsivantes, ciertos antiinflamatorios o alopurinol. La causa exacta y la fisiopatología se desconocen pero estaría involucrado un daño a los vasos sanguíneos seguido de daño tisular.

En la población de fase 2, 4 casos de SJS fueron reportados (3%), pero sólo uno identificado como SJS. Todos los casos menos 1 fueron grado 1 o grado 2. El único caso serio de SJS, era de un paciente que recibió brentuximab vedotin junto con naproxeno. El paciente también recibía cefalexina, alprazolam, zolpidem, valacyclovir, prednisona oral, nistatina /triamcinolona tópica. El paciente fue hospitalizado y el tratamiento con brentuximab vedotin fue discontinuado.

En la población total de estudios clínicos, se reportaron 2 casos de SJS; 1 de ellos tuvo un desenlace fatal.

No es posible identificar a los pacientes que van a desarrollar un SJS. El tratamiento es más eficaz cuando se diagnostica precozmente y se trata en una unidad de cuidados intensivos; unidades para quemados pueden ser recomendadas en casos severos.

En caso de que ocurra un SJS o una necrólisis epidérmica tóxica, el tratamiento con brentuximab vedotin debe ser suspendido y el tratamiento implementado inmediatamente.

o **Síndrome de lisis tumoral**

El SLT hace referencia a un grupo de anormalidades electrolíticas y desajustes metabólicos causados por una liberación masiva y abrupta de elementos celulares a la sangre, a partir de la rápida lisis de células malignas. La liberación de componentes intracelulares puede alterar la homeostasis celular y causar hiperuricemia, hiperkalemia, hiperfosfatemia, hipocalemia y uremia. Se lo ha descrito en casi todas las clases de terapias oncológicas dirigidas y se ha comprobado que está asociado con la exposición a fármacos como el cisplatino, la fludarabina, la clararidina y el interferón- α . Se ha observado una mayor incidencia del SLT luego de la quimioterapia en pacientes con linfomas de grado avanzado y con leucemia aguda y crónica.

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda-Pharma S.A.

Hasta el momento de realización de este PGR, 2 casos de síndrome de lisis tumoral fueron observados; por fuera de los estudios clínicos 6 casos han sido reportados. 2 de ellos fueron fatales; en 1 la causa de muerte fue reportada como hemorragia digestiva alta en un paciente que recibió brentuximab vedotin en una indicación off label (linfoma plasmablastico). En el otro, se produjo en una paciente de 63 años que recibió 1 ciclo de brentuximab vedotin por LACGs. Presentó síndrome de lisis tumoral, efusión pleural, insuficiencia respiratoria, insuficiencia renal, 1 día después de la dosis.

En el prospecto se recomienda en precauciones y advertencias, monitorear cuidadosamente a aquellos pacientes con tumor de rápido crecimiento y elevada masa tumoral, ya que son los que tienen mayor riesgo de desarrollar síndrome de lisis tumoral.

Anticuerpos antibrentuximab:

El brentuximab vedotin es un anticuerpo monoclonal conjugado quimérico. Como todo anticuerpo quimérico, existe un alto riesgo de desarrollar anticuerpos anti terapéuticos e inmunogenicidad.

Algunos pacientes en los estudios de fase 2 fueron testeados para anticuerpos antibrentuximab cada 3 semanas utilizando técnica de inmunoensayo por electroquimioluminiscencia. Como fue demostrado en los estudios clínicos, el brentuximab es inmunogénico en aproximadamente el 35% de los pacientes, con 8% siendo persistentemente positivos, se han observado RRI, siendo éstas más severas en aquellos pacientes con anticuerpos positivos. A pesar de que se observó cierto impacto en la farmacocinética, el nivel de anticuerpos no afectó la eficacia de la droga.

Los pacientes que tienen anticuerpos antibrentuximab pueden experimentar una serie de síntomas similares a aquellos por RRI; que pueden ser desde leves (prurito, náuseas, escalofríos) hasta una reacción anafiláctica requiriendo tratamiento inmediato.

Los pacientes con más riesgo son : pacientes con alergia al brentuximab o a sus excipientes, pacientes con infecciones crónicas están más predispuestos a una reacción inmune, pacientes expuestos a proteínas similares.

RIESGOS POTENCIALES IMPORTANTES:


- **Pancreatitis aguda:**

La pancreatitis aguda ha sido reportada en pacientes tratados con brentuximab vedotin y contribuyó a algunos casos fatales reportados fuera del programa de desarrollo clínico. El inicio de los casos reportados ocurrió luego de 1 ó dosis de brentuximab vedotin. Los síntomas iniciales fueron: dolor abdominal severo, náuseas y vómitos.

En ausencia de datos de grupo placebo o comparador o datos epidemiológicos en relación a la incidencia de pancreatitis aguda en pacientes con linfoma refractario o recaído, no se puede establecer una relación causal absoluta entre el tratamiento con brentuximab vedotin y la pancreatitis aguda. La mayoría de los casos de pancreatitis aguda se complican por otras causas posiblemente contributivas, como colelitiasis y otras etiologías alternativas (progresión pancreática del linfoma, desplazamiento del stent en el ductus biliar).

Los factores de riesgo serían los antecedentes de litiasis biliar y el consumo elevado de alcohol.

En el prospecto, en precauciones de empleo y advertencias se recomienda monitorear a los pacientes para detectar dolor abdominal nuevo o empeoramiento, sugestivo de


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

pancreatitis aguda. El brentuximab vedotin debe ser suspendido en caso de confirmación del diagnóstico de pancreatitis.

- **Hepatotoxicidad:**

Aproximadamente 1% de los pacientes tratados con brentuximab vedotin en el contexto de estudios clínicos y en el ámbito comercial han tendido un EA relacionado con trastornos hepatobiliares. La mayoría de estos eventos ocurrieron luego de 1 ó 2 ciclos. Los eventos fueron caracterizados por elevación leve a moderada de ALAT y ASAT, asintomáticos. En algunos casos de reintroducción de la medicación, se observaron nuevamente aumentos leves a moderados de enzimas hepáticas. Han sido reportados eventos hepatobiliares serios, incluyendo insuficiencia hepática fatal y hepatitis, pero fueron confundidas por comorbilidades y medicaciones concomitantes con potencial hepatotóxico.

Los factores de riesgo identificados son: consumo elevado de alcohol, edad avanzada, compromiso hepático del linfoma, medicaciones previas o concomitantes con potencial hepatotóxico, diferencias genéticas en el citocromo P450. Infecciones, hospitalizaciones reiteradas.

La función hepática debe ser rutinariamente monitoreada en pacientes que reciben brentuximab vedotin. El aumento de enzimas hepáticas figura como efecto adverso en el prospecto.

- **Toxicidad pulmonar:**

Datos de estudios toxicológicos demostraron que el pulmón no es un órgano target de toxicidad del brentuximab vedotin.


En los estudios clínicos se identificó la toxicidad pulmonar de la combinación de brentuximab vedotin con bleomicina y ya figura como una contraindicación en el prospecto y como un riesgo identificado en el PGR.


Se han reportado casos de toxicidad pulmonar en pacientes que recibieron brentuximab vedotin y que no recibieron bleomicina. En el estudio pivotal de fase 2 SG035003, se reportaron 7 casos de toxicidad pulmonar en pacientes que recibieron brentuximab vedotin, 5 no serios y 2 casos fueron considerados grado 3 -4.


En la población total de los estudios clínicos, se reportaron 32 casos de toxicidad pulmonar (enfermedad pulmonar intersticial) en paciente que no recibieron bleomicina. De éstos, 6 fueron fatales. Por fuera de esta población, se han reportado 38 EAs de toxicidad pulmonar, 12 de éstos fueron fatales.

Basado en la evidencia actual, no hay asociación causal entre el brentuximab vedotin y la toxicidad pulmonar. Factores de confusión son infecciones, otras enfermedades sistémicas (infarto de miocardio) terapias previas, condiciones comórbidas preexistentes. También existen pocos datos disponibles, lo cual dificulta la interpretación. Algunos de los cuadros de hipoxia se dieron en el contexto de una RRI. La incidencia de toxicidad pulmonar fue mayor en pacientes con disfunción hepática y renal.

A pesar de que no se ha encontrado una relación causal, no puede excluirse la posibilidad de toxicidad pulmonar con brentuximab vedotin.




TAKEDA PHARMA S.A.
SECRETARÍA
DIRECCIÓN TÉCNICA


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

8722



○ **Toxicidad reproductiva:**

No fueron reportados eventos de toxicidad reproductiva, alteración de la fertilidad en mujeres ni alteración de la fertilidad en hombres durante estudios clínicos con brentuximab vedotin.

FNo ha habido casos de embarazo en los estudios clínicos. Por fuera de la población d elos estudios clínicos, se han reportado 6 casos de embarazo en pacientes tratadas con brentuximab vedotin:

- Estudio SGN35 010: embarazo de la pareja de un paciente recién nacido sano s/p.
- Estudio esponsorado por el investigador: embarazo de una paciente de 38 años. La paciente recibió 10 dosis de brentuximab vedotin. La paciente tuvo un aborto a los 14 días de gestación. La causa no fue relacionada con brentuximab vedotin según evaluación del investigador.
- Estudio SGN35 010: emabarazo de la pareja de un paciente. La pareja del paciente no aceptó brindar información sobre el curso del embarazo y el parto.
- Reporte espontáneo de una paciente tratada con una cantidad de dosis desconocida de brentuximab vedotin. La paciente dio a luz a un bebé sano. No se obtuvieron más datos.
- Paciente que había participado del estudio SGN35 005. Al finalizar el tratamiento con 1 ciclo de brentuximab vedotin a 1.8mg/kg y 11 ciclos a 1.2mg/kg, la paciente se embaraza y dio a luz a un bebé normal.
- Reporte espontáneo de una paciente que queda embarazda e interrumpe el tratamiento al enterarse de su gravidez. No se conocen más datos.

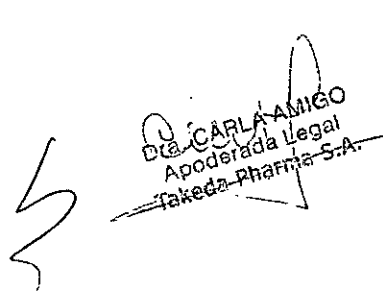
No se han realizado estudios para evaluar los efectos potenciales del brentuximab vedotin sobre la fertilidad femenina. El riesgo potencial de daño fetal se basa en los estudios realizados en ratas, en los cuales el brentuximab vedotin resultó en letalidad embriofetal.

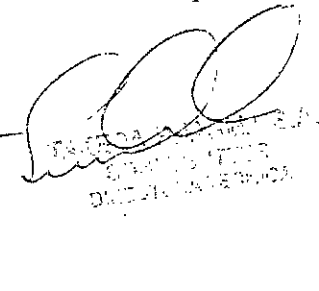
El riesgo potencial sobre la fertilidad masculina se basa en los estudios en ratas, en las cuales se observó degeneración de los túbulos seminíferos en aquellas ratas que recibieron 5-10 mg/kg por semana durante 4 semanas. la toxicidad testicular fue reversible después de 16 semanas de suspendido el tratamiento.

Debido a que no se han realizado estudios clínicos no se sabe si brentuximab vedotin puede afectar la espermatogénesis, es por ello que los hombres que padezcan la enfermedad y deban ser tratados con esta droga son informados de que pueden congelar su semen en un banco de esperma. Además son informados que durante el tratamiento y hasta 6 meses posterior al mismo no deben dejar embarazada a una mujer por posibles toxicidades fetales. Las mujeres en edad fértil deberán recibir dos tratamientos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con brentuximab vedotin y hasta 30 días después de finalizado el tratamiento.

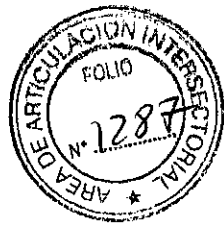
○ **Depleción del Timo en Pediatría:**

No se han reportado casos de depleción del timo en pacientes pediátricos durante los estudios clínicos, aunque solo una pequeña cantidad de pacientes en estos estudios correspondía al grupo etario menor a 18 años de edad. El riesgo potencial de este evento fue identificado en estudios preclínicos en ratas y monos en donde se ha observado depleción linfoide tímica con dosis medianas y altas de brentuximab vedotin. Se ha observado reversibilidad en ambas especies.


Dña. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


Dña. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

8722



○ **Interacción con fármacos modificadores de la actividad del CYP3A4:**

La vía de metabolización del brentuximab vedotin es la ruta del citocromo CYP3A4, no fueron reportados eventos adversos de interacciones medicamentosas o potenciación de interacción de drogas en estudios clínicos con brentuximab vedotin. Los pacientes polimedicados con medicamentos que inhiben el citocromo CYP3A4 en especial aquellos que tomen ketoconazol, rifampicina, midazolam puede aumentar el riesgo de neutropenia debido a la fuerte inhibición del citocromo, aunque se ha demostrado que no se altera la eficacia del brentuximab vedotin. Estos pacientes deben ser monitoreados de cerca.

Al momento de realización de este PGR, no ha habido EAs reportados de interacción medicamentosa o potenciación de acción de una droga en pacientes que recibieron brentuximab vedotin.

Interacciones importantes identificadas y potenciales:

○ **Interacción con fármacos modificadores de la actividad del CYP3A4:**

La principal ruta de metabolización del MMAE es el CYP3 A 4; por lo tanto existe un potencial de interacción con drogas que también se metabolizan vía CYP 3 A 4 o que modulan este citocromo. El estudio SGN35 008 (parte A) fue diseñado para evaluar estas interacciones. El estudio tiene 3 ramas para evaluar:

- 1) El efecto del brentuximab vedotin sobre el PK del midazolam, un sustrato del CYP3 A4
- 2) El efecto de la rifampicina, un inductor del CYP 3 A4 sobre el PK de la MMAE
- 3) El efecto del ketoconazol, un potente inhibidor del CYP3 A4 sobre el PK de la MMAE.

La coadministración de midazolam con brentuximab vedotin, no altera el metabolismo del midazolam, por lo tanto, no se espera que el brentuximab vedotin tenga interacciones con drogas que se metabolizan por el CYP3 A4. La coadministración de brentuximab vedotin con ketoconazol, no altera la exposición al brentuximab, pero sí aumenta 34 % la exposición a MMAE. La coadministración de brentuximab con rifampicina, no altera la exposición al brentuximab, sin embargo reduce un 46% la exposición a MMAE.

En el respectivo se detalla que los pacientes que reciben brentuximab vedotin junto con inhibidores potentes del CYP 3 A4 deben ser cuidadosamente monitoreados, especialmente en el riesgo de neutropenia.


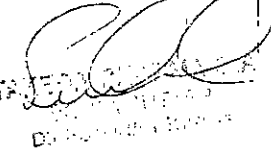
○ **Efectos de la comida:**

Dado que brentuximab vedotin es administrado en forma endovenosa los alimentos no interfieren en su metabolismo.

○ **Combinación con otros agentes terapéuticos:**

Estudios clínicos adicionales, en marcha o planeados se realizarán para evaluar la interacción del brentuximab vedotin en combinación con otros agentes, en los cuales la PN, al igual que otros riesgos potenciales o identificados, serán cuidadosamente monitoreados.

El sponsor admite que la seguridad del brentuximab vedotin asociado a otros agentes terapéuticos no ha sido suficientemente evaluada y requerirá una cuidadosa caracterización en la incidencia como en la severidad de los eventos adversos esperados así como la aparición de nuevos eventos adversos. Por ejemplo, en un estudio en marcha de fase 1, (AVD /ABVD, estudio SGN 35-009) está evaluando la seguridad del brentuximab vedotin con estas combinaciones. De datos que surgieron de la experiencia clínica en estados Unidos y en Europa,


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


8720



la incidencia de toxicidad pulmonar se eleva a niveles inaceptables cuando se combina con bleomicina, es por esto que se suspendió la rama ABVD de este estudio a partir de estos hallazgos y se agregó en el prospecto una contraindicación de asociación con bleomicina.

Más aún, un estudio de 3 ramas (SGN 35-011) fue diseñado para determinar la seguridad de combinar brentuximab vedotin secuencial y concomitantemente con tratamiento con múltiples drogas como tratamiento de primera línea en pacientes con neoplasias T NK CD30 +, incluyendo LACGs.

En adición se están realizando 7 estudios con brentuximab en combinación: C25003, C25005, SGN35 011, SGN35 012, SGN35 014, SGN35 015 y SGN35 016.

Efectos de clase farmacológicos:

El brentuximab vedotin es el primero de la clase de un anticuerpo específico para CD30 unido a una droga unido a la MMAE, un agente antimicrotubular. El componente citotóxico MMAE inhibe el ensamblaje microtubular. Al igual que otros agentes antimicrotubulares, como los alcaloides de la vinca, el brentuximab vedotin produce polineuropatía dosis dependiente, reversible. La incidencia, naturaleza y severidad de la neuropatía observada con el brentuximab vedotin es similar a otros agentes antimicrotubulares.

En adición el brentuximab vedotin está compuesto por un anticuerpo quimérico contra CD30. Al igual que otros anticuerpos quiméricos, el brentuximab vedotin puede producir respuestas inmunes que pueden relacionarse con reacciones de hipersensibilidad y anafilácticas.

Epidemiología de las indicaciones

Linfoma de Hodgkin:

El linfoma de Hodgkin, también conocido anteriormente como enfermedad de Hodgkin, es un tipo de cáncer que comienza en los linfocitos y que se caracteriza por la propagación escalonada de la enfermedad de un grupo ganglionar al otro y por el desarrollo de síntomas sistémicos en su estadio avanzado. Histopatológicamente, se define por la presencia de células Hodgkin Reed-Sternberg (RS) malignas. Existen distintos subtipos de LH, denominados: esclerosis nodular (EN) (que representa alrededor del 60% de todos los LH de reciente diagnóstico); celularidad mixta (CM) (que da cuenta de aproximadamente el 15% de los casos); rico en linfocitos (RL) (representa alrededor del 10% de los casos) y depleción linfocitaria (DL) (aproximadamente del 1% al 5% de los casos).

Epidemiología:

El LH es una enfermedad poco frecuente y seria, que afecta principalmente a adolescentes y adultos jóvenes; más del 60% de los casos ocurren en pacientes de menos de 50 años. La prevalencia en Argentina es de 114 por cada 1000.000 de habitantes, similar a la de países europeos, en los que la mortalidad es de 70 pacientes por millón cada año (no hay estadísticas al respecto en Argentina). Incidencia, LH 1020 pacientes por año, LH recaídos o refractarios 206.

Linfoma anaplásico de células grandes

El LACG es una rara forma del LNH (Linfoma no Hodgkin), un linfoma de células T agresivo. El LACG puede presentarse de forma sistémica o cutánea. El tipo sistémico afecta tanto a niños como a adultos. El LACG cutáneo es el segundo tipo de LNH más común que afecta la piel, luego del linfoma cutáneo de células T (LCCT). El LACG de la piel sigue siendo muy poco frecuente y principalmente afecta a los adultos mayores.

Dra. CARLA AMIGÖ
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.

El LACG se caracteriza como linfoma anaplásico quinasa positivo o negativo (LKA+ o LKA-). Los adolescentes tienden a tener tumores LAK+, mientras que en los pacientes de mayor edad, los tumores tienden a ser LAK-. El LACG LKA - se asocia con la enfermedad en un estadio avanzado, y su supervivencia a cinco años es de aproximadamente el 40%. La enfermedad del tipo LKA+ posee una prognosis más favorable, con una supervivencia a cinco años de entre el 80% y el 90%. En estudios recientes, se comprobó que el compromiso mediastinal, el de las vísceras (definidos como pulmones, hígado o bazo) y/o las lesiones de la piel se asociaron con la duplicación del riesgo de una peor prognosis/falla en niños con LACG.

El LACGs es también una enfermedad rara y seria, siendo una forma de linfoma no Hodgkin agresivo. La sobrevida de los pacientes con LACGs refractario o recaído es de 3.3 meses.

La prevalencia es de 2 casos por 100.000 habitantes. Con una incidencia de 344 casos al año. Refractarios o recaídos 58 casos.

Comorbilidades importantes en la población considerada

Neoplasias secundarias

Las neoplasias secundarias son las principales causas de morbilidad y muerte en los pacientes con LH que sobreviven a largo plazo. El riesgo de tumores sólidos secundarios se relaciona con la edad, siendo los más frecuentes el cáncer de mama y pulmón. Los factores de riesgo para cáncer de mama son el sexo femenino, edad temprana de diagnóstico / tratamiento de LH, (<30 años) y exposición elevada a radiación. Los factores de riesgo para cáncer de pulmón son: exposición a radiación en el tórax (dosis dependiente), quimioterapia alquilante (dosis dependiente) y tabaquismo. Cáncer de cuello también está incrementado entre sobrevivientes a LH. También existe un riesgo elevado de cáncer colorrectal.

Enfermedad cardiovascular:

El riesgo cardiovascular está incrementado en los sobrevivientes de LH a los 5 a 10 años después de recibir el tratamiento y aumenta con el paso del tiempo.

Disfunción ventricular:

Pacientes sobrevivientes al LH que fueron tratados siendo niños con antraciclinas o radiación mediastinal, tiene riesgo aumentado de disfunción ventricular.

Enfermedad arterial coronaria:

Varios estudios de seguimiento de pacientes sobrevivientes al LH demostraron que los pacientes sin factores de riesgo cardiovascular conocidos poseen un riesgo elevado de evtnos coronarios y deben ser monitoreados dentro de los 5 años posteriores a la finalización del tratamiento.

Anormalidades en las hormonas tiroideas:

El hipotiroidismo es la forma más común de disfunción tiroidea en sobrevivientes al LH. Dentro de los 20 años posteriores a completar el tratamiento, hasta el 50% de los pacientes puede verse afectado; la mitad de los casos se manifiestan dentro de los 5 años posteriores a la finalización del tratamiento.

Fertilidad:

Las mujeres tratadas con terapia radiante pueden sufrir alteraciones menstruales o menopausia precoz y los hombres oligo o azoospermia.

Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.

INSTITUTO VENEZOLANO DE INVESTIGACIONES CIENTÍFICAS
 DIVISIÓN DE INVESTIGACIONES CLÍNICAS
 UNIDAD DE ONCOLOGÍA

Infecciones:

Ser ha reportado un exceso de mortalidad por infecciones entre sobrevivientes al LH, particularmente aquellos que recibieron terapia radiante en el bazo.

Fatiga:

Reportes recientes han demostrado que aproximadamente un tercio de los sobrevivientes al LH experimentan fatiga persistente luego de finalizado el tratamiento. Las causas potenciales de la fatiga son las complicaciones cardíacas, depresión, insomnio, hipotiroidismo, anemia.

Potencial de daño por Sobredosificación

La dosis recomendada de brentuximab vedotin es de 1,8 mg/kg, administrados en forma de infusión intravenosa en una única dosis cada 3 semanas fue determinada en el estudio de escalación de dosis SG035 0001

En el estudio SG035 0001 una dosis de 2,7 mg/kg produjo un caso de insuficiencia renal aguda de Grado 3 (sin vinculación) en 1 paciente, prostatitis de Grado 3 (sin vinculación) y neutropenia febril en 1 paciente, e hiperglucemia de Grado 3 en 1 paciente. Un paciente que recibió una dosis de 3,6 mg/kg de brentuximab vedotin sufrió una neutropenia febril de Grado 5 (mortal) y shock séptico (presunto; todos los cultivos fueron negativos respecto de hallazgos microbianos) y falleció 14 días después de recibir la dosis. Ningún otro paciente recibió dosis de 3,6 mg/kg.

También en el estudio SDG035 0001, la neuropatía periférica fue más frecuente, más severa y requirió modificación de dosis más frecuente en los pacientes que recibieron 2.7mg/kg, comparados con aquellos que recibieron 1.8mg/kg.


Los datos de dosis por encima de 1.8mk/kg son limitados.No se produjo ninguna sobredosificación en el contexto de los ensayos clínicos.

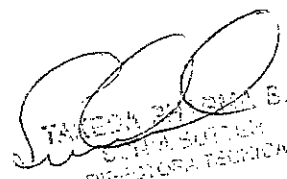
Se desconoce un antídoto para la sobredosis de brentuximab vedotin. En caso de sobredosis, debe vigilarse estrechamente al paciente en busca de reacciones adversas, especialmente neutropenia, y debe administrarse tratamiento de soporte.

Potencial de transmisión de agentes infecciosos:

El proceso de manufactura del brentuximab vedotin es rigurosamente controlado por múltiples mecanismos para evitar la contaminación con agentes virales y no virales. Los controles y los métodos de detección han demostrado que de manera consistente y confiable reducen o eliminan el riesgo de contaminación.

La tabla siguiente describe la estrategia implementada para asegurar la no contaminación del SGN 35 por agentes virales y no virales (agentes de la encefalopatía espongiiforme transmisible, bacterias, hongos, y micoplasma. La estrategia incluye una combinación de procesos coordinados y basados en riesgos, controles y medidas específicas contra la contaminación de diversos agentes infecciosos.


Dra. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
Carolina Taborda
Directora Técnica



Medida implementada	Agentes virales	Encefalopatia transmisible espongiforme	Bacterias/Hongos/anticoplasma
Estrategia específica de control	-Minimización de exposición a materiales derivados de biológicos -Implementación de procesos de remoción e inactivación viral - Demostrar capacidad de aclaramiento a través de la realización de estudios de aclaramiento viral	-Minimizar exposición a material de alto riesgo definido por la unión europea, EMA / 410 /01 -Proveer documentación sobre seguridad de los componentes derivados de animales	Implementar operaciones de filtración para procesos intermedios y procesos finales Implementar condiciones de almacenaje y temperatura apropiados
Control general	Control de materiales ingresantes Procedimientos , equipamientos y control de instalaciones Diseño de procesos para minimizar riesgos Procesos estableciendo controles de seguridad y límites contra agentes microbianos y virales		
Punto primario de control	Manufactura intermedia del cAC10	Manufactura intermedia del cAC10	Manufactura intermedia del cAC10 Manufactura de producto a granel Manufactura de producto terminado


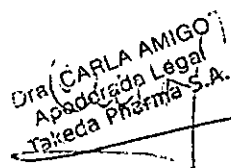
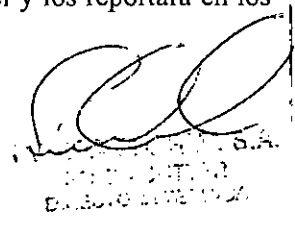
Minimizando el uso de componentes derivados de animales en todo el proceso de producción es la estrategia primaria de control para virus y agentes transmisores de encefalopatía espongiforme. Tanto en el proceso de producto a granel como en producto terminado no hay contacto directo con componentes derivados de animales (salvo el anticuerpo cAC10, que deriva de células ováricas de hámster chino), por lo tanto hay un bajo riesgo de contaminación por agentes virales y no virales. La manufactura del cAC10 es el principal punto en el que un agente viral o al agente transmisor de encefalopatía espongiforme pueden contaminar al producto a granel o al producto terminado. Es por esto, que el control de agentes virales y transmisores de encefalopatía espongiforme se realiza principalmente durante este proceso.

Potencial para uso con fines ilegales:

Las propiedades farmacológicas del brentuximab vedotin, sumado a su indicación y distribución para administración por vía endovenosa exclusivamente por un profesional de la salud, minimiza el riesgo de mal uso o uso con fines ilegales.

Potencial para uso off label

El sponsor es consciente de que no debe promover el uso off label del brentuximab vedotin. El brentuximab puede ser potencialmente utilizado off label, por ejemplo en pacientes que no han fallado a dos líneas de tratamiento, como e ssu indicación. También existe el potencial de uso en otros linfomas CD30+ como el linfoma T periférico, el linfoma NK de células T. Los médicos podrían usar el brentuximab para otras indicaciones o en un uso más prolongado. El sponsor va a monitorear cuidadosamente estas prescripciones off label y los reportará en los informes periódicos de seguridad.

Potencial para errores de medicación:

Un error de medicación se define como cualquier evento prevenible, que puede causar o llevar al uso inapropiado de la medicación o daño para el paciente, mientras la medicación está bajo el control del profesional de la salud, el paciente o el consumidor. Estos eventos estarían relacionados con la práctica profesional: productos para el cuidado de la salud, procedimientos, y sistemas, incluyendo la información de la prescripción, prospecto, packaging; número de viales que se necesitan por dosis, administración, educación y monitoreo.

Descripción de los errores reportados en los estudios clínicos:

En los estudios pivotaes de fase 2, errores en la dosis fueron detectados en 26 (16%) de los 160 pacientes. la mayoría de los errores fueron atribuidos a un uso incorrecto del peso corporal para el cálculo de dosis. de estos errores, 5 resultaron en una variación >10% en más o en menos en la dosis administrada.

Medidas preventivas para el producto comercializado:

El uso de brentuximab vedotin está limitado a profesionales de la salud que se especializan en tratar pacientes oncológicos y las drogas se administran en un ámbito hospitalario; de esta forma el riesgo para potenciales errores de medicación es bajo, no obstante, el sponsor reconoce que el potencial para errores de medicación puede existir. El sponsor ha tomado medidas para reducir el riesgo de errores; la información de producto aprobada da información detallada sobre la reconstitución y administración del brentuximab vedotin.

Errores de medicación reportados desde la comercialización de brentuximab vedotin:

13 errores de medicación fueron reportados:

- Vía de administración incorrecta (en la misma vía que otros medicamentos)
- Error de almacenamiento (no se pudo confirmar las condiciones adecuadas de almacenamiento)
- Droga de menor calidad administrada (error de conservación, temperatura inadecuada): 2 casos
- Administración de la droga equivocada (mepolizumab en lugar de brentuximab)
- Administración incorrecta de la droga (durante 2 horas en lugar de 30 minutos)
- Error de reconstitución (en solución salina al 0,9% en lugar de agua esterilizada para la inyección)
- Dosis inferior : 3 casos
- Sobredosis /infradosis: 3 casos
- Sobredosis

No se reportaron EAs, no se requirieron medidas adicionales.

Potencial de uso en población pediátrica:

En general, los pacientes menores de 18 años fueron excluidos de los estudios clínicos. Los reportes de uso en niños serán cuidadosamente monitoreados y reportados.

Un plan de investigación en pediatría (PIP) fue sometido por el sponsor y aprobado por la Comisión pediátrica de la agencia europea en enero de 2011. Las indicaciones específicas que se proponen para el PIP son:

Tratamiento de pacientes con LH recién diagnosticados, recaídos o refractarios, entre 5 y menos de 18 años.

Tratamiento de pacientes con LACGs recaído o refractario, de 2 a menos de 18 años.

Dra. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
BOGOTÁ
D.E. 11111111

8702



Resumen de especificaciones de seguridad:

Riesgos identificados importantes:

- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Toxicidad pulmonar asociada al uso concomitante de brentuximab con bleomicina
- Neuropatía periférica (sensorial y motora)
- Neutropenia
- trombocitopenia
- Anemia
- Infecciones, incluyendo bacteriemia/ sepsis /shock séptico
- Infecciones oportunistas
- Reacciones relacionadas con la infusión
- Hiperglucemia
- Síndrome de Stevens Johnsons
- Síndrome de lisis tumoral
- Anticuerpos antibrentuximab

Riesgos potenciales importantes:

- Pancreatitis aguda
- Hepatotoxicidad
- Toxicidad pulmonar
- Toxicidad reproductiva
- Depleción del timo (pediatría)
- Neutropenia febril
- Interacción con drogas que modifican la actividad del citocromo P450 3 A4

Información faltante importante:

- Seguridad en pediatría
- Seguridad en edad avanzada
- Seguridad en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca
- Seguridad a largo plazo.

PLAN DE FARMACOVIGILANCIA

Prácticas de farmacovigilancia de rutina:

La entidad promotora implementa procedimientos estandarizados para sus actividades de farmacovigilancia de rutina que contemplan la presentación espontánea de denuncias de EA luego de la comercialización, los EA detectados en el curso de estudios clínicos, exposiciones al embarazo y a la lactancia, sobredosificación y errores en la medicación. Dentro de la farmacovigilancia de rutina, se recopila información referida a todas las sospechas de reacciones adversas denunciadas a la empresa, se preparan informes para su elevación a las autoridades regulatorias y se lleva a cabo un permanente control del perfil de seguridad de los productos aprobados.

El sistema de farmacovigilancia activo que se propone consiste en llevar un registro de todos los pacientes que reciban brentuximab vedotin.

El registro de los pacientes se hará en base al reporte por parte de los Médicos tratantes que sean visitados por el Equipo de Promoción para Oncología y en base al feedback directo de los Médicos tratantes con los miembros del Departamento Médico de Takeda. En caso de detectarse

Dra. GARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

B73



un Evento Adverso Serio-EAS, el mismo será reportado a la ANMAT en forma expedita dentro de los plazos establecidos por la **normativa vigente, 5358/2012**, completando el formulario de ANMAT. Los eventos adversos no serios son igualmente informados en forma bimestral en formato tabular establecido para tal fin.

La información de seguridad que pueda surgir de otras fuentes (fuera del registro que se lleve de los pacientes tratados por médicos visitados por la Fuerza de Ventas) será recopilada a partir de los reportes espontáneos. Ejemplo de esto puede ser reportes de pacientes y/o de Médicos que estén en zonas alejadas del país.

Resumen de preocupaciones de seguridad y acciones de farmacovigilancia planificadas

RIESGO IDENTIFICADO*	Actividades de farmacovigilancia propuestas
Leucoencefalopatía Multifocal progresiva –LMP	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina • Farmacovigilancia activa • Un comité independiente para Adcetris evaluará los casos de LMP que se reporten asociados al uso de brentuximab vedotin. Este comité consiste en expertos mundiales externos con amplia experiencia y pericia en el diagnóstico y manejo de la LMP y/o linfoma. El objetivo es evaluar de manera independiente los casos emergentes y proveer guías para el tratamiento, al mismo tiempo que se harán los reportes correspondientes.
Toxicidad pulmonar en combinación con bleomicina	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina. • Terminación de la administración de la combinación dentro y fuera del programa de desarrollo clínico. • Farmacovigilancia activa para monitorear la utilización no autorizada de esta combinación
Neuropatía periférica sensorial y motora	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina (incluyendo el MA25101) • Farmacovigilancia activa • Se están llevando a cabo estudios clínicos de seguridad. los mismos son: SGN 35-0003, SGN 35-0004, SGN 35-005., SGN35 014, C25001, C25007. •
Neutropenia	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina • Estudio clínico de seguridad post autorización de la droga MA25101. • Farmacovigilancia activa
Neutropenia Febril	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina • Estudio clínico de seguridad post autorización de la droga MA25101. • Farmacovigilancia activa
Trombocitopenia	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina • Farmacovigilancia activa.
Anemia	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina • Farmacovigilancia activa
Infecciones incluyendo bacteriemias/sepsis/ shock séptico	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina • Estudio clínico de seguridad post autorización de la droga MA25101. • Farmacovigilancia activa

S

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

[Handwritten signature]
TAKEDA PHARMA S.A.
SECRETARÍA
DIRECCIÓN TÉCNICA

8721



Infecciones oportunistas	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina • Farmacovigilancia activa • Estudio de seguridad post autorización MA25101
Reacciones relacionadas con la infusión	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina • Farmacovigilancia activa • El sponsor se compromete a monitorear las reacciones de hipersensibilidad (tanto RRI o reacciones alérgicas). • Además se monitorearan los anticuerpos antibrentuximab en el contexto de los estudios clínicos, en pacientes reclutados para estudios esponsorados por la compañía que presenten reacciones de hipersensibilidad. • Se actualizará el PGR de acuerdo a los hallazgos. • Se realizará estudio SGN35-014, 25002, 25007. • Estudio de linfoma cutáneo de células T(C25001) • Estudio de seguridad post autorización MA25101
Hiper glucemia	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina • Farmacovigilancia activa. • Estudio de seguridad post autorización MA25101
Síndrome de Stevens Johnsons	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina • Farmacovigilancia activa
Síndrome de lisis tumoral	<ul style="list-style-type: none"> • Farmacovigilancia de rutina • Farmacovigilancia activa
Anticuerpos antibrentuximab	<ul style="list-style-type: none"> • Fue consultado con Especialistas Nacionales y no es factible medir anticuerpos antibrentuximab en el contexto de la práctica diaria. Por lo tanto, el sponsor se compromete a monitorear las reacciones de hipersensibilidad a través de Farmacovigilancia de rutina y farmacovigilancia activa-planilla de seguimiento. • Se monitorearan los anticuerpos antibrentuximab en el contexto de los estudios clínicos, en pacientes reclutados para estudios esponsorados por la compañía que presenten reacciones de hipersensibilidad. • Se actualizará el PGR de acuerdo a los hallazgos • Se realizará estudio SGN35-014; 25002, 25007 • Estudio de linfoma cutáneo de células T(C25001) • Estudio de seguridad post autorización MA25101 • La presencia de anticuerpos antibrentuximab no se correlaciona con una reducción significativa en los niveles séricos de brentuximab vedotin y no impacta en una reducción de eficacia de la droga.

Dra. CAROL AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA GENERAL

<u>Riesgos potenciales identificados</u>	Actividades de farmacovigilancia propuestas
Pancreatitis aguda	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina. Estudio PASS
Hepatotoxicidad	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina. Estudio PASS
Toxicidad pulmonar	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina. Estudio PASS
Toxicidad reproductiva	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina
Depleción del timo (en pediatría)	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina Estudio PIP
Interacciones con drogas que se metabolizan por el citocromo P450 3 A4	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina

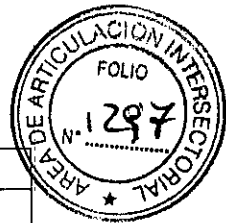
<u>Importante información faltante</u>	
Seguridad en pediatría	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa Estudio PIP, C25002, C25004 en pacientes pediátricos.
Seguridad en edad avanzada	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa Estudio de seguridad post autorización MA25101
Seguridad en pacientes con insuficiencia hepática, renal y/o cardíaca	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa Estudio SGN-008 (parte B) Evaluación de la seguridad y tolerabilidad del brentuximab en pacientes con alteración de la función hepática y renal.
Seguridad a largo plazo	<ul style="list-style-type: none"> Farmacovigilancia de rutina Estudio de seguridad post autorización MA25101

Periódicamente se actualiza la información de seguridad de estos productos a través de los Informes Periódicos de Seguridad (PSUR), los cuales se elevan a la autoridad regulatoria. Se propone la siguiente tabla para destacar aquellos hallazgos que surjan del plan de farmacovigilancia.

Preocupación de seguridad	Resumen de los hallazgos del último período	Implicancias de todos los hallazgos de seguridad
Riesgos importantes identificados		
Riesgo 1		
Riesgo 2		
Riesgo 3		
Riesgo 4		
Riesgos potenciales identificados		

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
CALLE SUYARI
BARRIO SUYARI



Riesgo 1		
Riesgo 2		
Riesgo 3		

Vista general de los protocolos de los estudios para el plan de fármaco vigilancia:

- **SGN35-005, AETHERA**, estudio en curso, de fase 3, randomizado, doble ciego, controlado contra placebo, en pacientes con LH de alto riesgo luego de un trasplante autólogo de médula ósea.
- **SGN50 011**, estudio en curso, de fase 2, abierto, con 3 ramas que administra brentuximab vedotin secuencialmente y concurrentemente con CHOP (ciclofosfamida, doxorubicina, vincristina, y prednisona) o CH-P (ciclofosfamida, doxorubicina y prednisona) como tratamiento de primera línea en pacientes con neoplasia de células T maduras CD30 positivas y de células NK, incluyendo LACGs.
- **SGN35 012**, estudio en curso, fase 2, abierto, que administra brentuximab vedotin en pacientes con linfoma no hodgkin refractario o recaído CD30 positivo. La parte B del estudio administra brentuximab vedotin en combinación con rituximab en linfoma difuso de células grandes B, refractario o recaído (DLBC). La parte C del estudio incluirá pacientes con DLBC con CD30 no detectable visualmente utilizando inmunohistoquímica.
- **SGN35 013**, estudio en curso, abierto, de rama única que administra brentuximab vedotin en malignidades no linfomatosas CD30 positivas.
- **SGN35 014**: estudio en curso, de fase 3, randomizado, doble ciego, controlado contra placebo, de eficacia de brentuximab vedotin más CHP vs CHOP como tratamiento de primera línea en pacientes con linfoma de células T maduras CD30 positivo.
- **SGN35 015**: estudio en curso, de fase 2, evaluando al brentuximab vedotin en monoterapia y en combinación con dacarbazina o bendamustina para el tratamiento de primera línea del LH en pacientes de 60 años o mayores.
- **SGN35 016**: estudio en curso, fase 1/2, rama simple, abierto, evaluando la eficacia de brentuximab vedotin asociado a bendamustina en pacientes con LH recaído o refractario.
- **SGN35 017**: estudio en curso, fase 2, randomizado, abierto, comparando dos dosis de brentuximab (1.2mg/kg y 1.8 mg/kg) + R-CHOP (rituximab + CHOP) en pacientes con linfoma difuso de células grandes B, vírgenes de tratamiento.
- **C25001**: estudio en curso, de fase 3, randomizado, que evalúa la eficacia del brentuximab vedotin vs la elección del médico (metotrexato o bexaroteno) en pacientes con linfoma de células T cutáneo CD30 positivo.
- **C25002**: estudio en curso, de fase 1/2, abierto, rama única, de escalación de dosis, que ofrece un cohorte de extensión para evaluar la farmacocinética, la seguridad, la tolerabilidad y la actividad en niños (entre 2 y <18 años) con LACGs recaído o refractario y en niños (entre 5 y <18 años) que tienen LH recaído o refractario.
- **C25003**: estudio en curso, fase 3, randomizado, abierto, designado para comparar la combinación de A + AVD (brentuximab vedotin + doxorubicina, vinblastina y dacarbazina) con la combinación ABVD (doxorubicina, bleomicina, vinblastina y dacarbazina) cuando se administra como tratamiento de primera línea en pacientes con LH clásico avanzado.

Ora. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

[Handwritten signature]
TAKEDA PHARMA S.A.
CALLE 100 N.º 100
BOGOTÁ, COLOMBIA

8722




- **C25005:** estudio en curso, fase 1, abierto, de farmacocinética, para investigar metabolitos conocidos de MMAE en plasma y en orina en pacientes con LH refractario o recaído que reciben brentuximab vedotin, con o sin rifampicina, un potente inductor del CYP3 A4/5.
- **C25006:** estudio en curso, fase 4, abierto, rama única, de eficacia y seguridad en pacientes con LACGs refractario o recaído.
- **C25007:** estudio en curso, fase 4, abierto, rama única, de eficacia y seguridad en pacientes con LH recaído o refractario no elegibles para trasplante de médula ósea o tratamiento con múltiples agentes quimioterápicos.

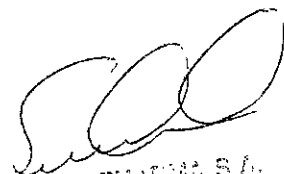
Estudios clínicos adicionales y otras fuentes.

Por fuera del programa de estudios clínicos, otras fuentes han aportado datos de seguridad a este PGR:

- **SGN35 010:** permite a los pacientes del estudio SGN005 que presentaron progresión de la enfermedad tanto en la rama placebo del estudio SGN35 005 (pacientes con LH r/r) o con la rama control del estudio C25001 (pacientes con linfoma T cutáneo CD30 positivo) recibir tratamiento con brentuximab vedotin.
- **NPP** (programa para pacientes) el cual está siendo llevado a cabo en varios países, incluido Argentina. Hasta el momento de cierre de recepción de datos para este PGR, un total de 2399 pacientes recibieron \geq dosis de brentuximab vedotin.
- **Estudios esponsorados por el investigador**
- **Estudio MA25101**, que es un estudio de seguridad postautorización (PASS) en pacientes con LH r/r y LACGs r/r. Al momento de realizar este PGR, 39 pacientes habían recibido al menos 1 dosis de brentuximab vedotin.
- Reportes espontáneos provenientes del uso en países en los que el brentuximab vedotin es comercializado. Al momento de realizarse este PGR, 6488 pacientes en Estados Unidos, 119 pacientes en Canadá, 2644 pacientes en Europa, 393 pacientes provenientes de otros mercados (América Latina, Japón, Asia) recibieron brentuximab vedotin. De esta forma, globalmente, la exposición global acumulativa al brentuximab vedotin desde su primera autorización para comercialización es de 9744 pacientes en el contexto comercial.

Ninguno de estos estudios cuenta con un centro en Argentina.


Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SOLINA SUITE 100
LA PLAZA DE LOS ANDES



EVALUACION DE LA NECESIDAD DE ACTIVIDADES PARA LA MINIMIZACION DE RIESGOS.

Acciones planeadas:

<u>Preocupación de seguridad</u>	<u>Actividades de rutina para reducir el riesgo: Suficientes?</u>	<u>Descripción de actividad y justificación</u>
<u>Riesgos importantes identificados</u>		
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	si	<p>Prospecto: sección advertencias y precauciones de empleo; Sección efectos adversos En los pacientes tratados con ADCETRIS puede presentarse infección por el virus de John Cunningham (VJC), que resulta en leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte. Se ha notificado LMP en pacientes que recibieron ADCETRIS después de haber recibido múltiples regímenes de quimioterapia previos. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central que resulta de la reactivación del VJC latente y con frecuencia es mortal</p> <p>Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados ante la aparición o el agravamiento de signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales que pueden sugerir LMP. La administración de ADCETRIS debe suspenderse en cualquier caso de sospecha de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye consulta neurológica, resonancia magnética del cerebro con gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar ADN del VJC por reacción en cadena de polimerasa o una biopsia cerebral que determine la presencia del VJC. Una reacción en cadena de polimerasa del VJC negativo no excluye la LMP. La administración de ADCETRIS debe descontinuar permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.</p> <p>El médico debe estar particularmente alerta a síntomas que sugieran LMP que el paciente pudiera no notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).</p>
Toxicidad pulmonar asociada al uso concomitante de brentuximab con bleomicina	si	<p>prospecto, sección contraindicaciones</p> <p>El uso combinado de brentuximab más bleomicina ocasiona toxicidad pulmonar. El uso de brentuximab y bleomicina está contraindicado debido a la toxicidad pulmonar asociada reportada en un estudio de fase I. El cohorte de brentuximab + ABVD fue terminado y no se planea dosificación con esta combinación.</p>
Neuropatía periférica (sensorial y motora)	si	<p>prospecto: posología y método de administración. Sección advertencias y precauciones de empleo. Sección efectos adversos El tratamiento con ADCETRIS puede ocasionar una neuropatía periférica que es predominantemente sensorial. También han sido reportados casos de neuropatía periférica motora. La neuropatía periférica inducida por ADCETRIS es típicamente un efecto de la exposición acumulativa a la droga y reversible en la mayoría de los casos. En los estudios clínicos, los pacientes tuvieron mejoría o resolución de los síntomas. La neuropatía parecía ser mitigada por retardo de la dosis y subsecuente reducción de la dosis o interrupción del brentuximab vedotin. Los pacientes deben ser monitoreados para detección de síntomas de neuropatía, como hipostesia, hiperestesia, quemazón, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que experimenten neuropatía grado 2-3 nueva o empeoramiento requieren un retraso en la dosis seguido de una reducción de la dosis de brentuximab a 1.2 mg/kg. Se recomienda que los pacientes con neuropatía grado 4 discontinúen el tratamiento.</p>
Neutropenia	si	Prospecto: posología y modo de administración. Sección

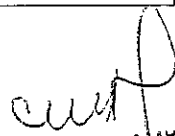
Ora. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Pharma S.A.

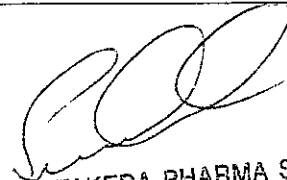
ANEXOS PHARMA S.A.
CARLA AMIGO
OF. EJECUTIVA TECNICA

8722

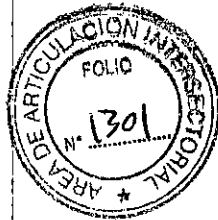


		<p>neutropenia durante el tratamiento, ésta debe manejarse aplazando la dosis Véanse las recomendaciones posológicas apropiadas en la Tabla 2 que se encuentra a continuación.</p> <p>Sección Advertencias y precauciones de empleo: Anemia grado 3 o grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada (≥ 1 semana) grado 3 o grado 4 puede ocurrir con brentuximab vedotin. Deben realizarse hemogramas completos de control antes de la administración de cada dosis. Si se desarrolla neutropenia de grado 3 o grado 4, el paciente debe manejarse conforme a la mejor práctica médica.</p> <p>Sección efectos adversos Neutropenia grado 3-4 prolongada (>1 semana) pue ocurrir con brentuximab vedotin. Los pacientes deben ser monitoreados con un hemograma completo antes de cada administración. Si se desarrolla neutropenia grado 3-4, debe suspenderse el brentuximab vedotin hasta que la toxicidad vuelva a la línea de base o sea menor o igual a grado 2 en severidad. Apoyo con factores de crecimiento deberá ser considerado en ciclos subsiguientes en caso de neutropenia grado 3-4.</p>
Neutropenia febril	<u>si</u>	<p>Prospecto: sección: precauciones y advertencias: Ha sido reportada neutropenia febril (fiebre de origen desconocido sin infección clínica o microbiológicamente documentada con un recuento absoluto de neutrófilos de $< 1.0 \times 10^9/L$, fiebre $\geq 38.5^\circ C$) con brentuximab vedotin. Previo a cada dosis, deberá monitorearse el hemograma. Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados para detectar fiebre y manejarlos de acuerdo a la mejor práctica médica para neutropenia febril.</p> <p>Sección efectos adversos: frecuencia no conocida</p>
Trombocitopenia	<u>si</u>	<p>Prospecto sección Advertencias y precauciones de empleo. Anemia grado 3 o grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada (≥ 1 semana) grado 3 o grado 4 puede ocurrir con brentuximab vedotin. Deben realizarse hemogramas completos de control antes de la administración de cada dosis</p> <p>Sección efectos adversos.</p> <p>Trombocitopenia grado 3 -4 puede ocurrir con brentuximab vedotin. Los pacientes deberán ser monitoreados con hemograma completo previo a la administración de cada dosis. Si se desarrolla trombocitopenia grado 3-4, manejar según mejor práctica médica.</p>
Anemia	<u>si</u>	<p>Prospecto sección advertencias y precauciones de empleo Anemia grado 3 o grado 4, trombocitopenia y neutropenia prolongada (≥ 1 semana) grado 3 o grado 4 puede ocurrir con brentuximab vedotin. Deben realizarse hemogramas completos de control antes de la administración de cada dosis</p> <p>sección efectos adversos</p> <p>Anemia grado 3 -4 puede ocurrir con brentuximab vedotin. Los pacientes deberán se monitoreados con hemograma completo previo a la administración de cada dosis. Si se desarrolla anemia grado 3-4, manejar según mejor práctica médica.</p>
Infecciones incl.bacteriemia /sepsis/shock séptico	<u>si</u>	<p>Prospecto sección advertencias y precauciones de empleo sección efectos indeseables</p> <p>Las infecciones graves como la neumonía, bacteriemia estafilocócica y herpes zoster e infecciones oportunistas como la neumonía por Pneumocystis carinii y candidiasis orales han sido reportados en pacientes tratados con brentuximab vedotin. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento para la aparición de posibles infecciones graves y oportunistas.</p>
Infecciones oportunistas	<u>si</u>	<p>Prospecto sección advertencias y precauciones de empleo sección efectos adversos</p> <p>Las infecciones graves como la neumonía, bacteriemia estafilocócica y herpes zoster e infecciones oportunistas como la neumonía por Pneumocystis carinii y candidiasis orales han sido reportados en pacientes tratados con brentuximab vedotin. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento para la aparición de posibles infecciones graves y oportunistas</p>


 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TÉCNICA

8722

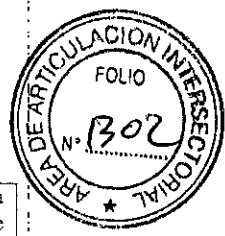


<p>Reacciones relacionadas con la infusión</p>	<p><u>si</u></p>	<p>Prospecto sección advertencias y precauciones de empleo / sección efectos adversos</p> <p>Han sido reportadas RRI inmediatas y retardadas y anafilaxia. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante y después de la infusión. Si ocurre anafilaxia, la administración de brentuximab vedotin debe ser inmediatamente suspendida, de manera permanente y el paciente deberá recibir el tratamiento adecuado.</p> <p>Si una RRI ocurre, la administración de brentuximab deberá ser suspendida y deberá administrarse el tratamiento adecuado. La infusión deberá restablecerse a una velocidad menor una vez que se haya producido la resolución de los síntomas. Aquellos pacientes que hayan tenido una RRI deberán recibir medicación previa a las subsiguientes infusiones. Las pre medicaciones pueden incluir paracetamol, un antihistamínico y un corticoide. Las RRI son más frecuentes y más severas en pacientes con anticuerpos antibrentuximab.</p> <p>Los síntomas pueden incluir, pero no están limitados a, urticaria, angioedema, hipotensión y broncoespasmo.</p> <p>Se monitorearán las RRI a través de farmacovigilancia de rutina y farmacovigilancia activa. En adición, se monitorearán anticuerpos antibrentuximab en el contexto de estudios clínicos, incluyendo la detección de isotipos de anticuerpos, en pacientes incluidos en estudios clínicos y que experimenten una reacción de hipersensibilidad (RRI o reacción alérgica) durante el tratamiento con brentuximab vedotin y que son positivos para anticuerpos antibrentuximab. El PGR será actualizado según los hallazgos.</p>
<p>Hiperglucemia</p>	<p><u>si</u></p>	<p>Prospecto: Sección precauciones y advertencias: Hiperglucemia ha sido reportada en los estudios clínicos en pacientes con índice de masa corporal elevada, con o sin antecedentes de diabetes. Si un paciente presenta un evento de hiperglucemia, deberá monitorearse la glucemia de cerca. Deberá instaurarse un tratamiento antidiabético si es necesario.</p> <p>Sección efectos adversos</p> <p>Hiperglucemia fue reportada en el contexto de ensayos clínicos en pacientes con índice de masa corporal elevado con o sin historia de diabetes mellitus. Todo paciente que presente hiperglucemia deberá ser cuidadosamente monitoreado. Deberá administrarse tratamiento antidiabético en caso necesario.</p>
<p>Síndrome de Stevens Johnsons</p>	<p><u>si</u></p>	<p>Prospecto sección. advertencias y precauciones de empleo / sección efectos adversos</p> <p>Fue reportado Síndrome de Stevens Johnsons con brentuximab vedotin. Si ocurre un síndrome de Stevens Johnsons, el tratamiento con brentuximab deberá ser interrumpido y deberá administrarse el tratamiento médico apropiado.</p>
<p>Síndrome de lisis tumoral</p>	<p><u>si</u></p>	<p>Prospecto sección advertencias y precauciones de empleo sección efectos adversos</p> <p>Síndrome de lisis tumoral fue reportado con brentuximab vedotin. Pacientes con tumores de rápido crecimiento y con masa tumoral elevada, están en riesgo para síndrome de lisis tumoral. Estos pacientes deberán ser monitoreados y tratados según las mejores prácticas médicas. El manejo del síndrome de lisis tumoral puede incluir: hidratación agresiva, monitoreo de la función renal, corrección de las anomalías electrolíticas, terapia antihiperuricémica y cuidado de soporte.</p>
<p>Anticuerpos antibrentuximab</p>	<p><u>si</u></p>	<p>Prospecto sección advertencias y precauciones de empleo sección efectos adversos</p> <p>Han sido reportadas RRI inmediatas y retardadas y anafilaxia. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante y después de la infusión. Si ocurre anafilaxia, la administración de brentuximab vedotin debe ser inmediatamente suspendida, de manera permanente y el paciente deberá recibir el tratamiento adecuado.</p> <p>Si una RRI ocurre, la administración de brentuximab deberá ser suspendida y deberá administrarse el tratamiento adecuado.</p>

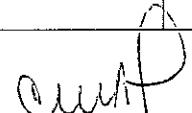
Carla Amigo
 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.

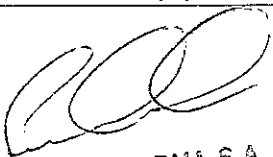
Sonia Sutter
 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TÉCNICA

[Handwritten mark]



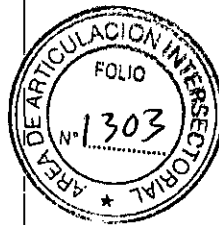
		<p>suspendida y deberá administrarse el tratamiento adecuado. La infusión deberá restablecerse a una velocidad menor una vez que se haya producido la resolución de los síntomas. Aquellos pacientes que hayan tenido una RRI deberán recibir medicación previa a las subsiguientes infusiones. Las pre medicaciones pueden incluir paracetamol, un antihistamínico y un corticoide. Las RRI son más frecuentes y más severas en pacientes con anticuerpos antibrentuximab.</p> <p>Inmunogenicidad: Pacientes con LH y LACGs recaídos o refractarios en 2 estudios de fase 2 fueron estudiados para detectar anticuerpos antibrentuximab cada 3 semanas utilizando inmunoensayo por electroquimoluminiscencia. En estos estudios, aproximadamente el 35% de los pacientes desarrollaron anticuerpos antibrentuximab. De éstos, la mayoría se volvió positivo luego de la segunda dosis, 7% fueron persistentemente positivos y 62% tenían anticuerpos neutralizantes. 1% de los pacientes presentaron eventos adversos relacionados con RRI que llevaron a la discontinuación del tratamiento.</p> <p>La presencia de anticuerpos antibrentuximab no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa en los niveles séricos de brentuximab vedotin y no resultó en una disminución de la eficacia del brentuximab vedotin.</p> <p>Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son altamente dependientes de varios factores, incluyendo sensibilidad y especificidad del ensayo, metodología del ensayo, manipulación de la muestra, tiempo de recolección de la muestra, medicaciones concomitantes y enfermedad de base. Por estas razones sería engañoso comparar la incidencia de anticuerpos con Adcetris con la incidencia de anticuerpos con otros productos.</p>
<p><u>Riesgos potenciales importantes:</u></p>		
<p><u>Pancreatitis aguda</u></p>	<p><u>si</u></p>	<p>Prospecto: sección precauciones y advertencias: Han sido observados casos de pancreatitis en pacientes tratados con Adcetris. Algunos han sido fatales.</p> <p>Los pacientes deberán ser cuidadosamente monitoreados para detectar dolor abdominal de reciente aparición o empeoramiento, lo cual puede ser sugestivo de pancreatitis aguda. La evaluación del paciente puede incluir examen físico, determinación de amilasa y lipasa séricas, estudio por imágenes abdominal, como ultrasonido u otras imágenes. Ante la sospecha de pancreatitis, debe esperarse antes de administrar el brentuximab vedotin. Si se confirma el diagnóstico, deberá suspenderse el tratamiento definitivamente.</p> <p>Sección efectos adversos:</p> <p>Han sido reportados casos de pancreatitis aguda (incluyendo casos fatales) en pacientes tratados con Adcetris. Debe considerarse el diagnóstico de pancreatitis aguda en pacientes con dolor abdominal de reciente aparición o empeoramiento del mismo.</p>
<p><u>Hepatotoxicidad</u></p>	<p><u>si</u></p>	<p>Prospecto: sección precauciones y advertencias: Función hepática: Han sido reportadas elevaciones en ALAT y ASAT. Debe monitorearse la función hepática en pacientes que reciben brentuximab vedotin.</p> <p>Sección efectos adversos: Fueron reportados casos de hepatotoxicidad manifestados por elevaciones asintomáticas de ALAT y ASAT, estas elevaciones fueron leves a moderadas y transitorias, la función hepática debe ser monitoreada en los pacientes tratados con brentuximab vedotin.</p>
<p><u>Toxicidad pulmonar</u></p>	<p><u>si</u></p>	<p>Prospecto Sección precauciones y advertencias: Han sido reportado casos de toxicidad pulmonar con brentuximab vedotin. A pesar de que no se ha determinado una relación causal, este efecto no puede ser descartado. En caso de aparición o empeoramiento de síntomas respiratorios (disnea, tos) deberá realizarse una evaluación diagnóstica y de confirmarse, se deberá instaurar el tratamiento apropiado.</p>


 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.

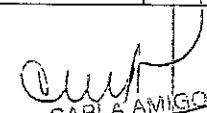

 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TECNICA

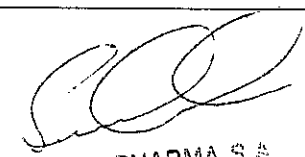


872



		<p>Sección efectos adversos: En los estudios clínicos se identificó la toxicidad pulmonar de la combinación de brentuximab vedotin con bleomicina y ya figura como una contraindicación en el prospecto y como un riesgo identificado en el PGR. Se han reportado casos de toxicidad pulmonar en pacientes que recibieron brentuximab vedotin y que no recibieron bleomicina. A pesar de que no se ha encontrado una relación causal, no puede excluirse la posibilidad de toxicidad pulmonar con brentuximab vedotin.</p>
Toxicidad reproductiva	<u>si</u>	<p>Prospecto sección embarazo y lactancia, sección toxicología no clínica</p> <p>No hay estudios adecuados y bien controlados con ADCETRIS en mujeres embarazadas. ADCETRIS puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas; por lo tanto, las mujeres embarazadas no deben iniciar tratamiento con ADCETRIS</p> <p>A las mujeres con potencial de embarazarse se les deben prevenir que no se embaracen durante el tratamiento con este medicamento y deben utilizar métodos efectivos de anticoncepción desde el inicio del tratamiento con ADCETRIS y continuarlos hasta 30 días después de finalizado el tratamiento. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento con ADCETRIS, debe advertírsele del riesgo potencial para el feto.</p> <p>Se estudiaron los efectos de ADCETRIS sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas gestantes. El nivel sin efectos adversos observables de ADCETRIS cuando se administró a ratas gestantes fue de 1mg/kg /dosis.</p> <p>Se desconoce si el uso de ADCETRIS afectará la espermatogénesis humana. En estudios preclínicos, ADCETRIS resultó en toxicidad testicular que se resolvió parcialmente 16 semanas después de la administración de la última dosis. Por lo tanto, debido a este riesgo potencial, a los hombres se les debe prevenir que no embaracen a su pareja durante el tratamiento con ADCETRIS. Los hombres con potencial reproductivo deberán usar un método anticonceptivo apropiado de barrera durante todo el tratamiento con ADCETRIS y al menos durante 6 meses después de la última dosis.</p> <p>Lactancia: Se desconoce si ADCETRIS o MMAE son excretados en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves con ADCETRIS en los bebés lactantes, debe decidirse si se discontinúa la lactancia o se discontinúa la administración del medicamento, tomando en cuenta la importancia de ADCETRIS para la madre.</p>
Depleción del timo (pediatría)	<u>si</u>	<p>Prospecto posología y forma de administración, sección toxicología no clínica</p> <p>Los estudios con brentuximab vedotin no incluyeron suficiente número de pacientes menores de 18 años como para determinar si éstos responden de manera diferente a los pacientes adultos. No fue establecida la eficacia y la seguridad. No se han reportado casos de depleción del timo en pacientes pediátricos durante los estudios clínicos, aunque solo una pequeña cantidad de pacientes en estos estudios correspondía al grupo etario menor a 18 años de edad. El riesgo potencial de este evento fue identificado en estudios preclínicos en ratas y monos en donde se ha observado depleción linfocítica con dosis medianas y altas de brentuximab vedotin. Se ha observado reversibilidad en ambas especies.</p>
Interacciones con drogas que	<u>si</u>	<p>Prospecto sección interacción con otros productos medicinales y</p>



 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda-Pharma S.A.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TECNICA

872



<p>modifican la actividad del CYP 3 A4</p>		<p>otras formas de interacciones. Sección propiedades farmacocinéticas. Co administración del brentuximab con fuertes inhibidores del CYP 3 A4 y del P-gp podría incrementar la incidencia de neutropenia. Si se desarrolla neutropenia, leer sección posología y modo de administración y sección interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción. La co-administración de brentuximab con inductores del CYP3 A4 no tendría un impacto sobre la eficacia y seguridad del brentuximab.</p>
<p>Información faltante importante: Seguridad en pediatría</p>	<p>si</p>	<p>Prospecto sección farmacocinética en poblaciones especiales: eficacia y la seguridad en niños menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles. No se han realizado estudios formalmente en pacientes menores de 18 años. Los estudios clínicos con brentuximab no han incluido un número suficiente de pacientes < 18 años como para determinar si la PK difiere de la de los pacientes adultos.</p>
<p>Seguridad en edad avanzada</p>	<p>si</p>	<p>Prospecto sección farmacocinética en poblaciones especiales: La eficacia y la seguridad en pacientes > 65 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles. No se han realizado estudios formalmente en pacientes mayores de 65 años. Los estudios clínicos con brentuximab no han incluido un número suficiente de pacientes 65 años o > como para determinar si la PK difiere de la de los pacientes más jóvenes.</p>
<p>Seguridad en pacientes con alteración de la función hepática, renal o cardíaca</p>	<p>si</p>	<p>Prospecto farmacocinética en poblaciones especiales; sección posología y forma de administración Los pacientes con insuficiencia renal o hepática deberán ser cuidadosamente monitoreados. Hay limitada experiencia en pacientes con insuficiencia hepática o renal. El análisis farmacocinético población demostró que el clearance de la MMAE puede verse afectado en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en pacientes con baja concentración de albúmina. El hígado es la principal vía de eliminación del metabolito activo MMAE; Aún no hay datos disponibles sobre la farmacocinética, seguridad y eficacia del brentuximab vedotin. El riñón es una ruta de excreción de la MMAE. Aún no hay datos disponibles de estudios en pacientes con insuficiencia renal. El análisis farmacocinético población demostró que el clearance de la MMAE puede verse afectado en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en pacientes con baja concentración de albúmina. El clearance de la MMAE estuvo reducido 2 veces en pacientes con insuficiencia renal severa (<30 ml /min de clearance) Los resultados de un estudio de fase 1 diseñado para evaluar el efecto del brentuximab vedotin sobre la repolarización ventricular, demostró la ausencia de un efecto significativo sobre la prolongación del QT por el brentuximab vedotin a una dosis de 1.8mg /kg en pacientes con malignidades CD30+.</p>
<p>Seguridad a largo plazo</p>	<p>si</p>	<p>En cuanto esté disponible la información de seguridad a largo plazo, se realizará la correspondiente actualización del RCP.</p>


 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 SONIA SUTTER
 DIRECTORA TECNICA

3

Plan de minimización de riesgos

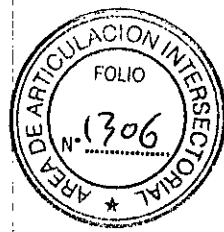
La mayoría de los riesgos descriptos en este PGR han sido bien caracterizados y comunicados y están en línea con características de productos similares con los cuales el médico está familiarizado. El sponsor sostiene que un etiquetado correcto y las acciones de farmacovigilancia junto con la evaluación de los datos de seguridad de los estudios clínicos en marcha o planeados representan medidas apropiadas de minimización de estos riesgos.

Resumen del PGR para Argentina

Preocupación de seguridad	Actividades de farmacovigilancia propuestas	Actividades de minimización de riesgo propuestas
Leucoencefalopatía multifocal progresiva	<p>Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa – Un comité independiente para Adcetris evaluará los casos de LMP que se reporten asociados al uso de ebrentuximab vedotin. Este comité consiste en expertos mundiales externos con amplia experiencia y pericia en el diagnóstico y manejo de la LMP y/o linfoma. El objetivo es evaluar de manera independiente los casos emergentes y proveer guías para el tratamiento, al mismo tiempo que se harán los reportes correspondientes.</p>	<p>Prospecto sección advertencias y precauciones de empleo; Sección: efectos adversos En los pacientes tratados con ADCETRIS puede presentarse infección por el virus de John Cunningham (VJC), que resulta en leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP) y muerte. Se ha notificado LMP en pacientes que recibieron ADCETRIS después de haber recibido múltiples regímenes de quimioterapia previos. La LMP es una enfermedad desmielinizante rara del sistema nervioso central que resulta de la reactivación del VJC latente y con frecuencia es mortal.</p> <p>Los pacientes deben ser estrictamente monitorizados ante la aparición o el agravamiento de signos o síntomas neurológicos, cognitivos o conductuales que pueden sugerir LMP. La administración de ADCETRIS debe suspenderse en cualquier caso de sospecha de LMP. La evaluación sugerida de LMP incluye consulta neurológica, resonancia magnética del cerebro con gadolinio y análisis del líquido cefalorraquídeo para detectar ADN del VJC por reacción en cadena de polimerasa o una biopsia cerebral que determine la presencia del VJC. Una reacción en cadena de polimerasa del VJC negativo no excluye la LMP. La administración de ADCETRIS debe descontinuar permanentemente si se confirma el diagnóstico de LMP.</p> <p>El médico debe estar particularmente alerta a síntomas que sugieran LMP que el paciente pudiera no notar (por ejemplo, síntomas cognitivos, neurológicos o psiquiátricos).</p>
Toxicidad pulmonar asociada al uso combinado de brentuximab vedotin con bleomicina	<p>Farmacovigilancia de rutina. Terminación de la administración de la combinación dentro y fuera del programa de desarrollo clínico. Farmacovigilancia activa - para monitorear la utilización no autorizada de esta combinación</p>	<p>Prospecto sección contraindicaciones El uso combinado de brentuximab más bleomicina ocasiona toxicidad pulmonar. El uso de brentuximab y bleomicina está contraindicado debido a la toxicidad pulmonar asociada reportada en un estudio de fase I. El cohorte de brentuximab + ABVD fue terminado y no se planea dosificación con esta combinación.</p>
Neuropatía periférica (sensorial y motora)	<p>Farmacovigilancia de rutina</p> <ul style="list-style-type: none"> Se están llevando a cabo estudios clínicos de seguridad los mismos son: SGN 35-0003, SGN 35-0004, SGN 35-005, SGN35 014; C25001, C25007 (incluyendo el MA25101) Farmacovigilancia activa 	<p>prospecto sección posología y método de administración. Sección advertencias y precauciones de empleo. Sección efectos adversos El tratamiento con ADCETRIS puede ocasionar una neuropatía periférica que es predominantemente sensorial. También han sido reportados casos de neuropatía periférica motora. La neuropatía periférica inducida por ADCETRIS es típicamente un efecto de la exposición acumulativa a la droga y reversible en la mayoría de los casos. En los estudios clínicos, los pacientes tuvieron mejoría o resolución de los síntomas. La neuropatía parecía ser mitigada por retardo de</p>

Handwritten signatures and a stamp at the bottom of the page.

8722

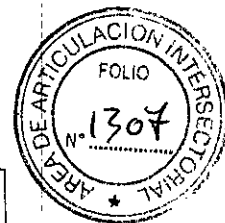


		la dosis y subsecuente reducción de la dosis o interrupción del brentuximab vedotin. Los pacientes deben ser monitoreados para detección de síntomas de neuropatía, como hipostesia, hiperestesia, quemazón, dolor neuropático o debilidad. Los pacientes que experimenten neuropatía grado 2-3 nueva o empeoramiento requieren un retraso en la dosis seguido de una reducción de la dosis de brentuximab a 1.2 mg /kg. Se recomienda que los pacientes con neuropatía grado 4 discontinúen el tratamiento.
Neutropenia	Farmacovigilancia de rutina Estudio clínico de seguridad post autorización de la droga MA25101. Farmacovigilancia activa	Prospecto sección posología y modo de administración. Sección Advertencias y precauciones de empleo. Sección efectos adversos Neutropenia grado 3-4 prolongada (>1 semana) puede ocurrir con brentuximab vedotin. Los pacientes deben ser monitoreados con hemograma completo antes de cada administración. Si se desarrolla neutropenia grado 3-4, debe suspenderse el brentuximab vedotin hasta que la toxicidad vuelva a la línea de base o sea menor o igual a grado 2 en severidad. Apoyo con factores de crecimiento deberá ser considerado en ciclos subsiguientes en caso de neutropenia grado 3-4.
Trombocitopenia	Farmacovigilancia de rutina Estudio clínico de seguridad post autorización de la droga MA25101. Farmacovigilancia activa	Prospecto sección Advertencias y precauciones de empleo sección efectos adversos Trombocitopenia grado 3 -4 puede ocurrir con brentuximab vedotin. Los pacientes deberán ser monitoreados con hemograma completo previo a la administración de cada dosis. Si se desarrolla trombocitopenia grado 3-4, manejar según mejor práctica médica.
Anemia	Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa.	Prospecto sección: advertencias y precauciones de empleo sección efectos adversos Anemia grado 3 -4 puede ocurrir con brentuximab vedotin. Los pacientes deberán ser monitoreados con hemograma completo previo a la administración de cada dosis. Si se desarrolla anemia grado 3-4, manejar según mejor práctica médica.
Infecciones incluyendo bacteriemia /sepsis /shock séptico	Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa- Estudio clínico de seguridad post autorización de la droga MA25101.	Prospecto: sección advertencias y precauciones de empleo sección efectos adversos Las infecciones graves como la neumonía, bacteriemia estafilocócica y herpes zoster e infecciones oportunistas como la neumonía por Pneumocystis carinii y candidiasis orales han sido reportados en pacientes tratados con brentuximab vedotin. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento para la aparición de posibles infecciones graves y oportunistas
Infecciones oportunistas	Farmacovigilancia de rutina Estudio clínico de seguridad post autorización de la droga MA25101. Farmacovigilancia activa-	Prospecto sección advertencias y precauciones de empleo sección 4.8 efectos adversos Las infecciones graves como la neumonía, bacteriemia estafilocócica y herpes zoster e infecciones oportunistas como la neumonía por Pneumocystis carinii y candidiasis orales han sido reportados en pacientes tratados con brentuximab vedotin. Los pacientes deben ser monitorizados cuidadosamente durante el tratamiento para la aparición de posibles infecciones graves y oportunistas
Reacciones relacionadas con la infusión	Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa- El sponsor se compromete a monitorear las reacciones de hipersensibilidad (tanto RRI o reacciones alérgicas. Además se monitorearán los anticuerpos antibrentuximab en el contexto de los estudios clínicos, en pacientes reclutados para estudios sponsorados por la compañía que presenten reacciones de	Prospecto sección . advertencias y precauciones de empleo sección efectos adversos Han sido reportadas RRI inmediatas y retardadas y anafilaxia. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante y después de la infusión. Si ocurre anafilaxia, la administración de brentuximab vedotin debe ser inmediatamente suspendida, de manera permanente y el paciente deberá recibir el tratamiento adecuado. Si una RRI ocurre, la administración de brentuximab deberá ser suspendida y deberá administrarse el tratamiento

Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

ROSA CORTI
DIRECCIÓN TÉCNICA

8722



	<p>hipersensibilidad. Se actualizará el PGR de acuerdo a los hallazgos. Se realizará estudio SGN35-014 Estudio de linfoma cutáneo de células T(C25001) Estudio de seguridad post autorización MA25101</p>	<p>adecuado. La infusión deberá restablecerse a una velocidad menor una vez que se haya producido la resolución de los síntomas. Aquellos pacientes que hayan tendido una RRI deberán recibir medicación previa a las subsiguientes infusiones. Las premedicaciones pueden incluir paracetamol, un antihistamínico y un corticoide. Las RRI son más frecuentes y más severas en pacientes con anticuerpos antibrentuximab.</p> <p>Los síntomas pueden incluir, pero no están limitados a urticaria, angioedema, hipotensión y broncoespasmo. Se monitorearán las RRI a través de farmacovigilancia de rutina y farmacovigilancia activa. En adición, se monitorearán anticuerpos antibrentuximab en el contexto de estudios clínicos, incluyendo la detección de isotipos de anticuerpos, en pacientes incluidos en estudios clínicos y que experimenten una reacción de hipersensibilidad (RRI o reacción alérgica) durante el tratamiento con brentuximab vedotin, y que son positivos para anticuerpos antibrentuximab. El PGR será actualizado según los hallazgos.</p>
Hiperglucemia	<p>Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa.- Estudio de seguridad post autorización MA25101</p>	<p>Prospecto sección efectos adversos Hiperglucemia fue reportada en el contexto de ensayos clínicos en pacientes con índice de masa corporal elevado con o sin historia de diabetes mellitus. Todo paciente que presente hiperglucemia deberá ser cuidadosamente monitoreado deberá administrarse tratamiento antidiabético en caso necesario.</p>
Síndrome de Stevens Johnsons	<p>Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa -</p>	<p>Prospecto sección advertencias y precauciones de empleo sección efectos adversos Fue reportado Síndrome de Stevens Johnsons con brentuximab vedotin. Si ocurre un síndrome de Stevens Johnsons, el tratamiento con brentuximab deberá ser interrumpido y deberá administrarse el tratamiento médico apropiado.</p>
Síndrome de lisis tumoral	<p>Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa -</p>	<p>Prospecto sección : advertencias y precauciones de empleo sección efectos adversos Síndrome de lisis tumoral fue reportado con brentuximab vedotin. Pacientes con tumores de rápido crecimiento y con masa tumoral elevada, están en riesgo para síndrome de lisis tumoral. estos pacientes deberán ser monitoreados y tratados según las mejores prácticas médicas. El manejo del síndrome de lisis tumoral puede incluir; hidratación agresiva, monitoreo de la función renal, corrección de las anomalías electrolíticas, terapia antihiperuricémica y cuidado de soporte.</p>
Anticuerpos antibrentuximab	<p>Fue consultado con Especialistas Nacionales y no es factible medir anticuerpos antibrentuximab en el contexto de la práctica diaria. Por lo tanto, el sponsor se compromete a monitorear las reacciones de hipersensibilidad a través de Farmacovigilancia de rutina y farmacovigilancia activa se monitorearán los anticuerpos antibrentuximab en el contexto de los estudios clínicos, en pacientes reclutados para estudios sponsorados por la compañía que presenten reacciones de hipersensibilidad. Se actualizará el PGR de acuerdo a los hallazgos Se realizará estudio SGN35-014 Estudio de linfoma cutáneo de células T(C25001) Estudio de seguridad post autorización MA25101</p>	<p>Prospecto sección advertencias y precauciones de empleo sección efectos adversos Han sido reportadas RRI inmediatas y retardadas y anafilaxia. Los pacientes deben ser cuidadosamente monitoreados durante y después de la infusión. Si ocurre anafilaxia, la administración de brentuximab vedotin debe ser inmediatamente suspendida, de manera permanente y el paciente deberá recibir el tratamiento adecuado. Si una RRI ocurre, la administración de brentuximab deberá ser suspendida y deberá administrarse el tratamiento adecuado. La infusión deberá restablecerse a una velocidad menor una vez que se haya producido la resolución de los síntomas. Aquellos pacientes que hayan tenido una RRI deberán recibir medicación previa a las subsiguientes infusiones. Las premedicaciones pueden incluir paracetamol, un antihistamínico y un corticoide. Las RRI son más frecuentes y más severas en pacientes con anticuerpos antibrentuximab. Pacientes con LH y LACGs recaídos o refractarios en 2 estudios de fase 2 fueron estudiados para detectar anticuerpos antibrentuximab cada 3 semanas utilizando</p>


Dra. CARLA AMIGO
Aprobada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SOMOS MÁS
E. MISIONES MARILIA



8722

		<p>inmunoensayo por electroquimoluminiscencia. En estos estudios, aproximadamente el 35% de los pacientes desarrollaron anticuerpos antibrentuximab. De éstos, la mayoría se volvió positivo luego de la segunda dosis, 7% fueron persistentemente positivos y 62% tenían anticuerpos neutralizantes.. 1% de los pacientes presentaron eventos adversos relacionados con RRI que llevaron a la discontinuación del tratamiento.</p> <p>La presencia de anticuerpos antibrentuximb no se correlacionó con una reducción clínicamente significativa en los niveles séricos de brentuximab vedotin y no resultó en una disminución de la eficacia del brentuximab vedotin.</p> <p>Mientras que la presencia de anticuerpos antibrentuximab no predice una RRI, hubo una mayor incidencia de RRI en pacientes con anticuerpos persistentemente positivos (30%) en relación con pacientes transitoriamente positivos (12%) y nunca positivos (7%)</p> <p>Los resultados de los ensayos de inmunogenicidad son altamente dependientes de varios factores, incluyendo sensibilidad y especificidad del ensayo, metodología del ensayo, manipulación de la muestra, tiempo de recolección de la muestra, medicaciones concomitantes y enfermedad de base. Por estas razones sería engañoso comparar la incidencia de anticuerpos con Adcetris con la incidencia de anticuerpos con otros productos.</p>
Riesgos importantes identificados:		
Pancreatitis aguda	Farmacovigilancia de rutina	<p>Prospecto: sección efectos adversos:</p> <p>Han sido reportados casos de pancreatitis aguda (incluyendo casos fatales) en pacientes tratados con Adcetris. Debe considerarse el diagnóstico de pancreatitis aguda en pacientes con dolor abdominal de reciente aparición o empeoramiento del mismo.</p>
Hepatotoxicidad	Farmacovigilancia de rutina	<p>Prospecto sección efectos adversos: Fueron reportados casos de hepatotoxicidad manifestados por elevaciones asintomáticas de ALAT y ASAT, estas elevaciones fueron leves a moderadas y transitorias. la función hepática debe ser monitoreada en los pacientes tratados con brentuximab vedotin.</p>
Toxicidad pulmonar	Farmacovigilancia de rutina	<p>Prospecto sección efectos adversos: En los estudios clínicos se identificó la toxicidad pulmonar de la combinación de brentuximab vedotin con bleomicina y ya figura como una contraindicación en el prospecto y como un riesgo identificado en el PGR. Se han reportado casos de toxicidad pulmonar en pacientes que recibieron brentuximab vedotin y que no recibieron bleomicina. A pesar de que no se ha encontrado una relación causal, no puede excluirse la posibilidad de toxicidad pulmonar con brentuximab vedotin.</p>
Toxicidad reproductiva	Farmacovigilancia de rutina	<p>Prospecto sección, embarazo y lactancia, sección Toxicología no clínica</p> <p>No hay estudios adecuados y bien controlados con ADCETRIS en mujeres embarazadas. ADCETRIS puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas; por lo tanto, las mujeres embarazadas no deben iniciar tratamiento con ADCETRIS</p> <p>A las mujeres con potencial de embarazarse se les deben prevenir que no se embaracen durante el tratamiento con este medicamento y deben utilizar métodos efectivos de anticoncepción desde el inicio del tratamiento con ADCETRIS y continuarlos hasta 30 días después de finalizado el tratamiento. Si la paciente se embaraza durante el tratamiento con Adcetris, debe advertirsele del riesgo</p>


 Dra. CARLA AMIGO
 Abogada Legal
 Takeda Pharma S.A.


 TAXIQA S.A.
 SUTHER
 DISTRIBUCION TECNICA



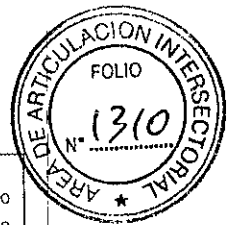
8722

		<p>potencial para el feto. Se estudiaron los efectos de ADCETRIS sobre el desarrollo embrionario y fetal en ratas gestantes. El nivel sin efectos adversos observables de ADCETRIS cuando se administró a ratas gestantes fue de 1mg/kg /dosis.</p> <p>Se desconoce si el uso de ADCETRIS afectará la espermatogénesis humana. En estudios preclínicos, ADCETRIS resultó en toxicidad testicular que se resolvió parcialmente 16 semanas después de la administración de la última dosis. Por lo tanto, debido a este riesgo potencial, a los hombres se les debe prevenir que no embaracen a su pareja durante el tratamiento con ADCETRIS. Los hombres con potencial reproductivo deberán usar un método anticonceptivo apropiado de barrera durante todo el tratamiento con ADCETRIS y al menos durante 6 meses después de la última dosis.</p> <p>Lactancia: Se desconoce si ADCETRIS o MMAE son excretados en la leche humana. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves con ADCETRIS en los bebés lactantes, debe decidirse si se discontinúa la lactancia o se discontinúa la administración del medicamento, tomando en cuenta la importancia de ADCETRIS para la madre.</p>
<p>Depleción del timo (pediatría)</p>	<p>Farmacovigilancia de rutina Estudio PIP Estudio planeado 25002 Estudio planeado 25004</p>	<p>Prospecto sección posología y forma de administración, sección Toxicología no clínica</p> <p>Los estudios con brentuximab vedotin no incluyeron suficiente número de pacientes menores de 18 años como para determinar si éstos responden de manera diferente a los pacientes adultos. No fue establecida la eficacia y la seguridad. No se han reportado casos de depleción del timo en pacientes pediátricos durante los estudios clínicos, aunque solo una pequeña cantidad de pacientes en estos estudios correspondía al grupo etario menor a 18 años de edad. El riesgo potencial de este evento fue identificado en estudios pre clínicos en ratas y monos en donde se ha observado depleción linfocítica con dosis medianas y altas de brentuximab vedotin. Se ha observado reversibilidad en ambas especies.</p>
<p>Interacción con drogas que modifican la actividad del CYP 3 A4</p>	<p>Farmacovigilancia de rutina</p>	<p>Prospecto sección interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacciones. Sección propiedades farmacocinéticas.</p> <p>Co administración del brentuximab con fuertes inhibidores del CYP 3 A4 y del P-gp podría incrementar la incidencia de neutropenia. Si se desarrolla neutropenia, leer sección 4.2 posología y modo de administración y sección 4.5 interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción.</p> <p>La co administración de brentuximab con inductores del CYP3 A4 no tendría un impacto sobre la eficacia y seguridad del brentuximab.</p>
<p>Información faltante importante Seguridad en niños</p>	<p>Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa- Estudio PIP, C25002, C25004 en pacientes pediátricos</p>	<p>Prospecto sección farmacocinética en poblaciones especiales.</p> <p>La eficacia y la seguridad en niños menores de 18 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles. No se han realizado estudios formalmente en pacientes menores de 18 años. Los estudios clínicos con brentuximab no han incluido un número suficiente de pacientes < 18 años como para determinar si la PK difiere de la de los pacientes adultos.</p>
<p>Seguridad en pacientes de</p>	<p>Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa-</p>	<p>Prospecto sección farmacocinética en poblaciones</p>

Dra. CARLA AMIGO
Apodada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
CALLE 100 N° 100
BOGOTÁ, COLOMBIA

8722



<p>edad avanzada</p>	<p>Estudio de seguridad post autorización MA25101</p>	<p>especiales. La eficacia y la seguridad en pacientes > 65 años no ha sido establecida. No hay datos disponibles. No se han realizado estudios formalmente en pacientes mayores de 65 años. Los estudios clínicos con brentuximab no han incluido un número suficiente de pacientes 65 años o > como para determinar si la PK difiere de la de los pacientes más jóvenes.</p>
<p>Seguridad en pacientes con insuficiencia hepática /renal /cardíaca</p>	<p>Farmacovigilancia de rutina Farmacovigilancia activa- Estudio SGN-008 (parte B) Evaluación de la seguridad y tolerabilidad del brentuximab en pacientes con alteración de la función hepática y renal.</p>	<p>2Prospecto sección posología y método de administración. Sección farmacocinética en poblaciones especialesLos pacientes con insuficiencia renal o hepática deberán ser cuidadosamente monitoreados. Hay limitada experiencia en apcientes con isnuficiencia hepa'tica o renal.. El análisis farmacocinético población demostró que el clearance de la MMAE puede verse afectado en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en apcientes con baja concentración de albúmina. El hígado es la principal vía de eliminación del metabolito activo MMAE;Aún no hay datos disponibles sobre la farmacocinética, seguridad y eficacia del brentuximab vedotin. El riñón es una ruta de excreción de la MMAE. Aún no hay datos disponibles de estudios en pacientes con insuficiencia renal. . El análisis farmacocinético población demostró que el clearance de la MMAE puede verse afectado en pacientes con insuficiencia renal moderada o severa y en pacientes con baja concentración de albúmina. El clearance de la MMAE estuvo reducido 2 veces en pacientes con insuficiencia renal severa (<30 ml /min de clearance) Los resultados de un estudio de fase 1 diseñado para evaluar el efecto del brentuximab vedotin sobre la repolarización ventricular, demostró la ausencia de un efecto significativo sobre la prolongación del QT por el brentuximab vedotin a una dosis de 1.8mg /kg en pacientes con malignidades CD30+.</p>
<p>Seguridad a largo plazo</p>	<p>Farmacovigilancia de rutina Estudio de seguridad post autorización MA25101</p>	<p>En cuanto esté disponible la información de seguridad a largo plazo, se realizará la correspondiente actualización del prospecto.</p>

Las acciones de farmacovigilancia de rutina / activa permitirán obtener un registro de pacientes tratados con Adcetris. A partir de estos datos el PGR contará con la siguiente información:

1- Registro de pacientes

Paciente (iniciales -edad- género)	Diagnóstico	Dosis de BV /n° de ciclos	Eficacia (respuesta /remisión/ progresión)	EA (descripción - Serio /no serio	Causalidad	N° código de reporte	Fecha de firma de consentimiento informado

Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.

Takeda Pharma S.A.
 CARLA AMIGO

8722



2- Resumen de los hallazgos del último período -Implicancias

Preocupación de seguridad	Resumen de los hallazgos del último período	Implicancias de todos los hallazgos de seguridad
Riesgos importantes identificados		
Riesgo 1		
Riesgo 2		
Riesgo 3		
Riesgo 4		
Riesgos potenciales identificados		
Riesgo 1		
Riesgo 2		
Riesgo 3		

3- Un análisis estadístico de:

- período que abarca el informe (con fecha de inicio y de finalización)
- número de unidades vendidas
- número estimado de pacientes en tratamiento
- número de tratamientos registrados
- frecuencia de datos demográficos
- frecuencia de las indicaciones
- frecuencia de tratamientos que presentaron EA
- frecuencia de EA y según clasificación por SOC
- frecuencia de EA según causalidad y seriedad
- frecuencia de EA serios relacionados
- frecuencia de disminución de dosis y suspensión del medicamento por aparición de EA
- frecuencia de muertes relacionadas y no relacionadas


4 - Una evaluación la efectividad de las actividades del PGR

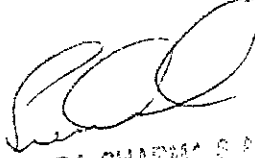
5 - Una evaluación del beneficio/riesgo de ADCETRIS.

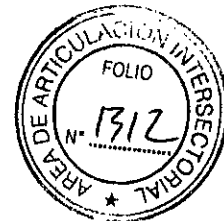
Persona de contacto para este PGR:

Nombre	Carla Amigo
Cargo	Gerente Médico
Teléfono	011 4546 4700 / 115311 9490
Correo electrónico	Carla.amigo@takeda.com

El TARC, Takeda Pharma, presentará un PGR actualizado al Departamento de Farmacovigilancia de la ANMAT con la información detallada, cada seis meses durante los dos primeros años post comercialización, luego una vez al año.


 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada legal
 Takeda Pharma S.A.


 TAKEDA PHARMA S.A.
 Gerente Médico



BIBLIOGRAFÍA

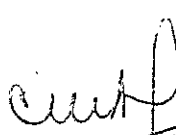
1. Strom BL. Sample Size Considerations for Pharmacoepidemiology Studies. In: Strom BL, editor. Pharmacoepidemiology, 3rd Ed. Philadelphia, PA: John Wiley & Sons Ltd; 2000.
2. Amend KL, Turnbull B, Foskett N, Napalkov P, Kurth T, Seeger J. Incidence of progressive multifocal leukoencephalopathy in patients without HIV. *Neurology* 2010;75(15):1326-32.
3. Engsig FN, Hansen AB, Omland LH, Kronborg G, Gerstoft J, Laursen AL, et al. Incidence, clinical presentation, and outcome of progressive multifocal leukoencephalopathy in HIVinfected patients during the highly active antiretroviral therapy era: a nationwide cohort study. *Journal of Infectious Diseases* 2009;199(1):77-83.
4. Duggan DB, Petroni GR, Johnson JL, Glick JH, Fisher RI, Connors JM, et al. Randomized comparison of ABVD and MOPP/ABV hybrid for the treatment of advanced Hodgkin's disease: report of an intergroup trial. *Journal of Clinical Oncology* 2003;21(4):607-14.
5. Hoskin PJ, Lowry L, Horwich A, Jack A, Mead B, Hancock BW, et al. Randomized comparison of the stanford V regimen and ABVD in the treatment of advanced Hodgkin's Lymphoma: United Kingdom National Cancer Research Institute Lymphoma Group Study ISRCTN 64141244. *Journal of Clinical Oncology* 2009;27(32):5390-6.
6. Martin WG, Ristow KM, Habermann TM, Colgan JP, Witzig TE, Ansell SM. Bleomycin pulmonary toxicity has a negative impact on the outcome of patients with Hodgkin's lymphoma. *Journal of Clinical Oncology* 2005;23(30):7614-20.
7. van Gorselen EO, Gerding MN. A crackling handshake. Pulmonary toxicity of bleomycin. *Neth J Med* 2011;69(2):83-6.
8. Lewis BM, Izbicki R. Routine pulmonary function tests during bleomycin therapy. Tests may be ineffective and potentially misleading. *JAMA* 1980;243(4):347-51.
9. Sleijfer S. Bleomycin-induced pneumonitis. *Chest* 2001;120(2):617-24.
10. Lee JJ, Swain SM. Peripheral neuropathy induced by microtubule-stabilizing agents. *Journal of Clinical Oncology* 2006;24(10):1633-42.
11. Legha SS. Vincristine neurotoxicity. Pathophysiology and management. *Medical Toxicology* 1986;1(6):421-7.
12. Weintraub M, Adde MA, Venzon DJ, Shad AT, Horak ID, Neely JE, et al. Severe atypical neuropathy associated with administration of hematopoietic colony-stimulating factors and vincristine. *Journal of Clinical Oncology* 1996;14(3):935-40.
13. Quasthoff S, Hartung HP. Chemotherapy-induced peripheral neuropathy. *Journal of Neurology* 2002;249(1):9-17.
14. Weimer LH, Podwall D. Medication-induced exacerbation of neuropathy in Charcot Marie Tooth disease. *Journal of the Neurological Sciences* 2006;242(1-2):47-54. ADCETRIS™ (Brentuximab Vedotin) for Injection
1.8.2 EU Risk Management Plan Version 1.0 10 July 2012 Confidential 171
15. Duyff RF, Van den Bosch J, Laman DM, van Loon BJ, Linssen WH. Neuromuscular findings in thyroid dysfunction: a prospective clinical and electrodiagnostic study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2000;68(6):750-5.
16. IXEMPRA Kit (ixabepilone) for Injection [package insert]. Princeton, NJ: Bristol-Myers Squibb Company; 2007.
17. Viala K, Behin A, Maisonobe T, Leger JM, Stojkovic T, Davi F, et al. Neuropathy in lymphoma: a relationship between the pattern of neuropathy, type of lymphoma and prognosis? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* 2008;79(7):778-82.

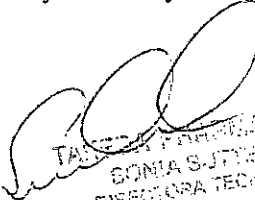
Dra. CARLA AMIGO
Aptoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

8722



18. Hancock SL, Cox RS, McDougall IR. Thyroid diseases after treatment of Hodgkin's disease. *New England Journal of Medicine* 1991;325(9):599-605.
19. Schwenkglens M, Pettengell R, Szucs TD, Culakova E, Lyman GH. Hodgkin lymphoma treatment with ABVD in the US and the EU: neutropenia occurrence and impaired chemotherapy delivery. *Journal of hematology & oncology* 2010;3:27.
20. Muhumuza L. A 4-week intravenous injection toxicity and toxicokinetic study of SGN-35, SGD-1010, and SGN-30 in rats with a 4-week recovery. Madison (WI, USA): Covance Laboratories Inc.; 2006. Report No.: 7646-118.
21. Fritz W. 6-Month chronic toxicity study of SGN-35 in cynomolgus monkeys with a 6-week recovery phase. Madison, WI: Covance Laboratories Inc; 2010. Report No.: 8216375.
22. Yee J. An 11-week repeat-dose intravenous infusion toxicity study of SGN-35 and SGD-1010 in cynomolgus monkeys with a five-week recovery period. Everett, WA: SNBL USA, Ltd; 2010. Report No.: SNBL.163.16, Amendment 2.
23. Priziola JL, Smythe MA, Dager WE. Drug-induced thrombocytopenia in critically ill patients. *Critical Care Medicine* 2010;38(6 Suppl):S145-54.
24. Aster RH, Curtis BR, McFarland JG, Bougie DW. Drug-induced immune thrombocytopenia: pathogenesis, diagnosis, and management. *Journal of Thrombosis & Haemostasis* 2009;7(6):911-8.
25. Dicato M, Plawny L, Diederich M. Anemia in cancer. *Annals of Oncology* 2010;21 Suppl 7:vii167-72.
26. Frere P, Pereira M, Fillet G, Beguin Y. Infections after CD34-selected or unmanipulated autologous hematopoietic stem cell transplantation. *European Journal of Haematology* 2006;76(2):102-8.
27. Lavoie JC, Connors JM, Phillips GL, Reece DE, Barnett MJ, Forrest DL, et al. High-dose chemotherapy and autologous stem cell transplantation for primary refractory or relapsed


Dra. CARLA AMIGO
Asociada Legal
Takeda Pharma S.A.


TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
DIRECTORA TECNICA



8722



ANEXO 1:

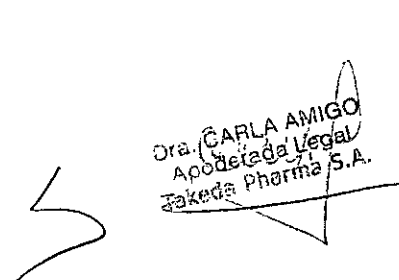
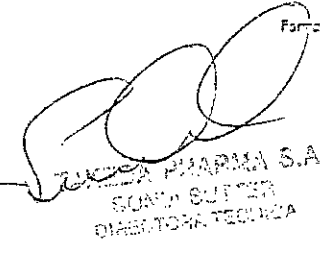
"Las notificaciones son voluntarias, esporádicas y confidenciales"



**SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA
COMUNICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS**

País: Argentina	Provincia:	Exámenes complementarios relevantes (con fecha y resultado):					
TIPO DE REPORTE Inicial <input type="checkbox"/> Seguimiento <input type="checkbox"/>		Enfermedad de base y condiciones médicas relevantes (alergia, semana de embarazo, alcohol, drogas, disfunción hepática o renal, tabaquismo, etc.):					
DATOS DEL PACIENTE: Apellido: Nombre: Edad: Sexo:							
DESCRIPCIÓN DEL EVENTO ADVERSO (incluyendo su duración) 		Medicación concomitante (incluyendo terapias alternativas):					
		Resultado Requiere tratamiento <input type="checkbox"/> Riesgo de vida <input type="checkbox"/> Recuperado al iniciar <input type="checkbox"/> Malformación <input type="checkbox"/> Recuperado con sequelas <input type="checkbox"/> Otro <input type="checkbox"/> No recuperado aún <input type="checkbox"/> Muerte; fecha: <input type="text"/> Desconocido <input type="checkbox"/> Requiere o prolonga la hospitalización <input type="checkbox"/>					
MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS							
Nombre Genérico	Nombre Comercial	Corte, frecuencia y vía de admín.	Comienzo Día/Mes/Año	Final Día/Mes/Año	Indicación de uso	Fecha de venenim.	N° Lotes/ serie
¿La suspensión o reducción de la dosis del medicamento sospechoso causó la disminución o desaparición del evento adverso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>				DATOS DEL COMUNICADOR Apellido y Nombre: Lugar de trabajo: Dirección: Profesión: Teléfono/Fax: E-mail:			
¿La reexposición al medicamento sospechoso generó el mismo o similar evento adverso? Si <input type="checkbox"/> No <input type="checkbox"/> No sabe <input type="checkbox"/>							
Fecha de comienzo del evento: / / (Día/Mes/Año)				Fecha de este reporte: / / (Día/Mes/Año)			
PARA USO DEL CEPTO. DE FARMACOVIGILANCIA				Notificación N°:			
Imputabilidad				Código ATC:			
Intensidad				Código R. Adv:			
Av. de Mayo 669, piso 11. CP 1054. CABA. Tel: (011) 4340-0800. Int 1166. Fax: (011) 4340-0668 snfvig@anmat.gov.ar www.anmat.gov.ar							

Formulario 1. Versión 1


 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Jakeda Pharma S.A.

 JAKEDA PHARMA S.A.
 SUAVES BUTTER
 DIABETORA TECNICA

ANEXO 2:**Resumen de especificaciones de seguridad:****Riesgos identificados importantes:**

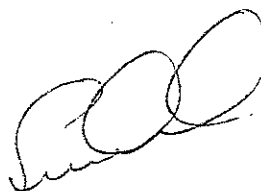
- Leucoencefalopatía multifocal progresiva
- Toxicidad pulmonar asociada al uso concomitante de brentuximab con bleomicina
- Neuropatía periférica (sensorial y motora)
- Neutropenia
- trombocitopenia
- Anemia
- Infecciones, incluyendo bacteriemia/ sepsis /shock séptico
- Infecciones oportunistas
- Reacciones relacionadas con la infusión
- Hiperglucemia
- Síndrome de Stevens Johnsons
- Síndrome de lisis tumoral
- Anticuerpos antibrentuximab

Riesgos potenciales importantes:

- Pancreatitis aguda
- Hepatotoxicidad
- Toxicidad pulmonar
- Toxicidad reproductiva
- Depleción del timo (pediatría)
- Interacción con drogas que modifican la actividad del citocromo P450 3 A4

Información faltante importante:

- Seguridad en pediatría
- Seguridad en edad avanzada
- Seguridad en pacientes con insuficiencia hepática, renal o cardíaca
- Seguridad a largo plazo.



TAKEDA PHARMA S.A.
SONIA SUTTER
EN REPRESENTACIÓN



Dra. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

8722



Consentimiento informado para pacientes que reciben Adcetris -brentuximab vedotin

Lea detenidamente cada uno de los siguientes puntos y firme el consentimiento informado si ha entendido completamente todos los puntos y acepta seguir las instrucciones de su médico. No firme el consentimiento informado ni comience el tratamiento con Adcetris si hay algo que no entiende sobre la información que ha recibido acerca del uso de este medicamento.

Información y advertencias importantes:

- a) El linfoma de Hodgkin (LH) es una neoplasia maligna poco común que afecta los ganglios linfáticos y el sistema linfático, caracterizado por la presencia de Células de Reed-Sternberg. La mayoría de los pacientes se diagnostican entre los 15 y 30 años de edad, seguido de otro pico en adultos mayores de 55 años. En las últimas décadas se ha observado un progreso significativo en el tratamiento del LH, el cual a la fecha es curable en alrededor del 80-85% de los pacientes. Sin embargo, en aquellos pacientes que son refractarios o que recaen luego del trasplante autólogo de médula ósea o que son refractarios o recaen luego de dos líneas de tratamiento con quimioterapia, la sobrevida era de 1 ó 2 años en promedio. Adcetris es el primer tratamiento en demostrar un aumento significativo en la sobrevida a 40 meses con efectos adversos manejables y generalmente reversibles.
- El linfoma anaplásico de células grandes (LACGs) es un tipo de linfoma no Hodgkin muy poco frecuente y de mayor agresividad que el LH.
- b) El LH y el LACGs son enfermedades poco frecuentes. Una enfermedad poco frecuente es aquella cuya prevalencia en la población es igual o inferior a una en dos mil personas, referida a la situación epidemiológica nacional. Los medicamentos destinados a estas enfermedades se los conoce como medicamentos huérfanos.
- c) El LH y el LACGs son enfermedades serias con riesgo de muerte y/o invalidez grave, con alguna de las siguientes características:
- Enfermedades crónicas, debilitantes para las cuales no existen tratamientos disponibles efectivos o que sean de alguna manera inadecuados.
 - Enfermedades severas o con riesgo de muerte para las cuales no existen tratamientos disponibles efectivos o que sean de alguna manera inadecuados.
 - La aparición durante el tratamiento de una enfermedad de una resistencia ampliada (refratariedad) a los tratamientos con los agentes actualmente disponibles.
 - La aparición de una nueva enfermedad que posea efectos severos o riesgo de muerte y para la cual no existan tratamientos disponibles efectivos o que sean de alguna manera inadecuados.

Los medicamentos destinados al tratamiento de estas enfermedades se los conoce como medicamentos huérfanos.

- d) Adcetris es un medicamento nuevo para el tratamiento del linfoma de Hodgkin (LH) y el linfoma anaplásico de células grandes (LACGs). Su médico le ha recetado Adcetris luego de varios tratamientos previos. Adcetris, brentuximab vedotin es un anticuerpo conjugado compuesto de un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD30 (presente en las células malignas del LH y del LACG), enlazado a un agente citotóxico, la monometil auristatina E (MMAE).

La actividad biológica de Adcetris surge de un proceso en varios pasos. ADCETRIS es un anticuerpo conjugado (AcC) que entrega un agente antineoplásico que produce selectivamente la muerte de células tumorales que expresan CD30.

Dra. CARLA AMIGO
Abogada Legal
Takeda Farmas S.A.

TAKEDA FARMAS S.A.
BO. VASO

8722



En un estudio fase II multicéntrico de 102 pacientes con LH en recaída o refractario posterior a Trasplante Autólogo de Células Madre (TACM) o altas dosis de quimioterapia, Adcetris indujo respuestas objetivas y remisiones completas (RC) en 75 y 35% de los pacientes, respectivamente, con un seguimiento de más de 1.5 años. La sobrevida libre de progresión (SLP) para todos los pacientes y la duración de respuesta media para aquellos con RC fueron de 5.6 y 20.5 meses, respectivamente. En los pacientes con LACGs, 86% de los pacientes tratados con Adcetris tuvieron una respuesta con 59% con remisión completa

- e) Las indicaciones de Adcetris son
 - Tratamiento de pacientes adultos con linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ en recaída o refractario
 - 1. Después de trasplante autólogo de células madre o
 - 2. de al menos dos tratamientos previos cuando el trasplante autólogo de células madre o la poliquimioterapia no es una opción terapéutica.

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

La dosis recomendada es de 1.8 mg/kg, administrados en forma de infusión intravenosa a lo largo de 30 minutos cada 3 semanas.


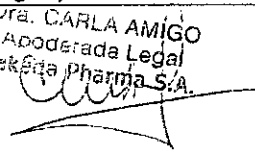
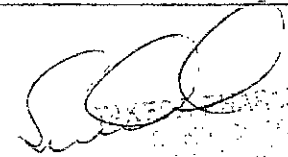
Si el paciente pesa más de 100 kg, la dosis debe calcularse usando un peso de 100 kg.

El tratamiento debe ser continuado hasta que no haya progresión de la enfermedad.

Los pacientes que logren enfermedad estable o mejoría deben recibir un mínimo de 8 ciclos y hasta 16 ciclos (aproximadamente 1 año)

- f) La alternativa a recibir Adcetris es recibir nuevamente quimioterapia. Previo al desarrollo de Adcetris no existían recomendaciones para el tratamiento del LH y del LACGs en pacientes recaídos o refractarios. Se utilizaban distintos esquemas de quimioterapia convencional sin mayores resultados.
- g) El medicamento huérfano Adcetris está aprobado por la autoridad sanitaria y tiene una relación beneficio/riesgo favorable para todos los pacientes para los cuales está indicado, pero por estar dirigido a una enfermedad poco frecuente /seria con riesgo de muerte se requiere generar más datos de seguridad y eficacia. Para ello el laboratorio debe implementar un Plan de Monitoreo de eficacia, efectividad y seguridad del medicamento durante su comercialización para continuar evaluando la relación beneficio / riesgo del tratamiento.
- h) Para ello, mediante la firma de este consentimiento informado, usted autoriza compartir su información médica obtenida por su médico, con Takeda Pharma y la ANMAT. El manejo de la información médica obtenida se realizará de acuerdo a la legislación argentina sobre protección de datos personales (ley 25326) y conforme a lo establecido en la ley de derechos del paciente, historia clínica y consentimiento informado (ley 26529, artículo 2)
- i) Como todos los medicamentos, Adcetris puede tener algunos efectos secundarios, que no en todos los pacientes se presentan.

Grupo Sistémico	Reacciones Adversas
Infecciones e infestaciones	
Muy frecuentes:	Infección
Frecuentes	Infecciones del tracto respiratorio superior, herpes zoster, neumonía.
Poco frecuentes	Candidiasis oral, neumonía por Pneumocystis jiroveci, bacteriemia estafilocócica.
Frecuencia no conocida	Leucoencefalopatía multifocal progresiva (cuadro cerebral grave producido por un virus)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	


 Dra. CARLA AMIGO
 Apoderada Legal
 Takeda Pharma S.A.



8722



Muy frecuentes:	Neutropenia (disminución del recuento de glóbulos blancos)
Frecuentes:	Anemia, Trombocitopenia (disminución del recuento de plaquetas)
Frecuencia no conocida	Neutropenia febril
Trastornos del sistema inmunológico	
Frecuencia no conocida	Reacción anafiláctica (reacción alérgica generalizada grave)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes:	Hiper glucemia
Poco frecuentes	Síndrome de lisis tumoral (fiebre, escalofríos)
Trastornos del sistema nervioso	
Muy frecuentes:	Neuropatía periférica sensorial (trastornos de la sensibilidad en miembros superiores o inferiores)
Frecuentes:	Neuropatía periférica motora (trastornos de la motricidad periférica) mareos
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Frecuentes:	Tos, disnea (falta de aire)
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes:	Diarrea, náusea, vómito
Frecuentes:	Estreñimiento
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Muy frecuentes:	Alopecia (caída del cabello), picazón
Frecuentes:	Erupción cutánea
Poco frecuentes:	Síndrome de Stevens-Johnson (reacción alérgica en piel generalizada grave)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Muy frecuentes:	Mialgia (dolores musculares)
Frecuentes:	Dolores articulares, dolor de espalda
Trastornos generales y alteraciones del lugar de administración	
Muy frecuentes:	Fatiga, fiebre, reacciones relacionadas a la infusión ^b .
Frecuentes:	Escalofríos

La mayoría de estos efectos son reversibles con la suspensión del tratamiento y con la administración de medicación adecuada.

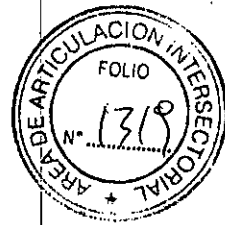
Por la administración de Adcetris, usted deberá realizar una revisión clínica mensual: análisis de sangre para evaluar el recuento de glóbulos rojos, glóbulos blancos y plaquetas, el funcionamiento hepático, el funcionamiento del riñón; tomografía por emisión de positrones luego de 3 ciclos (para evaluar respuesta al tratamiento), Rx de tórax y tomografía computarizada de la zona afectada para evaluar evolución.

h) En caso de no aceptar el tratamiento, usted recibirá el mejor tratamiento alternativo disponible.

Dr. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.

TAKEDA PHARMA S.A.
SONY ENTEN
DIRECCIÓN TÉCNICA

8722



A completar y firmar

El abajo firmante, Sr /Sra..... DNI N°..... de..... años de edad, dice que:

1-Acepta su participación voluntaria en el Plan de monitoreo de Eficacia, efectividad y seguridad de Adcetris, que tiene por finalidad permitir la utilización, en condiciones seguras, de dicho medicamento.

2-El presente plan ha sido autorizado por la ANMAT por disposición número.....

3-He leído y comprendido la información sobre Adcetris explicada en este consentimiento informado y he tenido la oportunidad de efectuar preguntas y las mismas han sido respondidas.

4-Entiende que deberá realizar controles clínicos periódicos, así como análisis de sangre, radiografías y tomografía computada y por emisión de positrones.

5-Ha sido informado que el Dr..... se constituye en responsable de las obligaciones que dentro del programa le competen a partir de la fecha de inicio de tratamiento.

6-Comprende que al firmar este consentimiento informado autoriza a sus médicos tratantes a brindar información sanitaria vinculada a su salud a Takeda Pharma y a las autoridades regulatorias locales, ANMAT.

7-Comprende que la información sanitaria vinculada a su salud se refiere a información sobre su estado de salud, los estudios y tratamientos que fueren menester realizarle y la previsible evolución, riesgos, complicaciones o secuelas de los mismos; que dicha información se guardará en sistemas de archivo manual y computarizado, aunque no lo identificará su nombre.

8-Autoriza a que sus datos de salud (sin identificación filiatoria alguna) sean recolectados y procesados (de acuerdo a la ley 25632 y la ley 25629) con fines de cumplimentar el plan de monitoreo de eficacia, efectividad y seguridad requerido por la ANMAT.

9-Que se ha notificado que la firma del presente consentimiento resulta indispensable para cumplimentar los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

10-Ha sido informado que su participación en el presente plan de monitoreo es voluntaria, pudiendo retirarse en cualquier momento sin que ello le genere perjuicio o penalidad alguna y sin que ello implique un cambio en la calidad de atención.

Se firma el presente en..... a los..... días del mes de de.....

Paciente o Representante legal	Testigo	Médico
.....
Firma	Firma	Firma
.....
Aclaración	Aclaración	Aclaración
.....
Documento	Documento	Documento

Dr. CARLA AMIGO
Apoderada Legal
Takeda Pharma S.A.