

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500mg**

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

GRUPO FARMACOTERAPÉUTICO: Agente antineoplásico

Cada frasco ampolla contiene: Belinostat 500 mg

Excipiente: L-Arginina

1 INDICACIONES Y USO

Beleodaq está indicado para el tratamiento de pacientes con linfoma **periférico** de células T recurrente o refractario (PTCL). **La aprobación continua de esta indicación puede estar supeditada a la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos de confirmación.**

2 POSOLOGÍA Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información de dosis

La dosis recomendada de Beleodaq es de 1.000 mg/m² administrados durante 30 minutos por infusión intravenosa una vez por día en los días de 1 a 5 en un ciclo de 21 días. Los ciclos se pueden repetir cada 21 días hasta la progresión de la enfermedad o hasta una toxicidad inaceptable.

2.2 Modificación de dosis en caso de toxicidades hematológicas y no hematológicas

La tabla 1 muestra las modificaciones recomendadas de la dosis de Beleodaq en caso de toxicidades hematológicas y no hematológicas. Se debe ajustar la dosis para la trombocitopenia y la neutropenia según los recuentos nadir (valores más bajos) de plaquetas y recuentos nadir absolutos de neutrófilos en el ciclo precedente a la terapia.

- Los recuentos absolutos de neutrófilos (RAN) deben ser más altos o iguales a $1,0 \times 10^9/L$ y los recuentos de plaquetas deben ser mayores o iguales a $50 \times 10^9/L$ antes del comienzo de cada ciclo y antes de reanudar el tratamiento después de un caso de toxicidad. Reanude el tratamiento con Beleodaq de acuerdo con las directrices descritas en la tabla 1 abajo. Discontinúe Beleodaq en el caso de pacientes con recurrentes RAN nadir inferior a $0,5 \times 10^9/L$ y/o recuentos plaquetarios nadir inferiores a $25 \times 10^9/L$ después de dos reducciones de dosis.
- Otras toxicidades no deben superar el nivel 2 de la escala de toxicidad NCI-CTCAE antes de reanudar el tratamiento.

Observe los recuentos sanguíneos completos al principio y semanalmente. Realice pruebas séricas químicas, incluyendo funciones renales y hepáticas antes del inicio de la primera dosis de cada ciclo.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500mg**

Tabla 1: Modificaciones para toxicidades hematológicas y no hematológicas

	Modificación de dosis
Modificación de dosis debida a toxicidad hematológica	
Recuento plaquetario $\geq 25 \times 10^9/L$ y nadir ANC $\geq 0,5 \times 10^9/L$	Sin cambios
Nadir RAN=ANC $< 0,5 \times 10^9/L$ (cualquier recuento plaquetario)	Disminución de dosis de un 25% (750 mg/m ²)
Recuento plaquetario $< 25 \times 10^9/L$ (cualquier nadir RAN=ANC)	
Modificación de dosis debida a toxicidades no hematológicas	
Cualquier reacción adversa ^a de nivel CTCAE 3 o 4	Disminución de la dosis de un 25% (750 mg/m ²)
Recurrencia de los niveles de CTCAE 3 o 4 de reacción adversa después de dos reducciones de dosis	Descontinuar Beleodaq

^aEn caso de náusea, vómito y diarrea solo se modifica la dosis si los síntomas persisten más de 7 días con terapia de apoyo.

2.3 Pacientes con actividad UGT1A1 reducida

Reduzca la primera dosis de Beleodaq hasta 750 mg/m² en el caso de pacientes homocigóticos en el alelo UGT1A1*28 [véase Farmacología Clínica (11,5)].

2.4 Precauciones de preparación y administración

Al igual que con otros agentes anticancerígenos potencialmente citotóxicos, se debe tener cuidado del ejercicio en el manejo y preparación de soluciones preparadas con Beleodaq.

2.5 Instrucciones de reconstitución e infusión

A) Reconstituya asépticamente cada vial de Beleodaq mediante la adición de 9 mL de agua estéril para inyección, USP, en el vial Beleodaq con una jeringa adecuada para lograr una concentración de 50 mg de belinostat por mL. Agite el contenido del vial hasta que no haya partículas visibles en la solución resultante.

B) Extraiga asépticamente el volumen necesario para la dosis requerida (basada en la concentración de 50 mg/mL y la BSA del paciente [m²]) y transfiera a una bolsa de infusión que contenga 250 mL de cloruro de sodio al 0,9% para inyectar.

C) Inspeccione visualmente la solución en busca de partículas. No utilice si se observa turbidez o partículas.

D) Conecte la bolsa de infusión que contiene la solución del fármaco a un set de infusión con un filtro en línea de 0,22 μ m para la administración.

E) Infunda por vía intravenosa durante 30 minutos. Si hay dolor en el sitio de infusión u otros síntomas potencialmente atribuibles a la infusión, el tiempo de infusión puede extenderse hasta 45 minutos.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCIONABLE 500mg**

3 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Para inyección: 500 mg, polvo liofilizado en un vial de un solo uso para reconstitución

4 CONTRAINDICACIONES

Ninguna

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**5.1 Toxicidad Hematológica**

Beleodaq puede causar trombocitopenia, leucopenia (neutropenia y linfopenia) y/o anemia; monitoree los recuentos sanguíneos semanalmente durante el tratamiento y modifique la dosis según sea necesario [vea Posología y Administración (2.3) y Reacciones Adversas (6.1)].

5.2 Infecciones

Se han producido infecciones graves y algunas veces mortales, incluyendo neumonía y sepsis, con Beleodaq. No administre Beleodaq a pacientes con una infección activa. Los pacientes con un historial de quimioterapia extensiva o intensiva pueden estar en mayor riesgo de infecciones potencialmente mortales [vea Reacciones Adversas (6.1)].

5.3 Hepatotoxicidad

Beleodaq puede causar hepatotoxicidad fatal y alteraciones en la función hepática [vea Reacciones Adversas (6.1)]. Monitoree las pruebas de función hepática antes del tratamiento y antes del comienzo de cada ciclo. Interrumpa o ajuste la dosis hasta la recuperación, o discontinúe permanentemente Beleodaq basado en la gravedad de la toxicidad hepática [vea Posología y Administración (2.2)].

5.4 Síndrome de lisis tumoral

El síndrome de lisis tumoral se ha producido en pacientes tratados con Beleodaq en el ensayo clínico de pacientes con PTCL recurrente o refractaria [vea estudios clínicos (13)]. Vigile a los pacientes con enfermedad en estadio avanzado y/o carga tumoral alta y tome las precauciones apropiadas [vea Reacciones Adversas (6.1)].

5.5 Toxicidad gastrointestinal

Las náuseas, vómitos y diarrea ocurren con Beleodaq [vea Reacciones Adversas (6.1)] y pueden requerir el uso de medicamentos antieméticos y antidiarreicos.

5.6 Toxicidad embriofetal

Beleodaq puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Beleodaq puede causar teratogenicidad y/o letalidad embrio-fetal porque es genotóxico y se dirige a células que se dividen activamente [vea Toxicología No Clínica (12.1)]. Las mujeres en edad fértil deben ser

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500mg**

advertidas para evitar el embarazo mientras reciben Beleodaq. Si se usa este medicamento durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser informada de un posible riesgo para el feto [vea Uso en Poblaciones Específicas (8.1)].

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se describen con más detalle en otras secciones de la información de prescripción.

- Toxicidad hematológica [vea Advertencias y Precauciones (5.1)]
- Infección [vea Advertencias y Precauciones (5.2)]
- Hepatotoxicidad [vea Advertencias y Precauciones (5.3)]
- Síndrome de lisis tumoral [vea Advertencias y Precauciones (5.4)]
- Toxicidad gastrointestinal [vea Advertencias y Precauciones (5.5)]

Las reacciones adversas más frecuentes observadas en el ensayo de pacientes con PTCL recurrente o refractaria tratadas con Beleodaq fueron náuseas, fatiga, pirexia, anemia y vómitos [véase Estudios Clínicos (13)].

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diversas, las tasas de reacción adversa observadas en los ensayos clínicos de Beleodaq pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Reacciones adversas en pacientes con linfoma de células T periférico

La seguridad de Beleodaq se evaluó en 129 pacientes con PTCL en recaída o refractario en el ensayo clínico de brazo único en el que se administró Beleodaq a una dosis de 1.000 mg / m² administrada durante 30 minutos por infusión IV una vez al día en los días 1-5 de un ciclo de 21 días [vea Estudios Clínicos (13)]. La duración media del tratamiento fue de 2 ciclos (rango 1 - 33 ciclos).

Las reacciones adversas más comunes observadas en el ensayo de pacientes con PTCL recurrente o refractario tratados con Beleodaq fueron náuseas, fatiga, pirexia, anemia y vómitos [vea Estudios Clínicos (13)]. La Tabla 2 resume las reacciones adversas independientemente de la causalidad del ensayo en pacientes con PTCL recurrente o refractario.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500mg**

Tabla 2: Reacciones adversas que ocurren en $\geq 10\%$ de los pacientes según el período y la gravedad preferidos en pacientes con PTCL recurrente o refractario (NCI-CTC Grado 1-4)

Términos Preferidos MedDRA	Porcentaje de Pacientes (%) (N=129)	
	Todos los grados	Grado 3 ó 4
Todas las reacciones adversas	97	61
Náusea	42	1
Fatiga	37	5
Pirexia	35	2
Anemia	32	11
Vómito	29	1
Constipación	23	1
Diarrea	23	2
Disnea	22	6
Rash	20	1
Edema Periférico	20	0
Tos	19	0
Trombocitopenia	16	7
Prurito	16	3
Escalofrío	16	1
Lactato deshidrogenasa sanguínea aumentada	16	2
Disminución del apetito	15	2
Dolor de cabeza	15	0
Dolor en el sitio de la infusión	14	0
Hipopotasemia	12	4
QT largo	11	4
Dolor abdominal	11	1
Hipotensión	10	3
Flebitis	10	1
Mareo	10	0

Nota: Las reacciones adversas se enumeran por orden de incidencia en la categoría "Todos los grados" primero, luego por incidencia en la categoría

"Grado 3 ó 4"; MedDRA = Diccionario Médico para Actividades Regulatorias; gravedad medida por el Instituto Nacional del Cáncer Criterios Terminológicos Comunes para Eventos Adversos (NCI-CTCAE) versión 3.0

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECCIONABLE 500mg**

Reacciones adversas graves: Sesenta y un pacientes (47,3%) experimentaron reacciones adversas graves mientras tomaban Beleodaq o dentro de los 30 días posteriores a la última dosis de Beleodaq. Las reacciones adversas graves más frecuentes (> 2%) fueron neumonía, pirexia, infección, anemia, aumento de la creatinina, trombocitopenia y falla multiorgánica. En el ensayo se informó una muerte asociada con insuficiencia hepática relacionada con el tratamiento.

Un paciente con hiperuricemia basal y enfermedad voluminosa experimentó síndrome de lisis tumoral de Grado 4 durante el primer ciclo de tratamiento y murió debido a insuficiencia multiorgánica. Una muerte relacionada con el tratamiento de la fibrilación ventricular se informó en otro ensayo clínico de monoterapia con Beleodaq. El análisis de ECG no identificó la prolongación de QTc.

Discontinuaciones debidas a reacciones adversas: Veinticinco pacientes (19,4%) interrumpieron el tratamiento con Beleodaq debido a reacciones adversas. Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia como causa de interrupción del tratamiento incluyeron anemia, neutropenia febril, fatiga y falla multiorgánica.

Modificaciones de dosis debidas a reacciones adversas: En el ensayo, se produjeron ajustes de dosis debidos a reacciones adversas en el 12% de los pacientes tratados con Beleodaq.

7 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

7.1 Inhibidores de UGT1A1

Belinostat principalmente se metaboliza por UGT1A1. Evite la administración concomitante de Beleodaq con fuertes inhibidores de la UGT1A1 [véase Farmacología Clínica (11.3)].

7.2 Warfarina

La coadministración de Beleodaq y warfarina no dio lugar a ningún aumento clínicamente relevante de la exposición plasmática de la warfarina-R o de la S-warfarina que requiriera un ajuste de la dosis [véase Farmacología Clínica (11.3)].

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Categoría D del Embarazo [vea Advertencias y Precauciones (5.6)].

Resumen del riesgo

Beleodaq puede causar teratogenicidad y/o letalidad embrio-fetal porque es un fármaco genotóxico y se dirige a células que se dividen activamente [vea Toxicología No Clínica (12.1)]. Las mujeres deben evitar el embarazo mientras reciben Beleodaq. Si este medicamento se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras toma este medicamento, la paciente debe ser informada de posibles riesgos para el feto.

Datos en animales

No se han llevado a cabo estudios de toxicidad animal reproductiva y de desarrollo con belinostat.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500mg**

8.2 Madres lactantes

No se sabe si el belinostat se excreta en la leche humana. Debido a que muchos fármacos se excretan en la leche humana y debido a la posibilidad de reacciones adversas graves en lactantes con Beleodaq, se debe tomar una decisión sobre si suspender la lactancia o discontinuar el **fármaco** teniendo en cuenta la importancia del **medicamento** para la madre.

8.3 Uso pediátrico

Los pacientes pediátricos no fueron incluidos en los ensayos clínicos. No se ha establecido la seguridad y eficacia de Beleodaq en pacientes pediátricos.

8.4 Uso geriátrico

En el ensayo con brazo único, el 48% de los pacientes (n = 62) eran ≥ 65 años y el 10% de los pacientes (n = 13) eran ≥ 75 años [vea Estudios Clínicos (14)]. La edad mediana de la población de prueba fue de 63 años. Los pacientes ≥ 65 años tuvieron una mayor tasa de respuesta al tratamiento Beleodaq comparado con los pacientes <65 años (36% versus 16%) mientras que no se observaron diferencias significativas en la tasa de respuesta entre los pacientes ≥ 75 años y los <75 años. No se observaron diferencias clínicamente significativas en las reacciones adversas graves en pacientes basados en la edad (<65 años en comparación con ≥ 65 años o <75 años en comparación con ≥ 75 años).

8.5 Uso en pacientes con insuficiencia hepática

Belinostat se metaboliza en el hígado y se espera que el deterioro hepático aumente la exposición al belinostat. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave (bilirrubina total $> 1,5$ x límite superior de la normalidad) fueron excluidos de los ensayos clínicos.

No hay datos suficientes para recomendar una dosis de Beleodaq en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave [vea Farmacología Clínica (11.3)].

8.6 Uso en pacientes con insuficiencia renal

Aproximadamente el 40% de la dosis de belinostat se excreta por vía renal, principalmente como metabolitos. La exposición a Belinostat no se altera en pacientes con depuración de creatinina (CLCr) > 39 mL/min. No hay datos suficientes para recomendar una dosis de Beleodaq en pacientes con CLCr ≤ 39 mL/min. [Véase Farmacología Clínica (11.3)].

9 SOBREDOSIFICACIÓN

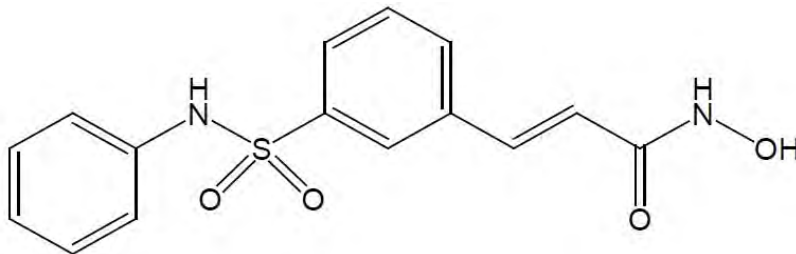
No hay información específica disponible sobre el tratamiento de la sobredosificación de Beleodaq. No hay antídoto para Beleodaq y no se sabe si Beleodaq es dializable. Si ocurre una sobredosis, deben tomarse medidas generales de apoyo según lo considere necesario el médico tratante. La semivida de eliminación del belinostat es de 1,1 horas [véase Farmacología Clínica (11.3)].

10 DESCRIPCIÓN

Beleodaq es un inhibidor de la histona deacetilasa con una estructura de sulfonamida-hidroxamida. El nombre químico del belinostat es (2E) -N-hidroxi-3- [3- (fenilsulfamoil) fenil] prop-2-enamida.

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500mg

La fórmula estructural es la siguiente:



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

Belinostat es un polvo de color blanco a blanquecino. Es ligeramente soluble en agua destilada (0,14 mg/ mL) y polietilenglicol 400 (aproximadamente 1,5 mg/mL), y es libremente soluble en etanol (> 200 mg/ mL). Los valores de pKa son 7,87 y 8,71 por potenciometría y 7,86 y 8,59 por UV.

Beleodaq (belinostat) para inyección se suministra como un polvo amarillo estéril liofilizado que contiene 500 mg de belinostat como ingrediente activo. Cada vial también contiene 1000 mg de L-Arginina, USP como ingrediente inactivo. El fármaco se suministra en un frasco de vidrio transparente de 30 mL de un solo uso con un tapón recubierto y un sello ajustado de aluminio con tapa "flip-off". Beleodaq se destina a la administración intravenosa después de la reconstitución con 9 mL de agua estéril para inyección, y la solución reconstituida se diluye adicionalmente con 250 mL de cloruro sódico estéril para inyección al 0,9% antes de la infusión [vea Posología y Administración (2)].

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de acción

Beleodaq es un inhibidor de la histona deacetilasa (HDAC). Las HDAC catalizan la eliminación de los grupos acetilo de los residuos de lisina de las histonas y algunas proteínas no histonas. *In vitro*, el belinostat causó la acumulación de histonas acetiladas y otras proteínas, induciendo la detención del ciclo celular y/o la apoptosis de algunas células transformadas. Belinostat muestra citotoxicidad preferencial hacia las células tumorales en comparación con las células normales. Belinostat inhibió la actividad enzimática de histona deacetilasa a concentraciones nanomolares (<250 nM).

11.2 Farmacodinamia

Electrofisiología cardíaca.

Se han realizado múltiples ensayos clínicos con Beleodaq, en muchos de los cuales se recopilaron y analizaron datos de ECG por un laboratorio central. El análisis de ECG clínico y los datos de concentración plasmática de belinostat no demostraron ningún efecto significativo de Beleodaq sobre la repolarización cardíaca. Ninguno de los ensayos mostró ningún cambio clínicamente relevante causado por Beleodaq en la frecuencia cardíaca, la duración del PR o la duración del QRS como

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500mg

medidas de estado autonómico, conducción atrioventricular o despolarización; No hubo casos de Torsades de Pointes.

11.3 Farmacocinética

Las características farmacocinéticas del belinostat se analizaron a partir de datos agrupados de estudios clínicos de fase 1/2 que usaron dosis de belinostat de 150 a 1200 mg/m². La depuración plasmática media total y la vida media de eliminación fueron 1240 mL/min y 1,1 horas, respectivamente. La depuración total se aproxima al flujo sanguíneo hepático medio (1500 mL/min), lo que sugiere una alta extracción hepática (la depuración depende del flujo).

Distribución. El volumen medio de distribución del belinostat se aproxima al agua corporal total, lo que indica que el belinostat tiene una distribución limitada del tejido corporal. Estudios de plasma in vitro han demostrado que entre un 92,9% y un 95,8% de belinostat está unido a la proteína en un ensayo de diálisis de equilibrio, e independiente de las concentraciones plasmáticas de belinostat de 500 a 25.000 ng/mL.

Metabolismo. El Belinostat es principalmente metabolizado por la UGT1A1 hepática. Se espera que los inhibidores de UGT1A1 fuertes aumenten la exposición al belinostat. Belinostat también experimenta metabolismo hepático por las enzimas CYP2A6, CYP2C9, y CYP3A4 para formar belinostat amida y ácido belinostat. No se conocen las enzimas responsables de la formación de metil belinostat y ácido 3- (anilinosulfonil) -benzencarboxílico, (3-ASBA).

Excreción.

El belinostat se elimina predominantemente a través del metabolismo con menos del 2% de la dosis recuperada sin cambios en la orina. Generalmente, los principales metabolitos humanos (metil belinostat, belinostat amida, belinostat ácido, belinostat glucurónido y 3-ASBA) se excretan en la orina dentro de las primeras 24 horas después de la administración de la dosis. Los metabolitos 3-ASBA y belinostat glucurónido representaron las mayores fracciones de la dosis de belinostat excretada en la orina (4,61% y 30,5%, respectivamente).

Interacciones medicamentosas.

Los estudios in vitro mostraron que el belinostat y sus metabolitos (entre ellos el belinostat glucurónido, belinostat amida, metil belinostat) inhibían las actividades metabólicas de CYP2C8 y CYP2C9. Otros metabolitos (3-ASBA y ácido belinostat) inhibieron CYP2C8.

En pacientes con cáncer, la coadministración de Beleodaq (1.000 mg / m²) y warfarina (5 mg), un sustrato conocido de CYP2C9, no aumentó el AUC o la C_{max} de la R-S-warfarina. El Belinostat es probablemente un sustrato de glicoproteína (P-gp) pero es poco probable que inhiba la P-gp.

11.4 Farmacogenómica

La actividad de UGT1A1 se reduce en individuos con polimorfismos genéticos que conducen a una actividad enzimática reducida tal como el polimorfismo UGT1A1* 28. Aproximadamente el 20% de la población negra, el 10% de la población blanca y el 2% de la población asiática son homocigotos

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500mg**

para el alelo UGT1A1* 28. Los alelos de función reducida adicionales pueden ser más frecuentes en poblaciones específicas.

Debido a que el belinostat es principalmente (80-90%) metabolizado por UGT1A1, la depuración del belinostat podría disminuir en pacientes con actividad UGT1A1 reducida (por ejemplo, pacientes con alelo UGT1A1 * 28). Reduzca la dosis inicial de Beleodaq a 750 mg / m² en pacientes que se sabe que son homocigóticos para el alelo UGT1A1 * 28 para minimizar las toxicidades limitantes de la dosis.

12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con belinostat.

Belinostat fue genotóxico en una prueba de mutación reversa bacteriana (ensayo de Ames), en un ensayo de mutagénesis de células de linfoma de ratón in vitro y en un ensayo in vivo de micronúcleo de rata.

Beleodaq puede afectar la fertilidad masculina. No se realizaron estudios de fertilidad usando belinostat. Sin embargo, los efectos del belinostat en los órganos reproductivos masculinos observados durante el estudio toxicológico del perro de dosis repetidas de 24 semanas incluyeron pesos reducidos de órganos de los testículos/epidídimos que se correlacionaron con un retraso en la maduración testicular.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

Linfoma de células T periférico recidivado o refractario (PTCL).

En un ensayo internacional de un solo brazo, no aleatorio, abierto, realizado en 62 centros, 129 pacientes con PTCL recurrente o refractario fueron tratados con Beleodaq 1,000 mg / m² administrados durante 30 minutos vía infusión IV una vez al día en los días 1-5 de un ciclo de 21 días. Hubo 120 pacientes que habían histológicamente confirmado PTCL por la revisión central evaluable para la eficacia. Los pacientes fueron tratados con ciclos repetidos cada tres semanas hasta progresión de la enfermedad o toxicidad inaceptable.

El criterio de valoración primario de la eficacia fue la tasa de respuesta (respuesta completa y respuesta parcial) evaluada por un comité de revisión independiente (IRC, por sus siglas en inglés) utilizando los Criterios del Taller Internacional (IWC por sus siglas en inglés) (Cheson 2007). El criterio clave de eficacia secundaria fue la duración de la respuesta. Las evaluaciones de la respuesta se evaluaron cada 6 semanas durante los primeros 12 meses y luego cada 12 semanas hasta 2 años desde el inicio del tratamiento del estudio. La duración de la respuesta se midió desde el primer día de la respuesta documentada a la progresión de la enfermedad o la muerte. La respuesta y la progresión de la enfermedad fueron evaluadas por el IRC utilizando los criterios del IWC.

La Tabla 3 resume las características demográficas y de enfermedad basales de la población del estudio, que fueron evaluables para la eficacia.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500mg**

Tabla 3: Características basales del paciente (población de PTCL)

Características	Pacientes evaluables (N=120)
Edad (años) Media (rango)	64.0 (29-81)
Sexo, %	
Masculino	52
Femenino	48
Raza, %	
Blanco	88
Negro	6
Asiático	3
Latino	3
Otro	2
Subtipo PTCL basado en el diagnóstico central, %	
PTCL no especificado (NOS)	64
Linfoma de células T angioinmunoblástico (AITL)	18
ALK-1 linfoma anaplásico de células grandes negativas (ALCL)	11
Otro	7
Recuento de plaquetas basales, %	
≥100,000/μL	83
<100,000/μL	17
Estado de rendimiento de ECOG, %	
0	34
1	43
2	22
3	1
Tiempo mediano (meses) de diagnóstico inicial de PTCL (rango)	12.0 (2.6 – 266.4)
Número medio de terapias sistémicas anteriores (rango)	2.0 (1-8)

En todos los pacientes evaluables (N = 120) tratados con Beleodaq, la tasa de respuesta global por revisión central utilizando IWC fue 25,8% (n = 31) (Tabla 4) con tasas de 23,4% para PTCL, NOS y 45,5% para AITL; dos subtipos más grandes matriculados.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500mg**

Tabla 4: Análisis de Respuesta por Evaluación Central usando IWC en Pacientes con PTCL Recurrente o Refractario

Tasa de Respuesta	Pacientes Evaluables (N=120)	
	n (%)	(95% CI)
CR+PR	31 (25.8)	18.3-34.6
CR	13 (10.8)	5.9-17.8
PR	18 (15.0)	9.1 – 22.7

CI = intervalo de confianza, CR = respuesta completa, PR = respuesta parcial

La duración media de la respuesta basada en la primera fecha de respuesta a la progresión de la enfermedad o la muerte fue de 8,4 meses (CI del 95%: 4,5-29,4). De los respondedores, el tiempo medio de respuesta fue de 5,6 semanas (rango de 4,3 a 50,4 semanas). Nueve pacientes (7,5%) fueron capaces de proceder a un trasplante de células madre después del tratamiento con Beleodaq.

14 CÓMO SE SUMINISTRA/ALMACENAMIENTO Y MANEJO

14.1 Cómo se suministra

Beleodaq (belinostat) para inyección se suministra en cajas de un solo vial; cada vial transparente de 30 mL contiene polvo estéril y liofilizado equivalente a 500 mg de belinostat.

Caja individual de Beleodaq 30 mL de un solo uso vial que contiene 500 mg de belinostat.

14.2 Almacenamiento y manejo

Almacene Beleodaq (belinostat) para inyección a temperatura ambiente a **no más de 25°C**. Conserve en el embalaje original hasta su uso.

“Todo medicamento debe conservarse fuera del alcance de los niños”.

15 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO DEL PACIENTE

Los médicos deben discutir el Folleto de Información al Paciente con los pacientes antes del tratamiento con Beleodaq. Instruya a los pacientes a leer cuidadosamente el Folleto de Información al Paciente.

Aconseje al paciente o al cuidador que lea el folleto de Paciente.

Aconsejen a los pacientes o a sus cuidadores que:

- Informen cuando presenten síntomas de náuseas, vómitos y diarrea para que se puedan administrar fármacos antieméticos y antidiarreicos apropiados [vea Advertencias y Precauciones (5.5)].
- Informen cuando presenten cualquier síntoma de trombocitopenia, leucopenia (neutropenia y linfopenia) y anemia [vea Advertencias y Precauciones (5.1)].
- Reporten de inmediato síntomas de infección (por ejemplo, pirexia) [vea Advertencias y Precauciones (5.2) y Reacciones Adversas (6.1)].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BELEODAQ LIOFILIZADO PARA SOLUCIÓN
INYECTABLE 500mg**

- Del riesgo potencial para el feto y para las mujeres de evitar el embarazo mientras reciben Beleodaq [vea Advertencias y Precauciones (5.6)].
- Comprendan la importancia de monitorear las anomalías de las pruebas de función hepática e informen inmediatamente los posibles síntomas de lesión hepática [ver Posología y Administración (2.2) y Advertencias y Precauciones (5.3)].

Fabricado por Cenexi-Laboratoires Thiessen S.A., Rue de la papyree, 2-6, Braine L'Alleud 1420 Bélgica.

Bajo licencia de Pint Pharma International S.A., Route de Chenaux 9, 1091 Bourg-en-Lavaux, Grandvaux, Suiza.

Importado por Laboratorios Pint-Pharma Chile Spa., Dr. Sotero del Río N°508, oficina 619, Santiago, Chile.

Acondicionado por Inversiones Perilogistics Ltda., Calle Obispo Arturo Espinoza Campos 3280, Macul, Santiago, Chile.

Distribuido por Inversiones Perilogistics Ltda., Rodrigo de Araya 1151, Macul, Santiago, Chile.